

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

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

АБДУЖАБАРОВА ЗУЛФИЯ МУРАТХОДЖАЕВНА

**ЎЗБЕК ПОПУЛЯЦИЯСИДА ЦЕЛИАКИЯ БИЛАН ОҒРИГАН
БОЛАЛАР ИНГИЧКА ИЧАГИДА ИММУНОГЕНЕТИК ВА
СТРУКТУР-ФУНКЦИОНАЛ ЎЗГАРИШЛАРНИНГ КЛИНИК
АҲАМИЯТИ. МЕДИКАМЕНТОЗ КОРРЕКЦИЯЛАШ**

14.00.09 – Педиатрия

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ– 2017

Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации

Content of the of Doctoral (DSc) Dissertation Abstract

Абдужабарова Зулфия Муратходжаевна

Ўзбек популяциясида целиакция билан оғриган болалар ингичка ичагида иммуногенетик ва структур-функционал ўзгаришларнинг клиник аҳамияти. Медикаментоз коррекциялаш 3

Абдужабарова Зулфия Муратходжаевна

Клиническое значение иммуногенетических и структурно-функциональных изменений тонкой кишки у детей с целиакией узбекской популяции. Медикаментозная коррекция 31

Abdujabarova Zulfiya Muratkhodjayevna

Clinical relevance of immunogenetic and structurally functional changes of the small intestine in children of uzbek population with the coeliacia. Medicamentous correction 57

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works.....62

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

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

АБДУЖАБАРОВА ЗУЛФИЯ МУРАТХОДЖАЕВНА

**ЎЗБЕК ПОПУЛЯЦИЯСИДА ЦЕЛИАКИЯ БИЛАН ОҒРИГАН
БОЛАЛАР ИНГИЧКА ИЧАГИДА ИММУНОГЕНЕТИК ВА
СТРУКТУР-ФУНКЦИОНАЛ ЎЗГАРИШЛАРНИНГ КЛИНИК
АҲАМИЯТИ. МЕДИКАМЕНТОЗ КОРРЕКЦИЯЛАШ**

14.00.09 – Педиатрия

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ– 2017

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.1.DSc/Tib.58 рақами билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.tashpmi.uz) ва «ZiyoNet» таълим Ахборот таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:

Камилова Алтиной Турсунбаевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий
оппонентлар:**

Иноятова Флора Ильясовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Рустамов Мардонкул Рустамович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Камалов Зайнитдин Сайфутдинович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи
ташкilot:**

Қозоғистон Республикаси соғлиқни сақлаш вазирлиги
педиатрия ва болалар хирургияси маркази

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги илмий даражалар берувчи DSc.27.06.2017.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2017 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил:100140, Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223 уй. Тел./факс: +99871-262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz.)

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

Диссертация автореферати 2017 йил «__» _____ кун тарқатилди.
(2017 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 мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Целиакия ирсий касаллик бўлиб эрта ёшли болалар орасида кам аниқланган. Бироқ, бугунги кунда целиакиянинг турли ёшларда ҳам манифестацияси намоён бўлмоқда (Европа популяцияларида 1-3%). Целиакия катталар орасида 59%, болалар орасида 40% гача клиник полиморфизми ва қийин ташхисланадиган шакллари кўплиги билан характерланади. Узоқ вақт давомида целиакия “Европа” касаллиги деб номланган, лекин сўнгги тадқиқотларда бу касалликни осийё ва африка мамлакатларида ҳам юқори частотада учраши исботланди.

Мустақилликнинг дастлабки кунлариданоқ Республика соғлиқни сақлаш тизиминини ислоҳ қилиш жараёнида, айниқса, соғлом боланинг дунёга келиши, она ва боланинг саломатлигини мустаҳкамлаш, соғлом болани вояга етказишда, кенг кўламли ишлар мунтазам олиб борилмоқда. Бу борада болаларда учрайдиган ирсий касалликларни барвақт ташхислашда, энзимопатияларни олдини олишда, жумладан, целиакиянинг ножўя оқибатларини камайтиришда муайян ижо-бий натижаларга эришилди. Амалга оширилган тадбирлар натижасида целиакияни эрта аниқлаш ва клиник фенотиплари бўйича даволаш тадбирлари йўлга қўйилди.

Целиакия ингичка ичакнинг шиллик қаватида глиадин оксиленинг парчаланишини ва сўрилишини бузилиши билан кечадиган, генетик детерминирланган аутосом-рецессив типда наслдан наслга ўтадиган касаллик бўлиб, HLA-DQ2 ва HLA-DQ8 гетеродимерлари мавжуд бўлганда кузатилади. Касаллик ингичка ичакнинг шиллик қавати атрофияси натижасида мальабсорбция синдроми фонида метаболик бузилишлар билан вужудга келади. Бундай вазиятларда мальабсорбция синдроми фонида ривожланган метаболик бузилишларни коррекциялашга қаратилган даволаш йўли билан унинг асоратини камайтириш алоҳида аҳамият касб этади. Целиакиянинг ўзбек популяциясида кўпгина жихатлари етарлича ўрганилмаганлиги муаммонинг долзарблигини белгилайди. Касалликка мойиллиги бўлган шахсларда генетик омиллар ҳамда уларнинг клиник кечишига таъсири, целиакиянинг турли шаклларида ингичка ичак шиллик қавати морфологик ўзгаришлари, иммун тизим фаолияти, пархезлашда озиқ-овқат маҳсулотларида яширин глютен муаммоси ва даволаш усуллари ишлаб чиқилмаганлиги илмий-тадқиқотларнинг устувор йўналиши бўлиб қолмоқда.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2011 йил 28 ноябрдаги ПҚ–1652-сон «Соғлиқни сақлаш тизимини ислоҳ қилишни янада чуқурлаштириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2013 йил 12 мартдаги ПҚ-1935-сон қарори билан тасдиқланган «2013-2017 йиллар даврида болаликдан ногиронлар туғилишининг олдини олиш учун туғма ва ирсий касалликларни барвақт аниқлаш давлат дастури» ҳақида, 2014 йил 19 февралдаги ПҚ–2133-сон «Соғлом бола йили» давлат дастури тўғрисида»ги Қарорлари, 2015 йил 10 декабрдаги Ф–4577-сон «Соғлом она ва бола йили» давлат дастурини ишлаб чиқиш ва амалга оширишнинг ташкилий чора-тадбирлари тўғрисида»ги

фармойиши ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи.

Болаларда целиакиянинг эпидемиологик, иммуногенетик, мор-фологик ва клиник белгиларини ўрганишга йўналтирилган илмий тадқиқотлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан: American Academy of Emergency Medicine, University of Chicago Medical Center (АҚШ), European Georges-Pompidou (Франция), Klinikum Bremen Nord (Германия), University of Rome La Sapienza, Santa Maria Hospital (Италия), University of London (Бирлашган қироллик), Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara (Туркия), Санкт-Петербургская Государственная академия (Россия), Российский Государственный медицинский университети (Россия) ва Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт маркази (Ўзбекистон) томонидан олиб борилмоқда.

Целиакияни ташхислаш ва даволашга йўналтирилган илмий тадқиқотлар юзасидан жаҳонда қатор, жумладан, қуйидаги илмий натижалар олинган: касалликка кеч ташхис қўйиш турли асоратларга, хаттоки ногиронлик ва ўлим ҳолатларига олиб келиши исботланган (University of Chicago Medical Center, АҚШ); эрта қўйилган ташхис ва ўз вақтида бошланган даво касалликнинг ривожланиши, зўрайиши ва асоратли шаклларининг ривожланиш хавфини камайтириши, аниқланган (University of Rome La Sapienza, Santa Maria Hospital, Италия); целиакияда касалликни атипик ва латент шаклларининг устунлиги касалликнинг ноҳўя оқибатларига олиб келиши исботланган (Klinikum Bremen Nord, Германия).

Бугунги кунда жаҳон миқёсида целиакияни прогнозлаш, ташхислаш ва даволашни такомиллаштириш бўйича қатор жумладан, қуйидаги устувор йўналишларда илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда: прогнозлашнинг оптимал усуллари излаш ва целиакиянинг турли шаклларида даво чораларини такомиллаштириш; касалликни кечиши ва шаклига кўра ингичка ичак структур-функционал ҳолатини аниқлаш; янги иммуногенетик маркерларини аниқлаш; касалликнинг рефрактер кечишини прогнозлаш; беморларнинг ҳаёт тарзи сифатини яхшилаш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Целиакия тарқалишининг кўпаяётганлиги, касалликни ташхислаш ва даволаш бўйича йиғилган маълумотларни таҳлил қилиш ва умумлаштириш, замонавий талабларга жавоб берувчи ташхислашга янгича ёндошув усуллари ишлаб чиқиш заруратини кўрсатди. Болаларда целиакияни ташхислаш ва даволаш бўйича тавсиялар 2012 йилда педиатр гастроэнтеролог, гепатолог ва нутрициологларнинг Европа жамияти (ESPGHAN) томонидан чоп этилган. Катталар учун сўнгги амалий тавсиялар 2013 йилда Америкалик

гастроэнтерологлар (ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease) Британия гастроэнтерологлари жамияти (Diagnosis and management of adult coeliac disease: guide-lines from the British Society of Gastroenterology), ҳамда Бутун жаҳон гастроэнтерологлар ташкилоти (World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease) томонидан қабул қилинган.

Хозирги кунда целиакиянинг ривожланиши ва беморларда II синф HLA тизимида оид баъзи антигенларнинг мавжудлиги ўртасида боғлиқлик аниқланган. DR3, DR7, DQ2 гаплотиплари кўпроқ учрайди. Бунда, сўнги гаплотипнинг аҳамияти кўпроқ, зеро у Шимолий Европадаги 90 % дан ортиқ беморларда аниқланган. Касалликнинг маърои Россиялик болаларда ҳам тахминан шундай (95%), этник қозоқларнинг эса 62 %да учраши аниқланган (Кондратьева Е. И., 2007; Машкеев А. К., 2007; Вохмянина Н. В., 2009). DQ2 гетеродимери ҳинд болаларининг барчасида DR3 гаплотипи уларнинг 34,3 % да аниқланган (Kaur G. И., 2002). Бразилиялик тадқиқотчилар касалликнинг ривожланиши DRB1*03, *07 ва DQB1*02 аллелларга юқори даражада боғлиқ эканлигини аниқладилар (Silva E. M. et al., 2002).

Замонавий адабиётларда целиакиянинг шакллари, кечиши, хавф омиллари, генетик модификаторларини идентификациялаш ҳақидаги ягона фикрлар келтирилмаган, целиакияда чуқур метаболик ўзгаришларга қарши самарали терапия ишлаб чиқишга эришилмаган ва касалликнинг шаклига кўра ингичка ичак шиллиқ қаватининг гистологик тузилишига етарли эътибор қаратилмаган.

Адабиётлар таҳлилига асосан айтиш мумкинки, минтақавий ўзига хосликларни ҳисобга олган ҳолда касалликнинг HLA- ва HLA- бўлмаган генетик модификаторларини идентификациялаш, касалликнинг рефрактер кечишида HLA- генетик маркерларининг роли, ирсий мойилликка эга бўлган ўзбек популяциясига мансуб кишиларда патологиянинг ривожланишида иштирок этувчи омилларни аниқлаш, касалликнинг турли фенотипларида ИИШҚ морфологик бузилишлари ва иммун тизим дисбаланси ўртасидаги ўзаро боғлиқликни чуқур мажмуавий ўрганиш ва сурункали касалликни даволашда янгича ёндашув талаб этилади.

Диссертация тадқиқотнинг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослашган педиатрия илмий-амалий тиббий маркази илмий-тадқиқот ишлар режасига мувофиқ 000374 «Ўзбек популяциясига мансуб болаларда целиакия фенотипларининг иммуногенетик ва морфологик ассоциациялари» мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади болаларда целиакиянинг клиник кечиши, ингичка ичак шиллиқ қавати иммуногенетик ва структур-функционал ўзгаришлар хусусиятларини аниқлаш ва дифференциал даволаш усулларини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

целиакия клиник фенотиплари учраши ва хатар омилларни аниқлаш;

касаллик клиник фенотипларига қараб ингичка ичак шиллик қавати структур-функционал ўзгаришлари даражасини аниқлаш;

DQ2 ва DQ8 гетеродимерлар учраш частотаси ҳамда DQA1 ва DQB1 аллеллар экспрессияси этник хусусиятларини аниқлаш;

ингичка ичак шиллик қавати иммунологик ва структур-функционал ўзгаришлар орасидаги параллелликни аниқлаш;

ингичка ичакдаги структур-функционал ўзгаришларга қараб целиакияни медикаментоз коррегирлаш усулларини ишлаб чиқиш ва самарадорлигини баҳолаш;

касаллик фенотипи ва кечишига кўра болаларни даволаш дифференциал схемаларини ишлаб чиқиш ва самарадорлигини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида целиакия билан оғриган 200 нафар бемор ва 571 нафар соғлом болалар олинди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида вена қони ва қон зардоби иммун тизим, биохимия ва иммуногенетик кўрсаткичларини аниқлаш учун ҳамда морфологик тадқиқотлар учун ичак шиллик қавати биоптатлари олинди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда клиник, функционал, инструментал, иммунологик, генетик, морфологик ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилди.

Тадқиқотининг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор ўзбек популяциясига мансуб болаларда целиакиянинг клиник фенотиплари ва унинг шаклланиши хавф омиллари аниқланган;

целиакия шаклига қараб ИИШҚ морфологик бузилишидаги фарқлар аниқланган. ИИШҚ гиперрегенератор, субтотал, тотал атрофияси, дистрофик, деструктив ва атрофик ўзгаришлар (Marsh бўйича II ва III босқич) касалликнинг типик шаклида, ИИШҚ хусусий бириктирувчи тўқимасининг яллиғланишининг кучайиши, пролифератив инфилтрат, ворсинкалар шиллиқости ва шиллик қаватларининг қалинлашуви (Marsh бўйича III ва IV босқич) атипик шаклида аниқланган;

илк бор ўзбек популяцияси целиакияли болаларида HLA-антигенлари II синфи учраши тақсимланишида ўзига хос жиҳатлар, яъни DRB1, DQA1, DQB1 аллеллари ва уларнинг DQ2, DQ8 гетеродимерлари роли аниқланган. Целиакиянинг типик шакли HLAнинг DQA1 *0501, DQB1 *0201, DRB1 *07 ва DRB1 *13 генотиплари, атипик шакли DRB1*10, DRB1 *12 ва DQB1 *0503 ва рефрактерли кечувчи целиакия эса DRB1*16 ва DQA1*0501 генотиплари билан ассоциацияланиши исботланган;

иммун тизимидаги мувозанат бузилиши гуморал бўғин фаоллигининг кескин ортиши, апоптоз маркерлари миқдорининг ортиши, лимфоцитлар, ФНО-α ва ИЛ-4 фаоллашуви натижаси эканлиги аниқланган (касаллик рефрактерли кечганда ўзгаришлар кескин намоён бўлган);

целиакиянинг зўрайишида иммун тизими ўзгаришларининг роли аниқланган («Болаларда резистент целиакияни ташхислаш» дастурига 2007 йил 21 февралдаги DGU2007 0021 рақамли патент);

целиакиянинг типик шакли ҳамда рефрактерли кечишида секретор иммуноглобулин А миқдорининг пасайиши ингичка ичак шиллик қавати суб-

атрофияси ва атрофиясини кучайтириши аниқланган;

целиакиянинг ташхислаш ва прогнозлаш мезонлари касаллик оғирлигини баҳолаш, кечишини прогнозлаш ва даволаш турини танлаш имкониятини яратган («Болаларда целиакияни ташхислаш, даволашни танлаш ва башоратлаш учун дастур» 2008 йил 5 майдаги DGU2008 0069 рақамли патент,);

ИИШҚ атрофияси регенерацияси ва ичакка сўрилиш жараёнларини кучайтириш имкониятини берадиган дифференциал даволаш схемалари ишлаб чиқилган ва уларнинг самарадорлиги баҳоланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари:

целиакия шаклланиши хавф омиллари: яқин қариндошлар ўртасидаги никоҳ, паст бўйли ва сигир сути маҳсулотларини ҳазм қила олмайдиган қариндошлар, ота томонидан меъда ичак тизими сурункали хасталиги, сочлар ва кўзларнинг очиқ рангли бўлиши аниқланган;

ишлаб чиқилган целиакияни ташхислаш ва прогнозлаш мезонлари касалликни эрта ташхислаш, ножўя оқибатларни бартараф этиш, болаларда ногиронликни камайтириш, кечиши, оғирлигини баҳолаш ва даволаш турини танлаш имконини берган;

базисли терапия замирида рухли антиоксикапс препарати целиакиянинг типик шаклини даволашда юқори даражали хавфсиз ва самарадорлиги асосланган;

базисли терапия замирида экдистен ва рухли антиоксикапснинг биргаликда қўлланилиши касаллик атипик шакли ва рефрактер кечишида ИИШҚ структур-функционал ўзгаришлари даражасини камайтириш ва ножўя оқибатларини бартараф этиш имконини берган.

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

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти ўзбек популяциясидаги целиакияли болалар ингичка ичагидаги иммуногенетик ва структур-функционал ўзгаришларнинг механизми ва медикаментоз коррекциялаш ҳақидаги назарий маълумотларни кенгайтирган. Илк бор ўзбек популяциясидаги болалар целиакияга мойиллиги ва резистентлигини белгиловчи ўзига хос аллеллари ва гетеродимерлари аниқланган. Целиакия ривожланишининг патогенетик ва иммунологик механизмларини аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти, илк бор ўзбек популяциясига мансуб болаларда целиакиянинг клиник фенотиплари ва унинг шаклланиши хавф омиллари аниқланганидир. Даволашнинг ишлаб чиқилган модификацияланган схемалари мальабсорбция белгилари регрес-

сини тезлаштириш ва ИИШҚ функцияси ҳамда моддалар алмашинувини тўла тиклаш; касаллик рефрактерли кечганда – қисман клиник ва лаборатор ремиссияга эришиш, ингичка ичак структурасини сезиларли равишда яхшилаш; типик ва атипик шаклларида – касаллик ремиссиясини узайтиришга имкон яратади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ўзбек популяциясида целиакия билан оғриган болалар ингичка ичагида иммуногенетик ва структур-функционал ўзгаришларнинг клиник аҳамияти ва медикаментоз коррекциялаш бўйича олинган натижалар асосида ишлаб чиқилган “Ўзбек популяциясидаги болаларда целиакиянинг клиник фенотиплари” мавзусидаги ахборот хати тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2006 йил 25 декабрдаги 8ш/256 маълумотномаси) ва “Ўзбек популяциясидаги болаларда целиакиянинг иммуногенетик характеристикаси” мавзусидаги услубий қўлланма тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2008 йил 28 октябрдаги 8ш/156 маълумотномаси). Мазкур ахборот хати ва услубий қўллама Целиакияни эрта ташхислаш ва прогнозлаш, клиник-иммунологик кўрсаткичларнинг аҳамияти аниқлашнинг услубий асосини такомиллаштиришга хизмат қилади.

Целиакияга олиб келувчи хавф омиллари, эрта ташхислашнинг замонавий жиҳатлари, клиник фенотиплари ва иммуногенетик хусусиятларини аниқлаш чора-тадбирлари бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш тизимига, жумладан РИПИАТМ клиникаси, Сирдарё ва Наманган вилоят болалар кўп тармоқли тиббий марказлари ҳамда Олмалиқ шаҳар клиник касалхонаси амалиётига жорий қилинган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2015 йил 5 январдаги №8НЗ-/31 маълумотномаси). Татбиқ этилган натижалар анъанавий усулга нисбатан касалликни эрта ташхислаш, беморнинг ҳаёт сифатини яхшилаш, мазкур касаллик билан бемор болаларнинг стационарда бўлиш даврини 3,6 кунга қисқартириш имконини беради.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари, жумладан 3 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтказилган

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 58 та илмий ишлар нашр қилиниб, улардан 16 та мақола Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрлар рўйхатига киритилган журналларда, шу жумладан 3 та мақола халқаро илмий журналларда чоп этилган, 2 та дастурий восита учун патент олинган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, 7 та боб, хулоса, амалий таклифлар, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 200 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқот мақсад ва вазифалари, объекти ва предметлари аниқланган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялар тараққиётининг устивор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг назарий ва амалий ахамиятлари очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш рўйхати, ишнинг апробацияси натижалари, эълон қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Болаларда целиакиянинг клиник–генеологик ва иммуногенетик тавсифи**» деб номланган биринчи бобида адабиётлар шарҳи таҳлил қилиниб, целиакия муаммосининг тиббий-ижтимоий ахамияти акс эттирилган ва касалликнинг клиник фенотиплари, генетик аспекти кўриб чиқилган, ингичка ичакдаги шиллиқ қаватидаги иммунологик ўзгаришлар, морфологик ўзига хосликлар, ингичка ичакнинг структур-функционал ўзгаришларини ҳисобга олган ҳолда медикаментоз коррекциялаш ҳақидаги адабиётлар таҳлили тақдим этилган.

Диссертациянинг «**Целиакияли беморларни ташхислаш ва даволаш усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот объекти тавсифи, куйилган муаммоларни ҳал қилишни таъминловчи усул ва методологик ёндашувлар келтирилган. Илмий ишнинг мақсад ва вазифаларига мувофиқ 1 дан 14 ёшгача бўлган, целиакия билан оғриган 200 нафар бола: 113 нафар (56,5%) ўғил, 87 нафар (43,5%) қиз болаларнинг умумий таърифи келтирилган. 158 нафар (79%) болада касаллик олдинроқ, 21 фоизида – илк бор ташхисланган. Улардан 162 нафарида (81 %) типик шакли, 38 нафарида (19 фоиз) атипик шакли аниқланган.

Назорат гуруҳини соғлом болалар ташкил этди: 131 нафар бола – генеологик анамнез бўйича хавф-хатар омилини аниқлаш; 43 нафар бола – sIgA меъёрини аниқлаш; 372 нафар бола – фенотипни аниқлаш; 109 нафар бола - II синфга мансуб HLA генлар вариантлари тақсимланишининг иммуногенетик хусусиятларини ўрганиш учун танлаб олинган. Ингичка ичакнинг гистоструктураси оғир бош-мия жароҳатидан вафот этган 16 нафар боланинг биоптатларида ўрганилган (Исраилов Р. И., 2006).

Болалар терапия турига қараб гуруҳларга тақсимланди: 1-гуруҳ – базавий терапия олган 47 нафар бола (даволаш курси - 10 кун); 2-гуруҳ – қўшимча равишда 0,01 г экдистен олган 30 нафар бола (1 мг/кг/сут. дан, 1 ой); 3-гуруҳ – базавий терапияга қўшимча равишда рухли антиоксикапс олган 37 нафар бола (20 мг/сут. 1 ой); 4-гуруҳ – қўшимча равишда эндистен ва рухли антиоксикапс олган 28 нафар бола (1 ой). Даволаш самарадорлиги динамикада – 3, 6 ва 12 ойдан кейин баҳоланди.

Тадқиқот услублари.

1. Жисмоний ривожланиш кўрсаткичлари болаларнинг ўсиши ва ривожланиши бўйича ЖССТ (2006) томонидан тавсия қилинган стандарт

бўйича баҳоланган.

2. ABO ва Rhesus тизими қон гуруҳлари.

3. Хавф-хатар омилини аниқлаш.

4. Биокимёвий тадқиқотлар: овқат ҳазм қилиш ва дисахаридларнинг сўрилиш ҳолати юкламали тестлар, яъни лактоза билан – лактоза толерант тести, сахароза билан – сахароза толерант тести, глюкоза билан – глюкоза толерант тести ёрдамида ўрганилган.

