

**РЕСПУБЛИКА ИММУНОЛОГИЯ ИЛМИЙ МАРКАЗИ ВА
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.50.01 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ВИРУСОЛОГИЯ ИЛМИЙ ТЕКШИРИШ ИНСТИТУТИ

ЖЎРАЕВ РИВОЖИДДИН ХОФУЗУЛЛАЕВИЧ

**ЎЗБЕКИСТОНДА РОТАВИРУСЛАРНИНГ МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК
ТАВСИФИ ВА УЛАРНИНГ ДИАРЕЯЛИ КАСАЛЛИКЛАРДА
КЛИНИК-ЭПИДЕМИОЛОГИК АҲАМИЯТИ**

03.00.04 - Микробиология ва вирусология

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

ТОШКЕНТ– 2017

Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации
Contents of the abstract of doctoral (DSc) dissertation

Жўраев Ривожиддин Хофузуллаевич Ўзбекистонда ротавирусларнинг молекуляр-генетик тавсифи ва уларнинг диареяли касалликларда клиник-эпидемиологик аҳамияти....	5
Жураев Ривожиддин Хофузуллаевич Молекулярно-генетическая характеристика ротавирусов и их клинико- эпидемиологическая значимость при диарейных заболеваниях в Узбекистане.....	31
Juraev Rivojiddin Hofuzullaevich Molecular genetic characteristics of rotavirus and their clinical and epidemiological significance in the diarrheal diseases in Uzbekistan.....	59
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of published works.....	63

**РЕСПУБЛИКА ИММУНОЛОГИЯ ИЛМИЙ МАРКАЗИ ВА
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.50.01 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ВИРУСОЛОГИЯ ИЛМИЙ ТЕКШИРИШ ИНСТИТУТИ

ЖЎРАЕВ РИВОЖИДДИН ХОФУЗУЛЛАЕВИЧ

**ЎЗБЕКИСТОНДА РОТАВИРУСЛАРНИНГ МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК
ТАВСИФИ ВА УЛАРНИНГ ДИАРЕЯЛИ КАСАЛЛИКЛАРДА
КЛИНИК-ЭПИДЕМИОЛОГИК АҲАМИЯТИ**

03.00.04 - Микробиология ва вирусология

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

ТОШКЕНТ– 2017

Докторлик (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.1.DSc/Tib19 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Вирусология илмий текшириш институтида бажарилган
Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.immunology.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

**Илмий
маслаҳатчи:**

Мусабаев Эркин Исакович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий
оппонентлар:**

Михайлов Михаил Иванович
тиббиёт фанлари доктори, профессор (Россия)

Нуралиев Некқадам Абдуллаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Мирзаева Мамлакат Айнакуловна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи
ташкilot:**

ФБФБ Россия истеъмолчилар назорати марказий
эпидемиология илмий текшириш институти
(Москва)

Диссертация ҳимояси Республика иммунология илмий маркази ва Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.50.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2017 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100060, Тошкент шаҳри, Я.Ғуломов кўчаси, 74. Тел./факс (99871) 233-08-55, e-mail: immunologiya@qir.ru).

Диссертация билан Республика иммунология илмий марказининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ рақам билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100060, Тошкент шаҳри, Я.Ғуломов кўчаси, 74. Тел./факс (99871) 233-08-55).

Диссертация автореферати 2017 йил «___» _____ куни тарқатилди.
(2017 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Т. У. Арипова
Илмий даражалар берувчи илмий
кенгаш раиси, т.ф.д., профессор

З. С. Камалов
Илмий даражалар берувчи илмий
кенгаш илмий котиби, т.ф.д., профессор

Т.Р. Хегай
Илмий даражалар берувчи илмий
кенгаш қошидаги илмий семинар
раиси, т.ф.д.

КИРИШ (докторлик (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Ошқозон-ичак йўлларининг вирусли касалликлари, айниқса ротавирусли диареялар бугунги кунда дунё миқёсида тиббий-ижтимоий муаммо бўлиб, касалланиш даражаси юқори кўрсаткичларда сақланиб қолмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, ротавирусли диареялар асосан эрта ёшдаги болаларда учраб, ошқозон-ичак йўлларининг ўткир яллиғланиши ва организмнинг сувсизланиши билан кечадиган оғир асоратларга, ҳаттоки ўлимга олиб келиши мумкин. Рўйхатга олинаётган жами ўткир ичак инфекциялари этиологиясининг 30-50 фоизини ротавирусли диареялар ташкил қилади.

Мустақиллик йилларида мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимини тубдан ислоҳ қилиш бўйича аниқ мақсадли кенг миқёсдаги ишлар амалга оширилиб, бу борада аҳолига сифатли тиббий хизмат кўрсатиш бўйича салмоқли натижалар олинди. Амалга оширилган тадбирлар натижасида, жумладан эрта ёшли болаларни ротавирусли диареяларга қарши вакцинациялаш Миллий эмлашлар календар режасига киритилди. Шулар билан бир қаторда соғлиқни сақлаш тизимида бир қатор муаммолар мавжуд эди. Улар орасида ротавирусли диареяларнинг клиник-эпидемиологик ҳолатларини аниқлаш, даволаш ва олдини олиш ҳам муҳимдир. 2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йуналишлари Стратегиясида «оила саломатлигини мустаҳкамлаш, оналик ва болаликни муҳофаза қилиш, оналар ва болаларнинг сифатли тиббий хизматга эришишини кенгайтириш, уларга ихтисослаштирилган ва юқори технологияларга асосланган тиббий ёрдам кўрсатиш, чақалоқлар ва болалар ўлимини камайтириш бўйича комплекс чора-тадбирларни янада амалга ошириш» белгиланган. Бундан келиб чиққан ҳолда аҳоли саломатлигини мустаҳкамлаш ва ўткир ичак инфекциялари касалликлари кўпайишининг олдини олиш, айниқса кичик ёшдаги болаларда кузатиладиган асоратларни камайтириш алоҳида аҳамият касб қилмоқда.

Таъкидлаш лозимки, жаҳон миқёсида, ўткир ичак касалликлари, жумладан кичик ёшдаги болалар орасида ротавирусли диареяларнинг учраши, клиник жиҳатдан оғир даражада кечиши ва беморлар ҳаёт сифатини пасайиши муҳим тиббий ва ижтимоий муаммолардан бирига айланди. РВИ касаллиги спорадик ва маҳаллий гуруҳлар ҳамда оммавий тарзда, айниқса ёш болаларда намоён бўлиши, ушбу касалликка қарши махсус давонинг йўқлиги, ротавируслар турли штаммларининг тарқалишига сабаб бўлмоқда бу эса муаммонинг долзарблигини белгилайди. Республикаимизда қайд қилинаётган ротавирусларнинг эпидемиологияси, молекуляр-генетик тавсифи, клиник кечиши, ташҳиси, профилактикаси бўйича маълумотлар камлиги ушбу касалликни илмий жиҳатдан ўрганишга асос бўлади. Ротавирусли диареяларга эрта ташҳис қўйиш, замонавий вирусологик усулларни амалиётга тадбиқ қилиш, олиб борилаётган профилактика ва эпидемияга қарши кураш чора-тадбирларни такомиллаштириш, шу мақсадда универсал вакциналар яратиш,

мавжуд вакциналарни қўллаш ва мониторинг ўтказиш учун худудларда тарқалган ротавируслар G[P] типларининг антиген таркибини аниқлаш илмий-тадқиқотларнинг устувор йўналиши бўлиб қолмоқда.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2011 йил 28 ноябрдаги 1652-сон Қарори билан тасдиқланган «Соғлиқни сақлаш тизимини ислоҳ қилишни янада чуқурлаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамасининг 2012 йил 29 мартдаги 91-сон қарори «Тиббиёт муассасалари фаолиятини ташкил қилишни такомиллаштириш ва моддий-техник базасини янада мустаҳкамлаш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ва Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПҚ-4947-сон Қарори билан тасдиқланган «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича ҳаракатлар Стратегияси» ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи. Ротавирусларнинг молекуляр-генетик тавсифи ва уларнинг диареяли касалликларда клиник-эпидемиологик аҳамиятини аниқлашга йўналтирилган илмий тадқиқотлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан National Center for Immunizations and Respiratory Disease (АҚШ), Gastroenteritis and Respiratory Viruses Laboratory Branch (АҚШ), Centers for Disease Control and Prevention (АҚШ), Institute of Nutrition (Пеку), Institut Curie and Institut National de la Sante at de la Recherche Medicale (Франция), Department of Medical Microbiology and University of Liverpool (Буюк Британия), GlaxoSmithCline Biologicals (Бельгия), Initiative for Vaccine Research (Швейцария), Regional Office for the Eastern Mediterranean (Миср), Virology Laboratory, National Institute of Hygiene (Мароқаш), The European Rotavirus Network (EuroRotaNet), Пастер номидаги Санкт-Петербург эпидемиология ва микробиология илмий тадқиқот институти (Россия Федерацияси) ва Вирусология илмий текшириш институтида (Ўзбекистон Республикаси) олиб борилмоқда.

Жаҳонда ротавирусли диареяларни даволаш ва олдини олишга йўналтирилган илмий тадқиқотлар юзасидан қатор илмий натижалар олинган: инсонларда ротавирусларнинг А гуруҳи касаллик келтириб чиқариши аниқланган (Pan American Health Organizaton, Gastroenteritis and Respiratory Viruses Laboratory Branch, Centers for Disease Control and Prevention, АҚШ); вирусларнинг ташқи VP4 капсиди (Р серотип) ва VP7 капсиди (G серотип) оксиллари уларнинг асосий антигенлари эканлиги аниқланган (Rollins School of Public Health, Department of Medical Microbiology and University of Liverpool, Буюк Британия); аниқланган ротавирусларнинг турли штаммларига

қўлланилган вакциналар самарадорлигини баҳолаш бўйича ижобий натижалар олинган (GlaxoSmithCline Biologicals, Бельгия; Initiative for Vaccine Research, Швейцария; Regional Office for the Eastern Mediterranean, Миср); Ротавируслар янги штаммларини аниқлаш методологиясида янги праймерлар яратиш такомиллаштирилмоқда (Virology Laboratory, National Institute of Hygiene, Марокаш; Pan American Health Organization, АҚШ).

Бугунги кунда ротавирусларнинг молекуляр-генетик тавсифи ва уларнинг диареяли касалликларда клиник-эпидемиологик ахамиятини аниқлаш, профилактика самарадорлигини ошириш бўйича жаҳон миқёсида қатор, жумладан қуйидаги йўналишларда устувор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда: қўлланилаётган эмлаш амалиётини барча мамлакатларга тадбиқ қилиш; ротавируслар молекуляр-генетик полиморфизмини аниқлаш; турли вакциналар билан эмлангандан кейинги эпидемиологик вазиятни аниқлаш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ҳар йили 100 млн.дан ортиқ 5 ёшгача бўлган болалар ўртасида ротавирусли гастроэнтеритлар рўйхатга олинади. Шундан 2 млн. нафари шифохоналарга ётқизилади ва 600 минг ҳолатда ўлимга сабаб бўлади (Parashar U. D. et al., 2006). Европа давлатларида кенг кўламдаги эпидемиологик текширишлар натижасида ротавирусли гастроэнтеритнинг тасдиқланган битта ҳолати бўйича ўртача ҳаражатлари ҳисобланган: бирламчи тиббий ёрдам кўрсатишга 166-473 евро; фавқулодда ҳолатларга - 334-770 евро; шифохонага - 1525-2101 евро сарф этилган (Giaquinto C. et al., 2007).

Ҳозирги кунда ротавирусли гастроэнтеритлар патогенези етарли даражада ўрганилган, бунда ротавируслар ингичка ичакнинг шиллик қавати хужайраларига таъсири натижасида ўткир ич кетиши билан кузатиладиган эксикоз-токсикоз белгилари юзага келади (Fischer T.K. et al., 2007, Васильев Б.Я. и др. 2000). Ушбу касаллик эпидемиологиясида вирус ташувчилар ва бемор одам касаллик манбаи бўлиб хизмат қилади. Ротавируслар одамга - фекал-орал йўли, шунингдек сув ва озиқ-овқат орқали юқиши исботланган (Estes M.K. et al., 2001. Сергевнин В.И. и др., 2004). Дунё бўйича ротавирусларнинг турли штаммлари тарқалганлиги ва уларнинг молекуляр-генетик хусусиятлари илмий-тадқиқотлар натижасида ўрганилган (Gladstone V.P. et al. 2008, Жираковская Е.В. и др., 2007). Махсус профилактик тадбирлардан ротавирусларга қарши эмлаш болалар орасида диарея касалликларини ҳамда у келтириб чиқарадиган асоратларни камайтиради (Учайкин В.Ф. и др., 2001. Ющук Н.Д. и др., 2006., Podewils L.J. et al., 2005).

Ўзбекистон шароитида ёз фаслида ҳаво ҳароратининг юқори бўлиши, куруқлиги, турли инфекцияларнинг фекал-орал юқиш йўли учун етарли шароит мавжудлиги ва аҳолининг кўп қисмини ёш болалар ташкил қилиши ҳамда улар орасида ўзаро мулоқотнинг юқорилиги ўткир ичак инфекциялари ривожланиши учун қулай шароит яратилиши, шифохоналарга мурожаат қиладиган беморлар сонининг ортишига сабаб бўлади (Асилова М.У. ва муал., 2014, Мадреимов А. 2009). Ўткир ичак инфекциялари болалар иммун

тизимининг, ичак шиллик қавати миробиоценозининг ўзгаришига ҳамда организм учун зарур микроэлементлар ва витаминларнинг камайишига олиб келади. Бактериал инфекциялар эпидемиологияси, клиник кечиши, ташхисоти, даволаш усуллари ва профилактикаси илмий тадқиқотлар орқали етарли ёритилган (Ибадова Г.А. ва муал., 2013).

Ўзбекистон Республикасида ротавирус инфекцияси муаммоси етарлича ёритилмаган. Болалар ва катталарда РВИнинг эпидемиологияси, клиник кечиш характери ва экологик жиҳатлари бўйича бир қанча маълумотлар мавжуд (Асилова М.У. ва муал., 2013, 2014, Ибадова Г.А. ва муал., 2013, 2014, Исмоилов У., 2011, Норбаев И., 2012 ва муал.). Бироқ улар умумлаштирилмаганлиги ротавируслар ҳақида тўлиқ тасаввур ҳосил қилмайди. Ротавируслар молекуляр-генетик тавсифи бўйича маълумотлар йўқ. Шу сабабли ўткир диареяларнинг нотўғри даволанишига, беморларнинг шифохоналарда узоқ қолиб кетишига, оғир асоратларга ва ўлимга олиб келиши мумкин. Шунинг учун Ўзбекистон республикасида ротавирусли инфекцияларнинг тарқалганлигини, уларнинг молекуляр-генетик ва клиник хусусиятларини, кўп учрайдиган гено- ва серотипларини аниқлаш (ротавирусга қарши эмлаш вакциналарнинг турини танлаш учун) муаммоси долзарб ва амалий жиҳатдан жуда муҳим ҳисобланади.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилаётган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Вирусология илмий текшириш институти ҳамда Эпидемиология, микробиология ва юкумли касалликлар илмий текшириш институти режаларига мувофиқ УИТМ 3224-сонли халқаро лойиҳа «Республиканинг турли ҳудудларида диарея касалликлари қўзғатувчиларининг биологик ва микробиологик хусусиятлари таҳлили: назоратни такомиллаштириш» (2004-2007 йй.); Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ва Норвегия жамоат соғлиғини сақлаш институти ўртасида имзоланган меморандум «Назоратдаги аҳоли болаларини гастроэнтерит туфайли тиббий ёрдам учун мурожат қилгани ва уларни ротавирусли гастроэнтерит билан касалхонага ётқизилганлигини баҳолаш таянч протоколлари» (2004-2005 йй.) ва «Ўзбекистонда шифохоналар ичида ротавируслар билан касалланишни фаол назорат қилиш» (2005-2009 йй.) мавзусидаги лойиҳалари асосида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади: Ўзбекистонда учрайдиган ротавирусларнинг молекуляр-генетик хусусиятларини аниқлаш ва уларнинг диареяли касалликларда клиник-эпидемиологик аҳамиятини баҳолашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

республикада ўткир диареяли касалликлар этиологияси ва касалланиш даражасида ротавирус инфекциясининг ўрнини баҳолаш;

турли ҳудудларда РВИнинг эпидемиологик жиҳатлари ва турли ёшларда унинг тарқалиш хусусиятларини аниқлаш;

ротавирусларни гено- ва серотипларини тавсифлаш ва ўткир диареяли беморларда ротавируслар алоҳида генотипларининг учрашини аниқлаш;

ротавирусларнинг турли генотиплари кўзгатадиган ўткир диареяли касалликларнинг клиник тавсифи ва кечиш хусусиятлари аниқлаш;

диареяли касалликлар сабаб бўладиган иқтисодий зарарни баҳолаш ва РВИга қарши вакцинациянинг самарадорлигини асослаш;

ротавирусли диареяларнинг дифференциал ташҳис алгоритмини ишлаб чиқиш.

Тадқиқот объекти сифатида ўткир диареяли 17966 нафар бемор болалар ҳамда 1993-2010 йиллардаги республикада ЎИИ касаллиги этиологик структурасининг эпидемиологик таҳлили олинди.

Тадқиқотнинг предмети болалар нажаси ротавирусларни иммунофермент ва молекуляр-генетик таҳлиллар, вена қони клиник-биохимик таҳлиллар учун олинди.

Тадқиқотнинг усуллари. Скрининг, умумклиник, бактериологик, иммунофермент, молекуляр-генетик ва статистик тадқиқот усуллардан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгиллиги қуйидагилардан иборат:

илк бор Ўзбекистон худудида ротавирус инфекциясининг хусусиятлари ва клиник кечиши аниқланган;

очиқ сув хавзалари ва водопровод тармоқларидаги сув ифлосланишининг умумий ЎИИ ва РВИ билан касалланиш даражаси билан боғлиқлиги аниқланган;

илк бор республикада тарқалган ротавируслар генотиплари типлаштирилган ва молекуляр-генетик хусусиятлари аниқланган;

илк бор сиквенс усулида ротавируслар VP4 ва VP7 оксилларида нуклеотидлар кетма-кетлиги аниқланган;

ротавирус инфекцияси клиник кечиши вирус генотипларига боғлиқлиги аниқланган;

илк бор ротавирусга қарши эмлашнинг иқтисодий самарадорлиги баҳоланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

Ўткир диареяли 5 ёшгача бўлган болаларда ротавирусларни ўз вақтида аниқлаш регидратация ва дезинтоксикация муолажаларини олиб бориш, фақат кўрсатма асосида антибактериал препаратлар қўллаш ҳамда оғир асоратларни олдини олиш имконини яратган;

эрта ёшдаги (0-24 ойлик) болаларда РВИ оғир кечишини олдини олиш мақсадида эмлаш ўтказиш чора-тадбирлари зарурлиги асосланган;

РВИ ни ташҳислаш ва даволаш тактикаси алгоритми яратилганлиги уларнинг шифохонагача бўлган даврда эрта ташҳислаш ва ўткир диареяли беморларни даволашни оптималлаштириш имконини берган;

РВИ келтирадиган иқтисодий зарар ҳисобланган ва унга қарши эмлашнинг самарадорлиги исботланган;

ротавирус генотиплари аниқланган ва уларнинг дунё миқёсидаги вакцина штаммларига ўхшашлиги РВИга қарши маълум вакциналарни қўллаш имконини яратган.

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

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти ротавирусли гастроэнтеритларнинг молекуляр-генетик тавсифи ва уларнинг диареяли касалликларда клиник-эпидемиологик аҳамиятини аниқлаш республикада келажакда чуқур тадқиқотлар олиб бориш учун замин яратган. Молекуляр-генетик тадқиқотлар республикада тарқалган ротавирус штамmlарининг жаҳон миқёсида молекуляр эпидемиологик ўрнини кўрсатган.

