

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ  
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017. Tib.30.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ  
КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**  

---

**ВИРУСОЛОГИЯ ИЛМИЙ ТЕКШИРИШ ИНСТИТУТИ  
ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**САДИРОВА ШАХЛО СОБИРОВНА**

**БОЛАЛАРДА ПАПИЛЛОМАВИРУС ИНФЕКЦИЯСИНING  
ТАРҚАЛГАНЛИГИ, КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК ЖИХАТЛАРИ ВА  
ДАВОЛАШ ТАКТИКАЛАРИНИ МУКАММЛАШТИРИШ**

**14.00.10 – Юқумли касалликлар  
14.00.04 – Оториноларингология**

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

**ТОШКЕНТ - 2019**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

**Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)**

**Садирова Шахло Собировна**

Болаларда папилломавирус инфекциясининг тарқалганлиги,  
клиник-иммунологик жиҳатлари ва даволаш тактикасини  
мукаммаллаштириш ..... 3

**Садирова Шахло Собировна**

Распространенность, клинико-иммунологические  
аспекты и совершенствование тактики лечения  
папилломавирусной инфекции  
в детском возрасте ..... 19

**Sadirova Shakhlo Sobirovna**

Prevalence, clinical and immunological  
aspects and improvement of treatment tactics  
of human papillomavirus infection in children ..... 33

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works ..... 36

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ  
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017. Tib.30.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ  
КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**  

---

**ВИРУСОЛОГИЯ ИЛМИЙ ТЕКШИРИШ ИНСТИТУТИ  
ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**САДИРОВА ШАХЛО СОБИРОВНА**

**БОЛАЛАРДА ПАПИЛЛОМАВИРУС ИНФЕКЦИЯСИНING  
ТАРҚАЛГАНЛИГИ, КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК ЖИҲАТЛАРИ ВА  
ДАВОЛАШ ТАКТИКАЛАРИНИ МУКАММАЛЛАШТИРИШ**

**14.00.10 – Юқумли касалликлар  
14.00.04 – Оториноларингология**

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

**ТОШКЕНТ - 2019**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида №B2018.2.PhD/Tib637 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Вирусология илмий- текшириш институти ва Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) ва «Ziyonet» ахборот таълим порталида ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбарлар:**

**Мусабаев Эркин Исакович**

тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Хасанов Саидакром Аскарлович**

тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Ибадова Гулнара Алиевна**

тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Матқулиев Хайитбой Матқулиевич**

тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:**

**Самарканд давлат тиббиёт институти**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.30.01 рақамли илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгашнинг 2019 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Фаробий кучаси 2-уй. Тел/факс: +99871 150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru)).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№\_\_\_ рақам билан рўйхатга олинган) (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел/факс: (+99871) 150-78-25)

Диссертация автореферати 2019 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ куни тарқатилди.

(2019 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**Л.Н. Туйчиев**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Н.У. Таджиева**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Б.М. Таджиев**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, доцент

## КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Касалликларни назорат қилиш маркази маълумотларига кўра «...одам папилломаси вируси (ОПВ) – энг кўп тарқалган эпителиотроп вирус бўлиб, дунё аҳолисининг 19-40 фоизи у билан инфицирлангандир, ОПВнинг 40 та типи шиллиқ қаватлар эпителийсига хослик хусусиятига эга»<sup>1</sup>, ОПВнинг 14 хил типи «онкоген хусусиятга эга бўлиб оғиз-халқум ва аногенитал соҳалар саратонини чакиради ва ҳар йили ОПВ 14 миллион одамга юқади»<sup>2</sup>. ОПВнинг асосан 6 ва 11-типлари томонидан чақириладиган қайталовчи ювенил респиратор папилломатоз (ҚЮРП) касаллиги алоҳида ўрин тутди. Болалар орасида ҚЮРПнинг тарқалганлиги 1,7-4,3/100 000 ни ташкил этади. ҚЮРП 45-76% ҳолларда ОПВнинг 6-типи, 24-55% ҳолларда эса ОПВнинг 11-типи томонидан чақирилиши аниқланган, ваҳоланки беморда унинг 11-типи аниқланиши юқори нафас йўллари беркилиши хавфи, касаллик кечиши тез-тез қайталаниши, 1 йилда 10 мартагача қайта жарроҳлик муолажалари ўтказилиши билан тавсифланади. ҚЮРП ни ташхислашни ўртача ёши 3-4 ёшни ташкил этиб, клиник кечиши ҳар хилдир. ҚЮРПнинг оғирлиги, жойлашуви ва патологик жараён тарқалганлиги бўйича таснифи яратилмаган. Ўзбекистон Республикасида ҚЮРПни тарқалганлиги ҳақидаги маълумотлар тарқоқ ҳолда бўлиб, ушбу беморлар реестри яратилмаган. Шу сабабдан болаларда ОПВни ва у юзага келтирадиган ҚЮРП тарқалганлигини, унинг клиник иммунологик жиҳатларини ўрганиш ва даволаш тактикаларини мукамаллаштириш бугунги кунда ҳал қилиниши зарур муаммолардан биридир.

Жаҳонда ОПВ инфекцияси ва ҚЮРПни ташхислашни такомиллаштириш ва уни жарроҳлик йўли билан олиб ташлагандан сўнг касаллик қайталанишлари сонини камайтиришга эришиш мақсадида қатор илмий-тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада ҚЮРПни жарроҳлик билан даволашда электрокаустик, лазер билан деструкция, крио-деструкция, рентген терапия, микродебридер ва совуқ билан абляция усуллари билан бир қаторда адьювант даво билан бирга қўллаш усулини самарадорлигини солиштиришни асослашдан иборат. Болалар орасида ОПВ билан боғлиқ қулоқ-томоқ-бурун касалликларини олдини олиш, ҚЮРПни қайталашлар сонини камайтиришга қаратилган чора-тадбирларни такомиллаштириш ва янгиларини ишлаб чиқиш алоҳида аҳамият касб этади.

2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясида «...ихтисослаштирилган тиббий хизмат кўрсатиш қулайлиги ҳамда сифатини ошириш, унинг дастлабки бўғинини, тез ва шошилишч тиббий ёрдам тизимини янада ислоҳ қилиш, оналик ва болаликни муҳофаза қилиш...»<sup>3</sup> муҳимлиги

<sup>1</sup> Centers for Disease Control and Prevention. Genital HPV Infection — Fact Sheet. Accessed 9/19/2018.

<sup>2</sup> National Cancer Institute. Human Papillomavirus (HPV) Vaccines. Accessed 9/19/2018

<sup>3</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947 –сон Фармони

белгиланган. Болаларда ҚЮРПни мажмуавий даволаш натижаларини яхшилаш мақсадида уни ташҳислаш ва даволаш тактикасини, адъювант терапияни оптималлаштириш бўйича тадқиқотлар олиб бориш бугунги кунда ечимини кутаётган долзарб йўналишлардан бири бўлиб ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 16 мартдаги ПФ–4985-сон «Шошилиш тиббий ёрдамни янада такомиллаштириш чоратадбирлари тўғрисида»ги Фармони, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чоратадбирлари тўғрисида»ги Қарори, Вазирлар Маҳкамасининг 2017 йил 10 майдаги 266-сонли «Жамоат соғлиғи ва соғлиқни сақлашни ташкил этиш илмий-тадқиқот институти фаолиятини ташкил этиш тўғрисида»ги Қарорларига ҳамда ушбу фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Сўнгги ўн йилликда жаҳонда ОПВ инфекцияси ва ҚЮРПнинг турли жиҳатларига бағишланган кўплаб изланишлар олиб борилган, ушбу касалликни ташҳислаш, даволаш ва олдини олиш бўйича кенг кўламли усуллар таклиф этилган. Лекин шунга қарамасдан ҚЮРП билан касалланиш частотаси камаймаяпти, қайталанишлар сони юқори бўлиб қолмоқда, жарроҳлик усулида даволаш эса фақатгина паллиатив тавсифга эга бўлиб, кўшимча дорилар ишлатишни талаб қилмоқда, даволаш самараси турли муаллифлар маълумотига кўра 45-80% ни ташкил қилмоқда (Свистушкин В.М., 2014). Аҳоли орасида ОПВ ташувчилик 5% ни ташкил этишига қарамасдан ҳиқилдоқ папилломатози уларни кам сониди ривожланади. ҚЮРПни даволаш самараси кўпинча бола организмнинг иммун реактивлиги билан аниқланади, бола организми умумий ва маҳаллий иммунитет бузилишлари, гормон-метаболик статуси ва бошқа омиллар касалликни қайталашлар сонини ортишига, шунингдек ҳиқилдоқ папилломатозини малигнизациясига замин яратади (Жайсакова Д.Е. 2014). Ҳиқилдоқ папилломатозиди организмнинг нормал умумий иммунитет реакцияси фониди цитокинларга боғлиқ бўлган маҳаллий иммунологик назорат бузилади: вирус оқсилларига жавоб нормада, лекин тўқималарнинг маҳаллий цитокин таркиби ўзгарган, Т-хелперлар иммун реакцияни вирус тутувчи хужайраларни элиминациясига қаратилган Т1-CD8га боғлиқ цитотоксик эффект ўрнига Т2 типга монанд йуналтиради. Цитокинлар Т-хужайралар жавобини чеклайди, натижада эса CD8 пролиферациясини чекловчи иммуносупрессив FoxP3- Т-хужайралар сони ортади, яъни папилломалардаги кўплаб CD4 лимфоцитлар фаол равишда иммун супрессияга жалб қилинган, ёки сурункали равишда стимулланиб эффектор Т-лимфоцитлар сонини камайтиради ва ОПВ онкогенлари экспрессиясига

жавобни бузади (Hatam L.J., 2012). Т-хужайралар кучсизланишини олдини олишни янги стратегияси бу иммун жавобни Th1га йўналтирилганлигини тиклашдир, бу эса интерфероногенезни стимуляцияси билан амалга оширилиши мумкин.

Папилломаларни жарроҳлик йўли билан олиб ташлашни ва консерватив адъювант давони циклооксигеназа-2 ингибитори целекоксиб, интерферон препаратлари (реаферон, интрон-А), дискрет плазмаферез каби кўплаб усуллари мавжуд ва ОПВга карши 2, 4, ва 9 валентли вакциналар ҳам таклиф қилинган (Carifi M, 2015). Адъювант терапия қайталашлар орасини узайтиришга имкон беради, қайта операциялар сони ва ҳажмини камайтиришга шароит яратади. Адъювант терапияга абсолют кўрсатмалар бўлиб 1 йилда 4 ва ундан кўп марта жарроҳликлар ўтказилиши; папилломаларни ҳикилдоқ ости бўшлиғига ўсиши; папилломаларни тез ўсиши сабабли юзага келувчи нафас бузилишлари ҳисобланади (Karen B, 2016). ҚЮРПни даволашни хилма хил усуллари мавжудлигига қарамасдан энг оптимал даволаш тадбирларини, шу жумладан адъювант давони танлашда маълум бир қийинчиликлар юзага келмоқда. ҚЮРПни даволашга бағишланган жаҳон илмий адабиётини таҳлили шуни кўрсатдики, ҚЮРПни ривожланиши ва қайталаниши механизмларини тушуниб етишдаги маълум бир ютуқларга қарамасдан уни ташхислаш ва даволаш усуллари такомиллаштириш замонавий оториноларингологиядаги мураккаб муаммо бўлиб қолмоқда, чунки бирорта ҳам жарроҳлик усули узок вақт ремиссия ривожланишига кафолат бера олмайди. Ўзбекистон Республикасида ушбу муаммо юзасидан санокли тадқиқотлар олиб борилган бўлиб, болаларда папилломавирус инфекциясини клиник-иммунологик жиҳатларини янада чуқурроқ ўрганиш ва даволашни такомиллаштириш долзарб ҳисобланади. Ушбу йўналишдаги бемор болаларни даволаш тартибининг замонавий тактикасини ишлаб чиқиш диссертация тадқиқотини ўз вақтида бажарилганлигидан далолат беради.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг давлат рўйхатидан ўтиш рақами 01.980006703 бўлган илмий тадқиқот ишлари тематик режаси ва Вирусология илмий текшириш институтининг илмий-тадқиқот ишлари режаси асосида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** болаларда папилломавирус инфекциясининг тарқалганлигини аниқлаш, клиник-иммунологик жиҳатларини ва даволаш тактикаларини мукамаллаштиришдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