5. Фенотипик характеристика – антропометрик аломатлар. Сочлар ва кўз ранги аниқланган. Морфологик аломатлар орасида кулоқ чиғаноғи пастки юмшоқ қисмининг (мочкасининг) типи, бошдаги ўрам типи; ривожланишдаги дизэмбриогенез “стигмалари” деб аталувчи “кичик” нуқсонлар; кулоқдаги олтингугурт типи ўрганилган.

6. Иммуногенетик характеристика – HLA-антигенни типлаштиришнинг ген маркерлари (Санкт-Петербург Тиббиёт-генетика марказида 01.02.2007 даги №02-А/2007 рақамли шартнома асосида ўтказилган).

7. Иммунологик тадқиқотлар – Т-лимфоцитлар миқдори ($CD8^+$), рецепторни ИЛ-2 га элтувчи лимфоцитларнинг фаоллаштирувчи маркери ($CD25^+$), апоптоз омили ($CD95^+$); интерлейкин-4 (ИЛ-4), ўсма некрози омили (ЎНО-б), сўлакдаги А секретор иммуноглобулин (sIgA), А зардоб иммуноглобулини (IgA) кабиларни аниқлаш (ЎзРФА Иммунология Институтида ўтказилган).

8. Морфологик тадқиқотлар - ўн икки бармоқли ичак (ЎБИ) пиёзчасидан пастки бўлими шиллиқ қаватининг (ШҚ) биопсияси. Биоптатларни гистологик текшириш Тошкент тиббиёт академиясининг патологик анатомия кафедрасида ўтказилди.

Натижаларга EXCEL пакетида ишланган, ўз ичига статистик функциялар тўпламидан ўртача арифметик қийматни (M), ўртача арифметик қиймат хатолигини (m), Стьюдент мезони (t), хатолар эхтимоллигини (p), Пирсон корреляция коэффицентини (r) олган ҳолда статистик ишлов берилган. Генетик тадқиқотларда χ^2 мезони, P_{value} , RR – нисбий хатар, EF – этиологик фракция кўрсаткичи ва PF – превентив фракция кўрсаткичлари ҳисоблаб чиқарилди.

Диссертациянинг **“Целиакияли беморларнинг клиник тавсифи”** деб номланган учинчи бобида касалликнинг клиник кўриниши, кечиши, хавф омиллари ҳақидаги маълумотлар келтирилган. Касаллик шаклига кўра 2 та гуруҳга ажратилган. 1-гуруҳ – целиакиянинг типик шаклига чалинган 162 (81%) нафар бола; асосий симптомлар: кўп миқдордаги, бад бўй, оч тусли ёки турли хил рангли, ғовак, кўпикли, ёмон ювиладиган ич кетиши – суткасига 3 ва ундан ортиқ (89,2%), қорин айланасининг ортиши (50%), қориндаги оғриқлар (33,3%), иштаҳанинг пасайиши (39,5%), жисмоний ривожланишдан ортда қолиш (92,5%), эмоционал ҳолатнинг бузилиши – жиззакилик, нотинч уйқу (55,5%).

2-гуруҳ – целиакиянинг атипик шаклига чалинган 38 (19%) нафар бола. Оғир иккиламчи метаболик бузилишлар касалликнинг асосий симптомларини ниқоблаб, биринчи қаторга чиқиб олади. Бу аксарият ҳолларда пақаналик

ва анемия (100%), оёқлардаги оғриқлар (47,3%), суяқларнинг деформацияланиши (23,6%), оғир рахитсимон синдромнинг ривожланиши билан фосфор-кальций алмашинувининг бузилишлари (26,3%) билан ифодаланган.

Ташхис аввал аниқланган болаларнинг 34 (21,5%) нафарида касалликнинг рефрактерли кечиши: жисмоний ривожланишдан ортда қолиш, дисметаболик бузилишлар, аглиадинли парҳезга амал қилиш фониди рефрактерли анемия кузатилади. Касалликнинг клиник кўринишлари аксарият ҳолларда унинг шаклига мос келган.

Болаларнинг жисмоний ривожланиши - целиакиянинг намоён бўлиш кўрсаткичи ёшга мувофиқ баҳоланган: 1-гуруҳ – 3 ёшгача бўлган 27 нафар бола: барча болаларда касалликнинг типик шакли аниқланган. 22,7% болаларда тана вазни кўрсаткичлари эгри чизикдан (-3СО) паст, 45,4% болаларда эса ўсиш кўрсаткичлари (-2СО) – (-3СО) атрофида бўлган.

2-гуруҳ – 4-6 ёшдаги 77 нафар бола. Типик шакли целиакияда 35,7 фоиз ҳолатда (-2СО)–(-3СО) зонада тана вазни ва ўсиш кўрсаткичлари аниқланган; целиакиянинг атипик шакли бўлган 50 ва 58,4% болада тана вазни ва бўй узунлигида энг кўп ифодаланган танқислик (-3СО) аниқланди. Оғир даражадаги оксил-энергия етишмовчилиги касаллик рефрактерли кечган барча болаларда аниқланган.

3-гуруҳ – 7-14 ёшдаги 96 нафар бола. Типик шакли ҳар иккинчи ва атипик шакли ҳар учинчи болада дефицит аниқланди. Бизнинг натижаларимиз М. Н. Шарипованинг Алма-Атада ўтказилган тадқиқотларининг натижаларига (2010) мос келди. Аммо Е. И. Кондратьева ва ҳаммуаллифлар (СПб, 2009) жисмоний ривожланишнинг орқада қолиши кўпроқ целиакиянинг типик шаклига хошлигини таъкидлашади.

Генеалогик анамнез яқин қариндошлар ўртасидаги никоҳдан туғилган (RR – 8,42) ва ота томонидан меъда-ичак трактининг сурункали патологияси бўлган ўзбек болаларида целиакиянинг типик (RR – 7,58) ва атипик (RR – 7,83) шакллариининг ривожланиш хавфи кўпроқ учрашини кўрсатди. Касалликнинг атипик шаклига чалинган болаларнинг кўпинча паст бўйли ва сут маҳсулотларини ҳазм қила олмайдиган қариндошлари бўлади (20%). Сўнгги белги касалликнинг рефрактерли кечишида кўпроқ қайд қилинган (RR–12,9 ва 19,6; P<0,001). Биринчи ва иккинчи даражали қон-қариндошликка эга бўлган қариндошларда целиакияга ирсий мойиллик беморларнинг 24 нафарида (12%) аниқланган. М. О. Ревна (2005) ҳам худди шундай маълумотларни келтиради, аммо Е. И. Кондратьева ва ҳаммуаллифларнинг тадқиқотлари целиакияга ирсий мойилликни аниқлашнинг янада юқорироқ учрашини (37%) кўрсатган, италияликлар орасида бу кўрсаткич 44% га етади [Tursi A., 2003].

Ўзбек популяциясидаги целиакияли болаларнинг фенотипик тавсифини ўрганиш натижасида аниқландики, оч тусли сочлар ва оч рангли кўзлар касалликнинг типик шаклига қараганда кўпроқ ишончли тарзда касалликнинг атипик шаклига чалинган болаларда учрайди (P<0,001), яъни бу белгиларга эга болаларда атипик целиакиянинг ривожланиш хавфи ортади (мос равишда

RR - 6,64 ва 2,94). Целиакия ривожланиши хавфи омилини ўрганиб, аниқладикки, қулоқ солинчаги ёпишган болаларда типик целиакиянинг ривожланиш хавфи, қулоқ солинчагининг ўтувчи типига эга бўлган болаларда эса – атипик целиакиянинг ривожланиш хавфи кўпроқ бўлади (RR - 5,65 ва 5,83). Қулоқдаги суюқ олтингугурт кўпинча касалликнинг типик шаклида ва рефрактерли кечишида учрайди ($P < 0,001$). Ўрамнинг ўсиш йўналишини ўрганиш шуни кўрсатадики, бошида соат мили ҳаракатига тескари йўналишда буралган марказий ўрамга эга бўлган болаларда целиакия типик шаклининг ривожланиш хавфи юқори (RR- 7,46). Соат мили ҳаракати бўйлаб буралган ўрамга эга бўлган болалар эса атипик целиакиянинг ривожланишига кўпроқ мойил (RR -19,6).

Диссертациянинг «**Ўзбек популяциясидаги болаларда целиакиянинг морфологик жиҳатлари**» деб номланган тўртинчи бобда целиакия билан оғриган 6-14 ёшдаги 56 нафар беморда ЎБИШҚбиоптатларини морфологик ва морфометрик тадқиқи натижалари келтирилган. Касалликнинг типик кечиши 40 нафар (71,4%) болада, атипик кечиши эса - 16 нафар (28,6%) болада кузатилган. Аглютенли парҳезга риоя қилишга қараб болалар 3 гуруҳга ажратилган: 1-гуруҳ – парҳезга қатъий риоя қилганлар (30), 2-гуруҳ – парҳезга унчалик риоя қилмайдиганлар (16), 3-гуруҳ – парҳезга умуман риоя қилмайдиган болалар (10).

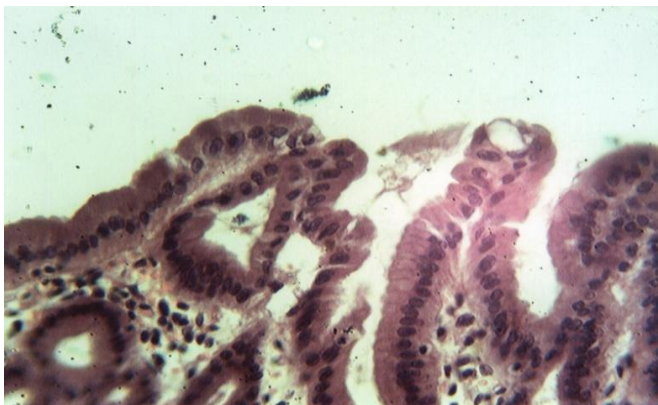
Морфологик ва морфометрик кўрсаткичларни касалликнинг шакли ва кечишига мувофиқ кўриб чиқилди, уларнинг 40 нафарида (71,4%) касалликнинг типик шакли, 16 нафарида (28,6%) – атипик шакли бўлган, шу жумладан 8 (14,2%) болада касаллик рефрактер кечган.

Целиакиянинг типик шаклига чалинган болалар биоптатлари тадқиқ қилинганда 1-гуруҳдаги барча 21 болаларда (100%) ЎБИШҚнинг нормал тузилиши сақланиб қолганлиги аниқланди. Фақатгина проксимал бўлим тукларининг эни ($94,1 \pm 3,7$ мкм) меъёр даражада сақлангани билан $424,2 \pm 12,5$ мкм гача қисқарганлиги қайд қилинган (меъёр - $486,3 \pm 16,3$ мкм). Шиллиқ қават аксарият боптатларининг (42,8%) тузилиши Marsh бўйича I босқичга мос келади, яъни крипталар чуқурлиги ва туклар баландлиги ўртасидаги нисбатнинг қисқариши ва сезиларли бўлмаган даражада лимфоцитлар билан инфилтрацияланиши. Агар битта тукнинг нормал ўлчами $124,6 \pm 6,3$ мкм ни ташкил қилса, 1-гуруҳда бу кўрсаткич $118,4 \pm 5,2$ мкм гача камайган. Шиллиқ қават бузилишининг II босқичидаги 6 нафар (28,6%) болада крипталарнинг унча катта бўлмаган гиперплазияси ва чуқурлашиши, ворсинкалар узунлигининг калталашиши қайд этилган. Беморларнинг учдан бирида (28,6%) Marsh бўйича IV босқич аниқланган, бу касалликнинг рефрактерли кечишига мос келади. ЎБИШҚ дистал бўлимида ворсинкаларнинг яққол ифодаланган атрофияси аниқланган бўлиб, шиллиқ қаватнинг структуравий ҳолати Marsh бўйича IV босқичга мос келади.

2-гуруҳда (12 нафар, 30%) ўн икки бармоқли ичак дистал бўлимининг эпителиал ва строма-томирли таркибий қисмларида жиддий патологик ўзгаришлар борлиги аниқланди. Тукнинг узунлиги проксимал бўлимга

қараганда икки барабар ($237,3 \pm 9,2$ мкм) калта, қалинлиги эса сақланиб қолган - $96,8 \pm 3,8$ мкм ($P < 0,05$). Тукларнинг битта бўйлама кесимидаги энтероцитлар сони 82,6 донани ташкил қилди, бу меъёрдан 35% га кам ($P < 0,05$); ўн икки бармоқли ичак шиллиқ қавати $521,4 \pm 13,2$ мкм гача юпқалашган, бу меъёрга нисбатан чорак қисмга камдир ($764,8 \pm 21,5$ мкм) ($P < 0,05$). Эпителийлараро лимфоцитлар (ЭАЛ) миқдори меъёрдан 3 барабар ортиқ бўлган (мос равишда 9,2 ва 3,2 %) ($P < 0,05$). Биоптатларнинг аксариятида (41,7%) Marsh бўйича II босқич аниқланди. Гистологик тадқиқотлар тукларнинг умуман йўқлиги билан бирга крипталарнинг узайганлиги ва буралганлигини кўрсатди. Шил-лиқ қават бузилишининг босқичидаги 4 нафар (33,3%) болада ворсинкалар атрофияси қайд этилган, крипталар гиперплазиясининг Marsh бўйича IV босқичи 2 та (16,7%) болада аниқланган, ЎБИШҚда яққол ифодаланган ворсинкалар атрофияси кузатилган.

3-гурухдаги биоптатларни тадқиқ этиш ўн икки бармоқли ичак деворининг дистал бўлимларида худди 2-гурухдаги каби атрофик ва иммунологик ўзгаришлар аниқланганлигини кўрсатди, бироқ уларнинг жадаллиги нисбатан суст. Мазкур ҳудудларда туклар турлича узунлик ва шаклга эга бўлади, улардан баъзилари деформацияланган (1-расм). Барча болаларда парҳезга риоя қилмаслик оқибатида қопловчи безли эпителийда кескин атрофик, интерстициал тўқимада эса – иммунологик инфилтратлар қайд қилинган. Криптаннинг чуқурлиги меъёрдан 2 баробар ошиқ (мос равишда $285,6 \pm 9,4$ ва $146,2 \pm 8,5$ мкм, $P < 0,001$).



1-расм. Типик шакли. 3-гурух. Ўн икки бармоқли ичак шиллиқ қавати атрофияси ва деформацияси: Гематоксилин ва эозин билан бўялган. Кат: ок. 10, объект.40

ЎБИШҚнинг қалинлиги қарийб 2 баробар - $462,7 \pm 11,8$ мкм гача камайган, тукларнинг узунлиги меъёрга нисбатан 4 барабар қисқарган - $128,3 \pm 7,3$ ва $486,3 \pm 16,3$ мкм ($P < 0,05$). Ушбу фонда тукларнинг эни сезиларли даражада - $102,5 \pm 5,2$ мкм гача қалинлашган, ТУ/ТЭ коэффициенти эса 5 мартага – 1,2 гача камайган (меъёр 5,3). Тукларнинг қисқариши тукларнинг бўйлама кесимидаги энтероцитлар сонининг сезиларли – меъёрга нисбатан 3 мартага камайиши билан бирга кечди: мос равишда 44,3 ва 124,6 дона ($P < 0,001$).

Глютенни қабул қилиш фонида крипталар чуқурлигининг, хужайра популяцияси ҳажмининг, митотик фаоллигининг ортиши, пролифератив

зоналарнинг кенгайиши, хужайра цикли вақтининг қисқариши ва хужайраларнинг крипта ичкарасидан юзага кўчишининг тезлашиши билан бирга крипталар гиперплазияси ривожланган. Митотик фаолликнинг (ва унинг оқибатида крипталарнинг чуқурлашуви) ортиш механизмлари охиригача аниқланмаган, бироқ уларнинг асосий иммунологик жараён, цитокинлар гиперпродукцияси билан боғлиқлиги шубҳасиздир (Бельмер С. В., Ревна М. О., 2010). Буларнинг барчаси 3-гуруҳдаги ҳолатларни Marsh нинг III ва IV босқичлари бўйича мос равишда 42,8 ва 57,2% тақсимлаш имконини беради ($P < 0,001$).

Целиакиянинг атипик шаклининг 1-гуруҳ болаларида дистрофик, дисрегенераторли ва атрофик ўзгаришлар камроқ ифодаланган, аммо ЎБИШҚ қалинлиги меъёр даражасида қолган. Крипталарда худди типик шаклдаги каби морфологик ва морфометрик ўзгаришлар қайд қилинган. Ушбу гуруҳда аксарият (55,6%) болаларнинг ЎБИШҚ ҳолати I босқичга мос келган. Marsh бўйича II босқич 22,2% болада аниқланган, ЎБИШҚда ворсинкалар атрофияси, крипталар гиперплазияси, ворсинкаларнинг бироз яссиллашуви, эпителийлар аро лимфоцитлар миқдорининг меъёрдагидан 2 баробар ошганлиги ($6,8 \pm 1,2\%$) куза-тилган. 22,2% болаларда касалликнинг рефрактерли кечишига мос келувчи Marsh бўйича III босқич билан белгиланган кескин тотал туклар қалинлашуви аниқланган.

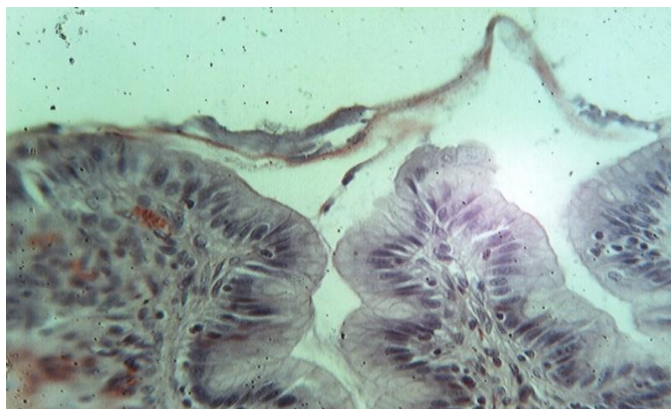
2-гуруҳда ЎБИШҚнинг хусусий қобиғида лимфо-гистиоцитар инфильтрация ошган. Апикал қисмда қопловчи эпителийнинг атрофияси ва десквамацияси қайд қилинган. Қадахсимон хужайраларда ШИК-ижобий модданинг ошган миқдorigа эга бўлган крипталар тубининг сезиларли чуқурлашуви ва кенгайиши қайд қилинган. Лимфогистицитар инфильтрацияланиш, хуссий бириктирувчи тўқима қобиғининг солқиши ва коллагенланиши ҳисобига туклар сезиларли равишда қалинлашган. 100% болаларда Marsh бўйича III босқич аниқланган.

3-гуруҳда ЎБИШҚ туклари турли шакл ва катталиқда деформацияланган, қалин шиллиқ масса билан қопланган. Қопловчи эпителийда кескин пролифератив фаоллик туфайли ботик ўчоқлар ва сўргичсимон ўсимталар шаклланади (2-расм). ЎБИШҚ атрофик ўзгаришлари кескинроқ бўлиб, шунинг учун барча болаларда (100%) касалликнинг рефрактерли кечиши билан характерланадиган Marsh нинг IV босқичи аниқланган ($P < 0,001$).

Крипталар тубининг сезиларли чуқурлашуви ва кенгайиши аниқланган. Уларнинг энтероцитлари шишган ва салқиган. Крипта тирқишларининг кескин торайиши ва улар таркибидаги модданинг эвакуацияланиши билан кечган эпителий гидратацияси ичак эпителиysi метаболизмининг тартибга солинишини бузган, унинг оқибатларидан бири аллақачон мавжуд бўлган бузилишларни кучайтирадиган микроциркуляция бузилишидир (Gonzalez S, et al., 2010).

Шундай қилиб, целиакиянинг атипик шаклида ЎБИШҚни морфологик ва морфометрик тадқиқот натижалари шунини кўрсатдики, типик шаклидан

фарқли ўлароқ, ворсинкалар ва крипталарнинг эпителиал компонентиди дистрофик, дисрегенератор ва атрофик ўзгаришлар камроқ ифодаланган.



**2-расм. Атипик шакли.
3-гурух. Тукларнинг
деформацияси ва атрофияси,
юзада шиллик массанинг
бўлиши. Гематоксилин ва
эозин билан бўялган. Кат: ок.
10, объект. 40**

Целиакиянинг атипик шакли учун хос бўлган гиперрегенератор атрофия энтероцитларнинг метаболик фаоллигини салмоқли даражада сўндиради. ЎБИШҚ сирти доимо қалин шиллик қатлами билан қопланган, бу озиқ махсулотлари сўрилишининг бузилишида ва касалликнинг ривожланишида патоген омил бўлиб хизмат қилиши мумкин.

Целиакиянинг рефрактер кечиши кузатилган 8 беморда биопсия материални морфометрик текшириш натижалари ўн икки бармоқли ичак шиллик каватида ворсинкаларнинг батамом яссиланганлигини ва атрофияга учраганлигини кўрсатди. Шиллик пардадаги яллиғланиш ўзгаришлари 2 йилдан зиёд глютенсиз парҳезга қатъий риоя қилган 100% болаларда сақланиб қолди. ЎБИШҚнинг умумий қалинлиги меъёрдагига қараганда деярли 2 баробарга, ворсинкалар узунлиги 3,8 баробарга камайди, уларнинг эни 1,1 баробарга ортди. Ворсинкалар узунлигининг 200 мкм дан кичрайиши целиакиянинг диагностик мезони бўлиб ҳисобланади. Болаларда целиакияни ташхислаш ва даволаш баённомаси маълумотларига (2004) кўра у бизнинг вазиятда 128,3 мкм гача қисқарган ($P < 0,001$). 100% ҳолатларда ЎБИШҚнинг батамом атрофияси, эпителийнинг яссиланиши, базофилияси ва лимфоидли инфильтрацияси, эпителиал қоплам бўйлаб қадаҳсимон хужайраларнинг нотекис таксимланиши, шиллик қаватнинг хусусий пластинкасининг плазматик хужайралар, лимфоцитлар ва макрофаглар томонидан инфильтрацияланиши аниқланган. Ушбу ўзгаришлар гистологик манзарани Marsh бўйича III ва IV босқич сифатида баҳолаш имконини берди. Рефрактер бўлмаган ва рефрактер кечишлардаги морфологик бузилишлар ўзаро шуниси билан фарқланадиги, рефрактер бўлмаган гуруҳда ворсинкалар, анча қисқарган бўлсада, ҳали сақланиб қолган бўлсада, айни вақтда рефрактер гуруҳида ворсинкалар умуман қолмаган.

Диссертациянинг «Ўзбек популяциясидаги болаларда целиакиянинг иммуногенетик жиҳатлари» деб номланган бешинчи бобида целиакия билан оғриган болаларда HLA-DRB1*07 ва *13 аллелларнинг учраши назорат гуруҳидагига қараганда анчагина юқори бўлганлиги келтирилган (1-жадвал). Беморларда HLA-DRB1*15 варианты назорат гуруҳига қараганда

ишончли даражада кўпроқ учради, бу ушбу аллелларнинг целиакия ривожланиш патогенезида протектив иштирок этиши мумкинлигидан далолат беради. Генотипида DR7 варианты бўлган шахсларда целиакия ривожланиш хавфи 60% беморларда аниқланган. Ишончликнинг юқори мезони DRB1*07 ва DRB1*13 аллеллари учун аниқланган. Шу тариқа, ўзбек популяцияси болаларида целиакияга мойиллик HLA - DRB1*13 билан ассоциацияланади.

