

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

АЛИЕВА НИГОРА РУСТАМОВНА

**ЮҚОРИ ИНСОЛЯЦИЯЛИ МИНТАҚАДА
БОЛАЛАРДАГИ ИЧАК КАСАЛЛИКЛАРИДА
Д ВИТАМИНИНИНГ АҲАМИЯТИ**

14.00.09 – Педиатрия

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ДОКТОРЛИК (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2018

Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации

Contents of the abstract of doctoral (DSc) dissertation

Алиева Нигора Рустамовна

Юқори инсоляцияли минтақада болалардаги ичак касалликларида
Д витаминининг аҳамияти..... 3

Алиева Нигора Рустамовна

Роль витамина Д при заболеваниях кишечника
у детей в зоне высокой инсоляции 29

Alieva Nigora Rustamovna

The role of vitamin D in bowel diseases
of children in zones of high insolation..... 55

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 60

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

АЛИЕВА НИГОРА РУСТАМОВНА

**ЮҚОРИ ИНСОЛЯЦИЯЛИ МИНТАҚАДА
БОЛАЛАРДАГИ ИЧАК КАСАЛЛИКЛАРИДА
Д ВИТАМИНИНИНГ АҲАМИЯТИ**

14.00.09 – Педиатрия

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ДОКТОРЛИК (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2018

Докторлик (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.2.DSc/Tib60 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.tashpmi.uz) ҳамда «ZiyoNet» ахборот - таълим тармоғига (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:

Камилова Алтиной Турсунбаевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Шамсиев Фазлитдин Сайфутдинович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Кондратьева Елена Ивановна
тиббиёт фанлари доктори, профессор (Россия Федерацияси)

Сабирова Рихси Абдукадировна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Қозоғистон Республикаси ССВ педиатрия ва болалар хирургияси илмий маркази

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2018 йил «__» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100140, Тошкент шаҳри, Боғишамол кўчаси, 223-уй. Тел./факс: (+99871) - 262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz).

Диссертация билан Тошкент педиатрия тиббиёт институти Ахборот – ресурс марказида танишиш мумкин (____ - сон билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100140, Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, 223 - уй. Тел./Факс: (+99871) 262-33-14).

Диссертация автореферати 2018 йил «__» _____ куни тарқатилди.
(2018 йил «__» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.В. Алимов

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

Э.А. Шамансурова

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

А.М. Шарипов

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

КИРИШ (докторлик (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзунинг долзарблиги ва зарурати. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, Марказий Осиё минтақасида ичак касалликлари педиатриянинг долзарб масалаларидан бири бўлиб, улардан энг оғир ва прогностик салбий касаллик целиакия (Ц) умумий аҳолининг 1%да, сурункали энтероколитдан (СЭ) ер юзидаги 12 дан 34%гача бўлган аҳоли азият чекади. Европа мамлакатлари ва Шимолий Америкада аллергия энтероколитлар (АЭ) 12% болаларда учрайди. Ўзбек олимларининг фикрига кўра, аллергия энтероколитнинг республиканинг турли худудларида учраши 21,7 дан 34,2% гачани ташкил этади.

Жаҳон миқёсида, болалар касалликлари, жумладан болаларда юқори даражада инсоляцияланган минтақаларда ичак касалликлари клиник жиҳатдан оғир кечиши, айниқса кичик ёшдаги болалар орасида учраши, беморлар ҳаёт сифатини пасайиши муҳим тиббий ва ижтимоий муаммолардан бирига айланди. Касалликни ташхислаш ва даволаш бўйича самарадорлигини яхшилайдиган анъанавий ёндашувларни қайта кўриб чиқиш эҳтиёжи ортиб бормоқда. Бу борада, минтақага мансуб витаминлар танқислиги ва етишмовчилигининг клиник юзага келиши хусусиятларини аниқлаш; атроф-муҳит омилларининг ва витаминлар етишмаслигининг болаларнинг жисмоний ривожланишига таъсирини асослаш; витаминлар етишмаслигининг ичак касалликларида овқат ҳазм қилиш тизимига таъсирини исботлаш; болалар ичак касалликларига минераллар алмашинуви ва қалқонсимон олди беши таъсирини аниқлаш; Д витамини миқдори ва bc1-2 , p53 оксиллар гуруҳи таркиби билан ўзаро боғлиқлигини аниқлаш; целиакияли болаларда ўн икки бармоқли ичак шиллиқ қавати морфологик ўзгаришларини аниқлаш муҳим ўрин тутди. Шунингдек, юқори даражада инсоляцияланган минтақаларда ичак касалликларида Д витамин етишмовчилигини ташхислаш, миқдорини аниқлаш ва даволаш чора-тадбирларининг замонавий усулларини ишлаб чиқиш илмий-тадқиқотларнинг устивор йўналиши бўлиб қолмоқда.

Бугунги кунда мамлакатимиз аҳолининг турли қатламлари орасида соматик касалликларни эрта ташхислаш ва асоратларини камайтиришга, айниқса болалар орасида соғлом муҳит яратишга, минтақавий аҳамиятли ҳисобланган ичак касалликларнинг тарқалиши ва олдини олишга қаратилган кенг қамровли ишлар амалга оширилмоқда. 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясида «оила саломатлигини мустаҳкамлаш, оналик ва болаликни муҳофаза қилиш, оналар ва болаларнинг сифатли тиббий хизматдан фойдаланишни кенгайтириш, уларга ихтисослаштирилган ва юқори технологияларга асосланган тиббий ёрдам кўрсатиш, чақалоқлар ва болалар ўлимини камайтириш бўйича комплекс чора-тадбирларни янада кенгроқ амалга ошириш» вазифалари белгиланган. Бундан келиб чиққан ҳолда аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш, юқори даражада инсоляцияланган худудларда болалар ичак касалликларини

олдини олиш, айниқса кичик ёшдаги болаларда кузатиладиган асоратларни камайтириш алоҳида аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2016 йил 2 ноябрдаги ПҚ–2650-сон Қарори билан тасдиқланган «Ўзбекистонда 2016–2020 йилларда оналик ва болаликни муҳофаза қилиш тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2017 йил 7 февралдаги ПҚ-4947-сон Қарори билан тасдиқланган «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси» ва 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон Қарори билан тасдиқланган «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг V. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишларига мувофиқ бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи¹. Юқори даражада инсоляцияланган минтақаларда болалар ичак касалликларида D витаминининг ўрнини аниқлаш, ташхислаш ва даволашнинг янги усуллари ишлаб чиқишга йўналтирилган илмий тадқиқотлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасаларида, жумладан, University of British Columbia (Канада), Zhejiang University (Хитой), Warsaw University (Польша), University of Cincinnati, Stanford University (АҚШ), Harvard Medical School (Буюк Британия), University of Budapest (Венгрия), Simon Fraser University Burnaby Canada (Канада), Chonbuk National University (Жанубий Корея), University Federico II, Naples (Италия), University of Debrecen (Венгрия), Leiden University (Нидерландия), Tel-Aviv University (Исроил), Federal University of Santa Catarina (Бразилия), ФБГУ Болалар саломатлиги илмий маркази ва ФБГУ Озиқлантириш институти, Санкт Петербург давлат педиатрия тиббиёт университети (Россия Федерацияси), Тошкент педиатрия тиббиёт институти ва Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий педиатрия тиббий марказида (Ўзбекистон Республикаси) олиб борилмоқда.

Жаҳонда юқори даражада инсоляцияланган минтақаларда болалар ичак касалликларида D витаминининг ўрнини асослаш, даволаш ва профилактикасига йўналтирилган илмий тадқиқотлар юзасидан қатор, жумладан, қуйидаги илмий натижалар олинган: овқат рациониди D витаминни етишмаслиги яллиғланишга хос пептидларнинг TNF- α , IL-1 β , IL-6, TGF- β , IL-17A и IL-17F шунингдек микробларга қарши REG3 γ нинг ошириши

¹Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи: www.ubc.ca, www.cmm.zju.edu.cn, www.sggw.pl, www.uc.edu, www.med.stanford.edu, www.meded.hms.harvard.edu, www.uni-corvinus.hu, www.sfu.ca, www.en.jbnu.ac.kr, www.unina.it, www.edu.unideb.hu, www.universiteitleiden.nl, www.tau.ac.il, www.ufsc.br, www.gpma.ru, www.tashpmi.uz ва бошқа манбалари асосида амалга оширилган.

исботланган (University of British Columbia, Канада); Д витаминининг етишмаслиги йилнинг баҳор ва киш ойларида кузатилиши, йўғон ичак фаолиятининг пасайиши ва инфекцияон касалликлар сонининг ортиши ва Крон касаллигининг олдини олишига шароит яратиши асосланган (Zhejiang University, Хитой); Д витаминининг етишмаслиги организмнинг минерал гомеостази, яъни суяклар, ичак ва буйраклардаги физиологик ўзгаришларни кучайишига олиб келиши исботланган (Warsaw University, Польша); Д витаминининг етишмаслиги оқибатида инсонларда ўсмалар, юқумли касалликлар, аутоиммун касалликлар, юрак-қон томир ва метаболик касалликлар, нейрокогнитив бузилишлар келиб чиқиши исботланган (Medical University of Vienna, Австрия; University of Helsinki, Филландия; University of California, АҚШ; Leuven Belgium, Бельгия); Д витамини танқислигини олдини олиш ва даволаш мақсадида болаларда Д витамини танқислиги ва етишмовчилигини баҳолаш мезонлари ишлаб чиқилган (Россия дипломдан кейинги таълим университети, Россия).

Бугунги кунда жаҳон миқёсида болаларда юқори даражада инсоляцияланган минтақаларда ичак касалликларида Д витамини етишмовчилигини ташхислаш ва даволашнинг янги усуллари ишлаб чиқиш бўйича қатор, жумладан қуйидаги устувор йўналишларда илмий тадқиқот ишлари олиб борилмоқда: минтақага мансуб витаминлар танқислиги ва етишмовчилигининг клиник юзага келишининг ўзига хослигини, ичак касалликларида овқат ҳазм қилиш тизимига таъсирини исботлаш; минераллар алмашинувининг айрим параметрларини аниқлаш; болаларда ичак касалликларида қалқонсимон олди беши фаоллиги, Д витамини миқдори ва bcl-2, p53 оқсиллар гуруҳи таркиби билан ўзаро боғлиқлигини аниқлаш; целиакияли болаларда ўн икки бармоқли ичак шиллиқ пардасида эпителиаларо лимфоцитларни аниқлаш; Д витамини саплементацияси ва анъанавий даволаш фонида касалликнинг турли кўринишларида ишлаб чиқилган даволаш усуллариининг самарадорлигини такомиллаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Целиакия бўлган катта ёшли беморларда Д витамини ҳолатини аниқлаш ёритиб берилган ягона тадқиқот мавжуд. Олинган маълумотларга кўра, Д витамини миқдори камайиши Ц бўлган 64% эркакларда ва 71% аёлларда кузатилади (Kemppainen T, Kroger H, Janatuinen E, et.al., 1999). Ц бўлган беморларда Д витамини танқислиги туфайли аутоиммун асоратлар ривожланиши кузатилган (Tavakkoli A, Di Giacomo D, Green P, Lebwoh B, 2013). Д витамини танқислиги кўпроқ йўғон ичак яллиғланиши бўлган беморларда аниқланган (Alex Ulitsky, Ashwin N. Ananthakrishnan, Amar Naik, Sue Skaros, Yelena Zadvornova, David G. Binion, and MazenIssa, 2011). Бундан ташқари Д витамини танқислиги сурункали яллиғланиш ичак касаллиги беморларда канцерогенезнинг ошишига олиб келади. Сўнгги йиллар нашрларида организмда Д витаминининг кам миқдорда бўлиши аллергия касалликларни ҳам ўсишига сабаб бўлиши ҳақида ёритилмоқда (Allen K.J., Koplin J.J, Ponsonby A.L., et.al, 2013). Австралиялик олимларнинг аниқлашларича, Д витамини танқислиги ёки етишмовчилиги бўлган болалар Д витамини 50 nmol/Лдан юқори бўлган болаларга қараганда

аллергия ривожланишига мойил бўлишади, бу эса аллергик касалликларни тузатишда Д витамининг аҳамияти ҳақидаги масалани кўтаришга асос бўлади. Шунга қарамасдан, болалардаги турли ичак касалликларининг келиб чиқиши прогнози ва оқимида Д витаминининг ўрни ҳалигача очиқ қолмоқда.

Д витамининг кўплаб касалликлар келиб чиқишидаги аҳамияти ҳақида тушунчаларнинг кенгайиши муносабати билан йил давомида 300 кундан кўпи қуёшли бўлган Ўзбекистонда унинг овқат ҳазм қилиш бузилиши билан боғлиқ бир қатор касалликларга таъсирини аниқлаш зарурати юзага келди, буларга Ц, СЭ ва АЭ киради (Камилова А.Т., Дустмухамедова Д.Х., Хушвақтова З.А, Сыров В.Н, 2013; Камилова А.Т., Арипов А.Н., Ахмедова И.М, Султанходжаева Ш.С., 2017).

Хозирги пайтда болалар орасида ичак касалликларининг сонини ортиши кузатилмоқда. Касаллик ривожланишининг юқори хавфи мавжуд болалар гуруҳларини аниқлаш мақсадида Д витаминининг ўрни ва аҳамиятини аниқлаш йўли билан уларнинг оқибатларини башоратлаш имконини берувчи илмий-тадқиқотлар долзарб ҳисобланади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент педиатрия тиббиёт институти илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ ФЁСС-2 «Болалар ичак касалликларида Д витамини ҳолати, касаллик ташхиси ва жараёнига Д витамини саплементацияси таъсири» (2012-2014йй.) мавзусидаги лойиҳа доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади Д витамини етишмовчилигининг юқори инсоляцияли зоналарда болалар ичак касалликлари клиник кўринишга, кечиши ва прогнозига таъсир механизмларини аниқлаш ҳамда асосланган коррегирловчи даволаш усулларини ишлаб чиқишдан иборатдир.

Тадқиқотнинг вазифалари:

Д витамини танқислиги ва етишмовчилигининг клиник хусусиятларини аниқлаш ва унинг болалар жисмоний ривожланиши ҳамда ичак касалликларида овқат ҳазм қилиш-ташиш конвейери ҳолатига таъсирини баҳолаш;

болалар ичак касалликларида фосфор-кальций алмашинуви айрим кўрсаткичлари ва қалқонсимон олди беши фаоллигини аниқлаш;

целиакияли болаларда Д витамини миқдори ва bcl-2, p53 оқсиллар гуруҳи миқдори, ўн икки бармоқли ичак шиллиқ пардаси эпителиаллараро лимфоцитлари билан ўзаро боғлиқлигини аниқлаш;

Д витамин миқдорини ҳисобга олган ҳолда болаларда ичак касалликларини даволашга мослаштирилган ёндашувни ишлаб чиқиш;

Д витамини саплементацияси ва анъанавий даволаш фонида касалликнинг турли шаклларида ишлаб чиқилган даволаш усуллари самарадорлигини баҳолаш;

болалар сурункали ичак касалликлари рецидивлари муддати ва ремиссияси давомийлигига мослаштирилган даволанишнинг узоқ муддатли натижаларини аниқлаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 160 нафар ичак касалликли, улардан 60 нафари целиакияли, 60 нафари сурункали энтероколитли, 40 нафари аллергик энтероколитли ва 31 нафар амалий соғлом болалар олинди.

Тадқиқотнинг предмети болалар вена қони ва зардоби иммунологик ва иммуногенетик тадқиқотлар учун, ўн икки бармоқли ичак биопсияси намуналари морфологик тадқиқотлар учун ва нажаси копрология тахлили учун олинди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, функционал-инструментал, морфологик, иммуногенетик, иммунологик ва статистик усулларидан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор юқори инсоляция минтақада Д витамини алманишуви ва болалар сурункали ичак касалликларида унинг танқислиги ва етишмовчилигининг клиник кўринишлари аниқланган;

болаларда озуқавий етишмасликка ва ингичка ичагининг овқат ҳазм қилиш фаолиятига Д витамин танқислиги таъсири исботланган;

стимулланган Т-лимфоцит ҳужайралари чўкмаси усти суёқлигида лимфотоксинлар концентрациясини аниқлаш орқали болаларда АЭ ташхислаш усули ишлаб чиқилган;

илк бор целиакияда Д витамини танқислиги р53 ўсма маркерининг ортиши ва bcl-2 оқсили камайишининг билан ўзаро боғлиқлиги исботланган;

Д витамини ичак шиллиқ қавати эпителияси регенерациясини, мембранавий овқат ҳазм қилишни ва сўрилишни бошқаришда иштирок этиши исботланган;

сурункали ичак касалликли болаларда Д витаминининг танқислик даражасига қараб витамин қўшимчасини шахсан ўзлаштириш ёндашувининг самарадорлиги даволашда ва катамнезда кейин баҳоланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ичак касалликларида Д витамини танқислиги ва етишмовчилигининг клиник белгилари ва унинг кучайиш даражаси касаллик шаклига боғлиқлиги аниқланган;

болаларда АЭ ташхислаш усули ишлаб чиқилган ва касалликнинг аллергенлар-триггерлари аниқланган;

болалар ингичка ичак касалликларида Д витамини танқислигининг информатив ва аниқ биокимёвий маркерлари аниқланган;

сурункали ичак касалликли болаларда Д витамини саплементациясига дифференцирланган ёндашув муҳимлиги исботланган, витамин Д танқислиги ва етишмовчилигига асосида уни қабул қилиш давомийлиги аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган ёндошув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлари билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда

олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларнинг илмий аҳамияти болаларда юқори даражада инсоляцияланган зоналарда ичак касалликларида Д витамини аҳамияти аниқлаш асосида даволашнинг янги услулларини ишлаб чиқиш республикада келажакда чуқур тадқиқотлар олиб бориш учун замин яратган. Касалликда аниқланган фосфор-кальций алмашинувининг айрим кўрсаткичлари ва қалқонсимон олди беги фаоллиги, целиакияда Д витамини миқдори ва bcl-2, p53 оқсиллар гуруҳи миқдори, ўн икки бармоқли ичак шиллиқ пардаси морфологияси ва улар орасидаги ўзаро боғлиқлик ушбу патология патогенезининг янги жиҳатларини аниқлаш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий натижалари ингичка ичак касалликларида Д витамини танқислиги ва етишмовчилигининг клиник белгилари ва унинг кучайиш даражаси касаллик шаклига боғлиқлиги аниқланган, сурункали ичак касалликли болаларда Д витамини саплементациясига дифференцирланган ёндашув муҳимлиги исботланган, витамин танқислиги ва етишмовчилигига асосида уни қабул қилиш давомийлиги аниқланган. Жорий қилинган патогенетик асосланган даволаш усули касалликнинг оғир асоратлари ривожланишини олдини олиш, касаллик рецедивини камайтириш, даволаш самарадорлигини ошириш ва беморлар ҳаёти сифатини яхшилаш имконини беради.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Юқори даражада инсоляцияланган минтақаларда болалар ичак касалликларида Д витамини етишмовчилигини ташхислаш ва даволашнинг янги услубларини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Ичак касалликлари бўлган болаларни даволашни оптималлаштириш йўллари» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йил 19 августдаги 8н-р/119-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма ремиссия муддатини узайтиради ва касалхонага ётувчи беморлар сонини камайтиради, бу эса ўз навбатида ҳаёт сифатини яхшилаш имконини беради;

Т-лимфоцит ҳужайраларни чўкмаси усти суяқлигида лимфотоксинлар концентрациясини аниқлаш орқали болаларда аллергия энтероколитни ташхислаш усули АДСС 15.1.2 «Болаларда гастроинтестинал шакли овқат аллергияси: Т-ҳужайраларнинг патогенетик аҳамияти, ташхислаш ва даволашни такомиллаштириш» мавзудаги грант лойиҳасида ҳамда шу лойиҳа асосида ишлаб чиқилган услубий қўлланмада (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2017 йил 11 сентябрдаги 8н-р/164-сон маълумотномаси) фойдаланилган. Жорий қилинган ташхислаш усули энтероколитни клиник кечишини аниқлаш, клиник-иммунологик кўрсаткичларнинг аҳамияти асосида этиопатогенетик даволашни такомиллаштиришга хизмат қилади;

Д витамин миқдорини аниқлаш усули АДСС 15.1.4 «Болаларда бронхиал астмани башоратлаш мезонлари ва босқичли коррегирлаш услулларини ишлаб чиқиш» мавзусидаги лойиҳасида фойдаланилган. Жорий

қилинган усул болаларда касаллик ремиссия даврини узайтиришга ва хаёт сифатини яхшилашга имкон яратади;

юқори даражада инсоляцияланган минтақаларда витамин Д етишмовчилигини ташхислаш, болалар ичак касалликларида ушбу витаминнинг танқислиги клиник белгилари ва унинг кучайиш даражаси касаллик шаклига боғлиқлиги аниқлаш ва даволашнинг янги услубларини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалари соғлиқни сақлаш тизимига, жумладан, Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий амалий маркази ва Жиззах вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази амалиётларига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йил 19-августдаги 8н-р/119-сон маълумотномаси). Жорий қилинган натижалар юқори даражада инсоляцияланган минтақаларда болаларда Д витаминининг етишмаслиги, ичак касалликлари ташхислаш ва даволашнинг янги услубларни қўллаш орқали касаллик билан оғриган болаларни стационарда даволаниш кунлари 5-6 кунга камайтиришга ва ремиссия муддатини узайтиришга имкон яратади.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари, жумладан 5 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 33 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган илмий нашрларда 11 та мақола, жумладан, 9 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 185 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, мақсад ва вазифалари, шунингдек тадқиқотнинг объект ва предмети шакллантирилган, тадқиқот ишининг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, илмий янгиликлар ва тадқиқотнинг амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини жорий қилиш, чоп этилган ишлар ва диссертация структураси ҳақида маълумотлар берилган.

