

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

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

МИРСАЛИХОВА НАРГИС ХАЙРУЛЛАЕВНА

**БОЛАЛАРДА ТОРСН – ИНФЕКЦИЯ БИЛАН АССОЦИИРЛАНГАН
ШИФОХОНАГА БОҒЛИҚ БЎЛМАГАН ЗОТИЛЖАМ (УЧРАШ
ДАРАЖАСИ, ТАШҲИСИ, ДАВОЛАШНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ)**

14.00.09 – Педиатрия

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

ТОШКЕНТ – 2022

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Contents of Dissertation Abstract of the Doctor of Science (DSc)

Мирсалихова Наргис Хайруллаевна

Болаларда TORCH – инфекция билан ассоциирланган шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжам (учраш даражаси, ташҳиси, даволашни такомиллаштириш)..... 3

Мирсалихова Наргис Хайруллаевна

Внебольничная пневмония, ассоциированная с TORCH-инфекцией у детей (частота встречаемости, диагностика, совершенствование лечения)..... 31

Mirsalixova Nargis Khayrullaevna

Community-acquired pneumonia associated with TORCH infection in children (incidence rate, diagnostics, treatment improvement) 57

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 61

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

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

МИРСАЛИХОВА НАРГИС ХАЙРУЛЛАЕВНА

**БОЛАЛАРДА TORCH – ИНФЕКЦИЯ БИЛАН АССОЦИИРЛАНГАН
ШИФОХОНАГА БОҒЛИҚ БЎЛМАГАН ЗОТИЛЖАМ (УЧРАШ
ДАРАЖАСИ, ТАШҲИСИ, ДАВОЛАШНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ)**

14.00.09 – Педиатрия

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

ТОШКЕНТ – 2022

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2020.3.PhD/Tib63 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

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

Илмий маслаҳатчи:

Шамсиев Фурқат Мухитдинович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Шомансурова Эльмира Амануллаевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Камалов Зайнитдин Сайфутдинович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Мухамадиева Лола Атамуратовна
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Андижон давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2022 йил «__» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100140, Тошкент ш., Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223-уй. Тел./факс: (+99871) 262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz).

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

Диссертация автореферати 2022 йил «__» _____ кунни тарқатилди.
(2022 йил «__» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.В. Алимов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси
тиббиёт фанлари доктори, профессор

К.Н. Хаитов

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

Д.И. Ахмедова

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

КИРИШ (докторлик диссертацияси (DSc) аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда охириги йилларда шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжам – замонавий педиатриянинг долзарб муаммоси ҳисобланади. Сўнгги 15 йил ичида зотилжам туфайли болалар ўлимининг камайиши кузатилган бўлсада, у ривожланаётган мамлакатларда ўлимнинг ўта муҳим сабаби бўлиб қолмоқда. Жаҳон Соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, дунё бўйича ҳар йили туғилган 125 миллион боладан «...йилига 10 миллиони 1-йилнинг охиригача ва яна 5 миллиони -5 йилгача яшамайди. Шунингдек, салбий оқибатларнинг учдан бир қисми ўткир респиратор инфекциялари ва зотилжамга боғлиқ. Болалар ўлими сабаблари орасида нафас йўллари инфекциялари ўртача 10-15% ни ташкил этади...»¹. Бундай инфекцияларга биринчи навбатда микоплазма, герпес-вирус, цитомегаловирус ва хламидия инфекциялари киради. Микст инфекция билан ассоцирланган шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжамни комплекс патогенетик даволаш усуллари ишлаб чиқиш ҳамда дифференциал ёндашувларни такомиллаштириш ҳал қилиниши зарур бўлган долзарб муаммолардан бири бўлиб қолмоқда.

Жаҳонда педиатриянинг устувор йўналишлари бўйича қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда, улар орасида TORCH-инфекцияси билан ассоцирланган шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжам (ШББЗ) етакчи ўринни эгаллайди. Айниқса, эрта ёшдаги болалар орасида микст инфекция билан ассоцирланган шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжам атипик кечиши билан ажралиб туради ва уларнинг ҳаёт сифатини пасайтиради, бу эса асосий тиббий ва ижтимоий муаммолардан бири ҳисобланади. Болаларда шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжам билан ассоцирланган микст инфекцияларини патогенетик механизмларини шаклланишини, прогностик хавф омилларини аниқлаш, замонавий клиник-диагностик тадқиқот усуллари орқали ташхислаш мезонларини аниқлаш ва самарали даволаш усуллари ишлаб чиқиш долзарб илмий муаммолардан бири бўлиб ҳисобланади.

Мамлакатимизда аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини ошириш, соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш, микст инфекция билан ассоцирланган шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжам билан касалланган болаларда ташхислаш, даволаш ва олдини олишни такомиллаштиришнинг самарали усуллари ишлаб чиқиш борасида кенг қамровли ислохотлар амалга ошириш мақсадида «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усуллари жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни

¹ <http://www.who.int/mediacentre>.

профилактика қилиш...»² каби устувор вазифалар белгиланган. Бу борада болаларда тиббий хизмат кўрсатиш сифатини янги босқичга кўтариш, микст инфекция билан ассоцирланган шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжамни ташхислаш ва даволашнинг замонавий юқори технологик усуллари ишлаб чиқиш ва такомиллаштириш каби тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6610-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Фармони, 2020 йил 10 октябрдаги ПҚ-4847-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасида давлат бошқаруви тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2020 йил 10 ноябрдаги ПҚ-4887-сон «Аҳолининг соғлом овқатланишини таъминлаш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида», 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали аҳоли саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи³
Микст инфекция билан ассоцирланган шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжамни эрта ташхис усуллари ўрганиш бўйича илмий тадқиқот, даволаш ва олдини олиш дунёдаги етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасаларида, жумладан, British Thoracic Society British BTS «Schneider» (Исроил), «Sharite» университети клиникаси (Германия), «Gelderberg» университети клиникаси (Германия), Хаима Шибба номидаги давлат тиббиёт маркази Сафра болалар касалхонасида (Исроил), Oxford университетида (АҚШ), Washington университетида (АҚШ), California университетида (АҚШ), Weill Cornell Medical College of Cornell University (АҚШ), University of Pittsburgh Cancer Institute (АҚШ), Department of Public Health Sciences (АҚШ); Medical Research Council (Буюк Британия), Россия Тиббиёт Фанлар Академияси Педиатрия илмий-тадқиқот институти (Россия), И.М. Сеченов номи Москва тиббиёт академиясининг болалар шифохонасида (Россия), ФДМБ илмий текшириш олийгоҳининг болалар

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора тадбирлар тўғрисида» ги Фармони.

³ Диссертациянинг мазмуни бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи: <http://oxford.university-guides.com>, www.washington.edu, <https://www.universityofcalifornia.edu>, <http://weill.cornell.edu>, <http://upci.upmc.edu>, <http://publichealth.med.miami.edu>, <https://www.mrc.ac.uk>, <http://www.ssmu.ru>, <http://www.ksma.ru>, <http://www.rudn.ru>, <http://patient.ncagp.ru>, <http://www.tma.uz> ва бошқа манбалар.

пульмонология бўлимида (Россия), Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт марказида (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

Жаҳонда шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжам билан асоцирланган микст инфекцияли болаларнинг клиник-диагностик асосларини такомиллаштиришга йўналтирилган илмий-тадқиқот асосида қатор натижалар олинган, жумладан, янги туғилган чақалоқларда зотилжамни учраши (University of Pittsburgh, АҚШ), касалликнинг кучайиши сабаблари, атипик микрофлора билан вируслар ассоциацияси (*Chlamidia pneumonia* ва *Mycoplasma pneumonia*) (American Academy of Emerdency Medicine, АҚШ); цитокинлар фаоллиги ошиши билан кечувчи тизимли яллиғланиш фаоллик жараёнини касалликнинг эрта босқичида аниқлаш (Royal College of Phisicians of London, Англия); мушак ривожланиши заифлиги, юрак етишмовчилигида ИЛ-6, мушак массасининг камайишида ИЛ-8 ўрни (University of Pittsburgh, АҚШ); суяклар атрофик ўзгаришлар ривожланишида ФНО- α яллиғланишга хос цитокин ўрни исботланган (РФА болалар саломатлиги илмий маркази, Россия); бронх-ўпка тизимида яллиғланиш билан цитокинларни ўрни ва суякларни қайта тикланиши ўртасида ўрни исботланган (University of Modena and Reggio Emilia, Италия); касаллик патогенезида липид пероксидацияси ўрни исботланган (University of London, Англия).