1-жадвал

Ўзбек популяциясида целиакияли болаларда II класс HLA ўзига хосликларининг учраши

Аллель DRB1*	Беморлар, n=54							Назорат, n=109	
	n	χ^2	P	Pc	EF	PF	RR	n	GF
DRB1*07	11	3,88	0,03	0,04	0,12		2,17	24	0,11
DRB1*12	2	1,53	0,19	0,21	0,02		2,98	3	0,01
DRB1*13	14	6,52	0,01	0,01	0,17		2,53	29	0,13
DRB1*15	3	3,85	0,02	0,05		1,94	0,31	38	0,17
HLA DQA1									
*0101	11	2,97	0,03	0,08		0,79	0,54	34	0,17
*0102	11	4,01	0,02	0,04		0,94	0,49	34	0,19
*0501	36	7,28		0,01	0,17		2,03	39	0,19
HLA DQB1									
*0201	36	6,74		0,01	0,16		1,97	41	0,20
*0303	1	3,95	0,03	0,04		4,99	0,16	12	0,05
*0503	4	1,86	0,12	0,17	0,02		2,75	3	0,01

Изоҳ: n – берилган танланмадаги аллеллар сони; χ^2 – хаққонийлик мезони, P – Фишернинг аниқ мезони бўйича аҳамиятга моликлик кўрсаткичи, Pc – Пирсон бўйича ишончлилик кўрсаткичи; EF – этиологик фракция; PF – превентив фракция, RR – нисбий хатар.

DQA1 локусининг DQA1*0102 аллели целиакия билан манфий ассоциацияланади ва шу сабабли уларни целиакия протектори сифатида қараш мумкин. Хавфга оид максимал қиймат DQA1 *0501 аллели учун қайд қилинган, яъни у целиакия билан ижобий ассоциацияланади ($\chi^2=7,28$, RR=2,03). Биз шунингдек DQA1*0501 аллеллари целиакияга чалинган 66% беморларда экспрессияланишини аниқладик. Америкаликларда ушбу кўрсаткич касалларнинг 97, русларда – 90, этник қозоқларда – 26,4 %ни ташкил этди (АҚШ экспертлар гуруҳи хулосаси, 2004; Исабекова Т. К., 2008; Вохмянина Н.В., 2010).

DQB1*0201 ($\chi^2=6,74$, RR=1,97) бўлган касал болаларда ишончлилик мезони ва нисбий хавф, яъни у целиакия билан ижобий ассоциация қилинади ва целиакияга мойиллик маркери сифатида қаралиши мумкин. DQB1*0303 аллели бўлганда превентив фракциядаги нисбий хавфнинг қуйи қийматлари

(RR=0,16; $\chi^2=3,95$; PF=4,95) мазкур аллелнинг протектив таъсиридан далолат берши мумкин.

Касаллик ривожланишининг юқори хавфи турли хил равишда бириккан аллеллар эга бўлган ташувчиларга хос бўлган: DQA1 *0201, *0501 ва DQB1 *0201. DQA1 *0501 ва DQB1 *0201 патологик аллелларнинг бирикмалари DQ2 молекуласи билан; DQA1 *0301, DQB1 *0302 эса - DQ8 молекуласи билан ассоциацияланган.

Бошқа популяциялардаги каби бизнинг беморларимизда DQ2 (88%) гетеродимерлари соғлом болаларга нисбатан ишончли тарзда кўпроқ учраган, бунда ҳар иккинчи ҳолатда улар транс ҳолатидаги генлар билан кодланган. DQ8 9% ҳолатларда аниқланиб, бу Европаликларга қараганда 4 мартага кўп, ва демак, унинг мавжудлиги целиакияга нисбатан ирсий мойилликнинг юқори хавфини кўрсатади. Шу тариқа, ўзбек популяцияси шахсларида целиакиянинг HLA DQA1 *0501, HLA DQB1 *0201, HLA-DRB1 *07 ва *13 генлари билан ижобий ассоциацияланиши аниқланган.

Касалликнинг типик шаклида болаларда II синф HLA генлари аллелларининг ташувчанлигини ўрганиш натижасида DRB1*07 ва *13, DQA1*0501 ва DQB1*0201 аллелларнинг учраши назоратдагига қараганда юқори эканлиги (2 -жадвал) аниқландики, бу эълон қилинган маълумотларга мос келиб, аллелларнинг целиакия билан ижобий ассоциацияланишини кўрсатади [Лошкова Е. В., 2009]. Аллель DQA1*0102 ва DQB1*0502 ишончиликланинг юқори мезони ва превентив фракциянинг юқори кўрсаткичи билан қайд қилинган ($\chi^2=5,95$; PF=1,69) и ($\chi^2=3,97$; PF=2,83), бу мазкур аллелнинг протектив таъсири эҳтимолидан далолат беради. Атипик шаклида DRB1*12 аллелининг учраши соғлом болаларга қараганда юқори бўлган. DRB1*16 гени аллеллар гуруҳи полиморфизмининг таҳлилида целиакия рефрактерли кечадиган болаларда назорат кўрсаткичларига қараганда анчагина юқори бўлган. Касалликнинг рефрактерли кечиши ривожланишининг юқори хавфи DRB1*16 ва DQA1*0501 аллелга эга бўлган болаларда аниқланган.

Шу тариқа, бизнинг беморларимизда целиакиянинг HLA DQA1*0501, HLA DQB1*0201, HLA-DRB1*07 ва *13 генлари билан ижобий ассоциацияланиши аниқланган. DRB1*16 ва DQA1*0501 аллелга эга бўлган болаларда касалликнинг рефрактерли кечиши ривожланишининг, DRB1*12 ва HLA DQB1 *0503 аллеллар ташувчиларида – касаллик атипик шаклининг юқори ривожланиш хавфи мавжуд. HLA DRB1*12 аллелининг мавжудлигини биз ўзбек популяциясининг миллий ўзига хослиги деб билиб, у касалликнинг атипик шаклининг ривожланиши патогенезида иштирок этишидан далолат беради деб ҳисоблаймиз.

Диссертациянинг «**Ўзбек популяциясидаги целиакияли болалар иммун тизими ҳолати**» деб номланган олтинчи бобида кичик ёшдаги болаларда целиакиянинг типик, ва, айниқса, атипик шаклларида Т-лимфоцитлар мутлоқ сонининг назорат кўрсаткичларидан 1,3 ва 1,6 марта ($1067,9 \pm 76,0$ ва $887,6 \pm 43,9$ мкл) (меъёр – $1393,5 \pm 110,5$ мкл) ($P < 0,05$;

P<0,001); Т-хелперларнинг - 1,4 ва 1,9 марта камайишини аниқладик (560,8±34,6 ва 416,9±30,7мкл) (меъёр – 809,4±70,0 мкл) (P<0,01; P<0,001).

2 –жадвал

Касаллик фенотиби ва унинг кечишига қараб целиакцияли болаларда II синф HLA ўзига хосликларининг учраши

Аллель DRB1	Типик шакли, n=41							Назорат n=109	
	n	χ^2	P	Pc	EF	PF	RR	n	GF
*07	9	4,80	0,01	0,02	0,17		2,78	24	0,11
*13	13	13,16	0,01	0,0002	0,281		4,03	29	0,13
Аллель DQA1									
*0102	6	5,95	0,06	0,014		1,69	0,34	34	0,19
*0501	29	7,60	0,002	0,005	0,195		2,22	39	0,19
Аллель DQB1									
*0201	32	11,18		0,01	0,23		2,53	41	0,20
*0301	8	2,17	0,05	0,14		0,76	0,54	29	0,16
*0303	1	2,64	0,07	0,10		3,55	0,21	12	0,05
*0502	2	3,97	0,02	0,04		2,83	0,24	14	0,09
Аллель DRB1* Атипик шакли, n=13									
*10	1	2,21	0,21	0,13	0,08		4,73	5	0,02
*11	2	0,76	0,22	0,38	0,10		2,02	24	0,11
*12	1	4,12	0,15	0,04	0,09		7,96	3	0,01
Аллель DQA1									
*0101	3	0,45	0,22	0,50	0,09		1,57	34	0,17
*0201	2	0,30	0,27	0,58	0,05		1,54	25	0,14
Аллель DQB1									
*0302	2	0,36	0,26	0,54	0,06		1,61	24	0,11
*0503	1	3,22	0,17	0,07	0,07		6,51	3	0,01
*0601	1	0,89	0,29	0,34	0,05		2,74	7	0,03
Аллель DRB1 Рефрактерли кечиш, n=7									
*15	2	2,96	0,12	0,085	0,39		4,89	38	0,17
*16	1	17,09	0,05	3,65	0,24		36	2	0,01
Аллель DQA1									
*0102	3	0,06	0,25	0,808	0,03		1,17	34	0,19
*0201	2	0,10	0,28	0,749	0,03		1,28	25	0,14
*0501	6	4,22	0,03	0,039	0,28		3,05	39	0,19
Аллель DQ1									
*0301	5	3,33			0,23		2,80	29	0,16
*0302	2	0,14			0,03		1,34	24	0,11

Изох: n – берилган танланмадаги аллеллар сони; χ^2 – ҳаққонийлик мезони, P – Фишернинг аниқ мезони бўйича аҳамиятга моликлик кўрсаткичи, Pc – Пирсон бўйича ишончилилик кўрсаткичи; EF – этиологик фракция; PF – пре-рентив фракция, RR – нисбий хатар.

Демак, иммунитетнинг хужайра бўғинида иммунитет танқислиги шаклланади, у касалликнинг атипик шаклида кўпроқ ифодаланади. Айрим нашрларда (Tribole E., et. all., 2002; Liu H., et al., 2010; George D. A, et al., 2014) заиф Т-хужайрали жавоб билан целиакиянинг тўлқинсимон кечиши, цитокинлар ишлаб чиқаришларининг 2-тип Т-хелперлар билан рағбатлантирилиши ва касалликнинг узок муддатли сурункали кечишининг ўртасидаги боғлиқлик қайд этилган. Бизнинг тадқиқотимизда Т-лимфоцитларнинг камайиши асосан CD4+лимфоцитлар маркерини экспрессияловчи лимфоцитлар миқдорининг камайиши ҳисобига содир бўлган. Типик шаклида цитотоксик лимфоцитлар (CD8+) миқдори ўзгармаган, атипик шаклида эса – бироз камайган. ИРИ нинг пасайиши буни тасдиқлайди, у касалликнинг типик ва атипик шаклларида $1,17 \pm 0,09$ ва $1,01 \pm 0,10$ ни ташкил қилган (назорат кўрсаткичи- $1,52 \pm 0,11$; $P < 0,01$). Касалликнинг типик шаклида Т-киллерлар (CD16+) миқдори сезиларли равишда - $21,58 \pm 0,77$ % гача яъни 1,4 барабар ортган (назорат - $15,1 \pm 0,8$ %; $P < 0,01$). В-лимфоцитлар миқдори целиакия типик шаклига чалинган болаларда бироз кўпайган - $644,7 \pm 18,39$ мкл (назорат - $583,8 \pm 49,7$ мкл) (бу уларнинг иммун жавобида фаол иштирок этишидан далолат беради) ва атипик формада $556,1 \pm 29,3$ ($P < 0,01$) мкл гача камайган, бу, эҳтимол, синтез жараёнларининг секинлашуви билан боғлиқ. Лимфоцитлар фаоллаштирувчи маркерининг (CD25+) экспрессиясини таҳлил қилиш Т- ва В-лимфоцитларда пасайиш тенденциясини кўрсатади, бу, афтидан, Т-киллерларнинг (CD16+) фаоллашувини кўрсатади. Апоптоз маркерларини ташувчи CD95+ хужайралар миқдори целиакиянинг ҳар иккала шаклида камайган. Периферик қон зардобида ЎНО- α миқдори касалликнинг типик кечишида назорат кўрсаткичидан ошган, атипик кечишида эса - пасайган. Бунда иккила гуруҳ болалари ўртасида ЎНО- α миқдорида фарқлар кузатилган, бу иммунологик жараёнлар ривожланишининг ўзига хослиги билан боғлиқ. Қон зардобидаги ИЛ-4 даражаси целиакиянинг типик ва атипик шаклларида назорат кўрсаткичидан 5,3 ва 5,6 мартага (назорат - $7,7 \pm 5,86$ нг/мл), мос равишда ($P < 0,05$); секретор IgA миқдори - 2,3 мартага, зардоб IgA миқдори - 1,3 ва 1,5 мартага (назорат - 380 ± 12 ва $90,1 \pm 6,6$ мг/мл) ортган. Демак, целиакияга чалинган болаларда иммун тизимининг гуморал бўғини унинг хужайрали бўғини депрессияси фонида фаоллашади.

Мактабгача ёшдаги болаларда касалликнинг рефрактерли кечиши ва айниқса, унинг атипик шаклида жиддийроқ ўзгаришларни аниқладик. В-лимфоцитларнинг гиперфаоллашиши фонида Т-хужайрали иммун танқислиги қайд қилинган ($701,2 \pm 45,7$ ва $764,6 \pm 49,8$ мкл; назорат - $442,6 \pm 66,4$ мкл; $P < 0,001$). Зардобдаги ва айниқса секретор IgA нинг миқдори кўпайди. Т-лимфоцитларнинг субпопуляцион таркиби ҳам ўзгарди: Т-хелперлар миқдори $28,5 \pm 1,1$ % га камайди, цитотоксик лимфоцитлар $30,5 \pm 2,2$ % га, киллерлар $23,8 \pm 1,65$ % га ошди; $P < 0,05$, $< 0,01$ ва $< 0,001$, айниқса касалликнинг типик шаклида. Апоптоз CD25+ маркерининг миқдори цитокинлар миқдорининг юқори даражаси фонида касалликнинг барча

шаклларида, ИЛ-4 нинг юқори даражаси, айниқса касалликнинг рефрактерли кечишида ($38,6 \pm 0,7$; $50,0 \pm 4,3$ и $52,2 \pm 6,4$ ва $52,2$ нг/мл, $P < 0,01$, $< 0,001$) кўпаяди. Иммун тизимининг яллиғланишига нисбатан реакцияси шундай эди, бу сурункали ичак касалликларида Т-хужайраларнинг апоптоз ривожланишига бўлган рағбатланишида намоён бўлган. Целиакияда периферик қонда ИЛ-4 миқдорининг юқори бўлиши унинг продуцент хужайраларнинг пролиферацияси билан назорат қилинмайдиган патоген агентлар билан рағбатлантириладиган синтезининг кучайиши, мос келувчи ингибиторлар самарадорлигининг етарли бўлмаслиги, рецепторлар зичли-гининг пастлиги туфайли бўлиши мумкин, бу нашр қилинган маълумотларга зид келмайди (Царегородцева Т.М., 2003; Голованова Е. В., 2004).

Мактаб ёшидаги болаларда иммун тизими хужайрали ва гуморал бўғинларининг дисбаланси патология фенотипига қараб иммун жавобнинг ўзига хос хусусиятларига эга. Т- ва В-бўғинлар миқдорининг ошиши ҳисобига лимфоцитларнинг кўпайиш тенденцияси ва Т-лимфоцитлар субпопуляциясининг дисбаланси аниқланган. В-лимфоцитлар миқдорининг юқорилиги иммуноглобулинларнинг, айниқса секретор IgA нинг юқори даражасига мос келади - $923,3 \pm 5,1$ мг/мл ($P < 0,001$). Касалликнинг рефрактерли кечишида апоптоз маркерлари ва лимфоцитлар фаоллашишининг даражаси ортади, бу ЎНО-б ва ИЛ-4 нинг юқори қийматларига мос келади - $33,2 \pm 2,3$ ва $49,6 \pm 2,3$ нг/мл. Бу нохуш прогностик аломат ҳисобланади, зеро яллиғланш интенсификацияси, иммун жавобнинг патоген омиллар инактивациясидан далолат беради (Царегородцева Т. М., 2003). Периферик қон лимфоцитларида CD25+ ва CD95+ экспрессиясининг ошиши Т-хужайраларнинг апоптоз ривожланишига тайёрлигининг кучайишидан далолат беради (Олейник Е. К. 2004).

Шу тариқа, мактаб ўқувчиларида иммун тизими бўғинларининг гуморал бўғинининг кескин фаоллашиши билан дисбаланси аниқланган. Иммунологик ўзгаришларнинг ифодаланиши билан касалликнинг рефрактерли кечиши ўртасидаги параллель аниқланган.

Целиакияли болаларда ичак ШҚнинг иммунологик ва морфометрик кўрсаткичлари ўртасидаги корреляцион таҳлил қилиш тукларнинг узунлиги билан секретор IgA га эга бўлган крипталарнинг чуқурлиги ўртасида мўътадил манфий корреляцион боғланиш борлигини кўрсатади ($r = -0,63$), бу мазкур патологиянинг ривожланишида маҳаллий ва гуморал иммунитетнинг аҳамиятга эга эканлигини тасдиқлайди. Биз иммун тизими кўрсаткичлари билан крипталар чуқурлиги ўртасида янада узвий боғланишлар борлигини аниқладик. Крипталарнинг чуқурлиги, морфологик ўзгаришларнинг қанчалик жиддийлигини кўрсатувчи кўрсаткич бўлиш билан биргаликда, Т-лимфоцитлар ($r = 0,57$), Т-хелперлар ($r = 0,46$) ва Т-супрессорлар ($r = 0,46$) даражаси билан ижобий корреляцияланган, бу, эҳтимол, ингичка ичак шиллигида атрофик жараёнларнинг нисбатан компенсацияланишидан гувоҳлик беради. Бунда ушбу кўрсаткич зардоб IgA билан салбий боғланган ($r = -0,59$). Шу тариқа, Т-лимфоцитларнинг функционал фаоллигининг

пасайиши криптлар сони ва улар ўлчамларининг ортишини таъминлаб, ичак шиллигида иммунитет гуморал омилининг агрессив хусусиятларини кучайтиради. ЭАЛ, қон лимфоцитлари миқдори ($r = -0,44$ ва $-0,46$) ва иммунрегулятор индекси билан салбий боғланади. Шу билан бир пайтда у Т-лимфоцитлар, Т-хелперлар ва sIgA билан тўғридан-тўғри боғланади, мос равишда $r=0,43$; $0,39$ ва $0,34$.

Целиакиянинг атипик шаклида CD25+ билан ИИШҚнинг қалинлиги ($r=-0,92$) ва тукларнинг узунлиги ($r=-0,61$), тукларнинг криптларга нисбати ($r=-0,90$) билан кучли салбий корреляцион алоқа аниқланган. CD95+ миқдори ШҚ қалинлиги ($r=-0,92$), тукларнинг узунлиги ($r=-0,40$) ва тукларнинг эни ($r=-0,40$), туклар ва криптларнинг нисбати ($r=-0,81$) билан салбий боғланган. Бошқа томондан эса, CD25+ ва CD95+ криптанинг бўйлама кесимидаги энтероцитлар миқдори ($r=0,86$ ва $0,74$) ва ЭАЛ миқдори ($r=0,79$ ва $0,75$) билан ижобий боғланган, бу ИИШҚ тузилишининг бузилишида апоптознинг роли муҳимлигидан далолат беради. Энтероцитлар миқдори, ўз навбатида, лейкоцитлар ($r=-0,64$), лимфоцитлар ($r=-0,78$), Т-хелперлар ($r=-0,39$), Т-супрессорлар ($r=-0,56$) ва В-лимфоцитлар ($r=-0,98$) миқдори билан салбий боғланган, аммо CD25+ ва CD95+ ($r=0,79$) ва ($r=0,75$) билан ижобий корреляцияланган.

Шу тариқа, иммун тизими, айниқса маҳаллий иммунитет бузилиши ингичка ичак шиллигининг морфологик тузилишида муҳим роль ўйнаши кўрсатилди. ЭАЛ миқдори билан апоптоз омиллари ўртасидаги, айниқса касалликнинг атипик шаклида яққол ифодаланган ўзаро боғланиш буни тасдиқлайди. Бу мальабсорбция синдромини даволаш ва олдини олиш чораларини ишлаб чиқишда ҳисобга олиниши зарур.

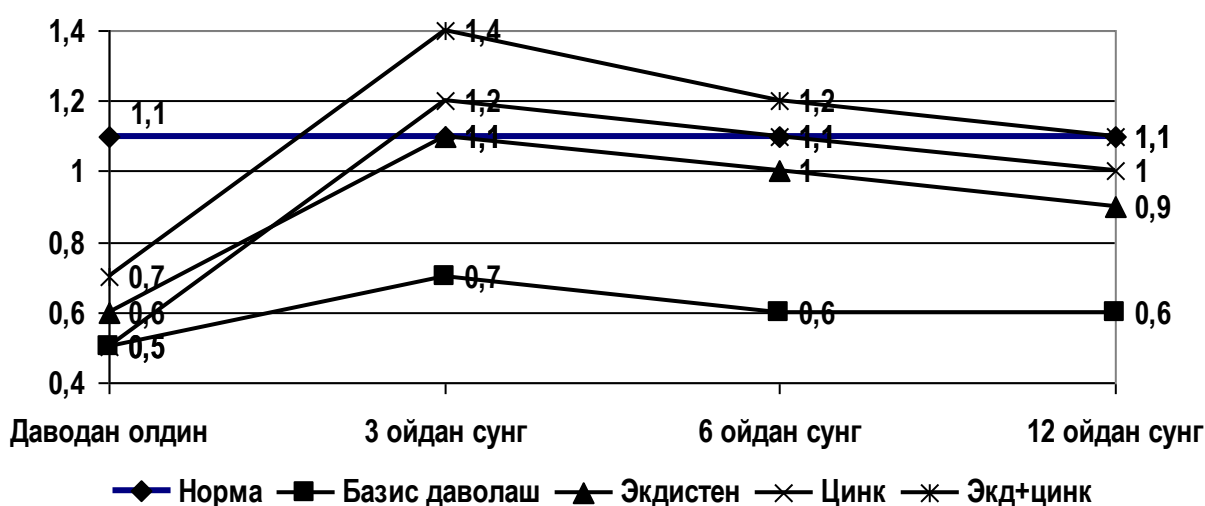
Диссертациянинг «**Целиакияли болаларда ингичка ичак структур-функционал ўзгаришларини коррегирлашда даволаш тактикасини асослаш**» деб номланган еттинчи бобида беморларда модифицирланган даво муолажасининг самарадорлиги натижалари келтирилган. Целиакиянинг типик шакли билан оғриган, базавий терапия олган болаларда 3 ва 6 ойдан кейин тана оғирлигининг етишмаслиги ва бўй ретардацияси (кечкикиши) сақланган. Эқдистен ва рухли антиоксикапсни ўз ичига олган модификацияланган кўшимча терапия олган болаларда 3 ойдан кейин -3СО дан паст тана оғирлиги кўрсаткичи 1,2 марта кам учраган, ушбу препаратларни комбинацияланган ҳолда қабул қилган болаларда тана оғирлиги ва бўй пастлиги 1,7 ва 3,5 марта кам учраган, 6 ойдан кейин эса бирорта ҳолатда ҳам аниқланмаган. Эқдистен билан даволашдан сўнг 12 ой ўтгач 37,5%; рухли антиоксикапс билан даволашдан кейин - 9,1% болаларда касаллик рецидиви кузатилди; препаратлар комбинацияси қабул қилинганда кескин вазн ва бўй танқислиги бирор марта учрамаган.