Диссертациянинг «**Болалардаги ичак касалликлари, уларнинг ривожланиши ва прогнозидаги Д витаминининг аҳмияти ҳақида замонавий қарашлар**» деб номланган биринчи бобида адабиётлар шарҳи келтирилган. Шарҳда болалардаги ичак касалликлари ҳақидаги замонавий қарашлар таҳлил қилинган, касаллик ривожланишида Д витаминининг аҳамияти, касаллик профилактикаси ҳамда даволаш тамойилларида Д витаминининг танқислиги ва етишмовчилиги, шунингдек, вс1-2 оқсиллар гуруҳи ва р53оқсили миқдорининг клиник аҳамияти ёритилган.

Диссертациянинг «Ичак касалликлари бор болалар тавсифи ва тадқиқотда қўлланилган усуллари» деб номлаган иккинчи бобида тадқиқот материаллари ва усуллари очиб берилган. 160 нафар ичак касаллиги билан оғриган болалар текширилган. Текширилаётган болалар 3 гуруҳга бўлинди: 3-16 ёшдаги 60 та целиакция бўлган болалар (Ц), 2-6 ёшдаги 60 та сурункали энтероколит (СЭ) бўлган болалар, 6 ойликдан 4 ёшгача бўлган 40 та аллергия энтероколит бўлган болалар (АЭ).

Касаллик ташхиси умумий қон таҳлили, копрология, овқат ҳазм қилиш тизимини ультратовуш текширувини ўз ичига олувчи пухталиқ билан тўпланган анамнез, комплекс клиник лабораториявий, иммуногенетик ва инструментал текширувлар асосида текширилди. Ц ташхисини тасдиқлаш учун Marshнинг сўнгги морфометрик тадқиқоти бўйича ошқозон-ичак тракти юқори қисми эндоскопик текширувдан ўтказилди ва 12-бармоқ ичакнинг шиллик қаватидан биопсия намуналари олинди (Marsh M. N, 1992).

Биокимёвий тадқиқотлар иммунофермент усули билан иммуноглобулин Анинг трансглутаминаз тўқималарда антитаначаларни, умумий иммуноглобулин А, ИФА усулида озиқа аллергияларга ўзига хос IgE антитаначаларни, қон зардобидида умумий оқсилни аниқлашни ўз ичига олган.

Аллергия энтероколит умумий иммуноглобулин Ени ва озуқа аллергияларга иммуноглобулин Енинг ўзига хослиги ҳамда озуқа аллергиялардаги антиген билан боғлиқ лимфоцитларни аниқлаш асосида юзага келади. Тадқиқот давомида, IgE билан боғлиқ бўлмаган касалликлар ташхиси учун методлар ишлаб чиқилди, жумладан, бемор вена қонидаги гепаринизланган суюқликда лимфоцитларнинг турли озуқа аллергияларига медиатор фаоллигини аниқланди (соя, глютен, сигир сути оқсиллари, тухум оқи, цитрус меваси, сигир гўшти, товуқ гўшти). Инфракизил диапазонда 450 нм бўлган тўлқин узунлигида иккита намуна текширилади: бемор қонидаги турли аллергияли культивацияланган лимфоцитлар (тажрибали намуна) ва назорат намунаси культивацияланмагансиз қон. Синов намунасининг оптик зичлиги 1 дан 15 гача оптик қоида билан боғлиқ ҳолда ошиб кетганда, аллергия жараёнининг мавжудлиги ташхисланади.

Ц бўлган беморларда 12 бармоқли ичакнинг шиллик қаватидаги биоптатда эпителиаларо лимфоцитлар, р53 ген ва bcl-2 оқсиллар даражасини аниқлаш учун гистоморфологик текширишлар ўтказилди (клон ДО-7, Дания) (Электрон микроскопия бўлими, ТошПТИ).

Ингичка ичакдаги лактоза фаоллигини ўрганиш учун лактоза (ЛТТ) билан юклама тестлари қўлланилди, ингичка ичак сўрилиши функциялари глюкоза толерант тести билан аниқланди, у 1 г тана вазни ҳисобига рег ос олиб борилди, кейингиси глюкозатолерант усули билан 30 ва 60 дақиқадан кейин глюкоза миқдори аниқланди. Гликемиянинг ўсишига бир соат давомида 1,1 ммол / лдан юқори бўлганлиги аниқланди.

Тадқиқотнинг махсус усуллари қон зардобидида 25(ОН)D кальций, фосфор, паратгормон, ишқорий фосфатни аниқлашни ўз ичига олади. Д витамини ва паратгормон ИФА усули билан Elecsys-2010 аппаратида (Швейцария) аниқланди. Қон зардобидида Д витамини ҳолатини баҳолашда

М. Hollick [2005] мезонларидан фойдаланилди. Витамин Д миқдори қон зардобида 25(ОН)D 30 нг/млдан ошиқ бўлганда етарли ҳисобланади. Д витамини танқислигида 25(ОН)D концентрациясининг пасайиши қон зардобида 20 нг/мл (50 нмоль/л) кам бўлади; Д витамини етишмовчилиги эса 25(ОН)D концентрациясининг қон зардобида 21-29 нг/мл оралиғида сақланиб қолади. Д витамини қачонки концентрация қон зардобида 30 нг/млдан ошиқ бўлса етарлича бўлади.

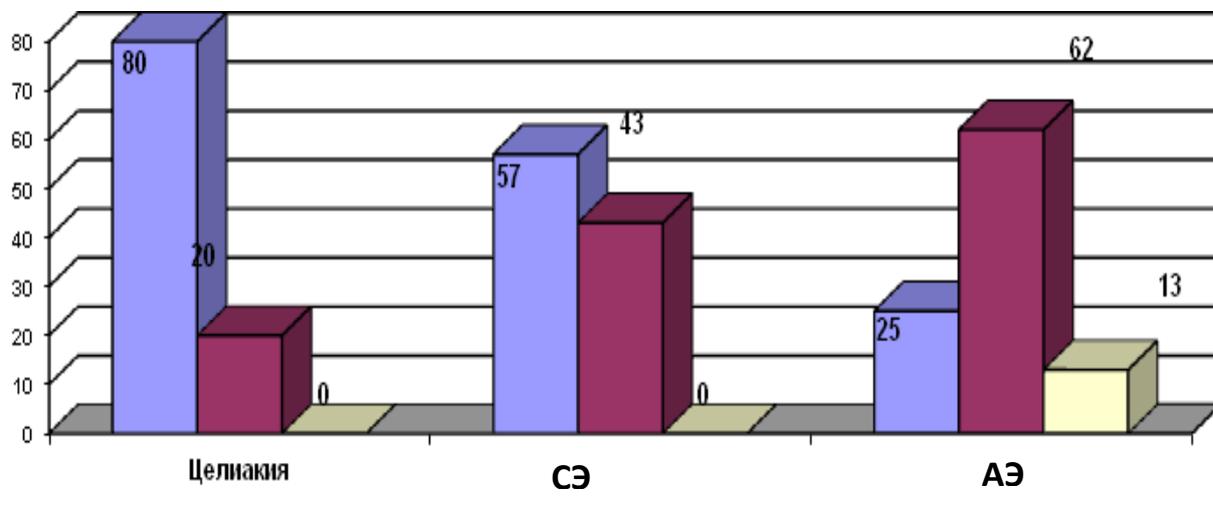
Кузатув динамикасида ичак касалликлари бўлган болаларни жисмоний ривожланишини баҳолаш Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти стандартларига мувофиқ амалга оширилди (ЖССТ, 2006).

Назорат гуруҳи 1 ёшдан 12 ёшгача бўлган 31 нафар болани ташкил этди.

Натижаларнинг статистик ишланмаси EXCEL пакетида ишлаб чиқилди, дастур томонидан арифметик ўртача қийматларни (М) ҳисоблаш, уларнинг стандарт хатолар (м), ишонч оралиғи (с) ва фарқлар ишончилиги Стьюдент t- мезони асосида амалга оширилди.

Диссертациянинг «**Ичак касалликлари билан оғриган болаларда Д витамини ҳолати ва кальций-фосфор алмашинуви**» деб номланган учиничи бобида Д витамини танқислиги ва етишмовчилининг клиник пайдо бўлиши ва овқат ҳазм қилиш функцияларининг ҳолати таҳлил қилинади.

Ц бўлган беморларнинг 48%да Д витамини танқислиги аниқланган, ҳар 4 – беморда (15/25%) жуда паст кўрсаткичлар кузатилди (10 нг/млдан паст). Ц бўлган беморларда Д витаминининг етарлича таркибда эмаслиги 12 та беморда (20%) аниқланди. СЭда Д витамини танқислиги Ц бўлганларга қараганда 1,4 марта камроқ 34(56,7%). Д витамини етишмовчилиги эса 26 та беморда (43,3%) кузатилди, бу Ц бўлган беморлар билан таққослаганда 2,2 марта кўпроқ (1-расм).



■ Танқислик (витамин Д, < 20 нг/мл)

■ Етишмаслик (витамин Д, 21-29 нг/мл)

□ Норма

1-расм. Д витамини миқдори кўрсаткичлари %да

АЭ бўлган болаларда Д витамини танқислиги ҳар бир 4 беморда аниқланди (10/25,0%), кўрсаткич Ц бўлган беморлар билан солиштириганда 3 марта камроқ. Д витамини етишмовчилиги АЭ бўлган болаларнинг 27 тасида (67,5%) аниқланди, 3 нафар болада Д витамини кўрсаткичи назорат гуруҳидагилар кўрсаткичларига мос келди. Д витаминининг ўртача миқдори барча гуруҳдаги болаларда пасайган, хусусан, Ц ва СЭ бўлганларда. АЭ гуруҳидаги мижозлар гуруҳида 2 марта пасайиш кузатилди, Ц ва ХЭ бўлган болалар гуруҳида эса – 3 мартагача ($p < 0,001$) ва 2,4 марта ($p < 0,05$) (1-жадвал).

1-жадвал

Текширилаётган болаларда Д витамини кўрсаткичлари

Гуруҳлар	Витамин Д3, нг/мг
Ц (n=60)	14,8±1,0***
СЭ (n=60)	18,6±2,1*
АЭ (n=40)	22,8±1,8*
назорат (n=31)	45,1±3,4

Изоҳ: - * маълумотлар ишончилиги назорат гуруҳига кўра (* - $P < 0,05$; ** - $P < 0,001$)

Шундай қилиб, Ц, СЭ ва АЭ бўлган болаларнинг аксарияти Д витамини танқислиги ва етишмовчилигининг турли даражалари кузатилади. Ўртача статистик кўрсаткичлар 25(ОН)D миқдорининг Ц да 3 марта, СЭда 2,5 марта ва АЭда 2 марта пасайишини кўрсатади.

Болаларда касалликнинг барча турларида ҳар хил даражадаги мембрана ва овқат ҳазм қилиш бўшлиқлари бузилишининг турли клиник кўринишлари кузатилади. Ц бўлган болаларда Д витамини танқислиги ва етишмаслигининг клиник юзага келиши таққосланганда оғриқли синдромлар кузатилди (47,9±7,2% етишмовчиликда, 91,7±7,9% танқисликда $p < 0,05$) ва ошқозон ости беги липолитик функциялари бузилиши (79,2±5, танқисликда ва 33,3±13,6% Д витамини етишмовчилигида, $p < 0,05$), болаларда Д витамини танқислигида витамин етишмовчилиги билан таққосланганда, овқат ҳазм қилиш бўшлиғи бузилишига ва ичаклар яллиғланишига Д витамини таъсири аниқланди. Тахминан шундай вазият СЭ беморларда ҳам кузатилган: оғриқ синдромининг кучайиши ва амилорея ва стеатореянинг аралашган турининг етарлича ошиши, панкреатик липазаларнинг пасайишига олиб келади, худди шундай ўт –қопнинг ҳам бузилишига сабаб бўлади (35,3±8,2% танқисликда ва 15,4±7,1% етишмовчиликда $p < 0,05$). АЭ беморларда юқоридаги ўзгаришлар у қадар аҳамиятли бўлмаган. Д витамини танқислиги витамин етишмаслиги билан таққослагандаги клиник белгилари хусусиятлари унинг кўрсаткичларига кўра Ц беморларда суюқ оғриғи, тишлар деформацияси, соч тузилишидаги ўзгаришлар ва тери қуруши каби белгиларда намоён бўлади ($p < 0,05$). Терлаш, чарчоқ, тахикардия каби белгилар Д витамини етишмаслиги билан боғлиқ. (2-жадвал). Ц бўлган болаларда нутритив етишмовчилик Д витамини танқислигига боғлиқлиги эътиборни жалб қилади. Шундай қилиб, Д витамини танқислигида ООЭЭ ўртача-оғирлик даражасида 33,3±6,8%ни ташкил этди, Д витамини етишмовчилигида эса – 8,3±7,8%ни ташкил этди. Д витамини танқислигида ООЭЭ оғир даражада 10,4±4,4% кўрсаткичда, витамин етишмовчилигида эса ҳеч бир мижозда кузатилмади ($P < 0,05$). Шунга ўхшаш ҳолат СЭ бўлган беморларда ҳам кузатилди. Д витамини танқислигида етишмаслиги билан таққослаганда

кўпроқ метаболик ва суяклардаги бузилишлар кузатилди (соч тўкилиши, чарчок, мускул гипотонияси, тишлар деформацияси ва суяклардаги оғриқлар) (3-жадвал).

2-жадвал

Целиакция бўлган болаларда Д витамининг камайишининг клиник белгилари (n=60)

Белгилари	Танқислик (n=48)		Етишмаслик (n=12)	
	Абс.	%	Абс.	%
ООЭЕ:				
<i>Енгил даражаси</i>	6	12,5±4,8	2	16,7±2,3
<i>Ўртача-оғир</i>	16	33,3±6,8	1	8,3±7,8*
<i>Оғир даражаси</i>	5	10,4±4,4	0	0,0±0,0*
Суяклардаги оғриқ	40	83,3±5,4	4	33,3±13,6*
Тиш кариеси	30	62,5±6,9	6	50,0±14,4
Тишлар деформацияси	47	97,9±2,1	5	41,7±14,2*
Заиф сочлар	46	95,8±2,9	7	58,3±14,2*
Соч тўкилиши	45	93,8±3,5	5	41,7±14,2*
Мускул гипотонияси	46	95,8±2,9	5	41,7±14,2*
Тери қуруши	45	93,8±3,9	5	41,7±14,2*
Лоҳаслик	44	91,7±3,5	8	66,7±13,6
Чарчок	43	89,6±4,4	9	75,0±12,5
Адинамия	17	35,4±6,9	3	25,0±12,5
Терлаш	48	100,0±0,0	12	100,0±0,0
Тахикардия	31	64,6±6,9	5	41,7±14,2

Изоҳ: * - маълумотлар ишончилиги д витамини танқислиги ва етишмовчилиги орасидаги кўрсаткичларга кўра (P<0,05).

3-жадвал

СЭ бўлган болаларда Д витамини камайишининг клиник белгилари (n=60)

Белгилари	Танқислик (n=34)		Етишмаслик (n=26)	
	Абс.	%	Абс.	%
ООЭЕ:				
<i>Енгил даражаси</i>	15	44,1±8,5	11	42,3±9,7
<i>Ўртача-оғир</i>	5	14,7±6,1	1	3,8±3,8
<i>Оғир даражаси</i>		0,0±0,0		0,0±0,0
Суяклардаги оғриқ	16	47,1±8,6	6	23,1±8,3*
Тиш кариеси	25	73,5±7,6	15	57,7±9,7
Тишлар деформация	33	97,1±2,9	17	65,4±9,3*
Заиф сочлар	32	94,1±4,0	20	76,9±8,3*
Соч тўкилиши	27	79,4±6,9	13	50,0±9,8*
Мускул гипотонияси	29	85,3±6,1	15	57,7±9,7*
Тери қуруши	31	91,2±4,9	15	57,7±9,7*
лоҳаслик	29	85,3±6,1	15	57,7±9,3
Чарчок	27	79,4±6,9	17	65,4±6,3*
Адинамия	12	35,3±8,2	3	11,5±5,2
Терлаш	34	100,0±0,0	24	92,3±9,8
Тахикардия	21	61,8±8,3	13	50,0

Изоҳ: * - маълумотлар ишончилиги д витаминининг танқислиги ва етишмовчилиги кўрсаткичларига кўра (P<0,05).

АЭ беморларда Д витамини танқислигида кўпроқ астено-вегетатив синдромлар кузатилди: терлаш ($70,6 \pm 7,8\%$ танқисликда ва $38,5 \pm 9,5\%$ етишмовчиликда, $p < 0,05$), тахикардия $32,4 \pm 8,0\%$ танқисликда ва $7,7 \pm 5,2\%$, $p < 0,05$) етишмовчиликда, ва ООЭЕ енгил даражаси – $40,0 \pm 8,4\%$ танқисликда ва $3,8 \pm 3,8$ етишмовчиликда ($P < 0,05$).

Давомида биз ичак касалликлари билан оғриган болалар организмида Д витаминининг етишмаслиги миқдорига кўра мембран овқат ҳазм қилиш тизими ва ингичка ичакда сўрилиш боғлиқлигини таҳлил қилдик (4-жадвал).

4-жадвал

Ичак касалликлари билан оғриган болаларда лактозотолерант тест ошишининг қиёсий таҳлили

Витамин Д миқдори	Лактозотолерант тест кўрсаткичлари (гликемия ошиши) (ммол/л)	P<норма	Глюкозотолерант тест кўрсаткичлари (гликемия ошиши) (ммол/л)	P<норма
Норма	$1,64 \pm 0,2$		$1,7 \pm 0,1$	
Танқис, n=92				
Ц, n=48	$0,5 \pm 0,05$	$< 0,01$	$0,7 \pm 0,05$	$< 0,01$
СЭ, n=34	$0,7 \pm 0,06$	$< 0,01$	$1,0 \pm 0,03$	$< 0,01$
Етишмаслик, n=65				
Ц, n=12	$0,7 \pm 0,05$	$< 0,01$	$1,0 \pm 0,09^*$	$< 0,01$
СЭ, n=26	$1,0 \pm 0,07^*$	$< 0,05$	$1,2 \pm 0,08$	$< 0,05$

Изоҳ: * - маълумотлар ишончилиги Д витамини танқислиги ва етишмаслигида ЛТТ ва ГТТ кўрсаткичларига кўра ($P < 0,05$)

Ц беморларда Д витамини танқислиги витамин етишмаслигидан фарқли равишда ингичка ичакда сўрилиш бузилишидаги фарқлари аниқ кўрсатилди ($p < 0,05$), шунинг билан бирга, лактоза фаоллиги танқисликда Д витамини етишмаслиги билан таққослаганда 1,4 марта пасайганини кузатиш мумкин, бироқ тавофут унчалик катта эмас. Худди шундай, СЭ беморларда ҳам лактоза фаоллигини Д витамини танқислигида унинг етишмаслигига кўра таққослаб ўргандик. Биргаликда, ГТТ пасайишини кўриш мумкин, бироқ фарқ деярли сезилмайди.

Умуман олганда, келтирилган маълумотларни таҳлил қиладиган бўлсак, иккала гуруҳдаги касаллик соғлом болалар кўрсаткичларидан кескин фарқланишини таъкидлаш лозим. Тадқиқотлар фақатгина Ц ва СЭ бўлган болалар гуруҳларида ўтказилди, АЭда сизир сутидаги оқсиллар касаллик кучайишига триггер бўлган.

Шундай қилиб, Д витамини танқислиги ва етишмаслиги Ц ва СЭ бўлган барча беморларда аниқланди, энг яхши ҳолатлар АЭ мижозларда кузатилди. Ичак касалликлари клиник симптомларини ўрганиш асосида олинган маълумотлар уларнинг полиморфизми ҳақида гувоҳлик беради. СЭ ва АЭнинг клиник белгиларининг ўзига хослигига қарамай, метаболик бузилиш кўп ҳолларда Цда, СЭда камроқ, АЭда эса сезиларсиз даражада учрайди.

Мембран овқат ҳазм қилиш тизими ва ингичка ичакда сўрилишнинг сезиларли пасайиши Ц ва СЭ беморларда кузатилди. Ушбу маълумот ингичка ичак шиллиқ қаватининг қаттиқ атрофик жараёнида Д витамини сўрилишининг секинлашувига олиб келади деб тахмин қилишимизга сабаб бўлади. Маълумки, Д витамини ўн икки бармоқли ичак ва йўғон ичакда кўпроқ сўрилади, яъни локализация зонасида Цга хос бўлиб (Reboul E, 2015). Маълумки, ушбу витамин ичакдан мицелл кўринишида сўрилади, сафро тузлари, ёғли кислоталар ва моноглицеридларни қамраб олади ва лимфатик тизимга айланади (Silva M.C., Furlanetto T.W., 2018).