Дунёда шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжам билан асоцирланган TORCH-инфекцияли болаларни замонавий ташхислаш, даволаш, олдини олиш, реабилитация усуллариини такомиллаштириш ҳамда илмий асослаш бўйича қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда: жумладан, шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжамни ривожланишида патогенетик механизмларни ишлаб чиқиш; юзага келадиган ва хавф омилларининг даражасини асослаш; клиник ва биокимёвий хусусиятларни аниқлаш; нитрат оксиди ва про- ва антиоксидант тизимларининг хусусиятларини ўрганиш; иммун ва цитокин ҳолатини баҳолаш; вирусга қарши, мембранани стабиллаштирувчи ва иммункоррегирловчи препаратларни қўллаш орқали болаларда микст инфекция билан асоцирланган шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжамни дифференциал даволаш усуллариини такомиллаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти мутахассисларининг маълумотларига кўра ШББЗнинг кенг тарқалганлиги, ҳамда ўлим даражасининг нисбатан юқорилиги кузатилган (Круглякова Л.В., Нарышкина С.В., 2014; Кошкарина Е.А., ва ҳаммуал., 2019). Диагностика усуллариини доимий такомиллаштирилиши, юқори самарали антибактериал дори воситаларининг мавжудлиги ва уларни кенг фаол қўлланилишига қарамай, шунингдек, шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжам ижтимоий ривожланган мамлакатларда юқумли касалликлар тизимидаги касалланиш ва ўлим кўрсаткичлари ичида ҳанузгача номаълум бўлиб етарлича ўрганилмасдан қолмоқда (Кошкарина Е.А., ва ҳаммуал., 2019; Fauci A.S., Morens D.M., 2012; Agata Z., et al., 2017). ШББЗни бир

катор кўзғатувчилар: респиратор вируслар, пневмотроп бактериялар, замбуруғлар ва атипик кўзғатувчилар келтириб чиқаради (Лесина О.Н., ва ҳаммуал., 2015; Кошкаринна Е.А., Квашнина Д.В., 2019). Микст инфекция билан ассоцирланган ШББЗда про- ва антиоксидант тизим кўрсаткичларини ўрганиш, нитрат оксидини баҳолаш муҳим аҳамиятга эгалиги исботланган (Касымова Е.Б., 2014; Исмаилов К.И., Кудратова С.Н., 2015; Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П. 2020).

МДХ давлатлари ва хорижда зотилжамнинг болалик давридаги турли жиҳатлари бўйича кўплаб тадқиқотлар олиб борилган, ШББЗ билан оғриган болаларни олиб бориш бўйича янгиланган хорижий кўрсатмалар пайдо бўлган. Ҳақиқий амалиётда эрта ташхис қўйиш ва болаларда ШББЗни рационал даволашни танлаш жиддий муаммо саналган (Геппе Н.А., ва ҳаммуал., 2015; Зайцева А.А., Синопальников А.И. 2020). Сўнгги йилларда педиатрлар ва бошқа мутахассисликлар шифокорлари томонидан болаларда микст инфекциялар кечиши исботланган. Касалликнинг прогнозини яхшилаш мақсадида энг катта қизиқиш бронх-ўпка патологияда нишон аъзо бўлган бронхларнинг шиллиқ қаватида узоқ вақт персистирланувчи хусусиятига эга бўлган ва бронхларнинг яллиғланиш жараёнини узоқ муддатли доимий турғун кучайтирувчи тўқима ичидаги инфекцияларнинг ўрнини аҳамияти исботланган. Бундай инфекцияларга асосан микоплазма, хламидия ва цитомегаловирус инфекцияси учраши кузатилган (Капустина Т.А., ва ҳаммуал., 2013; Esposito S., et al., 2014; Косенчук В.В. ва ҳаммуал., 2019; Harris M., Clark J., Coote N., et al., 2011). Юқумли касалликлар патогенезидаги янги жиҳатларни ўрганиш, хусусан азот оксиди (NO) ва унинг метаболитларини ўз ичига олган ҳужайралар аро ўзаро таъсир медиаторларини ўрганиш айниқса педиатрияда алоҳида қизиқиш уйғотган. Эркин радикал хусусиятларга эга бўлган ҳолда, NO тананинг кўплаб биокимёвий жараёнлари ва функцияларини назорат қилган (Соодаева С.К., ва ҳаммуал., 2016; Чучалин А.Г. 2017; Плешков В.В., Анащенкова Т.А. 2020).

Ўзбекистонда олимлар томонидан вирусларнинг узоқ вақт давом этиши иккиламчи иммунитет танқислигига олиб келиши, бу эса вирусларнинг фаоллашувига ва касалликнинг тез-тез қайталанишига сабаб бўлиши исботланган. Яллиғланишга қарши цитокинларни ишлаб чиқариш, секреция ва қабул қилишнинг бузилиши инфекцияга қарши ҳимоядаги чуқур нуқсонларга, "иммунологик фалаж" нинг ривожланишига олиб келиши ва микроорганизмлар ҳамда уларнинг токсинларининг ўпка тўқимасига бевосита зарар етказувчи таъсирини кучайтирилиши исботланган. Прогрессирланувчи иммун етишмовчилик касалликнинг сурункали кечиши шаклланиши билан патологик реакциялар доирасини ёпиши аниқланган (Бобомуратов Т.А., Камалов З.С. ва ҳаммуал., 2021). TORCH-инфекцияси билан боғлиқ ШББЗ билан оғриган болаларни ташхислаш ва даволашда мавжуд ўзгаришларга қарамасдан, ушбу беморларни даволашда янги самарали ёндашувларни қўллаш бўйича кўплаб мунозарали масалалар мавжудлиги қайд этилган (Агзамова Ш.А., 2015).

Микст инфекция билан ассоцирланган шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжамли болаларда клиник, биокимёвий, серологик ва иммунологик ўзгаришларни ўз вақтида аниқлаш ва патогенези асосида касалликнинг коррекция усулларни қўллаш орқали авж олишини камайтириш, шунингдек касалланиш ва болалар ўлими даражасини камайтириш, ёш авлодни тўлақонли фаол ҳаётини таъминлаши мумкин. Шу нуқтаи назардан, болаларда шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжам билан ассоцирланган микст инфекциясида ташҳислаш усуллари ва ҳавф омиллари, даволаш тадбирларини ишлаб чиқиш замонавий тиббиётнинг амалий жиҳатдан энг муҳим ва долзарб муаммоси бўлиб ҳисобланади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт марказининг ИТСС-2,3 142-сонли «TORCH–инфекциялари билан ассоцирланган нафас олиш органлари касалликлари билан узоқ вақт касалланган болаларда клиник-иммунологик ва гемостатик параллеллар, уларнинг ташҳиси, давоси ва профилактикаси» (2009-2011 йиллар) мавзусидаги илмий-тадқиқот лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади болаларда микст-инфекция билан ассоцирланган шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжамнинг учраш даражаси, ривожланиш хавф омиллари, клиник-биокимёвий, серологик ва иммунологик хусусиятларини аниқлаш ва дифференцирланган даволаш схемасини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

болаларда микст инфекция билан ассоцирланган шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжамнинг (микоплазма, хламидия ва герпес вирусли) учраш даражасини, хавф омиллари ва клиник кўринишларнинг хусусиятларини аниқлаш;

шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжамли болаларда микст инфекцияларни (микоплазма, хламидия ва герпес вирусли) серологик усуллар билан аниқлаш ва диагностик аҳамиятини баҳолаш;

болаларда микст инфекция билан ассоцирланган шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжамда (микоплазма, хламидия ва герпес вирусли) азот оксиди, про- ва антиоксидант тизимлар кўрсаткичларининг прогностик аҳамиятини баҳолаш;

болаларда микст инфекция билан ассоцирланган шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжамнинг (микоплазма, хламидия ва герпес вирусли) иммун ҳамда цитокин ҳолатини диагностик аҳамиятини ва уларнинг корреляцион боғлиқлигини аниқлаш;

болаларда микст инфекция билан ассоцирланган шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжамни (микоплазма, хламидия ва герпес вирусли) клиник кечиши, биокимёвий, серологик, иммунологик ўзгаришлари хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда ташҳислаш ва даволаш схемасини ишлаб чиқиш;