Атипик целиакияда ҳам шундай манзара кузатилган. Базавий терапиядан 3, 6 ва 12 ойдан кейин болаларда вазн - бўй кўрсаткичлари олдинги даражада сақланган. Эқдистен ва рухли антиоксикапс билан даволагандан кейин 3 ой ўтгач, тана вазни танқислиги кўрсаткичи 1,5 мартага, препаратлар комби-

нацияси қўлланганда эса - 3 мартага қисқарган. Эқдистен бўй танқислиги кўрсаткичларига таъсир кўрсатмаган. Рухли антиоксикапс фониди бўй ретардацияси 2 мартага, комбинацияланган терапия фониди эса – 3 мартага камайган. 6 ойдан кейин биз рухли антиоксикапс ва унинг эқдистенли комбинацияси билан даволашдан сўнг вазн – бўй кўрсаткичлари танқислигининг барқарор пасайиши ва чуқур бўй етишмаслигининг тўлиқ бартараф этилганлигини аниқладик. Тана оғирлиги ва бўй кўрсаткичлари -2СО+2СО атрофида бўлган болалар сони 45,5 ва 54,5% гача (яъни 1,5 ва 1,2 мартага) ошди, бироқ бу кўрсаткичлар ишончли эмас. Рухли антиоксикапсдан сўнг 1 йил ўтгач – 3СО атрофидаги тана вазни ва бўй дефицит касалхонадан чиқишдаги кўрсаткичларга қараганда 1,8 марта кўп (33,3 ва 16,7%) қайд қилинган. Бирлашган терапиядан кейин кескин тана вазни танқислиги кузатилмаган.

Целиакия рефрактерли кечишида базавий терапия ва эқдистендан (1- ва 2-гурух) 3 ва 6 ойдан кейин болаларда тана оғирлиги ва бўй етишмаслиги аввалги даражада сақланган. Рухли антиоксикапс -3СО дан паст бўлган вазн дефицитини мос равишда 1,8 ва 2 мартага, бўйини – 1,5 марта (6 ойдан сўнг) пасайтирган. Препаратлар якка қўлланганда тана оғирлиги ва бўйнинг кескин етишмаслиги бошланғич ҳолатга нисбатан 3 мартага қисқарган, комбинациялашган терапиядан сўнг эса бўй етишмаслиги фақатгина 10% болаларда сақланган. Моно равишда рухли антиоксикапс олган болаларда бир йилдан кейин касалхонадан чиқишдаги кўрсаткичларга нисбатан тана вазни етишмовчилиги 2,1 марта, бўй ретардацияси эса - 1,4 марта кўпроқ аниқланган. Бирлашган терапиядан кейин иккала параметрнинг кескин етишмовчилиги 14,3% болаларда қайд қилинган.

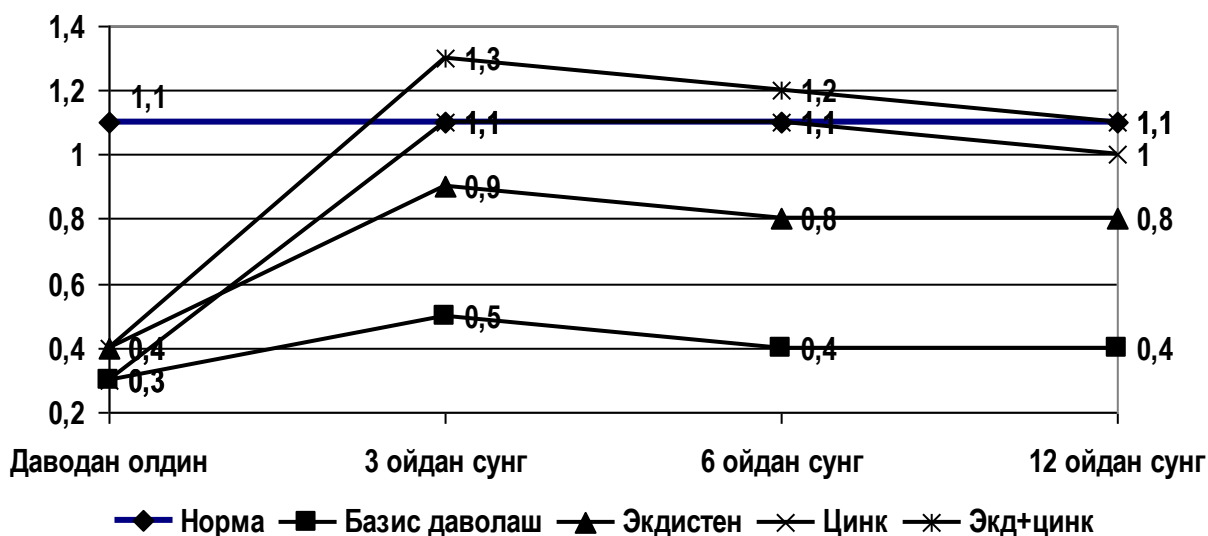
Целиакияда сўрилиш жараёнларининг ИШҚ ифодаланган атрофик жараёнлар ҳисобига бузилиши ГБТ тестини ўтказишда гликемия ўсишининг пасайишида намоён бўлади (3-расм).



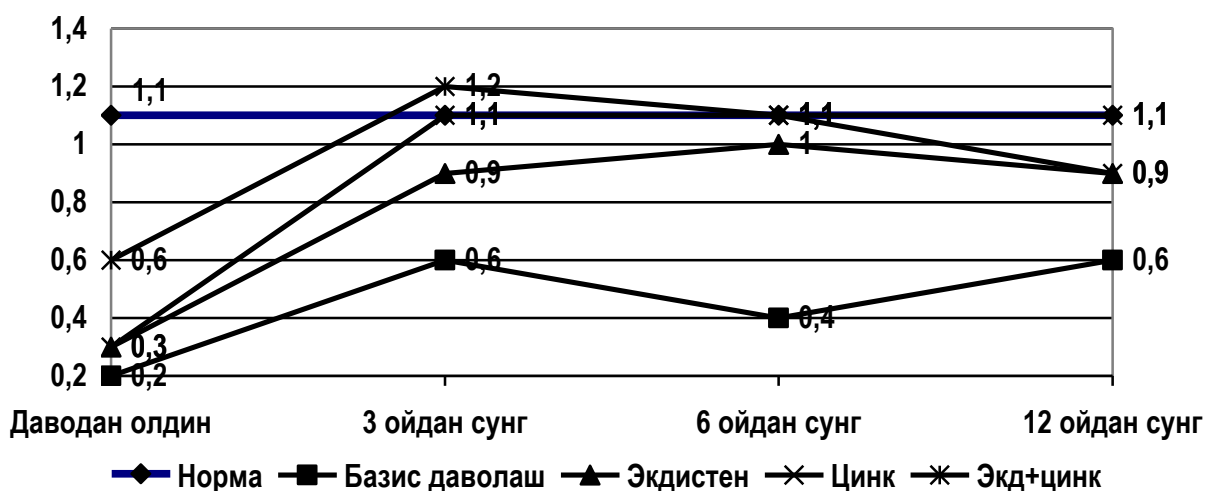
3-расм. Целиакиянинг типик шаклида болаларда модификацияланган терапия таъсири остида гликемия ўсиш динамикаси, моль/л

Базавий терапия целиакиянинг барча шакларида гликемия миқдорини сақлаб қололмаган. Модификацияланган терапия фонида сўрилиш кўрсаткичлари яхшиланган, бу гликемия ўси-шининг сезиларли кўтарилиши билан тасдиқланади ($P < 0,001$). Аммо даволашдан сўнг бир йил ўтгач, касалликнинг кескинлашиши ва сўрилишнинг камайиши белгилари касалликнинг барча турларида яна пайдо бўлди. Фақат целиакиянинг типик шакли бўлганлардагина комбинацияланган терапиядан сўнг гликемия ўсиши даражаси меъёрда сақланиб турди ($P < 0,001$).

Целиакиянинг атипик шакли ва рефрактерли кечишида рух билан антиоксикапс ва комбинацияланган терапиядан кейин ГБТ кўрсаткичлари меъёрлашиб, бир йил давомида сақланган (4 ва 5-расмлар).

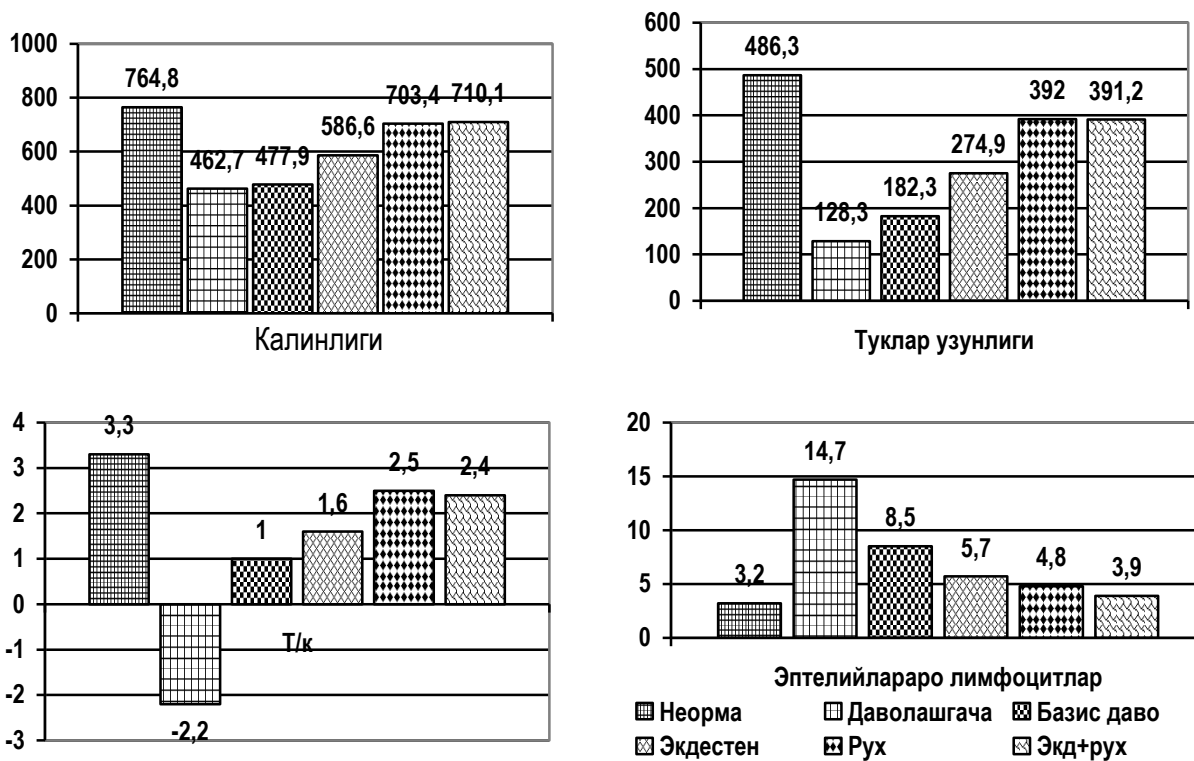


4-расм. Целиакиянинг атипик шаклида болаларда модификацияланган терапия таъсири остида гликемия ўсиш динамикаси, моль/л



5-расм. Болаларда рефрактерли целиакияда модификацияланган терапия таъсири остида гликемия ўсиш динамикаси, моль/л

Шу тарика, модификацияланган даволаш фонида ичакнинг сўриш функцияси тикланди, экдистен ва рухли антиоксикапс билан даволашда бу яққолроқ кўринди. Модификацияланган терапия олган, целиакияли болалар ИИ структур-функционал кўрсаткичлари динамикасини ўрганиш учун даволашдан кейин 3 ой ўтгач биз ЎБИ пиёзчадан пастки биоптатларини қайта тадқиқ қилдик. Касалликнинг типик шакли бўлган, 3 хил модификацияланган терапия олган болаларда ЎБИШҚ структур элементларининг морфометрик кўрсаткичлари ишончли тарзда яхшиланган (6-расм).



6-расм. Целиакиянинг типик шаклида даволашдан сўнг ЎБИШҚ морфометрик кўрсаткичлари

ЎБИ проксимал бўлими тукларининг узайиши ва қалинлашуви кузатилди. ШҚнинг ютиш юзаси тикланди. Бу ўзгаришлар рухнинг пролифератив фаоллиги ва экдистен ёрдамида метаболизмнинг яхшиланиши билан боғлиқ. Бу ижобий ўзгаришлар ҳисобига тукнинг ТУ/ТҚ коэффициенти айниқса рухли антиоксикапс ва экдистен+рухли антиоксикапс қабул қилган гуруҳларда базавий терапия кўрсаткичларига қараганда 2,2 мартага ошган.

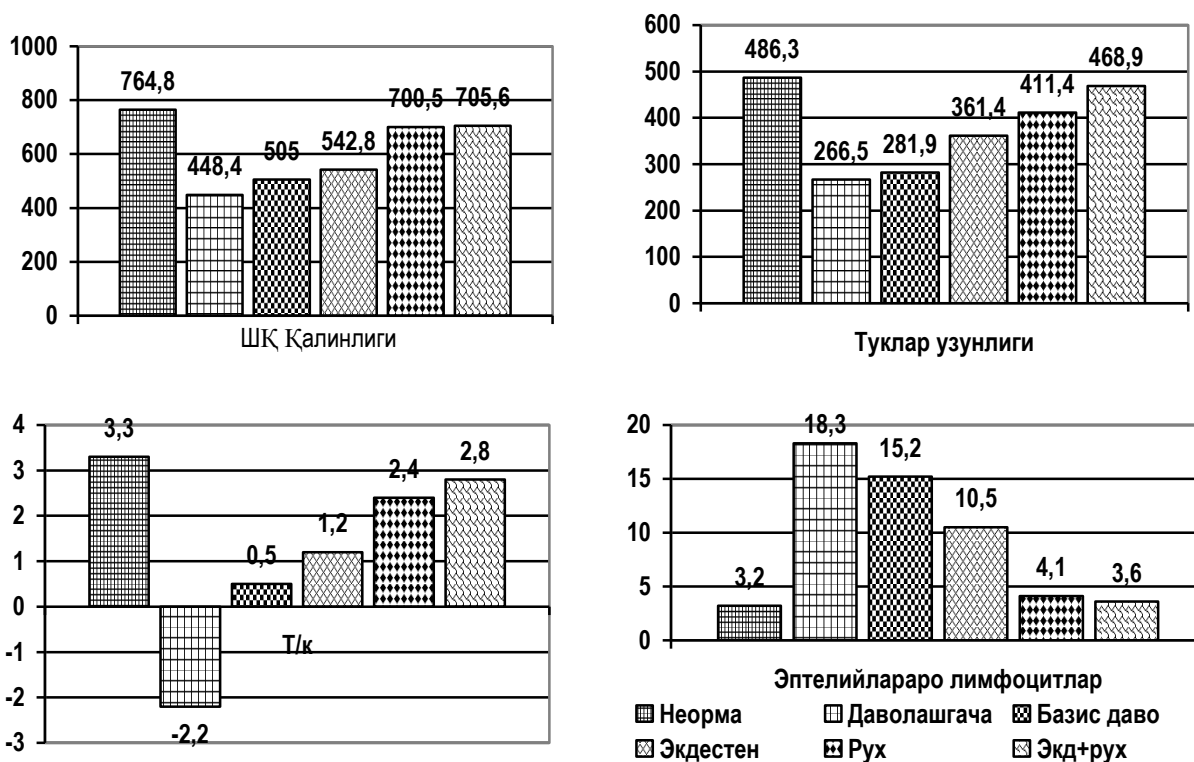
Базавий ва 3 турдаги модификацион терапиядан сўнг тукларнинг бўйлама кесимида қадахсимон хужайраларнинг энтероцитлар миқдори (1,3; 1,3; 1,7 ва 1,9 марта) ошди, рухли антиоксикапс ва бирлашган терапиядан сўнг уларнинг миқдори 2,3 мартага ошган ($P < 0,001$). ЭАЛ миқдорида ҳам худди шундай динамика аниқланган: модификацияланган терапиядан кейин у базавий терапия натижаларига қараганда 1,4; 1,7 ва 2,1 мартага ва

бошланғич кўрсаткичдан 2,6; 3 ва 3,8 мартага камайган ($P < 0,001$). Крипталар чуқурлиги айниқса рухли антиоксикапс ва экдистен + рухли антиоксикапсдан сўнг камайган, бу Т/К коэффициентини сезиларли даражада оширган. Модификацияланган даволашнинг барча схемалари фониде айниқса рухли антиоксикапс ва унинг экдистен билан биргаликда қўлланилишидан кейин ЎБИШҚнинг морфологик мезонлари яхшиланган.

Рухли антиоксикапс билан даволашгача 33,3% беморларда Marsh III босқичи аниқланган, даволашдан кейин унинг частотаси 2,3 марта қисқарди (14,2%). Экдистендан кейин Marsh III босқичидаги 40% болаларда II босқичигача, 50% ида эса - Marsh I босқичигача тикланиш содир бўлди. Фақатгина 10% болаларда Marsh IV босқичидаги атрофия сақланиб қолган.

Шундай қилиб, биз модификацияланган даволашнинг ИИШҚ даги регенератив жараёнларга ижобий таъсирини аниқладик; Marsh III морфологик босқичидаги касаллар сони Marsh I гача қисқарди.

Целиакиянинг атипик шаклига чалинган болаларда модификацияланган терапиянинг барча турлари фониде ИШҚнинг морфологик манзараси яхшиланган (7-расм), бироқ ишончли энг яхши натижага рухли антиоксикапс ва унинг экдистен билан биргаликда қўлланилишидан кейин эришилган.



7- расм. Даволашдан сўнг целиакиянинг атипик шаклида ЎБИШҚ нинг морфометрик кўрсаткичлари

Бу гуруҳларда даволашгача 20% беморларда Marsh I босқичи, 40% беморларда – II босқич, 36% беморларда - III босқич ва 1 та ҳолатда - Marsh нинг IV босқичи аниқланган. Терапиядан кейин Marsh нинг II ва III босқичлари 22,2 ва 11,1% болаларда аниқланган, яъни уларнинг сони 1,2 ва 3,2 мартага қисқарган. Marsh бўйча IV босқич аниқланмаган.

Маълумки, ЎБИШҚ қайта тикланиши эндотелиоцитлар, энтероцитлар мембраналарининг структураси ва функциясининг нормаллашиш жараёнида кечади. Даво препаратларининг биргаликда қўлланилиши юқори самара берди: тукларнинг регенератив узайиши, крипталарнинг дифференциал калталаниши кузатилди, ТУ/ТЭ коэффициентининг 2 марта ва Т/К коэффициентининг 1,7 мартага ортиши ҳисобига ЎБИШҚнинг сўриш функцияси нормаллашди.

Модификацияланган даволаш курсини қайта (6 ойдан кейин) ўтказиш касаллик динамикасига яққолроқ ифодаланган ижобий таъсир кўрсатади, барқарор клиник ремиссияга эришиш имконини беради деб ҳисоблаш учун барча асослар мавжуд. Болаларда целиакия шакллари ва кечишини ҳисобга олган ҳолда базавий даво фониди, типик целиакияда рухли антиоксикапс, атипик целиакияда ва касалликнинг рефрактер кечишида экдистен ва рухли антиоксикапсни комбинацияланган тарзда қўлланилишини тавсия қиламиз.

ХУЛОСА

1. Ўзбек популяциясидаги 81% болаларда целиакиянинг типик шакли, 19% ҳолларда целиакиянинг атипик шакли учрайди, шундан 21,5% ҳолатда касаллик рефрактерли тарзда кечади. Типик шакл ривожланишининг хавфи омиллари: яқин қариндошлар ўртасидаги никоҳ, ота томондан меъда ичак тизими сурункали патологияси. Ўзбек популяциясига мансуб целиакияли болаларнинг фенотипик хусусиятлари ўрганилганда оч тусдаги сочлар ва кўзлар кўпроқ касалликнинг атипик шаклида учраган ($P < 0,001$).

2. Целиакиянинг типик шаклидаги ингичка ичак шиллик қаватидаги морфологик ўзгаришларнинг атипик шаклидагидан фарқи, типик целиакияда морфометрик ўзгаришларнинг яққол намоён бўлиши, аглутоенли диетага тўлиқ риоя қилишидан қатъий назар, ворсинкаларнинг қисқарганлиги ва уларнинг крипталарга бўлган нисбатининг камайганлигидадир. Касалликнинг рефрактер кечишида ингичка ичак шиллик қаватини морфологик текширишлар ворсинкаларнинг батамом яссиланганлигини ва атрофияга учраганлигини кўрсатди. Мазкур гуруҳ болаларида шиллик парданинг қалинлиги ва крипталар чуқурлигини морфометрик ўлчанганда ушбу ўлчамлар диагностик стандартлардан ҳаққоний ошганлиги аниқланди.

3. Ўзбек популяциясига мансуб болаларда целиакияга мойиллик HLA-DRB1*07 ва *13 аллели билан ассоциацияланади. Типик шаклдаги целиакиянинг генетик маркерларига HLA DQA1 *0501, HLA DQB1 *0201, HLA-DRB1 *07 ва *13, атипик шакл маркерларига HLA-DRB1 *12 киради. DRB1*16 ва DQA1 *0501 аллелига эга бўлган болаларда рефрактерли кечадиган касаллик ривожланиш хавфи юқори. DRB1 *15, DQA1 *0102, DQB1*0303 ва *0502 каби аллеллар ўзбек популяциясига мансуб болаларда Цнинг ривожланишига протектив таъсир кўрсатади.

4. Целиакиянинг типик шаклида Т-хелперлар билан секретор IgA миқдори ва крипталарнинг параметрлари орасида тескари корреляциявий боғлиқлик аниқланган. Атипик шаклда эпителийро лимфоцитлар сони ва тукларнинг крипталарга нисбати билан CD95+ ўртасида тескари ўзаро боғланиш борлиги аниқланган. Касалликнинг рефрактер кечишида апоптоз омиллари билан ворсинкалар ва крипталар параметрлари орасида тўғри корреляциявий ўзаро боғлиқлик, секретор иммуноглобулинлар миқдори билан ворсинкалар параметрлари орасида тескари корреляциявий боғлиқлик аниқланган.

5. Целиакияни даволаш дастурида ингичка ичак шиллик қаватининг ва ичакдаги сўрилишнинг қайта тикланишига таъсир кўрсатувчи препаратлар – экдистен ва рухли антиоксикапсдан фойдаланишнинг клиник ва структуравий-функционал самарадорлиги патогенетик асосланган ва исботлаб берилган.

6. Типик шаклига чалинган беморларни даволаш мажмуига киритилган рухли антиоксикапс касаллик клиник симптомларининг давомийлик муддатини, ингичка ичакдаги сўрилиш жараёнларининг қайта тикланиш муддатини қисқартиради. Узоқ муддатли (1 йилдан сўнг) кузатишдаги бола танаси оғирлигининг сезиларли ортишида ифодаланган клиник самара айниқса яхши намоён бўлган.

7. Проспектив текширувларда аниқланишича, касалликнинг атипик шаклида ва рефрактер кечишида базисли терапия замирида экдистен ва рухли антиоксикапснинг биргаликда қўлланилиши унинг клиник кечишига самарали таъсир кўрсатади, структур-функционал ўзгаришлар даражасини камайтиради, касаллик оқибатларини яхшилаб, давомийлигини ярим йилгача қисқартиради. Типик шаклида ўтказилган кўшма терапия бола ҳолатининг 1 йилгача яхшиланишига эришиш имконини беради.

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

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

АБДУЖАБАРОВА ЗУЛФИЯ МУРАТХОДЖАЕВНА

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИХ И
СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ТОНКОЙ
КИШКИ У ДЕТЕЙ С ЦЕЛИАКИЕЙ УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ.
МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ**

14.00.09 – Педиатрия

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

ТАШКЕНТ – 2017

Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2017.1.DSc/Tib.58

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре педиатрии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский) размещен на веб-странице научного совета (www.tma.uz) и информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziynet.uz)

Научный консультант: **Камилова Алтиной Турсунбаевна**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Иноятова Флора Ильясовна**
доктор медицинских наук, профессор

Рустамов Мардонкул Рустамович
доктор медицинских наук, профессор

Камалов Зайнитдин Сайфутдинович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: Научный центр педиатрии и детской хирургии
Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Защита состоится «__» _____ 2017 г. в ____ час. на заседании Научного совета по присуждению ученых степеней DSc.27.06.2017.Tib.29.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте (Адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, 223. Тел./факс: +99871-262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz).