Кальций-фосфор алмашинуви ва унинг регуляторлари бўйича ўтказилган тадқиқотлар натижалари Д витамини танқислиги ва етишмаслик даражаси орасидаги боғлиқликни, Ц беморлардаги умумий ва ионлашган кальций, фосфорларни, шунингдек, ишқорий фосфатазаларни ва паратгормонларни кўрсатди. Демак, ИФ кўрсаткичлари 2,3 марта Д витамини танқислигида ва 1,2 марта – витамин етишмаслигида, паратгормон - 3,2 марта Д витамини танқислигида ва 2,6 марта – Д витамини етишмаслигида ошган ($p < 0,05$, $p < 0,001$). Худди шундай Д витамини танқислиги ва етишмовчилигида умумий, ионлашган кальций ва фосфорлар сезиларли фарқи ва аҳамияти ҳам кўрсатилди. СЭ беморларда ҳам худди шундай кўрсаткичлар кузатилади, умумий кальций кўрсаткичларининг йўқлиги сабаб болаларда Д витамини танқислиги ва етишмаслиги айтарли фарқланмади. АЭ беморлар орасида ишқорий фосфатаз ва паратгормон кўрсаткичлари фарқланди, улар Д витамини танқислигида Д витамини етишмаслиги билан таққослаганда сезиларли даражада юқори (5-жадвал).

5-жадвал

Ичак касаллиги билан оғриган беморлардаги биокимёвий кўрсаткичларнинг қиёсий таҳлили

Д витамини микдори	Са, ммоль/л	Ионланган Са, ммоль/л	ИФ, ммоль/л	Фосфор, ммоль/л	ПТГ, пг/мл
Норма	2,35±0,08	1,2±0,04	95,5±1,4	1,48±0,05	9,1±0,5
Танқис, n=92					
Ц, n=48	2±0,04**	0,96±0,07**	219,5±2,9***	0,98±0,05***	29,3±1,9***
СЭ, n=34	2,34±0,07	1,12±0,04	189,3±2,1**	1,14±0,05**	27,2±1,4***
АЭ, n=10	2,2±0,02	1,18±0,05	170,6±3,9**	1,4±0,05	15,6±1,3**
Етишмаслик, n=65					
Ц, n=12	2,2±0,03 [^]	1,1±0,02* [^]	179,1±2,9** ^{^^}	1,13±0,02*** [^]	24,6±3,2*** [^]
СЭ, n=26	2,3±0,07	1,1±0,01* [^]	140,2±3,6** ^{^^}	1,32±0,03* [^]	18,6±2,8*** [^]
АЭ, n=27	2,34±0,09	1,17±0,04	102,2±2,5* ^{^^}	1,42±0,05	10,7±1,4* [^]

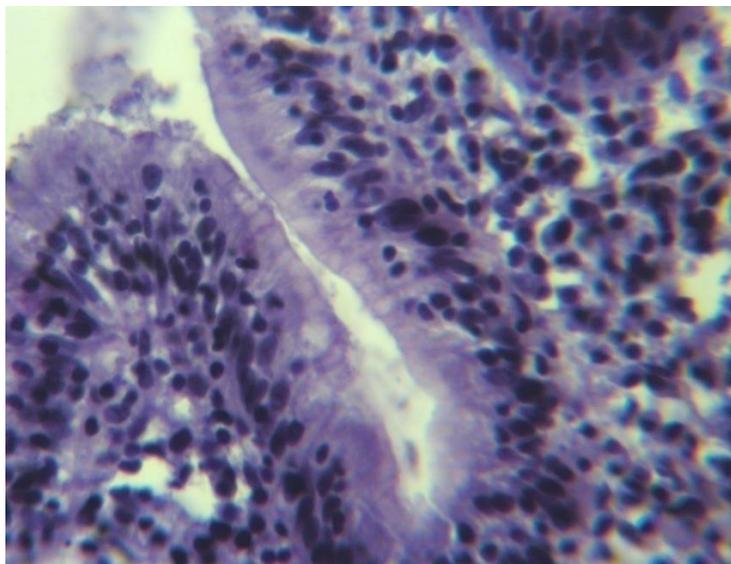
Изоҳ: * - кўрсаткичлар ишончилиги нормага кўра (* - $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$; *** - $P < 0,001$); [^] - маълумотлар ишончилиги Д витамини танқислиги ва етишмаслиги кўрсаткичларига кўра ([^] - $P < 0,05$; ^{^^} - $P < 0,01$; ^{^^^} - $P < 0,001$)

Шундай қилиб, ичак касалликларида Д витамини етишмаслигининг биокимёвий мезонлари қон зардобадаги паратгормон ва ишқорий фосфатазада акс этади. Д витамини таркибининг биокимёвий кўрсаткичлар билан ўзаро алоқадорлигининг корреляцион таҳлили фосфорли кальций алмашинув ва паратгормон миқдори билан тавсифланади, Ц, СЭ ва АЭда қайта корреляцияда Д витамини таркиби ишқорий фосфатаза миқдори билан аниқланган (мувофиқ $r=-0,710$ и $r=-0,623$, $r=-0,589$).

Диссертациянинг «Апоптознинг иммуногискимёвий омилларининг ўзига хос хусусиятлари ва уларнинг целиакия бўлган болаларда Д витамини миқдorigа боғлиқлиги» деб номланган тўртинчи бобида ингичка ичакнинг морфологик ўзгаришлари қиёсий тавсифланган.

Д витамини етишмовчилиги бўлган болалар гуруҳида дистал ўн икки бармоқли ичакнинг эпителия ва стромал-томир компонентларининг тузилиши ўзига хос морфологик хусусиятларга эга. Ўн икки бармоқли ичак шиллик қавати юпқа қисқартирилган тукчалар билан кўрсатилади, бунда шиллик қаватнинг қалинлиги сезиларли камаяди. Эпителиал қопламада гипохром миқдорнинг бокалкўринишдаги хужайралар ўлчамида сезиларли камайиши кузатилади. Энтероцитлар цилиндрсимон шаклга эга, зич жойлашган, уларнинг илдизи хужайраларнинг базал қисмида жойлашган. Шахсий бириктируви тўқималитукчалар стромаси фибробластлар билан акс эттирилган бўлиб унда лейкоцитар ва лимфоцитар инфильтрациянинг унчалик катта бўлмаган ўчоғи учрайди.

Ингичка ва glandуларлар эпителиясида дистрофик, атрофий ўзгаришлар ингичка ичак шиллик қаватининг барча қисмларида Д витамини танқислиги билан текширилаётган болалар гуруҳида, шунингдек, ички бирикма тўқималарининг стромаси ва шиллиқости бирикма тўқималарининг лимфоцит инфильтрацияси шаклидаги яллиғланиш ўзгариши аниқланди. (2-расм).



2-расм. Целиакия бўлган бемор И нинг (14 ёш) Д витамини танқислигидаги ўн икки бармоқли ичак шиллик қавати. Шиллик девор. Бокалкўринишли хужайралар деструкцияси, лимфоцитлар кўплиги. Гемотоксиллин-эозин бўёғи.

Катталашган:Ок. х 10, Об х 40.

Мукуляторнинг проксимал қисмларида туклар сезиларли равишда қисқартирилади ва бузилади, уларнинг аксарияти қисқартирилган полипсиз кўринишга эга. Тукчаларнинг ингичка эпителияси ҳам айлантирилади ва яссилашади, тукларнинг апикал қисмида бузилади ва девор қилинади. Энтероцитлар орасида ядроларнинг ажралиб чиқадиган оз сонли бузилган бокалкўринишли хужайралари аниқланади. Шиллиқ қаватлар ингичка бўлиб, унинг қалинлиги меъёрга нисбатан деярли икки баробарга камаяди, бу эса энтероцитлар ва деформацияланган бокалкўринишли хужайралари сонининг камайишига олиб келди. Крипталар анча узайган ва кенгайган, баъзи жойларда деформацияланган. Жойларда жойлашган қопланган эпителия хужайраларнинг кўпқиррали шаклланишини ҳосил қилади. Бундай крипталарда бокалкўринишли хужайраларнинг сони сезиларли даражада камаяди ва мавжуд хужайралар янгикўриниш босқичига ўтади. Крипталар туби бироз кенгайган, улардаги хужайралар гиперхром ва пролифератив фаол белгилар билан камбиал ёш энтероцитлардан иборат.

Целиакия касаллигининг энг эрта морфологик белгиси, ингичка ичак шиллиқ қаватининг эпителиаллараро лимфоцитлари миқдорини кўпайтиришдан иборат (Marsh M. N. et al., 1990) текширилаётган гуруҳда лимфоцитлар миқдори қиёсий таҳлил қилинган.

Д витамини етишмаслиги бўлган 8 (88,9%) нафар болада эпителиаллараро лимфоцитлар миқдори 40%дан ошмади, битта болада (11,1%) эпителиаллараро лимфоцитлар миқдори 40%дан ошди. Д витамини танқислиги бўлган беморларда эпителиаллараро лимфоцитлар миқдори 40%гача фақатгина 12,2% (4) нафар болада, 54,5% (18) да ўртача эпителиаллараро лимфоцитлар миқдори $78 \pm 6\%$ ни ташкил этди. Д витамини танқислиги бўлган болалардан 100% ортиқ эпителиаллараро лимфоцитлар миқдори 33,3% (11) нафар болада кузатилди, уларнинг ўртача миқдори $109 \pm 7\%$ ни ташкил этди.

Ингичка ичак биоптатлари таркибидаги умумий кўрсаткичлар миқдори ўрганилганда Д витамини миқдорига боғлиқ бўлган p53 оксиди, vcl-2 хужайра ва эпителиаллараро лимфоцитлар Д витамини танқислиги бўлган болаларда витамин Д етишмаслиги билан таққослаганда деярли 2,1 мартага p53 апоптоз маркерлари ошгани кузатилди. (мувофиқ $6,5 \pm 0,3\%$ ва $3,1 \pm 0,3\%$, $p < 0,001$). vcl-2 таркиби витамини танқислиги бўлган болаларда Д витамини етишмаслиги билан солиштирилганда 2,2 мартага пасайган ($7,5 \pm 0,4\%$ и $16,6 \pm 0,3\%$, $p < 0,001$).

Худди шундай ҳолат эпителиаллараро лимфоцитлар таркибида ҳам кузатилди: Д витамини танқислиги бўлган болаларда МЭЛ таркиби 3,5 мартага ошди ($p < 0,001$).

Шундай экан, морфологик тадқиқотлар натижасида Ц бўлган болаларда Д витамини танқислиги шиллиқ қаватнинг эпителиал компонентлари дистрофик ривожланади, деструктив ва атрофик ўзгаришлар дисрегенераторли қайта қуришлар билан яқунланади, стромал-томирли тузилиши эса алтератив ривожланади, дезорганицион ва яллиғланган қайта қуришлар лимфоид инфилтрат ва склероз ривожланиши билан яқунланади.

Тадқиқот ишимизда илк бора Ц мисолида ички апоптоза ва ички хужайравий bcl-2 оқсиллар омилини ишга тушурувчи p53 оқсили ўрганилди (Shalimar D.M. et.al., 2013).

Тадқиқотда кўрсатилганидек, bcl-2 апоптоз ингибитори Ц болаларда Д витамини танқислигида сезиларли пасайди, шунда, ичакдаги апоптотик жараёнда индуцирланган цитокинлар аутоиммун реакциялар чақирувчи глютенлар таъсирида кўпаяди. Бундан ташқари, сўнгги адабиётларда келтирилишича, bcl-2 нинг аутофагия келтирувчи оқсиллардан бири бўлган Беклин-1 нисбатан антагонистик таъсирга эга эканлигини кўрсатади, шунинг учун хужайрали органеллаларнинг исталмаган ўз-ўзини йўқ қилишга йўл қўймайди (Kroemer G., et.al., 2010; Shouval R.S., 2011).

Келтирилган маълумотларимиз, Д витамини ичак шиллик қаватининг эпителия даволашини бошқаришда иштирок этган ҳайвонларда ўтказилган экспериментал тадқиқотлар натижаларига мос келади (Kong J. et.al., 2007). Худди шундай натижалар ичак яллиғланиши билан оғриган катта ёшли мижозларда ҳам Крон касаллигида олинган (Raftery T., et.al., 2015). Ушбу кузатувлар Д витамини танқислиги ва ичак касалликлари ривожланиши билан ўзаро боғлиқликни изоҳлайди. Олинган маълумотларга кўра, Д витамини Ц бўлган болаларда интестинал шиллик қаватнинг ичак регенерациясини тартибга солишда фаол иштирок этади. Организмда Д витамини танқислиги ва ингичка ичак шиллик қаватининг эпителия атрофидаги p53 оқсилнинг ингичка ичакдаги шиллик қаватида ошишининг ўзаро боғлиқлигини аниқлаш, ингичка ичакнинг баъзи қисмларида регенерацияни кечиктириш ва ингичка ичак атрофий жараёнларини бошлаш имкониятини тасдиқлайди.

Ц бўлган болаларда морфологик кўрсаткичларнинг ўзгариши ва Д витамини танқислиги билан корреляцион ўзаро муносабатини ўрганиш p53 кўрсаткичлари билан кучли алоқадорлигини аниқланди (қайта алоқа ($r=-0,759$, $p<0,001$) ва bcl-2 оқсиллар оиласи (тўғри алоқа, ($r=+0,803$, $P<0,001$)).

Диссертациянинг «**Ичак паталогияси бўлган болалар учун Д витамини билан тузатишнинг шахсий усулларининг самарадорлиги**» деб номланган бешинчи бобида ичак касалликлари билан оғриган болаларни Д витамини ёрдамида тузатишнинг самарадорлиги ҳақида маълумотлар келтирилган.

Д витамини препаратининг самарадорлигини баҳолаш учун болалар тасодифан иккита гуруҳга бўлинди. Асосий гуруҳ Д витамини индивидуал дозада базавий терапияда келтирилган маълумотларга кўра қабул қилган 115 та боладан иборат. Қиёсий гуруҳ базавий терапияда бўлсаларда Д витамини қабул қилмаган 45 нафар болалардан иборат (6 жадвал).

Барча беморлар Д витаминини сувда эрийдиган кўринишда (мицелланган) қабул қилишди, у ёғдан фарқли ўлароқ, қабул қилганда болада қуйидаги паталогиялар бўлганда яхши сўрилади: ингичка ичакда сўрилиш бузилганда; холестаза синдромида; ошқозон ости беши экзокрин етишмаслигида. Бундай беморларда сафро кислотаси миқдорини таъсирини ҳисобга олиб, Д витамининг энг яхши абсорбция мицелланган шакли Аквадетрим дори воситасидан фойдаландик (Захарова И.Н., 2014).

Д витаминининг миқдоридан келиб чиқиб даволовчи гуруҳлар орқали болаларни ичак касалликлари билан тақсимлаш

Д витамини миқдори	Асосий гуруҳ (n=115)						Қиёсий гуруҳ (n=45)					
	Ц		ХЭ		АЭ		Ц		ХЭ		АЭ	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Норма	-	-	-	-	2	8,0	-	-	-	-	1	6,7
Етишмаслик	9	20	19	42,2	17	68,0	3	20	7	46,7	10	66,7
Танқис	36	80	26	57,8	6	24,0	12	80	8	53,3	4	26,7
Жами	45	100	45	100	25	100	15	100	15	100	15	100

Д витамини мицелланган шакли саплементациясида миқдори халқаро клиник стандартларни ҳисобга олдиқ (Roider E., ва хаммуал., 2013), малабсорбция синдромли 12 ёшгача бўлган болаларда Д витамини танқислигида кунлик миқдор 6 минг бирликни ташкил этади, 12 ёшдан катталарга эса 10 минг бирликда 3 ой давомида курс белгиланади. Витамин Д етишмаслигида Аквадетрим миқдори 2000 бирлик ташкил этди, мижозлар даволаш курсини 2 ой давом эттиришди.

Цда Д витамини танқислиги 36 нафар болада (80%), СЭда - 26 нафар болада (57,8%), АЭда - 6 (24%) нафар болада кузатилди. Целиакиялик болалардан 12 ёшгача бўлганлари 77,7% ни (28 та бола) ташкил этди ва Д витаминини, 6 минг Халқаро Бирлик миқдорда қабул қилишди, қолган болалар 12 ёшдан катта бўлиб (8 та мижоз 22,3%), улар Д витаминини - 10 минг Халқаро Бирликда қабул қилишди, АЭда—6 (24%) нафар болада, уларнинг қабул қилиш миқдори 6 минг Халқаро бирликни ташкил этди. Д витамини танқислиги бўлган болалар сувли эритмани 3 ой давомида қабул қилишди.

Д витамини етишмаслиги СЭ бўлган асосий гуруҳдаги 19 нафар болада (42,2%) ва 7 нафар қиёсий гуруҳдаги болаларда (46,7%) кузатилди; АЭда—17 ва 10 нафар бола кузатилди (68,0% ва 66,7%); Ц да— 9 ва 3 та бола қамраб олинди (20% ва 20%).

АЭ 3 нафар болада Д витамининг нормал миқдори аниқланди. 2 та бола асосий гуруҳга тушишди (8,0%), уларнинг профилактик дозаси 1000 бирликни ташкил этди ва 1 та бола қиёсий гуруҳга тушди (6,7%).

Даволашнинг асосий курси тугаганидан сўнг ҳам, барча болалар Д витамини танқислиги ва етишмовчилигидан қатъий назар, кунига 1000 бирлик дозада Д витамини билан даволаниш давом эттирилди. Бундан ташқари, барча болаларга элементар кальцийнинг юқори фоизини ва яхши сўрилишини ҳисобга олган ҳолда карбонат ва калций цитрат тузлари (фаол кальций) тайинланди (Abhijit Trailokya, et.al., 2017).

Терапияни мониторинг қилиш 3 ойдан сўнг ўтказилди ва клиник белгилар, ионланган кальций, фосфор, ишқорий фосфатаза, паратгормон ва 25 (ОН)Dни аниқлашни ўз ичига олди. Даволашнинг асосий усуллари касаллик нозологиясига, элиминацион парҳез, ичак антисептиклари

кўрсатмаларга, панкреатик ферментларга, сорбентларга, ёшга боғлиқ дозаларда, цинк препаратларига асосланишига боғлиқ эди.

Ц беморларда касалликнинг даволашгача ва даволашдан кейинги клиник кўринишларини таққослаш натижасида қуйидагилар аниқланди: ичнинг шилимшиқ келиши, қусиш ва амилорея ($p < 0,05$) камайиши. Суяклар оғриғи камайиши асосий гуруҳда даволашдан кейин ушбу белгилар 3 мартага кўпроқ кузатилган (54%) назорат гуруҳига қараганда даволашдан кейин 4 мартага камайган (73,3 дан 18%гача).

СЭ бўлган беморларда Д витамини саплементациясида қорин дам бўлиши пасайгани (31,7 дан 4,4%гача) ва стеаторея кўрсаткичлари (90,0 дан 15,6%гача) ва амилорея яхшилангани (75,0дан 20,0%гача) аниқланди ($p < 0,05$). АЭ бўлган беморларда Д витамини саплементациясида ҳам ижобий натижа аниқланди. Шунингдек, ичнинг шилимшиқ келиши сезиларли камайгани (95 дан 28%гача; $p < 0,05$) ва ичак диспепсиясининг пасайгани ҳам аниқланди (77,5дан 12%гача; $p < 0,05$).

Таклиф этилган терапия самарадорлигини болалардаги тана оғирлиги кўрсаткичларини таҳлил қилишда қуйидаги натижалар аниқланди. Асосий гуруҳдаги болаларда ичакнинг барча турдаги касалликларди тана оғирлигининг нормаллашуви кузатилди, бироқ қиёсий гуруҳдаги ушбу тенденция тўғри келмайди (7 жадвал).

7-жадвал

Д витамини саплементацияси фонида ичак касалликлари бўлган болаларда тана вазни кўрсаткичлари динамикаси

Болалар гуруҳлари	Даволашга қадар				Даволашдан кейин			
	-2СО– -3СО		паст -3СО		-2СО– -3СО		паст -3СО	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ц								
Асосий гуруҳ, n=45	25	55,6	11	24,4	9	20*	5	11,1*
Қиёсий гуруҳ n=15	8	53,3	4	26,7	4	40,0^	3	20^
СЭ								
Асосий гуруҳ, n=45	17	37,8	0	0	6	13,3*	0	0
Қиёсий гуруҳ n=15	5	33,3	0	0	3	20,0^	0	0
АЭ								
Асосий гуруҳ, n=25	3	12,0	0	0	0	0,0*	0	0
Қиёсий гуруҳ n=15	2	13,3	0	0	1	6,7*^	0	0

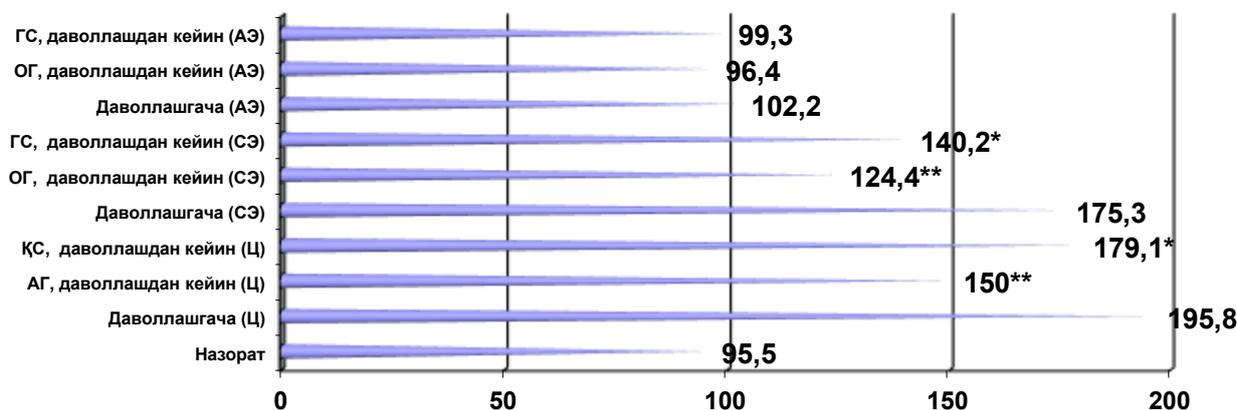
Изоҳ: * - маълумотлар ишончилиги даволашдан олдин ва кейинги фаркга кўра ($p < 0,05$); ^ - ишончилик даволашдан кейин асосий ва қиёсий гуруҳлар га кўра ($p < 0,05$)

Оғирликнинг энг яхши кўрсаткичлари АЭ бўлган болалар гуруҳида қайд этилди. Энг кам тана оғирлиги Ц бўлган беморда 24,4%да кузатилиб, даволашдан сўнг 2 мартага қараганда (11,1%, $p < 0,05$) биров камайди . Унда қиёсий гуруҳда ушбу кўрсаткич 26,7%дан 20%гача ($> 0,05$) камайди. Худди шундай натижалар Ц бўлган болаларда тана оғирлиги етишмаслигининг ўртача-оғир даражасида аниқланган. СЭ бўлган болаларда бир хил манзара кузатилади.