болаларда микст инфекция билан ассоцирланган шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжамни (микоплазма, хламидия ва герпес вирусли) дифференциал даволаш самарадорлигини узоқ муддатли кузатувлар асосида баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт маркази пульмонология бўлимидаги 281 та микст инфекция билан ассоцирланган шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжам билан касалланган беморлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети биокимёвий, серологик ва иммунологик тадқиқотлар учун веноз қон, қон зардоби олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда клиник, рентгенологик, биокимёвий, серологик, иммунологик ва статистик таҳлил усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

болаларда микст инфекция билан ассоцирланган шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжамнинг (микоплазма, хламидия ва герпес вирусли) учраш даражаси ва прогностик ҳавф омиллари сифатида: пери- ва интранатал ҳолатлари, преморбид фон ва ёндош касалликлар (OR, RR>1,0; p<0,01; p<0,001) ўрни исботланган;

болаларда микст инфекция билан ассоцирланган шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжамда (микоплазма, хламидия ва герпес вирусли) азот оксиди, про- ва антиоксидант кўрсаткичларининг патогенетик аҳамияти кўрсатилган: МДАнинг ортиши, СОД ва каталаза миқдорининг МИ, ХИ ва ГВИ билан касалланган болаларда яққол пасайиши билан намоён бўлган, яллиғланиш жараёни активлигини баҳолашда қўшимча прогностик мезони сифатида фойдаланилиши исботланган;

болаларда, микоплазма, хламидия ва герпесвирус инфекцияси билан ассоцирланган шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжамда информатив диагностик маркёрлари сифатида яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши цитокинларнинг (ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-8, TNF α) 2,3-3,0 марта ортиши ва IFN γ миқдори камайиши аниқланган, шунингдек про- ва антиоксидант, иммун тизими (r=+0,54-0,66 ва r=+0,52-0,61 p<0,001), азот оксиди ва иммун тизими r=+0,53-0,59 ва r=+0,52-0,61 p<0,001) кўрсаткичлари ўртасидаги ишончли мусбат корреляцион боғланиш исботланган;

болаларда шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжамда микоплазма, хламидия ва герпес вирус инфекцияси билан касалланган беморларни олиб бориш ва даволаш учун ишлаб чиқилган схемалар даво самарадорлигини ошириш, касалликнинг қайталаниш даражасини камайиши ва салбий оқибатларини олдини олиши исботланган;

болаларда микст инфекция билан ассоцирланган шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжамда (микоплазма, хламидия ва герпес вирусли) касалликнинг клиник кечишига ижобий таъсир этувчи вирусга қарши, мембраностабилловчи ва иммунокоррегирловчи дори воситаларини қўллаш натижасида биохимик (азот оксиди, липидларнинг перекисли оскидланиши ва антиоксидант тизими гиперпродукциясига олиб келувчи) ва иммунологик кўрсаткичлар нормаллашиши орқали патогенетик асосланган

дифференциаллашган даволаш усуллари ишлаб чиқилган, касалликнинг ремиссия даврининг узайиши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

болаларда микст инфекция билан ассоцирланган шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжамда (микоплазма, хламидия ва герпес вирусли) хавф омилларини эрта аниқлаш ва ўз вақтида даволаш учун қўшимча диагностик меъзонлари ишлаб чиқилган;

болаларда микст инфекция (микоплазма, хламидия ва герпес вирус) билан ассоцирланган шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжамда биокимёвий ва иммунологик хусусиятларнинг ўзгариши баҳоланган, қўшимча прогностик ва диагностик меъзонлари ишлаб чиқилган;

тиббиёт муассасалари амалий фаолиятига болаларда микст инфекция (микоплазма, хламидия ва герпес вирус) билан ассоцирланган шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжамда вирусга қарши, мембраностабилловчи ва иммунокоррегирловчи дори воситаларини ўз ичига олувчи дифференциаллашган даволаш схемалари ишлаб чиқилган;

болаларда микст инфекция (микоплазма, хламидия ва герпес вирус) билан ассоцирланган шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжам касаллигида ишлаб чиқилган ва тадбиқ этилган дифференциаллашган даволаш усуллари асосланган бўлиб амалиётга татбиқ этилиши орқали профилактика ва даволаш усуллари такомиллаштирилган.

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

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти болалардаги микоплазма, герпес вирус ва хламидия инфекциялари билан ассоцирланган шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжамда клиник, биокимёвий, серологик ва иммунологик маълумотларни баҳолаш орқали улар ривожланишининг патогенетик механизмларини очиб беради ва Республикада чуқур тадқиқотлар олиб бориш учун замин яратади. Олинган клиник маълумотлар шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжамда микст инфекциянинг ривожланиш хавфи мезонларини асослайди ва соғлиқни сақлаш амалиёти учун илмий тадқиқотларнинг такомиллашиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, болаларда микст инфекция билан ассоцирланган шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжам билан касалланган беморларни олиб бориш ва даволаш учун ишлаб чиқилган ва таклиф қилинган схемалар мембраностабилловчи, вирусга қарши ва иммунокоррегирловчи препаратлар ёрдамида клиник ҳолатни барқарорлаштиришга, биокимёвий ва иммунологик кўрсаткичларига

ижобий таъсир қилиб, касалликнинг ремиссия даврининг узайишига ва салбий оқибатларини олдини олишига, иктисодий сарф-харажатларни қисқартирилиши ва беморларнинг ҳаёт тарзи сифатини яхшиланиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Болаларда микст инфекция билан асоцирланган шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжамни ташхисини ва даволашни такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

болаларда микст инфекцияли зотилжамни даволашда салбий оқибатлар ривожланишининг олдини олиш ва касалликнинг оғир ва мураккаб шакллarga ўтиш хавфини камайтириш асосида ишлаб чиқилган «TORCH-инфекцияси билан асоцирланган шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжамли болаларга ташхис қўйиш ва даволаш усуллари» номли услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 23 февралдаги 8н-р/144-сон маълумотномаси). Илмий натижаларнинг жорий қилиниши микст инфекцияли шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжамли болаларда ташхислаш ва даволаш усуллари самарадорлигини ошириш имконини берган;

болаларда микст инфекцияли зотилжамни даволашда салбий оқибатлар ривожланишининг олдини олиш, касалликнинг оғир ва мураккаб шакллarga ўтиш хавфини камайтириш асосида ишлаб чиқилган «TORCH- инфекцияси билан асоцирланган шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжамли болаларга комплекс даволаш тадбирлари» номли услубий тавсияномаси тасдиқланган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 10 ноябрдаги 8н-р/1075-сон маълумотномаси). Илмий натижаларнинг жорий қилиниши беморнинг клиник ҳолатини, биокимёвий, иммунологик кўрсаткичларни яхшилашга, узоқ муддатли ремиссияга эришишга ва касаллик асоратларини камайтириш имконини берган;

TORCH-инфекцияси билан асоцирланган шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжам бўлган болаларни ташхислаш, даволаш ва олдини олишни такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт маркази пульмонология бўлими, Жиззах, Андижон ва Тошкент вилоятлари болалар кўп тармоқли тиббиёт марказлари амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 29 декабрдаги 08-09/21263-сонли маълумотномаси). Олинган илмий натижаларнинг амалиётга жорий этилиши қайталанувчи ўткир респиратор инфекциялар даражасини 1,6 мартага ва уларнинг асоратларини қайталанувчи бронхит ва зотилжам даражасини 1,4 мартага камайиши ҳисобига иктисодий самарадорликни оширишга имкон яратган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 20 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан, 2 та халқаро ва 18 та республика миқёсидаги илмий-амалий анжуманларда муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 42 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 17 та мақола, жумладан 14 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, беш боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат бўлиб, асосий матн 200 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация иши мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқот мақсади ва вазифалари, шунингдек тадқиқот объекти ва предмети шакллантирилган, тадқиқотларнинг Ўзбекистон Республикаси фан-техника тараққиётининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Болаларда бронх-ўпка патологиясидаги TORCH-инфекцияси билан ассоцирланган шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжамга замонавий қарашлар**» деб номланган биринчи бобида адабиётлар шарҳи келтирилган бўлиб, бунда муаммонинг ҳозирги ҳолати, касалликнинг тарқалиши ва хавф омиллари, патогенезнинг иммунологик механизмлари, иммунорегуляцияда цитокинларнинг иштироки, шунингдек, касалликнинг ташхиси ва даволаш усуллари баён қилинган.