1-14 ёшли болаларда оғиз халқумдан суртмада ва пешобда ОПВни полимераз занжир реакцияси усулида ОПВни филогенетик гуруҳларига кўра аниқлаш учун скрининг ўтказиш;

қулоқ-томоқ-бурун касалликлари мавжуд болалар орасида ҚЮРПни учрашини аниқлаш;

касаллик ривожланишини юқори хавф омилларини ва ҚЮРПни қайталашга олиб келувчи омилларни аниқлаш;

ҚЮРПли болаларда касалликни кечиши тавсифи ва ёшига боғлиқ равишда иммунитетни хужайра ва гуморал бўғинларини параметрларини, цитокинлар профилини баҳолаш;

жарроҳлик усули билан даволашни адъювант терапияни турли хил схемалари билан биргаликда қўллашни самарасига қиёсий тавсиф бериш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида 2003-2011 йилларда Тошкент педиатрия тиббиёт институти клиникаси кулоқ-томоқ-бурун касалликлари бўлимида 2003-2011 йилларда даволанган 1-14 ёшдаги 286 та бола олинган. Улардан 85 таси ҚЮРПли бўлиб, асосий гуруҳни, 201 та ҚЮРПсиз болалар эса таққослаш (n=123) ва назорат (n=78) гуруҳини ташкил этишган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида беморлар қони, пешоби, оғиз халқумдан олинган суртма, папиллома тўқимаси, 14 ёшгача бўлган болалар орасида ОПВ инфекциясини тарқалганлиги, кулоқ-томоқ-бурун касалликли болаларда ҳиқилдоқ ҚЮРПни учраши олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотнинг мақсадига эришиш ва қўйилган вазифаларни ечиш учун умумклиник, лаборатор, инструментал (ларингоскопия, эндоскопия), морфологик, иммунологик ва статистик тадқиқот усуллари қўлланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

болаларда кулоқ-томоқ-бурун касалликлари орасида қайталовчи ювенил респиратор папилломатоз учраши 0,85% ни ташкил этган, нафас йўлларининг сурункали касалликлари мавжуд бўлган ва соғлом болаларда ўтказилган скрининг уларда одам папилломаси вирусининг А7, А9, А5, А6 - филогенетик гуруҳлари мавжуд эмаслигини кўрсатган;

одам папилломаси вируси болаларда қайталовчи ювенил респиратор папилломатозда 100% ҳолларда учраши аниқланган;

қайталовчи ювенил респиратор папилломатоз ривожланишини она ёки ота томондан жинсий аъзоларида папилломатоз, тери ва шиллиқ қаватлар кондиллома/папилломаси, она ёшини 25 дан юқори бўлиши каби юқори хавф омиллари исботланган;

касалликни қайталашга олиб келувчи болани сунъий овқатлантириш, аллергия, Derkau анатомик кластери бўйича балл 8 дан юқори бўлиши каби омиллар исботланган;

тез қайталовчи ювенил респиратор папилломатозда организм иммунологик хусусиятларини ривожланишига одам папилломаси вируси инфекциясини таъсири ва даволашни самарадорлиги ҳар хил ёшли болаларда аниқланган;

адъювант даволашни турли схемаларини қайталовчи ювенил респиратор папилломатозни жарроҳлик усулида даволаш билан бирга комплекс қўллашни клиник самарадор усули яратилган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

болаларда ОПВнинг хусусиятлари, айнан, соғлом болаларда ОПВ ташувчилик йўқлиги ва ҚЮРПда эса уни 100% ҳолларда учраши исботланган,



шу билан бир қаторда нафас аъзоларининг бошқа касалликлари орасида ОПВ мавжуд эмаслиги аниқланган;

ҚЮРПда даволаш натижаларини яхшилашга олиб келадиган комплекс даволашни янги усули (эндоларингеал микрохирургия + интерферон индуктори ва иммуномодулятор билан биргаликдаги адъювант терапия) ишлаб чиқилган;

ҚЮРПни интерфероногенез индуктори ва иммуномодулятор билан биргаликда адъювант даволаш касалликни қайталашлар сонини камайтириш, қайталашлар орасидаги даврни чўзиш ва жараённи тарқалишини камайтириш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, эпидемиологик, статистик таҳлил усулларига асосланганлиги, барча рақамли маълумотлар замонавий компьютер технологияларини қўллаб ишлов берилганлиги, тадқиқот натижаларининг ишончлилиги замонавий, қўйилган вазифаларга мос келувчи текшириш усулларини қўллаш орқали, маълумотларни статистик текшириш орқали етарли даражада материаллар билан тасдиқланганлиги. шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги билан асосланган. Статистик усулларнинг қўлланилиши олинган натижаларнинг ишончлилигини таъминлаган.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти ҚЮРП бўлган болаларда иммун реактивлик ҳолатини ҳар хил жиҳатлари тўғрисидаги тасаввурларни кенгайтириш, касалликни кечиш жиҳатларини, қайталашлар сонини ва даволашга жавобни аниқлашдан иборат ва ҚЮРПни даволашдаги муаммоларни ечишга янги ёндашувлар ҳақидаги билимлар даражаси кенгайтирилгани билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти шундан иборатки ҚЮРПда қайталашлар орасини ва касаллар ҳолатини динамик мониторинг қилишни узайтириш, шошилиш жарроҳлик муолажалари сонини камайтириб, уларни режали равишга ўтказиш, шу аснода ҚЮРПли болаларни даволаш натижаларини анча яхшиловчи комплекс даволашни янги усулини ишлаб чиқиш ва амалиётга тадбиқ этилишини таъминловчи маълумотлар олинганлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Болаларда ҚЮРПни даволаш самарасини яхшилаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Болаларда ҳиқилдоқ папилломатозларида иммунокорригирловчи даволаш» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 12 июндаги 8н-д/148-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома болаларда ҳиқилдоқ папилломатозини тарқалганлигини ўрганиш, жарроҳлик аралашувидан кейин иммуномодулятор дори воситалари циклоферон ва лактофлор билан мажмуавий равишда даволаш имконини берган;

болаларда ОПВни тарқалганлиги, уни даволаш усулларини такомиллаштиришга қаратилган илмий-тадқиқот натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Тошкент педиатрия тиббиёт институти клиникаси кулоқ-томоқ-бурун касалликлари бўлими ва Тошкент тиббиёт

академияси 2-клиникаси кулоқ-томоқ-бурун касалликлари бўлими амалиётга татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 20 февралдаги 8н-д/28-сон хулосаси). Олинган тадқиқот натижаларининг клиник амалиётга жорий қилиниши касаллик ремиссиясини 1,2-1,5 баробар чўзиш ва дори-дармонлар, реабилитация ва парваришга харажатларни 25% га камайтириш имконини яратган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 7 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан 2 та халқаро ва 5 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши.** Диссертация мавзуси бўйича жами 14 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори диссертациялари асосий илмий натижаларини эълон қилиш учун тавсия этган илмий нашрларда 4 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хотима, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этади.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурияти асосланган, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари, объекти ва предметлари ва тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиниши, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Папилломавирус инфекциясининг эпидемиологияси ва этиопатогенезининг замонавий жиҳатлари; болаларда қайталовчи респиратор папилломатозни ташхислаш, клиникаси ва даволаш»** деб номланган биринчи бобида мавзу бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижалари, хорижий ва маҳаллий адабиётлар таҳлили батафсил ёритилган. Тадқиқот мақсадидан келиб чиққан ҳолда ҚЮРПда бажариладиган жарроҳлик усуллари ва адьювант даво схемалари хилма-хиллиги билан ажралиб туриши ва ҚЮРПни даволаш усулларининг афзалликлари ва камчиликлари таҳлил қилинган, шунингдек, мазкур муаммонинг ечими топилган ва ечими топилиши лозим бўлган жиҳатлари белгиланган.

Диссертациянинг **«Илмий изланишнинг материалларининг клиник хусусиятлари ва қўлланилган текширув усуллари»** деб номланган иккинчи бобида текширилган беморларнинг умумий тавсифи, ҳамда қўлланилган текширув усуллари ҳақида маълумот келтирилган. Эпидемиологик изланишлар Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш вазирлигини 2005-2017 йилларда 0-14 ёшдаги болалар орасида кулоқ-томоқ-бурун касалликлари бўйича статистик маълумотлари асосида олиб борилди: кулоқ-томоқ-бурун

касалликларини улуши аниқланди, улар орасида ҚЮРП учраш частотаси ўрганилди, кулоқ-томоқ-бурун касалликлари мавжуд бўлган 123 та (таққослаш гуруҳи) ва кулоқ-томоқ-бурун касалликлари мавжуд бўлмаган 78 та (назорат гуруҳи) болада полимераз занжир реакцияси усулида оғиз-халқумдан суртмада ва пешобда ОПВга скрининг ўтказилди. 85 та бола ҚЮРПли бўлиб (асосий гуруҳ), улар 2003-2011 йилларда ТошПТИ клиникаси кулоқ-томоқ-бурун касалликлари бўлимида даволанишган. Таққослаш ва назорат гуруҳидаги болалар натижаларни солиштириш учун ( $p>0,05$ ) асосий гуруҳ контингентини жинси ва ёшига кўра ўзига хослигини ҳисобга олган ҳолда танланди. Болаларни ёшига кўра тақсимлаш асосий гуруҳда 3 ёшгача бўлган болаларни кўплигини кўрсатди: 22 та (26%) бола. Касалликни давомийлиги 0 йилдан (бошланиши) 11 йилгача ораликда бўлди, касалликнинг биринчи марта намоён бўлиши 2/3 болаларда 3 ёшга тўғри келди (1-жадвал).

### 1- жадвал

#### Болаларни касалликни биринчи марта намоён бўлишидаги ёшига кўра тақсимланиши

Ёш	6 ой - 1 ёш	1,1 -3 ёш	3,1-6 ёш	6,1-11 ёш	11,1-15 ёш	Жами
n	6	34	14	26	5	85

85 та болада жами 229 та ҳиқилдоқ паилломасини олиб ташлаш жарроҳлик муолажаси ўтказилди, ҳар 1 болага ўртача 2,7 та жарроҳлик муолажаси тўғри келди. Ҳар бир алоҳида бемор болани шифохонага ётқизишлар сони 11 йилда 1 тадан 10 тагача тўғри келди, баъзи болалар 1 йилда 3 маротаба ётқизилди, шифохонага ётқизишлар орасидаги вақт 2 ҳафтадан 2,5 йилгача ташкил этди. Барча беморларга ўз ичига клиник, инструментал, лаборатор, шу жумладан иммунологик ва морфологик текшириш усуллари тугувчи комплекс текширишлар ўтказилди. Стандарт отоларингологик кўрикдан ташқари бевосита ва билвосита микроларингоскопия усулида текширилди. Касалликни оғирлигига Derkau шкаласи бўйича баҳо берилди (6 та блокдан иборат: локуснинг анатомик жойлашуви ва зарарланиш ҳажми, товуш сифати, стридор даражаси, жарроҳлик муолажаси шошиличилиги, жарроҳлик муолажалар сони, ремиссия давомийлиги, шунингдек бирга кечувчи касалликлар). Асосий гуруҳдаги барча 85 та болаларда ташҳис морфологик жиҳатдан жарроҳлик муолажаси чоғида ва эксцизион биопсияда олинган папиллома тўқимасини текшириш орқали тасдиқланди; 7 та беморда ОПВ генотиби аниқланди. полимераз занжир реакцияси усулида 3 та болада (43%) ОПВнинг 11-типи, 4 тасида (57%) ОВПнинг 6-типи билан изолирланган инфицирланиш аниқланди. Бирорта ҳолатда ҳам одам папиллома вирусининг 16 - ва 18-типлари аниқланмади. полимераз занжир реакцияси усули Россиядаги «Интерлабсервис» МЧЖ томонидан ишлаб чиқарилган «АмплиСенс®ВПЧ ВКР скрин-титр-FL» реагентларида гибридизация-флуоресцент усулида аниқлаш орқали олиб борилди. ОПВнинг 3 та филогенетик типлари

аниқланди: А7 –18, 39, 45, 59 типлари; А9 – 16, 31, 33, 35, 52, 58 типлари; А5/А6 – 51, 56 типлари. Барча беморларда мажмуавий даво олиб борилди: папилломалар жарроҳлик усулида олиб ташланди ва адьювант терапия ўтказилди; адьювант терапия 2та схема бўйича: циклоферон умумий қабул қилинган доза бўйича (n=28) ва циклоферон + лактофлор (n=57): лактофлор операциядан кейин 1,0 мл мушак орасига ҳар куни 10 кун давомида, сўнгра 1 йилда ҳар 3 ойда 10 та инъекция; циклоферон – 3-5мг/кг 12,5% мушак орасига кун ора 45 кун давомида, сўнгра ҳар 3 ойда қайта курслар.