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

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2017 год.
(Протокол рассылки № __ от _____ 2017 года.)

А. В. Алимов

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

Э. А. Шамансурова

Учёный секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

А.М.Шарипов

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Целиакия является генетическим заболеванием и считалась редким заболеванием раннего возраста. Однако в настоящее время установлена высокая частота целиакии (1-3% от численности Европейской популяции), с возможностью манифестировать в любом возрасте. Целиакия, как мультифакторное заболевание, характеризуется клиническим полиморфизмом и многочисленностью трудно диагностируемых форм, которые, составляют до 59% у взрослого контингента больных и до 40% - в детской возрастной категории. Долгое время целиакию считали «европейским» заболеванием, однако исследования последних лет доказали высокую частоту его встречаемости в азиатских и африканских странах.

С первых дней независимости при проведении реформирования системы здравоохранения Республики Узбекистан приоритетное внимание стало уделяться вопросам рождения здорового ребенка, охрана здоровья матери и ребенка, воспитание здорового ребенка, с этой целью осуществляется целенаправленная широкомасштабная работа на регулярной основе. В этой сфере достигнуты определенные положительные результаты по ранней диагностике наследственных заболеваний у детей, в том числе и по раннему выявлению целиакии. В результате проведенных мероприятий внедрено ранее выявление целиакии и лечение в зависимости от клинических фенотипов.

Целиакия - это генетически детерминированное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, связанное с нарушением расщепления и всасывания белка глиадин в слизистой оболочке тонкой кишки, наблюдающееся при наличии HLA-DQ2 и HLA-DQ8 гетеродимеров. Результатом заболевания является атрофия слизистой оболочки тонкой кишки с метаболическими нарушениями на фоне синдрома мальабсорбции. Таким образом, особенно важно предотвращение осложнений путем лечения, направленного на коррекцию метаболических нарушений, развившихся на фоне синдрома мальабсорбции. Малоизученность многих аспектов целиакии в узбекской популяции определяет насущность проблемы. Генетические факторы и их влияние на клиническое развитие заболевания у лиц с предрасположенностью к заболеванию, морфологические изменения слизистой оболочки тонкой кишки при различных формах целиакии, функционирование иммунной системы, проблемы наличия скрытого глютена в пищевых продуктах при назначении диеты и разработка методик лечения остаются приоритетными направлениями научных исследований.

Данная научно-исследовательская работа соответствует задачам, поставленным в Государственных программах: «Год гармонично развитого поколения», утвержденной постановлением Президента Республики Узбекистан от 27 января 2010 г. за № ПП-1271; «О Государственной программе раннего выявления врожденных и наследственных заболеваний для предупреждения рождения инвалидов с детства на период 2013-2017 годы» от 12 марта

2013 года за № ПП-1935, и «Год здорового ребенка» за № ПП-2133 утвержденным постановлением Президента Республики Узбекистан от 19 февраля 2014 г.

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

Обзор международных научных исследований по теме диссертации. Научно-исследовательские работы, посвященные, направленные на изучение эпидемиологических, иммуногенетических, морфологических и клинических признаков целиакии у детей, проводятся в ведущих научных центрах и высших образовательных учреждениях мира, в частности: American Academy of Emergency Medicine, University of Chicago Medical Center (США), European Georges-Pompidou (Франция), Klinikum Bremen Nord (Германия), University of Rome La Sapienza, Santa Maria Hospital (Италия), University of London (Англия), Hacettepe University Faculty of Medicine, Санкт-Петербургская государственная академия (Россия), Российский государственный медицинский университет (Москва) и Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии (Республика Узбекистан).

По диагностике и лечению целиакии в мире проведен ряд научных исследований, получены следующие результаты: поздняя диагностика заболевания является причиной различных осложнений, в том числе развития инвалидности и смертельного исхода (University of Chicago Medical Center, USA); установлено, что ранняя диагностика и своевременно начатое лечение снижают риск развития прогрессирующего течения и осложненных форм (University of Rome La Sapienza, Santa Maria Hospital, Italia); доказано, что при целиакии преобладают атипичные и латентные формы, не позволяющие своевременно диагностировать заболевание, что, соответственно, ухудшает прогноз (Klinikum Bremen Nord, Germany).

В настоящее время в мире выполняются следующие приоритетные научно-исследовательские работы по совершенствованию прогноза, профилактики и лечения целиакии: поиск оптимальных методов прогнозирования и совершенствование лечения различных форм целиакии; изучение особенностей форм и течения заболевания у детей по структурно-функциональным нарушениям кишечника, снижение инвалидности, прогнозирование рефрактерного течения заболевания, улучшение качества жизни больных.

Степень изученности проблемы. Увеличивающаяся распространенность целиакии необходимостью обобщения и анализа накопившегося материала по изучению диагностики и лечения целиакии привели к разработке новых диагностических подходов и методов, отвечающих современным требованиям. В 2012 году Европейским обществом педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии (ESPGHAN) были опубликованы рекомендации по диагностике и лечению целиакии у детей. Для взрослой категории пациентов последние практические рекомендации приняты в

2013 году Американской коллегией гастроэнтерологов (ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease), Британским обществом гастроэнтерологов (Diagnosis and management of adult coeliac disease: guide-lines from the British Society of Gastroenterology), а также Всемирной организацией гастроэнтерологов (World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease).

В настоящее время установлена связь между развитием целиакии и наличием у больных некоторых антигенов HLA-системы II класса. Наиболее часто встречаются гаплотипы DR3, DR7, DQ2. При этом последнему гаплотипу отводится первостепенное значение, так как он был обнаружен более чем у 90% пациентов в Северной Европе. Примерно такая же его частота (95%) встречается у российских детей, у этнических казахов - 62% (Кондратьева Е. И. и соавт., 2007; Машкеев А. К. и соавт., 2007; Вохмянина Н. В., 2009). Гетеродимер DQ2 выявлен у всех индийских детей, гаплотип DR3 - у 34,3% (Kaur G. и соавт., 2002). Бразильские исследователи выявили высокую связь с развитием заболевания аллелей DRB1*03, *07 и DQB1*02 (Silva E. M. et al., 2002).

В современной литературе нет единого мнения о формах целиакии, о факторах риска, о генетических модификаторах, не разработана эффективная терапия глубоких метаболических изменений при целиакии, обращено недостаточное внимание на гистологическую структуру слизистой оболочки тонкой кишки в зависимости от формы заболевания.

Среди нерешенных проблем, принимая во внимание региональные особенности, остаются: идентификация HLA- и не-HLA- генетических модификаторов заболевания, определение роли HLA-генетических маркеров при рефрактерном течении заболевания, установление факторов, участвующих в развитии патологии у генетически чувствительных лиц узбекской популяции, выявление взаимосвязи между выраженностью морфологических нарушений слизистой оболочки тонкого кишечника и дисбалансом иммунной системы при различных формах заболевания. Все это являлось основанием для проведения исследований, посвященных изучению методов ранней диагностики и своевременного проведения дифференцированной терапии.

Связь темы диссертации с планами научноисследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Республиканского специализированного научно-практического медицинского института педиатрии по теме: 000374 «Иммуногенетические и морфологические ассоциации фенотипов целиакии у детей узбекской популяции».

Целью исследования является установить особенности клинического течения, иммуногенетических и структурно-функциональных нарушений слизистой оболочки тонкой кишки у детей с целиакией узбекской популяции; разработать дифференцированные методы лечения.

Задачи исследования:

определить частоту встречаемости и факторы риска клинических

фенотипов целиакии;

установить степень структурно-функциональных изменений слизистой оболочки тонкой кишки в зависимости от клинических фенотипов целиакии;

выяснить частоту встречаемости гетеродимеров DQ2 и DQ8 и этнические особенности экспрессии аллелей DQA1 и DQB1;

установить параллели между иммунологическими и структурно-функциональными нарушениями слизистой оболочки тонкой кишки;

разработать способы медикаментозной коррекции целиакии в зависимости от структурно-функциональных нарушений тонкой кишки и оценить их эффективность;

разработать дифференцированные схемы лечения детей с целиакией в зависимости от фенотипа и течения заболевания и оценить их эффективность.

Объектами исследования являются 200 больных целиакией и 571 практически здоровых детей.

Предмет исследования составляет сыворотка венозной крови для проведения биохимических, иммунологических и иммуногенетических исследований, биоптаты из слизистой оболочки кишечника.

Методы исследований. Клинические, функциональные, инструментальные, иммунологические, генетические, морфологические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые установлены клинические фенотипы целиакии у детей узбекской популяции и факторы риска ее формирования;

выявлены различия морфологического нарушения слизистой оболочки тонкого кишечника в зависимости от формы целиакии: при типичной (гиперрегенераторная, субтотальная, тотальная атрофия слизистой оболочки тонкого кишечника, дистрофические, деструктивные и атрофические изменения - по Marsh II и III стадии) и атипичной форме (усиливающееся воспаление собственной соединительно-тканной оболочки тонкого кишечника, проявляющееся пролиферативным инфильтратом, значительным утолщением ворсин, подслизистого слоя и слизи - III и IV стадии по Marsh);

впервые у детей узбекской популяции с целиакией выявлены особенности распределения частоты HLA-антигенов II класса: роль аллелей DRB1, DQA1, DQB1 и их гетеродимеров DQ2 и DQ8. Установлено, что типичная форма целиакии ассоциируется с наличием генотипов HLA: DQA1 *0501, DQB1 *0201, DRB1 *07 и *13, с атипичной - DRB1*12 и с рефрактерным течением - DRB1*16 и DQA1*0501;

выявлен дисбаланс звеньев иммунной системы: резкая активизация гуморального звена, увеличение содержания маркеров апоптоза и активизация лимфоцитов, ФНО- α и ИЛ-4 (нарушения особенно выражены при рефрактерном течении);

установлена роль нарушения иммунной системы в прогрессировании целиакии (программный продукт «Диагностика резистентной целиакии у детей», № DGU2007 0021 от 21.02.2007);

выявлено, что снижение содержания секреторного иммуноглобулина в слюне усугубляет субатрофию и атрофию слизистой оболочки тонкого кишечника при типичной форме и рефрактерном течении целиакии;

определены диагностические и прогностические критерии целиакии, что позволяет оценить тяжесть и прогнозировать течение заболевания, решить вопрос о выборе терапии (программный продукт «Болаларда целиакияни ташхислаш, даволашни танлаш ва башоратлаш учун дастур» № DGU2008 0069 от 05.05.2008 г.);

разработаны схемы дифференцированной терапии в зависимости от структурно-функциональных изменений слизистой тонкой кишки, позволяющей стимулировать процессы регенерации атрофии слизистой оболочки тонкого кишечника и всасывания в кишечнике, оценена их эффективность.

Практические результаты исследования:

выявлены факторы риска формирования целиакии: близкородственный брак, наличие низкорослых родственников и родственников с непереносимостью продуктов коровьего молока, хроническая патология желудочно-кишечного тракта со стороны отца, светлый цвет волос и глаз;

предложены диагностические и прогностические критерии целиакии для раннего выявления заболевания, предупреждения неблагоприятных исходов и, соответственно, снижения инвалидизации детей, оценки тяжести, выбора оптимального лечения и прогнозирования течения заболевания;

обоснована высокая безопасность и эффективность применения препарата антиоксикапс с цинком на основе базисной терапии для лечения типичной целиакии;

комбинированное применение эрдистена и антиоксикапса с цинком на фоне базисной терапии позволило достичь снижения степени структурно-функциональных нарушений и устранения неблагоприятных исходов заболевания при атипичной форме и рефрактерном течении.

Достоверность результатов исследования обосновывается правильно-стью применённого в работе теоретического подхода, методов, точностью произведённых проверок, достаточностью количества больных, обработкой статистическими методами исследования, сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследователями; заключением, подтверждением полученных результатов полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов работы заключается в том, что широко раскрывает теоретические данные о иммуногенетических и структурно-функциональных нарушениях тонкого кишечника у детей узбекской популяции. Впервые определены аллели и гетеродимеры, детерминирующие специфическую предрасположенность или резистентность к целиакии детей узбек-

ской популяции. Определены патогенетические и иммунологические механизмы формирования целиакии.

Практическая значимость результатов исследований заключается в том, что установлены факторы риска формирования целиакии и их фенотипов у детей узбекской популяции. С помощью модифицированных дифференцированных схем лечения можно ускорить регресс симптомов мальабсорбции, полностью восстановить исходно нарушенные обменные процессы и функции слизистой оболочки тонкого кишечника; при рефрактерном течении – достигнуть частичной клинической и лабораторной ремиссии с заметным улучшением структуры тонкой кишки, при типичной и атипичной формах целиакии - снизить частоту обострений.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных результатов диссертационного исследования об особенностях клинического течения и иммуногенетическая характеристика в зависимости от фенотипов заболевания оформлены и утверждены информационное письмо «Клинические фенотипы целиакии у детей в узбекской популяции» (письмо МЗ РУз №8ш/256 от 25 декабря 2006 года) и методическое руководство «Иммуногенетические характеристики целиакии у детей в узбекской популяции» (письмо МЗ РУз №8ш/156 от 28 октября 2008 года). Данное информационное письмо и методическое указание способствуют совершенствованию методической основы раннего выявления и прогнозирования, определения важности клинико-иммунологических показателей при целиакии.

Разработанные научные данные по факторам риска возникновения, современным аспектам раннего выявления клинических фенотипов и определению иммуногенетических характеристик целиакии внедрены в практику здравоохранения, в частности в клинике РИПИАТМ, в Многопрофильных детских медицинских центрах Сыдарьинского и Наманганского областей и в Клинической больнице города Алмалыка (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8НЗ/31 от 05.01.2016 г.). По сравнению с традиционными методами внедренные нововведения позволяют раннее выявление заболевания, улучшение качества жизни пациента, снижение пребывания в стационаре пациента с данным заболеванием на 3,6 дней.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены, в том числе, на 3 международных и 4 республиканских научно-практических конференциях

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 58 печатных работ, из них 16 статей в журналах, рецензируемых ВАК Республики Узбекистан, в том числе 3 - в зарубежных научных журналах, получено 2 патента на программный продукт.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 7 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, сформированы цель и задачи, а также объект и предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, даны сведения по внедрению результатов исследований в производство, по опубликованным работам и о структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Клинико-генеалогическая и иммуногенетическая характеристика целиакии у детей»** приводится обзор литературы. В обзоре проанализированы современные представления о целиакии. Приведены результаты исследований и детальный анализ отечественной и зарубежной литературы по теме работы. Также приведен обзор публикаций, в которых рассмотрены вопросы эпидемиологии, клинические фенотипы, генетические аспекты целиакии, описаны иммунологические нарушения, морфологические особенности слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, принципы медикаментозной коррекции с учетом структурно-функциональных изменений тонкой кишки.

Во второй главе диссертации **«Методы диагностики и лечения больных с целиакией»** описаны материал и методы исследования, методологические подходы по обеспечению решения поднятой проблемы. В соответствии с целями и задачами работы обследовано 200 больных детей с целиакией в возрасте 1-14 лет: 113 (56,5%) мальчиков и 87 (43,5%) девочек. У 158 (79%) детей диагноз был установлен ранее, у 42 (21%) - первично. У 162 (81%) из них была типичная форма, у 38 (19 %) - атипичная.

Контрольную группу составили здоровые дети: 131 ребенок - для определения факторов риска по генеалогическому анамнезу, 372 - для определения фенотипа (Шамсиев Ф.М.. 2001), 43 - для определения нормы секреторного иммуноглобулина А, 109 детей - для изучения иммуногенетических особенностей распределения вариантов генов HLA II класса (Рузибакиева М.Р., 2007). Гистоструктуру тонкой кишки изучали по биоптатам 16 детей, умерших от тяжелой черепно-мозговой травмы, которые составили контрольную группу (Исраилов Р.И., 2006).

Детей разделили по группам, в зависимости от вида терапии:

- 1-я - 47 детей, получавших базисную терапию (курс лечения – 1 месяц);
- 2-я - 30 детей, дополнительно получавших Экдистен 0,01 г (по 1 мг/кг/сут, 1 месяц);
- 3-я - 37 детей, дополнительно к базисной терапии получавших Антиоксикапс с цинком (20 мг/сут, 1 месяц);
- 4-я - 28 детей, дополнительно к базисной терапии получавших сочетание Экдистена и Антиоксикапса с цинком (1 месяц).

Эффективность лечения оценивали в динамике - через 3, 6 и 12 мес.

Методы исследования:

1. Показатели физического развития оценивали согласно стандартам роста и развития детей, рекомендованным ВОЗ (2006).

2. Группа крови по системе ABO и Rhesus.

3. Определение факторов риска.

4. Биохимические исследования - состояние пищеварения и всасывания дисахаридов изучали нагрузочными тестами с лактозой – лактозотолерантный тест (ЛТТ), сахарозой – сахарозотолерантный тест (СТТ), глюкозой – глюкозотолерантный тест (ГТТ).

5. Фенотипическая характеристика - антропометрические признаки. Определяли цвет волос и глаз. Из числа морфологических признаков изучали типы ушной мочки, вихра на голове; «малые» пороки развития, так называемые «стигмы» дизэмбриогенеза; тип ушной серы.

6. Иммуногенетическая характеристика - генные маркеры типирования HLA-антигена изучались в Санкт-Петербургском Медико-генетическом центре по контракту №02-А/2007 от 01.02.2007 г.).

7. Иммунологические исследования - определение содержания Т-лимфоцитов (CD8⁺), активационный маркер лимфоцитов, несущих рецептор к ИЛ-2 (CD25⁺), фактор апоптоза (CD95⁺); интерлейкина-4 (ИЛ-4), фактора некроза опухоли (ФНО-б), секреторный иммуноглобулин А (sIgA) в слюне, сывороточный иммуноглобулин А (IgA) проведены в Институте иммунологии АН РУз.

8. Морфологические исследования - биопсия слизистой оболочки залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки. Морфометрическое исследование биоптатов выполнено на кафедре патологической анатомии Ташкентской медицинской академии.

Статистическая обработка результатов проводилась по программам, разработанным в пакете EXCEL с использованием библиотеки статистических функций с вычислением среднего арифметического значения (M), ошибки среднего арифметического значения (m), критерия Стьюдента (t), вероятность ошибки (p), коэффициента корреляции Пирсона (r). При генетических исследованиях вычисляли критерий - χ^2 , P_{value}, RR- относительный риск, EF-показатель этиологической фракции и PF - показатель превентивной фракции.

В третьей главе диссертации **«Клиническая характеристика больных с целиакией»** описываются клинические признаки заболевания детей, разделенных на 2 группы в зависимости от формы заболевания:

1-я - 162 (81%) ребенка с типичной формой целиакии; основные симптомы - обильный, зловонный, светлый или разноцветный, рыхлый, пенный, плохо отмывающийся стул 3 и более раз (89,2% детей) в сутки, увеличение окружности живота (50% детей), боли в животе (33,3% детей), снижение аппетита (39,5% детей), отставание в физическом развитии (92,5% детей), нарушение эмоционального статуса: раздражительность, беспокойный сон (55,5% детей).

2-я - 38 (19%) детей с атипичной формой целиакии. Тяжелые вторичные метаболические нарушения выходили на первый план, маскируя симптомы основного заболевания. Чаще всего это были низкорослость и анемия (100%), боли в ногах (47,3%), деформация костей (23,6%), нарушения фосфорно-кальциевого обмена с развитием тяжелого рахитоподобного синдрома (26,3%).

Среди детей с ранее установленным диагнозом у 34 (21,5%) выявлено рефрактерное течение: задержка физического развития, дисметаболические нарушения, рефрактерная анемия, непрерывно рецидивирующее течение на фоне аглютеновой диеты. Клинические проявления заболевания в значительной мере соответствовали его форме.

Физическое развитие детей - достоверный показатель выраженности целиакии, оценивали в соответствии с возрастом:

1-я группа - 27 детей до 3 лет: все дети имели типичную форму заболевания. Показатели массы тела ниже кривой (-3СО) были у 22,7% у детей, а роста в зоне (-2СО) – (-3СО) – у 45,4%;

2-я - 77 детей 4 - 6 лет: при типичной форме целиакии показатели массы тела и роста в зоне (-2СО) – (-3СО) выявлены в 35,7% случаев; наиболее выраженный дефицит массы и роста (-3СО) установлен у 50 и 58,4% детей с атипичными формами целиакии. Белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени выявлена у всех детей с рефрактерным течением заболевания;

3-я - 96 детей в возрасте 7-14 лет. Дефицит массы тела и роста определяли примерно у каждого второго школьника с типичной и у каждого третьего - с атипичной формами. Наши результаты совпали с данными М.Н. Шариповой (2010), хотя Е.И. Кондратьева и соавт. (2009) отмечали, что задержка физического развития чаще всего происходит при типичной форме целиакии.

Генеалогический анамнез показал, что узбекские дети, родившиеся от близкородственного брака (RR – 8,42) и имеющие отягощенный анамнез по хронической патологии желудочно-кишечного тракта со стороны отца, больше подвержены риску развития типичной (RR – 7,58) и атипичной (RR – 7,83) форм целиакии. Дети с атипичной формой заболевания чаще имеют низкорослых родственников и родственников с непереносимостью молочных продуктов (20%). Последний признак чаще всего встречался при рефрактерном течении заболевания (RR – 12,9 и 19,6; $P < 0,001$). Наследственная отягощенность целиакии у родственников первой и второй степени родства обнаружена у 24 (12%) больных. Аналогичные данные приводит М.О. Ревнова (2005), но исследования Е.И. Кондратьевой и соавт. (2006) показали более высокую частоту выявления наследственной отягощенности по целиакии - 37%, среди итальянцев эти цифры достигают 44% (Tursi A., 2003).

При изучении фенотипической характеристики у детей с целиакией узбекской популяции установили, что светлые волосы и светлые глаза достоверно чаще встречались у детей с атипичной формой заболевания, ($P < 0,001$), т.е. у детей, имеющих эти признаки, риск развития атипичной целиакии повышается (RR - 6,64 и 2,94, соответственно). Изучая факторы риска развития

целиакии, установили, что дети со сращенным типом ушной мочки чаще подвержены развитию типичной, с переходным типом - атипичной целиакии (RR - 5,65 и 5,83). Жидкая ушная сера чаще всего встречается при типичной форме и рефрактерном течении целиакии ($P < 0,001$). Направление роста вихра также является информативным признаком: дети с центральным вихром, закрученным против часовой стрелки подвержены высокому риску развития типичной формы Ц (RR- 7,46). Если же, вихор закручен по часовой стрелке то высок риск развития атипичной целиакии (RR -19,6).

В четвертой главе диссертации «**Морфологические аспекты целиакии у детей узбекской популяции**» приведены особенности морфологического и морфометрического исследования биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у 56 больных целиакией в возрасте 6-14 лет: у 40 (71,4%) с типичной формой заболевания и у 16 (28,6%) - с атипичной. В зависимости от соблюдения аглютеновой диеты детей определили 3 группы: 1-я - дети, строго соблюдающие диету (30), 2-я – частично нарушающие (16), 3-ья - не соблюдающие диету (10).

Морфологические и морфометрические показатели далее рассматривали в зависимости от формы и течения заболевания, из них 40 (71,4%) детей было с типичной формой заболевания и 16 (28,6%) - с атипичной, в том числе у 8 (14,2%) детей отмечалось рефрактерное течение.