Диссертациянинг «**TORCH-инфекцияси билан ассоцирланган шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжамнинг клиник таснифи, тадқиқот усуллари ва дифференциялашган даволаш хусусиятлари**» деб номланган иккинчи бобида вазифалар ечимини таъминловчи материаллар, тадқиқот усуллари ва дифференциялашган даволаш усуллари келтирилган. Болаларда микст инфекция билан ассоцирланган шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжамида (микоплазма, герпес вируси ва хламидия) касалликнинг учраш даражасини аниқлаш учун белгиланган вазифаларни ҳисобга олган ҳолда, ЎзР ССВ РИПИАТМ пульмонология бўлимида 2009-2015 йй. даврида шифохонада даволанган беморларнинг касаллик тарихининг ретроспектив таҳлили ўтказилган.

5592 та касаллик тарихи ретроспектив таҳлили асосида 4384 (78,4%) ида бронх-ўпка патологияли ШББЗ аниқланган, улардан 20,3% та беморда микст инфекция билан, 67,3% беморда микоплазма инфекцияси (МИ), герпес вируси инфекцияси (герпес вирус инфекцияси (ГВИ) ва цитомегаловирус инфекцияси (ЦМВ), 20,1% та беморда микоплазма, хламидия инфекцияси (ХИ), 12,6%ида МИ, ХИ ва ГВИ билан қўшилган беморларда аниқланган.

281 нафар 1 ёшдан 7 ёшгача бўлган ШББЗли болаларда проспектив чуқур тадқиқот ўтказилди. Улардан, 115 (40,9%) беморлар МИ ва ГВИ, 97 (34,5%) тасида МИ ва ХИ, 69 (24,6%) тасида МИ, ХИ ва ГВИ, 45 нафар бола таққослаш гуруҳи сифатида кўриқдан ўтказилди. Назорат гуруҳи шу ёшдаги 24 нафар амалда соғлом болалардан иборат бўлди. Беморларда умумклиник, лаборатор текшириш жараёнида серологик, биокимёвий ва иммунологик тадқиқот усулларида фойдаланилган.

TORCH-инфекциялари ташхиси иммунофермент (ИФТ), молекуляр генетик (сийдик ва қонда полимераза занжир реакцияси (ПЗР) таҳлил ёрдамида амалга оширилган. Авид индекси (АИ) ЦМВ, ГВИ, хламидия ва микоплазмалар махсус IgG ни, қон зардобиди «ДС-ИФА-АНТИ-G авидлик» тест-тизим ёрдамида аниқланди (ИИЧА «Диагностика тизимлари», Нижний Новгород). Иммунофермент тахлили Labsystem Multiscan MCC/340» (Финляндия) апаратида амалга оширилди.

Тадқиқотнинг биокимёвий усуллари NO даражасини П.П. Голиков ва ҳаммуал. томонидан тасвирланган усул бўйича нитратлар ва нитритларнинг метаболитлари (NO₂ ва NO₃) йиғиндиси билан аниқлашни ўз ичига олган (2000). Липидларнинг пероксидлаш махсулотларини қон зардобиди малон диальдегид (МДА)ни «Beckman DU 650» (АҚШ) спектрофотометр ёрдамида аниқланган. Каталазанинг антиоксидант ҳимоя фаоллиги ва қон зардобиди супероксиддисмутаза (СОД)ни биокимёвий анализатор «EOS Bravo Forte» да (Италия) аниқланган.

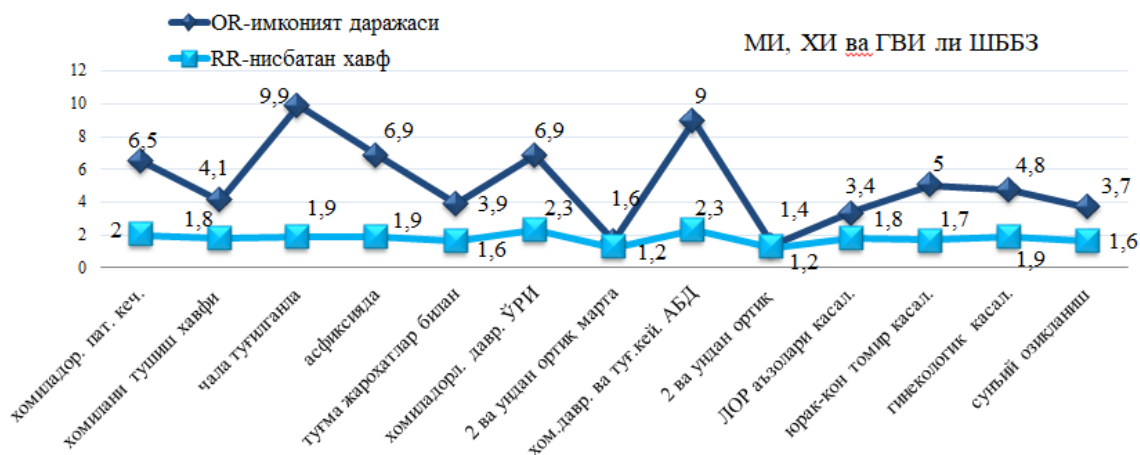
Иммунологик текширув иммун тизими кўрсаткичларини аниқлаш йўли билан ўтказилган: CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-, CD16⁺-, CD20⁺-лимфоцитларни, А,М, G иммуноглобулинлар концентрацияси, нейтрофилларнинг фагоцитар фаоллиги (НФА)ни ЎЗР ФА иммунология ва инсон геномикаси институтида ўтказилган. Иммунофермент анализ усулида қон зардобиди -IL -1β, IL-4, IL-6 и IL-8 цитокинлар концентрацияси яримавтоматик ИФ анализатор Multiscan FC» (Финляндия) ёрдамида ЎЗР ССВ РИПИАТМ биокимё институти лабораториясида аниқланган.

Дифференциаллашган даволаш схемасини танлашда микст инфекция билан ассоцирланган ШББЗли беморлар уч гуруҳга бўлинган: I гуруҳ (назорат) 115та ШББЗли бемор (48та бемор МИ ва ГВИ билан, 45- МИ ва ХИ билан, 22-МИ, ХИ ва ГВИ билан), умумкиритилган анъанавий базис даво, ёшига мос пархез, кўрсатмага кўра витамин ва минераллар, антибактериал, вирусга қарши, антигистамин воситалар, мукорегуляторлар ва балғам кўчирувчи воситалар, симптоматик даволаш ва физиоумолажалар олаётганлар кирган; II гуруҳ – 67 та ШББЗли бемор МИ ва ГВИ билан, умумкиритилган базис даволаш билан биргаликда клацид ва генферон Лайт (1та шамчадан. 2 маҳал/сут. 10 кун, сўнг 1 шамчадан кун ора 3 ой давомида); 52 та бемор ШББЗли МИ ва ХИ билан, умумкиритилган антибактериал даволаш билан биргаликда клацид (7,5 мг/кг кунига 2 маҳал млда, 14 кун давомида) ва цитовир-3 (1 ёшдан 3 ёшгача болаларга - 2 млдан кунига 3 маҳал; 3 ёшдан 6 ёшгача болаларга - 4 млдан кунига 3 маҳал 12 кун давомида, курс 3 ой давомида хар 3 хафтада такрорланди); 24 та ШББЗли

бемор МИ, ХИ ва ГВИ билан, умумкиритилган антибактериал даволаш билан биргаликда клацид (7,5 мг/кг кунига 2 махал млда, 14кун давомида) ва Т-лайф (1 флакондан 1 махал 30 кун, сўнг 1 флакондан кунига 2 махал хафтасига 2 ой давомида); III гуруҳ: 23 та ШББЗли бемор МИ, ХИ ва ГВИ билан, умумкиритилган антибактериал даволаш билан биргаликда клацид (7,5 мг/кг кунига 2 махал млда, 14 кун давомида), Т-лайф (1 флакондан кунига 1 махал 30 кун давомида, сўнг 1 флакондан 2 махал хафтасига 2 ой давомида) ва протеплазид (1-3 ёш болаларга 2 томчидан кунига 2 махал ва 3ёшдан 6 ёшгача 4 томчидан кунига 2 махал 3 ой давомида).