Илмий ишнинг амалий аҳамияти Ўзбекистонда ротавирус инфекциясининг клиник кечиши қатор хусусиятларига кўра бактериал диареялардан фарқ қилиши аниқланган, бу РВИга шифохонага қадар ташхислаш ва даволашнинг оптимал вариантыни танлашга замин яратган. Ротавирусли диарея беморларини эмлаш тадбирлари ўлим ҳолатлари ва потенциал ҳаётнинг йўқотилган йиллари кўрсаткичини камайтирган. Республикада Миллий эмлашлар календар режасига болалар ҳаётининг дастлабки 2-3 ойлигидан ротавирус инфекциясига қарши эмлашнинг киритилиши превентив тадбир бўлиб, РВИдан кўриладиган иқтисодий зарар ва хавфни камайтирган.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ўзбекистонда ротавирусларнинг молекуляр-генетик тавсифи ва уларнинг диареяли касалликларда клиник-эпидемиологик аҳамияти бўйича олинган натижалар асосида:

ротавирусларнинг этиологияси, эпидемиологияси, ташхиси, клиникаси, даволаш ва профилактикаси бўйича олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган «Ротавирусли инфекция: этиологияси, эпидемиологияси, ташхиси, клиникаси, даволаш ва профилактикаси» мавзусидаги услубий қўлланмаси ҳамда «Ўткир диареяларнинг этиологияси ва эпидемиологияси» ва «Ўткир диареяли касалларни ташхислаш ва даволаш» мавзусидаги услубий кўрсатмалари тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2015 йил 19 мартдаги 8Н-д/22 маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма ва кўрсатмалар ротавирусли диареяларни эрта ташхислаш, клиник кечишини аниқлаш, молекуляр-генетик ташхислаш асосида вакцинациялаш учун зарур бўлган вакциналарни қўллаш имкониятини яратди;

РВИ ни ташхислаш ва даволаш тактикаси алгоритми, уларнинг шифохонагача бўлган даврда эрта ташхислаш ва ўткир диареяли беморларни даволашни оптималлаштириш чора-тадбирлари бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш тизимида, жумладан Тошкент врачлар

малакасини ошириш институти юқумли касалликлар ва вирусология кафедрасига, Республика санитария эпидемиология нazorати маркази вирусология лабораториясига, Тошкент шаҳар 4-болалар юқумли касалликлар шифохонаси, Бухоро вилоят юқумли касалликлар шифохонаси амалиётига тадбиқ қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2015 йил 19 мартдаги 8Н-д/22 маълумотномаси). Жорий қилинган натижалар бирламчи бўғин шифокорлари томонидан вирусли диареяларни эрта ташхислаш ва даволашни оптималлаштиришда кенг фойдаланилмоқда. Олинган натижалар асосида Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2007 йил 21 сентябрдаги 420-сонли “Ўзбекистон Республикасида ротавирус инфекцияси устидан эпидемиологик назорат ўрнатиш тизимини ташкил этиш тўғрисида” ва 2007 йил 29 декабрдаги 595-сонли “Республикада ўткир диареяли касалликлар профилактикасини такомиллаштириш тўғрисида” буйруқлари чиқарилган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари, жумладан 2 та халқаро ва 9 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 23 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрлар 10 мақола, жумладан 5 таси республика ва 5 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, олти боб, хулоса, амалий тавсиялар, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 185 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

Диссертациянинг «**Ротавирусларнинг эпидемиологияси, клиник кечиши, ташхиси, профилактикаси ва молекуляр-генетик тавсифининг замонавий таҳлили**» деб номланган биринчи бобида адабиётлар шарҳи ёзилган бўлиб, у 3 та кичик боблардан иборат. Унда ЎИИ бўйича замонавий маълумотлар, жумладан ўткир диареялар структурасида ротавирусларнинг ўрни ва роли ҳамда ротавирусли диареяларга ташхис қўйиш усуллари

келтирилган. Ротавирусларнинг тузилиши ва уларнинг молекуляр-генетик тавсифига алоҳида эътибор қаратилган.

Диссертациянинг «**Ретроспектив ва проспектив тадқиқотлар тавсифи ва қўлланилган усуллар**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқотнинг материал ва услублари баён қилинган. Қўйилган мақсадга эришиш ва вазифаларни бажариш мақсадида ретроспектив ва проспектив текширишлар ўтказилди.

Ретроспектив текшириш: Ўзбекистоннинг айрим ҳудудларида ва умуман бутун республикада 1993-2010 йилларда ЎИИ билан касалланиш ва уларнинг этиологик структураси бўйича махсус статистика маълумотларининг эпидемиологик таҳлили; Ўзбекистоннинг айрим ҳудудларида ЎД билан касалланган катталар ва 0 ёшдан 14 ёшгача бўлган болалар фекалияларини ЎИИнинг этиологик структурасини аниқлаш бўйича текшириш натижаларининг таҳлили; Ўзбекистоннинг турли ҳудудлари (Тошкент ш., Қашқадарё, Сурхондарё, Хоразм вилоятлари ва Қорақалпоғистон Республикаси)да ЎИИ билан касалланган 2450 нафар беморни текшириш натижаларининг эпидемиологик таҳлили; РВД ва бактериал ЎДлар (сальмонеллез, бактериал дизентерия, эшерихиоз мисолида) клиник-лаборатор кўрсаткичларининг қиёсий таҳлили. Олинган натижаларни бутун республика миқёсида солиштириш мақсадида пилот вилоятларни танлаш Ўзбекистан Республикаси ҳудуди ҳақидаги максимал репрезентатив тасаввурга асосланди.

Проспектив изланиш: ҳозирги даврда РВИ учрашининг таҳлили (Тошкент шаҳридаги беморлардан 6120 намуна ва Бухоро шаҳридан 9862 намунада); Тошкент ва Бухоро шаҳарларида 101 нафар бемордан ажратиб олинган ротавирусларнинг генотипик таҳлили; Тошкент шаҳридан 40 нафар ва 16 нафар Бухоро шаҳридан ажратиб олинган ротавируслар ПЗР маҳсулотининг филогенетик (сиквенс) таҳлили, ротавируслар генотипига боғлиқ ҳолда 101 нафар беморда РВИнинг клиник кечиш характери таҳлили.

РВИ мавжудлигига текшириш, ЎД билан касалланган беморлар фекалияларини ротавируслар антигенига текшириш йўли билан ўтказилди. Фекалиялар намуналари стерил идишларга йиғилди, музлатилиб Тошкент шаҳрига (ЭМЮКИТИ, вирусология ИТИ) юборилди. Нажас намуналарини текшириш IDEIA™, Dako Cytomation, UK тест системаларини қўллаб ротавируслар антигенларини аниқлаган ҳолда серологик ИФТ усулида ўтказилди. Текшириш намуналари музлатилган ҳолда етказиб берилди. Музлатилган намуналарнинг сақланиш муддати сақлаш муддати бузилмаса 6 ойгача белгиланган.

Ротавирусларни молекуляр-генетик текшириш.

РНКни ажратиш. Намуналар 0,25-0,50 мл ҳажмда йиғилди ва бемор ҳақида маълумот, намуна йиғилган сана ва вақти кўрсатилди.

Олинган РНК қайталама транскрипция билан ўтказиладиган полимераз занжир реакцияси учун қўлланилди (Gentsch JR, et al. 1992; Boom R et al. 1990).

Ажратиб олинган РНК намуналари ҚТ-ПЗРда VP4 ва VP7 генлар генотипини аниқлаш учун ўтказилди.

Ротавирусларни VP4 ва VP7ни кодловчи генлари бўйича типлаш 101 нафар беморда мультиплекс ҚТ-ПЗР усулида ЎзР ССВ Вирусология ИТИ Референс лабораториясида ўтказилди (Gentsch J.R. et al., 1992; Gouvea V. et al., 1989).

ПЗР маҳсулоти (РВИ гени)ни сиквенс қилиш Beckman Coulter Seq 8000 секвенаторда асбобларни қўлланилиши бўйича ва сиквенс қилиш тўпламлари учун кўрсатмаларга асосан ўтказилди. ПЗРда олинган маҳсулот нуклеотидларнинг кетма-кетлиги «Nucleotide-nucleotide BLAST (blastn)» баённомасига асосан NCBI BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast/>) маълумотлар базасига сўров орқали генотипни тасдиқлаш учун қўлланилди. Генетик масофани ҳисоблаш дендрограмма тузиш учун 5-версияли MEGA дастури қўлланилди.

ЎДларнинг бактерия кўзғатувчиларини бактериологик текшириш усулида аниқлаш културал хусусиятларини ўрганиш қабул қилинган умумий микробиологик усулларни қўллаган ҳолда зич электив ва селектив озик муҳитлари (Плоскирев, Эндо, висмут-сульфит агар муҳитлари) ҳамда суюқ озик муҳитлари (озика бульони)да амалга оширилди

РВИда иқтисодий зарарни баҳолаш бир неча кўрсаткичлардан таркиб топган: РВДдан ўлиш, йўқотилган потенциал ҳаёт йиллари (ЙПХЙ), давлат учун иқтисодий зарар ва бемор оиласи учун сарфланадиган ҳаражатлар.

Статистик ишлов маҳсус R (The R Foundation for Statistical Computing) 2.13.2 версиядаги дастурий таъминот асосида ўтказилди (Glantz SA., 1999).

Диссертациянинг **«Ўзбекистонда ротавирусли диареяларнинг эпидемиологик тавсифи»** деб номланган учинчи бобида куйидагилар ёритилган: Текширишнинг биринчи босқичи 1993-2009 йилларда Ўзбекистон Республикасида умуман ОИИ билан касалланиш бўйича статистика маълумотларининг таҳлили бўлди. Таҳлил натижалари Ўзбекистонда ОИИнинг кескин камайиб боришига қарамадан, кўп учрашини кўрсатади.

Маълум бўлдики, ЎИИ бўйича аниқланган ва аниқланмаган этиологияли касалликларда асосий хавфли гуруҳни 2 ёшгача бўлган болалар ташкил қилиб, уларда бугунги кунда бактериал дизентерия кам, вирусли диареялар эса кўп қайд қилинмоқда.

ЎИИ билан касалланиш таҳлили шуни кўрсатадики, таҳлил қилинган даврда касалланиш мавсуми баҳорнинг охиридан бошланиб кузнинг ўрталаригача давом этади. Бу қонуният камроқ фарқлар билан ҳанузгача сақланиб қолмоқда (Гуйчиев Л.Н., 2011; Худайбердыев Я.К ва муал., 2011).

Адабиёт маълумотларига кўра, ЎИИ билан касалланишнинг ортишини ёз-куз фаслларида асосан бактериал инфекциялар, куз-қиш фаслларида эса вирусли диареялар кўтарилиши кузатилади (Рафиев Х.К., 1999).

Биз ЎИИ билан касалланишнинг мавсумийлигини 2010 йилда пилот вилоятларда қиёсий жиҳатдан таҳлил қилдик ва шу аниқландики барча

изланиш ўтказилган ҳудудларда ЎИИ шунга монанд касалланиш даражасининг ўсиши баҳор ва куз фаслларининг ўрталарига тўғри келади.

Шу билан бирга биз Ўзбекистонда ротавирус инфекциясининг эпидемиологик жиҳатларини таҳлил қилдик. Ўзбекистонда РВИнинг эпидемиологик хусусиятларини аниқлаш мақсадида ўткир диареяли беморлар нажасида ротавирус антигенларини аниқлаш учун ИФТ ўтказилди (1 жадвал). Текширув жараёнида текширилган 5996 нафар шахслардан 2032 (33,9%) нафарининг нажасида РВИнинг диагностик титри аниқланди. Бунда текширилган ҳудудларда ротавирус инфекциясининг аниқланиши 28% дан 45% гача бўлган ҳолатда аниқланди.

Текширишнинг кейинги босқичи болаларнинг ёши, мавсумийлик, эпидемиологик анамнез, шаҳар ҳамда қишлоқ аҳолисининг зарарланиш характери ва бошқаларни инобатга олган ҳолда инфекциянинг юқиш даражасига таъсир кўрсатувчи омилларни таҳлил қилишдан иборат бўлди.

Биз Тошкент шаҳри мисолида ЎИИ билан умумий касалланиш (аниқланган ва аниқланмаган этиологияли) кўрсаткичини 2004-2006 йилларда очик сув ҳавзаларидаги сувнинг бактериал ифлосланиши билан солиштирдик. ЎД билан касалланиш кўпинча очик сув манбаларининг мавсумий бактериал зарарланишига боғлиқлиги аниқланди: сувнинг бактериал зарарланиши ЎИИнинг ошишига мос келади, ифлосланишнинг камайиши эса ЎИИ билан касалланиш даражасининг камайишига мос келишини кўрсатди.

1 жадвал

Пилот ҳудудларда текширилган беморлардан ажратиб олинган ЎД кўзгатувчилари (2004-2006 йиллар бўйича ретроспектив таҳлил)

Ажрати олинган кўзгатувчилар	Текшириш ўтказилган ҳудудлар ва текширилган беморлар сони (n=5996)						Жами абс.(%)
	P10	P20	P18	P19	P22	P23	
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	
Ротавируслар	910 (32,6)	342 (28,1)	287 (43,1)	101 (44,7)	178 (33,7)	214 (37,9)	2032 (33,9)
Бактериялар	978 (35,0)	414 (34,0)	210 (31,6)	77 (34,1)	248 (47,0)	199 (35,2)	2126 (35,4)
Кандида туридаги бактериялар	472 (16,9)	234 (19,2)	113 (17,0)	48 (21,2)	94 (17,8)	86 (15,2)	1047 (17,5)
Кўзгатувчи аниқланмади	827 (29,6)	456 (37,5)	189 (28,4)	61 (27,0)	145 (27,5)	202 (35,7)	1880 (31,3)
Жами намуналар	2795	1217	665	226	528	565	5996

Изоҳ: P10 – Тошкент ш., P20 – Бухоро, P18 - Қашқадарё, P19 - Сурхондарё, P22 - Хоразм, P23 - Қорақалпоғистон Республикаси.

Айниқса бу боғлиқлик баҳор-ёз фаслларида кўпроқ кузатилди, куз-қиш фаслларида эса ҳар доим ҳам аниқланмади.

Бироқ, айрим ҳолатларда сувнинг бактериал ифлосланиши ЎИИ билан касалланиш даражасига боғлиқ эмаслиги аниқланди. Шу сабабли биз очик сув манбаларининг ротавирус инфекцияси билан зарарланишини ўргандик, бу текшириш ЎИИ касаллиги кўрсаткичларининг ортишида ротавирус инфекциясининг сув орқали юқиш йўли мавжудлигини кўрсатади.

Шуни ҳисобга олган ҳолда, биз сув манбаларидан олинган 1246 та сув намунасида серологик (ИФТ) текширув ўтказдик. Шундан 816 та намуна очик сув манбаидан, 430 та намуна эса турғун сувдан олинди (2 жадвал).

2 жадвал

2005-2006 йилларда Тошкент шаҳридаги сув манбаларидан олинган намуналарни РВИ мавжудлигига текшириш натижалари

Синама олинган объектларнинг номи	Текширилган синамалар сони	РВИ ижобий синамалар	
		Абс.	% (M ± m)
Очик сув ҳавзалари	816	13	1,5±0,05
Турғун сувлар	430	13	3,2±0,9
Жами	1246	26	2,1±0,02

Вирусологик текширувлар кўрсатдики, ротавируслар очик сув ҳавзалари (13 та) ва турғун сув манбаларидан (13 та) олинган намуналар таҳлилида ҳам аниқланди. Умуман олганда, текширилган сув манбаларининг ифлосланиш даражаси сезиларли бўлмади, аммо кўп синамалар баҳор-ёз ойларида йиғилди. Бу вақтда тик қуёш нури ва ультрабинафша нурлар таъсири кузатилади ва сувнинг зарарсизланишига олиб келади. Барча РВИга олинган 26 ижобий синамадан 22 таси (84,6%) кеч кузда олинган. Бу РВИ билан касалланиш даражасининг куз-қиш фаслида ошиши ифлосланган сув ҳисобига ва сув орқали юқиши боис эканлигини исботлайди.

Биз 157 ичимлик суви синамасида РВИ мавжудлигини таҳлил қилдик. Сувнинг 1 (0,6%) синамасида ротавирус аниқланди. Жуда кам синамада ротавирус аниқланган бўлсада, шунга қарамасдан бу ҳолат инфекцион жараён ривожланишида ҳал қилувчи омил бўлиши мумкин.

Олинган маълумотлар ташқи муҳит объектлари, айнан ЎИИ, жумладан РВИда асосий омиллар ва юқиш йўлларида бири бўлган сув манбалари ротавируслар билан етарлича зарарланганлигидан далолат беради.

Бу текширишнинг кейинги босқичи – Ўзбекистонда РВИ бўлган беморларда касалликнинг мавсумий динамикасини таҳлил қилишга замин яратди.

Олинган натижалар шуни кўрсатдики, РВИ учрашининг 70% куз-қиш фаслларида тўғри келиши инфекциянинг йилнинг айнан совуқ даврида учрайди деган стандарт концепцияга мос келмади. Шу туфайли биз РВИнинг куз-қиш даврларида учрашини (1085 нафар бемор – 53,4%) ва баҳор-ёз даврларида учраши (947 нафар бемор – 46,6%) билан таққосладик. Шу нарса

аниқландики, куз-қиш фаслларида йилнинг иссиқ даврларига нисбатан ротавирусли диареялар нисбатан кўп ($P>0,05$) учрайди. Айрим олимларнинг фикрича ривожланаётган мамлакатларда куз-қиш мавсумийлиги аниқ намоён бўлмайди (Nishio O. et al., 2000; Bahl R. et al., 2005; D'Souza R. M. et al., 2008).

Биз олинган натижаларни таққослаганда кам сонли РВИ асосан – катта ёшдаги беморлар – 5,4% ва 5-14 ёшдаги болалар ташкил қилди – 7,7% ($P<0,05$). РВИ асосан 6-11 ойлик ва 12-23 ойлик болалар гуруҳида учради ($P<0,05$). Адабиётларда келтирилган маълумотларга кўра РВИ кўпинча икки ёшгача бўлган болаларда учрашини инобатга олган ҳолда биз учта ёшдаги гуруҳлар (0-5 ой, 6-11ой, 12-23 ой)да ўтказилган текшириш натижаларини бирлаштирдик ва аниқландики 2 ёшгача бўлган болаларда РВИнинг учраши 3849 нафар ўткир диарея билан оғриган болалардан 1439 (37,4%) нафарни ташкил қилди.

Шундай қилиб, ротавирус инфекцияси болаларда мазкур инфекция аниқланган 2032 ҳолатдан 1923 тасини ташкил қилди (94,6%). Катталарда РВИ болаларга нисбатан камроқ учрайди, бу адабиётлардаги маълумотларга мос келади. Турли ёшдаги гуруҳларда РВИ учрашининг текширилган ҳудудларни инобатга олган ҳолда таҳлили маъмурий ҳудудларга боғлиқ бўлган фарқ етарли даражада эмаслигини кўрсатди.

РВИ бўлган беморлар орасида РВИ учраши бўйича гендер фарқи 5 ёшгача бўлган болалар гуруҳида аниқланди, уларда ўғил болаларда қиз болаларга нисбатан кўп учраши кузатилди ($P<0,05$), ваҳоланки 5-14 ёшдаги болалар ва катталар гуруҳида бундай фарқ аниқланмади ($P>0,05$).

Болалардан фарқли ўлароқ катталарда шифокорларга мурожаат этиш аҳволининг оғирлиги унинг ҳаёти учун хавф туғдиргандагина кузатилган. Катталар одатда амбулатория шароитида даволанмайдилар, ўзини-ўзи даволаш билан шуғулланади.

Кейинги босқичда РВИ билан оғриган беморлар гуруҳларида беморларнинг жинси бўйича фарқ аниқланмади (3-жадвал).

3-жадвал

Текширилган РВИси бўлган беморларнинг ёши ва жинси бўйича тақсимланиши (n=2032).

РВИ бўлган беморларнинг ёши бўйича гуруҳлари (n = абс./ %)	Ротавирус инфекцияси				P (қиз-ўғил)
	Қизлар Абс. (%)		Ўғил болалар Абс. (%)		
0-5 ой (n=253/12,4%)	112	44,3	141	55,7	>0,05
6-11 ой (n=526/25,9%)	211	40,1	315	59,9	<0,05
12-23 ой (n=660/32,5%)	277	42,0	383	58,0	<0,05
24-59 ой (n=328/16,1%)	129	39,3	199	60,7	<0,05
5-14 ой (n=156/7,7%)	79	50,6	77	49,4	>0,05
Катталар (n=109/5,4%)	59	54,1	50	45,9	>0,05
жами (n=2032/100%)	867	42,7	1165	57,3	<0,05

Юқоридан келиб чиққан ҳолда шундай хулосага келиш мумкинки, РВИ асосан 2 ёшгача бўлган болаларда кўпроқ учрайди деган постулат, стационар статистикага асосланган ва аҳволининг оғирлиги бўйича стационарга эрта ёшдаги болалар ётқизилади, чунки уларда одатда касаллик оғир кечади ва шифохонага ётқизилиши талаб қилинади. Каттароқ ёшдаги болаларда касаллик нисбатан енгил кечади, бу ўз навбатида амбулатор шароитида самарали даволаш ўтказишни таъминлайди ва беморлар ДСЭНМда қайд қилинмаслиги мумкин, яъни махсус статистикада рўйхатга олинмайди.