При исследовании биоптатов у детей с типичной формой целиакии установили, что в 1-ой группе (21 детей) у 100% структура слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки была ближе к нормальной. Отмечалось лишь укорочение ворсинок проксимального отдела до $424,2 \pm 12,5$ мкм (норма - $486,3 \pm 16,3$ мкм) при их нормальной толщине ($94,1 \pm 3,7$ мкм). Структурное состояние большинства (42,8%) биоптатов слизистой оболочки соответствовало I стадии Marsh, т.е. незначительная инфильтрация лимфоцитами и уменьшение соотношения глубины крипт и высоты ворсинок. Если нормальный размер одной ворсинки составляет $124,6 \pm 6,3$ мкм, то в 1-ой группе он уменьшился до $118,4 \pm 5,2$ мкм. У 6 (28,6%) детей со II стадией нарушения слизистой оболочки была отмечена небольшая гиперплазия и углубление крипт, укорочение длины ворсинок. У 6 (28,6%) детей данной группы имело место рефрактерное течение заболевания. В дистальном отделе слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки обнаружена выраженная атрофия ворсинок, структурное состояние слизистой соответствовало IV стадии по Marsh.

Во 2-ой группе выявлены (12 детей, 30%) значительные патологические отклонения в эпителиальном и строма-сосудистом компонентах дистального отдела двенадцатиперстной кишки. Здесь длина ворсинок была вдвое меньше ($237,3 \pm 9,2$ мкм), чем в проксимальном отделе при сохранении ее толщины $96,8 \pm 3,8$ мкм ($P < 0,05$). Количество энтероцитов в одном продольном срезе ворсин составило 82,6 шт., что было ниже нормы на 35% ($P < 0,05$); слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки уменьшилась до $521,4 \pm 13,2$ мкм, что на четверть меньше нормы ($764,8 \pm 21,5$ мкм) ($P < 0,05$). Количество межэпители-

альных лимфоцитов (МЭЛ) превышало норму в 3 раза (9,2 и 3,2%, соответственно) ($P < 0,05$). Для большинства (41,7%) биоптатов установлена II стадия по Marsh. Гистологическое исследование выявило удлинение и извитость крипт в сочетании с тотальным отсутствием ворсинок. У 4 (33,3%) детей со II стадией нарушения СО была отмечена атрофия ворсинок, гиперплазия крипт. IV стадия по Marsh обнаружена у 2 (16,7%) детей, в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки наблюдалась выраженная атрофия ворсинок.

Исследование биоптатов в 3-ей группе (7 детей) показало наличие в дистальных отделах стенки двенадцатиперстной кишки (так же, как во 2-ой группе) атрофических и иммунопатологических изменений, но меньшей интенсивности. Ворсинки имеют разные длину и форму, некоторые из них деформированы (рис.1).

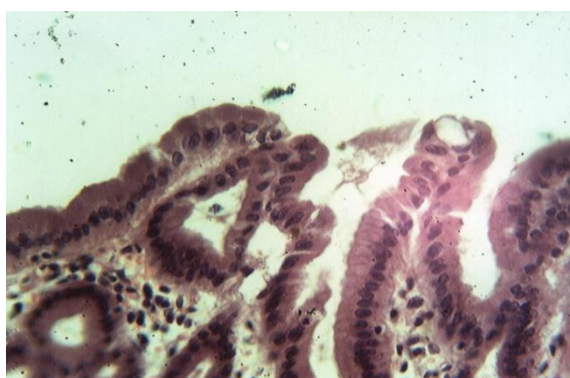


Рис. 1. Типичная форма, 3-ья группа. Атрофия и деформация ворсинок СОДПК. Окр: гематоксилином и эозином. Ув: ок. 10, объект. 40

Из-за несоблюдения диеты у всех детей в покровном железистом эпителии отмечены выраженные атрофические, а в интерстициальной ткани иммунопатологические инфильтраты. Глубина крипт в 2 раза превышала норму ($285,6 \pm 9,4$ и $146,2 \pm 8,5$ мкм, соответственно; $P < 0,001$). Слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки уменьшилась почти в 2 раза - до $462,7 \pm 11,8$ мкм, длина ворсин - в 4 раза от нормы: $128,3 \pm 7,3$ и $486,3 \pm 16,3$ мкм ($P < 0,05$). На этом фоне ворсины заметно утолщались до $102,5 \pm 5,2$ мкм, а коэффициент ДВ/ШВ снижался в 5 раз - до 1,2 (норма 5,3). Укорочение ворсин сопровождалось значительным снижением содержания энтероцитов в продольном срезе ворсин: в 3 раза меньше нормы: 44,3 и 124,6 шт., соответственно ($P < 0,001$). На фоне приема глютена развивалась гиперплазия крипт с их углублением, увеличением объема клеточной популяции, митотической активности, пролиферативных зон, с сокращением времени клеточного цикла и ускорением миграции клеток из глубины крипт к поверхности. Механизмы митотической активизации (и, как следствие, углубления крипт) до конца не ясны, однако несомненна их связь с основным иммунопатологическим процессом, гиперпродукцией цитокинов (Бельмер С.В., Ревна М.О., 2010). Все это позволило распределить случаи в 3-ей группе по III и IV стадиям Marsh 42,8 и 57,2% соответственно ($P < 0,001$).

Исследование биоптатов у детей 1-ой группы (9 детей) с атипичной форме заболевания показали, что, в отличие от типичной формы, дистрофи-

ческие, дисрегенераторные и атрофические изменения были менее выражены, но толщина слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки оставалась в пределах нормы. В криптах отмечались примерно такие же морфологические и морфометрические нарушения, что и при типичной форме. В этой группе состояние слизистой у большинства 55,6% детей соответствовало I стадии. II стадия по Marsh обнаружена у 22,2% детей, при этом в слизистой наблюдались атрофия ворсинок, гиперплазия крипт, легкое уплощение ворсинок, увеличение содержания МЭЛ в 2 раза от нормы ($6,8 \pm 1,2\%$). У 22,2% детей обнаружено выраженное тотальное уплощение ворсинок, которое соответствует III стадии по Marsh и рефрактерному течению заболевания.

Во 2-ой группе (4 детей) в собственной оболочке слизистой двенадцатиперстной кишки нарастала лимфо-гистиоцитарная инфильтрация. Отмечались атрофия и десквамация покровного эпителия в апикальной части, значительное углубление и расширение дна крипт с повышенным содержанием ШИК-положительного вещества в бокаловидных клетках. Ворсинки выражено утолщены за счет усиления лимфогистоцитарной инфильтрации, отека и коллагенизации собственной соединительно-тканной оболочки. У 100% детей установлена III стадия по Marsh.

В 3-ей группе ворсинки слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки были деформированными, различной формы и величины, покрыты толстой слизистой массой. В покровном эпителии за счет выраженной пролиферации формируются очаги западения и сосочковидные выросты (рис.2). Атрофические изменения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки были более выраженными, поэтому у всех (100%) детей была установлена IV стадия по Marsh. Установлено значительное углубление и расширение дна крипт. Их энтероциты были набухшими и отеками. Гидратация эпителия с резким сужением просвета крипт и нарушением эвакуации их содержимого нарушала регуляцию метаболизма кишечного эпителия, одним из последствий которого является нарушение микроциркуляции, усугубляющее уже имеющиеся нарушения (Gonzalez S, et al., 2010).

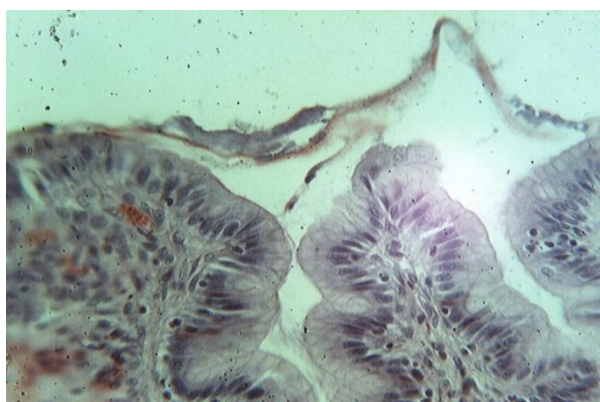


Рис. 2. Атипичная форма, 3-я группа. Деформация и атрофия ворсинок, наличие на поверхности слизистой массы. Окр: гематоксилином и эозином. Ув: ок.10, объект. 40

Таким образом, результаты морфологического и морфометрического исследования слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при атипичной форме целиакии показали, что, в отличие от типичной формы, в эпителиаль-

ном компоненте ворсин и крипт дистрофические, дисрегенераторные и атрофические изменения были менее выраженными. Гиперрегенераторная атрофия, характерная для атипичной формы целиакии, существенно угнетает метаболическую активность энтероцитов. Поверхность слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки всегда была покрыта толстым слоем слизи, которая может быть патогенным фактором нарушения всасывания продуктов и развития заболевания.

Результаты морфометрического исследования биопсийного материала у 8 больных с рефрактерным течением целиакии определяли выраженное тотальное уплощение и атрофию ворсинок в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки. Воспалительные изменения в слизистой оболочке сохранялись у 100% детей, которые более 2 лет строго соблюдали безглютеновую диету. Общая толщина слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки уменьшилась почти вдвое от нормы, длина ворсин - в 3,8 раза, а их ширина - 1,1 раз увеличилась. Снижение длины ворсин менее 200 мкм является диагностическим критерием целиакии (протокол диагностики и лечения целиакии у детей, 2004 более детально ссылку), в нашем случае наблюдалось укорочение до 128,3 мкм ($P < 0,001$). В 100% случаев была выявлена тотальная атрофия слизистой двенадцатиперстной кишки, уплощение, базофилия и лимфоидная инфильтрация эпителия, неравномерное распределение бокаловидных клеток по эпителиальному пласту, инфильтрация собственной пластинки слизистой плазматическими клетками, лимфоцитами и макрофагами. Эти нарушения позволили оценить гистологическую картину как III и IV стадии по Marsh. Морфологические нарушения при нерефрактерной и рефрактерной формах тем, что при нерефрактерном течении ещё оставались ворсинки, хотя и значительно укороченные, в то время как в группе больных с рефрактерным течением ворсинки полностью отсутствовали.

В пятой главе диссертации **«Иммуногенетический профиль детей с целиакией узбекской популяции»** приведены особенности иммуногенетических направлений целиакии. У детей с целиакией частота встречаемости аллелей HLA-DRB1*07 и *13 была значительно выше, чем в контрольной группе (табл. 1).

В то же время у больных достоверно реже, чем в контроле, типировался вариант HLA-DRB1*15, что свидетельствует о возможном протективном участии этих аллелей в патогенезе развития целиакии. Риск развития целиакии у лиц, имеющих в своем генотипе варианты DR7 выявлен среди 60% больных. Наибольший критерий достоверности определялся для аллелей DRB1*07 и *13.

Таким образом, специфическая предрасположенность к целиакии у детей узбекской популяции ассоциируется с HLA - DRB1*13.

Аллель DQA1*0102 локуса DQA1 отрицательно ассоциируются с целиакией и это позволяет рассматривать ее в качестве протекторов целиакии. Максимальное значение относительного риска и критерий достоверности отмечены для аллеля DQA1 *0501, т.е. он положительно ассоциируется с це-

лиакией ($\chi^2 = 7,28$, $RR=2,03$). Мы также установили, что аллели DQA1*0501 экспрессируется у 66,6% больных целиакией.

Таблица 1

Частота встречаемости специфичностей HLA II класса у больных с целиакией узбекской популяции

Аллель DRB1*	Больные, n=54							Контроль, n=109	
	n	χ^2	P	Pc	EF	PF	RR	N	GF
DRB1*07	11	3,88	0,03	0,04	0,12		2,17	24	0,11
DRB1*12	2	1,53	0,19	0,21	0,02		2,98	3	0,01
DRB1*13	14	6,52	0,01	0,01	0,17		2,53	29	0,13
DRB1*15	3	3,85	0,02	0,05		1,94	0,31	38	0,17
HLA DQA1									
*0101	11	2,97	0,03	0,08		0,79	0,54	34	0,17
*0102	11	4,01	0,02	0,04		0,94	0,49	34	0,19
*0501	36	7,28		0,01	0,17		2,03	39	0,19
HLA DQB1									
*0201	36	6,74		0,01	0,16		1,97	41	0,20
*0303	1	3,95	0,03	0,04		4,99	0,16	12	0,05
*0503	4	1,86	0,12	0,17	0,02		2,75	3	0,01

Примечание: n - число аллелей в данной выборке; χ^2 - критерий достоверности, P - показатель значимости по точному критерию Фишера, Pc - показатель достоверности по Пирсону; EF - этиологическая фракция; PF - превентивная фракция, RR - относительный риск.

У северо-американцев этот показатель составил 97% больных, у русских – 90%, у этнических казахов – 26,4% (Заключение группы экспертов США, 2004; Исабекова Т. К., 2008; Вохмянина Н.В., 2010).

Критерий достоверности и относительный риск отмечался у больных детей с DQB1*0201 ($\chi^2=6,74$, $RR=1,97$), т.е. он положительно ассоциировался с целиакией и может рассматриваться как маркер предрасположенности к целиакии. Низкие значения относительного риска и высокие показатели критерия достоверности с превентивной фракции ($RR=0,16$; $\chi^2=3,95$; $PF=4,95$) при наличии аллеля DQB1*0303 свидетельствуют о возможном протективном действии данной аллели.

Высокий риск развития заболевания был присущ носителям с разными сочетаниями аллелей: DQA1 *0102, *0501 и DQB1 *0201. Сочетание патологических аллелей DQA1 *0501 и DQB1 *0201 ассоциировано с молекулой DQ2; DQA1 *0301 и DQB1 *0302 - с молекулой DQ8.

Аналогично другим популяциям у наших больных достоверно чаще, чем у здоровых детей, встречались гетеродимеры DQ2 (88%), причем в каждом втором случае они кодировались генами в положении транс. DQ8 выявлялся в 9% случаев, что в 4 раза чаще, чем у европейцев и, значит, его присутствие

указывает на высокий риск наследственной предрасположенности к целиакии.

Таким образом, у лиц узбекской популяции установлена положительная ассоциация целиакии с генами HLA DQA1 *0501, HLA DQB1 *0201, HLA-DRB1 *07 и *13.

Изучение носительства аллелей HLA генов II класса у детей с типичной формой заболевания показало, что частота встречаемости аллелей DRB1*07 и *13, DQA1 *0201 и *0501 была выше, чем в контроле (табл. 2), что соответствует опубликованными данными и указывает на положительную ассоциацию этого аллеля с Ц (Лошкова Е. В., 2009). Аллель DQA1 *0102 и DQB1*0502 была значительно выше, чем в контроле ($\chi^2=5,95$; PF=1,69) и ($\chi^2=3,97$; PF=2,83), что свидетельствует о протективном участии этого аллеля в патогенезе целиакии. При атипичной форме частота встречаемости аллелей DRB1*12, была выше, чем у здоровых. При анализе полиморфизма групп аллелей гена DRB1 у детей с рефрактерным течением целиакии частота встречаемости аллели DRB1*16 значительно превышала показатели контроля. Высокий риск развития рефрактерного течения заболевания установлен у носителей DQA1*0501 и DRB1*16.

Таким образом, у наших больных установлена положительная ассоциация целиакии с генами HLA DQA1*0501, HLA DQB1*0201, HLA-DRB1*07 и *13. Для детей, имеющих аллель DRB1*16 и DQA1*0501 установлен высокий риск развития рефрактерного течения заболевания, для носителей аллелей DRB1*12 - высокий риск развития атипичной формы заболевания. Наличие HLA DRB1*12 мы расценивали как этническую особенность узбекской популяции и свидетельство ее участия в патогенезе развития атипичной формы заболевания.

В шестой главе диссертации «Состояние иммунной системы детей с целиакией узбекской популяции» описаны результаты иммунологических исследований в сыворотке крови детей с целиакией.

Мы установили, что у детей раннего возраста снижалось абсолютное содержание Т-лимфоцитов при типичной и атипичной формах - в 1,3 и 1,6 раза ($1067,9 \pm 76,0$ и $887,6 \pm 43,9$ мкл) от контроля ($1393,5 \pm 110,5$ мкл) ($P < 0,05$; $P < 0,001$); Т-хелперов - в 1,4 и 1,9 раза ($560,8 \pm 34,6$ и $416,9 \pm 30,7$ мкл) (контроль - $809,4 \pm 70,0$ мкл) ($P < 0,01$; $P < 0,001$). Следовательно, в клеточном звене формируется иммунодефицит, более выраженный при атипичной форме заболевания. В отдельных публикациях (Tribole E., et al., 2002; Liu H., et al., 2010; George D. A, et al., 2014) отмечена связь между слабым Т-клеточным ответом и волнообразным течением целиакии, между стимулированием продукции цитокинов Т-хелперами 2-го типа и развитием длительного хронического течения заболевания. В нашем исследовании снижение пула Т-лимфоцитов происходило в основном за счет лимфоцитов, экспрессирующих маркер лимфоцитов CD4+. Количество цитотоксических лимфоцитов (CD8+) при типичной форме не изменялось, а при атипичной - несколько снижалось. Подтверждением этому является снижение ИРИ, который при типичной и

атипичной формах составил $1,17 \pm 0,09$ и $1,01 \pm 0,10$ (контроль - $1,52 \pm 0,11$; $P < 0,01$).

Таблица 2

Частота встречаемости специфичностей HLA II класса у больных с целиакией в зависимости от фенотипа и течения заболевания

Аллель DRB1	Типичная форма, n=41							Контроль n=109	
	n	χ^2	P	Pc	EF	PF	RR	n	GF
*07	9	4,80	0,01	0,02	0,17		2,78	24	0,11
*13	13	13,16	0,01	0,0002	0,281		4,03	29	0,13
Аллель DQA1									
*0102	6	5,95	0,06	0,014		1,69	0,34	34	0,19
*0501	29	7,60	0,002	0,005	0,195		2,22	39	0,19
Аллель DQB1									
*0201	32	11,18		0,01	0,23		2,53	41	0,20
*0301	8	2,17	0,05	0,14		0,76	0,54	29	0,16
*0303	1	2,64	0,07	0,10		3,55	0,21	12	0,05
*0502	2	3,97	0,02	0,04		2,83	0,24	14	0,09
Аллель DRB1* Атипичная форма, n=13									
*10	1	2,21	0,21	0,13	0,08		4,73	5	0,02
*11	2	0,76	0,22	0,38	0,10		2,02	24	0,11
*12	1	4,12	0,15	0,04	0,09		7,96	3	0,01
Аллель DQA1									
*0101	3	0,45	0,22	0,50	0,09		1,57	34	0,17
*0201	2	0,30	0,27	0,58	0,05		1,54	25	0,14
Аллель DQB1									
*0302	2	0,36	0,26	0,54	0,06		1,61	24	0,11
*0503	1	3,22	0,17	0,07	0,07		6,51	3	0,01
*0601	1	0,89	0,29	0,34	0,05		2,74	7	0,03
Аллель DRB1 Рефрактерное течение, n=7									
*15	2	2,96	0,12	0,085	0,39		4,89	38	0,17
*16	1	17,09	0,05	3,65	0,24		36	2	0,01
Аллель DQA1									
*0102	3	0,06	0,25	0,808	0,03		1,17	34	0,19
*0201	2	0,10	0,28	0,749	0,03		1,28	25	0,14
*0501	6	4,22	0,03	0,039	0,28		3,05	39	0,19
Аллель DQ1									
*0301	5	3,33			0,23		2,80	29	0,16
*0302	2	0,14			0,03		1,34	24	0,11

Примечание: n - число аллелей в данной выборке; χ^2 - критерий достоверности, P - показатель значимости по точному критерию Фишера, Pc - показатель достоверности по Пирсону; EF - этиологическая фракция; PF - превентивная фракция, RR - относительный риск.

При типичной форме заболевания содержание Т-киллеров (CD16+) возросло более выражено - до $21,58 \pm 0,77\%$ (контроль - $15,1 \pm 0,8\%$; $P < 0,01$), т.е. в 1,4 раза. Содержание В-лимфоцитов несколько увеличивалось у детей с типичной формой целиакии - $644,7 \pm 18,39$ мкл (контроль - $583,8 \pm 49,7$ мкл), (что свидетельствует об их активном участии в иммунном ответе) и снижалось - до $556,1 \pm 29,3$ мкл ($P < 0,01$) – при атипичной форме, что, видимо, обусловлено замедлением синтетических процессов. Анализ экспрессии активационного маркера лимфоцитов (CD25+) на Т- и В-лимфоцитах при атипичной форме показал их тенденцию к снижению, что, видимо, указывает на активизацию Т- киллеров (CD16+). Содержание CD95+ клеток, несущих маркеры апоптоза, снижалось при обеих формах целиакии. Уровень ФНО-б в сыворотке периферической крови повышался от контроля при типичной целиакии, и снижался при ее атипичном течении. Содержание ФНО-б в обеих группах детей отмечалось, видимо, из-за особенностей развития иммунопатологических процессов. Уровень ИЛ-4 при типичной и атипичной формах целиакии превышал контроль в 5,3 и 5,6 раза, (контроль- $7,7 \pm 5,86$ нг/мл), соответственно ($P < 0,05$); содержание секреторного IgA - в 2,3 раза, сывороточного IgA - в 1,3 и 1,5 раза (контроль- 380 ± 12 и $90,1 \pm 6,6$ мг/мл). Следовательно, у детей с целиакией активизируется гуморальное звено иммунной системы на фоне депрессии ее клеточного звена.

У дошкольников выявили более глубокие иммунные нарушения при рефрактерном течении и, особенно, атипичной форме заболевания. Отмечен Т- клеточный иммунодефицит на фоне гиперактивации В-лимфоцитов ($701,2 \pm 45,7$ и $764,6 \pm 49,8$ мкл; контроль - $442,6 \pm 66,4$ мкл; $P < 0,001$). Соответственно увеличивалось содержание сывороточного и особенно, секреторного IgA и иммуноглобулина А ($P < 0,001$). Изменялся и субпопуляционный состав Т-лимфоцитов: снижалось на $28,5 \pm 1,1\%$ содержание Т- хелперов, повышалось - цитотоксических лимфоцитов на $30,5 \pm 2,2\%$ и киллеров на $23,8 \pm 1,65\%$; $P < 0,05$, $< 0,01$ и $< 0,001$, особенно при типичной форме заболевания. Содержание CD-маркеров апоптоза, особенно CD25+, возросло на фоне высокого уровня цитокинов, особенно ИЛ-4 при всех формах целиакии, особенно при рефрактерном течении заболевания ($38,6 \pm 0,7$; $50,0 \pm 4,3$ и $52,2 \pm 6,4$ нг/мл, $P < 0,01$, $< 0,001$). Такова была реакция иммунной системы на воспаление, которая проявляется стимуляцией Т-клеток к развитию апоптоза при хронических заболеваниях кишечника. Высокое содержание ИЛ-4 в периферической крови при целиакии может быть обусловлено усилением его синтеза (в ответ на действие) патогенных агентов, неконтролируемой пролиферацией клеток-продуцентов, недостаточной эффективностью соответствующих ингибиторов, низкой плотностью рецепторов, что не противоречит опубликованным данным (Царегородцева Т. М., и соавт., 2003; Голованова Е. В., и соавт., 2004).

Дисбаланс клеточного и гуморального звеньев иммунной системы у школьников имел некоторые особенности иммунного ответа в зависимости от формы заболевания. Выявлена тенденция к увеличению пула лимфоцитов

за счет повышения содержания Т- и В-звеньев и дисбаланс субпопуляций Т-лимфоцитов. Повышенное содержание В-лимфоцитов совпадало с высоким уровнем иммуноглобулинов, особенно секреторного - $923,3 \pm 5,1$ мг/мл ($P < 0,001$). Снижился уровень маркеров апоптоза и активизации лимфоцитов, особенно при рефрактерном течение патологии, на фоне высоких значений ФНО-б и ИЛ-4 - $33,2 \pm 2,3$ и $49,6 \pm 2,3$ нг/мл. Это является неблагоприятным прогностическим признаком, так как указывает на интенсификацию воспалительных процессов, ослабление иммунного ответа на инактивацию патогенных факторов (Царегородцева Т. М. и соавт 2003). Повышение экспрессии CD25+ и CD95+ на лимфоцитах периферической крови свидетельствует об усилении готовности Т-клеток к развитию апоптоза (Олейник Е. К. и соавт., 2004).