Олинган натижаларнинг статистик ишлови Microsoft Office Excel-2010 пакетида ишланган дастур томонидан амалга оширилди. Ўртача арифметик киймат (M), уларнинг стандарт хатоси (m) ва Фишер-Стюдент мезони бўйича ишончли фарқларни ҳисоблаш билан вариацион статистика усулларидан фойдаланилган. Корреляцион таҳлил Спирмен (Rs) ва Пирсон (r) усуллари ёрдамида бажарилган.

Диссертациянинг «Болаларда ТОРСН-инфекцияси билан ассоцирланган шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжамнинг клиник ва биокимёвий хусусиятлари» деб номланган учинчи бобида ўз тадқиқотлари натижалари таҳлил қилинган. ШББЗ ривожланиш эҳтимоли хавфининг омили таҳлилида 1-расмда кўриниб турибдики, МИ, ХИ ва ГВИли ШББЗда: хомиладорликни патологик кечиши 44,9% (RR=2,0, OR=6,5), хомилали тушиш хавфи – 18,8% (RR=1,8, OR=9,9), асфиксия 24,6% (RR=1,8, OR=6,9), хомиладорлик давридаги ЎРИ 63,8% (RR=2,3, OR=6,9) билан кузатилди ШББЗ га нисбатан солиштирилганда.



1-расм. Болаларда микст инфекция билан ассоцирланган ШББЗ нинг ривожланиши эҳтимоли хавф омилларининг таҳлили, (%)

ШББЗни МИ, ХИ ва ГВИ гуруҳида ишончли тарзда кўпроқ ЎРК билан тез-тез касалланиш 97,1% (RR=11,43, OR=50,25), зотилжам 92,7% (RR=5,21, OR=21,1), ўткир обструктив бронхит 84,0%, (RR=2,8, OR=9,6), рекуррент кечувчи бронхитлар билан 76,8% (RR=2,32, OR=7,33), конъюнктивитлар 75,4% (RR=2,30, OR=7,52), гепатитлар 65,2% (RR=2,23, OR=10,18), отитлар 79,7% (RR=3,07, OR=15,71) кузатилди.

МИ, ХИ ва ГВИ билан ассоцирланган ШББЗли болаларда фон ва ёндош касалликлардан (2-расм), 79,7%ида (RR=3,07; OR=15,7) I-II даражали камқонлик, 67,7%ида (RR=2,0; OR=6,18) неврологик бузилишлар, ЛОР аъзолари касалликлари 56,2%ида (RR=1,55; OR=3,20), 34,8%ида жисмоний ва рухий ривожланишдан орқада қолиш (RR=1,49; OR=3,46), 46,4%ида озик-овқат ва дориларга аллергия (RR=1,67; OR=4,35) аниқланди.

Касалхонага ётқизилган барча гуруҳдаги беморларда интоксикация ва юқори тана харорати синдроми кузатилган. ШББЗ МИ ва ГВИ гуруҳидаги беморларнинг 53,9% тана харорати 6 кунгача сақланиб турган, ШББЗ МИ ва ХИ билан касалланган 78,4% ва ШББЗ МИ, ХИ ва ГВИ касалланганларнинг 94,2% беморларда субфебрил тана харорати кузатилган. ШББЗ МИ, ХИ ва ГВИ гуруҳидаги 72,0% болаларда интоксикация белгилари шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжам билан касалланган беморларга нисбатан узок кузатилган.



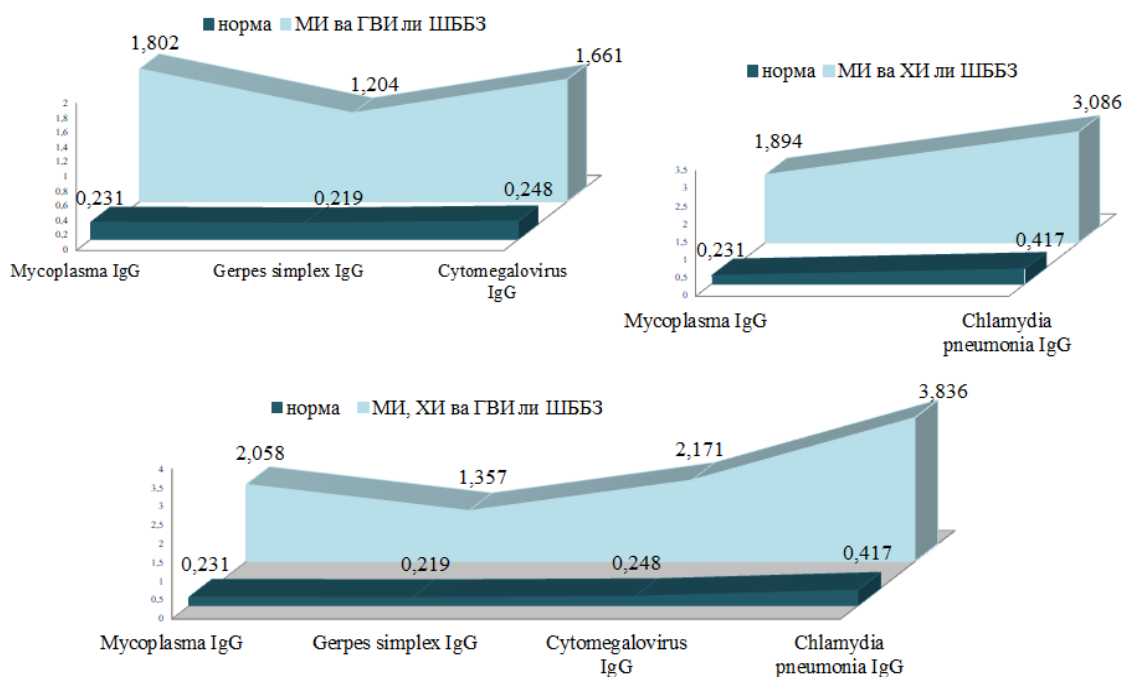
2-расм. Болаларда микст инфекция билан ассоцирланган ШББЗ нинг фон ва ёндош касалликлари омиллари тахлили, (%)

Касалликнинг доимий ва характерли белгиларидан йўтал 95,5% беморларда кузатилган. Қуруқ, тез-тез такрорланувчи, балғамсиз, пароксизмал йўтал 86,6% ва 78,3% ШББЗ МИ ва ХИ гуруҳидаги, ҳамда ШББЗ МИ ва ГВИ гуруҳидаги беморларда бир хил учраш даражасида кузатилган. Аускультатив текширув натижасида 59,5% ҳолатда асосан нафаснинг сусайиши аниқланган. Нафас сусайиши ШББЗ МИ, ХИ ва ГВИ гуруҳидаги беморларда шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжамга нисбатан 2,9 баробар кўп учраган. Текширув гуруҳидаги 80,7% беморларда турли калибрдаги қуруқ ва нам хириллашлар эшитилган. Қуруқ ва нам хириллаш ШББЗ МИ, ХИ ва ГВИ гуруҳидаги беморларга хос бўлган. Бизнинг кузатувимизга кўра болалар терисидаги тошмалар ШББЗ МИ, ХИ ва ГВИ гуруҳидаги беморларнинг 55,0% кузатилган бўлиб, ШББЗ МИ, ХИ гуруҳидаги болаларда 32,9% ва ШББЗ МИ ва ГВИ - 24,3% ҳолатларга мос равишда бўлган. Лимфа тугунларининг катталашishi 60,7% болаларда аниқланган. ШББЗ МИ, ХИ ва ГВИ гуруҳидаги, ҳамда, МИ ва ХИ гуруҳидаги болаларда ШББЗ МИ ва ГВИ беморлар билан таққослаганда сезиларсиз гепатомегалия аниқланган.

Таҳлил қилинган омиллар натижаларига кўра, ШББЗни МИ, ХИ ва ГВИ гуруҳида бўлган 94,2%ида (RR=5,04; OR=16,9) беморларда субфебрил ҳарорат, 95,6%ида (RR=5,26; OR=16,1) хуружсимон йўтал, 81,2% беморда (RR=2,7; OR=9,5) хар хил калибрли куруқ ва нам хириллашли йўтал кузатилди.

Рентгенологик текширув таҳлил қилинганда ШББЗ МИ, ХИ ва ГВИ беморларда кўп ҳолатларда ўпка расмининг чегараланган кучайиши аниқланган. Ўпка расмининг тарқоқ кучайиши ШББЗ МИ ва ХИ беморларга хос бўлган. Кўкрак қафаси аъзолари рентген текширувида ўпкада тарқоқ инфилтратив ўзгаришнинг ноаниқ соялари аниқланган, битта ёки бирқанча юмалоқ ёки ноаниқ шаклга эга бўлган соя ёки диффуз интерстициал инфилтрат, уларнинг сони ҳажми зотилжамнинг оғирлик даражасига боғлиқ бўлган.