Ротавирус моно-инфекцияси энг кўп тарқалган бўлиб, 43%ни ташкил қилди, микст инфекциялардан ротавирус ва бактериал инфекциялар комбинацияси кўпроқ учради. Номалум этиологияли диареялар ҳам юқори кўрсаткичларни ташкил қилади (40 % дан-70% гача)

Текширув жараёнида РВИ стационарда эшерихиоз билан ётган беморларда 49 ҳолатда (8,4%), амбулатор беморларда эса – 26 ҳолатда (6,5%), сальмонеллез билан - 54 (9,3%) ва 5 (1,3%) ҳолатда, шигеллез билан – 27 (4,7%) ва 3 (0,7%) ҳолатда биргаликда учраши аниқланди.

Диссертациянинг «**Ротавирусли инфекцияларнинг молекуляр-генетик тавсифи**» деб номланган тўртинчи бобда Ўзбекистон Республикасида учрайдиган ротавирусга қарши қўлланиладиган вакцинанинг типини аниқлашга йўналтирилган молекуляр-генетик таҳлил натижалари келтирилган. Ротавирус билан оғриган 101 нафар беморлардан ҚТ-ПЗР мультимплекс усулида VP4 ва VP7ларни кодловчи генлар бўйича типларга ажратиш ўтказилди.

Текширувлар шуни кўрсатдики, Ўзбекистон Республикасида ротавирусларнинг G- ва P-генотиплари ҳамда уларнинг бирга учраши кузатилади.

Жадвал 4.

Ўзбекистон Республикасида Тошкент шаҳри мисолида ротавирус инфекцияси серотипларини ажратиш олиш вариантлари (n=101).

P GENE	G GENE							
	1	2	3	4	9	12	NT	Mixed G1/2
8	45 (44.6%)	5 (5%)	2 (2%)	2 (2%)	0	0	2 (2%)	8 (7.9%)
4	0	16 (15.8%)	0	0	0	0	0	1 (0.9%)
6	1 (0.9%)	2 (2%)	0	0	0	2 (2%)	0	1 (0.9%)
NT	7 (6.9%)	5 (5%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
Mixed	0	0	0	0	0	0	0	0

P-генотип таркибига кирадиган P-серотиплардан P1 – серотип кўп учрайди 64 (63,4%) ҳолатда, P4 серотип 17 (16,8%) ҳолатда аниқланди, P6

серотип 6 (5,9%) ҳолатда аниқланди. 14 (13,9%) ҳолатда Р-серотиплар аниқланмади. Гастроэнтеритлар билан оғриган болаларда G-генотип таркибида G1 серотип кўп учради - 53 (52,5%) ҳолатда, G2 серотип 27 (26,7%) ҳолатда аниқланди. Кам ҳолларда G3 ва G4 серотиплар аниқланди - 3 (2,97%) ҳолатдан ҳамда G12 серотип ҳам кам аниқланди, у фақат 2 (1,98%) ҳолатда аниқланди (4-жадвал).

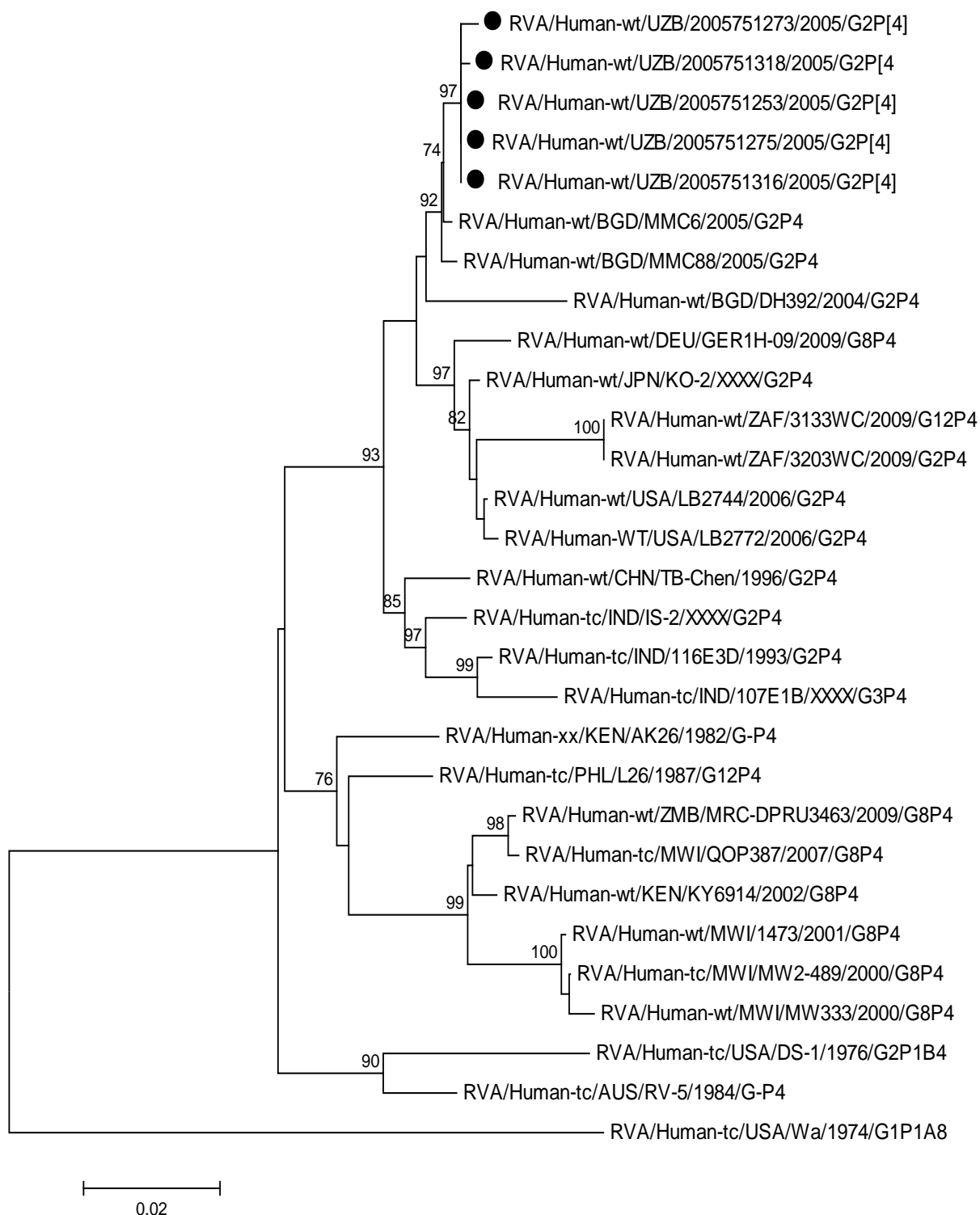
Шундай қилиб, Ўзбекистон Республикасида ротавирус этиологияли гастроэнтерит билан оғриган болаларда ротавирусларнинг Р-генотиплари орасида P1 (63,4%) серотипи кўп аниқланди, G-генотипи орасида эса G1 (52,5%) ва G2 (26,7%) серотиплари аниқланди, бу ротавируслар генотипларининг кўп учрайдиган турлари сифатида адабиётлардаги маълумотларга мос келади.

Сиквенс таҳлил қилиш учун ўзида G1, G2, G3, P[4], P[8] генотипларни сақловчи 21 намуна ажратиб олинди. VP4 P[4] генотипининг нуклеотидлар кетма-кетлигини аниқлаш учун 5 та, P[8] генотипи учун 11 та намуна текширилди. VP7 генотипининг нуклеотидлар кетма-кетлигини аниқлаш учун 5 та, шундан G1 генотип 1 та, G2 генотип 1 та, G3 генотип 3 та намуна текширилди. Таҳлил натижалари бўйича олинган генотип нуклеотидлар кетма-кетлиги GenBank маълумотлар базасини ўзига олган BLAST инфор­мацион биотехнологиялар Миллий марказида сақланаётган ротавируслар генотиплари нуклеотидлар кетма-кетлиги билан қиёсий солиштирилди.

VP4 генининг нуклеотидлар кетма-кетлигини филогенетик таҳлил қилишда 31,3 % ҳолатда P[4]-генотип, 68,7% ҳолатда P[8]-генотип аниқланди. Тадқиқотлар вақтида ротавирусларнинг кенг тарқалган P[4] ва P[8] генотиплари циркуляция қилган. VP7 гени кетма-кетлигининг таҳли­ли G1-генотипи 20%, G2-генотипи 20% ва G3-генотипи 60 % ҳолатда учра­шини кўрсатди. 2004-2005 йилларда циркуляция қилган ротавирус штамларининг популяцияси турлича бўлган. VP4 P[4]-генотипи нуклеотидлар кетма-кетлигининг филогенетик таҳли­ли UZB/2005751253/2005, UZB/2005751273/2005, UZB/2005751318/2005, UZB/2005751275/2005, UZB/2005751316/2005 изолятлари битта гуруҳни ташкил қилишини кўрсатди ва “ММС6” и “ММС88” (Бангладеш) штамларига ўхшаш ҳисобланади (1-расм).

VP4 гени нуклеотидлар кетма-кетлигининг филогенетик таҳли­ли кўрсатадики, бизнинг тадқиқотда ажратиб олинган P[8] генотипининг 11 та изоляти 4 та алоҳида гуруҳни ташкил қилди. Иккита изолят UZB/2005751252/2005, UZB/2005751326/2005 филогенетик жиҳатдан RUS-Nov-04-H508 (Новосибирск) изолятига кўпроқ яқинроқдир. UZB/2005751291/2005 изоляти циркуляция қилаётган Малави штаммига кластерланади. Учта UZB/2005751321/2005 UZB/2005751230/2005, UZB/2005751259/2005 изолятлари “KMR012” штамлари билан гуруҳланади (Жанубий Корея). Бешта изолят UZB/2005751244/2005, UZB/2005751297/2005, UZB/2005751223/2005, UZB/2005751250/2005 ва

UZB/2005751325/2005 Малавида циркуляция қилган штаммлар билан генетик ўхшашдир.



Расм 1. А гуруҳидаги P[4]-генотипли ротавирусларнинг VP4 гени бўйича филогенетик дарахти.

● белгиси остида Ўзбекистонда ажратиб олинган изолятлар келтирилган.

Шундай қилиб, филогенетик таҳлил маълумотлари бўйича 2004-2005 йилларда Ўзбекистонда ротавирусларнинг кенг тарқалган G1, G2, G3, P[4], P[8] генотиплари циркуляция қилган. Циркуляция қилаётган ротавируслар

филогенетик таҳлилини ўрганиш янги реассортантларни аниқлашда ва ротавирусларнинг махсус вакцинасини танлашда муҳим аҳамият касб этади.

Диссертациянинг «**Ротавирусли диареяларнинг клиник кечиши**» деб номланган бешинчи бобда Ўзбекистонда РВИнинг хусусиятларини аниқлаш учун ротавирусли ва бактериал диареялар клиник кечишининг қиёсий таҳлили келтирилган.

Шу сабабли, РВД кўп ҳолларда эрта ёшдаги болаларда ривожланишини эътиборга олиб, биз фақат 3 ёшгача (0-36 ой) бўлган болаларни текширув гуруҳларига киритдик. Шу ёшдаги болаларда РВДнинг клиник кечиш характерини сальмонеллез, дизентерия ва эшерихиоз каби бактериал диареялар билан таққосладик.

Кўйилган вазифани ечимини топиш учун 435 бемор текширувга жалб этилди, уларда диарея сабаблари текширув жараёнида ўрганилди. Шулардан 122 (28,0%) ҳолатда - моно РВИ, 118 болада (27,1%) – сальмонеллез билан, 76 болада (17,5%) – шигеллез билан, 119 беморда (27,3%) – эшерихиоз билан ўрганилди. Барча беморлар 2004-2006 йилларда Тошкент шаҳридаги юқумли касалликлар клиникаларида стационар шароитида даволанишда бўлган.

Беморларнинг ёши бўйича таҳлил ўтказилди, текширувга фақат 3 ёшгача бўлган болалар киритилган бўлишига қарамай, мазкур ёшдаги болалар гуруҳи ичида беморлар қуйидагича тақсимланди: 0-5 ой – 61 бемор (14,0%), 6-11 ой – 113 бола (26,0%), 12-23 ой – 140 бола (32,2%), 24-36 ой – 121 бола (27,8%). Биз ушбу ёш гуруҳларида ЎИИ турли этиологияси билан кўпроқ зарарланган болалар ёшини таҳлил қилдик. Маълум бўлишича, РВИда 6 ойдан 23 ойгача бўлган болалар кўпроқ касалланади.

Беморларнинг жинси ва ЎИИ этиологияси бўйича таҳлил қилинганда унчалик катта фарқ аниқланмади. ЎД этиологияси турлича бўлишига қарамасдан қиз болалар ўғил болаларга нисбатан кам касалланади ($P>0,05$). Стационарга ётқизиладиган болаларнинг яшаш жойлари бўйича таҳлил олиб борилганда шаҳар аҳолиси қишлоқда яшовчилардан кўпроқ касалланиши аниқланди ($P<0,05$). Бу текшириш ўтказилган ҳудудларга боғлиқ бўлиши мумкин (Тошкент ва Бухоро шаҳридаги беморлар). Лекин, кўзгатувчининг тури бўйича шаҳар ва қишлоқда яшовчилар орасида фарқ аниқланмади.

Кейинчалик биз касалликнинг ривожланиш анамнезини таҳлил қилдик.

Аниқландики, беморларнинг шифохонага ётқизилиш муддатида ЎИИнинг этиологияси бўйича фарқ аниқланди. Касаллик ривожланишининг эрта босқичларида беморлар РВИ ва сальмонеллез билан стационарга ётқизилиши таҳлил қилинганда, РВИ билан болалар касалликнинг 1-2 кунлари сальмонеллезга нисбатан деярли 2 марта кўп ётқизилган ($P<0,05$) (мувофиқ равишда 66,4% ва 36,4%). Бу РВИнинг болаларда кучли дегидратация ҳолатлари ва тез ривожланиши билан боғлиқ бўлиши мумкин. Бу ҳолат ушбу гуруҳ беморларда касалликнинг эрта даврларида аниқланди.

Сальмонеллез билан оғриган кўпгина болаларда касалликнинг 3-4 кунларида интоксикация аломатлари кучли ривожланганда (61,0%) шифохонага ётқизилган. Шигеллез ва эшерихиоз билан оғриган болаларда

шифохонага ётқизиш муддати асосан касалликнинг 3-5 кунига тўғри келди. Ҳатто стационарга кеч мурожаат қилинган ҳолатлари ҳам қайд этилган.

Касалликнинг айрим бошланғич белгилари ва шифохонага ётқизилганда беморларнинг шикоятлари бўйича ҳам таҳлил ўтказдик.

Моно-РВИ билан оғриган болалар учун тана ҳароратининг кўтарилиши 50,0% ҳолларда характерли белги бўлиб ҳисобланмаслиги аниқланди. РВИ бўлган беморларда тана ҳароратининг ошиши кузатилганда РВИ бўлган беморларда бу кўрсаткич субфебрил даражадан ошмади (43,4%). 6,6% ҳоллардагина қисқа муддатли фебрил ҳарорат аниқланди.

Шу билан бирга бактериал диарея билан оғриган беморларда касаллик кўпинча тана ҳароратининг кўтарилиши билан кечди. Сальмонеллез билан касалланган болаларда ҳарорат кўтарилиши фебрил ҳатто гектик даражада кузатилди ва узоқ вақт сақланиб турди.

Шигеллез ва эшерихиоз билан касалланган болаларда қусиш касалликнинг кўп учрайдиган белгиси бўлмади, РВИ ва сальмонеллез билан касалланган болаларда гастрит кўринишлари кўпроқ учради, бу эса беморларда кўп қусиш билан намоён бўлди. Шунини таъкидлаш зарурки, РВИ бўлган болаларда нафақат бир марта ёки қайта қусиш аниқланди, балки кўп марта қусиш кузатилди, бу ўз навбатида тез ва кучайиб борувчи дегидратация ривожланишига сабаб бўлди.

Дегидратация даражаси ЎД билан оғриган беморларда ич кетишлар сони ва нажас характери билан ҳам белгиланди. РВИ билан касалланган беморларда нажас сувсимон характерга эга бўлди ва кўп марта кузатилди, бу эса оғир (В) ва жуда оғир (С) дегидратацияга сабаб бўлди: мувофиқ равишда 40,2% ва 18,8% болаларда. Айрим ҳолларда РВИ бўлган болаларда касалликнинг бошланишида ич кетиши нажас шаклида бўлиб, кейинчалик сувсимон тус олди.

Сувсизланиш даражаси (В ва С даражаси) сальмонеллез билан касалланган болаларда аниқланди: 39,0% ҳолларда (мувофиқ равишда 27,1% ва 11,9%).

Шигеллез ва эшерихиоз билан касалланган болаларда дегидратация РВИ ва сальмонеллез билан касалланган беморларга нисбатан кам ривожланган ҳолда кузатилди. Шигеллез билан оғриган беморларда оғир даражадаги дегидратация битта ҳолатда ҳам аниқланмади, эшерихиоз билан оғриган беморларда сувсизланишнинг бундай кўриниши фақат 4,2% ҳоллардагина аниқланди. Бу гуруҳдаги беморлар учун сувсизланиш 3,0%гача бўлиши характерли бўлди, бу А даражадаги дегидратацияга мос келади.

Юқорида келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, РВДда касалликнинг тез ривожланиши, тез ва оғир даражада сувсизланиш асосий омиллардан бўлиб хизмат қилади, бу ўз навбатида тиббий ёрдам кўрсатилмаса ёки ноадекват ёрдам кўрсатилса беморларнинг ўлимига олиб келиши мумкин. Шунини ҳам эътиборга олиш зарурки, РВИ бўлган беморлар учун дегидратациянинг гипотоник типи (54,1%) характерлидир, бу мия ва ўпка тўқимаси шишининг тез ривожланиши, буйракда қон айланишининг

бузилиши ва бошқалар ҳаёт билан мос бўлмаган организмда қайтмас ўзгаришларга олиб келадиган гомеостаз бузилишининг оғир кўриниши каби асоратларга олиб келади.

ЎДнинг этиологик структурасида ротавируслар улушининг ортиб бориши туфайли ЎИИда асоратларнинг характерида РВИ зарарлашига хос бўлган ўзгаришлар гемолитик-уремик синдром, ЎБЕ ва бошқа асоратлар кузатилиш эҳтимоли мумкин. Шу сабабли амалиёт шифокорлари эрта ёшдаги болаларга РВИ ривожланиши мумкин бўлган ва РВИга хос бўлган асоратлар ривожланиши бўйича хавfli гуруҳ сифатида эътибор беришлари лозим. Беморларнинг анамнези ва касалликнинг клиник кўринишларидан келиб чиққан ҳолда биз РВИга хос бўлган қатор кўрсаткичларни ажратдик:

- Болаларнинг характерли ёши 6-24 ой.
- Касалликнинг бошланишида катарал кўринишлар
- Қайта ва кўп марта кузатиладиган қусиш
- Кўп (қунига 5 мартадан ортиқ) сувсимон ич кетиши
- Дегидратациянинг тез ривожланиши
- Нормал тана ҳарорати ёки субфебрилитет
- Териде пастоз белгилар билан кечадиган гипотоник дегидратация
- Гемолитик-уремик синдром

Текширишнинг кейинги босқичи болаларни ЎИИ билан стационарга ётқизилганида стандарт текшириш процедураси ҳисобланган қатор лаборатория кўрсаткичлари: гемограмма, копрограмма, қоннинг биокимёвий таҳлилини ўрганишдан иборат бўлди.

Гемограмма таҳлили шуни кўрсатдики, болаларда ЎИИнинг этиологиясига боғлиқ равишда гемограммада ўзгаришлар аниқланди. РВИ билан оғриган болаларда бактериал диареялар билан касалланган болалардаги фаол яллиғланиш белгилари: лейкоцитоз, нейтрофиллез, таёқчасимон бурилиш, ЭЧТнинг ошишидан фарқли ўлароқ лейкопения, нисбий лимфоцитоз, меъерий ёки ЭЧТнинг меъерда бўлиши ёки пасайиши аниқланди. Шуни таъкидлаш зарурки, кўпчилик болаларда у ёки бу даражада камқонлик аниқланди, бу айниқса шигеллез билан оғриган болаларда кўпроқ кузатилди ($P < 0,05$). Бу болаларда йўғон ичакнинг яллиғланиши билан боғлиқ бўлиши мумкин ва у 25,0% ҳолларда гемоколит билан намоён бўлди.