Диссертациянинг «**Болаларда папилломавирус инфекциясини тарқалиши, хавф омиллари ва ҚЮРПни клиник хусусиятлари**» деб номланган учинчи бобида клиник – диагностик текширувлар натижаси келтирилган. Эпидемиологик текшириш шуни кўрсатдики, 2017 йилда 1-14 ёшли болалар орасида умумий касалланиш 100000 аҳолига нисбатан ҳисоблаганда 59250,22 ни ташкил этди; қулоқ-томоқ-бурун касалликлари билан касалланиш 23078,02 (38,9%) ташкил этди. Нафас йўллари касалликлари орасида қулоқ-томоқ-бурун касалликларини (ринитлар, синуситлар, фарингитлар, ларингитлар, отитлар, тонзиллитлар) кумулятив улуши 18,34% ни ташкил қилди. Шуни таъкидлаш лозимки, 2015 ва 2016 йилларда ушбу кўрсаткич республика бўйича 13,03% ва 18,01% бўлиб, болалар орасида қулоқ-томоқ-бурун касалликларини кўпаётганлигини кўрсатади. ҚЮРПни учраш частотасини ТошПМИ клиникаси материалларига кўра ўрганиш қуйидагиларни кўрсатди: 8 йил (2003-2011 йиллар) давомида ТошПТИ клиникаси қулоқ-томоқ-бурун касалликлари бўлимида жами 9962 та бемор даволанган бўлиб, улардан 85 тасини ҚЮРП ташкил этди, шу тахлитда унинг учраш частотаси 0,85% ни ташкил этди. Ушбу болалар орасида тахминий саралаш орқали юқори нафас йўллари касалликлари билан оғриган 123 бола таққослаш гуруҳи учун олинди. Назорат ва таққослаш гуруҳидаги болаларда оғиз-халқумда ОПВни мавжудлиги текширилганда бирорта ҳам ҳолда ОПВ аниқланмади (2-жадвал), ушбу ҳолат юқори нафас йўллари касалликлари ОПВ билан боғланмаганлигини, ОПВни соғлом болаларда бўлмаслигини билдиради, ваҳоланки ҚЮРПда 100% ҳолларда ОПВ аниқланади (табл.2).

## 2- жадвал

### Болаларда ОПВ ни аниқлаш натижалари

Гуруҳ	оғиз – халқумдан суртма		пешоб		Жами
	ВПЧ +	ВПЧ -	ВПЧ +	ВПЧ -	
Назорат	0	78	0	78	78
Таққослаш	0	123	0	123	123
Асосий	85*	0	5	80	85
Жами:	85	201	5	281	286

\* -  $p < 0,05$ ,  $\chi^2 = 165,1$ ;  $\chi^2$  критик = 3,841

ҚЮРП ривожланишида қуйидаги хавф омиллари аниқланди: онани жинсий аъзоларида папилломатоз (RR=8,6), она ёки отада тери ва шиллик қаватлар кондилома/папилломаси (RR=73,7), она ёшини 25 дан юқори бўлиши (RR=3,1), онанинг чекиши (RR=2,6), хомиладорликда ЎРВИ (RR=1,3); болани чала туғилиши (RR=2,2), асаб тизимини перинатал шикастланиши (RR=1,7) ва сунъий овқатланиш (RR=4,2). ҚЮРП клиник кечиш хусусиятлари боланинг ёшига боғлиқ экан: касаллик биринчи намоён бўлишида бола ёши қанчалик кичик бўлса қайталашлар сони шунчалик кўп ( $r=-0,21$ ), қайталашлар орасидаги давр ҳам боланинг касаллик биринчи намоён бўлишидаги ёшига боғлиқ ( $r=+0,46$ ), яъни касаллик биринчи намоён бўлишида бола ёши қанчалик катта бўлса у шунчалик яхши сифатли кечади. Касалликни кечиш хусусиятлари қайталаниш частотаси билан аниқланди ва Д.Г.Чирешкин (1971) бўйича ўрганилди. 31 (36,5%) болада тез қайталовчи кечиш (ТҚК) (36,5%); 54 (63,5%) болада кам қайталовчи кечиш (КҚК) аниқланди. Барқарор ремиссиядаги (3 йил давомида қайталамасдан кечиши/клиник тузалиш) беморлар бизнинг текширишда аниқланмади. Тарқалган ҚЮРП 33 та болада ташҳисланди, қолган 52 тасида жараён чекланган хусусиятда эди. Derkau шкаласи бўйича баҳолаш тез қайталовчи болаларда зарарланиш ҳажми/анатомик жойлашуви, жарроҳлик муолажалари шошилиничилиги кўрсаткичлари, жарроҳлик муолажалари сони кам қайталовчи болаларга нисбатан ишончлик равишда юқори эканлини кўрсатди (3-жадвал)

### 3-жадвал

#### ҚЮРПни клиник кечишини Derkau шкаласи бўйича баҳолаш

Derkau шкаласи кластерлари	ТҚК, n=31	КҚК, n=54	P
Анатомик жойлашуви /зарарланиш ҳажми, балларда	12,4±1,1	4,5±1,4	T=4,5; p<0,05
товуш афонияси, болалар сони	13	6	$\chi^2$ -тест=10,8; p<0,05
товуш пасайиши, болалар сони	18	43	$\chi^2$ -тест=4,5; p<0,05
нормал товуш, болалар сони	0	5	$\chi^2$ -тест=3,1; p>0,05
тинч пайтдаги стридор, болалар сони	6	8	$\chi^2$ -тест=0,02; p>0,05
зўриқишдаги стридор, болалар сони	25	42	$\chi^2$ -тест=0,46; p>0,05
стридор йўқ, болалар сони	1	4	$\chi^2$ -тест=0,45; p>0,05
шошилинич жарроҳликлар сони	135	52	$\chi^2$ -тест=13,2; p<0,05
режали жарроҳлик, болалар сони	15	27	$\chi^2$ -тест=13,2; p<0,05
Жарроҳликлар сони	150	79	$\chi^2$ -тест=19,8; p<0,05
Рецидивлар орасидаги давр, ойлар	5,2±0,6	17,4±2,5	T=4,7; p<0,05

Тез қайталашга олиб келувчи омиллар: чала туғилиш ( $RR=5,0$ ), сунъий овқатлантириш ( $RR=2,4$ ), аллергия ( $RR=4,7$ ), 0-3 ёшда бўлиш ( $RR=4,7$ ), Derkey шкаласи анатомик кластери бўйича баллар 8 дан кўп бўлиши ( $RR=13,3$ ). Касалликни клиник хусусиятларини таҳлили кўрсатдики, барча ТҚКли болалар ичида 0-3 ёшдагилар 48% ни ташкил этди. КҚКли болаларни аксариятини 3 ёшдан катта болалар ташкил этди (57%). Касаллик қайталашлар сонини улар орасидаги вақтни давомийлиги билан таққослаш ўрта даражада кучсиз тесқари боғлиқликни кўрсатди ( $r= -0,51$ ). Олинган натижалар ҚЮРП ривожланишида онада ОПВга боғлиқ ҳолатлар мавжудлиги ва уларнинг ёши муҳим аҳамиятга эга эканлигини кўрсатди, чунки ҳаёт давомида ОПВ билан зарарланиш ортади, бу эса CDC нинг (2014) “50 ёшдан ошган 50% одамларда ОПВ мавжуд, ваҳоланки фақат 5% ҳоллардагина касаллик – бачадон бўйни саратони ва бошқалар ривожланади” деган маълумотига мос келади.

Ушбу ҳолат Ўзбекистон Республикасида болаларда ва катталарда ОПВга боғлиқ касаллик - ҚЮРП ва бошқа касалликларни олдини олиш мақсадида ОПВга қарши миллий эмлаш дастурини ишлаб чиқиш ва татбиқ этиш заруриятини таъкидлайди. Назорат ва таққослаш гуруҳларидаги болаларда ОПВнинг бирор типни йўқлиги соғлом болаларда ОПВ ташувчилик йўқлигини исботлайди.

Диссертациянинг «ҚЮРПли болаларда иммун реактивлик ҳолати» деб номланган тўртинчи бобида текширилган болаларда ҳужайра ва гуморал иммунитет, цитокин статуси ҳолати ҳақида маълумотлар келтирилган. ОПВга қарши иммунологик жавоб хусусиятини организмнинг нормал умумий иммунологик реакциясида маҳаллий цитокингга боғлиқ жавобни бузилиши тарзидаги ўзига хослигини ҳисобга олган ҳолда вирусларга қарши ҳимояни биринчи қаторида турувчи табиий киллер ҳужайралар (CD16), ИЛ-2 (CD25) га рецепторли лимфоцитлар (Т-, В-, НК- лимфоцитлар, моноцитларда CD25 мавжуд); ҳужайраларни апоптоз орқали ўлимни рецептори доменини тутувчи CD95, шунингдек ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4 цитокинлар, интерферон-альфа, иммуноглобулинлар миқдорлари аниқланди. ҚЮРПли болаларда CD25<sup>+</sup> ҳужайраларнинг абсолют миқдори назоратга нисбатан ишончли равишда юқорилиги ( $p<0,05$ ), шунингдек ҚЮРПнинг тез қайталовчи кечишида ушбу кўрсаткич кам қайталовчи турига нисбатан ишончли равишда юқорилиги аниқланди ( $p<0,05$ ); ушбу кўрсаткичнинг ёшга нисбатан ўзгариши кузатилмади. Назорат гуруҳида CD25<sup>+</sup>- лимфоцитларнинг абсолют сони 1-6 ёшдаги болаларда  $542,1\pm 94,4$  ни, 6-14 ёшда  $584,6\pm 72,3$ ни ташкил этди ( $p>0,05$ ); ушбу рақамлар касалликни тез қайталовчи кечишида кичик ёшли болаларда –  $657,1\pm 74,55$  ва катта ёшли болаларда  $874,3\pm 95,54$  ни кўрсатди ва назорат гуруҳи болалари кўрсаткичларига кўра ишонарли равишда юқори бўлиб чиқди; касалликни кам қайталовчи кечишида ушбу кўрсаткич кичик ва катта ёшли болалар гуруҳида мос равишда назоратга нисбатан 18,9 ва 21,6% га ошди ( $p<0,05$ ). Қонда CD25<sup>+</sup>- лимфоцитлар сонининг ортиши ҳар қандай иммунологик реакцияда, унинг гуморал ёки ҳужайра турлари устун туришига қарамасдан кечувчи пролиферация жараёни фаоллигини акс эттиради. Биз томондан олинган натижалар шуни кўрсатадики, тез қайталовчи ҚЮРП

CD25<sup>+</sup>-лимфоцитлар сонини ва жараён тарқалганлиги билан боғланган, яъни Derkaу шкаласи баллари ва қондаги CD25<sup>+</sup>- лимфоцитлар даражаси билан тўғри кучли корреляция алоқаси ( $r=+0,86$ ) мавжуддир. Қондаги CD95 хужайраларнинг абсолют миқдори назоратга нисбатан ишончли равишда ошди, ушбу кўрсаткич тез қайталовчи кечишида худди шу тахлитда кам қайталовчи турига нисбатан ошди ( $p<0,05$ ), ушбу ҳолат CD25<sup>+</sup>- лимфоцитлар миқдори ортишига жавобан антипролифератив фаолликни ортишини кўрсатади ва тез қайталовчи кечишида, айниқса кичик ёшдаги болалар гуруҳида ( $467\pm77$  назорат гуруҳида;  $607\pm33$  кам қайталовчи кечишида ва  $863\pm99$  тез қайталовчи кечишида) янада яққол кўринди. Олинган натижалардан маълум бўлдики, беморларда лимфоцитларни бошқарувчи субпопуляциядаги дисбаланс мавжуд бўлиб, ҚЮРПли болаларни цитокин профилида намоён бўлди. ИЛ-1 $\beta$  ва ИЛ-4 миқдорлари назоратга нисбатан кескин ошди (20-30 мартаба), қайсики тез қайталовчи тури ушбу цитокинларни кам қайталовчи турига нисбатан айниқса 1-6 ёшли болаларда ишончли равишда анча юқори эканлиги ( $p<0,05$ ) билан тавсифланди (4-жадвал).