Микст инфекция билан асоцирланган ШББЗли беморларда специфик IgG антитаналар борлиги ИФТ усулида текширилган қон тест натижалари 3-расмда кўрсатилган.

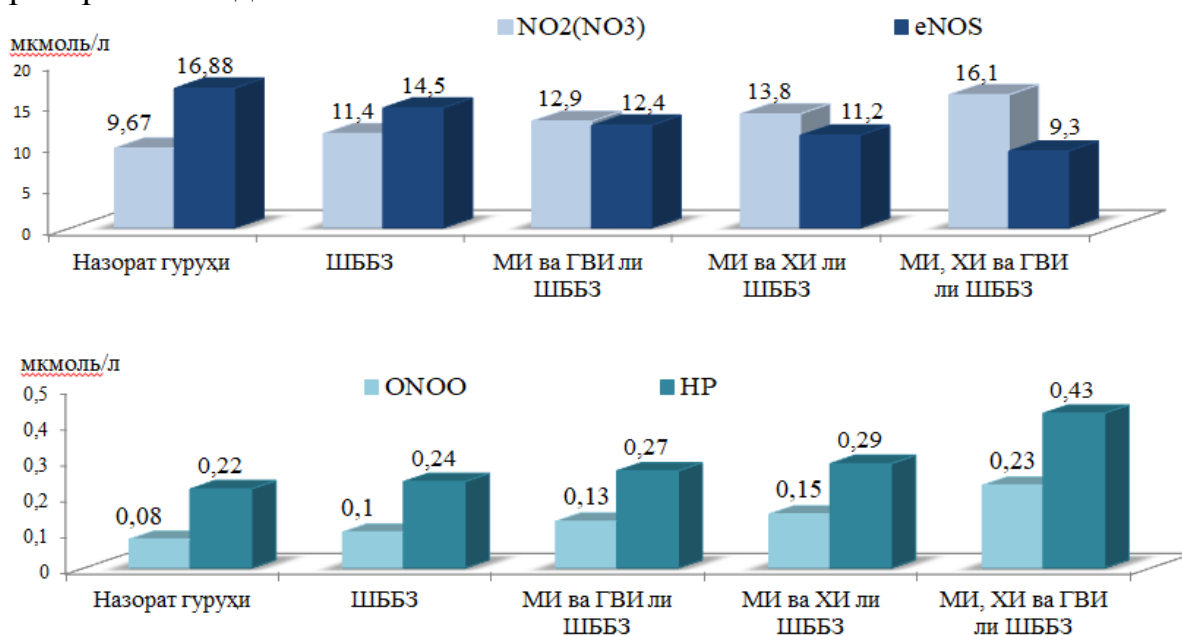


3-расм. Текширув ўтказилаётган беморларда ИФТ натижалари, (Е/мл)

Олинган маълумотлардан кўриниб турибдики, МИ ва ГВИли ШББЗда Мусорlasma кўринишида IgG антитанлари титрининг нормал қийматларга нисбатан 7,8 марта сезиларли ошиши, Cytomegalovirus 6,7 марта, Gerpes simplex 5,5 марта, ШББЗ МИ ва ХИ гуруҳида Мусорlasma pneumonia 8,3 марта, Chlamydia pneumonia 7,4 марта, ШББЗ МИ, ХИ ва ГВИ гуруҳида Chlamydia pneumonia – 9,2 марта, Мусорlasma – 9,4 марта, Cytomegalovirus – 8,3 марта, Gerpes simplex – 6,2 мартага ошди. 60,8% текширилган болаларда инфекцияланиш қондаги РПМ ни ижобий натижалари ва 42,3% сийдикда тасдиқланди. Веноз қониди ва сийдикдаги

TORCH кўзгатувчиларининг геномининг детекцияси РПМ усули билан аниқлаганда ЦМВ ДНК си ШББЗ МИ, ХИ ва ГВИ гуруҳда сийдикда - 30,4% ва сал камрок қонда - 56,5% тасида, Herpes simplex – 33,4% ва 60,8% учрайди. ШББЗ МИ, ХИ ва ГВИ гуруҳида сийдикда микоплазма зотилжамининг ижобий РПМ натижалари 47,8%, қонда 56,5%, ШББЗ МИ ва ХИ гуруҳида 44,3% ва 64,9% ни ташкил этди. Юқоридаги гуруҳларга кўзгатувчи Chlamydia pneumoniae геномлари 71% ва 68,1%; 68% ва 59,8% ташкил қилди. ШББЗ МИ, ХИ ва ГВИ гуруҳида микст инфекциянинг геномлари қонда Mycoplasma pneumonia 57,3%, сийдик чўкмасида 40,9% аниқланди; Herpes simplex 64,3% ва 20%; Cytomegalovirus 59,1% ва 25,2% да аниқланди ($p < 0,05$). Олинган серологик текширувлар (ИФТ, РПМ), натижаларини таҳлил қилинганда, ҳозирги замонда кўп ҳолларда ШББЗ МИ, ХИ ва ГВИ билан ассоцирланган деган хулосага келдик. Бу маълумотлар TORCH- инфекция билан ассоцирланган ШББЗ билан касалланган болаларни ҳар томонлама ва чуқур ўрганиш зарурлигини кўрсатди.

Беморларнинг қон зардобида азот оксиди таркибини ўрганиш (4-расм) ШББЗ бўлган болаларда азот оксиди алмашинувининг сўнгги маҳсулотларининг даражаси соғлом болаларниг кўрсаткичларига нисбатан 1,2 марта ошгани аниқланди. ШББЗ нинг вирусли инфекциялар билан комбинацияси қон зардобида ушбу метаболитларнинг таркибини янада оширди. Микст-инфекцияси йўқ ШББЗ га нисбатан ($p < 0,001$), ШББЗ МИ, ХИ ва ГВИ билан касалланган беморларда $\text{NO}_2(\text{NO}_3)$ миқдори $16,1 \pm 0,5$ ммоль/л га нисбатан ошган ва бу кўрсаткич соғлом болаларниг кўрсаткичларига нисбатан 1,7 баробар ошган эди.



4-расм. Микст инфекция билан ассоцирланган ШББЗ ли беморларда азот оксиди кўрсаткичлари, ($M \pm m$)

NO нинг миқдори ошишига қарамай, соғлом болаларга нисбатан барча гуруҳ болаларининг қон зардобида eNOS нинг ингибиторланиши 1,2, 1,4, 1,5 ва 1,8 марта қайд этилди. Бу кўпроқ микст инфекциялар билан кечадиган ШББЗ МИ ва ХИ гуруҳида кузатилди, унда микст инфекциясиз кечадиган ШББЗ га нисбатан eNOS оксилнинг миқдори $11,2 \pm 0,4$ мкмол/мин*мг гача камайиши кузатилди ($p < 0,01$). ШББЗ билан касалланган беморларнинг қонида НР нинг фаоллиги, соғлом болаларнинг кўрсаткичларига нисбатан 1,1 мартага, ШББЗ МИ ва ГВИ гуруҳидаги беморларда – 1,2 мартага, ШББЗ МИ ва ХИ гуруҳидаги беморларда - 1,3 мартага ошди. Айниқса ШББЗ МИ, ХИ ва ГВИ гуруҳидаги беморларда қонида НР нинг $0,43 \pm 0,02$ ммол/мин*мг гача ошиши (2,0 марта, $p < 0,001$) кузатилди, бу ШББЗ нинг микст инфекциясиз кечадиган болаларга нисбатан 1,8 ($p < 0,001$) марта юқори эди.

Микст инфекция билан ассоцирланган ШББЗ билан касалланган беморларнинг қонида ONOO-миқдори бўйича ўтказилган текширувлар ШББЗ МИ ва ГВИ гуруҳи беморларида 1,6 марта, ШББЗ гуруҳида унинг миқдори 1,3 марта ортиши кузатилди. ШББЗ МИ ва ХИ гуруҳидаги болаларда унинг миқдори 1,9 баробар ошди. ШББЗ МИ, ХИ ва ГВИ гуруҳидаги беморларда бу модданинг кескин ортиши қайд қилинди, ONOO - қонда $0,23 \pm 0,002$ ммол/л гача кўпайиши кузатилди, бу эса микст инфекциясиз кечадиган ШББЗ га нисбатан 2,3 ($p < 0,001$) марта юқори ва соғлом болаларнинг кўрсаткичларига нисбатан 2,9 марта ошди.