Копрограммани текшириш натижалари шуни кўрсатадики, РВИ бўлган болалар учун шиллик аралаш ва лейкоцитлар билан ўтадиган қўнғир ёки сариқ-қўнғир рангда сувсимон ич кетиши характерли бўлди. Сальмонеллезда ич кетиши нажас характерида бўлиб, шиллик аралаш кўпиксимон, бадбўй ҳидли, яшил, қўнғир ва балчиқ рангида аниқланди. Эшерихиоз билан оғриган беморларда нажас сариқ, қўнғир ва яшил тусда бўлиб, бадбўй ҳидли ва шиллик ҳамда кўп миқдорда лейкоцитлар аралашгани аниқланди. Шигеллезда нажас кам миқдорда ва кўпинча қўнғир рангда кўп миқдорда шиллик, қон ва йиринг аралаш ректал копламалар тарзида бўлди.

Турли келиб чиқишга эга бўлган диареяларда биокимёвий таҳлиллар натижалари деярли фарқланмади. РВИ бўлган беморларда ҳам ва бактериал

диареялар билан оғриган беморларда ҳам умумий оқсилнинг камайиши, электролит алмашинувининг бузилиши айниқса РВИ ва сальмонеллез билан оғриган беморларда кўпроқ аниқланди.

Қонда мочевина ва креатинин миқдори меъёрнинг юқори чегарасига тўғри келди ёки гемолитик-уремик синдроми бўлган болаларда озрок кўтарилган тарзда аниқланди.

ЎИИ билан оғриган беморларда кўрсаткичларини лаборатория таҳлилларилан келиб чиққан ҳолда беморлар стационарга мурожаат қилган вақтларида ИФА ва бактериологик текширув ўтказилгунига қадар касалликнинг эрта босқичларида дифференциал ташҳис қўйиш мақсадида биз РВИ ва бактериал инфекцияга хос бўлган қатор лаборатория кўрсаткичларини ажратди.

РВИ ташҳисда илгари кўрсатилган клиник-анамнестик маълумотларга лейкопения, нисбий лимфоцитоз, ЭЧТнинг меъёрдаги ёки паст бўлиши каби кўрсаткичларни қўшиш зарур.

Шундай қилиб, РВИнинг бактериал диареялардан фарқли равишда қатор клиник-лаборатория хусусиятлари аниқланди. Буларнинг аниқланиши амалиётдаги шифокорлар учун эрта ёшдаги болаларда адекват терапия ўтказиш мақсадида турли диареяларнинг эрта босқичида ташҳис қўйишда фойдадан ҳоли эмас. Текширишнинг кейинги босқичи РВИнинг ротавируслар генотипларига боғлиқ равишда клиник кечишини таҳлил қилишдан иборат бўлди.

Юқорида кўрсатилганидек Ўзбекистонда ротавирусларнинг турли G- ва P-генотиплари, ҳамда уларнинг бирга учраши аниқланди. РВИнинг клиник кечиш характерини ротавирус генотипларига боғлиқ равишда фарқини аниқлаш мақсадида таҳлил қилдик (9-жадвал).

Биз РВИ билан оғриган 101 нафар болани ротавирус генотипини эътиборга олган ҳолда гуруҳларга ажратдик: P1 – 64 нафар бемор, P4 – 17 нафар бемор, P6 – 6 нафар бемор ва P0 – 14 нафар P генотипи аниқланмаган бола.

Касаллик ривожланиши ва клиник белгиларнинг таҳлили барча қиёсий гуруҳдаги болаларда ўхшаш натижалар аниқланганлигини кўрсатади. Барча болаларда жинси ва ёши бўйича фарқ аниқланмади ($P < 0,05$). Кўп ҳолларда болаларда касаллик катарал белгилардан бошланди, бу РВИ билан оғриган болаларнинг профил бўлмаган соматик шифохоналарга ётқизилиши, ҳамда РВИ бўлган болаларнинг ротавирус генотипларидан қатъий назар ноадекват даволанишларига сабаб бўлган.

Ротавирус генотипига боғлиқ бўлмаган ҳолда касаллик барча ҳолларда ўткир, қайта қусиш, ич кетиши билан бошланган. Ич кетиши дастлаб 5-7 мартагача суюқ нажас шаклида бўлса, 2 куннинг охирига бориб 12-15 мартагача бўлиб, сувсимон тус олган. Тана ҳароратининг кўтарилиши фақат 36,6% - 37 нафар беморда кузатилди ва асосан субфебрил даражагача аниқланди. Гипертермиянинг ротавируслар генотипларига боғлиқлиги аниқланмади ($P > 0,05$). Жами беморлар ротавирус генотипига боғлиқ бўлмаган

холда стационарга кўпинча касалликнинг биринчи-иккинчи кунлари кўп марта қусиш ва ич кетиши билан намоён бўлган кучли эксикоз ҳолатлари билан ётқизилди. Сувсизланиш даражаси билан ротавирус генотиплари орасида боғлиқлик аниқланмади.

Қоринда оғриқ 72 нафар бемор (71,3%) да аниқланди, оғриқ асосан киндик атрофида кузатилди ва спастик характерга эга бўлди. Текширилган беморларда қоринда кузатилган оғриқнинг характери, жойлашуви ва давомийлиги бўйича ҳам ротавирус генотипига боғлиқлиги аниқланмади.

РВИ бўлган болаларда вируснинг генотипига боғлиқ бўлмаган ҳолда гемолитик-уремик синдром, юрак-қон томирлар тизимининг етишмовчилиги, нейротоксикоз ва бошқалар каби асоратлар аниқланди. Бу асоратларнинг учраши ротавирус генотипига боғлиқ бўлмади ва Р-генотипнинг ҳар бир вариантга ўхшаш ҳолда аниқланди ($P > 0,05$).

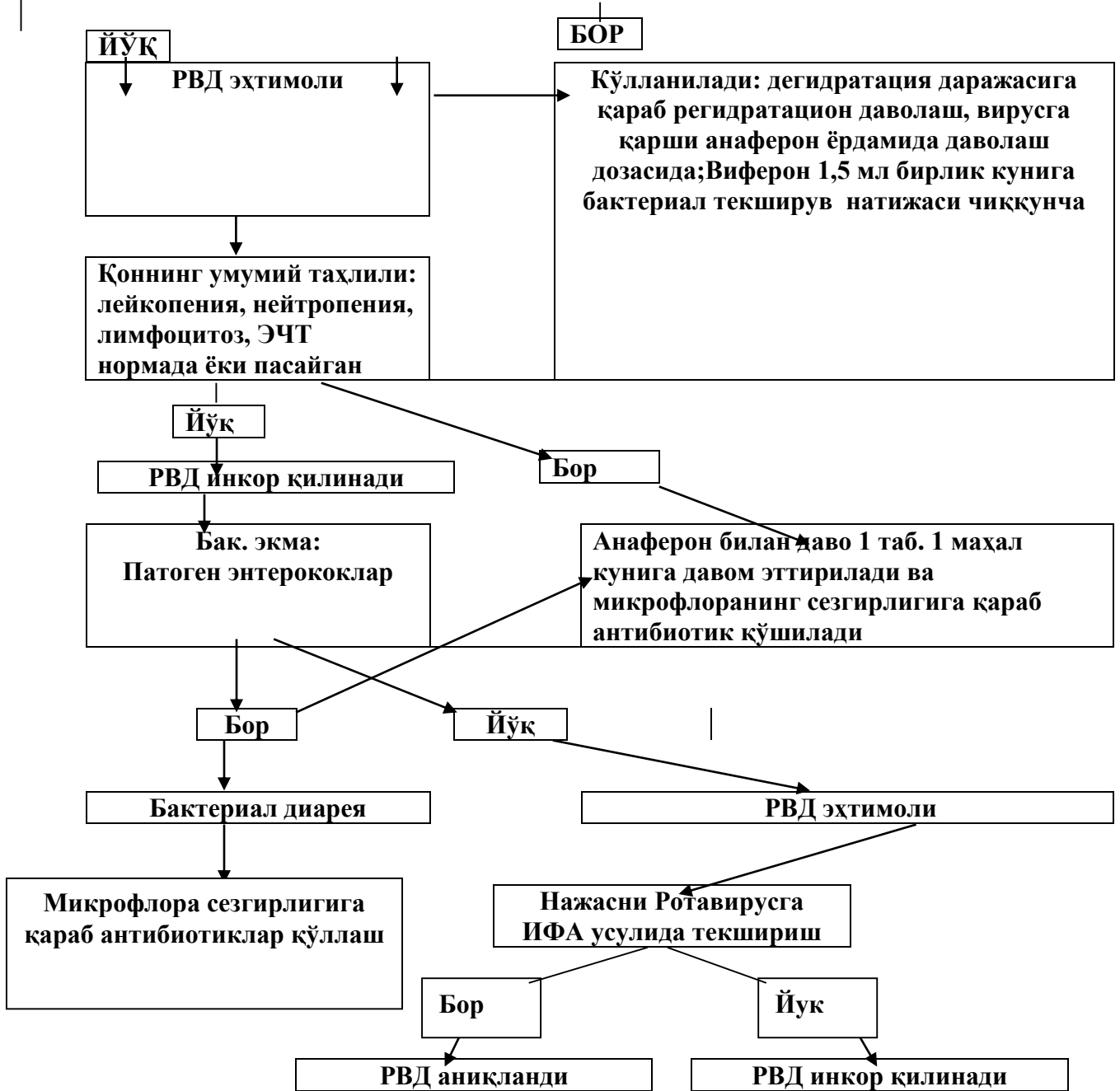
Кейинчалик биз ротавирусларнинг турли вариантдаги генотиплари аниқланган болаларнинг лаборатория кўрсаткичларини солиштирдик. Шу аниқландики, жами беморларда ротавирус генотипларига боғлиқ бўлмаган ҳолда гемограмма кўрсаткичларининг ўхшашлиги аниқланди ($P > 0,05$), булар юқорида ҳам кўрсатиб ўтилган: лейкопения, нисбий лимфоцитоз, ЭЧТнинг меъёрда бўлиши ёки пасайиши, камқонлик. Гуруҳлардаги болаларда биокимёвий тестлар ҳам катта фарқ қилмади ($P > 0,05$).

Бактериал ва ротавирусли диареяларнинг дифференциал-ташҳис жадвали

Бактериал диареялар	Ротавирусли диареялар
▪ Гипертермия	▪ Тана ҳарораи кўпинча меъёрда ёки субфебрилитет
▪ жараённинг жойлашувини инобатга олган ҳолда қоринда оғриқ	▪ Киндик атрофида оғриқ
▪ Болалар ёши, кўпинча 2 ёшгача	▪ Одатда 2 ёшгача бўлган болалар
▪ Кўнгил айланиши кам ҳолларда, қусиш кам ҳолларда	▪ Кўнгил айланиши, қусиш
▪ Стулнинг нажассимон характери	▪ Нажас тез ва суюқ
▪ Оғир эксикоз кам ҳолларда ривожланади	▪ Оғир дегидратация ва унинг тез ривожланиши
▪ Кучли интоксикация	▪ Интоксикация кам ривожланган
▪ Ёз мавсумийлиги	▪ Куз-қиш мавсуми
▪ Лейкоцитоз, нейтрофилез	▪ Лейкопения, нейтропения
▪ ЭЧТнинг тезлашиши	▪ ЭЧТ меъёрда ёки камайган
▪ Лимфопения	▪ Нисбий лимфоцитоз

Ротавирусли диареялар (РВД) диагностикаси ва даволаш учун ёндошиш алгоритми

Клиник – анамнестик маълумотлар – 3-5 кўрсаткичлар: беморнинг ёши 3 ёшгача, куз-қиш мавсуми, 24 соат ичида ичнинг 3 ва ундан кўп суюқ, сувсимон кетиши, қорин соҳасида оғриқ, қусиш, тана ҳароратининг кўтарилиши, катарал белгилар



Кейин биз юқорида келтирилган барча кўрсаткичларни РВИ билан оғриган болаларда G-генотип бўйича таҳлил қилдик. Шу сабабли беморлар куйидаги гуруҳларга тақсимланди: G1 гуруҳи – 53 бемор, G2 гуруҳи - 27 бемор, G3 ва G4 гуруҳлари – ҳар гуруҳда 3 бемордан ва G12 генотип аниқланган болалар – 2 бемор. G3, G4 ва G12 гуруҳларда беморларнинг камлиги боис уларни солиштириш мақсадга мувофиқ эмас эди ва таҳлил G1 ва G2 гуруҳдаги болаларда ўтказилди.

Анамнез ва касалликнинг клиник белгилари бўйича маълумотлар қиёсий гуруҳлардаги болалар орасида фарқлар йўқлигини кўрсатди ва аниқланган симптомлар РВИ учун характерли бўлди. Ротавирусларнинг G – генотиби бўйича ҳам айрим лаборатория кўрсаткичларида ишонарли фарқ аниқланмади, натижаларнинг P – генотип натижаларига ўхшашлиги аниқланди ($P>0,05$).

Шундай қилиб, анамнез, клиник кечиш, лаборатория тестлари бўйича маълумотлар таҳлили шуни кўрсатадики, бизнинг ҳудудимизда беморларда ротавирусларнинг P- генотиби ҳам, G – генотиби ҳам РВДлари кечишининг юқорида келтирилган кўрсаткичларига таъсир қилмайди.

Олинган натижалар РВИда вирус генотиби прогностик аҳамиятга эга эмаслигини кўрсатадиган ва беморларни клиник олиб боришда аҳамият касб этмаслиги тўғрисидаги адабиётлардаги маълумотларга мос келади. Бизнинг ҳудудда ҳам РВИга қарши профилактика мақсадида вакцина ишлаб чиқишдагина муҳим роль ўйнаши мумкин.

Олинган натижалар асосида ҳамда халқаро қўлланмаларни ҳисобга олган ҳолда Ўзбекистон Республикасида болаларда ротавирусли диареяларни ташҳислаш ва қиёсий ташҳислаш алгоритми ишлаб чиқилди.

Дисертациянинг «**Ротавирусли гастроэнтеритнинг иқтисодий зарари**» деб номланган олтинчи бобида ҳар йили РВИ сабаб бўладиган иқтисодий зарарни таҳлил қилдик. Ротавирус инфекциясининг зарари бир неча кўрсаткичлардан, жумладан РВДдан ўлим ҳоллари, йўқотилган потенциал ҳаёт йиллар кўрсаткичлари (ЙПХЙ), давлат учун иқтисодий зарар (беморни шифохонага ётқизилганидаги ҳаражатлар, стандарт текшириш муолажалари, беморнинг овқатланиши, парвариш қилувчиларни текшириш ва сақлаш, беморни даволаш, тиббиёт ходимларига ойлик маош ва бошқалар) ҳамда бемор оиласининг ҳаражатлари (беморни ташиш, шифохонадалигида ташриф буюриш, парвариш қилувчининг меҳнатга лаёқатсизлиги кунлари, бемор ва парвариш қилувчининг қўшимча овқатланиши, ДПМда бюджетдан ташқари қўшимча ташхис ва даволаш тadbирлари) ва бошқалардан иборат (Podewils L. J. et al., 2005).

Иқтисодий таҳлил учун беморларни танлаш моно РВИ мавжудлигига скрининг-текшириш асосида ЎД билан оғриган 1-59 ойлик 716 нафар болада ўтказилди, 2004 йилнинг ёз-куз фаслларида Тошкент ва Бухоро шаҳарларининг юқумли касалликлар шифохоналарига ётқизилган беморларда ўтказилди. Барча беморлар ЎД этиологиясини аниқлаш учун (бактериологик ва серологик усуллар асосида) текширувдан ўтказилди. РВИ 196 нафар болада аниқланди – 27,4%. Иқтисодий текширувга 84 нафар бола ва уларнинг оиласидаги ҳаражатлар бўйича маълумотлар киритилди. Ўткир диарея бошланганидан 7 кун ўтгач шифохонага ётқизилганлиги қабул бўлимида

аниқланган болалар текшириш мезонларига мос келди. Ёзма инфор­мацион розилик уларни текширувгача бўлган вақтда бу болаларнинг ота-оналари ёки боқувчиларидан олинди.

Барча ҳаражатлар сўмларда ҳисобланди ва Ўзбекистон Республикаси Миллий Банкнинг 2004 йил ҳолатига АҚШ долларининг курси бўйича конвертацияси (1 АҚШ доллари 1020 сўмга тенг) қийматидан ҳисоблаб чиқилди.

Касаллик ва ротавирусли диареянинг иқтисодий зарарини баҳолаш учун биз РВИ билан шифохонага ётқизилишлар ва ўлим сонини ҳисоблаш моделини ишлаб чиқдик, уларда 2004 йил бўйича вакцинация ўтказилмади. Шифохонага ётқизилганлар сони ўткир диарея билан ётқизилган 5 ёшгача бўлган болалар сонини 27,4% ротавируслар сабаб бўлган (716 текширилган бемордан 196 нафар бемор – 27,4%) диареялар улушига кўпайтириш орқали ҳисоблаб чиқилди. РВИдан ўлим ҳоллари ўлим натижаларини халқаро ҳисоботлар бўйича башоратлаш ва мамлакатимиз томонидан ЖССТга тақдим қилинган миллий маълумотлар кўрсаткичларидан фойдаланган ҳолда баҳоладик. Биз диареялардан умумий ўлим ҳолатларининг сонини аниқлаш учун паст киримга эга бўлган мамлакатлар учун диареялар натижасида 5 ёшгача бўлган 17% болалар ўлими улуши кўрсаткичидан фойдаландик (Parashar U.D. et.al., 2003).

РВИга қарши вакцинация дастурини касаллик зарари бўйича баҳолаш учун биз вакцинациянинг самарадорлик кўрсаткичлари ва вакцинация қилинганларни ёшига боғлиқ равишда камраб олиш кўрсаткичларидан фойдаландик. Шифохонага ётқизишлар профилактикаси ва РВДдан ўлим ҳоллари бўйича вакцинациянинг самарадорлиги 93% даражасида клиник текширувлар натижалари асосида шу статусдаги бошқа давлатлар мисолида аниқланди (De Vos B. et. al., 2004), бунда РВИга қарши вакцинация самарадорлиги ўртача 93% баҳоланди.

Вакцинациясиз, ротавирус инфекцияси ҳар йили 5 ёшгача бўлган 5268 боланинг шифохонага ётқизилишига сабаб бўлади. Имму­нлаш дастури бу ётқизилишларнинг 91%ни олдини олиш мумкин, бу эса 373518 АҚШ долларини тежаш имконини беради. Вакцинация дастурининг самарадорлиги ўлим ҳоллари даражасига ҳам боғлиқ, шу билан бирга вакцинанинг баҳоси ва унинг самарадорлигига ҳам боғлиқ.

Вакцинация ёрдамида йил давомида 350 дан 1150 гача ўлим ҳолларини олдини олиш мумкин.

Чоп этилган маълумотларнинг камлиги боис, ротавирус иммунизациясига сарфланадиган ҳаражатлар кам бўлади деб тахмин

қилинганди. Агар янги вакцинани киритилиши учун қўшимча ресурслар талаб қилинса дастур қиймати янада юқори бўлади.

Шу сабабли биз ўз илмий изланишларимиз натижаларини таҳлил қилишни лозим топдик.

ССВ ЭМЮКИТИ “Ичак инфекциялари” лабораториясининг бир гуруҳ илмий ходимлари билан биргаликда ЎДнинг этиологик структурасида 2004 йилдан 2010 йилларгача бўлган даврда динамикада РВИнинг учраш частотаси бўйича қиёсий таҳлил ўтказдик.

ССВ ЭМЮКИТИ клиникасида эрта ёшдаги болалар (0-36 ойлик) орасида 2004-2006 йилларда ЎД структурасида РВИнинг частотаси бўйича ўтказилган таҳлил кўрсатадики, мазкур категориядаги болалар орасида мазкур инфекция билан касалланиш даражаси 146 нафар ЎД билан оғриган болалар орасида 62 бемор РВИ бола ташкил қилди (42,5%).

2007-2008 йилларда ЎД билан оғриган беморларда 92 нажас намуналари ротавирус антигени мавжудлигига ИФА усулида текширилди. 49 (53,3%) намуналарда ротавирус антигени аниқланди.

2009-2010 йиллардаги шунга ўхшаш текширишлар шуни кўрсатадики, ЎД билан касалланган 130 боладан 73 (56,1%) болада уларнинг нажасидан ротавируслар антигенлари аниқланди.

Келтирилган маълумотлардан келиб чиқан ҳолда кўринадикки, РВИ даражаси ўсишга мойил, бу эса муаммони янада долзарб қилади. Шу сабабли Ўзбекистонда ротавирус диареясига қарши вакцинациянинг киритилиши ЎД билан касалланиш даражаси ва у билан боғлиқ бўлган ҳаражатларни соғлиқни сақлаш тизими томонидан ва бемор аниқланган оилада камайтириш учун самаралидир.