#### 4-жадвал

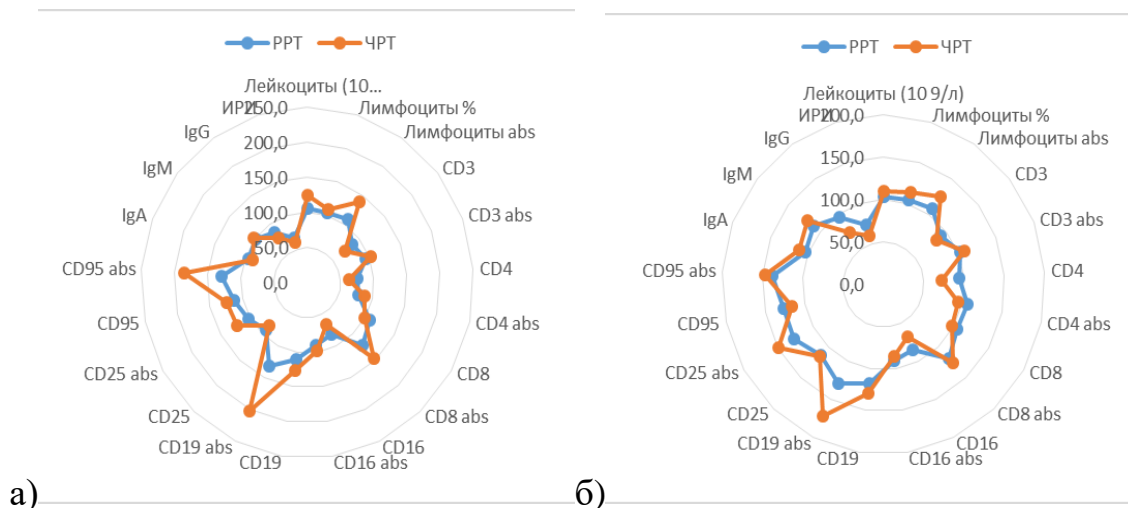
#### 1-6 ёшдаги ҚЮРПли болаларда иммунограмма кўрсаткичлари

Иммунограмма кўрсаткичлари	Назорат n=17	КҚК (n=23)	ТҚК (n=15)
IL-1 $\beta$ пг/мл	14,5 $\pm$ 0,7	380,7 $\pm$ 11*	451 $\pm$ 16*,**
IL-4 пг/мл	18,1 $\pm$ 0,9	201,0 $\pm$ 5,0*	233 $\pm$ 6*,**
$\gamma$ -IFN пг/мл	25,2 $\pm$ 1,8	23,0 $\pm$ 0,7*	18,0 $\pm$ 0,70*,**
CD19 abs, кл/мкл	442 $\pm$ 66	583 $\pm$ 35*	894 $\pm$ 114*,**
IgA, мг%	131 $\pm$ 7	125,0 $\pm$ 4,4	115 $\pm$ 2,8*,**
IgM, мг%	133 $\pm$ 9	131,0 $\pm$ 5	136 $\pm$ 3
IgG, мг%	1169 $\pm$ 40	1011 $\pm$ 23*	907 $\pm$ 34*,**
CD16 abs, кл/мкл	12,9 $\pm$ 0,6	10,6 $\pm$ 0,4*	8,6 $\pm$ 0,5*,**

\* - назоратга нисбатан ишончли,  $p<0,001$ ; \*\* - КҚК га нисбатан ишончли,  $p<0,05$ .

ИЛ-1 $\beta$  нинг ўта кучли яллиғланишга қарши цитокин, моноцит-макрофагал тизимни тормозланишини таъминловчи, интерферонларнинг фаоллаштирувчи таъсирини блокловчи, НК-хужайралар ва макрофаглар фаолиятини сусайтирувчи, Т- супрессорларни фаоллашувига замин яратувчи ва гуморал иммунитетни кучайтириш каби таъсирларга эга бўлган цитокин ИЛ-4 билан синхрон равишда ортиши иммун жавобни Th-1 дан Th-2 га ўтказилишидан далолат беради. Ушбу ҳолат  $\gamma$ -интерферон миқдорининг ишончли равишда камайиши аниқланиши билан тасдиқланади. ҚЮРП 3 ёшгача бўлган болаларда иммун тизимининг гуморал қисми етишмовчилиги CD19 ни ишончли равишда ортиши фониди, яъни В-лимфоцитлар фаоллашуви билан кечади.  $\gamma$ -IFN нинг камайиши CD8abs кўпайиши ва CD16 камайиши фониди юз бериб эҳтимол ИЛ-12 га рецепторларнинг  $\beta$ -суббирликлари

экспрессиясини бузади ва тўлиқ Th-1 Т-хужайрали жавобни издан чиқаради, бу эса ўз навбатида пролиферацияни апоптоздан устун бўлишини ва папилломаларни ўсишини таъминлайди. Умуман олганда иммунограмма кўрсаткичларини ёшга нисбатан нормадан (100% қилиб олинган) ҚЮРПнинг кечишига боғлиқ равишда расмдан кўрсатилган (1-расм).



**1 – расм. Иммунограмма кўрсаткичларини ёшга нисбатан нормасидан ўзгариш фоизи (%): а) 1-6 ёш, б) 6,1-14 ёш**

Шундай қилиб DeKaу шкаласи баллари ва CD25 миқдори ўртасидаги кучли корреляция боғлиқликни мавжудлиги, шунингдек касалликнинг КҚК ва ТҚК ўртасида иммунологик кўрсаткичларда (CD25, CD95, CD16,  $\gamma$ -IFN, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4) ишончли фарқларни бўлиши касалликни тез қайталовчи кечишида ва ҳиқилдоқ папилломатозидagi пролифератив ўзгаришларни юз беришидаги аҳамиятини кўрсатади ва морфологик жиҳатдан тасдиқланди: барча ўрганилган папилломаларга кўп қаватли ясси эпителийни сўрғичсимон тарзда экзофит ўсиши хос бўлди.

Диссертациянинг «ҚЮРПни даволашни ва унга жавобни қиёсий самарадорлиги» деб номланган бешинчи бобида беморларни даволаш натижалари келтирилган. КҚК 17та ва ТҚК 11та болаларда анъанавий жарроҳлик муолажаси бажарилди ва стандарт схема бўйича циклоферон (Ц) билан; КҚК 37та ва ТҚК 20та болаларда жарроҳлик муолажаси, шунингдек таклиф этилган схема бўйича циклоферон ва лактофлор билан даво ўтказилди. Иммунограммани динамик мониторинги жарроҳликдан 3 хафтадан кейин ўтказилди. Касалликни даволашга бўлган жавоб касаллик тавсифига: КҚК/ТҚК ва бемор бола ёшига боғлиқ экан. Комбинирланган даволаш (микрларингеал хирургия адъювант терапия билан мажмуада) яллиғланишни кучайтирувчи ва иммунсупрессор цитокинлар ИЛ-1 $\beta$  ва ИЛ-4 миқдорини камайтиришда етарли даражада самара берди ва барча 85 та беморда қонда  $\gamma$ -интерферон миқдори ошишига олиб келди. Шу билан бирга хужайра ва гуморал иммунитет параметрларини тикланиши болаларнинг ёшига ва ҚЮРПни кечиши тавсифига – қайталашлар сонидан боғлиқ бўлди. ТҚК



болаларда Ц+ЛФ:1,5 схемаси бўйича давони ишлатиш CD3%, CD4%, CD8abs, CD19abs, CD95% параметрларини тикланиши бўйича Ц схемасига нисбатан ишончли равишда самарали бўлди, ушбу кўрсаткичлар ҳар иккала ёшдаги болалар гуруҳларида тикланди. Катта ёшли болалар гуруҳида кўрсаткичларни меъёрлашуви яхшироқ борди, яъни айtilган параметрларга қўшимча равишда CD25abs, CD95abs, IgM, IgA кўрсаткичлари ҳам яхшиланди. Шундай қилиб ўтказилган даво фонида иммунологик реакцияларни “етилиши” рўй берди – кўрсаткичлар ўзига мос келувчи ёшга яқинлашди ва давога бўлган жавобда ўз аксини топди. КҚКли кичик ёшли болалар гуруҳида таклиф этилаётган даво схемаси ишлатилганда CD3%, CD4%, CD16%, CD8abs кўрсаткичлари, катта болалар гуруҳида эса CD25%, CD25abs, CD95%, CD95abs, CD16% кўрсаткичлари яхшиланди. Ушбу натижа адъювант терапияни самарадорлиги нафақат касаллик тавсифига, балки боланинг ёшига ҳам боғлиқлигини кўрсатади.

Болалар ёши ортиши билан CD25, CD95 ларни иммунмодуляцияга жавоби яхшиланди, қайсики CD16 катта ва кичик ёшли болаларда даволашга бир хил жавоб берди. КҚКда Ц+ЛФ:1,5 схемасининг устунлиги кичик ёшли болалар гуруҳида CD8% ва CD16% ларни ва катта ёшли болалар гуруҳида CD16%, CD25%, CD25abs тикланишидан иборат бўлиб, фақатгина таклиф этилган схемани ишлатганда юз берди, ушбу ўзгаришлар Ц схемаси ишлатилганда ишончли равишда даволашгача бўлган кўрсаткичлардан фарқ қилмади.

ТҚКда даволашгача бўлган ишончли ўзгаришлар 1-6 ёшли болаларда CD16%, CD19%, CD25%, CD95% ва 7-14 ёшли болаларда эса CD8abs, CD25abs, CD95abs, IgA, IgM миқдорларида юз берди, ўзгаришлар фақатгина Ц+ЛФ схемасини ишлатганда кузатилди, циклоферон схемаси бўйича стандарт адъювант терапия ушбу параметрларни меъёрлашувига олиб келмади.

## ХУЛОСАЛАР

«Болаларда папилломавирус инфекциясининг тарқалганлиги, клиник-иммунологик жиҳатлари ва даволаш тактикаларини мукаммаллаштириш» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. 14 ёшгача бўлган соғлом болалар популяциясида ОПВнинг 6, 11, 18, 39, 45, 59, 16, 31, 33, 35, 52, 58, 51, 56 - типлари учрамайди ва болаларда соғлом ташувчиликни истисно этади, ҚЮРПли болалар оғиз-халқум суртмасида 100% ҳолларда ОПВнинг 6 ва 11-типлари учрайди ва улар олиб ташланган папиллома тўқималарида морфологик жиҳатдан тасдиқланган.

2. 14 ёшгача бўлган болаларда қулоқ-томоқ-буруннинг барча касалликлари орасида ҚЮРПни учраш частотаси 0,85% ни ташкил этади.

3. ҚЮРПни ривожланишига шароит яратувчи омиллар: онани жинсий аъзоларида папилломатоз (RR=8,6), она ёки отада тери ва шиллик қаватлар кондиллома/папилломаси (RR=73,7), она ёшини 25 дан юқори бўлиши

(RR=3,1), болани чала туғилиши (RR=2,2), асаб тизимини перинатал шикастланиши (RR=1,7) ва сунъий овқатланиш (RR=4,2),  $p<0,05$ .

4. ҚЮРПни тез қайталаниб кечишига шароит яратувчи омиллар: болани сунъий овқатлантириш (RR=2,4), аллергия (RR=4,7), 0-3 ёш (RR=4,7), Derкау анатомик кластери бўйича балл 8 дан юқори бўлиши (RR=13,3). Тез қайталаниб кечишига мойиллик яратувчи иммунологик омиллар: CD25abs, CD95abs, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4 ни ишончли равишда ортиши, CD16 ва ИФНни камайиши ( $p<0,05$ ); айниқса 1-6 ёшли болалар гуруҳида иммун жавоб дисрегуляцияси шароитида маҳаллий пролифератив жараёнларни фаоллашувини кўрсатган.