Таким образом, у школьников выявлен дисбаланс звеньев иммунной системы с резкой активизацией гуморального звена. Выявлена параллель между выраженностью иммунологических изменений и рефрактерным течением заболевания.

При изучении корреляционного анализа между иммунологическими и морфометрическими показателями слизистой оболочки кишечника у детей типичной форме целиакии установлена умеренная отрицательная корреляционная связь между длиной ворсинок и глубиной крипт с секреторным IgA ($r = -0,63$), что подтверждает значимость местного и гуморального иммунитета в развитии данной патологии. Глубина крипт, являющаяся показателем выраженности морфологических изменений, положительно коррелировала с уровнем Т-лимфоцитов ($r = 0,57$), Т-хелперов ($r = 0,46$) и Т-супрессоров ($r = 0,46$), что, вероятно, свидетельствует об относительной компенсации атрофических процессов в слизистой тонкой кишки. Причем данный показатель был отрицательно связан с сывороточным IgA ($r = -0,59$). Еще более сильная корреляция выявлена между показателями иммунной системы и высотой крипт, соотношением ДВ/ШВ. Таким образом, снижение функциональной активности Т-лимфоцитов усиливает агрессивные свойства гуморального фактора иммунитета в слизистой кишечника, обуславливая увеличение количества крипт и их размеров. Содержание МЭЛ отрицательно коррелировало с содержанием лимфоцитов крови и иммунорегуляторным индексом ($r = -0,44$ и $-0,46$) и в то же время было прямо связано с уровнем Т-лимфоцитов, Т-хелперов и секреторным IgA - $r = 0,43$; $0,39$ и $0,34$, соответственно.

При атипичной форме целиакии была установлена сильная отрицательная корреляционная связь CD25+ с толщиной слизистой оболочки тонкого кишечника ($r = -0,92$) и длиной ворсинок ($r = -0,61$), соотношением ворсинок и крипт ($r = -0,90$). Уровень CD95+ отрицательно коррелировал с толщиной СО ($r = -0,92$), длиной ($r = -0,40$) и шириной ворсинок ($r = -0,40$), соотношением ворсинок и крипт ($r = -0,81$). С другой стороны, CD25+ и CD95+ положительно коррелировали с количеством энтероцитов в продольном срезе крипт ($r = 0,86$ и $0,74$), и МЭЛ ($r = 0,79$ и $0,75$), что свидетельствовало о негативной роли

апоптоза в нарушении структуры СОТК. Содержание энтероцитов, в свою очередь, было отрицательно связано с уровнем лейкоцитов ($r=-0,64$), лимфоцитов ($r=-0,78$), Т-хелперов ($r=-0,39$), Т-супрессоров ($r=-0,56$) и В-лимфоцитов ($r=-0,98$), но положительно коррелировало с CD25+ и CD95+ ($r=0,79$ и $0,75$).

Таким образом, показано, что дисбаланс иммунной системы, особенно локального иммунитета играет важную роль в нарушении морфологической структуры слизистой тонкого кишечника. Это подтверждается взаимосвязью между количеством МЭЛ и факторами апоптоза, особенно выраженной при атипичной форме заболевания, что необходимо учитывать при разработке терапии и профилактике синдрома мальабсорбции.

В седьмой главе диссертации **«Обоснование лечебной тактики при коррекции структурно-функциональных изменений тонкой кишки у детей с целиакией»** представляет сравнительные оценки эффективности на фоне различных методов терапии. У детей с типичной формой целиакии, получивших базисную терапию, через 3 и 6 месяцев сохранялись дефицит массы тела и ретардация роста. У детей, дополнительно получавших модифицированную терапию с моно-включением Эkdистена и Антиоксикапса с цинком через 3 месяца, показатель массы тела ниже $-3CO$ регистрировался в 1,2 раза реже, а через 6 месяцев – в 1,7 и 3,5 раза у детей, получивших сочетание вышеперечисленных препаратов, дефицит массы тела в этой зоне регистрировался в 3 раза реже, а через 6 месяцев не было зарегистрировано ни одного случая дефицита массы тела и роста. Через 12 месяцев после лечения Эkdистеном регресс рассматриваемых признаков заболевания развился у 37,5% детей; после антиоксикапса с цинком - у 9,1%; после совместного применения препаратов глубокий дефицит массы не был обнаружен ни в одном случае. Примерно такая же ситуация прослеживалась с отставанием детей в росте.

Аналогичную картину наблюдали и при атипичной целиакии. После приема базисной терапии у детей массо-ростовые показатели через 3 и 6 и 12 месяцев сохранялись на прежнем уровне. После лечения Эkdистеном и Антиоксикапсом с цинком дефицит массы тела через 3 месяца сократился в 1,5 раза, при их комбинированном применении - в 3 раза. Эkdистен не повлиял на показатели дефицита роста. На фоне Антиоксикапса с цинком ретардация роста уменьшилась в 2, а на фоне комбинированной терапии - в 3 раза. Через 6 месяцев установлено стабильное снижение дефицита массо-ростовых показателей и полное купирование глубокого дефицита роста после лечения Антиоксикапсом с цинком и их сочетанием с Эkdистеном. Число детей с показателями массы тела и роста в зоне $-2CO+2CO$ увеличилось до 54,5 и 54,5%, (т.е. в 1,5 и 1,2 раза). Через год после приема Антиоксикапса с цинком дефицит массы тела и роста в зоне $-3CO$ регистрировался в 1,8 раза чаще (33,3 и 16,7%), чем при выписке. После сочетанной терапии глубокий дефицит массы тела отсутствовал.

При рефрактерном течении целиакии через 3 и 6 месяцев после приема

базисной терапии и Экдистена (1-я и 2-я группы) дефицит массы тела и роста у детей сохранялся на прежнем уровне. Антиоксикапс с цинком (3-я группа) снижал дефицит массы, находящейся в зоне ниже -3CO , в 1,8 и 2 соответственно, а роста – в 1,5 раза (через 6 месяцев). При сочетанном применении препаратов глубокий дефицит массы тела и роста сократился в 3 раза по сравнению с исходным, а после комбинированной терапии лишь у 10% детей сохранялся только дефицит роста. Спустя год после лечения Антиоксикапсом с цинком на фоне базисной терапии дефицит массы тела выявлялся в 2,1, роста - в 1,4 раза чаще, чем при выписке. После сочетанной терапии глубокий дефицит обоих параметров регистрировали у 14,3% детей.

Динамику процессов всасывания тонкой кишки оценивали глюкозотолерантным тестом (рис. 3). Базисная терапия не нормализовала прирост гликемии при всех формах целиакии. На фоне модифицированной терапии у больных с типичной формой заболевания показатели всасывания улучшились, что подтверждалось значимым повышением прироста гликемии ($P < 0,001$).

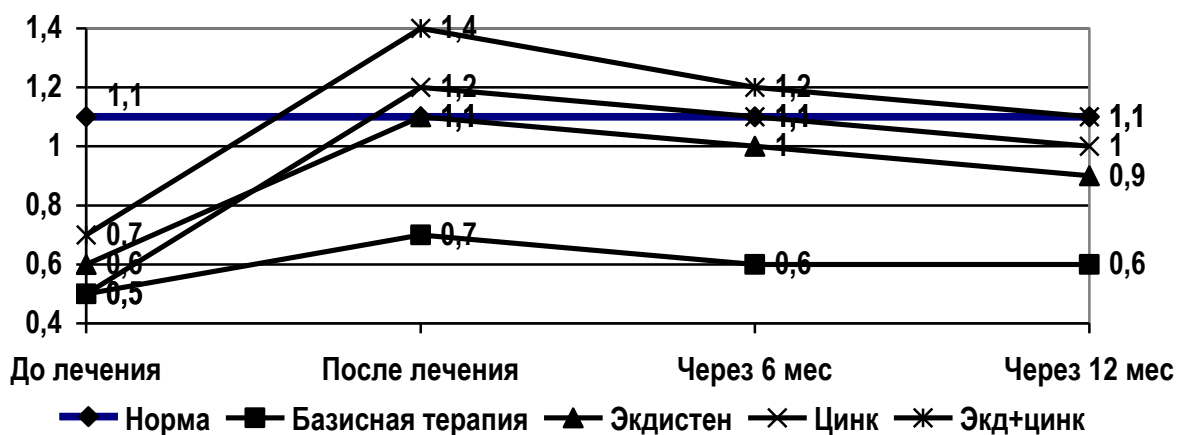


Рис. 3. Динамика прироста гликемии под влиянием модифицированной терапии при типичной целиакии у детей, моль/л

При атипичной и рефрактерной целиакии только после Антиоксикапса с цинком и комбинированной терапии показатели ГТТ нормализовались и сохранялись весь последующий год с тенденцией к снижению при всех формах заболевания (рис. 4 и 5). Только у детей с типичной целиакии после комбинированной терапии уровень прироста гликемии сохранялся в норме ($P < 0,001$).

Таким образом, на фоне модифицированного лечения абсорбция в кишечнике восстанавливалась, и была наиболее выраженной при сочетании Экдистена и Антиоксикапса с цинком.

Для изучения динамики структурно-функциональных показателей тонкого кишечника у детей с целиакией на фоне модифицированной терапии через 3 месяца после лечения мы повторно исследовали биоптаты залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки.

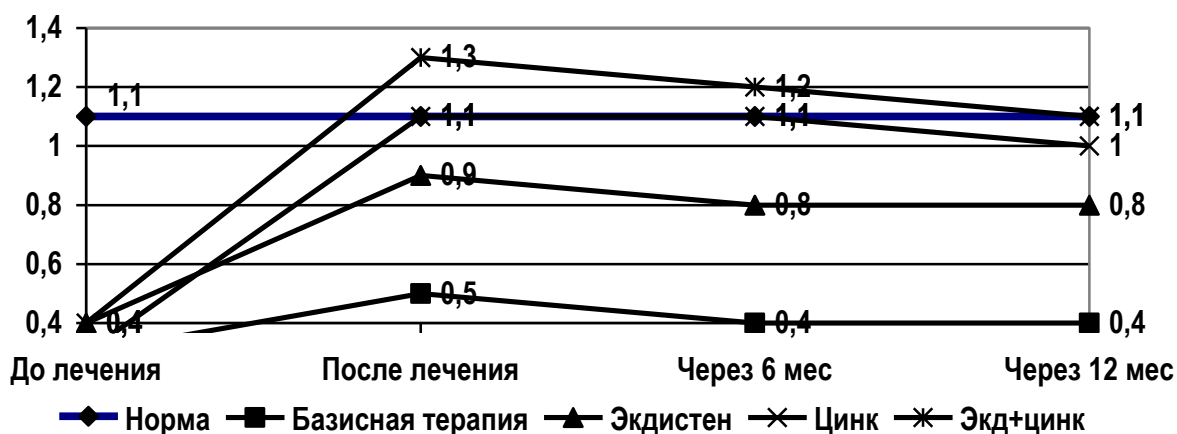


Рис. 4. Динамика прироста гликемии под влиянием модифицированной терапии при атипичной целиакии у детей, моль/л

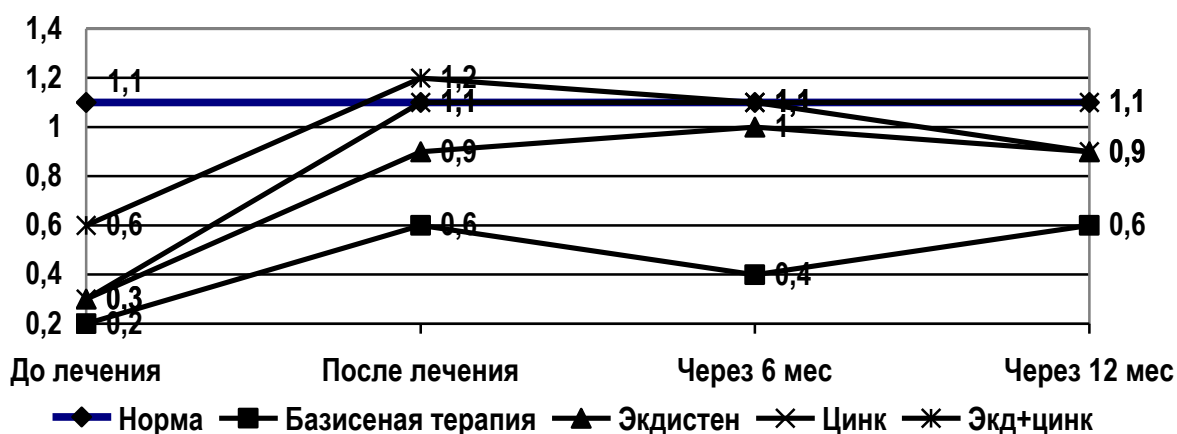


Рис. 5. Динамика прироста гликемии под влиянием модифицированной терапии при рефрактерной целиакии у детей, моль/л

У детей с типичной формой заболевания, получавших 3 вида модифицированной терапии, достоверно улучшались морфометрические показатели структурных элементов слизистой двенадцатиперстной кишки (рис. 6).

Отмечалось удлинение и утолщение ворсинок проксимального отдела слизистой двенадцатиперстной кишки. Восстанавливалась поверхность слизистой, что, очевидно, связано с пролиферативной активностью цинка и улучшением метаболизма с помощью Экдистена. За счет этих положительных изменений коэффициент ДВ/ШВ в 2,2 раза превышал соответствующий показатель после получения базисной терапии, особенно в группах, получавших Антиоксикапс с цинком и Экдистен + Антиоксикапс с цинком. После базисной и 3-х видов модифицированной терапии, в продольном срезе ворсинок увеличилось общее число энтероцитов (в 1,3; 1,3; 1,7 и 1,9 раза) и бокаловидных клеток; после приема Антиоксикапса с цинком и сочетанной терапии их содержание увеличилось в 2,3 раза ($P < 0,001$). Аналогичную динамику выявили и в содержании МЭЛ: после модифицированной терапии оно

уменьшилось в 1,4; 1,7 и 2,1 раза по сравнению с результатами после приема базисной терапии (в 2,6; 3 и 3,8 раза от исходного показателя, (P<0,001).

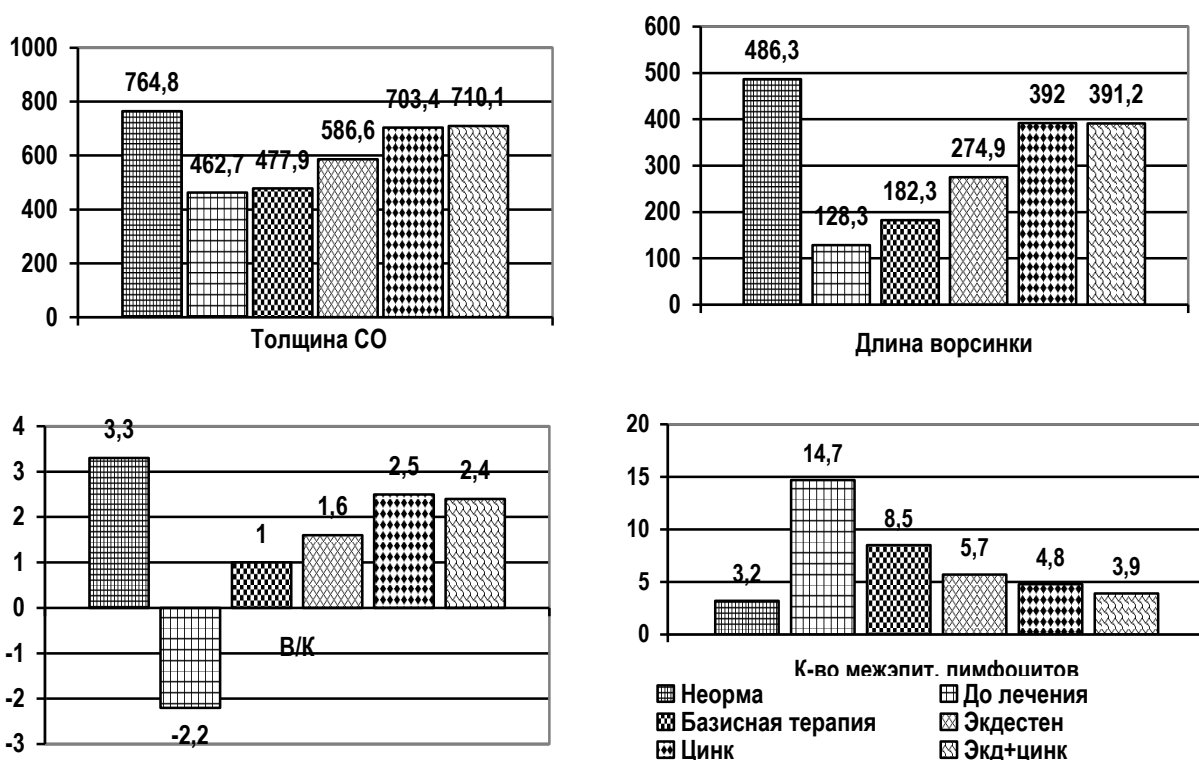


Рис. 6. Морфометрические показатели слизистой двенадцатиперстной кишки при типичной форме целиакии после лечения

Глубина крипт уменьшилась особенно после приема Антиоксикапса с цинком и Экдистена + Антиоксикапса с цинком, что заметно повысило коэффициент В/К. На фоне всех схем модифицированного лечения заметно улучшались морфологические критерии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, особенно после приема Антиоксикапса с цинком и сочетанного применения их с Экдистеном. До лечения Антиоксикапсом с цинком у 33,3% больных определялась стадия Marsh III, после лечения её частота сократилась в 2,3 раза (у 14,2%). После Экдистена у 40% детей с III стадией Marsh произошло восстановление до II и у 50% - до I стадии (P<0,001). Лишь у 10% детей сохранялась атрофия на стадии Marsh IV.

Таким образом, мы установили положительное влияние модифицированного лечения на регенеративные процессы в слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки: уменьшение числа больных с морфологической стадией Marsh III, до стадии Marsh I.

У детей с атипичной формой целиакии на фоне всех видов модифицированной терапии улучшалась морфологическая картина слизистой оболочки кишечника (рис. 7), но достоверно лучший результат был достигнут лишь после приема Антиоксикапса с цинком и их сочетанного применения с Экдистеном. До лечения у 20% детей из этих групп определялась стадия Marsh I, у 40 - II, у 36 - III и в 1 случае - IV стадия Marsh. После терапии II и III стадии определяли у 22,2 и 11,1%, детей соответственно, т.е. их число сократилось в 1,2 и 3,2 раза. IV стадия Marsh не выявлялась ни в одном случае.

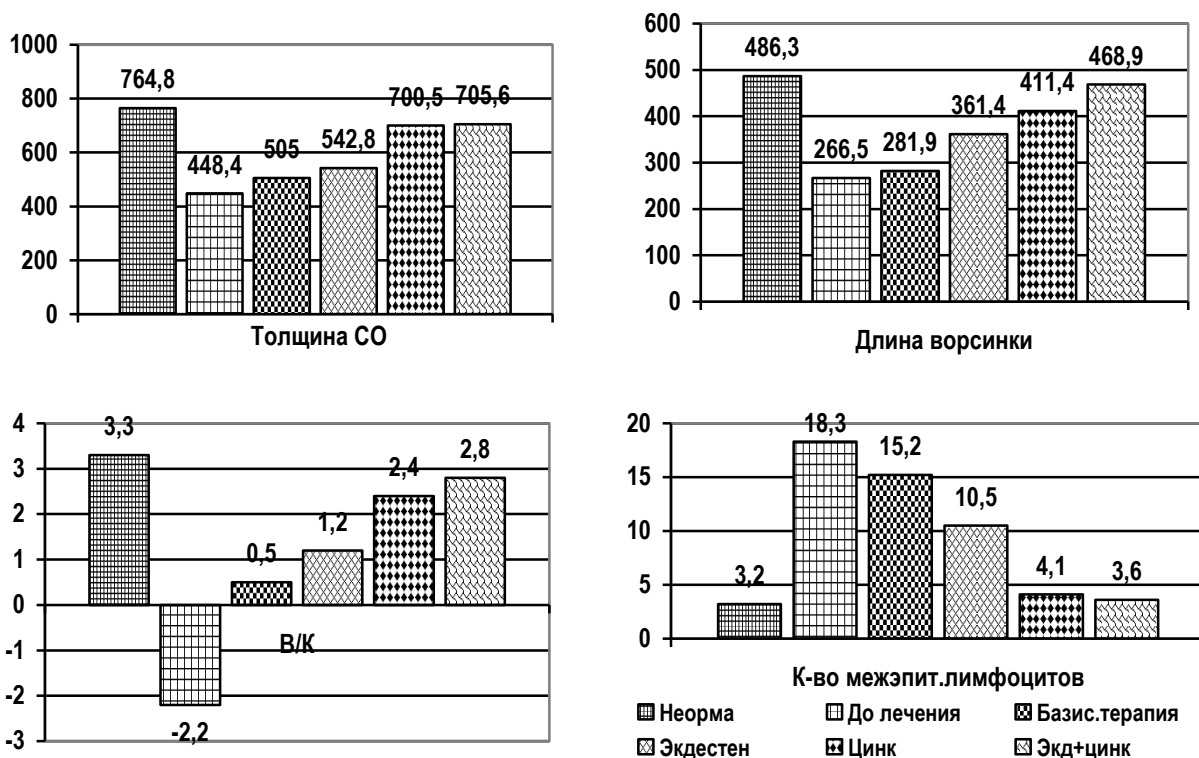


Рис.7. Морфометрические показатели слизистой двенадцатиперстной кишки при атипичной форме целиакии после лечения

Как известно, слизистой оболочки кишечника восстанавливается в процессе нормализации структуры и функции мембран эндотелиоцитов, энтероцитов. Сочетанное применение лечебных препаратов показало наивысший эффект: нормализацию всасывательной функции слизистой оболочки за счет регенеративного удлинения ворсинок, дифференцированного укорочения крипт, повышения коэффициентов ДВ/ШВ в 2 и В/К - в 1,7 раза. Мы установили, что сочетание Экдистена и Антиоксикапса с цинком обеспечивало более быстрое восстановление структуры слизистой оболочки тонкого кишечника.

Есть все основания считать, что повторно проведенный (через 6 мес.) курс модифицированного лечения окажет на динамику болезни более выраженное положительное действие, позволит достигнуть стойкой клинической ремиссии. Учитывая формы и течение заболевания на фоне базисной терапии, при типичной целиакии рекомендуется Антиоксикапс с цинком, при атипичной форме и рефрактерном течении - комбинированное применение Экдистена и Антиоксикапса с цинком.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У 81% детей узбекской популяции целиакия протекает в типичной форме, у 19 % - в атипичной, из которых 21,5 % случаев имеет рефрактерное течение заболевания. Дети, родившиеся от близкородственного брака и имеющие отягощенный анамнез по хронической патологии желудочно-кишечного тракта со стороны отца, больше подвержены риску развития целиакии (RR - 8,42). При изучении фенотипической характеристики у детей с

целиакии узбекской популяции установили, что светлые волосы и светлые глаза чаще встречались у детей с атипичной формой заболевания ($P < 0,001$).

2. Отличием морфологических нарушений слизистой оболочки тонкого кишечника при типичной форме целиакии от атипичной явилась выраженность морфометрических изменений при типичной форме: укорочение ворсинок, снижение соотношения ворсинки к крипте независимо от приверженности к аглютеновой диете. Морфологическое исследование слизистой оболочки тонкого кишечника при рефрактерном течении заболевания характеризовалось тотальным уплощением и атрофией ворсинок. Данные морфометрических измерений толщины слизистой оболочки кишечника и глубины крипт у детей этой группы достоверно превышали диагностические стандарты.