Ц бўлган болаларда даволашдан кейинги умумий ва ионлашган кальций кўрсаткичлари асосий гуруҳда ижобий натижаларни кўрсатди ва назорат кўрсаткичларига яқинлашди, қиёсий гуруҳдагилар деярли олдинги даражада қолишди ва асосий гуруҳда $2,2 \pm 0,07$ ммоль/л ($p > 0,05$)ни ташкил этишди нормада $2,35 \pm 0,08$ ммоль/л ($p < 0,05$).

Ц бўлган асосий гуруҳдаги болаларда даволашдан кейинги фосфор кўрсаткичлари сезилмас даражада ўсди $1,1 \pm 0,07$ ммольдан $1,3 \pm 0,04$ ммоль/лгача, бироқ назорат кўрсаткичларидан паст миқдорда қолишди ($1,5 \pm 0,05$ ммоль/л).

Асосий гуруҳдаги Ц бўлган болаларда даволашдан кейин ишқорий фосфатаза кўрсаткичлари 2 карра пасайгани аниқланди, шунингдек, ушбу кўрсаткичлар юқори даражада сақланиб қолди ва кўрсаткичлар нормадан 1,6 мартага кўп ($p < 0,001$), қиёсий гуруҳда ҳам ушбу кўрсаткичлар юқори даражада сақланиб қолди (3-расм).



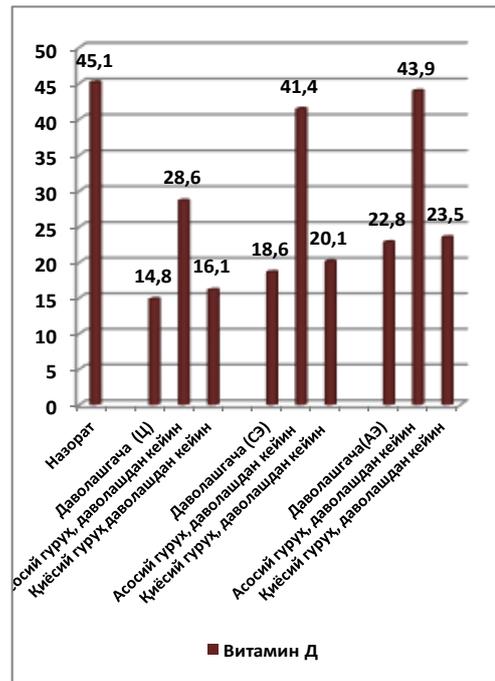
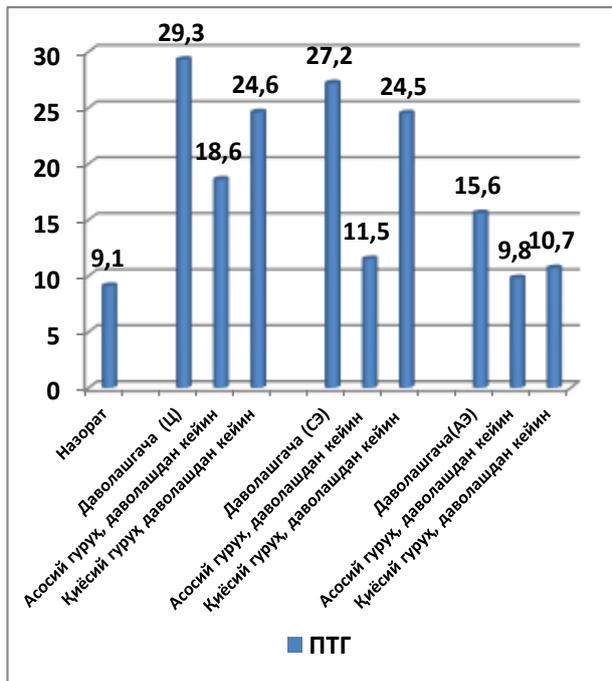
Изоҳ: *- маълумотлар ишончилиги даволашга қадар ва даволашдан кейинга кўра ($P < 0,05$)

3-расм. Текширилаётган болаларда ишқорий фосфатаза (E/л) кўрсаткичлари даволанишга кўра

Тахминан шунга ўхшаш натижалар СЭ бўлган болаларда олинган бўлса-да, барча гуруҳлардаги мутлақ қийматлар анча паст эди. Энг яхши натижалар АЭ беморларда кузатилди, иккала гуруҳда ҳам ишқорий фосфатаза кўрсаткичлари нормаллашган. Ц ва СЭ бўлган болаларда даволашдан кейин ишқорий фосфатаза қиёсий кўрсаткичлари қиёсий гуруҳларда ҳам жуда аҳамиятли ($p < 0,05$).

Ц бўлган болалардаги ПТГ кўрсаткичлари динамикаси модифицирланган даволашдан сўнг унинг сезиларли пасайганини кўрсатди ($18,6 \pm 3,4$ пг/мл қарши $29,3 \pm 1,9$ пг/мл; $P < 0,05$) ва Д3 витаминининг ошганини кўрсатди ($28,6 \pm 8,8$ нг/мг қарши $14,8 \pm 1,04$ нг/мг; $P < 0,05$), нормада $45,1 \pm 3,8$ нг/мл, яъни улар назорат кўрсаткичларига етиша олишмади (4-расм). Асосий гуруҳ ва қиёсий гуруҳда даволашдан кейин ПТГ кўрсаткичлари пасайганини қиёслаш жуда аҳамиятли ва 18,6 ва 24,6 пг/млни ташкил этишди. Асосий

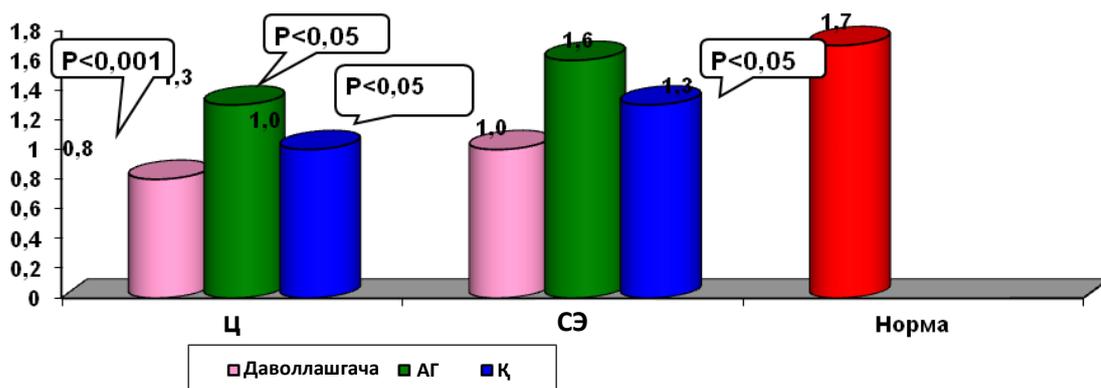
даволаш курси тугагандан сўнг, барча болаларга суткасига 1000 бирлик дозада Д витамини билан қувватловчи терапия тайинланди, худди шундай дозани АЭ ва СЭ бўлган Д витамини нормал кўрсаткичда бўлган болалар ҳам йил давомида олишди, Ц бўлган болалар эса умрбод қабул қилишади.



4-расм. Текширилаётган болаларда даволанишдан кейин паратгормон (пг/мл) ва Д витамини (нг/мл) кўрсаткичлари

Энг яхши натижалар АЭ бўлган беморлар гуруҳида қайд этилди. Даволашдан кейинги 25(ОН)D кўрсаткичлари 2,2 мартага ошди ва назорат гуруҳидагилар кўрсаткичларига етишди, қиёсий гуруҳдаги ушбу кўрсаткичлар олдинги миқдорида қолди ($20,1 \pm 2,3$ нг/мг). Тенг кўрсаткичли натижалар АЭ бўлган беморларда кузатилди.

Лактозотолерантг тест кўрсаткичларининг ошишини таҳлил қилишда кўрсаткичлар асосий гуруҳда сезиларли ошганини кўриш мумкин ва гуруҳдаги болаларда ичак касалликларининг барча нозологиясида қиёслаганда ошганини кузатиш мумкин (5-расм).

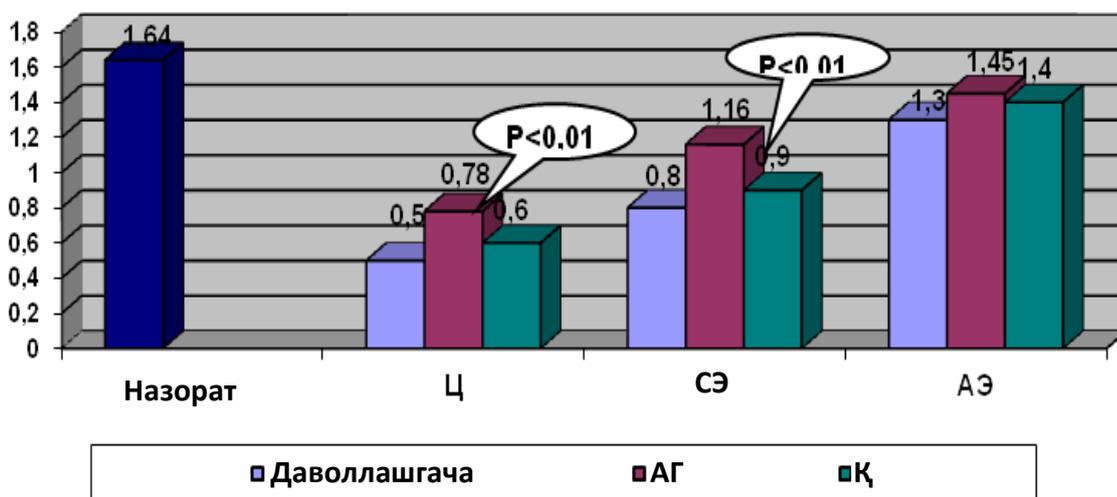


Изоҳ: ишончлилик даволашгача ва даволанишдан кейинга кўра
5-расм. Лактозотолерант тестда гликемия ўсишининг қиёсий таҳлили

Диаграммадан кўриниб турибдики, асосий гуруҳдаги Цда лактозотолерант тест кўрсаткичларининг ўсиши сезиларли ошган, бошланғич кўрсаткичлар $0,8 \pm 0,1$ ммоль/лни ташкил этган, даволашдан сўнг улар – $1,3 \pm 0,2$ ммоль/лни ташкил этди, кўрсаткичларини гуруҳлараро таққослаш ҳам сезиларли кўрсаткични кўрсатди ($P < 0,05$).

Асосий гуруҳдаги СЭ бўлган барча мижозларда кўрсаткичлар норматив кўрсаткичларга тенглашишди ва даволашга қадар $1,0 \pm 0,2$ ммоль/лни ташкил этишган бўлса даволашдан сўнг – $1,6 \pm 0,2$ ммоль/лни ташкил этишди. Ц бўлган мижозлар гуруҳида лактозотолерант тест кўрсаткичлари ўсиши даволашдан кейин – $1,0 \pm 0,2$ ммоль/лни ташкил этишди, бу $0,2$ ммоль/л га бошланғич кўрсаткичдан баланд; СЭда – $1,3 \pm 0,2$ ммоль/л, бу $0,3$ ммоль/л бошланғич кўрсаткичдан юқори.

Д витамини саплементацияси фониди ингичка ичак сўрилиши жараёни динамикаси б расмда тасвирланган.



Изоҳ: даволашдан олдин ва кейин маълумотлар ишончилиги

б-расм. Д витамини саплементацияси таъсири остида глюкозотолерантли тестда гликемия ўсишининг динамикаси.

Ц бўлган болаларда даволашдан кейин асосий гуруҳда гликемия ўсиши $1,6$ мартага ошгани кузатилди, бироқ, бу кўрсаткичлар назорат гуруҳидагиларга қараганда анча паст. Қиёсий гуруҳда бу кўрсаткич олдинги кўринишда қолди, яъни даволашгача бўлган кўрсаткичда. СЭ бўлган болаларда қиёсий гуруҳдагилардан фарқли равишда Д витамини саплементацияси фониди гликемия ўсиши $1,5$ мартага ошган. Энг яхши ҳолат АЭ бўлган болаларда кузатилди, гликемия ўсиши иккала гуруҳда ҳам ўхшаш.

Ҳудудимиздаги Д витамини танқислигини сурункали ичак касалликлари, хусусан Ц бўлган беморларда жуда сезилишининг юқори даражасини аниқладик. Совуқ ва қуёшли иқлимли мамлакатлардаги Ц бўлган болаларда балки тукчалар атрофияси бир хил даражада бўлар, бироқ қуёшли мамлакатлардаги ултрабинафша нурлари Д витаминининг совуқроқ ва ултрабинафша нурлари кам бўлган худудлардаги болалардан фарқли ўлароқ нормал миқдорда бўлишига олиб келади (Villanueva J., et.al., 2012). Олинган

маълумотлар кўра, ҳатто энг юқори қуёшли инсоляцияда ҳам Д витамини микдорининг сезиларли камлиги кузатилади, шундай экан, Ц бўлган болаларда 3 ой мобайнида Д витаминини қабул қилиши унинг етишмовчилигининг олдини олади.

Хорижий тадқиқотлар Д витамини танқислиги 60% целиакция бўлган катта ёшли миждозларда учраши ҳақида таъкидлашади (Anna Tavakkoli, et.al., 2013). Юқорида келтирилган маълумотлар орасидаги фарқ Ц касалликларида кечки ташхис ва Д витамини танқислиги учун хавф омиллари мавжудлиги билан изоҳланади: терининг тўқ ранги (Захарова И.Н., 2012) ва УБ нурлар узунлиги. Витамин Д танқислиги ичак шиллик қаватининг эпителия яхлитлигини заифлаштириши мумкин, бу эса шиллик қаватни озиқ-овқат антигенларига таъсир қилишини кўрсатади ва шунга мос равишда иммунологик толерантликни камайтиради (Roider E., et.al., 2013). Шунинг учун Д витамини билан эрта тузатиш ичак шиллик қаватининг ҳимоя қилинишини таъминлайди ва микробли экологияни сақлаб қолади ва болалардаги озиқ-овқат аллергияси хавфини камайтиради (Gale C.R., et.al., 2008). Маълумки, ичак шиллик қаватининг бутунлиги шиллик қават эпителиясини қайта тиклаш қобилиятига боғлиқ. Ҳайвонларда экспериментал тадқиқот натижалари, Д витаминининг ичак қобилиятида эпителиал шифоларини бошқаришда иштирок этишини кўрсатмоқда. (Maitreyi R., et.al., 2011). Бу бизнинг тадқиқотларимизда очиб берилган. Д витамини саплементацияси фонидан ингичка ичак касалликлари бўлган болаларда жисмоний ривожланиш, мембрана овқат ҳазм қилиш ва сўрилишнинг ижобий динамикасини қайд этганмиз.

Кузатув даволаниш муддати тугаганидан кейин 6 ой ўтгач амалга оширилди. Д витамини билан саплементация ўтказилган Ц бўлган 45 та миждоздан, 39 та бола бизнинг қувватловчи терапия тавсияларимизга амал қилишди. Назорат гуруҳидаги 15 та боладан қайта текширувга 12 таси иштирок этди. Асосий гуруҳдаги рецидивлар тезлиги 3,9% ни ташкил этди (1 та болада) қиёслаш гуруҳида– 50,0% (n=6) (p<0,05). СЭ бўлган Д витамини олган 41 та беморда, рецидив 2тасида кузатилди (4,9%) болалар, қиёсий гуруҳга қараганда 6 марта кам (30%). Ўхшаш вазият АЭ бўлган болаларда ҳам кузатилади: асосий гуруҳдаги ушбу контингентдаги рецидив 19та боладан 3тасида (15,9%), Д витамини саплементацияси ўтказилмаган болаларда эса рецидив юқори фоизларда (p<0,05) ва 33,3%ни ташкил этади (p>0,05).

Иқтисодий самарадорлик. Тавсия этилган оптималлаштирилган даволаниш режимининг иқтисодий самарадорлиги даволаниш даври сонини камайтиришга ёрдам беради, бу эса, агар Д витаминини қабул қилувчи болаларнинг сувли эритмасини қабул қиладиган бўлса, касалхонага ётқизишнинг ўртача 1.4 ± 0.02 марта, болалар гуруҳида эса, анъанавий даволаш режими олган бу кўрсаткич йилига $2,1 \pm 0,01$ мартага пасаяди.

ХУЛОСА

1. Юқори инсоляцияга эга бўлган ҳудудларда ичак касалликлари бўлган беморларда Д витамини танқислигининг юқори даражаси қуйидагича: 80% болаларда – целиакияда, 57% болаларда – сурункали энтероколитда, бошқа ҳолатларда – витамин етишмаслиги кузатилди. Аллергик энтероколит бўлган беморларда 25 % болаларда танқислик, 67,5% ҳолатда – Д витамини етишмаслиги аниқланди.

2. Ц ва СЭ беморларда Д витаминнинг камайиб кетишининг суяк оғриши, тишларнинг деформацияси, тери қуриши, чарчоқ каби клиник белгилари ва ичак бўшлиғидаги хазм жараёни бузилишига олиб келади. Бу белгилар Д витамин танқислигида унинг етишмовчилигига нисбатан ишончли кўпроқ учрайди.

3. Тадқиқотлар Д витамини танқислиги ва етишмовчилиги болаларнинг жисмоний ривожланишига ва ошқозон-ичак транспортида жойлашган ичак конвеерига салбий таъсир кўрсатаётганлигини аниқланди; Д витамини ва вазн-бўй индексини камайиши, лактозатолнрант ва глюкозотолерант тестларида гликемия миқдорининг пасайиши ўртасида сезиларли фарқ мавжудлиги кўрсатилди.

4. Д витамини танқислигида умумий ва ионлашган кальций, фосфор, ишқорий фостаза кўрсаткичлари сезиларли пасайгани аниқланди ва Д витамини етишмаслиги натижасида целиакия ва сурункали энтероколит бўлган болаларда паратгормон пасайиши аниқланди. Корреляцион таҳлил билан Д витамини миқдори ва ишқорий фосфатаза ҳамда паратгормон кўрсаткичлари орасидаги алоқа белгиланди.

5. Иммуногистокимёвий усуллар Д витамини танқислиги ва р53 оқсили ингичка ичак шиллик қаватининг шиллик қаватидаги ошқозон-ичак шиллик қаватининг атрофидаги жойларда лимфоцитларнинг кўпайиши билан боғлиқ бўлиб, бу энтероцитларнинг янгиланишида кечикишнинг тасдиғидир. Д витамини танқислиги фонида, целиакия касаллиги билан оғриган беморларда ичакнинг қобиғида bcl-2 оқсиллари гуруҳининг камайиши билан ажралиб туради, бу эса энтерик этишмовчиликда унинг ҳимоя қийматини кўрсатади.

6. Целиакия беморларда Д витамини танқислигида уни сувда эритмасини юқори дозада қабул қилиш касалликнинг асосий клиник юзага келишида ижобий таъсир кўрсатади ва овқат хазм қилиш мембранаси ва бўшлиғини ҳамда ингичка ичакда сўрилишни яхшилашга ёрдам беради.

7. Целиакия ва сурункали энтероколит бўлган болаларда Д витамини, паратгормон ва ишқорий фосфатаза миқдори нормага етмайди, бу эса кўшимча саплементация зарурлигини билдиради.

8. Узоқ муддатли натижалар асосий даволаш олган таққослаш гуруҳи билан солиштирганда целиакия бўлган болаларда 12,8 марта, сурункали энтероколит бўлганларда 6 марта, аллергик энтероколит бўлганларда 2 мартага камайди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc 27.06.2017.Тйб.29.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ
ПЕДИАТРИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

АЛИЕВА НИГОРА РУСТАМОВНА

**РОЛЬ ВИТАМИНА Д ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА
У ДЕТЕЙ В ЗОНЕ ВЫСОКОЙ ИНСОЛЯЦИИ**

14.00.09 – Педиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ (DSc) ДИССЕРТАЦИИ
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2018

Тема докторской (DSc) диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №B2017.2.DSc/Tib60.

Диссертация выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице по адресу www.tashpmi.uz и на Информационно - образовательном портале «Ziynet» по адресу: www.ziynet.uz.