5. ТҚК болаларда Ц+ЛФ:1,5 схемаси бўйича давони ишлатиш CD3%, CD4%, CD8abs, CD19abs, CD95% параметрларини тикланиши бўйича Ц схемасига нисбатан ишончли равишда самарали. Катта ёшли болалар гуруҳида айтилган параметрларга қўшимча равишда CD25abs, CD95abs, IgM, IgA кўрсаткичлари ишонарли равишда яхшиланди, ушбу натижа иммунологик реакцияларни “етилишини” билдириб ва давога бўлган жавобда ўз аксини топди.

6. ҚЮРПни Ц+ЛФ:1,5 схемаси бўйича интерфероногенез индуктори + иммуномодулятор билан адъювант терапия ТҚК гуруҳида қайталашлар частотасини статистик аҳамиятга эга равишда 1,4 ва КҚК да эса 1,2 марта камайтириш; қайталашлар орасидаги даврни ТҚК да 30-50% га, КҚК да 65-70% га чўзиш; жараённи тарқалиши кўрсаткичинини Derкау шкаласи бўйича камайтириш имконини берган.

**РАЗОВЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ НА  
ОСНОВЕ НАУЧНОГО СОВЕТА DSC.27.06.2017.ТІВ.30.01 ПРИ  
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

---

**НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ВИРУСОЛОГИИ  
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

**САДИРОВА ШАХЛО СОБИРОВА**

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ  
АСПЕКТЫ И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ  
ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ**

**14.00.10 – Инфекционные болезни**

**14.00.04 – Оториноларингология**

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

**ТАШКЕНТ - 2019**

**Тема диссертации доктора философии по медицинским наукам (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2018.2.PhD/Tib637.**

Диссертация выполнена в Научно-исследовательском институте вирусологии и Ташкентском педиатрическом медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице Научного Совета ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

**Научные руководители:**

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

**Хасанов Саидакром Аскарлович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Ибадова Гулнара Алиевна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Маткулиев Хайитбой Маткулиевич**  
доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая организация:**

**Самаркандский государственный  
медицинский институт**

Защита диссертации состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2019 года в \_\_\_\_ часов на заседании разового научного совета на основании научного совета DSc.27.06.2017.Tib.30.01 при Ташкентской медицинской академии. Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби 2. Тел/факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрировано за № \_\_\_\_). Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби 2. Тел/факс: (+99871) 150-78-14.

Автореферат диссертации разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2019 г.  
(реестр протокола рассылки № \_\_\_\_ от « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2019 г.).

**Л.Н.Туйчиев**  
председатель разового Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

**Н.У.Таджиева**  
ученый секретарь разового Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук

**Б.М.Таджиев**  
председатель разового Научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** По данным Центра по контролю над заболеваемостью (CDC), «вирус папилломы человека (ВПЧ)- самый распространённый эпителиотропный вирус, 14-90% населения планеты им инфицированы, 40 типов ВПЧ тропны к эпителию слизистых оболочек»<sup>1</sup>, «14 типов вируса онкогенны и вызывают рак ротоглотки, рак аногенитальной области, ежегодно им инфицируется 14 миллионов человек»<sup>2</sup>. Отдельного внимания заслуживает ювенильный рецидивирующий респираторный папилломатоз (ЮРРП), который вызывается ВПЧ преимущественно 6 и 11 типа. Распространенность ЮРРП составляет 1,7-4,3/100 000 детей. Было установлено, что ЮРРП в 45-76% случаев вызывается ВПЧ 6 типа, в 24-55% - ВПЧ 11 типа, причем ВПЧ-11 типа достоверно чаще ассоциирован с риском обструкции верхних дыхательных путей у детей, течение болезни отличается высокой частотой рецидивирования, потребностью в повторных хирургических вмешательствах, число которых достигает до 10 раз в год. Средний возраст диагностирования ЮРРП составляет 3-4 года, характер клинического течения variabelен. Единой классификации ЮРРП по тяжести, локализации и распространенности процесса нет. В Республике Узбекистан данные о распространенности ЮРРП разрозненные, реестр этих больных отсутствует. По этой причине изучение ВПЧ у детей и распространенность вызванного им ЮРРП, его клинико-иммунологических особенностей и совершенствование тактики лечения является актуальной задачей, которая требует решения.

В мире проводится ряд исследований с целью усовершенствования диагностики инфекции ВПЧ и ЮРРП, уменьшения частоты рецидивов после удаления папиллом гортани хирургическим путем. Наряду с хирургическим удалением папиллом гортани электрокаустическим методом, лазер-деструкцией, крио-деструкцией, рентгенотерапией, микродебридером и холодowymi методами абляции, комбинированное лечение адьювантной терапией требует обоснования. Профилактика ЛОР заболеваний, связанных с ВПЧ у детей, совершенствование мер по снижению рецидивов ЮРРП являются актуальными.

В Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017–2021 гг. по пяти приоритетным направлениям обозначены следующие задачи «... по повышению удобства и качества оказания специализированной медицинской помощи, дальнейшему реформированию его первичного звена, неотложной и скорой помощи, защите материнства и детства ...»<sup>3</sup>. Улучшение результатов комбинированного лечения ЮРРП у детей путём оптимизации диагностики и лечебной тактики, схем адьювантной терапии является одним из актуальных направлений для исследования.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, утвержденных Указом Президента Республики Узбекистан «О мерах по дальнейшему совершенствованию экстренной медицинской помощи» за № УП-4985 от 16 марта 2017 года, Постановлением Президента Республики

<sup>1</sup>Centers for Disease Control and Prevention. Genital HPV Infection — Fact Sheet. Accessed 9/19/2018.

<sup>2</sup>National Cancer Institute. Human Papillomavirus (HPV) Vaccines. Accessed 9/19/2018

<sup>3</sup>Указ Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017–2021 годах» от 7 февраля 2017 года

Узбекистан «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» за № ПП-3071 от 20 июня 2017 года, Постановлением Кабинета Министров №266 от 10 мая 2017 года «Об организации деятельности научно-исследовательского института общественного здоровья и организации здравоохранения», а также других нормативно-правовых документов, принятых в данной сфере.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** За последние десятилетия в мире проведены многочисленные исследования, посвященные различным аспектам ВПЧ-инфекции и ЮРПП, предложен широкий спектр новых способов лечения и профилактики заболевания. Однако, несмотря на это, заболеваемость ЮРПП не снижается, число рецидивов остается высоким, оперативное лечение носит паллиативный характер и предполагает назначение медикаментозных средств; эффективность лечения, по данным разных авторов колеблется от 45-80% (Свистушкин В.М., 2014). В популяции у 5% имеется инфицирование ВПЧ, однако папилломатоз гортани развивается лишь у незначительного числа носителей ВПЧ. Успех лечения ЮРПП также во многом определяется иммунореактивностью организма ребенка, нарушения общего и местного иммунитета, и другие факторы могут обусловить увеличение частоты рецидивирования, а также малигнизующую трансформацию папилломатоза гортани (Жайсакова Д.Е. 2014). При папилломатозе нарушен местный цитокин-опосредованный иммунологический контроль при нормальной общей иммунологической реакции организма: ответ на вирусные белки нормальный, однако местный цитокиновый состав тканей изменён, Т-хелперы направляют иммунную реакцию по Th2 типу, вместо Th1-CD8 опосредованного цитотоксического эффекта, который обусловил бы элиминацию вирус-содержащих клеток. Цитокины ограничивают Т-клеточный ответ, результатом чего является увеличение популяции иммуносупрессивных FoxP3- Т-клеток, которые подавляют пролиферацию CD8, таким образом подавляющее большинство CD4 лимфоцитов в папилломах активно вовлечены в иммуносупрессию, либо хронически стимулируются и истощают эффекторные Т-лимфоциты, нарушая ответ на экспрессию онкогенов ВПЧ (Natam L.J., 2012).

Существует множество способов хирургического удаления папиллом, схем консервативной адьювантной терапии с использованием ингибиторов циклооксигеназы-2 целекоксиба, препаратов интерферона (реаферон, интрон-А), дискретного плазмафереза; предложены 2-х, 4-х и 9-валентные вакцины против ВПЧ (Carifi M, 2015). Адьювантная терапия (АТ) способствует удлинению межрецидивного периода, снижению числа повторных оперативных вмешательств и их объема. Абсолютными показаниями к адьювантной терапии являются необходимость в 4-х и более вмешательствах в год; распространение разрастаний в подголосовую полость; дыхательные нарушения, обусловленные быстрым рецидивированием папиллом (Karen B, 2016). Несмотря на наличие большего разнообразия лечебных методик ЮРПП возникают определенные

трудности, связанные с необходимостью подбора наиболее оптимальных лечебных мероприятий. Анализ мировых литературных данных, посвящённых выбору лечения ЮРПП, выявил что, несмотря на успехи в понимании механизмов прогрессирования и рецидивирования заболевания, оно до сих пор представляет сложную проблему современной оториноларингологии, т.к. ни одна из методик не гарантирует бессрочной ремиссии.

До настоящего времени по данной проблеме в Республике Узбекистан выполнены считанные исследования, более глубокое изучение папилломавирусной инфекции у детей и усовершенствование ее клинико-иммунологических характеристик является актуальным. Разработка современной тактики лечения у данных больных детей указывают на актуальность и востребованность диссертационной работы.

**Связь диссертационного исследования с тематическими планами научно-исследовательских работ, научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационная работа выполнена в рамках плана научно-исследовательских работ Ташкентского педиатрического медицинского института в соответствии с тематическим планом НИР, номер гос. регистрации 01.980006703 и плана научно-исследовательских работ НИИ Вирусологии.

**Целью исследования** является выявление распространённости папилломавирусной инфекции у детей, клинико-иммунологических особенностей респираторного папилломатоза и совершенствование тактики его лечения.

**Задачи исследования:**

провести скрининг на выявление ВПЧ у детей 1-14 лет методом ПЦР в мазках из ротоглотки и моче по филогенетическим группам ВПЧ;

установить частоту встречаемости ЮРПП у детей с патологией ЛОР-органов;

выявить значимые факторы риска развития заболевания и факторы, провоцирующие рецидив ЮРПП;

исследовать параметры клеточного, гуморального звена иммунитета, профиля цитокинов у детей с ЮРПП в зависимости от характера течения заболевания и возраста;

провести сравнительный анализ эффективности хирургического лечения в комплексе с различными схемами адьювантной терапии.

**Объектом исследования** явились 286 детей в возрасте 1-14 лет, получившие лечение в ЛОР отделении клиники ТашПМИ в период с 2003-2011гг. Из которых 85 больных с ЮРПП составили основную группу и 201 ребёнок без ЮРПП, составили группу сравнения (n=123) и контроля (n=78).

**Предмет исследования:** кровь, моча, мазки из ротоглотки, ткань папиллом; распространённость ВПЧ-инфекции у детей до 14 лет, частота встречаемости ЮРПП в структуре ЛОР-патологии.

**Методы исследований.** Для достижения цели исследования и решения поставленных задачи использованы: общеклинические, лабораторные, инструментальные (ларингоскопия), патоморфологические, иммунологические и статистические методы исследования.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

выявлена частота встречаемости ювенильного рецидивирующего респираторного папилломатоза у детей с патологией отоларингологических органов – 0,85%; скрининг на выявление вируса папилломы человека у детей с хроническими заболеваниями дыхательных путей и здоровых детей показал отсутствие вируса папилломы человека филогенетических групп А7, А9, А5, А6;

вирус папилломы человека у детей с ювенильным рецидивирующим респираторным папилломатозом встречается в 100% случаях;

установлены наиболее значимые факторы риска развития ювенильного рецидивирующего респираторного папилломатоза со стороны матери/отца такие, как папилломатоз половых органов, кондилома/папиллома кожи и слизистых, возраст матери/отца выше 25 лет;

выявлены факторы, приводящие к рецидиву заболевания, такие как искусственное вскармливание ребёнка, аллергия, более 8 баллов по анатомическому кластеру шкалы Derkay;

показано влияние инфицированности вирусом папилломы человека на становление иммунореактивности, выявлены иммунологические особенности часто-рецидивирующего течения ювенильного рецидивирующего респираторного папилломатоза и отзывчивости к лечению в возрастном аспекте;

разработана клинически эффективная схема адьювантной терапии в комплексе с хирургическим лечением ювенильного рецидивирующего респираторного папилломатоза.