Шундай қилиб, Ўзбекистон Республикасида РВИ йил давомида юқори касалланиш кўрсаткичлари билан кечадиган ва 2 ёшгача бўлган болаларда оғир ўтадиган, оғир асоратлар ривожланадиган ва эрта ёшдаги болаларда ўлим ҳоллари кўп кузатиладиган ва иқтисодий зарар етказадиган касаллик сифатида долзарб муаммо ҳисобланади. Биз Миллий эмлашлар календар режасига РВИга қарши вакцинацияни киритилишининг иқтисодий, демографик ва ижтимоий самараси бўйича асосланган маълумотлар олдик.

ХУЛОСА

1.Ўзбекистон Республикасида ротавирусли диареялар ўткир диареяли касалликлар орасида асосий ўринни эгаллайди (40% ҳолларгаача), камайиш кузатилмаяпти, куз-қиш фаслларида максимал даражада кузатилган ҳолда йил давомида қайд қилинмоқда, турли ёшдаги гуруҳларда бир хил учрамоқда, 5 ёшгача бўлган ўғил болаларда инфекция юқтириш хавфи юқоридир ($P < 0,05$).

2.Ўткир диареялар билан касалланиш асосан сув манбаларининг мавсумий бактериал зарарланиши билан детерминация қилинади, ротавируслар билан зарарланиш асосан кеч куз фаслида қайд қилинади - 84,6%, бу ротавирус инфекцияси билан касалланишнинг куз-қиш фаслларида ошишига замин яратади.

3.РВИ билан 2 ёшгача бўлган болаларнинг кўп касалланиши ҳақидаги маълумотлар стационар статистикага асосланади, юқори ёшдаги болалар ва катталарда РВИ енгил ва субклиник шаклларда кечади ва стационар даволаниш учун зарурат бўлмайди.

4.Ўзбекистон Республикасида ротавирус этиологияли гастроэнтеритлар билан оғриган болаларда, ротавируслар Р-генотипларининг Р1 (63,4%) серотипи, G-генотиплар орасида эса G1 (52,5%) ва G2 (26,7%) серотиплар кўп учрайди.

5.Ўзбекистон Республикасида дунё миқёсида учрайдиган VP-ген ва Р-ген бўйича штаммлар учраши кузатилди, бу ротавирус инфекцияси профилактикаси учун шунга ўхшаш антигенлар тўпламидан иборат бўлган вакцинани қўллаш имконини беради.

6.РВИнинг 2 ёшгача бўлган болаларда касалликнинг кечиш оғирлиги дегидратациянинг тез (касалликнинг 1-2 куни) ривожланиши билан боғлиқ, бу гемолитик-уремик синдром, ўткир буйрак етишмовчилиги, гемоциркуляциянинг бузилиши ва ўлим ҳолларининг кўпайишига сабаб бўлади.

7.Ротавирус инфекциясининг клиник кечиши вирус генотипига боғлиқ бўлмаган ва бактериал диареялардан фарқ қиладиган ўзига хос хусусиятларга эга, бу РВИнинг клиникагача бўлган ташҳисида ва бу беморларни олиб бориш тактикасида оптималлаштириш учун асос бўла олади.

8.Ўзбекистон Республикасида РВД туфайли йил давомида кўриладиган иқтисодий зарар 1 145 120 АҚШ долларидан зиёд пулни ташкил қилади, шулардан - 89,1% бевосита тиббий ҳаражатлар ва 10,9% - билвосита тиббий ва бошқа ҳаражатларни ташкил қилади.

9.Болаларда 2-3 ойлигидан бошлаб ротавирус инфекциясига қарши эмлашнинг Миллий эмлашлар календар режасига киритилиши Ўзбекистон

Республикасида аниқланган РВИнинг клиник-эпидемиологик хусусиятларига асосланган ва иқтисодий жиҳатдан ўзини оқлайдиган РВИ юқиш хавфи ва зарарини камайтирадиган превентив тадбир ҳисобланади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
DSc.27.06.2017.Tib.50.01 ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ НАУЧНОМ
ЦЕНТРЕ ИММУНОЛОГИИ И ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ
АКАДЕМИИ**

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ВИРУСОЛОГИИ

ЖУРАЕВ РИВОЖИДДИН ХОФУЗУЛЛАЕВИЧ

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
РОТАВИРУСОВ И ИХ КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ
ЗНАЧИМОСТЬ ПРИ ДИАРЕЙНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ В
УЗБЕКИСТАНЕ**

03.00.04 - Микробиология и вирусология

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

ТАШКЕНТ– 2017

Тема докторской диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистана B2017.1.DSc/Tib19

Докторская диссертация выполнена в Научно исследовательском институте вирусологии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.immunology.uz) и Информационно-образовательном портале "ZiyoNet" (www.ziyo.net).

**Научный
консультант:**

Мусабаев Эркин Исакович
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные
оппоненты:**

Михайлов Михаил Иванович
тиббиёт фанлари доктори, профессор (Россия)

Нуралиев Неккадам Абдуллаевич
доктор медицинских наук, профессор

Мирзаева Мамлакат Айнакуловна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии
Роспотребнадзора (Москва)

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2017 года в ____ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.50.01 при Республиканском научном центре иммунологии и Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100060, г. Ташкент, ул. акад. Я. Гулямова, 74.Тел./факс: (99871) 233-08-55, e-mail: immunologiya@qir.ru.)

С докторской диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканском научном центре иммунологии (зарегистрирована за № ____) (Адрес: 100060, г. Ташкент, ул. акад. Я. Гулямова, 74.Тел./факс: (99871) 233-08-55)

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2017 года.
(реестр протокола рассылки № __ от « ____ » _____ 2017 года.)

Т. У. Арипова

Председатель научного совета
по присуждению учёных степеней,
д.м.н., профессор

З. С. Камалов

Ученый секретарь научного совета
по присуждению учёных степеней,
д.м.н., профессор

Т. Р. Хегай

Председатель научного семинара
при научном совете по присуждению
учёных степеней, д.м.н.

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Вирусные болезни желудочно-кишечного тракта, особенно ротавирусные диареи на сегодняшний день остается медико-социальной проблемой в мире. Во всем мире показатели заболеваемости ротавирусных диареи сохраняется на высоких уровнях. По данным Всемирной организации здравоохранения, ротавирусная диарея встречается в основном в раннем детском возрасте и протекает с выраженной гиповолемией, что может приводить к развитию тяжелых осложнений и летальному исходу. Из всех зарегистрированных в этиологии острых кишечных инфекций ротавирусные диареи составляют 30-50%.

В годы независимости, в республике для преобразования системы здравоохранения осуществлена целенаправленная широкомасштабная работа. Достигнуты весомые успехи по оказанию высококачественной медицинской помощи населению. В результате проводимых мероприятий, введена в Национальный календарь прививок ротавирусная вакцинация детей младшего возраста. Наряду с этим, имелись проблемы в системе здравоохранения. Среди них актуальны изучение состояние клиники, эпидемиологии, лечения и профилактических мероприятий. В стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годы «определены дальнейшая реализация комплексных мер по укреплению здоровья семьи, охране материнства и детства, расширению доступа матерей и детей к качественным медицинским услугам, оказанию им специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи, снижению младенческой и детской смертности». Исходя из этого, особое внимание уделяется укреплению здоровья населения и снижению заболеваемости кишечными инфекциями, а также снижению последствий диарейных заболеваний у детей раннего возраста.

Можно утверждать, что на мировом уровне, острые кишечные инфекции, в том числе встречаемость ротавирусных диарей среди детей раннего возраста, с преобладанием тяжелых форм течения, снижением качества жизни больных, что преобразилось в одно из значимых медико-социальных проблем. РВИ может проявляться в виде спорадических и локальных групповых случаев заболевания, а также - массовых вспышек, особенно у детей младшего возраста, отсутствие специфической лечение данного заболевания, недостаточное освещение ротавирусной инфекций в Республике Узбекистан определяет актуальность проблемы. Низкий процент расшифровки этиологической структуры острых кишечных инфекций, недостаточное информации по эпидемиологии, клинического течения, диагностики и профилактики ротавирусных диарей в Республике Узбекистан является научной основой изучения. А также, нет данных о молекулярно-генетической характеристике РВИ в нашем регионе. Не внедрены в практику вирусологические методы расшифровки этиологии диарейных заболеваний. Ранняя диагностика ротавирусных диарей, внедрение в практику современных

вирусологических методов, совершенствование проводимых профилактических и противоэпидемических мероприятий, создание универсальных вакцин, применение имеющихся вакцин и изучение антигенную структуру G[P] видов ротавирусов распространенных в регионах республики остаются ведущим направлением научных исследований.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению в рамках исполнения задач, поставленных в Постановление Президента Республики Узбекистан ПП-1652 от 28 ноября 2011 года «О мерах по дальнейшему углублению реформирования системы здравоохранения» и постановление №91 Кабинета Министров Республики Узбекистан от 29 марта 2012 года «О мерах по дальнейшему укреплению материально-технической базы и совершенствованию организации деятельности медицинских учреждений», приказ от 7 февраля 2017 года №УП-4947 «Стратегия действия по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годы», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации. Научные исследования по изучению молекулярно-генетической характеристики ротавирусов и их клинико-эпидемиологическая значимость при диарейных заболеваний проводится на базе ведущих мировых центров и высших учебных заведений, в том числе National Center for Immunizations and Respiratory Disease (США), Gastroenteritis and Respiratory Viruses Laboratory Branch (США), Centers for Disease Control and Prevention (США), Institute of Nutrition (Пеку), Institut Curie and Institut National de la Sante at de la Recherche Medicale (Франция), Department of Medical Microbiology and University of Liverpool (Великобритания), GlaxoSmithCline Biologicals (Бельгия), Initiative for Vaccine Research (Швейцария), Regional Office for the Eastern Mediterranean (Египет), Virology Laboratory, National Institute of Hygiene (Алжир), The European Rotavirus Network (EuroRotaNet), Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вирусологии и эпидемиологии имени Пастера (Россия) и Научно-исследовательский институт вирусологии и эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний (Республика Узбекистан).

В мире по изучению лечения и мерам направленным на предупреждение развития острых ротавирусных диареи получены следующие научные результаты: определено, что у людей вызывают заболевание ротавирусы группы А (Pan American Health Organization, Gastroenteritis and Respiratory Viruses Laboratory Branch, Centers for Disease Control and Prevention, США); определены что, у вирусов основными антигенами являются, белки внешнего

VP4 капсида (Р серотип) и VP7 капсида (G серотип) (Rollins School of Public Health, Department of Medical Microbiology and University of Liverpool, Великобритания); установлено, что в разных регионах мира распространены отличающиеся друг от друга разные штаммы и получены достоверные результаты по эффективности использованных вакцин (GlaxoSmithCline Biologicals, Бельгия; Initiative for Vaccine Research, Швейцария; Regional Office for the Eastern Mediterranean, Египет).

В настоящее время на мировом уровне, по изучению применение современных лабораторных методов исследований, улучшение эффективности профилактики и выбора правильного лечения ведутся научно-исследовательские работы по следующим приоритетным направлениям: внедрит опыт применения вакцинации в других странах мира, изучить изменение молекулярно-генетических особенностей ротавирусов и эпидемиологическую ситуацию после проведения вакцинации.

Степень изученности проблемы. Ежегодно в мире регистрируется более 100 млн.- случаев ротавирусного гастроэнтерита, являющегося, причиной 2 млн. госпитализаций и около 600 тыс. смертей среди детей в возрасте до 5-ти лет (Parashar U. D. et al., 2006). В результате широкого эпидемиологического исследования ротавирусной инфекции, проведенного в странах европы, были подсчитаны средние (прямые и непрямые) затраты на один подтвержденный эпизод ротавирусного гастроэнтерита: на оказание первой медицинской помощи - 166-473 евро; работа отдела по чрезвычайным ситуациям - 334-770 евро; госпитализация - 1525-2101 евро (Giaquinto C. et al., 2007).

На сегодняшней день патогенез ротавирусных гастроэнтеритов изучено достаточно, в результате действие ротавирусов на клетки слизистой оболочки тонкого кишечника развивается диарея с симптомами токсикоза и эксикоза (Fischer T.K. et al., 2007, Васильев Б.Я. и др. 2000). Главный источник РВИ - больной гастроэнтеритом и вирусоносители выделяющий с фекалиями значительное количество вирусных частиц. Основной механизм передачи РВИ - фекально-оральный при бытовых контактах. Нередко заражение происходит водным и пищевым путем (Estes M.K. et al., 2001. Сергевнин В.И. и др., 2004). Доказано распространенность различных штаммов ротавирусов по всему миру и изучены их молекулярно-генетические особенности (Gladstone V.P. et al. 2008, Жираковская Е.В. и др., 2007). Внедрение вакцинации против ротавирусной инфекции способствует к снижению диарейных заболеваний и их осложнений (Учайкин В.Ф. и др., 2001. Ющук Н.Д. и др., 2006., Podewils L.J. et al., 2005).

В Узбекистане, где имеет место, высокая температура воздуха, значительная его сухость, благоприятное условия для заражения кишечных инфекций фекально-оральным путем, высокая численность детского населения и высокий контакт между ними способствует развитию ОКИ и приводит частому обращению населения в стационары (Асилова М.У. ва и др., 2014, Мадреимов А. 2009). Острые кишечные инфекции приводят к

изменению иммунной системы организма, микробиоценоза слизистой оболочки кишечника, снижению содержания жизненно важных витаминов и микроэлементов. Эпидемиология, клиническое течение, диагностика, методы лечения и профилактика бактериальных инфекций достаточно освещены в научных публикациях (Ибадова Г.А. и др., 2013).

В Республике Узбекистан проблема ротавирусных инфекций освещена недостаточно. Имеются единичные сообщения, касающиеся некоторых вопросов эпидемиологии РВИ, характера клинического течения у детей и взрослых, некоторых экологических аспектов РВИ (Асилова М.У. и соавт., 2013; 2014, Ибадова Г.А. и соавт., 2013, 2014, Исмоилов У., 2011; Норбаев И., 2012 ва бошқ). Однако все они носят разрозненный характер, не дают глубокого представления о РВИ в Узбекистане, более того, нет данных о молекулярно-генетической характеристике РВИ в нашем регионе. Это способствует неадекватной терапии острых диарей, длительному пребыванию больных в стационаре, развитию несовместимых с жизнью осложнений РВИ, приводящих к летальному исходу. В этой связи изучение распространенности РВИ в Республике Узбекистан, ее молекулярно-генетической и клинической характеристики и особенностей в нашем регионе, наиболее часто встречающиеся гено- и серотипов вируса (для рекомендаций типа вакцин для предупреждения РВИ) является актуальным и практически важным.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Работа выполнена и отражена в следующих проектах НИИ Вирусологии и НИИЭМИЗ МЗ РУз: международный проект УНТЦ №3224 «Анализ микробиологического пейзажа и биологических свойств возбудителей диарейных заболеваний в различных регионах Узбекистана: совершенствование контроля и надзора» (2004-2007); на основании меморандума между Норвежским институтом общественных здравоохранения и Министерством Здравоохранения Республики Узбекистан «Базовые протоколы оценки бремени ротавирусных гастроэнтеритов по данным госпитализации и изучения обращаемости детей за медицинской помощью по поводу гастроэнтеритов на уровне обслуживаемого населения» (2004-2005) и «Активный внутрибольничный надзор за ротавирусной заболеваемостью в Узбекистане» (2005-2009).

Цель исследования: оценить клинико-эпидемиологическую значимость ротавирусной инфекции и изучить молекулярно-генетические особенности ротавирусов в Узбекистане.

Задачи исследования:

определить частоту и оценить роль ротавирусной инфекции в заболеваемости и этиологии острых диарейных заболеваний в республике;

изучить эпидемиологические аспекты РВИ и выявить ее особенности в различных экологических зонах и возрастных группах больных;

провести генетический анализ ротавирусов, дать их гено- и серотипическую характеристику и определить удельный вес отдельных генотипов ротавирусов, выделенных от больных острыми диареями;

изучить характер и выявить особенности клинического течения острых ротавирусных диарей, вызванных различными генотипами ротавирусов;

оценить экономический ущерб, наносимый диарейными заболеваниями и обосновать экономическую эффективность вакцинации против РВИ;

разработать алгоритм дифференциальной диагностики ротавирусных диарей.

Объектом исследования явились 17966 больные дети с ОКИ, и эпидемиологический анализ данных по заболеваемости ОКИ и этиологической их структуры в некоторых регионах республики за период с 1993 по 2010 годы.

Предмет исследования – фекалии больных детей с острыми диарейными заболеваниями для иммуноферментного и молекулярно-генетических анализов, венозная кровь для клинико-биохимических анализов.

Методы исследования. Были использованы скрининговые, общеклинические, бактериологические, серологические, молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования:

впервые на территории Узбекистана изучены особенности и характер клинического течения ротавирусной инфекции;

определена взаимосвязь бактериальной загрязненности поверхностных водоемов и водопроводной воды с уровнем заболеваемости ОКИ в целом и РВИ;

впервые проведен молекулярно-генетический анализ и типирование генотипов ротавирусов циркулирующих на территории республики;

впервые определены последовательность нуклеотидов VP4 и VP7 белков ротавирусов методом сиквенса;

определен характер клинического течения ротавирусной инфекции в зависимости от генотипов ротавирусов;

впервые проведена оценка экономической эффективности ротавирусной вакцинации.

Практические результаты исследования:

Установлено, что своевременное выявление ротавирусов у детей до 5 лет острой диареей, позволяет проводить оптимального назначения регидратационной, дезинтоксикационной терапии и рационального использования антибактериальных препаратов с целью предотвращения развития тяжелых осложнений;

показаны клинические предпосылки у детей раннего возраста (0-24 мес.) к проведению вакцинопрофилактики РВИ;

созданный алгоритм диагностики и тактики ведения больных с РВИ позволяющий проводить догоспитальную диагностику вирусной диареи и оптимизировать подходы к терапии больных с ОД;

проведена оценка экономического бремени РВИ и экономической эффективности вакцинопрофилактики РВИ;

проведено типирование ротавирусов и сопоставление результатов с данными мировых исследований показывающие соответствие циркулирующих штаммов с вакцинными штаммами, которые применяются для изготовления вакцин.

Достоверность результатов исследования. Обосновывается правильностью 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 показанные эпидемиологические, клинические и молекулярные особенности ротавирусного гастроэнтерита в Республике станут отправной точкой дальнейших и более глубоких изучение. Проведенные молекулярно-генетические исследования показали место циркулирующих штаммов в молекулярной эпидемиологии ротавирусов в мировом аспекте.

Практическая значимость результатов работы, заключается в том, что изучение клинического течения ротавирусной инфекции выявило ряд особенностей, отличающих ее от бактериальных диарей, что может способствовать доклинической диагностике РВИ и оптимизации тактики ведения этих больных. Было показано, что выявленный экономический ущерб, наносимый РВД несоизмерим с затратами на вакцинопрофилактику этих заболеваний, которая также будет способствовать снижению показателя смертности и годы потерянной потенциальной жизни у этого контингента больных. Включение в Национальный календарный план прививок вакцинации против ротавирусной инфекции детей с 2-3 мес. жизни в Республике Узбекистан является экономически оправданным превентивным мероприятием, снижающим риски и бремя РВИ.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных результатов диссертационного исследования по молекулярно-генетической характеристике ротавирусов и их клинико-эпидемиологической значимости при диарейных заболеваниях в Узбекистане:

по исследованию особенностей этиологии, эпидемиологии, диагностики, клиники, лечения и профилактики ротавирусов оформлены и утверждены в виде методических рекомендаций «Ротавирусная инфекция: этиология, эпидемиология, клиника, диагностика и профилактика», а также методические указания «Этиология и эпидемиология острых диарей» и «Диагностика и лечение больных острыми диареями» (заключение Министерства здравоохранения № 8Н-д/22 от 19 марта 2015 года). Эти методические рекомендации и указания способствуют ранней диагностики, молекулярно-

генетической диагностики и определению клинического течения ротавирусных диарей и на основании этих дают возможность применять нужную вакцину для вакцинации;

по созданию алгоритма диагностики и тактики ведения больных с РВИ позволяющий проводить догоспитальную диагностику вирусной диареи и оптимизированию подходов к терапии больных с острыми диареями научные результаты внедрены в систему здравоохранения, в том числе в практическую деятельность кафедры инфекционных болезней с вирусологией Ташкентского института усовершенствования врачей, вирусологическую лабораторию Республиканского центра санитарно-эпидемиологического надзора, 4-Городской клинической инфекционной больницы г.Ташкента, Бухарской областной инфекционной больницы (заключение Министерства здравоохранения № 8Н-д/22 от 19 марта 2015 года). Внедренные результаты широко применяется врачами первичного звена для ранней диагностики и оптимизации терапии вирусных диарей. На основании полученных данных созданы и утверждены приказы МЗ РУз №420 от 21.09.2007 г. «Организация системы эпидемиологического надзора за ротавирусной инфекцией в Республике Узбекистан» и №595 от 29.12.2007 г. «О совершенствовании профилактики острых диарейных заболеваний в республике».