Научный консультант:	Камилова Алтиной Турсунбаевна доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	Шамсиев Фазлитдин Сайфутдинович доктор медицинских наук, профессор Кондратьева Елена Ивановна доктор медицинских наук, профессор Сабирова Рихси Абдукадировна доктор медицинских наук, профессор
Ведущая организация:	Научный центр педиатрии и детской хирургии Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Защита диссертации состоится «__» _____ 2018 г. в __ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.29.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте. По адресу: 100140, г.Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, дом 223. Малый зал Ташкентского педиатрического медицинского института (Тел./факс: (+99871)-262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz)

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского педиатрического медицинского института (зарегистрирован за № ____), по адресу: 100140, г.Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, дом 223. Тел./факс: (+99871) -262-33-14.

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2018 года
(Реестр протокола рассылки №__ от «__» _____ 2018 года).

А.В. Алимов

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

Э.А. Шамансурова

Ученый секретарь Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

А.М. Шарипов

Председатель научного семинара при Научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), заболевания кишечника являются одной из актуальных проблем педиатрии в Центральном-Азиатском регионе. Наиболее тяжелым и прогностически неблагоприятным заболеванием среди них является целиакия (Ц), распространённость которой в общей популяции составляет 1%. Хроническим энтероколитом (ХЭ) страдает от 12 до 34% населения планеты. Аллергические энтероколиты (АЭ) встречаются у 12% детей в странах Европейского континента и Северной Америки. По данным узбекских ученых, частота встречаемости аллергических энтероколитов в регионах республики составляет от 21,7 до 34,2%.

Согласно мировой статистике, заболевания детей, особенно заболевания кишечника у детей, проживающих в зоне повышенной инсоляции, отличаются тяжёлым клиническим течением, особенно у детей раннего возраста, что снижает качество жизни и является серьёзной медицинской и социальной проблемой. Все это свидетельствует о необходимости пересмотра традиционных подходов ведения больных, направленного на повышение эффективности и улучшение прогноза заболеваний. В связи с этим важное значение имеет определение клинических проявлений дефицита и недостатка витаминов; изучение влияния недостатка и дефицита витаминов на физическое развитие детей и деятельность пищеварительной системы; изучение минерального обмена и функции парацитарной железы у детей с патологией кишечника; определение взаимосвязи между уровнем витамина Д и количеством белков семейства bcl-2 и белка p53; изучение морфологической структуры кишечника у детей с целиакией. То есть, изучение механизмов влияния дефицита витамина Д на течение и прогноз болезней тонкой кишки у детей в зоне высокой инсоляции, выявление роли дефицита витамина Д в задержке регенерации энтероцитов и снижении пищеварительной функции, разработка персонализированных подходов к саплементации витамином Д детей с заболеваниями кишечника с позиции доказательной медицины определяет актуальность данного исследования.

На сегодняшний день в нашей стране выполняются широкоплановые программные мероприятия по ранней диагностике и предупреждению осложнений соматических заболеваний среди различных слоёв населения, особенно среди детей, в том числе детей с заболеваниями кишечника. Согласно стратегии Действий развития Республики Узбекистан на 2017-2021 годы были определены следующие задачи - «укрепление здоровья семьи, охрана материнства и детства, расширение услуг медицинской помощи детям и матерям, оказания им специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи, предпринять в широком масштабе меры по снижению младенческой и детской смертности». В связи с этим необходимо поднять на новый уровень оказание медицинской помощи населению, в том числе принимать меры по предупреждению заболеваний

кишечника и их осложнений, особенно у детей раннего возраста в зоне повышенной инсоляции.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит решению задач, предусмотренных в Постановлениях Президента Республики Узбекистан: №ПП-2650 от 2 ноября 2016 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы охраны материнства и детства в Узбекистане на 2016-2020 годы», №ПП-4947 от 7 февраля 2017 года «Пять приоритетных направлений стратегии Действий развития Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», №ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации². Исследования, направленные на раскрытие роли витамина Д в организме человека, а также на разработку современных подходов к диагностике и коррекции его дефицита при заболеваниях кишечника, проводятся в крупных медицинских центрах: University of British Columbia (Канада), Zhejiang University (Китай), Warsaw University (Польша), University of Cincinnati, Stanford University (США), Harvard Medical School (Великобритания), University of Budapest (Венгрия), Simon Fraser University Burnaby Canada (Канада), Chonbuk National University (Южная Корея), University Federico II, Naples (Италия), University of Debrecen (Венгрия), Leiden University (Нидерланды), Tel-Aviv University (Израиль), Federal University of Santa Catarina (Бразилия); ФГБУ Научный центр здоровья детей и ФГБУ Институт питания РАМН (Россия), в Ташкентском педиатрическом медицинском институте и Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре педиатрии (Республика Узбекистан).

К настоящему времени получены следующие данные по значимости витамина Д, профилактике и лечению его дефицита у детей с заболеваниями кишечника: доказано, что недостаточный уровень витамина Д повышает уровень провоспалительных пептидов таких как TNF- α , IL-1 β , IL-6, TGF- β , IL-17A и IL-17F и противомикробного фактора REG3 γ (University of British Columbia, Канада); определено, что недостаток витамина Д чаще встречается весной и зимой, его дефицит приводит к нарушениям показателей минерального гомеостаза и физиологическим изменениям в костях и почках (Warsaw University, Польша), а также к снижению деятельности кишечника и росту его инфекционных заболеваний, а его нормальная обеспеченность

² Список зарубежных исследований по теме диссертации www.ubc.ca, www.cmm.zju.edu.cn, www.sggw.pl, www.uc.edu, www.med.stanford.edu, www.meded.hms.harvard.edu, www.uni-corvinus.hu, www.sfu.ca, www.en.jbnu.ac.kr, www.unina.it, www.edu.unideb.hu, www.universiteitleiden.nl, www.tau.ac.il, www.ufsc.br, www.gpma.ru, www.tashpmi.uz и др.

является профилактикой болезни Крона (Zhejiang University, Китай); доказано, что дефицит витамина Д способствует развитию онкологических, инфекционных, аутоиммунных, сердечно-сосудистых, метаболических заболеваний и нейрокогнитивных нарушений (Medical University of Vienna, Австрия; University of Helsinki, Финляндия; University of California, США; Leuven Belgium, Бельгия); разработаны критерии для профилактики и лечения дефицита витамина Д (Российский Университет последиplomного образования, Россия).

В настоящее время в мире ведутся масштабные работы по изучению недостатка и дефицита витамина Д, разработке новых подходов к лечению этих состояний среди детей с заболеваниями кишечника. А также проводятся научные исследования, направленные на изучение влияния дефицита витамина Д на свойственные региональные клинические проявления; проводятся морфологические исследования по определению межэпителиальных лимфоцитов в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки при целиакии, разрабатываются подходы к коррекции дефицита витамина Д на фоне базисной терапии.

Степень изученности проблемы. Имеются единичные исследования, посвященные изучению статуса витамина Д у взрослых пациентов с Ц. Так, получены данные, свидетельствующие о снижении уровня витамина Д у 64% мужчин и 71% женщин с Ц (Kemppainen T., Kroger H., Janatuinen E., et.al., 1999). Отмечена связь дефицита витамина Д у больных с Ц с развитием аутоиммунных осложнений (Tavakkoli A., Di Giacomo D., Green P., Lebwoh B., 2013). Установлено, что дефицит витамина Д широко распространен среди пациентов с воспалительными заболеваниями толстой кишки (Alex Ulitsky, Ashwin N. Ananthakrishnan, Amar Naik, Sue Skaros, Yelena Zadvornova, David G. Binion and MazenIssa, 2011). Кроме того, дефицит витамина Д при хроническом воспалительном заболевании кишечника ведет к повышению канцерогенеза у больных (Maitreyi Raman, Andrew N., Milestone Ailsa L., Hart I. B., 2011). Имеются сообщения о связи между низким уровнем витамина Д в организме и ростом аллергических заболеваний (Allen K J, et.al., 2013). В публикациях последних лет появились сообщения о связи между низким уровнем витамина Д в организме и ростом аллергических заболеваний. Учеными из Австралии было установлено, что дети с недостатком или дефицитом витамина Д, более склонны к развитию аллергии, чем дети с уровнями витамина Д выше 50 nmol/L, что дает основание поднять вопрос о коррекции витамином Д аллергических заболеваний. Тем не менее роль витамина Д в течении и прогнозе заболеваний кишечника у детей различного генеза остается открытым.

В связи с расширением понимания о значении витамина Д в генезе многих заболеваний, существует необходимость изучения его влияния на течение ряда заболеваний, сопровождающихся нарушением пищеварения: Ц, ХЭ и АЭ в Узбекистане, где количество солнечных дней превышает 300 дней в году.

В настоящее время наблюдается рост заболеваний кишечника среди

детей. Актуальным является изучение роли и статуса витамина Д для выявления групп риска и прогнозирования заболеваний кишечника у детей.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы в Ташкентском педиатрическом медицинском институте и прикладного гранта молодых ученых ФЁСС-2 «Статус витамина Д при заболеваниях кишечника у детей, влияние саплементации витамина Д на течение и прогноз заболеваний» (2012-2014).

Целью исследования является определение механизмов влияния дефицита витамина Д на клиническую манифестацию, течение и прогноз болезней кишечника у детей в зоне высокой инсоляции, а также разработка обоснованных методов корригирующей терапии.

Задачи исследования.

определить особенности клинических проявлений дефицита и недостаточности витамина Д, оценить их влияние на физическое развитие детей и состояние пищеварительно-транспортного конвейера при заболеваниях кишечника;

изучить некоторые параметры фосфорно-кальциевого обмена и активность паращитовидной железы при заболеваниях кишечника у детей;

определить зависимость между уровнем витамина Д и содержанием белков семейства bcl-2, p53, межэпителиальных лимфоцитов в слизистой залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки (ДПК) у детей с целиакией;

определить персонифицированный подход к лечению заболеваний тонкой кишки у детей с учетом статуса витамина Д;

оценить результаты эффективности разработанных методов лечения при различных формах заболевания на фоне саплементации витамин Д и традиционного лечения;

изучить отдаленные результаты модифицированного лечения на частоту рецидивов и продолжительность ремиссии хронических заболеваний кишечника у детей.

Объектом исследования были 160 детей с заболеваниями кишечника, из них, 60 детей с целиакией, 60 детей с хроническим энтероколитом, 40 детей с аллергическим энтероколитом. Контрольную группу составили 31 практически здоровых детей.

Предмет исследования: сыворотка венозной крови, биоптаты из залуковичного отдела 12-перстной кишки, фекалии.

Методы исследования. Общеклинические, функционально-инструментальные, морфологические, иммуногенетические, иммунологические методы и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые установлен статус витамина Д и клинические особенности дефицита и недостаточности при хронических заболеваниях кишечника у детей в зоне высокой инсоляции;

доказано влияние дефицита витамина Д на нутритивную недостаточность детей и снижение пищеварительной функции тонкой кишки;

разработан метод диагностики АЭ у детей, заключающийся в определении концентрации лимфотоксина в надосадочной жидкости культур Т-лимфоцитов;

впервые доказана взаимосвязь между дефицитом витамина Д и ростом онкомаркера белка p53, снижением белка bcl-2, обладающего протективными свойствами при регенерации в слизистой тонкой кишки при целиакии;

доказано, что витамин Д принимает участие в регулировании эпителиальной регенерации слизистой кишечника у детей с заболеваниями кишечника, улучшая мембранное пищеварение и всасывание;

оценена эффективность персонифицированного подхода саплементации витамина Д у детей с хроническими заболеваниями кишечника в зависимости от степени его дефицита после лечения и в катамнезе.

Практические результаты исследования:

определены клинические признаки дефицита и недостаточности витамина Д при заболеваниях кишечника, степень выраженности которых зависит от формы заболевания;

разработан метод диагностики АЭ у детей, позволяющий расширить список потенциальных аллергенов–триггеров заболевания и составлять индивидуальный лечебный стол для пациентов;

определены информативные и доступные биохимические маркеры дефицита и недостаточности витамина Д при заболеваниях кишечника у детей;

доказана необходимость дифференцированного подхода при саплементации витамина Д среди детей с хроническими заболеваниями кишечника в зависимости от дефицита и его недостаточности, установлена также длительность его применения.

Достоверность результатов исследования подтверждена применением в исследованиях современных, взаимодополняющих клинических, биохимических, морфологических, иммуногенетических, иммунологических и статистических методов, а также достаточным количеством обследованных больных, совершенствованием диагностических и прогностических критериев при хронических заболеваниях кишечника, обоснованным набором методов статистического анализа, а также их корректным применением; полученные результаты основываются на сопоставлении с зарубежными и отечественными исследованиями; заключение, полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость полученных результатов заключается в том, что получены научные результаты по определению механизмов влияния дефицита витамина Д на клиническую манифестацию, течение и прогноз болезней кишечника у детей в зоне высокой инсоляции, а также по разработке обоснованных методов корригирующей терапии, что вносит

существенный вклад в совершенствовании научных исследований в области педиатрии.

Практическая значимость исследования заключается в том, что полученные результаты позволят достичь эффективных результатов в своевременном выявлении и коррекции недостаточности и дефицита витамина Д у детей с Ц, ХЭ и АЭ, что повысит качество лечения, способствует уменьшению инвалидизации и повышению качества жизни данного контингента детей.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по совершенствованию диагностики и лечения заболеваний кишечника у детей различного генеза:

выпущены методические рекомендации: «Способы оптимизации лечения детей с кишечными заболеваниями», которые внедрены в практическое здравоохранение (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-р/119 от 19.08.2016 г.). Данные методические рекомендации обеспечивают удлинение сроков ремиссии и снижение числа госпитализаций, что, в свою очередь, способствует улучшению качества жизни;

метод диагностики АЭ у детей, заключающийся в определении концентрации лимфотоксина в надосадочной жидкости культур Т-лимфоцитов, применён в научно-исследовательской работе по проекту: «Гастроинтестинальные формы пищевой аллергии у детей: патогенетическое значение регуляторных субпопуляций Т-клеток, совершенствование диагностики и лечения», в рамках которого выпущены методические рекомендации (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан 2017 год 11 сентября 8н-р/164). Внедренный метод диагностики способствует определению течения аллергического энтероколита, а на основе клинико-иммунологических показателей - совершенствованию этиопатогенетического лечения:

метод определения витамина Д использован в научно-исследовательской работе по проекту: «Разработка критериев прогнозирования и методов этапной коррекции бронхиальной астмы у детей». Данный метод способствует удлинению периода ремиссии и улучшению качества жизни у детей с бронхиальной астмой;

полученные результаты исследования, направленного на повышение эффективности диагностики и лечения заболеваний кишечника у детей, внедрены в практическое здравоохранение, в том числе в практику клиники РСНПМЦП, Областного детского многопрофильного медицинского центра Джизакской области (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-р/119 от 19.08.2016 г.). Внедрение результатов исследования у детей с этими заболеваниями позволило уменьшить пребывание больных в стационаре на 5,6 койко-дней и удлинить сроки ремиссии.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 8 научно-практических конференциях, в

том числе, 5 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 33 научных работ, из них: 11 журнальных статей, в том числе 9 - в республиканских и 2 - в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 185 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе «**Современные представления о заболеваниях кишечника у детей и роли витамина Д на их развитие и прогноз**» диссертации приводится обзор литературы. В обзоре проанализированы современные представления о проблеме заболеваний кишечника у детей, освещается роль витамина Д в развитии заболеваний и принципы профилактики и лечения его недостатка и дефицита, а также клиническое значение уровня белков семейства bcl-2 и белка p53.

Во второй главе «**Общая характеристика детей с заболеваниями кишечника и методы обследования**» диссертации описаны материалы и методы исследования. Обследовано 160 детей с заболеваниями кишечника. Обследуемые дети составили 3 группы: 60 детей с целиакией (Ц) в возрасте 3-16 лет, 60 детей с хроническим энтероколитом (ХЭ) в возрасте 2-6 лет, 40 детей с аллергическим энтероколитом (АЭ) в возрасте от 6 месяцев до 4 лет.

Диагноз заболеваний верифицировался на основании тщательно собранного анамнеза, комплексного клиничко-лабораторного, иммуногенетического и инструментального обследования, включающих общий анализ крови, копрологию, ультразвуковое исследование органов пищеварения. Для подтверждения диагноза Ц проводилось эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта и взяты биоптаты из слизистой оболочки залуковичного отдела ДПК с последующим морфометрическим исследованием (Marsh M. N., 1992).

Биохимические исследования включали определение антител к тканевой трансглутаминазе иммуноглобулина А, общего иммуноглобулина А,

специфических антител IgE к пищевым аллергенам методом ИФА, общего белка сыворотки крови.

Аллергический энтероколит был установлен на основании определения общего иммуноглобулина Е и специфического иммуноглобулина Е к пищевым аллергенам и определения антигенсвязывающих лимфоцитов к пищевым аллергенам. В процессе проведения исследований был разработан способ диагностики не IgE-ассоциированных заболеваний, включающий определение медиаторной активности лимфоцитов к различным пищевым аллергенам (соя, глютен, белок коровьего молока, белок куриного яйца, цитрусовые, мясо говядины, мясо курицы) в надосадочной жидкости гепаринизированной венозной крови больного. При длине волны 450 нм в инфракрасном диапазоне исследуются 2 пробы: культивированные лимфоциты крови больного с различными аллергенами (опытная проба) и контрольная проба крови без культивирования. При превышении оптической плотности опытной пробы по отношению к контрольной от 1 до 15 оптических единиц диагностируется наличие аллергического процесса.

У больных с Ц осуществлялись исследования по определению в биоптатах из залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки количества межэпителиальных лимфоцитов, гена p53 и уровня bcl-2 мечеными моноклональными мышиными антителами к человеческим p53 протеинам (клон DO-7, Дания) и bcl-2 онкопротеинам (клон 124, Дания), а также гистоморфологическое исследование (отдел электронной микроскопии, ЦНИЛ ТашПМИ).

Для изучения состояния лактазной активности тонкой кишки использовались нагрузочные тесты с лактозой (ЛТТ), функцию тонкокишечного всасывания определяли глюкозотолерантным тестом (ГТТ), которые вводились per os из расчета 1 г на кг массы тела, с последующим определением уровня глюкозы глюкозооксидазным методом через 30 и 60 минут. За норму считали подъем гликемии в течение часа более 1,1 ммоль/л.

Специальные методы исследования включали определение в сыворотке крови уровня 25(ОН)D, кальция, фосфора, паратгормона, щелочной фосфатазы. Витамин Д и паратгормон определяли методом ИФА на аппарате Elecsys-2010 (Швейцария). При оценке статуса витамина Д в сыворотке крови использовали критерии M.Hollick (2005). Уровень витамина Д считается достаточным при уровне 25(ОН)D в сыворотке крови более 30 нг/мл. Под дефицитом витамина Д понимается снижение концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови менее 20 нг/мл (50 нмоль/л); недостаточностью витамина Д – это, когда концентрация 25(ОН)D в сыворотке крови сохраняется в диапазоне 21-29 нанограммов/мл. Витамин Д достаточность – это, когда концентрация в сыворотке крови более 30 нг/мл.

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

Контрольную группу составили 31 ребенок в возрасте от 1 до 16 лет.

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

В третьей главе «Статус витамина Д и кальций-фосфорного обмена у детей с заболеваниями кишечника» диссертации анализируются особенности клинических проявлений и состояние пищеварительной функции в зависимости от дефицита и недостаточности витамина Д.

Дефицит витамина Д выявлен у 48 (80%) больных с Ц, причем у каждого четвертого пациента (15/25%) установлены предельно низкие цифры (ниже 10 нг/мл). Недостаточное содержание витамина Д выявлено у 12 больных с Ц (20%). При ХЭ дефицит витамина Д выявлен в 1,4 раза реже 34(56,7%), чем при Ц. Недостаточное содержание витамина Д констатировано у 26 (43,3%) больных, что в 2,2 раза чаще, по сравнению с пациентами с Ц (рис.1)

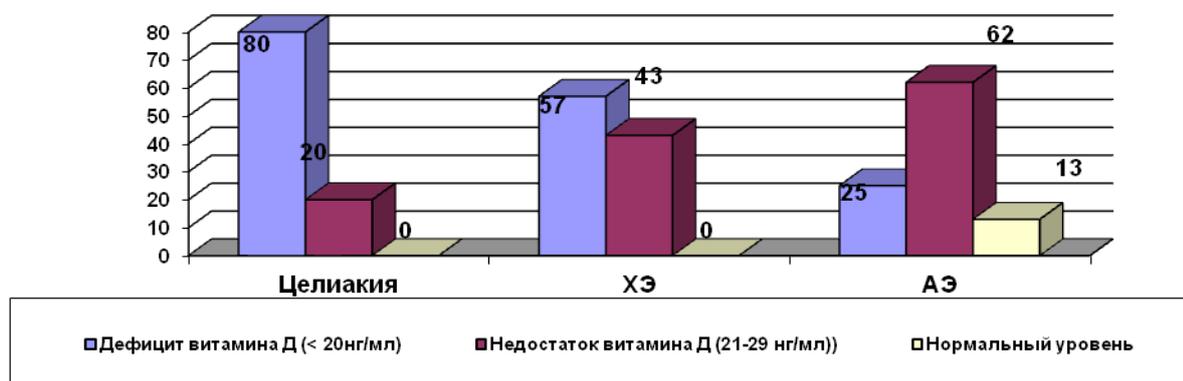


Рис. 1. Показатели уровня снижения витамина Д в %

У детей с АЭ дефицит витамина Д выявлен у каждого четвертого пациента (10/25,0%), что более чем в 3 раза реже чем у больных с Ц. Недостаточное содержание витамина Д выявлено у 27 (67,5%) детей с АЭ, у 3 детей показания витамина Д соответствовали показателям контрольной группы. Средний уровень витамина Д понижен во всех группах детей, при этом более значимо при Ц и ХЭ.