**Практические результаты исследования** заключается в следующем:

установлены эпидемиологические особенности ВПЧ у детей, а именно - отсутствие здорового носительства ВПЧ у детей и 100% его присутствие при ЮРРП, тогда как в структуре других заболеваний органов дыхания ВПЧ не обнаруживался;

разработан способ комбинированного лечения ЮРРП (эндоларингеальная микрохирургия + адьювантная терапия индуктором интерферона и иммуномодулятором), позволяющий улучшить результаты лечения;

адьювантная терапия ЮРРП индуктором интерферогенеза и иммуномодулятором позволила снизить количество рецидивов, удлинить межрецидивный промежуток и уменьшить распространённость процесса.

**Достоверность результатов исследования** обосновывается применением методически правильных теоретических подходов и адекватных задачам методов исследования, достаточным количеством клинического материала, эпидемиологическими исследованиями, применением современных инструментальных и лабораторных методов исследования, статистической обработкой данных с помощью компьютерных программ, а также сравнением с результатами отечественных и зарубежных исследований. Использование статистических методов обеспечили достоверность полученных результатов.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Теоретическая значимость работы заключается в расширении представлений о различных аспектах состояния иммунореактивности у детей с ЮРРП, которое определяет характер течения заболевания и распространённость папилломатоза, частоту рецидивирования и отзывчивость к терапии; расширении уровня



теоретических знаний по новым подходам к решению проблем, связанных с лечением часто-рецидивирующего ЮРРП.

Практическая ценность исследования заключается в получении данных, позволивших разработать и внедрить в практическое здравоохранение новый способ комбинированного лечения ЮРРП, обеспечивающий удлинение межрецидивного промежутка и снижение числа экстренных вмешательств, что в итоге способствовало улучшению результатов лечения детей с ЮРРП.

**Внедрение результатов исследования.** На основании результатов научного исследования по совершенствованию результатов лечения ЮРРП:

утверждены методические рекомендации: «Иммунокорректирующая терапия при часто-рецидивирующим папилломатозе гортани у детей» (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-д/9 от 12 июня 2018 года). Данные рекомендации содержат сведения о распространённости папилломатоза гортани у детей, способе адьювантной терапии циклофероном и иммуномодулятором лактофлором в комплексе с хирургическим вмешательством;

результаты исследования по изучению распространенности ВПЧ у детей, совершенствованию его лечения внедрены в практику здравоохранения, в том числе ЛОР-отделения клиники Ташкентского педиатрического медицинского института и ЛОР отделения 2-ой клиники Ташкентской Медицинской Академии (заклучение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-д/28 от 20 февраля 2019 года). Новые подходы и разработки, представленные в методических рекомендациях, позволили удлинить ремиссию в 1,2-1,5 раз и снизить расходы на медикаменты, реабилитацию и уход на 25%.

**Апробация результатов исследования.** Основные результаты диссертационной работы представлены и доложены на 7-ми научно-практических конференциях, в том числе на 2-х международных и 5-ти республиканских.

**Публикация результатов исследования.** По материалам диссертации опубликовано 14 научных работ, из них 3 статьи в республиканских и 1 в зарубежных научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикаций основных научных результатов диссертаций.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, списка цитируемой литературы. Объем текстового материала составляет 120 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** обоснована актуальность и востребованность проведенного исследования, сформулированы цели, задачи, объект, предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий нашей страны, изложены научная новизна и практическая значимость результатов исследования, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, обоснована достоверность полученных

данных, даны сведения по внедрению результатов исследований в практику и опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Эпидемиология и современные аспекты этиопатогенеза папилломавирусной инфекции; диагностика, клиника и лечение рецидивирующего респираторного папилломатоза у детей (обзор литературы)**» изложен обзор современной отечественной и зарубежной научной литературы по изучаемой проблеме. Исходя из цели работы, обозначены виды хирургической тактики и схемы адьювантной терапии ЮРРП, проанализированы преимущества и недостатки методов лечения ЮРРП, также определены аспекты проблемы, которые требуют своего решения.

Во второй главе «**Клиническая характеристика материала и использованных методов исследования**» диссертации приведены данные по общей характеристике обследованных больных, а также сведения об использованных методах исследования. Эпидемиологическое исследование включало анализ статистических данных Министерства здравоохранения РУз относительно заболеваемости органов дыхания у детей 0-14 лет за 2005-2017гг: выявлена доля заболеваний ЛОР органов, среди них частота встречаемости ЮРРП; проведен скрининг на ВПЧ среди 123 детей с ЛОР-патологией (группа сравнения) и 78 детей без заболеваний органов дыхания (контрольная группа) в мазках из ротоглотки и моче методом ПЦР. Детей с ЮРРП было 85 (основная группа), они лечились в ЛОР отделении клиники ТашПМИ (2003-2011гг). Дети из группы сравнения и контрольной группы были подобраны с учетом особенностей контингента основной группы по полу и возрасту для сопоставимости результатов ( $p > 0,05$ ). Распределение детей по возрасту в основной группе обнаружило преобладание детей в возрасте 3-х лет: 22 (26%) ребенка. Длительность заболевания у детей с ЮРРП на момент обследования варьировала от 0 (дебют) до 11 лет, начало заболевания у 2/3 больных наблюдалось в возрасте до 3-х лет (табл.1).

**Таблица 1**

**Распределение детей по возрасту на момент дебюта болезни**

Возраст	6м-1г	1,1г-3г	3,1-6л	6,1-11л	11,1-15л	ВСЕГО
n	6	34	14	26	5	85

Всего 85 больным было выполнено 229 хирургических вмешательств по удалению папиллом гортани, в среднем по 2,7 операций на 1 больного. Количество госпитализаций у отдельно взятого пациента составляло от 1 до 10 за 11 лет, некоторые пациенты госпитализировались до 3-х раз за год, а интервалы между госпитализациями составляли от 2 недель до 2,5 лет. Всем больным проводилось комплексное обследование, включающее клинические, инструментальные, лабораторные, в том числе иммунологические, морфологические методы исследования. Стандартный отоларингологический осмотр дополнялся прямой и непрямой микроларингоскопией. Оценку тяжести заболевания проводили по шкале Derkay (6 блоков: анатомическая локализация и объем поражения локуса, качество голоса, степень стридора, срочность операции, количество операций, длительность ремиссии, а также коморбидность). Всем 85 детям основной группы

проведена морфологическая верификация диагноза путём исследования ткани папиллом, изъятых при операции эксцизионной биопсией; 7-ми больным определен генотип ВПЧ методом ПЦР: у 3-х детей (43%) обнаружено изолированное инфицирование ВПЧ 11 типа; у 4-х детей (57%) – изолированное инфицирование ВПЧ 6 типа. Вирус папилломы человека 16 и 18 типов ни в одном случае обнаружен не был. ПЦР проводили гибридационно-флуоресцентной детекцией реагентами «АмплиСенс®ВПЧ ВКР скрин-титр-FL» производства ООО «Интерлабсервис», Россия. Исследование проводилось по трем филогенетическим группам ВПЧ: А7 – типы 18, 39, 45, 59; А9 – 16, 31, 33, 35, 52, 58; А5/А6 – 51, 56. Всем больным было проведено комбинированное лечение: хирургическое удаление папиллом + адьювантная терапия (АТ); использовали две схемы АТ: циклоферон в общепринятой дозе (n=28); циклоферон + лактофлор (n=57): лактофлор – по 1,0 в/м ежедневно после операции (всего 10 инъекций), затем по 10 инъекций каждые 3 месяца в течение 1 года; циклоферон – 3-5мг/кг 12,5% в/м через день в течение 45 дней, затем повторный курс через 3 месяца.

В третьей главе диссертации «Распространённость папилломавирусной инфекции у детей, факторы риска и клинические особенности ЮРПП» приведены результаты клинко-диагностических исследований. Эпидемиологическое исследование выявило, что в 2017 году показатель общей заболеваемости среди детей 1-14 лет в Республике Узбекистан составил 59250,22 в пересчете на 100000 населения; заболеваемость болезнями органов дыхания – 23078,02 (38,9%). Кумулятивный вклад болезней ЛОР-органов (ринитов, синуситов, фарингитов, ларингитов, отитов, тонзиллитов) в заболеваемость дыхательных путей составил 18,34%. Отметим, что в 2015 и 2016 гг этот показатель по республике составил 13,03% и 18,01%, что указывает на тенденцию к росту заболеваний ЛОР-органов у детей. Изучение частоты встречаемости ЮРПП по материалам клиники ТашПМИ показало, что в 2003-2011 гг в ЛОР отделении было пролечено 9962 больных, из них с ЮРПП – 85, т.о. частота встречаемости составляет 0,85%. Из этих детей методом случайной выборки было выбрано 123 ребенка (группа сравнения). Исследование на ВПЧ в мазках из ротоглотки и моче у детей контрольной и группы сравнения показало, что ни в одном случае ВПЧ обнаружен не был. Это указывает на то, что заболевания верхних дыхательных путей не связаны с ВПЧ, ВПЧ отсутствует у здоровых детей, тогда как при ЮРПП выявляется в 100% случаев (табл.2).

**Таблица 2**

**Результаты обнаружения ВПЧ у детей**

Группа	мазок из роглотки		Моча		Всего
	ВПЧ +	ВПЧ -	ВПЧ +	ВПЧ -	
Контрольная, n=78	0	78	0	78	78
Сравнения, n=123	0	123	0	123	123
Основная, n=85	85*	0	5	80	85
Итого:	85	201	5	281	286

\* -  $p < 0,05$  относительно контроля,  $\chi^2 = 165,1$ ;  $\chi^2$  критический = 3,841

Факторы, способствующие развитию ЮРПП: наличие папилломатоза половых органов у матери (RR=8,6), кондиломы/папилломы кожи и слизистых у матери/отца (RR=73,7), возраст матери старше 25 лет (RR=3,1), курение матери (RR=2,3), ОРВИ во время беременности (RR=1,3), недоношенность (RR=2,2), перинатальное поражение нервной системы -ППНС (RR=1,7), искусственное вскармливание (RR=4,2). Клинические особенности ЮРПП зависят от возраста: чем меньше возраст на момент дебюта заболевания, тем больше рецидивов ( $r=-0,21$ ), длительность межрецидивных промежутков также зависит от возраста дебюта заболевания ( $r=+0,46$ ), т.е., чем старше ребенок на момент начала болезни, тем благоприятнее течение. Характер течения заболевания определялся частотой рецидивирования, которую оценивали по Д.Г.Чирешкину (1971). Часто рецидивирующий характер течения (ЧРТ) отмечался у 31 (36,5%) ребенка; редко рецидивирующий (РРТ) - у 54 (63,5%) детей. Пациентов, находившихся в стадии устойчивой ремиссии (безрецидивное течение в течение 3 лет/клиническое выздоровление) в нашем исследовании не было. Распространенный ЮРПП был диагностирован у 33 детей, у остальных 52 процесс носил ограниченный характер. Оценка по шкале Derkay выявила, что у детей с частыми рецидивами показатели объема поражения/анатомической локализации; срочности операции, количество операций были достоверно выше, чем у детей с редкими рецидивами (табл.3).