Базис даво ўтказилгандан сўнг ШББЗ МИ ва ХИ гуруҳидаги беморларда (I гуруҳ) даволашдан олдинги кўрсаткичларига нисбатан NO миқдорининг 1,1 марта камайишини кўрсатди ($p > 0,05$), ONOO миқдори 1,2 марта ($p > 0,05$) камайиши, НР миқдори 1,1 марта ($p > 0,05$) камайиши, eNOS 1,1 марта ($p > 0,05$) ошишини кўрсатди, лекин бу соғлом болалар кўрсаткичларига нисбатан ҳали юқори эди.

ШББЗни МИ ва ХИ гуруҳидаги беморларда (I гуруҳ) ўтказилган анъанавий даволаш, даволашдан олдин дастлабки қийматларга нисбатан NO, НР ва ONOO нинг бир оз пасайишига олиб келди, 1,0-1,1 марта ($p > 0,05$), лекин соғлом болалар кўрсаткичларидан 1,4; 1,2 ва 1,7 ($p < 0,01$) марта юқори эди; eNOS фаоллиги соғлом болаларга нисбатан 1,4 марта ($p > 0,05$) паст эди.

ШББЗни МИ ва ХИ гуруҳидаги беморларда (I гуруҳ) базис терапия NO тизими кўрсаткичларига сезиларли таъсир қилмади. Биз фақат NO ни $15,2 \pm 0,6$ мкмоль/л, ONOO-ни $0,19 \pm 0,008$ мкмоль/л гача, НР оксилни $0,40 \pm 0,02$ мкмоль/мин*мг гача пасайишига эришилди ($p > 0,05$). Шу билан бирга, даволашдан олдинги маълумотлар билан солиштирганда eNOS даражаси оксили $10,4 \pm 0,7$ ммол/мин *мг гача ишончли ошмади ($p > 0,05$). Бироқ, бу маълумотларнинг барчаси амалда соғлом болаларнинг кўрсаткичларидан ошган эди. Бу эса қўзғатувчи омиллар мавжудлиги таъсирида рецидивлар хавфи борлигини кўрсатади.

Микст инфекция билан ассоцирланган ШББЗ билан касалланган беморлар қонида МДА даражасининг ўзгариши натижалари унинг кўпайишининг яққоллиги турлича эканлигини кўрсатди. ШББЗ МИ, ХИ ва ГВИ гуруҳидаги беморларда барча 3 инфекциялар бирлашганда, МДА

8,4±0,6 нмол/мл га микст инфекцияларсиз кечадиган ШББЗ билан касалланган болаларга нисбатан солиштирилганда ($p<0,001$) сезиларли даражада ошди, бу кўрсаткич соғлом болаларнинг кўрсаткичларига нисбатан 3,6 марта ошди. Шу билан бирга ШББЗ МИ, ХИ ва ГВИ гуруҳидаги беморларда энг яққол гиперлипипероксидланиш кузатилиб, бошқа гуруҳлар кўрсаткичларини 1,9 ва 1,2 мартага сезиларли даражада ошди. Даволашдан олдин беморларнинг қонида МДА даражасининг ошишига сабаб, эҳтимол, эркин радикалларнинг кўпайиши ҳисобланади.

ШББЗни МИ, ХИ ва ГВИ гуруҳидаги беморларда базис даволаш ўтказилгандан сўнг юқори ахамиятли МДАнинг даволашгача бўлган болаларга нисбатан 7,6±0,5 нмоль/мл гача биров камайишига эришилди ($p>0,05$). МДАнинг миқдори соғлом болаларнинг норматив кўрсаткичларидан 3,3 марта юқори эди.

ШББЗни МИ ва ГВИ гуруҳидаги беморларнинг қон зардобиди АОС кўрсаткичлари натижалари СОД оқсиллини ишончли камайишини кўрсатди ва каталаза оқсили фаоллиги ШББЗ микст инфекциясиз кечадиган болаларга нисбатан ($p<0,05$) пасайишини, бу эса соғлом болалар кўрсаткичларига нисбатан 1,4 ва 1,3 марта паст эди. Бу пасайиш ШББЗ МИ ГВИ гуруҳидаги беморларда айниқса сезиларли эди.

Учта инфекцияларининг комбинацияси билан (МИ, ХИ ва ГВИ) ШББЗ билан касалланган беморларда СОД ва каталаза фаоллиги микст-инфекцияларсиз ($p<0,001$) ШББЗ билан касалланган болаларга нисбатан сезиларли даражада пасайиши кузатилди, бу кўрсаткич амалда соғлом болалар қийматларига нисбатан 2,8 ва 2,0 баробар паст бўлди.

Микст инфекцияли ШББЗ нинг базис даволаш самарадорлик тахлили даволашдан сўнг АОС ферментларининг фаоллигининг паст ошиши кузатилди, бу эса ПОЛ-АОС тизимида номунособлик ва АОС нинг компенсатор қобилятига паст таъсир этди.

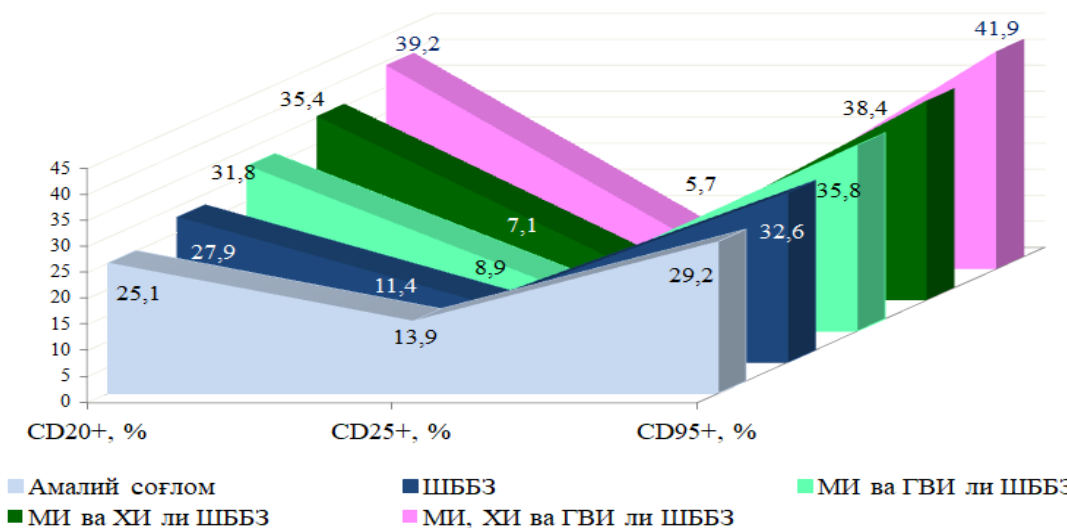
Шундай қилиб, микст инфекцияли шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжамнинг ривожланишига, кечишига ва натижасига беморнинг ноўя пери- ва интранатал даврлари, хамроҳ ва ўтказган касалликлар фониди ривожланиши таъсир этади. Яллиғланиш ва унга хамроҳ бўлган оксидатив стресс, NO ва унинг метаболитлари тизимидаги номунособликларга, пероксинитратлар ва оксидловчи фосфорланишга олиб келади. Характерли жихати - бу антиоксидантлар таркибининг доимий пасайиши фониди прооксидантлар фаоллигининг ошиши, бу эса касалликнинг ноўя кечишига тахмин қилинишига ва бу параметрлардан фойдаланиш ушбу гуруҳ беморларни даволашда керакли коррекционий ўз вақтида киритишга имкон беради.

Диссертациянинг «TORCH-инфекция билан ассоцирланган шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжам билан касалланган болаларда иммунитет ва цитокин ҳолати» деб номланган тўртинчи бобида TORCH-инфекцияси билан ассоцирланган ШББЗ билан касалланган болаларда иммунологик ҳолатининг тадқиқотлар натижалари акс этирилган.