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены, в том числе, на 2 международных и 9 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано в 23 научных работ, из них 10 журнальных статей, в том числе 5 республиканских и 5 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 6 глав собственных исследований, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 185 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, сформулированы 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 «**Современное представление эпидемиологии, клинического течения, диагностики, профилактики и молекулярно-генетической характеристики ротавирусов**» диссертации представлен обзор литературы, состоящий из трех подглав, в которых приводятся сведения

о современном состоянии проблемы ОКИ, в том числе месте и роли ротавирусной инфекции (РВИ) в структуре острых диарей, методов диагностики ротавирусных диарей (РВД). Особое внимание уделено структуре ротавирусов, генетической их характеристике.

Во второй главе «**Характеристика ретроспективных и проспективных исследований и использованные методы исследования**» диссертации описаны материалы и методы исследования. Для достижения поставленной цели и решения.

Ретроспективное исследование представлено: эпидемиологическим анализом данных официальной статистики по заболеваемости ОКИ и этиологической их структуры в некоторых регионах Узбекистана и в целом по республике за период с 1993 по 2010 годы; анализом результатов исследования фекалий от больных ОД взрослых и детей в возрасте от 0 до 14 лет в некоторых регионах Узбекистана для определения этиологии ОКИ; эпидемиологическим анализом результатов исследования 2450 больных ОКИ в различных регионах Узбекистана (г.Ташкент, Кашкадарьинская, Сурхандарьинская, Хорезмская области и Республика Каракалпакстан); сравнительным анализом клинико-лабораторных показателей бактериальных ОД (на примере сальмонеллеза, бактериальной дизентерии, эшерихиоза) и РВД. Выбор пилотных областей основывался на максимально репрезентативном представлении региона Республики Узбекистан, с целью экстраполяции полученных данных на показатели по республике в целом.

Проспективное исследование представлено: анализом частоты РВИ на современном этапе (6120 образцов от больных в г. Ташкенте и 9862 образца фекалий в г.Бухара); генотипическим анализом ротавирусов, выделенных от 101 больного в г.Ташкент и г.Бухара; филогенетическим (сиквенс) анализом ПЦР продуктов 40 ротавирусов выделенных в г.Ташкент и 16, выделенных в г. Бухара, анализом характера клинического течения РВИ в зависимости от генотипа ротавирусов – 101 больной.

Исследование на наличие РВИ, проводили путем исследования фекалий от больных с ОД на антигены ротавирусов. Образцы фекалий собирали в стерильные, замораживали отправляли в г.Ташкент (НИИЭМИЗ, НИИ Вирусологии). Исследование образцов стула проводилось серологическим ИФА путем определения антигенов ротавирусов с использованием тест систем IDEIA™, Dako Cytomation, UK. Образцы для исследования доставлялись в замороженном виде. Длительность хранения замороженных образцов составляет до 6 месяцев, без нарушения режимов хранения.

Молекулярно-генетические исследования ротавирусов.

Выделение РНК. Образцы забирались в объеме 0,25-0,50 мл и сопровождалась информацией о пациенте, дате и времени забора.

Полученную РНК использовали для полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (Gentsch JR, et al. 1992; Boom R et al. 1990). ОТ-ПЦР проводили с полученными образцами РНК для определения генотипа генов VP4 и VP7. Типирование ротавирусов по генам, кодирующим VP4 и VP7

проводили с помощью мультиплексной ОТ–ПЦР у 101 больного (Gentsch J.R. et al., 1992; Gouvea V. et al., 1989) в референс-лаборатории НИИ Вирусологии МЗ РУз. Сиквенирование ПЦР продукта (генов РВИ) проводили на сиквенаторе Beckman Coulter Seq 8000 согласно инструкции по использованию оборудования и инструкции к набору для сиквенирования. Полученную последовательность нуклеотидов в ПЦР продукте использовали для подтверждения генотипа по запросу к базе данных сиквенсов NCBI BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast/>) по протоколу «Nucleotide-nucleotide BLAST (blastn)». Расчет генетического расстояния и построения дендрограмм использовалась программа MEGA версии 5.

Бактериологические исследования для определения бактериальных возбудителей ОД проводились с использованием общепринятых микробиологических методик изучения культуральных свойств на плотных элективных и селективных питательных средах (Плоскирева, Эндо, висмут-сульфит агар) и жидких питательных средах (питательный бульон).

Оценка экономического ущерба от РВИ складывается из нескольких показателей: смертность от РВД, годы потерянной потенциальной жизни (ГППЖ), экономический ущерб для государства и расходы семьи больного.

Статистическая обработка проводилась с помощью программного обеспечения R (The R Foundation for Statistical Computing) версии 2.13.2 (Glantz SA., 1999).

В третьей главе «**Эпидемиологическая характеристика ротавирусных диарей в Узбекистане**» диссертации освещены результаты. Первым этапом исследования явился анализ данных официальной статистики по заболеваемости ОКИ в целом по Республике Узбекистан за 1993-2009 г.г. Результаты анализа указывают на то, что, несмотря на прогрессивно снижающийся уровень заболеваемости ОКИ по Узбекистану, тем не менее, он остается достаточно значительным.

Как показано, основными группами риска по заболеваемости ОКИ установленной и неустановленной этиологии являлись дети до 2 лет, у которых к настоящему времени реже стала регистрироваться бактериальная диарея, чаще – вирусная.

Анализ заболеваемости ОКИ показал, что сезонный подъем заболеваемости за анализируемый период отмечался с конца весны и до середины осени и эта же закономерность сохраняется таковой по сегодняшний день лишь с незначительными отклонениями (Туйчиев Л.Н., 2011; Худайбердыев Я.К и соав., 2011).

Согласно литературных данных подъем заболеваемости ОКИ в весенне-летний период преимущественно определяется уровнем бактериальных инфекций, а осенне-зимний подъем – вирусной диареей (Рафиев Х.К., 1999).

Мы проанализировали сезонность заболеваемости ОКИ в сравнительном аспекте в пилотных областях за 2010 год и установили, что в целом во всех исследованных регионах отмечается аналогичная тенденция подъема заболеваемости ОКИ в период с середины весны и до середины осени.

Мы также проанализировали эпидемиологические аспекты ротавирусной инфекции в Узбекистане. С целью выявления эпидемиологических особенностей РВИ в Узбекистане, был проведен ИФА с целью обнаружения антигенов ротавирусов в фекалиях от больных с острыми диареями (Табл.1).

В процессе исследования диагностические титры антигена РВИ были выявлены в 2032 образцах фекалий из 5996 обследованных лиц (33,9%). При этом выявление ротавирусной инфекции в исследованных регионах колебалось в различных пределах от 28% до 45% случаев.

Следующим этапом исследования явился анализ возможных факторов, влияющих на уровень инфицирования и частоты РВИ с учетом возраста больных, сезонности заболевания, эпидемиологического анамнеза, характера поражения городского и сельского населения и др. Мы сопоставили уровень суммарной заболеваемости ОКИ (установленной и неустановленной этиологии) с уровнем бактериального загрязнения воды поверхностных водоемов на примере г.Ташкента за 2004-2006гг.

Таблица 1.

Выделенные возбудители ОД у обследованных больных в пилотных регионах (ретроспективный анализ 2004-2006 г.г.)

Выделенные возбудители	Регионы, где проведены исследования и количество обследованных больных (n=5996)						Всего абс.(%)
	P10	P20	P18	P19	P22	P23	
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	
Ротавирусы	910 (32,6)	342 (28,1)	287 (43,1)	101 (44,7)	178 (33,7)	214 (37,9)	2032 (33,9)
Бактериальные	978 (35,0)	414 (34,0)	210 (31,6)	77 (34,1)	248 (47,0)	199 (35,2)	2126 (35,4)
Грибы рода Кандида	472 (16,9)	234 (19,2)	113 (17,0)	48 (21,2)	94 (17,8)	86 (15,2)	1047 (17,5)
Возбудитель не установлен	827 (29,6)	456 (37,5)	189 (28,4)	61 (27,0)	145 (27,5)	202 (35,7)	1880 (31,3)
Всего образцов	2795	1217	665	226	528	565	5996

Примечание: P10 - г.Ташкент, P20 – Бухара, P18 - Кашкадарья, P19 - Сурхандарья, P22 - Хорезм, P23 - Каракалпакстан

Было установлено, что заболеваемость ОД в значительной степени определяется сезонной бактериальной загрязненностью поверхностных водоемов: повышению бактериальной загрязненности воды соответствовало повышение частоты ОКИ, а снижение уровня загрязнения сопровождалось аналогичной динамикой уровня заболеваемости ОКИ. Особенно выраженной данная зависимость была в весенне-летние месяцы, в то время как в осенне-зимний период сохранялась не всегда.

Однако, в ряде случаев уровень заболеваемости ОКИ не коррелировал с уровнем бактериальной загрязненности воды. В этой связи мы провели исследование на наличие загрязненности поверхностных водоисточников ротавирусной инфекцией, что дает возможность проследить вероятность связи подъемов заболеваемости ОКИ с водным путем передачи РВИ.

С учетом этого нами было проведено серологическое (ИФА) исследование 1246 проб воды - из открытых водоемов – 816 проб, сточные воды - 430 проб (Табл.2).

Таблица 2.

Результаты исследования образцов воды на наличие РВИ, полученных из различных водоисточников в г.Ташкенте в 2005-2006 гг.

Наименование объектов забора проб	Количество исследов. проб	Количество РВИ положит. проб	
		Абс.	% (M ± m)
Открытые водоемы	816	13	1,5±0,05
Сточные воды	430	13	3,2±0,9
Всего	1246	26	2,1±0,02

При вирусологическом исследовании ротавирусы выделялись как из воды открытых водоемов (13 из 816), так и при анализе сточных вод (13 из 430). В целом, степень загрязнения исследованных водоисточников была незначительной (2,1%±0,02%), однако, следует учесть, что подавляющее большинство проб было собрано в весенне–летний период, когда имеется воздействие такого фактора, как инсоляция и ультрафиолетовое излучение, которые способствуют обеззараживанию воды. Практически все положительные пробы на РВИ были получены в поздний осенний период 22 пробы из 26 положительных (84,6%). Этот факт подтверждает возможность повышения уровня РВИ в осенне-зимний период за счет инфицирования воды и инициации водного пути передачи инфекции.

Мы также проанализировали 157 проб питьевой воды на наличие РВИ. Обсемененность ротавирусами обнаружена в 1 пробе воды (0,6%). Несмотря на незначительность количества обсемененных РВИ проб, тем не менее в питьевой воде этот факт может явиться решающим для развития инфекционного процесса.

Полученные нами данные, свидетельствуют о достаточно широкой обсемененности ротавирусами объектов внешней среды, а именно – водных источников, являющихся одним из значимых факторов и путей передачи при острых кишечных инфекциях и, в частности, РВИ.

Это обусловило проведение следующего этапа исследований – анализ сезонной динамики РВИ у больных в Узбекистане.

Анализ данных показал, что полученные результаты не укладываются в стандартную концепцию об осенне-зимней сезонности РВИ, где указывается, что до 70% заболеваемости РВИ отмечается именно в холодное время года. В

этой связи, мы сопоставили частоту РВИ в осенне-зимний период (1085 больных – 53,4%) и в весенне-летнее время (947 больных – 46,6%). Было установлено, что в осенне-зимний период ротавирусные диареи встречаются незначительно чаще ($P>0,05$) по сравнению с более теплым периодом года. По мнению ряда авторов, в развивающихся странах не выявляется четко выраженная осенне-зимняя сезонность РВИ (Nishio O. et al., 2000; Bahl R. et al., 2005; D'Souza R. M. et al., 2008).

Мы сопоставили полученные результаты и установили, что наименьшее число лиц с РВИ – взрослые больные – 5,4% и дети 5-14 лет – 7,7% ($P<0,05$). Наибольшая частота РВИ установлена в группах 6-11 мес. и 12-23мес. ($P<0,05$). Учитывая, что по литературным данным наибольшая частота РВИ встречается у детей до двух лет, мы объединили результат исследования трех возрастных групп (0-5 мес., 6-11мес., 12-23 мес.) и установили, что частота РВИ у детей до 2 лет составляет 1439 из 3849 обследованных лиц с острой диареей этой возрастной группы, что составляет 37,4%.

Таблица 3.

Распределение обследованных больных РВИ с учетом их возраста и пола (n=2032).

Возрастные группы больных РВИ (n = абс./ %)	Ротавирусная инфекция				P (дев-мал)
	Девочки		Мальчики		
	Абс.	(%)	Абс.	(%)	
0-5 мес. (n=253/12,4%)	112	44,3	141	55,7	>0,05
6-11мес. (n=526/25,9%)	211	40,1	315	59,9	<0,05
12-23 мес. (n=660/32,5%)	277	42,0	383	58,0	<0,05
24-59 мес. (n=328/16,1%)	129	39,3	199	60,7	<0,05
5-14 лет (n=156/7,7%)	79	50,6	77	49,4	>0,05
Взрослые (n=109/5,4%)	59	54,1	50	45,9	>0,05
Всего (n=2032/100%)	867	42,7	1165	57,3	<0,05

Таким образом, установлено, что ротавирусная инфекция у детей составляет 1923 случая из 2032 выявленных РВИ 94,6%. У взрослых частота РВИ встречается значительно реже, чем у детей, что соответствует данным литературы. Анализ частоты РВИ в представленных возрастных группах с учетом региона исследования показал отсутствие значительных различий в зависимости от административных территорий.

Было установлено, что среди обследованных больных с РВИ гендерные отличия по частоте РВИ отмечены в группах детей до 5 лет, где отмечалось четкое преобладание мальчиков над девочками ($P<0,05$), хотя в возрастных группах 5-14 лет и среди взрослых больных таких различий не отмечено ($P>0,05$).

У взрослых в отличие от детей обращения к врачам наблюдается только в тех случаях, когда тяжесть состояния создает опасность для жизни больных.

Амбулаторно взрослые лица обычно не обращаются, занимаются, как правило, самолечением.

Исходя из вышеизложенного, можно предположить, что постулат о том, что РВИ, в основном, поражает детей до 2 лет, основан на стационарной статистике и определяется тем, что по тяжести состояния в стационары поступают дети раннего возраста, у которых заболевание чаще протекает в тяжелой форме, требующей госпитализации. У детей более старшего возраста заболевание протекает, как правило, значительно легче, что позволяет успешно проводить амбулаторное лечение и больные могут не регистрироваться в СЭС, т.е. не отражаются в официальной статистике.

Наиболее распространённой моно инфекцией был ротавирус 43%, а среди микст инфекции наиболее часто встречалась комбинация ротавируса и бактериальной инфекции. Значительную долю в структуре составили диареи неустановленной этиологии (от 40% до 70%).

В процессе исследования было установлено, что РВИ сочеталась с эшерихиозом в 49 случаях (8,4%) у стационарных больных, а у амбулаторных больных – в 26 случаях (6,5%), с сальмонеллезом - в 54 (9,3%) и в 5 (1,3%) случаях соответственно, с шигеллезом – в 27 (4,7%) и в 3 (0,7%)

В четвертой главе **«Молекулярно-генетическая характеристика ротавирусной инфекции»** диссертации представлены результаты молекулярно-генетических исследований ротавирусов, циркулирующих на территории Узбекистана для решения вопросов о типе вакцины для профилактики РВД.

Типирование ротавирусов по генам, кодирующим VP4 и VP7, проводили с помощью мультиплексной ОТ–ПЦР у 101 больного ротавирусной диареей.

Из Р-серотипов, входящих в состав Р-генотипа, наиболее часто встречался серотип Р1 - в 64 (63,4%) случаях, серотип Р4 был выявлен в 17 (16,8%) случаях, серотип Р6 - в 6 (5,9%) случаях. В 14 (13,9%) случаях Р-серотипы выявлены не были. У детей с гастроэнтеритами в составе G-генотипа превалировал серотип G1 - в 53 (52,5%) случаях, G2 серотип был выявлен в 27 (26,7%) случаях. С наименьшей частотой выявлялись серотипы G3 и G4 - по 3 (2,97%) случая, а также серотип G12, который был выявлен только в 2 (1,98%) случаях.

Исследование показало, что в Республике Узбекистан циркулируют ротавирусы с различными G- и Р-генотипами, а также их сочетаниями (табл.4).

Таким образом, в Республике Узбекистан у детей с гастроэнтеритами ротавирусной этиологии, среди Р-генотипов ротавирусов превалировал серотип Р1 (63,4%), а среди G-генотипа превалировали серотипы G1 (52,5%) и G2 (26,7%), что соответствует данным литературы, о наиболее часто встречающихся генотипах ротавирусов.

Для проведения секвенирования были отобраны 21 образец с генотипами G1, G2, G3, Р[4], Р[8]. Нуклеотидные последовательности гена VP4 Р[4]-генотипа были определены для 5 образцов, Р[8]-генотипа для 11 образцов.

Нуклеотидные последовательности гена VP7 определены для 5 образцов, из них G1 генотип - 1, G2-генотип - 1, G3-генотип - 3.

Таблица 4.

Варианты выделения серотипов ротавирусной инфекции в Узбекистане на примере г. Ташкента (n=101).

P GENE	G GENE							
	1	2	3	4	9	12	NT	Mixed G1/2
8	45(44.6%)	5 (5%)	2 (2%)	2 (2%)	0	0	2 (2%)	8 (7.9%)
4	0	16 (15.8%)	0	0	0	0	0	1 (0.9%)
6	1 (0.9%)	2 (2%)	0	0	0	2 (2%)	0	1 (0.9%)
NT	7 (6.9%)	5 (5%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
Mixed	0	0	0	0	0	0	0	0

По данным секвенирования проведен сравнительный анализ полученных нуклеотидных последовательностей с последовательностями различных генотипов ротавируса, доступными на сервере Национального центра биотехнологической информации BLAST включающего базы данных GenBank. При филогенетическом анализе нуклеотидных последовательностей гена VP4 в 31,3% случаев выявлен P[4]-генотип, P[8]-генотип в 68,7% случаев. В период исследования циркулировали ротавирусы, имеющие широко распространенный генотип P[4] и P[8]. Анализ последовательностей гена VP7 показал наличие G1-генотипа в 20% случаев, G2-генотипа - 20% и G3-генотипа в 60% случаев.

Популяция циркулировавших штаммов ротавируса в 2004-2005 гг. была разнообразной. Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей гена VP4 P[4]-генотипа показал, что пять изолятов UZB/2005751253/2005, UZB/2005751273/2005, UZB/2005751318/2005, UZB/2005751275/2005, UZB/2005751316/2005 формируют одну группу (рис.1) и являются подобными штаммам “ММС6” и “ММС88” (Бангладеш).

Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей гена VP4 показал, что одиннадцать изолятов P[8]-генотипа выделенные в нашем исследовании, формируют 4 отдельные группы (рис.). Два изолята UZB/2005751252/2005, UZB/2005751326/2005 были филогенетически наиболее близки к изоляту RUS-Nov-04-H508 (Новосибирск).