**Таблица 3**

**Оценка клинического течения ЮРПП по шкале Derkay**

<b>Кластер шкалы Derkay</b>	<b>ЧРТ, n=31</b>	<b>РРТ, n=54</b>	<b>P</b>
Анатомическая локализация и объем поражения, балл	12,4±1,1	4,5±1,4	T=4,5; p<0,05
афония голоса, лиц	13	6	$\chi^2$ -тест=10,8; p<0,05
снижение голоса, лиц	18	43	$\chi^2$ -тест=4,5; p<0,05
нормальный голос, лиц	0	5	$\chi^2$ -тест=2,78; p>0,05
стридор в покое, лиц	6	8	$\chi^2$ -тест=0,209; p>0,05
стридор при нагрузке, лиц	25	42	$\chi^2$ -тест=0,097; p>0,05
стридор отсутствует, лиц	0	4	$\chi^2$ -тест=0,453; p>0,05
экстренная операция, к-во	135	52	$\chi^2$ -тест=13,2; p<0,05
плановая операция, к-во	15	27	$\chi^2$ -тест=5,8; p<0,05
Количество операций	150	79	$\chi^2$ -тест=19,8; p<0,05
Длительность межрецидивных периодов, мес	5,2±0,6	17,4±2,5	T=4,7; p<0,05

Факторы, способствующие развитию часто-рецидивирующего течения: недоношенность (RR=5,0), искусственное вскармливание (RR=2,4), аллергия (RR=4,7), возраст 0-3 лет (RR=4,7), балл по анатомическому кластеру шкалы Derkay более 8 (RR=13,3). Анализ клинических особенностей заболевания показал, что из всех детей с ЧРТ 48% составили дети в возрасте 0-3 лет. Среди детей с РРТ преобладали дети старше 3 лет (57%). Сопоставление числа

рецидивов болезни с продолжительностью безрецидивных промежутков также выявило обратную связь средней силы ( $r = -0,51$ ). Полученные нами результаты, свидетельствуют о том, что важное значение в развитии ЮРПП имеет наличие ВПЧ-ассоциированных состояний у матери/отца, а также возраст матери, т.к. в процессе жизни увеличивается поражаемость ВПЧ. Это согласуется с данными CDC (2014): «50% людей в возрасте старше 50 лет имеют ВПЧ, хотя лишь в 5% случаев развивается заболевание». Это диктует необходимость разработки и внедрения национальной программы вакцинации в РУз для предотвращения ВПЧ-ассоциированных заболеваний как у детей – ЮРПП, так и у взрослых. Отсутствие всех типов ВПЧ у детей контрольной группы и группы сравнения доказывает отсутствие здорового носительства ВПЧ у детей.

В четвертой главе диссертации «Состояние иммунореактивности у детей с ЮРПП» приведены данные о состоянии клеточного, гуморального иммунитета, цитокинового статуса у обследованных детей. Учитывая особенности иммунологического ответа на ВПЧ, который характеризуется нарушениями местного цитокин-опосредованного ответа при нормальной общей иммунологической реакции организма, акцент был сделан на изучение естественных клеток-киллеров (CD16), обеспечивающих первую линию противовирусной защиты; CD25 – лимфоцитов (с рецептором к ИЛ-2; его содержат Т-, В-, НК- лимфоциты, моноциты); CD95, содержащих домен рецептора клеточной смерти путем апоптоза, а также цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4 и интерферона- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ), иммуноглобулинов. Выявлено, что абсолютное содержание CD25abs клеток было достоверно повышено относительно контроля у всех детей с ЮРПП ( $p < 0,05$ ), причем при часто-рецидивирующем течении ЮРПП этот показатель был достоверно выше, чем при редкорецидивирующем ( $p < 0,05$ ); различия в изменениях этого показателя в зависимости от возраста не наблюдалось. Так, абсолютное количество CD25<sup>+</sup>-лимфоцитов в контрольной группе составило  $542 \pm 94$  кл/мкл у детей 1-6 лет и  $585 \pm 72$  кл/мкл у детей 7-14 лет ( $p > 0,05$ ); при ЧРТ:  $657 \pm 33$  и  $874 \pm 31$  кл/мкл в младшей и старшей возрастных группах соответственно, что достоверно выше, чем в контроле; при РРТ этот показатель был увеличен на 18,9% и 21,6% по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ) в младшей и старшей возрастных группах соответственно. Увеличение CD25 в крови отражает степень активности пролиферативного процесса, сопровождающего любую иммунологическую реакцию, независимо от преобладания клеточного, либо гуморального ответа. Полученные нами результаты указывают, что ЧРТ ассоциировано с увеличением CD25 и распространенностью процесса, т.к. имелась прямая сильная корреляционная связь между баллом по шкале Derkay и уровнем CD25 в крови ( $r = +0,86$ ). Абсолютное содержание CD95 клеток в крови также было достоверно увеличено как относительно контроля, так и при ЧРТ относительно РРТ ( $p < 0,05$ ), что указывает на активацию антипролиферативной активности в ответ на увеличение CD25, более выраженную при ЧРТ, особенно у детей младшей возрастной группы ( $467 \pm 77$  в контроле;  $607 \pm 33$  при РРТ и  $863 \pm 99$  кл/мкл при ЧРТ). Как видно из полученных результатов, имел место дисбаланс регуляторных субпопуляций лимфоцитов, что отразилось на цитокиновом профиле у детей с ЮРПП. Так, уровень ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-4 был резко увеличен (20-30 раз) относительно контроля, причем ЧРТ характеризовалось достоверно более высоким содержанием этих цитокинов относительно РРТ ( $p < 0,05$ ), особенно у детей 1-6 лет (табл.4).

Таблица 4

## Показатели иммунограммы у детей 1-6 лет с ЮРПП

Показатели иммунограммы	Контроль n=17	РРТ (n=23)	ЧТР (n=15)
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	14,5 $\pm$ 0,7	380,7 $\pm$ 11*	451 $\pm$ 16*,**
ИЛ-4, пг/мл	18,1 $\pm$ 0,9	201,0 $\pm$ 5,0*	233 $\pm$ 6*,**
ИФН- $\gamma$ , пг/мл	25,2 $\pm$ 1,8	23,0 $\pm$ 0,7*	18,0 $\pm$ 0,70*,**
CD19 abs, кл/мкл	442 $\pm$ 66	583 $\pm$ 35*	894 $\pm$ 114*,**
IgA, мг%	131 $\pm$ 7	125,0 $\pm$ 4,4	115 $\pm$ 2,8*,**
IgM, мг%	133 $\pm$ 9	131,0 $\pm$ 5	136 $\pm$ 3
IgG, мг%	1169 $\pm$ 40	1011 $\pm$ 23*	907 $\pm$ 34*,**
CD16,%	12,9 $\pm$ 0,6	10,6 $\pm$ 0,4*	8,6 $\pm$ 0,5*,**

\* - достоверно относительно контроля,  $p < 0,001$ ; \*\* - достоверно относительно РРТ,  $p < 0,05$ .

Увеличение ИЛ-1 $\beta$  синхронно с ИЛ-4 – мощнейшим противовоспалительным цитокином, обуславливающим угнетение моноцитарно-макрофагальной системы, блокирование активирующих влияний интерферонов, ограничивающим активность НК-клеток и макрофагов, способствующим активации Т-супрессоров и стимулирующим гуморальное звено иммунитета, указывает на переключение иммунологического ответа с Th-1 на Th-2. Это подтверждается выявленным достоверным снижением интерферона- $\gamma$ . ЮРПП у детей до 6 лет сопровождается недостаточностью гуморального звена иммунной системы на фоне достоверного увеличения CD19, т.е. при активации В-лимфоцитов. Снижение ИФН- $\gamma$  происходит на фоне увеличения CD8abs, снижения CD16%, что, возможно, нарушает экспрессию  $\beta$ 2-субъединицы рецепторов к ИЛ-12 и полноценный Th-1-Т-клеточный ответ, что и обуславливает преобладание пролиферации над апоптозом и рост папиллом. В целом, отклонения параметров иммунограммы от возрастной нормы (принята за 100%) в зависимости от течения ЮРПП отражены на рис.1.

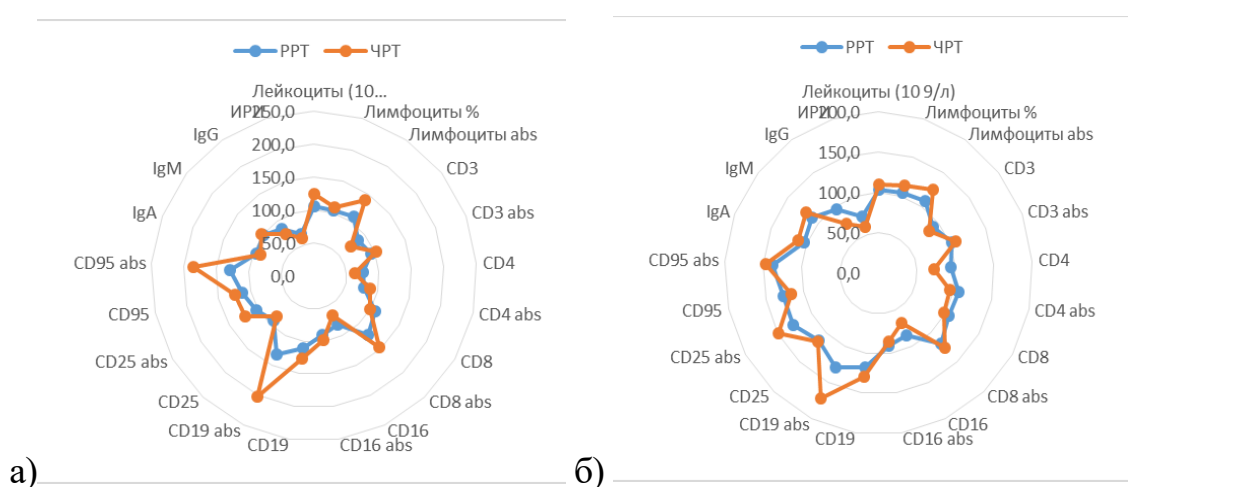


Рис.1. Изменения параметров иммунограммы в % от возрастной нормы: а) 1-6 лет; б) 6,1-14 лет.

Т.о., наличие корреляционной связи между баллом по шкале Derkay и уровнем CD25, а также достоверных отличий в иммунологических показателях между ЧРТ и РРТ (CD25, CD95, CD16, интерферона- $\gamma$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-4) указывает на значимость этих изменений уровня в развитии часторецидивирующего течения ЮРПП и прогрессировании пролиферативных процессов папилломатоза гортани, что подтверждается морфологически: все изученные папилломы имели экзофитный рост с сосочковидным разрастанием многослойного плоского эпителия, ВПЧ+.

В пятой главе диссертации «Сравнительная оценка эффективности лечения ЮРПП и отзывчивости к терапии» приведены результаты лечения больных. Хирургическое лечение было комбинировано с АТ. У 28 детей (17 детей с РРТ и 11 детей ЧРТ) применена стандартная схема АТ циклофероном (Ц); у 57 детей (37 детей с РРТ и 20 с ЧРТ) – АТ по предлагаемой схеме циклофероном и лактофлором (Ц+ЛФ:1,5). Динамический мониторинг иммунограммы проводили через 3 недели после операции. Отзывчивость к терапии зависела от характера заболевания: ЧРТ/РРТ и возраста. Комбинированное лечение (микроларингеальная хирургия в комплексе с АТ) было достаточно эффективным в снижении уровня провоспалительных и иммуносупрессорных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4 и способствовало достоверному увеличению в крови интерферона  $\gamma$  у всех 85 пациентов. В тоже время, восстановление параметров клеточного и гуморального иммунитета зависело от возраста ребёнка и характера течения ЮРПП – частоты рецидивов.

У детей с ЧРТ схема Ц+ЛФ:1,5 была достоверно лучше схемы Ц в отношении восстановления параметров CD3%, CD4%, CD8abs, CD19abs, CD95%, которые нормализовались у детей обеих возрастных групп. У детей старшей группы дополнительно к указанным параметрам улучшались показатели CD25abs, CD95abs, IgM, IgA.

Т.о., на фоне проводимого лечения по схеме Ц+ЛФ:1,5 происходило «дозревание» иммунологических реакций - они приближались к должным для соответствующего возраста, это и отразилось на отзывчивости к терапии. У детей с РРТ младшей группы при использовании схемы Ц+ЛФ:1,5 улучшались параметры CD3%, CD4%, CD16%, CD8abs, тогда как у детей старшей группы – CD25%, CD25abs, CD95%, CD95abs, CD16%. Это указывает на то, что эффективность АТ зависит не только от характера заболевания, но и от возраста ребёнка.

С увеличением возраста улучшается отзывчивость к иммуномодуляции для CD25, CD95, тогда как CD16 реагируют на лечение одинаково у старших и младших детей. Преимущества схемы Ц+ЛФ:1,5 при РРТ состоит в восстановлении CD8% и CD16% у детей младшей группы и CD16%, CD25%, CD25abs в старшей группе, которое происходило исключительно при использовании этой АТ, тогда как при использовании Ц они достоверно не отличались от данных до лечения.