В группе пациентов с АЭ отмечено снижение в 2 раза, а в группах детей с Ц и ХЭ - соответственно в 3 ($p < 0,001$) и 2,4 раза ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1

Показатели витамина Д у обследованных детей

Группы	Витамин Д3, нг/мг
Ц (n=60)	14,8±1,0***
ХЭ (n=60)	18,6±2,1*
АЭ (n=40)	22,8±1,8*
Контроль (n=31)	45,1±3,4

Примечание: - * достоверность данных к контрольной группе (* - $P < 0,05$; ** - $P < 0,001$)

Таким образом, у подавляющего большинства детей с Ц, ХЭ и АЭ установлены различной степени дефицит и недостаточность витамина Д.

Средние статистические показатели демонстрируют снижение значений 25(ОН)D при Ц в 3 раза, при ХЭ - в 2,5 раза и при АЭ - в 2 раза.

При всех формах заболевания у детей наблюдаются разнообразные клинические проявления нарушения полостного и мембранного пищеварения, выраженные в различной степени. Сравнение клинических проявлений у детей с Ц в зависимости от дефицита и недостатка витамина Д продемонстрировали выраженность болевого синдрома ($47,9 \pm 7,2\%$ - при недостатке, $91,7 \pm 7,9\%$ - при дефиците, $p < 0,05$) и нарушения липолитической функции поджелудочной железы ($79,2 \pm 5,9$ - при дефиците и $33,3 \pm 13,6\%$ - при недостатке витамина Д, $p < 0,05$) у детей с дефицитом витамина Д по сравнению с недостаточностью, что свидетельствует о влиянии витамина Д на нарушение полостного пищеварения и выраженность воспаления в кишечнике. Примерно такая же ситуация прослеживалась и у больных с ХЭ: тенденция к усилению болевого синдрома и достоверное повышение амилореи и стеатореи смешанного типа, что обусловлено как снижением функции панкреатической липазы, так и нарушением желчеотделения ($35,3 \pm 8,2\%$ - при дефиците и $15,4 \pm 7,1\%$ - при недостатке, $p < 0,05$). У больных с АЭ вышеописанные изменения были не достоверно значимы.

Сравнительный анализ клинических признаков дефицита витамина Д в зависимости от его показателей у больных с Ц продемонстрировал значимость таких признаков, как боли в костях, деформация зубов, изменение структуры волос и сухость кожи ($p < 0,05$) при его дефиците по сравнению с недостатком. А выраженность таких признаков, как потливость, тахикардия, слабость не зависели от значений витамина Д (табл. 2).

Таблица 2

Клинические признаки снижения витамина Д у детей с целиакией (n=60)

Признаки	Дефицит (n=48)		Недостаток (n=12)	
	Абс.	%	Абс.	%
БЭНП:				
<i>Легкой степени</i>	6	$12,5 \pm 4,8$	2	$16,7 \pm 2,3$
<i>Средне-тяжелой</i>	16	$33,3 \pm 6,8$	1	$8,3 \pm 7,8^*$
<i>Тяжелой степени</i>	5	$10,4 \pm 4,4$	0	$0,0 \pm 0,0^*$
Боли в костях	40	$83,3 \pm 5,4$	4	$33,3 \pm 13,6^*$
Кариес зубов	30	$62,5 \pm 6,9$	6	$50,0 \pm 14,4$
Деформация зубов	47	$97,9 \pm 2,1$	5	$41,7 \pm 14,2^*$
Тусклые волосы	46	$95,8 \pm 2,9$	7	$58,3 \pm 14,2^*$
Выпадение волос	45	$93,8 \pm 3,5$	5	$41,7 \pm 14,2^*$
Гипотония мышц	46	$95,8 \pm 2,9$	5	$41,7 \pm 14,2^*$
Сухость кожи	45	$93,8 \pm 3,9$	5	$41,7 \pm 14,2^*$
Вялость	44	$91,7 \pm 3,5$	8	$66,7 \pm 13,6$
Слабость	43	$89,6 \pm 4,4$	9	$75,0 \pm 12,5$
Адинамия	17	$35,4 \pm 6,9$	3	$25,0 \pm 12,5$
Потливость	48	$100,0 \pm 0,0$	12	$100,0 \pm 0,0$
Тахикардия	31	$64,6 \pm 6,9$	5	$41,7 \pm 14,2$

Примечание: * - достоверность данных между показателями при дефиците и недостатке витамина Д ($P < 0,05$).

Обращает внимание достоверно значимая зависимость влияния дефицита витамина Д на выраженность нутритивной недостаточности у детей с Ц. Так, при дефиците витамина Д БЭНП средне-тяжелой степени составила – 33,3±6,8%, а при недостаточности витамина Д – 8,3±7,8%. При дефиците витамина Д БЭНП тяжелой степени установлена у 10,4±4,4%, а при недостатке – ни у одного пациента (P<0,05).

Аналогичная картина прослеживалась и у больных с ХЭ. При дефиците витамина Д по сравнению с недостатком достоверно чаще наблюдались метаболические и костные нарушения (выпадение волос, слабость, гипотония мышц, деформация зубов и боли у костях) (табл. 3).

Таблица 3

Клинические признаки снижения витамина Д у детей с ХЭ (n=60)

Признаки	Дефицит (n=34)		Недостаток (n=26)	
	Абс.	%	Абс.	%
БЭНП:				
<i>Легкой степени</i>	15	44,1±8,5	11	42,3±9,7
<i>Средне-тяжелой</i>	5	14,7±6,1	1	3,8±3,8
<i>Тяжелой степени</i>		0,0±0,0		0,0±0,0
Боли в костях	16	47,1±8,6	6	23,1±8,3*
Кариес зубов	25	73,5±7,6	15	57,7±9,7
Деформация зубов	33	97,1±2,9	17	65,4±9,3*
Тусклые волосы	32	94,1±4,0	20	76,9±8,3*
Выпадение волос	27	79,4±6,9	13	50,0±9,8*
Гипотония мышц	29	85,3±6,1	15	57,7±9,7*
Сухость кожи	31	91,2±4,9	15	57,7±9,7*
Вялость	29	85,3±6,1	15	57,7±9,3
Слабость	27	79,4±6,9	17	65,4±6,3*
Адинамия	12	35,3±8,2	3	11,5±5,2
Потливость	34	100,0±0,0	24	92,3±9,8
Тахикардия	21	61,8±8,3	13	50,0

Примечание: * - достоверность данных между показателями при дефиците и недостатке витамина Д (P<0,05).

У больных с АЭ при дефиците витамина Д достоверно чаще встречался астено-вегетативный синдром: потливость (70,6±7,8% - при дефиците и 38,5±9,5% - при недостаточности, p<0,05), тахикардия (32,4±8,0% - при дефиците и 7,7±5,2 %- при недостаточности, p<0,05) и БЭНП легкой степени – 40,0±8,4% при дефиците и 3,8±3,8 при недостатке (P<0,05).

Далее мы проанализировали зависимость мебранного пищеварения и всасывания в тонкой кишке у детей с заболеваниями кишечника от степени выраженности нехватки витамина Д в организме (табл. 4).

У больных с Ц установлена достоверная разница в нарушении всасывания тонкой кишки при его дефиците в отличие от недостатка витамина Д (p<0,05), вместе с тем, лактазная активность была снижена при дефиците в 1,4 раза по сравнению с недостатком витамина Д, но разница была не достоверно значима. Также мы констатировали достоверное

снижение лактазной активности у больных с ХЭ при дефиците витамина Д, по сравнению с его недостатком. Вместе с тем, ГТТ имел тенденцию к снижению, но разница была не достоверно значима.

Таблица 4

Сравнительный анализ прироста лактозотолератного теста у детей с заболеваниями кишечника

Уровень витамина Д	Показатели лактозотолератного теста (прирост гликемии), ммол/л	Р< по сравнению с нормой	Показатели глюкозотолератного теста (прирост гликемии), ммол/л	Р< по сравнению с нормой
Норма	1,64±0,2		1,7±0,1	
Дефицит, n=92				
Ц, n=48	0,5±0,05	<0,01	0,7±0,05	<0,01
ХЭ, n=34	0,7±0,06	<0,01	1,0±0,03	<0,01
Недостаток, n=65				
Ц, n=12	0,7±0,05	<0,01	1,0±0,09*	<0,01
ХЭ, n=26	1,0±0,07*	<0,05	1,2±0,08	<0,05

Примечание: * - достоверность данных между показателями ЛТТ и ГТТ при дефиците и недостатке витамина Д (P<0,05)

В целом, характеризуя данные показали, нужно отметить их выраженные отличия от показателей здоровых детей в обеих группах заболеваний. Исследования были проведены только в группах детей с Ц и ХЭ, поскольку при АЭ белок коровьего молока является триггером обострения заболевания.

Таким образом, дефицит и недостаточность витамина Д выявлены у всех больных с Ц и ХЭ, лучшая ситуация отмечена у пациентов с АЭ. Полученные нами данные при изучении клинической симптоматики заболеваний кишечника свидетельствуют об их полиморфизме. Несмотря на идентичность клинических проявлений Ц, ХЭ и АЭ, выраженные клинические признаки метаболических нарушений достоверно чаще встречались при Ц, реже при ХЭ, а при АЭ в незначительной степени. Значительное снижение мембранного пищеварения и тонкокишечного всасывания констатировано у больных с Ц и ХЭ. Данная информация дает нам основание предположить, что при Ц на фоне выраженного атрофического процесса слизистой тонкой кишки происходит замедление процессов всасывания витамина Д. Известно, что витамин Д более интенсивно поглощается в сегментах двенадцатиперстной и тощей кишок, то есть в зоне локализации поражения, свойственной Ц (Reboul E., 2015). Снижение процессов всасывания в тонкой кишке, свидетельствующее об атрофии высоты ворсинок, выявленной нами при проведении ГТТ, уменьшает площадь поглощения витамина Д, а стеаторея второго типа, свойственная больным с Ц и характеризующаяся нарушением выделения желчи, усугубляет проблемы поглощения витамина

Д. Известно, что данный витамин всасывается из кишечника в виде мицелл, содержащих желчные соли, жирные кислоты и моноглицериды, затем переносится в лимфатическую систему (Silva M.C., Furlanetto T.W., 2018).

Результаты исследований кальций-фосфорного обмена и его регуляторов продемонстрировали зависимость между степенью снижения витамина Д и дефицитом общего и ионизированного кальция, фосфора у больных с Ц, а также повышением щелочной фосфатазы и паратгормона у пациентов с Ц. Так, показатели ЩФ были повышены в 2,3 раза при дефиците витамина Д и 1,2 раза – при недостаточности, паратгормона - в 3,2 раза при дефиците витамина Д и 2,6 раза – при недостатке витамина Д ($p < 0,05$; $p < 0,001$). Установлена также достоверно значимая разница и значений общего, ионизированного кальция и фосфора при дефиците витамина Д по сравнению с его недостаточностью. У больных с ХЭ были установлены идентичные данные, за исключением показателей общего кальция, снижение которого не имело достоверной разницы у детей с дефицитом и недостатком витамина Д. Среди пациентов с АЭ достоверно различались показатели щелочной фосфатазы и паратгормона, они были значительно выше при дефиците витамина Д по сравнению с недостатком (табл. 5).

Таблица 5

Сравнительный анализ биохимических показателей у детей с заболеваниями кишечника

Уровень витамина Д	Са, ммоль/л	Ионизированный Са ммоль/л,	ЩФ, Е/л	Фосфор, ммоль/л	ПТГ, пг/мл
Норма	2,35±0,08	1,2±0,04	95,5±1,4	1,48±0,05	9,1±0,5
Дефицит, n=92					
Ц, n=48	2±0,04**	0,96±0,07**	219,5±2,9***	0,98±0,05***	29,3±1,9***
ХЭ, n=34	2,34±0,07	1,12±0,04	189,3±2,1**	1,14±0,05**	27,2±1,4***
АЭ, n=10	2,2±0,02	1,18±0,05	170,6±3,9**	1,4±0,05	15,6±1,3**
Недостаток, n=65					
Ц, n=12	2,2±0,03^^	1,1±0,02*^	179,1±2,9***^ ^	1,13±0,02***^	24,6±3,2***^
ХЭ, n=26	2,3±0,07	1,1±0,01*^	140,2±3,6***^ ^	1,32±0,03*^	18,6±2,8***^
АЭ, n=27	2,34±0,09	1,17±0,04	102,2±2,5*^^	1,42±0,05	10,7±1,4*^

Примечание: * - достоверность показателей к норме (* - $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$; *** - $P < 0,001$); ^ - достоверность данных между показателями при дефиците и недостатке витамина Д (^ - $P < 0,05$; ^^ - $P < 0,01$; ^^ - $P < 0,001$)

Таким образом, наиболее значимыми биохимическими критериями снижения витамина Д при заболеваниях кишечника являются повышение паратгормона и щелочной фосфатазы в сыворотке крови.

Анализ корреляционной взаимосвязи содержания витамина Д от биохимических показателей, характеризующих фосфорно-кальциевый обмен и уровень паратгормона, показал, что при Ц, ХЭ и АЭ выявлена обратная корреляция содержания витамина Д с уровнем щелочной фосфатазы (соответственно $r=-0,710$ и $r=-0,623$, $r=-0,589$)

В четвертой главе «**Особенности иммуногистохимических факторов апоптоза и их зависимости от уровня витамина Д у детей с целиакией**» диссертации представлена сравнительная характеристика морфологических изменений тонкой кишки.

В группе детей с недостаточностью витамина Д строение эпителиального и стромально-сосудистого компонентов дистального отдела двенадцатиперстной кишки имеют специфические морфологические особенности. Слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки представлена тонкими укороченными ворсинками, при этом толщина слизистой оболочки значительно уменьшалась. В эпителиальной выстилке отмечается значительное уменьшение количества гипохромных уменьшенных в размерах бокаловидных клеток. Энтероциты имеют цилиндрическую форму, расположены плотно, их ядро находится в базальной части клеток. Собственная соединительнотканная строма ворсинок также представлена фибробластами, в которой встречаются небольшие очаги лейкоцитарной и лимфоцитарной инфильтрации.

В группе исследуемых детей с дефицитом витамина Д во всех отделах слизистой оболочки тонкой кишки выявляются дистрофические, атрофические изменения как покровного, так и железистого эпителия, а также воспалительные изменения в виде лимфоидной инфильтрации как собственной соединительнотканной стромы, так и подслизистой соединительной ткани (рис. 2).

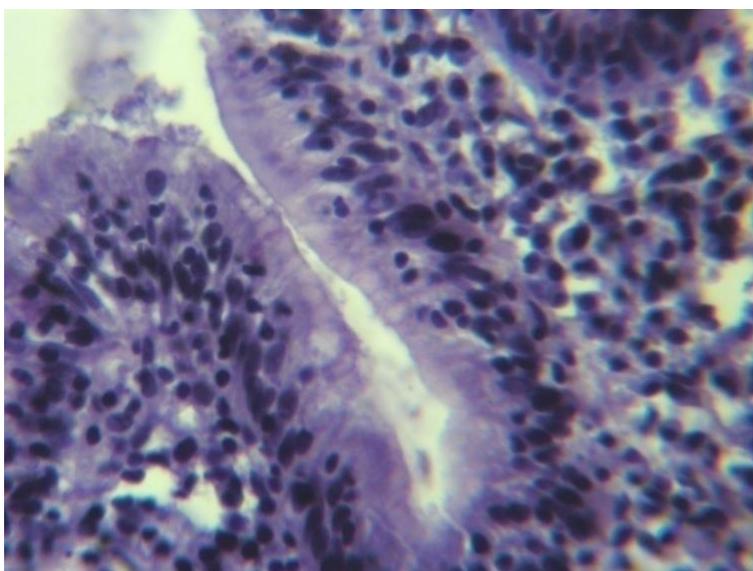


Рис.2. Слизистая оболочка дистальных отделов двенадцатиперстной кишки у больной И. (14 лет) с целиакией с дефицитом витамина Д (12 нг/мг). Слизистая истончена, деструкция бокаловидных клеток, обилие лимфоцитов. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение: Ок. x 10, Об x 40.

В проксимальных отделах слизистой оболочки ворсинки значительно укорочены и деформированы, большинство из них имеют укороченный полипозный вид. Покровный эпителий ворсинок также атрофирован и уплощён, в апикальной части ворсинки разрушены и десквамированы. Среди энтероцитов выявляется небольшое количество деструктивно измененных бокаловидных клеток, в которых ядра дезориентированы. Слизистая истончена, её толщина по сравнению с нормой уменьшена почти вдвое, что характеризуется уменьшением числа энтероцитов и деформированных бокаловидных клеток. Крипты значительно удлинены и расширены, местами деформированы. Покровный эпителий в них местами образует многорядность расположения клеток. В таких криптах количество бокаловидных клеток значительно уменьшено, и имеющиеся клетки находятся в стадии новообразования. Дно крипт несколько расширено, клетки в них гиперхромные и состоят из камбиальных юных энтероцитов с признаками пролиферативной активности.

Учитывая, что самым ранним морфологическим признаком целиакии является увеличение числа межэпителиальных лимфоцитов в слизистой оболочке тонкой кишки (Marsh M.N. et.al., 1992) нами был проведен сравнительный анализ количества лимфоцитов в исследуемых группах.

У 8 (88,9%) детей с недостаточностью витамина Д количество межэпителиальных лимфоцитов не превышало 40%, у одного ребенка (11,1%) количество межэпителиальных лимфоцитов превышали 40%. У больных с дефицитом витамина Д количество межэпителиальных лимфоцитов до 40% наблюдалось лишь у 12,2% (4) детей, у 54,5% (18) среднее количество межэпителиальных лимфоцитов составило $78 \pm 6\%$. Более 100% межэпителиальных лимфоцитов отмечалось у 33,3% (11) детей с дефицитом витамина Д, их среднее количество составило $109 \pm 7\%$.

Изучение количественных показателей общего содержания в биоптатах тонкой кишки белка p53, bcl-2 клеток и межэпителиальных лимфоцитов в зависимости от уровня витамина Д показало, что у детей с дефицитом витамина Д по сравнению с недостаточностью, почти в 2,1 раза повышается содержание маркера апоптоза p53 относительно показателей у детей с недостаточностью витамина Д (соответственно - $6,5 \pm 0,3\%$ и $3,1 \pm 0,3\%$, $p < 0,001$). Содержание bcl-2 было уменьшено в 2,2 раза у детей с дефицитом витамина Д по сравнению с недостаточностью витамина Д (соответственно - $7,5 \pm 0,4\%$ и $16,6 \pm 0,3\%$, $p < 0,001$).

Такая же ситуация наблюдается и по содержанию межэпителиальных лимфоцитов: превышение содержания МЭЛ в 2,2 раза констатировано у детей с дефицитом витамина Д ($p < 0,001$).

Таким образом, в результате морфологических исследований выявлено, что в эпителиальном компоненте слизистой оболочки при дефиците витамина Д у детей с Ц развиваются дистрофические, деструктивные и атрофические изменения, заканчивающиеся дисрегенераторными перестройками, а в стромально-сосудистых структурах развиваются альтеративные, дезорганизационные и воспалительные перестройки, которые

заканчиваются формированием лимфоидного инфильтрата и развитием склероза.

Мы впервые на примере Ц изучили белок p53, являющегося пусковым звеном внутреннего апоптоза и внутриклеточный белковый фактор bcl-2, который подавляет клеточный апоптоз (Shalimar D.M. et.al., 2013).

Ингибитор апоптоза bcl-2 был значительно снижен у детей с Ц при дефиците витамина Д, при этом, индуцированные цитокинами апоптотические процессы в кишечнике увеличиваются вследствие вызванных глютеном аутоиммунных реакций, как показано в нашем исследовании. Кроме того, последние данные литературы свидетельствуют о том, что bcl-2 обладает антагонистической активностью против одного из индуцирующих аутофагию белков, беклин-1, тем самым предотвращая нежелательное саморазрушение клеточных органелл (Kroemer G. et.al., 2010; Shouval R. S., 2011).

Полученные нами данные соответствуют результатам экспериментальных исследований на животных, согласно которым витамин Д вовлечен в регулирование эпителиального заживления слизистой кишечника (Kong J. et.al., 2007). Такие же результаты получены и у взрослых пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, в частности, при болезни Крона (Raftery T., et.al., 2015). Эти наблюдения могут объяснить ассоциации между дефицитом витамина Д и развитием заболеваний кишечника.

Полученные данные дают основание полагать, что витамин Д принимает активное участие в регулировании интестинальной регенерации слизистой тонкой кишки у детей с Ц. Выявленная зависимость увеличения в слизистой тонкой кишки белка p53 в местах атрофии эпителия слизистой тонкой кишки при дефиците в организме витамина Д является подтверждением задержки регенерации в отдельных участках тонкой кишки и вариантом возможной инициации процессов атрофии слизистой тонкой кишки.

Изучение корреляционной взаимосвязи изменения морфологических показателей и дефицитом витамина Д у детей с Ц выявили сильные связи с показателями p53 (обратная связь ($r=-0,759$, $p<0,001$) и белками семейства bcl-2 (прямая связь, ($r=+0,803$, $P<0,001$)). Выявленный дефицит витамина Д у больных с заболеваниями кишечника диктует необходимость саплементации витамином Д детей с хроническими заболеваниями тонкой кишки.