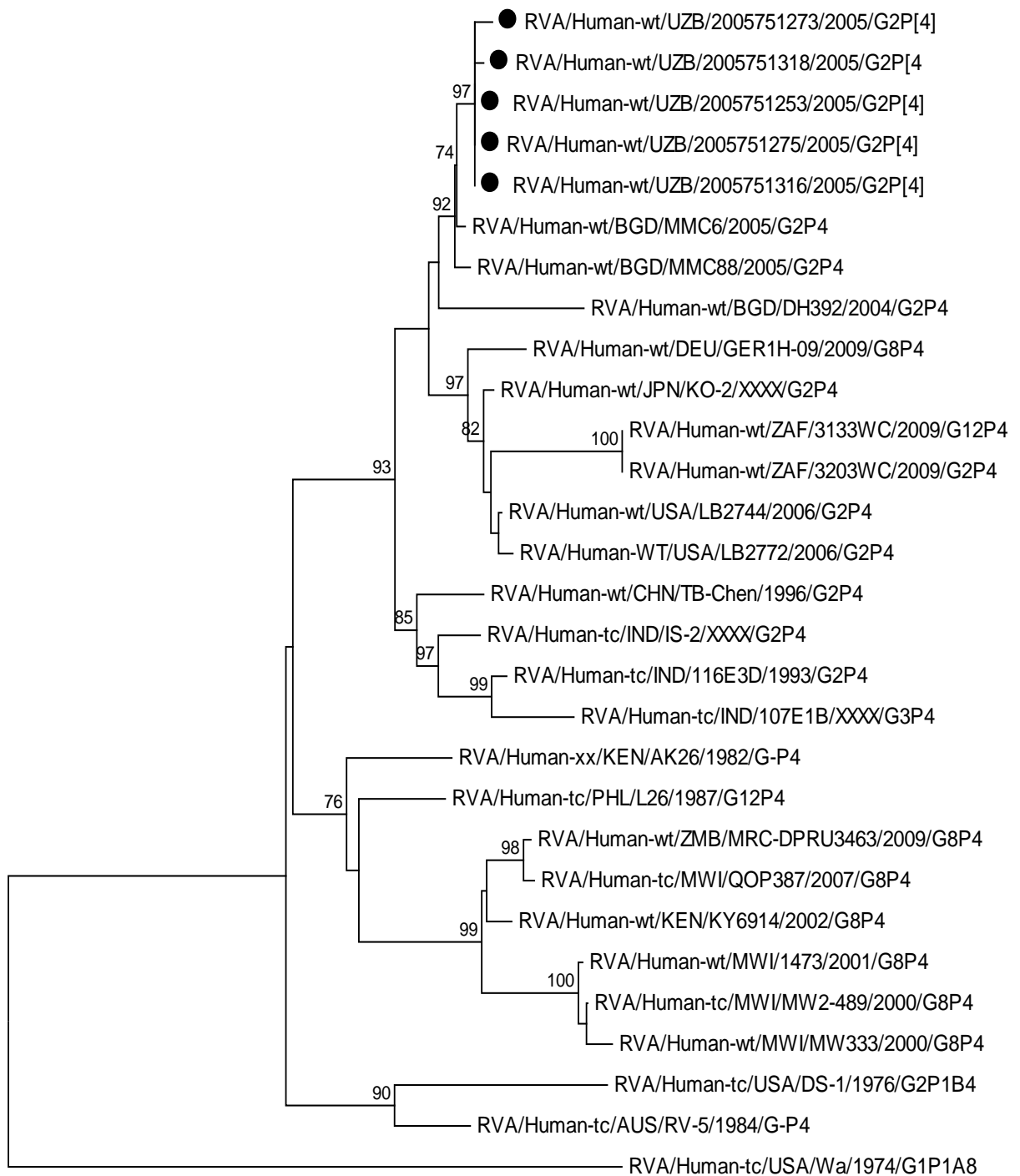


Рис. 1. Филогенетическое дерево по гену VP4 ротавируса группы А, Р[4]-генотипу. Знаком ● отмечены изоляты выделенные в Узбекистане.

0.02

Изолят UZB/2005751291/2005 кластеризуется с штаммами циркулировавшими в Малави. Три изолята UZB/2005751321/2005, UZB/2005751230/2005, UZB/2005751259/2005 группируются с штаммами “KMR012” (Южная Корея). Пять изолятов UZB/2005751244/2005,

UZB/2005751297/2005, UZB/2005751223/2005, UZB/2005751250/2005 и UZB/2005751325/2005 были генетически родственны штаммам циркулировавшим в Малави.

Таким образом, по данным филогенетического анализа в Узбекистане в период с 2004 по 2005 гг. циркулировали ротавирусы, широко распространенных генотипов G1, G2, G3, P[8], P[4]. Изучение филогенетического анализа циркулирующих ротавирусов играет важную роль в выявлении новых реассортантов и выборе вакцин для специфической профилактики ротавируса.

В пятой главе **«Клиническое течение ротавирусных диарей»** диссертации был представлен сравнительный клинический анализ течения РВД и бактериальных диарей, для выявления особенностей РВИ в Узбекистане.

В связи с тем, что как уже указывалось, подавляющее большинство РВД развивается у детей раннего возраста, мы включили в исследование только детей в возрасте до 3 лет (0-36 мес.). Сравнение характера клинического течения РВД было проведено с такими бактериальными диареями как сальмонеллез, дизентерия и эшерихиоз у детей аналогичного возраста.

Для решения поставленной задачи в исследование были взяты 435 больных, этиология диареи у которых, была определена в процессе исследования. Из них 122 случая (28,0%) - с моно РВИ, 118 детей (27,1%) – с сальмонеллезом, 76 детей (17,5%) - с шигеллезом, 119 больных (27,3%) – с эшерихиозом. Все больные находились на стационарном лечении в инфекционных клиниках г.Ташкента за период 2004-2006 годов.

Мы проанализировали возрастной состав наших больных и, несмотря на то, что в исследование отобрали только детей до 3 лет, внутри этой возрастной группы больные распределились следующим образом: 0-5 мес. – 61 больной (14,0%), 6-11 мес. – 113 детей (26,0%), 12-23 мес. – 140 (32,2%), 24-36 мес. – 121 ребенок (27,8%). Мы проанализировали преимущественное поражение в представленных возрастных группах детей с различной этиологией ОКИ. Было установлено, что при РВИ наибольшему риску заражения подвергается группа детей от 6 до 23 мес.

Анализ с учетом пола больных и этиологии ОКИ не показал особых различий. Независимо от этиологии ОД девочки заболевали чуть реже, чем мальчики ($P > 0,05$). При анализе места жительства поступивших больных, мы, в целом, установили преобладание городских жителей над сельскими ($P < 0,05$). По-видимому, это связано с регионами исследования (больные г.Ташкента и г.Бухара). Однако, с учетом этиологии возбудителя мы не выявили особых различий поражения городских и сельских жителей.

Далее мы проанализировали данные анамнеза развития заболевания. Было установлено, что сроки поступления больных в зависимости от этиологии ОКИ значительно отличались. На ранних сроках развития болезни поступали в стационары больные с РВИ и сальмонеллезом, причем дети с РВИ почти в 2 раза чаще ($P < 0,05$), чем больные с сальмонеллезом поступали на 1-2

сутки от начала заболевания (66,4% против 36,4% соответственно). Что связано, по-видимому, с быстрым прогрессированием болезни у детей с РВИ, выраженными явлениями дегидратации, которые развивались у этой группы больных в ранние сроки болезни.

Большинство детей с сальмонеллезом поступали на 3-4 дни болезни, когда нарастали явления интоксикации у больных (61,0%). У детей с шигеллезом и эшерихиозом сроки госпитализации в основном приходились на 3-5 сутки заболевания и даже регистрировались более поздние сроки обращения в стационары.

Было установлено, что для детей с моно-РВИ повышение температуры тела не являлось характерным симптомом у 50,0% больных. В тех случаях, когда отмечалось повышение температуры тела у больных с РВИ, то показатели не превышали субфебрильных значений (43,4%). Лишь у 6,6% больных отмечался кратковременный фебрилитет.

В то же время у больных с бактериальными диареями заболевание преимущественно протекало с повышением температуры тела, причем у детей с сальмонеллезом - до фебрильных и даже гектических значений и носили продолжительный характер.

Также было установлено, что у детей с шигеллезом и эшерихиозом рвота не была частым симптомом болезни, в то время как у детей с РВИ и сальмонеллезом преобладали проявления гастрита, что обуславливало интенсивную и частую рвоту у этих больных. Следует указать, что у детей с РВИ отмечались не только однократная и повторная рвота, но и многократная, что приводило к быстрому развитию и прогрессированию дегидратации.

Степень дегидратации была обусловлена также частотой и характером стула у больных ОД. Так у больных с РВИ стул носил преимущественно водянистый характер и был настолько частым, что приводил к развитию тяжелой (В) и очень тяжелой (С) дегидратации у 40,2% и 18,8% детей соответственно. Следует отметить, что в ряде случаев, у детей с РВИ в начале заболевания стул носил каловый характер, а затем - водянистый.

Значительная степень обезвоживания (степень В и С) была выявлена у детей с сальмонеллезом в 39,0% случаях (27,1% и 11,9% соответственно).

У детей с шигеллезом и эшерихиозом дегидратация была выражена не столь значительно, как у больных с РВИ и сальмонеллезом. Так у больных с шигеллезом ни в одном случае не выявлена тяжелая степень дегидратации, а у больных с эшерихиозом указанный уровень обезвоживания был выявлен лишь в 4,2% случаев. Для этой группы больных более характерной была потеря жидкости до 3,0%, что соответствует А степени дегидратации.

Исходя из представленных данных видно, что определяющими факторами при РВД являются: быстрое развитие заболевания, прогрессивное и тяжелое обезвоживание организма, что при несвоевременной или неадекватной помощи может привести к смерти больных. Также следует учесть, что для больных с РВИ характерен гипотонический тип дегидратации (54,1%), что обуславливает быстрое развитие отека тканей мозга, легких,

нарушение почечного кровотока и другие осложнения, являющиеся наиболее частой причиной тяжелых нарушений гомеостаза, приводящих к необратимым расстройствам организма больных, несовместимым с жизнью.

Следует учитывать, что в связи с увеличением доли ротавирусов в этиологической структуре ОД, вероятным является и изменение характера осложнений при ОКИ: увеличение частоты гемолитико-уремического синдрома, ОПН и других осложнений, характерных для поражения ротавирусами. В этой связи практическим врачам следует обратить внимание на детей раннего возраста, как группу риска по развитию РВИ и соответственно - вероятности развития тех осложнений ОКИ, которые характерны для РВД. Исходя из результатов анамнеза больных и клинических проявлений болезни, мы выделили ряд показателей, характерных для РВИ:

Наиболее характерный возраст детей 6-24 мес.

Катаральные явления в начале болезни

Повторная или многократная рвота

Частый (более 5 раз за сутки) водянистый стул

Быстрое прогрессирование дегидратации

Нормальная температура тела или субфебрилитет

Гипотонический тип дегидратации с пастозностью кожи

Гемолитико-уремический синдром

Следующим этапом исследования явился анализ ряда лабораторных показателей, которые входят в стандартную процедуру обследования детей с ОКИ при поступлении в стационар: гемограмма, копрограмма, биохимический анализ крови. Анализ гемограммы показал, что у детей в зависимости от этиологии ОКИ имеются различия в показателях гемограммы. Так, для детей с РВИ были характерны лейкопения, относительный лимфоцитоз, нормальные или заниженные показатели СОЭ, в отличие от детей с бактериальными диареями, для которых были характерны признаки активного воспаления: лейкоцитоз, нейтрофиллез, палочкоядерный сдвиг, ускоренное СОЭ. Следует отметить, что у подавляющего большинства детей отмечалась та или иная степень анемии, более выраженная у больных с шигеллезом ($P < 0,05$). По-видимому, это было связано с поражением толстого кишечника у детей, который в 25,0% случаев сопровождался гемоколитом.

Анализ результатов исследования копрограмм показал, что для детей с РВИ характерен водянистый стул, малыми или небольшими порциями с наличием примеси слизи и лейкоцитов, коричневого или желто-коричневого цвета. При сальмонеллезе стул калового характера, обильный пенистый, зловонный зеленого, коричневого и цвета болотной тины, с примесью слизи. У больных с эшерихиозом стул был желтого, коричневого и зеленого цветов обильный, зловонный, с примесью слизи и лейкоцитов. При шигеллезе стул характеризовался малыми порциями, часто в виде ректального плевка с большим количеством слизи, крови и гноя, коричневого цвета.

Результаты биохимических исследований практически не отличались при диареях различного генеза. Как у больных с РВИ, так и с бактериальными

диареями отмечалось снижение общего белка, нарушения электролитного обмена, более выраженные у детей с РВИ и сальмонеллезом.

Уровень мочевины и креатинина крови либо соответствовали верхней границе нормы или были слегка повышенными у детей с явлениями гемолитико-уремического синдрома.

Исходя из результатов анализа лабораторных показателей больных ОКИ мы выделили ряд лабораторных показателей, характерных для РВИ и бактериальных инфекций для дифференциальной диагностики этих инфекций на ранних этапах, при поступлении больных в стационар, до проведения ИФА или бактериологического посева.

К указанным ранее клинико-анамнестическим данным диагностики РВИ следует добавить такие лабораторные показатели как лейкопения, относительный лимфоцитоз, нормальные или низкие значения СОЭ.

Таким образом, установлены ряд клинико-лабораторных особенностей РВИ в отличие от бактериальных диарей, выявление которых будет полезно для практических врачей на ранних стадиях диагностики различных диарей у детей раннего возраста, с целью их адекватной терапии. Следующим этапом исследования явился анализ клинического течения РВИ в зависимости от генотипов ротавирусов.

Как уже указывалось, в Узбекистане циркулируют ротавирусы с различными G- и P-генотипами, а также их сочетаниями. Мы проанализировали характер клинического течения РВИ в зависимости от генотипа ротавирусов, с целью выявления возможных различий.

Мы разделили на группы 101 ребенка с РВИ, с учетом генотипа ротавируса: группа P1 – 64 больных, группа P4 – 17 больных, P6 – 6 больных и группа P0 – 14 детей без P генотипа.

Анализ данных развития болезни и клинических симптомов показал аналогичные результаты у больных во всех сравниваемых группах больных. Так, у всех детей не отмечалось отличий по возрастному и половому признаку ($P < 0,05$). В большинстве случаев у детей заболевание начиналось с катаральных явлений, что являлось причиной непрофильных госпитализаций детей с РВИ в соматические стационары, а также – неадекватной терапии детей с РВИ независимо от генотипа ротавируса.

Независимо от генотипа ротавируса заболевание во всех случаях протекало с острым началом и развитием клинических симптомов: повторная рвота, жидкий стул, который вначале носил каловый характер с частотой до 5-7 раз и к концу 2 суток принимал водянистый характер до 12-15 раз за сутки. Повышение температуры тела отмечалось лишь у 36,6% - 37 больных и, в основном, до субфебрильных значений. Мы не установили зависимость частоты гипертермии от генотипа ротавирусов ($P > 0,05$). Все больные независимо от генотипа ротавируса поступали в стационары преимущественно в первые - вторые сутки заболевания, с выраженными явлениями эксикоза, обусловленного частой рвотой и водянистой диареей. Связи степени обезвоживания с генотипом ротавируса не установлено.

Боли в животе отмечались у 72 больных (71,3%), локализация болей была преимущественно вокруг пупка и носила спастический характер. Мы также не отметили значимых различий по характеру, локализации и продолжительности абдоминальной боли у обследованных больных в зависимости от генотипа ротавируса.

У детей с РВИ, независимо от генотипа вируса отмечалось наличие таких осложнений как гемолитико-уремический синдром, недостаточность сердечно-сосудистой системы, нейротоксикоз и другие. Причем, частота этих осложнений не зависела от генотипа ротавирусов и была идентичной при каждом варианте Р - генотипа ($P > 0,05$).

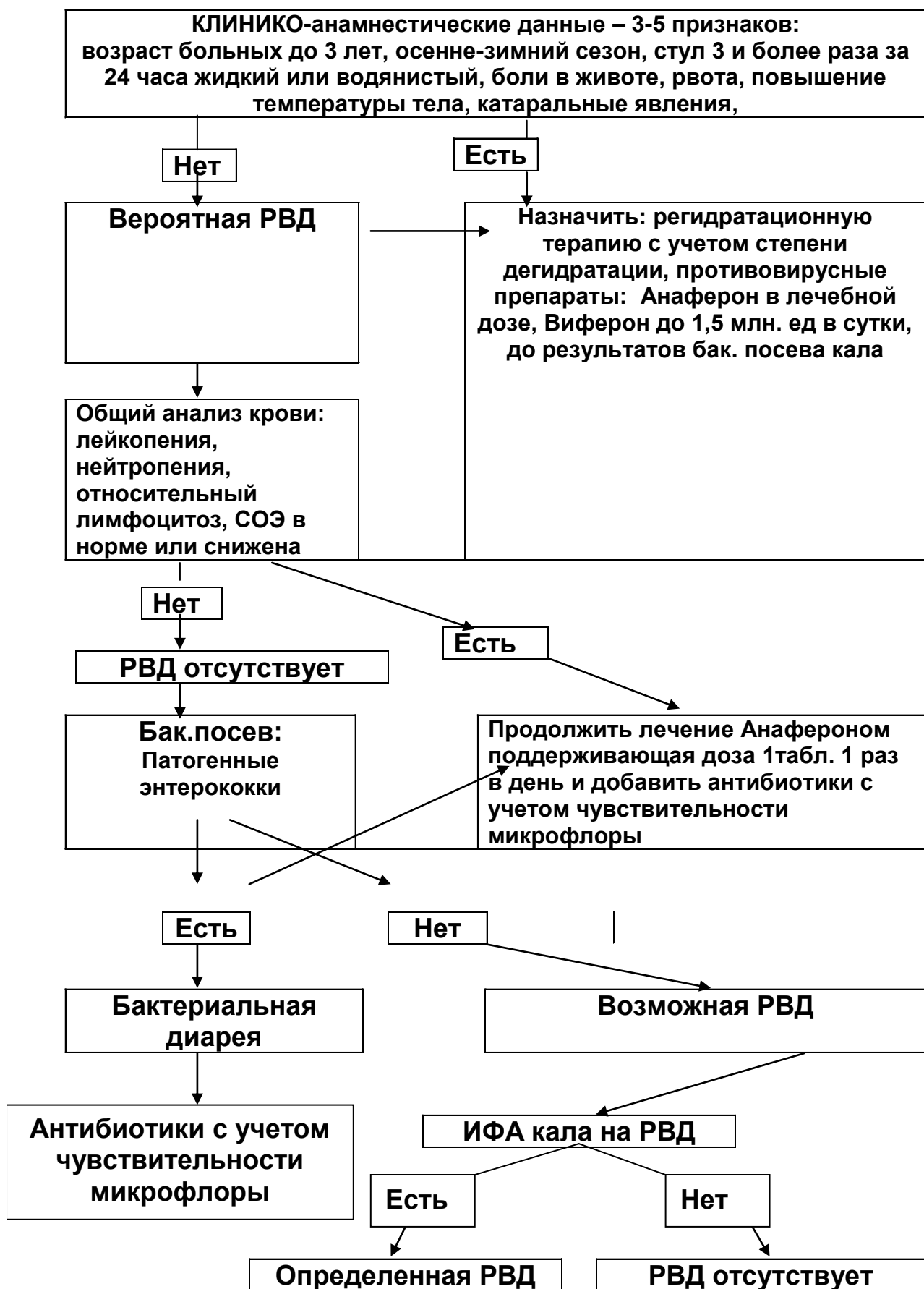
Далее мы подобным образом сравнили лабораторные показатели у детей с различными вариантами генотипа ротавирусов. Было показано, что у всех больных независимо от генотипа ротавирусов отмечались аналогичные изменения показателей гемограммы ($P > 0,05$), которые уже описывались выше: лейкопения, относительный лимфоцитоз, нормальные или сниженные значения СОЭ, анемия.

Биохимические тесты у детей сравниваемых групп также не имели значимых отличий ($P > 0,05$).

Дифференциальная диагностика бактериальных и ротавирусный диарей

Бактериальные диареи	Ротавирусная диарея
Гипертермия	t ° тела часто нормальная или субфебрилитет
Боли в животе с учетом локализации процесса	Боль вокруг пупка
Возраст детей чаще старше 2 лет	Возраст детей чаще до 2 лет
Тошнота редко, рвота редко	Тошнота, рвота
Каловый характер стула	Стул водянистый частый
Редко развивается тяжелый эксикоз	Дегидратация тяжелая и развивается быстро
Выраженная интоксикация	Интоксикация не выражена
Летняя сезонность	Осенне-зимняя сезонность
Лейкоцитоз, нейтрофилез	Лейкопения, нейтропения
Ускоренная СОЭ	СОЭ в норме или снижена
Лимфопения	Относительный лимфоцитоз

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ПОДХОДОВ К ТЕРАПИИ РОТАВИРУСНОЙ ДИАРЕИ (РВД)



Далее мы проанализировали все вышеуказанные показатели у детей с РВИ с учетом G-генотипа. В этой связи больные были разделены на следующие группы: группа G1 – 53 больных, группа G2 - 27 больных, группы G3 и G4 - по 3 больных в каждой и дети с G12 генотипом – 2 больных. В связи с малой выборкой больных в группах G3, G4 и G12 сравнение с этими больными было нецелесообразным и в анализ были взяты только дети из группы G1 и G2.

Анализ данных анамнеза и клинических симптомов болезни не показал различий в сравниваемых группах детей и выявленные симптомы были характерны для РВИ в целом. Мы также не отметили значимых различий некоторых лабораторных показателей у больных с учетом G - генотипа ротавирусов, результаты были аналогичны таковым при сравнении по P – генотипу ($P > 0,05$).

Таким образом, анализ анамнестических данных, клинического течения, лабораторных тестов показал, что ни P-, ни G- генотип ротавируса у больных в нашем регионе не оказывает влияния на вышеуказанные показатели течения РВД.