При ЧРТ достоверные изменения относительно показателя до лечения были для CD16%, CD19%, CD25%, CD95% у детей 1-6 лет и CD8abs, CD25abs, CD95abs, IgA, IgM у детей 6-14 лет, которые отмечались исключительно при использовании схемы Ц+ЛФ, а стандартная АТ терапия циклофероном не приводила к нормализации этих параметров.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

по диссертации на соискание учёной степени доктора философии (PhD) на тему: «Распространённость, клинико-иммунологические аспекты и совершенствование тактики лечения папилломавирусной инфекции в детском возрасте» представлены следующие выводы:

1. В здоровой популяции детей до 14 лет ВПЧ 6, 11, 18, 39, 45, 59, 16, 31, 33, 35, 52, 58, 51, 56 типов отсутствует, что исключает здоровое носительство ВПЧ у детей; у детей с ЮРПП ВПЧ 6 и 11 типов обнаруживается в 100% случаев в мазках из ротоглотки и верифицируется морфологически в ткани удалённых папиллом.

2. Частота встречаемости ЮРПП среди всех заболеваний ЛОР-органов составляет 0,85% у детей до 14 лет.

3. Предрасполагающие факторы риска развития ЮРПП: наличие папилломатоза половых органов у матери (RR=8,6), кондиломы/папилломы кожи и слизистых у матери/отца (RR=73,7), возраст матери старше 25 лет (RR=3,1), недоношенность (RR=2,2), ППНС (RR=1,7), искусственное вскармливание (RR=4,2),  $p < 0,05$ .

4. Факторы, способствующие развитию часторецидивирующего течения ЮРПП: искусственное вскармливание (RR=2,4), аллергия (RR=4,7), возраст 0-3 лет (RR=4,7), балл по анатомическому кластеру шкалы Derkay более 8 (RR=13,3). Иммунологические предпосылки ЧРТ: достоверное увеличение CD25abs, CD95abs, цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4 и снижение CD16%, ИФН- $\beta$  в крови ( $p < 0,05$ ); активация местных пролиферативных процессов в условиях дисрегуляции иммунного ответа, особенно у детей 1-6 лет.

5. При часторецидивирующем течении ЮРПП комбинированное лечение по схеме Ц+ЛФ:1,5 достоверно эффективнее, чем по схеме Ц по восстановлению параметров CD3%, CD4%, CD8abs, CD19abs, CD95% у детей обеих возрастных групп. У детей старшей группы дополнительно к указанным параметрам достоверно улучшались CD25abs, CD95abs, IgM, IgA, указывая на «дозревание» иммунологических реакций, что и отразилось на отзывчивости к терапии.

6. Комбинированное лечение ЮРПП с АТ по схеме индуктор интерфероногенеза + иммуномодулятор лактофлор позволило статистически значимо снизить частоту рецидивов в группе ЧРТ в 1,4 и РРТ - в 1,2 раза; удлинить сроки межрецидивного периода на 30-50% и 65-70% при РРТ и ЧРТ соответственно; снизить показатель распространённости процесса по шкале Derkay.



**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL ON THE BASIS OF SCIENTIFIC  
COUNCIL AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREE OF DOCTOR OF  
SCIENCES 27.06.2017.Tib.30.01 AT TASHKENT MEDICAL ACADEMY**  
**RESEARCH INSTITUTE OF VIROLOGY**  
**TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE**

**SADIROVA SHAKHLO SOBIROVNA**

**PREVALENCE, CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL ASPECTS AND  
THE IMPROVEMENT OF TACTICS OF TREATMENT OF HUMAN  
PAPILLOMAVIRUS INFECTION IN CHILDHOOD**

**14.00.10 – Infectious diseases**  
**14.00.04 – Otorhinolaryngology**

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

**TASHKENT - 2019**

**The subject of doctoral dissertation is registered the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number of № B2018.2.PhD/Tib637.**

The doctoral dissertation has been carried out at Research institute of virology and in Tashkent pediatric medical institute.

The abstract of the dissertation is posted in three (uzbek, russian and english (resume)) languages on the website of the Scientific Council (www.tma.uz) and on the website of «Ziyonet» information and education portal at (www.ziyonet.uz).

**Scientific leader:**

**Musabaev Erkin Isakovich**  
Doctor of medical sciences, professor

**Khasanov Saidakrom Askarovich**  
Doctor of medical sciences, professor

**Official opponents:**

**Ibadova Gulnara Alievna**  
Doctor of medical sciences, professor

**Маткулиев Хайитбой Маткулиевич**  
Doctor of medical sciences, professor

**The leading organization:**

**Samarkand state medical institute**

Defence of the dissertation will be held on «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019, at \_\_\_\_\_ at the meeting of the one time scientific council on the basis of the Scientific Council DSc.27.06.2017.Tib.30.01. at Tashkent Medical Academy (Address: Farobi, 2, Almazar district, 100109 Tashkent. Tel./Fax: (99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru)

Its is possible to review of the doctoral dissertation in the information resource center of the Tashkent Medical Academy (registered under No. \_\_\_\_\_). Address: 100109, Tashkent, Almazar district, Farobi, 2. Tel/fax:(+99871)150-78-14.

Abstract of the dissertation sent out in «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019.

(distribution protocol registryNo \_\_\_\_\_ from «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019).

**L.N. Tuychiyev**

Chairman of one –time scientific council on the basis of scientific council on awarding of academic degrees, doctor of medicine, professor

**N.U. Tadjiyeva**

Chairman of one –time scientific council on the basis of scientific council on awarding of academic degrees, doctor of medicine

**B.M. Tadjiev**

Chairman of scientific seminar under scientific council on award of scientific degrees, doctor of medicine

## INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

**The aim of the research work** is to determine the prevalence of papillomavirus infection in children, improve its clinical and immunological aspects and treatment tactics.

**The object of the research** were 286 children aged 1-14 years, treated in the ENT department of the Tashkent pediatric medical institutes hospital in the period from 2003 to 2011, of which 85 patients with juvenile recurrent respiratory papillomatosis (JRRP) included to the main group and 201 children without JRRP included to the comparison group (n=173) and control groups (n=78).

**The scientific novelty of the research** is to obtain following results:

frequency of occurrence of the juvenile recurrent respiratory papillomatosis within the pathology of the ENT organs were determined, it was 0,85%; screening for the detection of infection of human papilloma virus in children with chronic airway diseases and healthy children showed the absence of human papilloma virus phylogenetic groups of A7, A9, A5, A6;

human papillomavirus in children with juvenile recurrent respiratory papillomatosis is found in 100% of cases;

the most significant risk factors for juvenile recurrent respiratory papillomatosis from the mother/father side such as genital papillomatosis, condyloma/papilloma of the skin and mucous membranes, the age of the mother/father above 25 years have been established;

factors leading to relapse of the disease as feeding of the child with formula, allergies, more than 8 points on the anatomical Derkay cluster were proven;

the effect of human papillomavirus infection to the development of immune-reactivity, immunological features of frequent-recurrent juvenile respiratory papillomatosis and responsiveness to treatment depending from the age were shown;

a clinical effective scheme of adjuvant therapy of juvenile recurrent respiratory papillomatosis in combination with surgical treatment was developed.

**Implementation of research results.** Based on the results of scientific studies on improvement of treatment results JRRP:

the methodical guideline "Immun-correcting therapy for frequent relapsing laryngeal papillomatosis in children" (conclusion of the Ministry of health of the Republic of Uzbekistan № 8N-d/9 of June 12, 2018) was approved. This guideline allowed to study the prevalence of laryngeal papillomatosis in children, the use of complex treatment with immunomodulators cycloferon and lactoflor after surgery;

the results of the study on the prevalence of HPV in children, improving its treatment have been introduced into the practice of health care, including ENT department of the Tashkent pediatric medical institutes hospital and ENT department of 2nd hospital of the Tashkent Medical Academy (conclusion of the Ministry of health of the Republic of Uzbekistan № 8N-d/28 of February 20, 2019). New approaches and developments presented in the guidelines allowed to extend remission by 1.2-1.5 times and reduce the cost of medicines, rehabilitation and care by 25%;

**The structure and volume of the dissertation.** The thesis consists of an introduction, 5 chapters with the of own research, conclusion, conclusions, list of references. The volume is 120 pages.

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

**I бўлим (I часть; part I)**

1. Хасанов С.А., Карабаев Х.Э, Садирова Ш.С. Болалардаги хиқилдоқ папилломатозининг этиологияси, патогенези, клиникаси ва даволашга доир замонавий қарашлар // Ўзбекистон тиббиёт журнали.- Ташкент.- 2008.-№1.- Б.96-99. (14.00.00; №8).

2. Карабаев Х.Э, Садирова Ш.С Болаларда хиқилдоқ папилломатози кечишининг узига хос хусусиятлари // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана.- Ташкент.- 2009.- №3.- С.19-20. (14.00.00; №17).

3. Садирова Ш.С. Комплексный подход к диагностике и лечению папилломатоза гортани у детей // Стоматология.- Ташкент.- 2010.-№ 3-4 С. 250-252. (14.00.00; №12).

4. Sadirova Sh.S. The immune system in rare and frequent relapsing laryngeal papillomatosis in children // European science reiew.-2018.- №7-8.P.151-154. (14.00.00; №19).

**II бўлим (II часть; part II)**

1. Садирова Ш.С. Иммунокорригирующая терапия при часторецидивирующих папилломатозах гортани у детей // Методические рекомендации. Ташкент, 2012.

2. Садирова Ш.С. Состояние иммунной системы при редко и часто рецидивирующих папилломатозах гортани у детей // Врач аспирант. Воронеж.-2012.-№2.3(51).-С.414-420.

3. Sadirova Sh.S., Khasanov S.A. The causal factors of laryngeal papillomatosis in children // Вестник Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева.- Бишкек.-2012.- №3.Т-2.-С.128-131.

4. Садирова Ш.С., Шарипова И.П., Шарапов С.М., Зоитов И.С., Алиева Л.Е., Мусабаев Э.И. Современные подходы к диагностике вируса папилломы человека (ВПЧ) и ее связи с папилломатозом гортани // Кыргызстандын саламатлык сактоосу.-Бишкек.-2018.-№2.-С.96-100.

5. Садирова Ш.С. Клинико-иммунологическая характеристика детей с папилломатозом гортани // VI съезд педиатров Республики Узбекистан. Сборник тезисов. Ташкент, 2009. С.379-380.

6. Садирова Ш.С., Камалов З.С. Состояние клеточного иммунитета при папилломатозе гортани у детей дошкольного возраста // Научно- практическая конференция, посвященная 25-летию Института иммунологии АН РУз. Сборник тезисов. Ташкент, 2010.С.94.

7. Садирова Ш.С., Камалов З.С. Иммунотерапия папилломатоза гортани у детей дошкольного возраста // «Современные аспекты диагностики, лечения и профилактики врожденных и приобретенных патологии в детской оториноларингологии» Сборник тезисов. Ташкент, 2012г. С.12

8. Садирова Ш.С., Камалов З.С. Состояние иммунитета при рецидивирующим папилломатозе гортани у детей школьного возраста // «Национальная модель охраны здоровья матери и ребёнка в Узбекистане: здоровая мать - здоровый ребёнок». Материалы Международного симпозиума. Ташкент, 2011. С.66.

9. Садирова Ш.С., Хасанов С.А. Комплексный подход к лечению папилломатоза гортани у детей // «Национальная модель охраны здоровья матери и ребёнка в Узбекистане: здоровая мать - здоровый ребёнок». Материалы Международного симпозиума. Ташкент, 2011. С.132.

10. Sadirova Sh.S., Musabaev E.I. Effectiveness of Combined Immune therapy of Laryngeal papillomatosis in Children // Annual World Congress of Infection disease. Bangkok, 2018.P.556

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали  
тахририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги  
матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди

Босишга рухсат этилди: 12.12.2019 йил  
Бичими 60x44 <sup>1</sup>/<sub>8</sub>, «Times New Roman»  
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.  
Шартли босма табағи 3. Адади: 100. Буюртма: № 111.

100060, Тошкент, Я. Ғуломов кўчаси, 74.

«TOP IMAGE MEDIA»  
босмахонасида чоп этилди.