В пятой главе **«Эффективность персонифицированных методов коррекции витамином Д детей с патологией кишечника»** диссертации представлены данные об эффективности коррекции витамином Д детей с заболеваниями кишечника.

С целью оценки эффективности назначения витамина Д дети были рандомизированы на две группы. Основную группу составили 115 детей, которые получали витамин Д по индивидуальным дозировкам в зависимости от исходных данных на фоне базисной терапии. Группу сравнения составили 45 детей, которые находились на базисной терапии и не получали витамин Д (табл. 6). Все пациенты принимали водорастворимую (мицеллированную)

форму витамина Д, которая в отличие от масляных, лучше всасывается при наличии у ребенка сопутствующей патологии: нарушенного кишечного всасывания в тонкой кишке; синдрома холестаза; экзокринной недостаточности поджелудочной железы (Захарова И.Н., 2014).

Таблица 6

Распределение детей с заболеваниями кишечника в зависимости от исходного уровня витамина Д по группам лечения

Содержание витамина Д	Основная группа (n=115)						Группа сравнения (n=45)					
	Ц		ХЭ		АЭ		Ц		ХЭ		АЭ	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Норма	-	-	-	-	2	8,0	-	-	-	-	1	6,7
Недостаток	9	20	19	42,2	17	68,0	3	20	7	46,7	10	66,7
Дефицит	36	80	26	57,8	6	24,0	12	80	8	53,3	4	26,7
Итого	45	100	45	100	25	100	15	100	15	100	15	100

Принимая во внимание лучшую абсорбцию мицелизированной формы витамина Д у такой категории больных вследствие независимости от содержания желчных кислот, мы использовали препарат Аквадетрим.

При саплементации мицелизированной формой витамина Д дозы рассчитывали по международным клиническим руководствам (Rehman V, et.al., 2011), согласно которых при дефиците витамина Д детям до 12 лет с синдромом малабсорбции ежедневная доза составляет 6 тыс. единиц, старше 12 лет - 10 тыс. единиц в течение 3-х месяцев. При недостаточности витамина Д доза составляла 2000МЕ, которую пациенты принимали в течение 2 месяцев.

Дефицит витамина Д у детей основной группы при Ц был отмечен у 36 детей (80,0%), при ХЭ – у 26 детей (57,8%), при АЭ – 6 детей (24,0%) . 28 детей (77,7%) с Ц были в возрасте до 12 лет и получали витамин Д в дозе 6000 МЕ, остальные 8 пациентов в возрасте старше 12 лет (22,3%) получали витамин Д в дозе 10 000 МЕ. Все дети с АЭ принимали витамин Д в дозе 6000 МЕ. Дети с дефицитом витамина Д независимо от нозологии заболевания кишечника принимали водный раствор витамина Д в течение 3 месяцев.

Недостаточность витамина Д была установлена у 19 детей (42,2%) основной группы с ХЭ и у 7 детей (46,7%) группы сравнения; при АЭ – у 17 (68,0%) и 10 детей (66,7%) соответственно; при Ц – у 9 (20%) и 3 детей (20%) соответственно.

При АЭ у 3 детей было установлено нормативное содержание витамина Д, 2 детей попали в основную группу (8,0%), их профилактическая доза составила 1000 МЕ и 1 ребенок в группу сравнения (6,7%). После окончания основного курса лечения всем детям независимо от недостаточности и дефицита витамина Д проводилась поддерживающая терапия витамином Д в дозе 1000 МЕ в сутки. Также всем детям назначались соли карбоната и

цитрата кальция (активный кальций), учитывая высокий процент содержания в нем элементарного кальция и лучшее усвоение (Trailokya A., et.al., 2017).

Мониторинг терапии проводился через 3 месяца и включал оценку клинических признаков, определение ионизированного кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, паратгормона и 25(OH)D. Базисные методы лечения зависели от нозологии заболеваний и включали элиминационную диету, назначение кишечных антисептиков по показаниям, ферменты поджелудочной железы, сорбенты, препараты цинка в возрастной дозе.

Сравнение клинических проявлений заболевания до и после лечения у больных с Ц продемонстрировало более быстрое исчезновение таких симптомов, как слизь в стуле, рвота и амилорею ($p < 0,05$). Снижение болей в костях в 4 раза отмечено после лечения в основной группе (с 73,3 до 18%), в отличие от контрольной группы, в которой данный признак после лечения встречался в 3 раза чаще (54%).

У больных с ХЭ на фоне саплементации витамина Д отмечено уменьшение вздутия живота (с 31,7 до 4,4%) и улучшение показателей стеатореи (с 90,0 до 15,6%) и амилореи (с 75,0 до 20,0%) ($p < 0,05$). У больных с АЭ на фоне саплементации витамина Д также была прослежена положительная динамика. Так, выявлено достоверное снижение содержания слизи в стуле (с 95 до 28%; $p < 0,05$) и уменьшение признаков кишечной диспепсии (с 77,5 до 12%; $p < 0,05$).

При анализе эффективности предложенной терапии на показатели массы тела у детей были установлены следующие результаты. Наблюдается достоверная нормализация массы тела у детей в основной группе при всех заболеваниях кишечника, тогда как в группе сравнения эта тенденция регистрируется, но не достоверная, за исключением группы детей с АЭ (табл. 7).

Таблица 7

Динамика показателей массы тела у детей с заболеваниями кишечника на фоне саплементации витамином Д

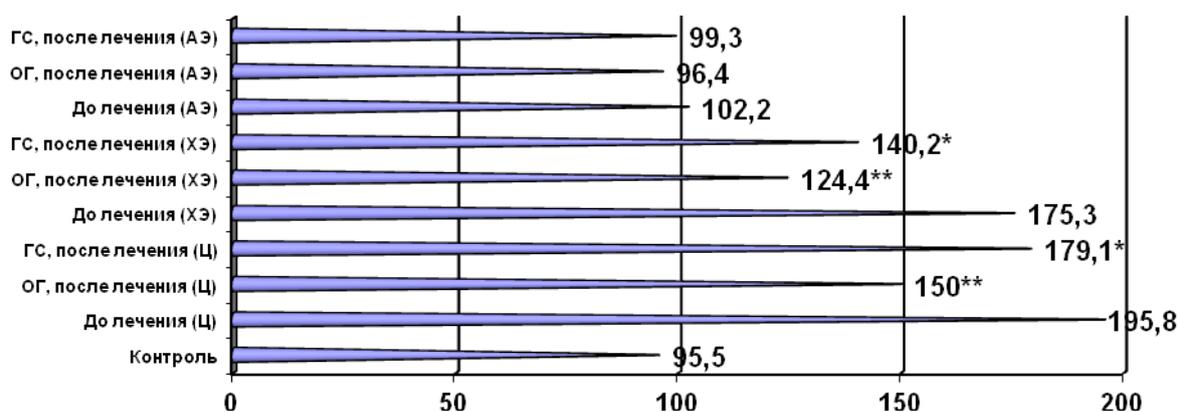
Группы детей	До лечения				После лечения			
	-2СО– -3СО		Ниже -3СО		-2СО– -3СО		Ниже -3СО	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ц								
Основная группа, n=45	25	55,6	11	24,4	9	20*	5	11,1*
Группа сравнения n=15	8	53,3	4	26,7	4	40,0^	3	20^
ХЭ								
Основная группа, n=45	17	37,8	0	0	6	13,3*	0	0
Группа сравнения n=15	5	33,3	0	0	3	20,0^	0	0
АЭ								
Основная группа, n=25	3	12,0	0	0	0	0,0*	0	0
Группа сравнения n=15	2	13,3	0	0	1	6,7*^	0	0

Примечание: * - достоверность различий данных до и после лечения ($p < 0,05$); ^ - достоверность после лечения между основной группой и группой сравнения ($p < 0,05$)

Лучшие показатели прибавки массы тела были зарегистрированы в группе детей с АЭ. Крайне низкая масса тела, которая была констатирована у 24,4% больных с Ц в после лечения отмечалась у детей менее чем в 2 раза (11,1%, $p < 0,05$). Тогда как в группе сравнения этот показатель снизился с 26,7% до 20% ($> 0,05$). Такие же результаты были получены у детей с Ц с исходным дефицитом массы тела средне-тяжелой степени. У детей с ХЭ наблюдалась идентичная картина.

Показатели общего и ионизированного кальция у детей с Ц после лечения в основной группе имели положительную динамику и приближались к контрольным значениям, тогда как в группе сравнения они оставались почти на прежнем уровне и составили в основной группе $2,2 \pm 0,07$ ммоль/л ($p > 0,05$, в группе сравнения $2,0 \pm 0,08$ ммоль/л, при норме $2,35 \pm 0,08$ ммоль/л ($p < 0,05$). У детей основной группы с Ц после лечения показатели фосфора незначительно увеличились с $1,1 \pm 0,07$ ммоль/л до $1,3 \pm 0,04$ ммоль/л, но по-прежнему оставались значительно ниже контрольных значений ($1,5 \pm 0,05$ ммоль/л).

У детей с Ц отмечено двукратное снижение показателей щелочной фосфатазы после лечения в основной группе, тем не менее эти значения продолжали оставаться на достаточно высоком уровне и были выше значений нормы в 1,6 раза ($p < 0,001$), тогда как в группе сравнения они продолжали оставаться на высоких цифрах (рис. 3).



Примечание: * - достоверность данных до и после лечения ($P < 0,05$)

Рис.3. Показатели щелочной фосфатазы (Е/л) у обследованных детей в зависимости от полученного лечения.

Примерно такие же результаты получены и у детей с ХЭ, однако абсолютные значения во всех группах были значительно ниже. Лучшие результаты отмечены у больных с АЭ, у которых в обеих группах отмечалась нормализация показателей щелочной фосфатазы. Сравнение значений щелочной фосфатазы между сравниваемыми группами после лечения у детей с Ц и ХЭ было также достоверно значимы ($p < 0,05$).

Динамика показателей ПТГ у детей с Ц после модифицированного лечения показала его достоверное снижение ($18,6 \pm 3,4$ пг/мл против $29,3 \pm 1,9$ пг/мл; $P < 0,05$) и увеличение уровня витамина Д ($28,6 \pm 8,8$ нг/мг против

14,8±1,04 нг/мг; P<0,05), при норме 45,1±3,8 нг/мг, то есть они не достигали уровня контрольных значений (рис. 4).

Сравнение снижения показателей ПТГ после лечения в основной группе и группе сравнения у больных с Ц были достоверно значимы и составили соответственно 18,6 ±0,2 и 24,6±0,3, p<0,05.

После окончания основного курса лечения всем детям проводилась поддерживающая терапия витамином Д в дозе 1000 МЕ в сутки, такую же дозу получали дети с нормальными значениями витамина Д в течение года с АЭ и ХЭ, а дети с Ц - пожизненно.

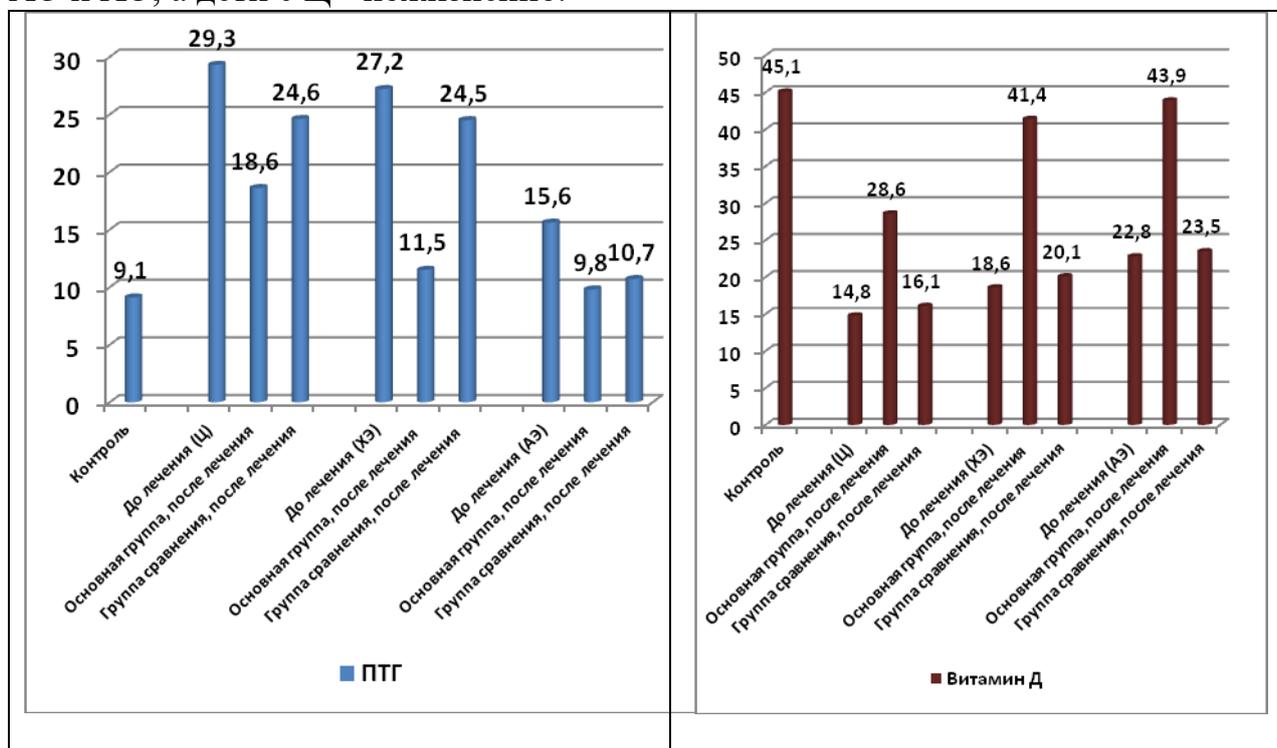


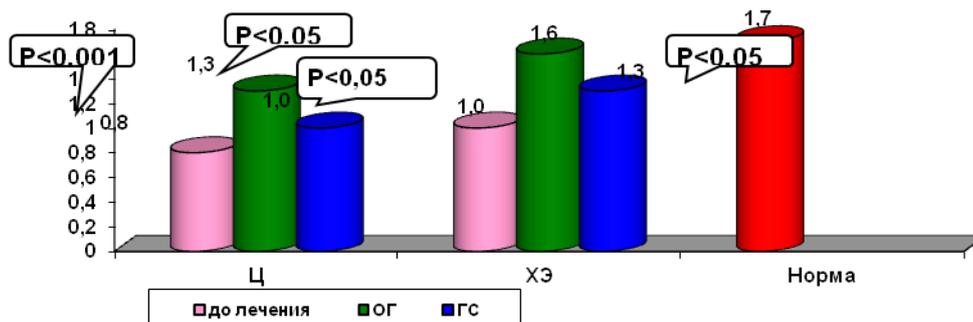
Рис. 4. Показатели паратгормона (пг/мл) и витамина Д (нг/мл) у обследованных детей в зависимости от полученного лечения

Показатели витамина Д после лечения увеличивались в 2 раза, однако они не достигали значений контрольной группы. Лучшие результаты зафиксированы в группе больных с ХЭ, у которых после лечения показатели 25(ОН)D увеличились в 2,2 раза и достигали значений контрольной группы, тогда как в группе сравнения эти показатели оставались практически на прежнем уровне (20,1±2,3нг/мг). Равнозначные результаты получены и у больных с АЭ.

При анализе показателей прироста лактозотолерантного теста было установлено достоверное повышение данных показателей в основной группе и тенденция к повышению в группе сравнения при всех нозологиях заболеваний кишечника у детей (рис. 5).

Как видно из диаграммы 5, установлено достоверное повышение показателей прироста лактозотолерантного теста при Ц в основной группе, так, если исходные показатели составили 0,8±0,1 ммоль/л, то после лечения они составили – 1,3±0,2 ммоль/л, сравнение показателей ЛТТ между

группами также продемонстрировали достоверную значимость разницы показателей ($P < 0,05$).

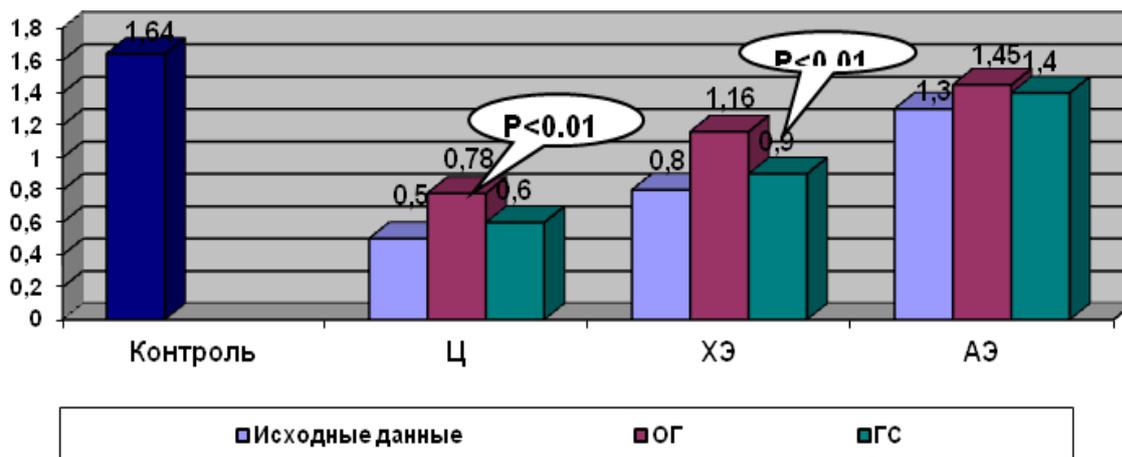


Примечание: достоверность данных до и после лечения

Рис. 5. Сравнительный анализ прироста гликемии при лактозотолерантном тесте

При ХЭ в основной группе практически у всех пациентов показатели достигали нормативных значений и составляли до лечения $1,0 \pm 0,2$ ммоль/л, а после лечения – $1,6 \pm 0,2$ ммоль/л. В группе сравнения при Ц показатель прироста лактозотолерантного теста после лечения составили – $1,0 \pm 0,2$ ммоль/л, это было на $0,2$ ммоль/л выше в зависимости от исходного уровня; при ХЭ – $1,3 \pm 0,2$ ммоль/л, что на $0,3$ ммоль/л выше исходных значений.

Динамика процессов всасывания тонкой кишки на фоне саплементации витамином Д представлена на рис. 6.



Примечание: достоверность данных до и после лечения

Рис. 6. Динамика прироста гликемии при глюкозотолерантном тесте под влиянием саплементации витамином Д

У детей с Ц после лечения в основной группе отмечено увеличение прироста гликемии в 1,6 раза, однако эти значения были значительно ниже, чем в контрольной группе. В группе сравнения этот показатель практически оставался на том же уровне, как и до лечения. У детей с ХЭ на фоне саплементации витамином Д также отмечено увеличение прироста гликемии в 1,5 раза в отличие от группы сравнения. Лучшая ситуация прослежена у

детей с АЭ, у которых прирост гликемии в обеих группах был практически идентичен. Мы выявили высокую частоту дефицита витамина Д у детей нашего региона с хроническими заболеваниями кишечника, особенно заметные у пациентов с Ц. Предполагалось, что у детей с Ц в странах с холодным и солнечным климатом может быть одинаковая степень атрофии ворсинок, но ультрафиолетовая радиация в солнечных странах может легко привести к нормальным уровням витамина Д в отличие от детей, живущих в странах с более холодным климатом с ограниченным ультрафиолетовой радиации (Villanueva J., et.al., 2012). Полученные нами данные противоречат данному предположению и свидетельствуют о том, что даже при высокой солнечной инсоляции имеет место значительное снижение значений витамина Д и прием витамина Д в течение 3 месяцев не покрывают его снижение у детей с Ц. Зарубежные исследования сообщают о дефиците витамина Д у 60% взрослых пациентов с целиакией (Tavakkoli A., et.al., 2013). Отличие полученных нами данных от вышеупомянутых мы объясняем поздней диагностикой Ц и наличием факторов риска по дефициту витамина Д у наших пациентов: темный цвет кожи (Захарова И.Н., 2012) и длина УФО лучей. Предполагается что дефицит витамина Д может ослабить эпителиальную целостность слизистой кишечника, что, в свою очередь, подвергает слизистую кишки воздействию пищевыми антигенами и соответственно уменьшает иммунологическую толерантность (Roider E., et.al., 2013). Следовательно, ранняя коррекция витамином Д может обеспечить защиту слизистой оболочки кишки и поддерживать микробную экологию и снижать риск пищевой аллергии у детей (Gale C.R., et.al., 2008). Известно, что целостность слизистой оболочки кишки обусловлена огромной способностью к регенерации эпителия слизистой оболочки. Результаты экспериментальных исследований на животных предполагают, что витамин Д вовлечен в регулирование эпителиального заживления слизистой кишечника (Maitreyi R., et.al., 2011). Это продемонстрировано и при наших исследованиях. На фоне саплементации витамином Д нами зафиксирована положительная динамика физического развития, мембранного пищеварения и всасывания у детей с заболеваниями тонкой кишки.