Полученные результаты соответствуют данным литературы, свидетельствующим о том, что при РВИ генотип вируса не имеет прогностического значения и не представляет интереса в плане клинического ведения больных, а может играть важную роль только при изготовлении вакцин для профилактики РВИ, в том числе и в нашем регионе.

На основании полученных нами результатов, с учетом международных рекомендаций был разработан алгоритм диагностики и дифференциальной диагностики ротавирусных диарей у детей в Республике Узбекистан.

В шестой главе **«Экономические риски ротавирусного гастроэнтерита»** диссертации мы проанализировали экономический ущерб, наносимый ежегодно за счет РВИ. Бремя ротавирусной инфекции складывается из нескольких показателей, в том числе, смертность от РВД, показатель годов потерянной потенциальной жизни (ГППЖ), экономического ущерба для государства (расходы при госпитализации больного, стандартная процедура обследования, питание больного, содержание и обследование ухаживающих, лечение больного, зарплата медицинскому персоналу и т.п.), а также, расходы семьи больного (транспортировка больного, посещение его в стационаре, дни нетрудоспособности ухаживающего, дополнительное питание для больного и ухаживающего, оплата дополнительных диагностических и лечебных мероприятий вне бюджета ЛПУ и т.п.) (Podewils L. J. et al., 2005).

Отбор больных для экономического анализа проводился на основе скрининг-исследования на наличие моно РВИ среди 716 детей 1-59 месяцев с ОД, которые были госпитализированы в летне-осенний период 2004г. в инфекционные больницы г.Ташкента и г.Бухара. Все больные были обследованы на предмет установления этиологии ОД (бактериологическими и серологическими методами). РВИ была установлена у 196 детей – 27,4%. В экономическое исследование были включены 84 ребенка и данные о расходах в этих семьях. Дети, госпитализированные в течение 7 дней после начала острой диареи, установленной врачом в приемном отделении, соответствовали критериям для включения в исследование. Письменное информированное согласие было получено от родителей или опекунов этих детей до регистрации их в исследовании.

Все затраты вычисляли в суммах и для большей наглядности и стандартизации переконвертировались в доллары США по курсу 2004 года (1020 сумм за доллар США) Национального Банка Республики Узбекистан.

Для оценки болезни и экономического бремени ротавирусной диареи, мы разработали модель подсчета числа госпитализаций и смертей, по поводу РВИ, которые происходили без вакцинации и с таковой на период 2004 года. Число госпитализаций по поводу РВД оценивалось путем умножения числа госпитализаций по поводу острых диареи у детей до 5 лет на 27,4%, доля диарей обусловленных ротавирусами (196 больных из 716 обследованных – 27,4%). Смертность от РВИ оценивали путем использования показателей прогнозирования смертельного исхода по данным международных отчетов [340] и национальных данных, представленных страной в ВОЗ [345]. Мы использовали показатель 17% долей смертей детей в возрасте до пяти лет, в результате диареи для стран с низким и средним доходом (Parashar U.D. et.al., 2003), чтобы получить общее количество смертных случаев от диареи.

Для оценки воздействия программы вакцинации против РВИ на бремя болезни, мы объединили показатели эффективности вакцины и охвата вакцинацией в качестве переменных, зависящих от возраста. Эффективность вакцинации для профилактики госпитализаций и смертельных случаев от РВД была принята на уровне 93% на основании результатов клинических испытаний, проведенных в других государствах со сходным статусом (De Vos V. et. al., 2004), где эффективность вакцинации против РВИ была оценена в среднем в 93%.

Так, без вакцинации, РВИ является причиной госпитализации ежегодно около 5268 детей до 5 лет. Программа иммунизации, может предотвратить 91% этих госпитализаций, что позволит сэкономить до 373518 долларов США. Экономическая эффективность программы вакцинации зависит от

уровня смертности, а уж затем от цены вакцины и её эффективности. С помощью вакцинации можно будет предотвратить от 350 до 1150 случаев смертей в год.

Мы предположили, что затраты на внедрение ротавирусной иммунизации были низкими, на основе неполноценности опубликованных данных. Если потребуются дополнительные ресурсы, необходимые для внедрения новой вакцины, стоимость программы вакцинации будет выше.

В этой связи мы посчитали целесообразным проведение анализа еще некоторых результатов собственных научных исследований.

Так, совместно с группой научных сотрудников лаборатории «Кишечных инфекций» НИИЭМИЗ МЗ РУз, был проведен сравнительный анализ частоты РВИ в этиологической структуре ОД в динамике за период с 2004 по 2010 годы.

Проведенный анализ частоты РВИ в структуре ОД в 2004-2006 году в клинике НИИЭМИЗ МЗ РУз среди детей раннего возраста (0-36 месяцев) показал уровень заболеваемости данной инфекцией среди данной категории детей составил из 146 детей с ОД РВИ выявлена у 42,5% (62 больных).

В 2007-2008 годах исследовано 92 образца фекалий от больных ОД на наличие антигена ротавируса человека методом ИФА. 49 (53,3%) образцов оказались положительными.

Аналогичное исследование в 2009-2010 годах показало, что из 130 детей с ОД у 73 (56,1%) были выявлены в фекалиях антигены ротавирусов.

Исходя из представленных данных видно, что уровень РВИ имеет тенденцию к нарастанию, что делает данную проблему еще более актуальной. В этой связи, внедрение вакцинации против ротавирусных диарей в Узбекистане могло бы стать эффективным вмешательством, для снижения частоты заболеваний ОД и связанных с ними расходов, как со стороны системы здравоохранения, так и со стороны семей, в которых выявлены больные.

Таким образом, РВИ в Республике Узбекистан является актуальной проблемой, приводящей к высокому круглогодичному уровню заболеваемости, с тяжелым течением у детей до 2 лет жизни, с развитием тяжелых осложнений и летальных исходов у детей раннего возраста и значительному экономическому ущербу. Мы получили убедительные данные об экономической, демографической и социальной эффективности включения вакцинации против РВИ в Национальный календарный план прививок.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Ротавирусные диареи в Республике Узбекистан занимают ведущее место (до 40% случаев) в этиологической структуре заболеваемости острыми диареями, не имеют тенденции к снижению, регистрируются в течение всего года, с максимальным уровнем в осенне-зимний период, с одинаковой частотой встречаются у детей в различных возрастных группах, и до 5 летнего возраста с высоким риском заражения мальчиков ($P < 0,05$).

2. Заболеваемость острыми диареями в значительной степени детерминирована сезонной бактериальной загрязненностью поверхностных водоисточников, загрязненность ротавирусами регистрируется преимущественно в поздний осенний период - 84,6%, что способствует повышению заболеваемости РВИ в осенне-зимний период.

3. Данные о преимущественном заражении РВИ детей до 2 лет, основываются на стационарной статистике, у детей более старшего возраста и у взрослых РВИ протекает в легкой или стертой (субклинической) формах, не нуждающихся в стационарном лечении.

4. В Республике Узбекистан у детей с гастроэнтеритами ротавирусной этиологии, среди Р-генотипов ротавирусов превалировал серотип Р1 (63,4%), а среди G-генотипа - серотипы G1 (52,5%) и G2 (26,7%).

5. В Республике Узбекистан циркулируют штаммы по VP-гену и Р-гену идентичные, циркулирующим в мире, что обуславливает возможность использовать для профилактики ротавирусной инфекции имеющиеся вакцины, изготовленные с аналогичным набором антигенов.

6. При РВД у детей до 2 лет тяжесть болезни обусловлена быстрым (на 1-2 день болезни) развитием тяжелой дегидратации, что способствует увеличению частоты развития гемолитико-уремического синдрома, острой почечной недостаточности, нарушений гемоциркуляции и летальному исходу болезни.

7. Клиническое течение ротавирусной инфекции имеет особенности, не зависящие от генотипа вируса, отличающие ее от бактериальных диарей, что может способствовать доклинической диагностике РВИ и оптимизации тактики ведения этих больных.

8. Экономический ущерб, наносимый РВД за год в Республике Узбекистан составляют более 1 145 120 долларов США, из которых - 89,1% составляют прямые медицинские расходы и 10,9% - не прямые медицинские и косвенные расходы.

9. Включение в Национальный календарный план прививок вакцинации против ротавирусной инфекции детей с 2-3 мес. жизни обусловлено

выявленными клинико-эпидемиологическими особенностями РВИ в Республике Узбекистан и является экономически оправданным превентивным мероприятием, снижающим риски и бремя РВИ.

**SCIENTIFIC COUNCIL AWARDING OF THE SCIENTIFIC DEGREES
DSc.27.06.2017.Tib.50.01 ATREPUBLICAN SCIENCES
CENTER OF IMMUNOLOGY AND TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

RESEARCH INSTITUTE OF VIROLOGY

JURAEV RIVOJIDDIN HOFUZULLAEVICH

**MOLECULAR GENETIC CHARACTERISTICS OF ROTAVIRUS AND
THEIR CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL SIGNIFICANCE IN THE
DIARRHEA DISEASES IN UZBEKISTAN**

03.00.04 – Microbiology and virology

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

TASHKENT - 2017

The subject of doctoral dissertation (DSc) is registered the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number B2017.1.DSc/Tib19

The doctoral thesis carried out at the Tashkent Medical Academy.

Abstract of the thesis in three languages (Uzbek, Russian and English) is available on the web page of the Scientific Council (www.immunology.uz) and information-educational portal "ZiyoNet" (www.ziynet.uz)

**Scientific
consultant:**

Musabaev Irkin Isakovich
Doctor of Medical Science, professor

**Official
opponents:**

Michaylov Michail Ivanovich
Doctor of Medical Science, professor (Russia)

Nuraliev Nekkadam Abdullaevich
Doctor of Medical Science, professor

Mirzaeva Mamlakat Aynakulovna
Doctor of Medical Science, professor

**Leading
organization:**

FBUN The Central Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor
(Moscow)

Protection will be held " ____ " _____ 2017 at ____ o'clock at the meeting of the Scientific council DSc.27.06.2017.Tib.50.01 at the Republican Scientific Center of Immunology and the Tashkent Medical Academy (Address: 100060, Tashkent, str. Academician Y.Gulyamov, 74. Tel / Fax: (99871) 233-08-55, e-mail: immunologiya@qip.ru)

With doctoral dissertation is available at the Information Resource at the Republican Scientific Center of Immunology (registered for the number) (Address: 100060, Tashkent, str. Academician Y.Gulyamov, 74. Tel / Fax: (99871) 233 ± 08-55)

Abstract of the thesis sent out on " ____ " _____ 2017 y.
(Mailing report number ____ on " ____ " _____ 2017 y).

T.U. Aripova

Chairman of the scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

Z.S. Kamalov

Scientific secretary of the scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

T.P. Hagiy

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

INTRODUCTION (abstract of doctoral (DSc) dissertation)

The urgency and relevance of the theme of dissertation. Viral diseases of the gastrointestinal tract, particularly of rotavirus diarrhea today remains a medical and social problem in the world. Worldwide incidence of rotavirus diarrhoea persists at high levels. According to the world health organization, rotavirus diarrhea occurs mainly in early childhood and occurs with severe hypovolemia, which can lead to severe complications and death. Of all registered in the etiology of acute intestinal infections rotaviral diarrhea account for 30-50%.

The aim of the research work

The aim of the research work to evaluate the clinical and epidemiological significance of rotavirus infection and to study the molecular genetic characteristics of rotaviruses in Uzbekistan.

The tasks of research work :

- to determine the frequency and to assess the role of rotavirus infection in the incidence and etiology of acute diarrheal diseases in the Republic
- to study the epidemiological aspects of RVI and reveal its characteristics in different ecological zones and age groups of patients.
- to carry out a genetic analysis of rotaviruses, to give their genotype and serotype characterization and to determine the specific gravity of individual genotypes of rotaviruses isolated from patients with acute diarrhea.
- to study the character and to reveal the features of the clinical course of acute rotavirus diarrhea caused by various genotypes of rotaviruses.
- to assess the economic damage caused by diarrhoeal diseases and justify the economic efficiency of vaccination against RVI.
- to develop an algorithm of differential diagnosis of rotavirus diarrhea.

The object of the study was 17966 sick children with the OKA, and epidemiological data analysis on the incidence of OKI and their etiological structure in some regions of the Republic for the period 1993 to 2010.

Scientific novelty of a research:

- for the first time on the territory of Uzbekistan studied the characteristics and nature of the clinical course of rotavirus infection;
- for the first time was determined the correlation of bacterial contamination of surface waters and tap water with the level of incidence of OC as a whole and RVI;
- for the first time studied the molecular genetic analysis and typing of genotypes of rotaviruses circulating on the territory of the republic.
- for the first time was determined the sequence of nucleotides VP4 and VP7 of rotavirus proteins by the sequencing method.
- It was determine the nature of the clinical course of rotavirus infection, depending on the genotypes of rotaviruses;
- for the first time assessed the economic effectiveness of rotavirus vaccination.

The outline of the thesis.

1. Rotavirus diarrhea in Uzbekistan occupy a leading position (40% of cases) in the etiological structure of acute diarrhea, do not tend to decrease, recorded throughout the year, with the maximum level during the autumn-winter period, with the same frequency are found in children in different age groups, and up to 5 years of age with a high risk of infection boys ($P < 0,05$).

2. Acute disease diarrhea is largely determined by the seasonal bacterial contamination of surface water sources, pollution rotavirus recorded mainly in the late autumn period - 84.6%, thereby increasing the incidence of RVI in the autumn-winter period.

3. This infection of the preferential RVI children up to 2 years, based on stationary statistics, older children and adults RVI is mild or erased (subclinical) forms that do not require hospitalization.

4. In the Republic of Uzbekistan in children with gastroenteritis rotavirus, among the P-genotypes of rotavirus serotype prevailed P1 (63,4%), and among the G-genotype - serotypes G1 (52,5%) and G2 (26,7%).

5. The Republic of Uzbekistan circulating strains of the VP-gene and gene-P identical circulating in the world, which makes possible to use for the prevention of rotavirus vaccines are available, made with the same set of antigens.

6. When RVD in children under 2 years of the severity of illness caused by rapid (1-2 days of illness) the development of severe dehydration, which increases the incidence of hemolytic-uremic syndrome, acute renal failure, disorders of blood circulation and fatal disease.

7. The clinical course of rotavirus infection has features that do not depend on the genotype of the virus that distinguish it from bacterial diarrhea, which may contribute to the preclinical diagnosis of RVI and optimization tactics in these patients.

8. The economic damage caused by the WFD for the year in Uzbekistan amount to more than 1 145 120 US dollars, of which - 89.1% are direct medical costs and 10.9% - not direct medical and indirect costs.

9. Turning to the National immunization schedule of vaccination against rotavirus infection of children with 2-3 months. life due to identified clinical and epidemiological features of RVI in Uzbekistan and is cost-effective preventive measures to reduce the risks and burden of RVI.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Жураев Р.Х, Мусабаев Э.И. Частота выявления ротавирусов при острых диареях у детей в городе Ташкенте. // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2004. - №2. – С. 154-156. **(14.00.00. №15)**.
2. Мусабаев Э.И. Жураев Р.Х., Норбоев И. Исмоилов У. Иноятова М.В. Удельный вес ротавирусной инфекции в этиологической структуре диарейных заболеваний у детей в Бухарском вилояте. // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2006. - №2. – С. 66-68. **(14.00.00. №15)**.
3. Isakbaeva E.T., Musabaev E. Antil L, Rheingans, Juraev R. Rotavirus disease in Uzbekistan: cost-effectiveness of a new vaccine. // Vaccine. – England, 2007. – P. 373-380. **IF Search -3.298**.
4. Elmira Flem, Erkin Musabaev, Rivojiddin Juraev. Rotavirus gastroenteritis in Uzbekistan: Implications for Vaccine Policy in Central Asia.//The journal of infectious diseases. – USA, 2009. – P. 154-159. **IF Search -5.997**.
5. Renat Latipov, Elmira Utegenova, Aynagul Kuvatbaeva, Kaliya Kasymekova, Sabyrjan Abdykarimov, Rivojiddin Juraev, Umid Ismoilov, Elmira Flem. Epidemiology and burden of rotavirus disease in Central Asia.// International journal of infectious disease. – England, 2011. – P. 464-469. **IF Search -1.938**.
6. Жураев Р.Х, Ибадова Г.А. Мусабаев Э.И. Ходиев А.В. Эпидемиологическое и молекулярно-генетическая характеристика ротавирусной инфекции в Узбекистане. // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2011. - №6. – С. 21-24. **(14.00.00. №15)**.
7. Vainio K, Latipov R, Utegenova E, Kasymbekova K, Juraev R, Flem E. Rotavirus genotype distribution in Kyrgyzstan and Kazakhstan, 2007-2009. //Acta Pathologica Microbiologica et Immunologica Scandinavica. – Denmark, 2012. 20 September. DOI: 10.1111-P.447-455. **IF Search -2.068**
8. Жураев Р.Х. Молекулярно-генетическая оценка ротавирусной инфекции в Узбекистане. // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2012. - №1. – С. 67-74. **(14.00.00. №15)**.
9. Жураев Р.Х. Ротавирусный гастроэнтерит – экономические риски. // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2012. - №1. – С. 75-80. **(14.00.00. №15)**.
10. Juraev R. The role of viral etiology in the development of acute gastroenteritis in children in Uzbekistan. //European science review. Vienna. - 2016. 89-91 **(14.00.00. №19)**.

II бўлим (II часть; II part)

11. Жураев Р.Х. Генетическая и серотипическая характеристика ротавирусов в Узбекистане. Научно-практическая конференция «Актуальные проблемы инфекционных заболеваний» Ташкент. 21-22 октябрь 2010, -С. 76.
12. Жураев Р.Х. Сравнительный анализ ротавирусных и бактериальных диарей. // Актуальные проблемы гигиены и санитарии в Узбекистане. Материалы Республиканской научно-практической конференции. – Ташкент. 20 апрель 2012. – С. 154-156.
13. Ибадова Г.А. Жураев Р.Х. Эпидемиологические аспекты ротавирусных инфекций в различных экологических зонах Республики Узбекистан. Актуальные проблемы гигиены и санитарии в Узбекистане // Материалы Республиканской научно-практической конференции. Ташкент. 20 апрель 2012, -С. 171-173.
14. Жураев Р.Х. Обоснование экономической эффективности вакцино-профилактики ротавирусных диарей. Актуальные проблемы гигиены и санитарии в Узбекистане. Материалы Республиканской научно-практической конференции. Ташкент. 20 апрель 2012 г, -С.156-158.
15. Жураев Р.Х. Молекулярно-генетическая и клинико-лабораторная характеристика ротавирусной инфекции, циркулирующей в Узбекистане. Актуальные проблемы гигиены и санитарии в Узбекистане. Материалы Республиканской научно-практической конференции. Ташкент. 20 апрель 2012, -С.152-154.
16. Мусабаев Э.И. Норбоев И.М. Жураев Р.Х. Катта ёшдаги беморларда ротавирусли инфекция. «Актуальные проблемы паразитологии и инфекционной патологии». Республиканская научно- практическая конференция с международным участием. Сборник тезисов. Ташкент.2007, -С.62-63.
17. Жураев Р.Х. Ротавирусные диареи в некоторых регионах Узбекистана. Современные проблемы инфекционных и паразитарных заболеваний. Научно-практическая конференция молодых ученых. Ташкент. Сборник тезисов. 2012, -С.26-27.
18. G.Ibadova, E Musabaev. R Juraev. Epidemiological and genetic aspects of rotavirus gastroenteritis in Uzbekistan. 15 th international Congress on infectious diseases. Bongkok, Tailand, June 13-16, 2012.
19. Жураев Р.Х. Молекулярно-генетическая характеристика ротавирусной инфекции в Узбекистане. Матералы Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционных болезней и ВИЧ-СПИД» Андижан, 2011, -С.109.
20. Жураев Р.Х. Эпидемиологические и клинические аспекты ротавирусной инфекции в некоторых регионах Узбекистана. Матералы

Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционных болезней и ВИЧ-СПИД», Андижан, 2011, - С.110.

21. Норбоев И.М., Мусабаев Э.И., Жураев Р.Х, Исмоилов У.Ю. Болаларда ротавирусли диарейларнинг мавсумий узгариши. //Журнал доктор ахборатномаси, Ташкент, 2007. №1. -С.89-90
22. Жураев Р.Х. Латыпов Р.Р. Оценка генетического разнообразия ротавирусной инфекции в Узбекистане. Материали межрегионального форума с международным участием. //Российский аллергологический журнал №3 (том2), Казань, 2016. – С. 72-73.

Автореферат «Nazariy va klinik tibbiyot jurnali» тахририятида тахрирдан
ўтказилди