3. Специфическая предрасположенность к целиакии у детей узбекской популяции ассоциируется с аллелями HLA-DRB1*07 и *13. Генетическими маркерами типичной формы Ц являются HLA DQA1 *0501, HLA DQB1 *0201, HLA-DRB1 *07 и *13, маркеры атипичной формы - HLA-DRB1 *12. Дети, имеющие аллели DRB1*16 и DQA1 *0501, подвержены высокому риску развития рефрактерного течения заболевания. Такие аллели как DRB1 *15, DQA1 *0102, DQB1*0303 и *0502, оказывают протективное действие в развитии целиакии у детей узбекской популяции.

4. При типичной форме целиакии установлена обратная корреляционная зависимость между содержанием Т-хелперов, секреторного IgA в слюне и параметрами крипт. При атипичной форме установлена прямая зависимость между содержанием фактора апоптоза CD95+ с межэпителиальными лимфоцитами и обратная зависимость с соотношением ворсинок к криптам. При рефрактерном течении заболевания установлена прямая корреляционная взаимосвязь между факторами апоптоза с параметрами ворсинок и крипт, обратная корреляционная связь количества секреторных иммуноглобулинов с параметрами ворсинок.

5. В программе лечения целиакии обоснована и доказана клиническая и структурно-функциональная эффективность препаратов, способствующих восстановлению слизистой оболочки тонкого кишечника и кишечного всасывания - Экдистена и Антиоксикапса с цинком.

6. В отличие от Экдистена, Антиоксикапс с цинком, включенный в базисную терапию больных с типичной формой, сокращает продолжительность клинических симптомов заболевания, способствует восстановлению структурно-функциональных нарушений в тонкой кишке. Особенно демонстративным был клинический эффект в отдаленные сроки наблюдения (через 1 год), выразившийся в значительном приросте массы тела ребенка.

7. Проспективными исследованиями установлено, что комбинированное применение Экдистена и Антиоксикапса с цинком на фоне базисной терапии при атипичной форме и рефрактерном течении заболевания эффективно влияет на клиническое течение, уменьшает степень структурно-функциональных нарушений, улучшает исход заболевания продолжительностью в полгода. При типичной форме сочетанная терапия позволяет достичь улучшения состояния ребенка до 1 года.

**SCIENTIFIC COUNCIL AWARDING OF THE SCIENTIFIC DEGREES
DSc.27.06.2017.Tib.29.01 UNDER THE TASHKENT PEDIATRIC
MEDICAL INSTITUTE**

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL
MEDICAL CENTER OF PEDIATRICS**

ABDUJABAROVA ZULFIYA MURATKHODJAYEVNA

**CLINICAL RELEVANCE OF IMMUNOGENETIC CELIACIA AND
CHANGES OF SMALL INTESTINE OF STRUCTURAL FUNCTIONS ON
CHILDREN OF UZBEK POPULATION. MEDICAMENTAL CORREC-
TION.**

14.00.09 - Pediatrics

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

TASHKENT – 2017

The subject of doctoral dissertation is registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number B2017.1.DSc/Tib.58

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

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

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

Official opponents: **Inoyatova Flora Ilyasovna**
doctor of medical sciences, professor

Rustamov Mardonkul Rustamovich
doctor of medical sciences, professor

Kamalov Zaynitdin Sayfutdinovich
doctor of medical sciences, professor

Leading organization: **The Scientific Center of pediatrics and children surgery,
The Ministry of Health, Republic of Kazakhstan**

Defense will take place "____" _____ 2017, at ____ hours at the meeting of Scientific Council DSc.27.06.2017.Tib.29.01 at the Tashkent pediatric medical institute (Address: 100140, Tashkent, Bogishamol str., 223. Phone/Fax: (99871) 262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz)

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

Abstract of dissertation sent out on "____" _____ 2017 year.
(mailing protocol No. __ on "____" _____ 2017 year).

A.V.Alimov

Chairman of scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences MD, professor

E.A.Shamansurova

Scientific secretary of scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences MD, professor

A.M.Sharipov

Chairman of scientific seminar under scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, MD, professor

INTRODUCTION (abstract of DSc thesis)

The urgency and relevance of the theme of dissertation. According to the World Health Organization, in many countries around the world celiac disease occurs in 1:200 - 1:300, and is 2 times more common in women than in men. The progression of the complicated forms of diseases is a major cause of disability.

The aim of this study is to

o establish the features of clinical course, immunogenetic and structural-functional disorders of the mucous membrane of the small intestine in children of Uzbek population with celiac disease; to develop differentiated methods of treatment.

The tasks of research:

to determine the incidence of and risk factors for clinical phenotypes of celiac disease;

to establish the degree of structural and functional changes of the small intestine mucosa, depending on the clinical phenotype of celiac disease;

to find out the frequency of occurrence of heterodimers DQ2 and DQ8 and ethnic expression patterns of alleles DQA1 and DQV1;

to establish parallels between immunological and structural-functional disorders of the small intestine mucosa;

to develop ways of pharmacological correction of celiac disease, depending on the structural-functional disorders of the small intestine, and to assess their effectiveness;

to develop differentiated treatment regimens for children with celiac disease, depending on the phenotype and course of the disease and to evaluate their effectiveness.

The objects of study are 200 patients with celiac disease and 571 healthy children.

The scientific novelty of the research is as follows:

for the first time established clinical phenotypes of celiac disease in children of the Uzbek population and risk factors of its formation;

revealed morphological differences of intestinal mucous membrane depending on the form of celiac disease: a typical (hyperregenerative, subtotal, total atrophy of the mucous membrane of the small intestine, dystrophic, atrophic and destructive changes - Marsh II and III stages) and atypical forms (increasing inflammation of own connective tissue sheath, manifesting by proliferative infiltration, significant thickening of the villi, submucous layer and slime - III and IV stages by Marsh);

for the first time in children with celiac disease of the Uzbek population identified features of distribution of class II HLA-antigens: the role of the DRB1 alleles, DQA1, DQV1 and heterodimers DQ2 and DQ8. It was found that the typical form of celiac disease is associated with the presence of HLA genotypes: DQA1 * 0501, * 0201 DQV1, DRV1 * 07 and * 13, with atypical - DRB1 * 12, with refractory course - DRB1 * 16 and DQA1 * 0501;

identified imbalance of parts of the immune system: sharp activation of humoral link, increase of markers of apoptosis and activation of lymphocytes, TNF-alpha and IL-4 (violations are especially pronounced in refractory course);

established the role of disorders of the immune system in the progression of celiac disease (software product "Diagnosis of refractory celiac disease in children», № DGU2007 0021 from 21.02.2007);

revealed that the decrease of the content of secretory immunoglobulin in saliva exacerbates subatrophy and atrophy of the intestinal mucosa at typical and refractor forms of celiac disease;

identified diagnostic and prognostic criteria of celiac disease, which allows to evaluate the severity and prognosis of the disease, to solve the problem of selection a therapy (software product "Program for diagnosis, selection of treatment and prognosis of celiac disease in children" № DGU2008 0069 from 05.05.2008);

developed schemes of differentiated treatment, enabling stimulate the processes of regeneration of atrophy of the intestinal mucosa and absorption in intestine, evaluated their effectiveness.

The outline of the thesis. On basis of the conducted research on the doctoral dissertation provided with the following conclusions:

identified risk factors for the formation of celiac disease: closely related to marriage, the presence of undersized relatives and relatives intolerant of cow's milk products, a chronic pathology of the gastrointestinal tract from the father, the light color of hair and eyes;

proposed diagnostic and prognostic criteria of celiac disease for early detection of the disease, prevention of adverse outcomes and, consequently, reduce the disability of children, assessing the severity, the choice of optimal treatment and prognosis of the disease;

justified high safety and efficiency of Antioxicaps with zinc with the basic therapy for the treatment of typical celiac disease;

the combined use of Ekdisten and Antioxicaps and zinc on the background of basic therapy allowed to achieve decrease of degree of structural and functional disorders and elimination of adverse outcomes in atypical form of the disease and refractory course.

The scientific significance of the work consists in theoretical data on the immunogenetic and structural and functional disorders of the small intestine in children of the Uzbek population. For the first time identified alleles and heterodimers defining specific predisposition or resistance to celiac children of the Uzbek population. Identified pathogenetic and immunologic mechanisms of celiac disease

The practical significance of the results of research lies in the fact that the established risk factors of celiac disease phenotypes and their children of the Uzbek population. With the help of the modified differentiated treatment schemes can accelerate the regression of the symptoms of malabsorption, to fully restore the original infringement metabolism and function of the CM; in refractory within - to reach a partial clinical and laboratory remission with a noticeable improvement in

the structure of the small intestine, with the typical and atypical forms of celiac disease - reduce the frequency of exacerbations.

Mechanisms of immunogenetic and structural and functional disorders of the small intestine in children of the Uzbek population, pharmacological correction studies implemented in practical public health services, including RIPIATM clinics, children's diversified medical centers in Syrdarya and Namangan areas, the children's hospital of the city of Almalyk (Ministry of health of the Republic of Uzbekistan Conclusion number 8N3 / 31 dated 05.01.2016, the). Implementation of the results of the research allowed to reduce the length of stay of patients with this disease in a hospital bed at 3.6 days.

The main provisions of the doctoral dissertation were presented at seven scientific-practical conferences: VI congress of children's doctors of Kazakhstan (Almaty, 2006); VII congress of scientific organization of gastroenterologists of Russia (Moscow, 2007); 30th ESPEN Congress in Florence (Italy, 2008); Republican scientific and practical conference "Modern aspects of pediatrics. Science and practice" (Tashkent, 2008); Republican inter-institutional research and practice conference of young scientists "Actual problems of pediatrics" (Tashkent, 2008); IV congress of pediatricians of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, 2009); Republican research and practice conference «Medico-organizational aspects of care for children and teenagers" (Tashkent, 2011).

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I Бўлим (I часть; I part)

1. Камилова А. Т., Абдужабарова З. М., Ким О. В., Пазылова С. А., Уварова И. О. Рефрактерная целиакия у детей узбекской популяции: значение некоторых иммунологических показателей // Теоретическая и клиническая медицина. - 2006. - №5. – С. 18-19. (14.00.00, №3)

2. Камилова А. Т., Абдужабарова З. М., Ким О. В., Пазылова С. А., Уварова И. О. Клинические признаки целиакии у детей узбекской популяции // O'zbekiston tibbiyot jurnali. - 2007. - №1. – С. 50-52. (14.00.00, №8)

3. Махмудов О. С., Абдужабарова З. М. Нарушение минерального всасывания при целиакии у детей // O'zbekiston tibbiyot jurnali. – 2007. - №1. – С. 47-50. (14.00.00, №8)

4. Камилова А. Т., Абдужабарова З. М. Целиакия в Азии, распространенность, клинические фенотипы // O'zbekiston tibbiyot jurnali. – 2008. - №1. - С. 54-55. (14.00.00, №8)

5. Абдужабарова З.М. Ўзбек популяциясидаги целиакия билан оғриган болаларда DQ2 гетеродимери аллелининг прогностик ахамияти // Патология 2009г. №4 С. 29-32. (14.00.00, №7)

6. Абдужабарова З. М. Ўзбек популяциясидаги болаларда целиакиянинг морфологик аломатлари // Теоретическая и клиническая медицина. - 2010. - №3. – С. 64-67. (14.00.00, №3)

7. Камилова А. Т., Абдужабарова З. М. Полиморфизм гена HLA II класса у детей с целиакией в узбекской популяции // Теоретическая и клиническая медицина. - 2010. - №3. – С. 64-67. (14.00.00, №3)

8. Абдужабарова З.М. Целиакия: нерешенные проблемы лечения // Патология 2010г. №1 С. 36-39. (14.00.00, №7)

9. Камилова А. Т., Абдужабарова З. М., Исраилов Р. И., Алиева Н. Р. Целиакия у детей узбекской популяции: гистологические и морфометрические данные // Педиатрия, журнал им. Г. Н. Сперанского. - 2010. - №2. - С. 54-59. (14.00.00, №106)

10. Абдужабарова З. М. Клинический полиморфизм, особенности генетического анамнеза и фенотипа детей узбекской популяции с целиакией // Педиатрия, журнал им. Г. Н. Сперанского. - 2011. - №2. - С. 33-37. (14.00.00, №106)

11. Абдужабарова З.М. Новые подходы к медикаментозной коррекции с учетом структурно-функциональных изменений тонкой кишки у детей с рефрактерной формой целиакии // Теоретическая и клиническая медицина, 2011. - №4. -С.54-57. (14.00.00, №3)

12. Абдужабарова З.М. Иммунологические корреляции между значениями II класса HLA и фенотипами целиакии у детей узбекской популяции // Теоре-

тическая и клиническая медицина. - 2014. - №4.- С.76-78. (14.00.00, №3)

13. Абдужабарова З.М. Иммунореактивности организма детей с целиакией // Теоретическая и клиническая медицина-2014. № 5.-С.84-88. (14.00.00, №3)

14. Камилова А. Т., Абдужабарова З. М. Новые подходы медикаментозной коррекции при рефрактерном течении целиакии у детей. // Педиатрия. – 2014. №3-4.- С. 10-13. (14.00.00, №16)

15. Абдужабарова З. М. Узбек популяциясида целиакияли болаларда II синф HLA узига хосликларининг учраши. // Педиатрия. – 2015. №3.- С. 9-12. (14.00.00, №16)

16. Abujabarowa Z.M. Immunogenetic profile of Uzbek children with celiac disease. // European Science Review- Austria, Vienna, 2016- № 3, 4 Mart-April.- P.34-36. (14.00.00, №19)

II Бўлим (II часть; II part)

17. Камилова А. Т., Абдужабарова З. М. Болаларда резистент шаклдаги целиакияни ташхислаш дастури. № DGU2007 0021 от 21.02.2007 й.

18. Камилова А. Т., Абдужабарова З. М. Болаларда целиакияни ташхислаш, даволашни танлаш ва башоратлаш учун дастур. № DGU2008 0069 от 05.05.2008 й.

19. Камилова А.Т., Абдужабарова З.М Целиакия у детей. Руководство по диагностике и лечению.// Пособие для врачей. Ташкент. -2013.- 66с.

20. Абдужабарова З. М. Морфометрические критерии целиакии у детей узбекской популяции // Педиатрия. Журнал для практикующих врачей. Н/Новгород. - 2007. – С. 84-86.

21. Камилова А. Т., Абдужабарова З. М., Алиева Н. Р. Медико-социальная реабилитация детей с целиакией и перспективы ее улучшения // Педиатрия. Журнал для практикующих врачей. Н/Новгород. - 2007. - С. 26-28.

22. Абдужабарова З.М. Морфометрические показатели слизистой оболочки тонкой кишки при целиакии у детей узбекской популяции // Вестник врача, - 2008. - № 2. -С.49-51.

23. Абдужабарова З.М. Состояние маркерного профиля лимфоцитов у детей с целиакией в зависимости от фенотипа // Вестник врача, - 2008. - № 2. -С.51-53.

24. Камилова А.Т., Абдужабарова З.М. Коррекция нарушений костного метаболизма у больных с целиакией //Вестник врача , - 2008. - № 2. -С.53-56.

25. Камилова А.Т., Абдужабарова З.М., Пазилова С.А., Бабаджанова М.Ш. Клинические и генетические аспекты целиакии у детей узбекской популяции //Вестник врача, - 2008. - № 2. -С.57-59.

26. Умарназарова З.Э., Камилова А.Т., Абдужабарова З.М. Рефрактерная целиакия у детей //Вестник врача, 2008 № 2. Самарканд. С 59-63.

27. Камилова А.Т., Абдужабарова З.М., Дубовицкая Е.А. Медико-

социальная реабилитация детей с целиакией // Вестник врача, 2008 № 4. Самарканд. С 39-41.

28. Камилова А.Т., Н.В.Вохмянина, Абдужабарова З.М. Особенности распределения генов HLA DRB1, DQA1 и DQB1 при целиакии у детей узбекской популяции // Вестник врача, 2008 № 4. Самарканд. С 41-42.

29. Абдужабарова З.М. Оценка эффективности диетотерапии у детей с целиакией // Вестник врача, 2009 № 4. Самарканд. С. 6-7.

30. Abdujabarova Z. M. Immune status in preschool children with celiac disease in uzbek population // European J. of natural history. – 2011. - № 2. - P. 4-7.

31. Abdujabarova Z. M. Immunoreactivity state in early age children with celiac disease in uzbek population // European J. of natural history. – 2011. - №3. – P. 4-7.

32. Камилова А. Т., Абдужабарова З. М. Особенности генеологического анамнеза и клинические фенотипы целиакии у детей узбекской популяции // Педиатрия и детская хирургия. - 2012. - №4. – С. 35-37.

33. Абдужабарова З.М., Камилова А. Т. Иммуногенетический профиль детей с целиакией узбекской популяции // Клиническая гастроэнтерология.- 2016.- №8.- С. 9-12.

34. Kamilova A. T. Abdujabarova Z. M., Pazylova S. A., Kim O. V., Uvarova I. O. Clinical phenotypes of celiac disease in children in uzbek population // Abstract book of sixth Turkish world congress of pediatrics. – Azerbaijan, Baku, 2006. – P. 29.

35. Abdujabarova Z. M. Extraintestinal failures in children with celiac disease in uzbek population // Abstract book of sixth Turkish world congress of pediatrics. – Azerbaijan, Baku, 2006. – P. 27.

36. Kamilova A. T., Abdujabarova Z. M., Kim O. V. Results of sociological research in parents of children with celiac disease // Abstract book of sixth Turkish world congress of pediatrics. – Azerbaijan, Baku, 2006. – P. 75.

37. Камилова А. Т., Абдужабарова З. М., Ким О. В., Уварова И. О. Клинические манифестации целиакии в Узбекистане // Материалы VIII Международ. Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург-Гастро-2006».- 2006. - С. 66.

38. Камилова А. Т., Абдужабарова З. М., Ким О. В., Пазылова С. А., Уварова О. И. Педиатрические аспекты целиакии: фенотипические и генные маркеры // Материалы VI съезда педиатров Казахстана, 20-22 сентября. - 2006. - С.102.

39. Абдужабарова З. М. Клинические критерии диагностики целиакии у детей // Республиканская Научно-практическая конференция, «Актуальные проблемы содействия нормальному росту и развитию детей», 29 марта. – Ташкент, 2006. - С. 6-10.

40. Абдужабарова З. М. Морфометрические показатели тонкой кишки в зависимости от фенотипов целиакии у детей узбекской популяции // Республиканская Научно-практическая конференция «Организационные и научные проблемы снижения младенческой и детской смертности», 28 ноября. - Таш-

кент, 2006. - С. 3-7.

41. Абдужабарова З. М. Изучение морфологических критериев фенотипов целиакии у детей узбекской популяции // Республиканская Научно-практическая конференция – Ташкент, 2007. – С. 30.

42. Абдужабарова З. М. Изучение иммунологических показателей торпидных форм целиакии у детей узбекской популяции // Республиканская Научно-практическая конференция – Ташкент, 2007. – С. 31.

43. Абдужабарова З. М., Камилова А. Т., Бабаджанова М. Ш., Исраилов Р. И. Эндоскопические и морфологические изменения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у детей с целиакией // Республиканская Научно-практическая конференция. – Ташкент, 2007. – С.54.

44. Камилова А. Т., Абдужабарова З. М., Ким О. В., Пазылова С. А., Уварова И. О. Особенности иммунологических показателей у детей узбекской популяции, больных целиакией // Республиканская Научно-практическая конференция – Ташкент, 2007. – С. 148.

45. Абдужабарова З. М., Камилова А. Т., Бабаджанова М. Ш. Иммуногенетические маркеры целиакии у детей узбекской популяции // Материалы юбилейного 15 –го Международного конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». - 2008. – С. 279-280.

46. Абдужабарова З. М., Камилова А. Т., Бабаджанова М. Ш., Мирзамухамедов Д. М. Маркерный профиль лимфоцитов у детей с целиакией // Материалы юбилейного 15-го Международного Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей» - 2008. – С. 280-282.

47. Абдужабарова З. М. Роль главного комплекса гистосовместимости при целиакии узбекской популяции // Республиканская Научно-практическая конференция «Современные аспекты педиатрии. Наука и практика». - 2008. – С. 31.

48. Абдужабарова З. М. Клинические фенотипы и диагностическая ценность генетических аспектов целиакии у детей узбекской популяции // Материалы Республиканского научно-практического конференции «Современные аспекты педиатрии. Наука и практика». – Ташкент, 2008. – С. 28.

49. Камилова А. Т., Абдужабарова З. М., Бабаджанова М. Ш., Пазилова С. А. Роль иммуногенетических факторов в формировании целиакии у детей узбекской популяции // Республиканская Научно-практическая конференция «Современные аспекты педиатрии. Наука и практика». – Ташкент, 2008. – С. 45.

50. Камилова А. Т., Абдужабарова З. М., Мирзамухамедов Д. М. Перекрестная пищевая сенсibilизация при целиакии у детей узбекской популяции // Республиканская Научно-практическая конференция «Современные аспекты педиатрии. Наука и практика». – Ташкент, 2008. – С. 47.

51. Камилова А. Т., Мирзамухамедов Д. М., Абдужабарова З. М., Бабаджанова М. Ш., Пазилова С. А. Параметры клеточного иммунитета у детей с

целиакией узбекской популяции // Материалы Республиканского научно-практического конференции «Актуальные вопросы педиатрии». - 2008. – С. 41.

52. Абдужабарова З. М. Принципы лечения структурно-функциональных изменений у детей с рефрактерным течением целиакии // Международный симпозиум и национальная модель охраны здоровья матери и ребенка в Узбекистане: «Здоровая мать – здоровый ребенок» (25-26 ноябрь 2011г). – Ташкент, 2011. – С. 8.

53. Абдужабарова З. М. Роль иммунной системы в повреждении слизистой тонкого кишечника у детей с атипичной формой целиакии // Международный симпозиум и национальная модель охраны здоровья матери и ребенка в Узбекистане: «Здоровая мать – здоровый ребенок» (25-26 ноябрь 2011 г). – Ташкент, 2011. - С. 8-9.

54. Абдужабарова З. М. Иммуногенетические особенности распределения вариантов генов HLA II класса у детей с целиакией узбекской популяции // Сборник тезисов Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Непрерывное образование в медицине: вчера, сегодня, завтра». Ташкент, 2013. – С. 120-124.

55. Абдужабарова З. М. Особенности генеалогического анамнеза и фенотипа детей узбекской популяции с целиакией // Сборник тезисов Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «непрерывное образование в медицине: вчера, сегодня, завтра. 2013. – С. 121-123.

56. Абдужабарова З. М. Роль генов HLA системы в развитии целиакии у детей узбекской популяции // Сборник тезисов Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «непрерывное образование в медицине: вчера, сегодня, завтра. 2013. – С. 123-125.

57. Абдужабарова З. М. Динамика клинических признаков у детей с целиакией на фоне различных методов лечения // Проблемы биологии и медицины, 2013. - №4 (75). – С. 118-119 (14.00.00.№19).

58. Abdujabarova Z. M. The features of genetic markers in children of uzbek population with celiac disease // International congress of pediatrics 2013(ICP). – Austria, Melbourne, 2013. – P. 578.

Автореферат «Педиатрия» тахририятида тахрирдан ўтказилди

Босишга руҳсат этилди: 15.09.2017.
Бичими 60x84 1/8. «TimesUz» гарнитураси. Офсет усулида босилди.
Шартли босма табағи 1,5, нашр босма табағи 1,5 . Тиражи 100.
Буюртма: № 75
«TopImageMedia» босмаҳонасида чоп этилди.
Тошкент шаҳри, Я. Ғуломов кўчаси, 74 уй.