Катамнестические наблюдения были проведены через 6 месяцев после окончания лечения. Из 45 пациентов с Ц, которым была проведена саплементация витамином Д, 39 детей соблюдали наши рекомендации по поддерживающей терапии. Из 15 детей контрольной группы на повторный осмотр явились 12 детей. Частота рецидивов в основной группе составила 3,9% (у 1 ребенка), в группе сравнения – 50,0% (n=6) (p<0,05). У 41 больных с ХЭ, получавших витамин Д, рецидив отмечен у 2 (4,9%) детей, что в 6 раз меньше чем в группе сравнения (30%). Аналогичная ситуация отмечена также у детей с АЭ: в основной группе детей данного контингента рецидив отмечен из 19 детей у 3 (15,9%), а у детей, которым не проведена саплементация витамина Д, рецидив наблюдался достоверно в большем проценте случаев (p<0,05) и составил 33,3%.(p>0,05).

Экономическая эффективность предложенной оптимизированной схемы лечения заключается в удлинении сроков ремиссии, что в свою очередь способствует снижению числа госпитализаций, так если у детей, получавших водный раствор витамина Д, среднее число госпитализаций составляет $1,4 \pm 0,02$ раз в год, тогда как в группе детей, получавших традиционную схему лечения, этот показатель составляет $2,1 \pm 0,01$ раз в год.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Для пациентов с заболеваниями кишечника в регионе с высокой инсоляцией характерен высокий процент дефицита витамина Д: при целиакии - у 80% детей, при хроническом энтероколите - у 57% детей, в остальных случаях - его недостаточность; при аллергическом энтероколите у 25 % детей отмечается дефицит, а у 67,5% детей - недостаточность витамина Д.

2. Снижение витамина Д у больных с целиакией и хроническим энтероколитом обуславливает развитие таких клинических признаков, как боли в костях, деформация зубов, сухость кожи, слабость, нарушение полостного пищеварения. При этом, данные клинические признаки достоверно в большей степени выражены при дефиците витамина Д по сравнению с его недостатком.

3. Дефицит и недостаток витамина Д негативно влияет на физическое развитие детей и состояние пищеварительно-транспортного конвейера кишечника; имеется достоверно значимая разница между снижением показателей витамина Д и индекса массы тела, снижением прироста гликемии при проведении лактозотолерантного и глюкозотолерантного тестов.

4. При дефиците витамина Д отмечается достоверное снижение паратгормона, щелочной фосфатазы, показателей общего и ионизированного кальция, фосфора у детей с целиакией и хроническим энтероколитом по сравнению с его недостатком. Корреляционным анализом выявлена обратная связь между значениями витамина Д и показателями щелочной фосфатазы и паратгормона.

5. Иммуногистохимическими методами установлена зависимость между дефицитом витамина Д и увеличением в слизистой тонкой кишки белка p53 в местах атрофии эпителия слизистой тонкой кишки у детей с Ц и увеличение межэпителиальных лимфоцитов, что является подтверждением задержки регенерации энтероцитов. На фоне дефицита витамина Д у детей с целиакией характерно снижение содержания белков семейства bc1-2 в слизистой тонкой кишки, что свидетельствует о его протективном значении при энтеральной недостаточности.

6. Применение в комплексной терапии больных с целиакией высоких доз водного раствора витамина Д при его дефиците положительно влияет на

основные клинические проявления заболевания и способствует улучшению полостного, мембранного пищеварения и тонкокишечного всасывания.

7. У детей с целиакией и хроническим энтероколитом уровень витамина Д, паратгормона и щелочной фосфатазы после лечения не достигает значений нормы, что обуславливает необходимость дополнительной саплементации витамина Д.

8. Отдаленные результаты комплексного лечения детей с заболеваниями кишечника свидетельствует о снижении рецидивов заболевания у детей с целиакией в 12,8 раза, с хроническим энтероколитом в 6 раз, с аллергическим энтероколитом в 2 раза по сравнению с группой сравнения, получавших базисное лечение.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.27.06.2017.Tib.29.01 ON AWARD
OF SCIENTIFIC DEGREE OF DOCTOR OF SCIENCES
AT THE TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE**

TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE

ALIEVA NIGORA RUSTAMOVNA

**THE ROLE OF VITAMIN D IN BOWEL DISEASES OF CHILDREN IN
ZONES OF HIGH INSOLATION**

14.00.09 – Pediatrics

**DISSERTATION ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION (DSc)
ON MEDICAL SCIENCE**

TASHKENT – 2018

The theme of doctoral dissertation was registered at the Supreme Attestation Committee at the Cabinet of Ministers of Republic of Uzbekistan under number B2017.2.DSc/Tib60.

The doctoral dissertation has been prepared at the Tashkent pediatric medical institute.

The abstract of the dissertation is posted in two (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website Scientific Council www.tashpmi.uz and on the website of «ZiyoNet» Information and educational portal www.ziyo.net.uz.

Scientific consultant: **Kamilova Altinoy Tursunbayevna**
Doctor of medical sciences, professor

Official opponents: **Shamsiev Fazlitdin Sayfutdinovich**
Doctor of medical sciences, professor

Kondratyeva Elena Ivanovna
Doctor of medical sciences, professor

Sabirova Pikhsi Abdukadirovna
Doctor of medical sciences, professor

Leading organization: **The Scientific Centre of Pediatrics and Pediatric Surgery of the Ministry of the Health of the Republic of Kazakhstan**

Defense will take place « ____ » _____ 2018 at ____ at the meeting of Scientific Council DSc.27.06.2017.Tib.29.01 at the Tashkent pediatric medical institute at address: (100140, Republic Uzbekistan, Tashkent, Yunusobod district, Bogishamol Street, 223. Phone/fax: (99871) 262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz).

Doctoral dissertation is registered in Informational - resource centre of Tashkent pediatric medical institute, registration No. _____. The text of the dissertation is available at the InformationResearchCenter at the following address: 100140, Republic Uzbekistan, Tashkent, Yunusobod district, Bogishamol street, 223. (99871) 262-33-14.

Abstract of dissertation sent out on « ____ » _____ 2018 year
(mailing report _____ on « ____ » _____ 2018 year)

A.V. Alimov
Chairman of the Scientific Council for the award of the degree of Doctor of Science, Doctor of Medical Sciences, Professor

E.A. Shamansurova
Scientific Secretary of the Scientific Council For the award of the degree of Doctor of Science, Doctor of Medical Sciences, Professor

A.M. Sharipov
Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council for the award of the degree of Doctor of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of DSc thesis)

The urgency and relevance of the theme of dissertation topic .According to the World Health Organization (WHO), bowel disease is one of the topical problems of pediatrics in the Central Asian region, the most severe and prognostically unfavorable disease is celiac disease (C), whose prevalence in the general population is 1%. Chronic enterocolitis (CE) affects 12 to 34% of the world's population. Allergic enterocolitis (AE) in European countries and North America is found in 12% of children. According to the data of Uzbek scientists, the incidence of allergic enterocolitis varies from 21.7 to 34.2% in various regions of the Republic. Bowel diseases are characterized by a recurrent course, prolonged dietary restrictions, transformation into severe forms, leading children to disability. In this regard, the need to review traditional approaches to managing patients improving the effectiveness and prognosis of diseases.

The aim of the research work: is the determination of the mechanisms of influence of vitamin D deficiency on the clinical manifestation, course and prognosis of intestine diseases in children in the zone of high insolation; the development of reasonable methods of corrective therapy.

The object of the research work: there were 160 children with intestinal diseases, 60 of them with C at the age of 3-16 years, 60 children with CE at the age of 2-6 years, 40 children with AE at the age of 6 months to 4 years. All children received inpatient treatment in the Department of Gastroenterology of the Republic Specialized Scientific Practical Medical Centre of Pediatrics (RSSPMC of Pediatrics) Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan.

The scientific novelty of the research work is as follows:

established the status of vitamin D and the clinical features of vitamin D deficiency and deficiency in chronic intestinal diseases in children in the zone of high insolation;

the effect of vitamin D deficiency on nutritional deficiency in children and a decrease in digestive function of the intestine have been proved;

A method for diagnosing AE in children has been developed, consisting in determining the concentration of lymphotoxin in the supernatant of T-lymphocyte cultures obtained after stimulation of cells with food antigens;

for the first time at the level of morphometric and histochemical studies of the intestinal mucosa, the relationship between vitamin D deficiency and the growth of the p53 protein marker in the intestine mucosa with celiac disease was demonstrated, as well as a direct link between vitamin D deficiency and a decrease in bcl-2 protein with protective properties in the regeneration of enterocytes.

it is proved that vitamin D participates in the regulation of epithelial regeneration of the intestinal mucosa in children with intestinal diseases, improving membrane digestion and absorption.

the efficacy of the personified approach of vitamin D supplementation in children with chronic bowel diseases depending on the degree of its deficiency is proved and its effectiveness after treatment and in catamnesis is estimated;

The practical results of the work.

clinical signs of vitamin D deficiency and deficiency are identified in cases of intestine diseases, the degree of which depends on the form of the disease;

a method for diagnosing AE in children has been developed, which allows expanding the list of potential allergens of the disease-triggers and making up an individual treatment table for patients;

informative and accessible biochemical markers of vitamin D deficiency in bowel diseases in children;

the necessity of a differentiated approach for the vitamin D supplementation of children with chronic bowel diseases depending on the deficit and its insufficiency has been proved, and the duration of its use has been established;

Implementation of the research results.

On the basis of the scientific results obtained on improving the diagnosis and treatment of bowel diseases in children of different genesis:

Methodical recommendations were issued: "Ways to optimize the treatment of children with intestinal diseases", which are introduced into practical health care (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-r / 119 of August 19, 2016). These guidelines help to prolong the period of remission and reduce the number of hospitalizations, which in turn improves the quality of life.

The obtained results of the research devoted to the effective diagnosis and treatment of bowel diseases in children are designed in the form of methodological recommendations and implemented in practical public health, including the practice of the clinic of the RSSPMC of Pediatrics, the Oblast (region) Children's Multiprofile Medical Centre of Dzhizak Oblast: "Ways to optimize the treatment of children with intestinal diseases" (the conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-r / 119 of August 19, 2016). The introduction of the results of the study in children with these diseases made it possible to reduce the stay of patients in the hospital by 5.6 days and extend the period of remission.

The outline of the thesis. For patients with diseases of the intestine in a region with high insolation, a high percentage of vitamin D deficiency is characteristic: in 80% of children - with celiac disease, in 57% of children with chronic enterocolitis, in other cases - its insufficiency. In patients with allergic enterocolitis in 25% of children a deficiency was detected, in 67.5% of cases - vitamin D deficiency. Features of clinical symptoms of vitamin reduction in patients with C and XE demonstrated the significance of such symptoms as bone pain, deformation of teeth, dry skin, weakness, dull hair ($p < 0.05$) with its deficiency in comparison with the defect. Prospective studies have established that vitamin D deficiency and deficiency adversely affects the physical development of children and the state of the digestive-transport intestinal conveyor; there is a significantly significant difference between a decrease in vitamin D and a decrease in the increase in glycemia during lactose-tolerant and glucosotolerate tests. With a deficiency of vitamin D, a significant decrease in the parameters of total and ionized calcium, phosphorus, alkaline phosphatase and parathyroid hormone in children with celiac disease and chronic enterocolitis was revealed when compared with its deficiency. Correlation analysis revealed an inverse relationship between

the values of vitamin D and the parameters of alkaline phosphatase and parathyroid hormone. Immunohistochemical methods established a relationship between the vitamin D deficiency and the increase in the mucosa of the intestine of the p53 protein in sites of atrophy of the epithelium of the intestinal mucosa in children with C and the increase in interepithelial lymphocytes, which is a confirmation of the delay in the regeneration of enterocytes. Against the background of vitamin D deficiency in children with celiac disease, a decrease in the protein content of the bs1-2 family in the intestine mucosa is characteristic, which indicates its protective value in case of enteric insufficiency. The use of high doses of aqueous solution of vitamin D in complex therapy in patients with celiac disease, with its deficiency, positively influences the main clinical manifestations of the disease and promotes improvement of cavity, membrane digestion and intestinal absorption. In children with celiac disease and chronic enterocolitis, the levels of vitamin D, parathyroid hormone and alkaline phosphatase do not reach the norm after treatment, which necessitates additional fertilization. Long-term results of complex treatment of children with intestinal diseases testify to a decrease in recurrence of the disease in children with celiac disease 12.8 times, with chronic enterocolitis 6 times, allergic enterocolitis 2 times compared to the comparison group receiving basal treatment.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I Бўлим (I часть; I part)

1. Алиева Н.Р., Камилова А.Т., Умарназарова З.Е., Юлдашева Д.Х., Мирзаханов А.А., Алиева Х.Р. Внедрение методов лечения тяжёлых форм затяжных диарейных заболеваний у детей //Педиатрия.- Ташкент, 2013- № 3-4. - С.65-68. (14.00.00., № 16).

2. Алиева Н.Р., Камилова А.Т. Кальциевый обмен и уровень витамина Д у детей с целиакией //Педиатрия. – Ташкент, 2014. - №.3-4. - С. 38-40. (14.00.00., № 16)

3. Алиева Н.Р., Камилова А.Т. Изменения морфологической картины кишечника у детей при целиакии в зависимости от соблюдения диеты //Педиатрия. – Ташкент, 2014. - №.3-4. - С. 109-112. (14.00.00., № 16)

4. Alieva N.R. Amount of vitamin D and phosphorus-calcium exchange in children with pathology of small intestine // European science review. - Austria, Vienna, 2015. – N7-8. – P.30-32. (14.00.00., № 19)

5. Алиева Н.Р. Значение 25-гидрокси витамина Д и фосфорно-кальциевого обмена при аллергических энтеропатиях у детей // Педиатрия. – Ташкент, 2015. - №3. - С.99-102. (14.00.00., № 16)

6. Алиева Н.Р., Камилова А.Т., Дустмухамедова Д.Х. Влияние дефицита витамина Д на клинико-лабораторные проявления синдрома энтероколита, индуцированного белками пищи. //Педиатрия. – Ташкент, 2016. - №2. - С.26-29. (14.00.00., № 16).

7. Алиева Н.Р. Эффективность применения водного раствора витамина Д у детей с целиакией //Педиатрия. – 2016. - №1. - С.98-100. (14.00.00., № 16).

8. Алиева Н.Р. Оценка эффективности назначения водного раствора витамина Д при аллергическом энтероколите у детей //Педиатрия. – Ташкент, 2016. - №3. - С.27-29. (14.00.00., № 16).

9. Алиева Н.Р. Иммуногистохимическая оценка белка р-53 и белков семейства вс1-2 у детей с целиакией, ассоциированной с дефицитом и недостатком витамина Д // Вестник ТМА. – Ташкент, 2016. - №4. – С. 36-38. (14.00.00., № 13).

10. Алиева Н.Р., Камилова А.Т., Арипов А.Н. Статус витамина Д при заболеваниях тонкой кишки у детей в зоне повышенной солнечной инсоляции // Клиническая лабораторная диагностика. – Москва, 2017. - Том 62. - №3. - С 140-146. (14.00.00., № 66).

11. Алиева Н.Р., Дустмухамедова Д.Х., Камилова А.Т., Умарназарова З.Е., Султанходжаева Ш.С., Геллер С.И., Витамин Д и аллергические энтероколиты: ассоциация между дефицитом и активностью заболевания // Педиатрия. – Ташкент, 2017. - №4. – С. 19-22. (14.00.00., № 16).

II Бўлим (II часть; II part)

12. Алиева Н.Р., Камилова А.Т., Дустмухамедова Д.Х., Гайфутдинова Г.Р. Клинические фенотипы целиакии у детей узбекской популяции // Материалы Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы материнства и детства» - Астана, 2012. – С. 32.

13. Алиева Н.Р., Камилова А.Т. Значение белков семейства Bcl-2 и белка p-53 при целиакии у детей //14-й Славяно-Балтийский научный форум. - Санкт-Петербург, 2012. - № 2-3. - С.38.

14. Alimova N.R., Achmedova D.I., Kamilova A.T. Clinical-Prognostic Significance of the Bcl-2 Family Proteins in Children with Celiaca // Educational Congress and Mastercourse. - Lyon, 2013. - P.5.

15. Алиева Н.Р., Камилова А.Т., Умарназарова З.Э. Статус витамина D у детей с синдромом мальабсорбции в зоне высокой инсоляции // Материалы международного Конгресса «Питание и здоровье». – М., 2013. - С 7.

16. Алиева Н.Р., Камилова А.Т. Морфологические особенности слизистой тонкой кишки у детей с целиакией в зависимости от приверженности к аглютеновой диете // Материалы международного Конгресса «Питание и здоровье». – М., 2013. – С. 47.

17. Алиева Н.Р., Камилова А.Т., Умарназарова З.Э., Алиева Х.Р., Мирзаев С.М., Мавлянов Г.М. Лактазная недостаточность у детей с целиакией // Актуальные проблемы педиатрии и детской хирургии. 8 Конгресс педиатров Тюркского мира и стран Евразии. - Иссык-Куль. Кыргызстан, 2013. - С.72-73.

18. Алиева Н.Р., Камилова А.Т. Морфологические изменения слизистой оболочки тонкой кишки при целиакии у детей // Актуальные проблемы педиатрии и детской хирургии. 8 Конгресс педиатров Тюркского мира и стран Евразии. - Иссык-Куль. Кыргызстан, 2013. - С.69-70.

19. Алиева Н.Р., Камилова А.Т. Роль витамина D у детей с заболеваниями кишечника в зоне высокой инсоляции // Материалы Республиканской научно-практической конференции. – Ташкент, 2013. - С. 44-45.

20. Алиева Н.Р., Камилова А.Т., Умарназарова З.Э. Статус витамина D у детей с синдромом мальабсорбции в зоне высокой инсоляции // Педиатриянинг долзарб муаммолари. Республика илмий-амалий конференцияси. - Ташкент, 2013. - С 7.

21. Алиева Н.Р., Камилова А.Т., Умарназарова З.Э., Мавлянов Г.А., Мирзаев С.Н. Внедрение методики определения углеводов в кале в диагностике причин затяжных диарей у детей // Педиатриянинг долзарб муаммолари. Республика илмий-амалий конференцияси. - Ташкент, 2013. - С 95-96.

22. Алиева Н.Р., Камилова А.Т., Абдужаббарова З.М., Дустмухамедова Д.Х., Мирзамухамедов Д.М. Значение пищевой сенсibilизации у пациентов

с целиакией //Педиатриянинг долзарб муаммолари. Республика илмий-амалий конференцияси. - Ташкент, 2013. – С. 96-97.

23. Алиева Н.Р., Камилова А.Т. Лечение анемии у детей с хроническими заболеваниями желудочно–кишечного тракта //Вестник врача. – Самарканд, 2014. - №2. - С 38-41.

24. Алиева Н.Р. Применение водного раствора витамина Д у детей с хронической патологией кишечника //Материалы конференции молодых учёных «Актуальные проблемы химии природных соединений». – Ташкент, 2014. – С. 24.

25. Alieva N.R., Kamilova A.T. Treatment of anaemia in children with chronic diseases of the gastrointestinal tract. //Family medicine (International edition) – Poland, 2014. - Vol.1. – P.115-119.

26. Алиева Н.Р., Камилова А.Т., Геллер С.И., Султанходжаева Ш.С., Дустмухамедова Д.Х., Убайходжаева Х.Т. Клинико-лабораторные проявления синдрома энтероколита, индуцированного белками пищи у детей //Здоровье матери и ребёнка. – Кыргызстан, 2015. - №3. – Т. 7. - С.12-15.-

27. Alimova N.R., Kamilova A.T., Abdujabbarova Z.M. Nutritional status of children with celiac disease in the uzbek population //Clinical Nutrition Supplements. – Italy, 2016. - Volume 3, Supplement 1. – P. 197.

28. Алиева Н.Р., Камилова А.Т. Способ повышения эффективности терапии заболеваний кишечника у детей в зоне высокой инсоляции: метод. рекомендации. – Ташкент, 2016. – 25 с.

29. AkhmedovaD.I, Kamilova A.T. Vitamin D parameters in children with intestinal pathology // The 28-the Congress of the International Pediatric Association. – Canada, 2016. - P. 643.

30. Kamilova A., Alieva N., Shokhaydarov S. The Clinical Significance of Histologic Determination of Proteins Bcl-2 and the P-53 in Children with Celiac Disease // International Digestive Endoscopy Network. - Seoul, 2016.

31. Алиева Н.Р., Камилова А.Т., Дустмухамедова Д.Х., Султанходжаева Ш.С. Влияние значений 25-гидроксивитамина Д на клинические проявления синдрома энтероколита, индуцированного белками пищи Д //Вопросы детской диетологии. – М., 2016. - №2.-С.48.

32. Алиева Н.Р., Камилова А.Т., Ахмедова И.М., Умарназарова З.Е., Дустмухамедова Д.Х., Султанходжаева Ш.С., Геллер С.И. Гастроинтестинальная форма пищевой аллергии: метод. пособие. – Ташкент, 2016. – 25 с.

33. Алиева Н.Р., Камилова А.Т., Дустмухамедова Д.Х. Значение дефицита витамина Д при синдроме энтероколита, индуцированного белками пищи //Материалы научно-практической конференции «достижения, проблемы и перспективы в области охраны здоровья матери и ребенка в Узбекистане: опыт регионов. – Ташкент, 2016. - С 35.

Автореферат «Til va adabiyot ta'limi» журнали
тахририятида таҳрирдан ўтказилди. (04.02.2018 йил).

Босишга рухсат этилди: 17.03.2018 йил.
Бичими 60x45 ¹/₈, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табағи 4. Адади: 100. Буюртма: № 31

100060, Тошкент, акад. Я.Ғуломов кўчаси, 74

«TOP IMAGE MEDIA»
босмаҳонасида босилди.