Микст инфекция билан ассоцирланган ШББЗнинг Т-звено иммун тизимида Т-лимфоцитлар ва Т-хелперлар сезиларли танқислиги билан боғлиқ бўлган номутаносиблик аниқланади, шунингдек, иммунорегулятор номутаносиблик билан кечувчи ($p < 0,001$) $CD8^+$ - ижобий лимфоцитларнинг ишончли ортиши билан намоён бўлади. $CD4/CD8$ иммунорегулятор индекси (ИРИ) даражасининг амалий соғлом болалар гуруҳидаги маълумотларга нисбатан сезиларли пасайиши аниқланган бўлиб, бу $CD4^+$ га нисбатан $CD8^+$ хужайралар сонининг ошиши билан боғлиқдир. $CD4/CD8$ ИРИ сининг сезиларли пасайиши ШББЗ ни МИ ва ХИ билан, МИ, ХИ ва ГВИ билан касалланган болалар гуруҳларида рўйхатга олинган.

$CD16^+$ -лимфоцитларнинг ШББЗ ни микст инфекциясиз гуруҳига нисба-тан нисбий сонининг ортиши аниқланган ($19,2 \pm 0,8\%$ нормада $10,8 \pm 0,6\%$, $p < 0,001$) бўлиб, бу кўрсаткич 1,5 мартага юқори бўлган. ШББЗ ни МИ ва ГВИ билан, ШББЗ ни МИ ва ХИ билан ва ШББЗ ни МИ, ХИ ва ГВИ билан касалланган беморларда НК хужайраларининг миқдори микст инфекциясиз ШББЗ билан касалланган беморларга нисбатан 1,2-1,3-1,5 марта юқори эканлиги аниқланди. ФАНнинг сезиларли пасайиши аниқланган бўлиб ($42,8 \pm 0,9\%$ да $56,8 \pm 1,1\%$ нормада, $p < 0,001$), бу кўрсаткич микст инфекциясиз ШББЗ билан касалланган беморларга нисбатан 1,2 марта камайган.

ШББЗ ни МИ ва ГВИ (5-расм) билан касалланган беморларда $CD20^+$ лимфоцитларнинг миқдори ($p < 0,01$) назорат гуруҳига нисбатан ошганлиги ва микст инфекциясиз ШББЗ билан касалланган беморларга нисбатан эса 1,1 баробар юқорилиги аниқланган.



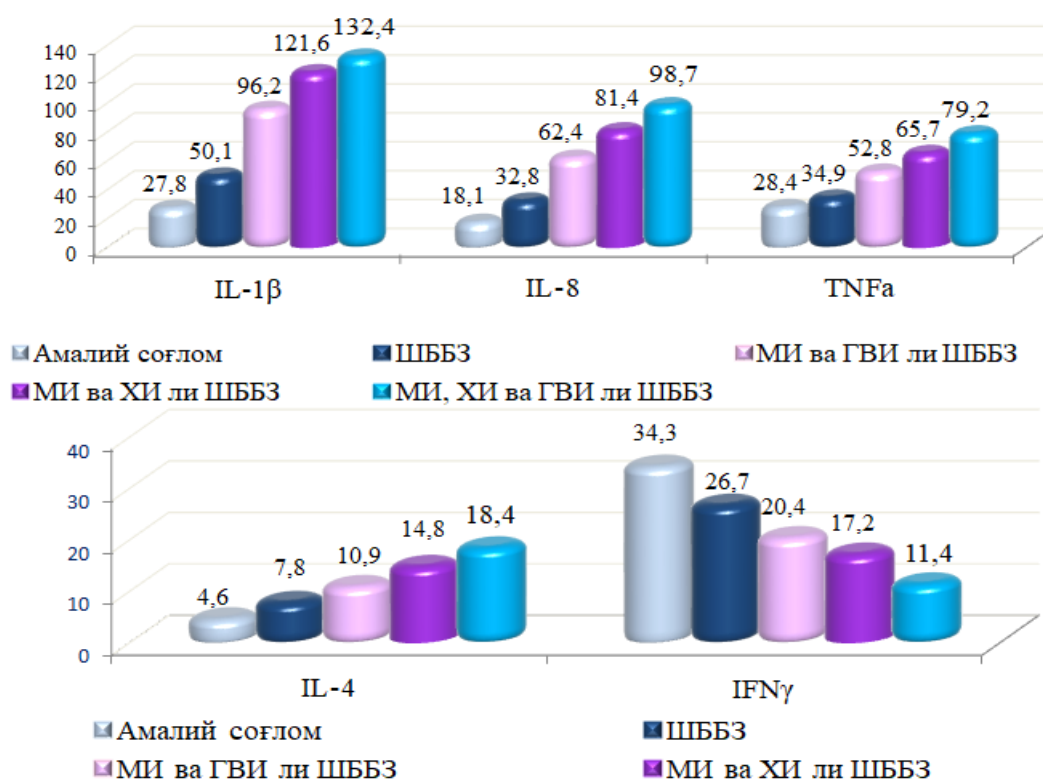
5 - расм. Микст инфекция билан ассоцирланган ШББЗ ли болаларда лимфоцитлар активлик маркерлари ва апоптоз миқдори, ($M \pm m$)

ШББЗ ни МИ ва ХИ билан ва ШББЗ ни МИ, ХИ ва ГВИ билан касалланган беморларда $CD20^+$ лимфоцитлар миқдорининг ($p < 0,001$) назорат гуруҳига нисбатан сезиларли ошганлиги ва микст инфекциясиз ШББЗ билан касалланган беморларга нисбатан эса 1,3 ва 1,4 баробар

юқорилиги аниқланган. ШББЗ ни МИ ва ГВИ билан ва ШББЗ ни МИ ва ХИ билан ва ШББЗ ни МИ, ХИ ва ГВИ билан касалланган беморларда ўтказилган асосий даво муолажаларидан сўнг гуморал иммунитет кўрсаткичлари CD20⁺-лимфо-цитлар миқдорининг даво муолажаларидан олдинги кўрсаткичлари назорат гуруҳига нисбатан ишончсиз пасайганлигини кўрсатди.

ШББЗ ни МИ, ХИ ва ГВИ билан касалланган беморларда лимфоцитларни фаоллаштириш маркёри ва апоптоз даражасини ўрганиш натижаларига кўра, CD25⁺ иммунофенотипининг миқдори микст инфекциясиз ШББЗ билан касалланган беморларга нисбатан 1,3 марта камайганлигини кўрсатди ва улар цитотоксик Т-лимфоцитларнинг фаоллашуви ва пролиферациясига жавоб беради (5-расм). ШББЗ ни МИ ва ХИ билан ва ШББЗ ни МИ, ХИ ва ГВИ билан касалланган беморларда CD25⁺-лимфоцитларнинг микст инфекциясиз ШББЗ билан касалланган беморларга нисбатан 1,6 ва 2,0 мартагача камайганлиги аниқланди. CD25⁺-лимфоцитларнинг нисбатан энг паст миқдори ШББЗ ни МИ ва ГВИ билан касалланган беморларда, нисбатан энг кўп миқдори эса, ШББЗ ни МИ ва ХИ билан ва ШББЗ ни МИ, ХИ ва ГВИ билан касалланган беморларда аниқланган. CD95⁺-лимфоцитлар миқдори микст инфекциясиз ШББЗ билан касалланган беморларга нисбатан 1,1 мартага юқори бўлган. ШББЗ ни МИ ва ХИ билан ва ШББЗ ни МИ, ХИ ва ГВИ билан касалланган беморларда CD95⁺-лимфоцитларнинг назорат гуруҳига нисбатан сезиларли ошганлиги ($p < 0,001$), микст инфекциясиз ШББЗ билан касалланган беморларга нисбатан эса 1,2 ва 1,3 мартага камайганлиги кузатилди. ШББЗ ни МИ, ХИ ва ГВИ билан касалланган беморлар гуруҳида улар сонининг энг кўп кўпайиши аниқланди. ШББЗ ни МИ ва ГВИ билан, ШББЗ ни МИ ва ХИ билан ва ШББЗ ни МИ, ХИ ва ГВИ билан касалланган беморларда касаллик динамикасини ўрганиш давомида ўтказилган асосий даво муолажаларидан сўнг CD25⁺-лимфоцитларнинг даволашдан олдинги олинган кўрсаткичларга нисбатан кам миқдорда ўсганлигини кўрсатди. ШББЗ ни МИ ва ГВИ билан, ШББЗ ни МИ ва ХИ билан ва ШББЗ ни МИ, ХИ ва ГВИ билан касалланган беморларда ($p > 0,05$) ўтказилган асосий даво муолажалари CD95⁺-лимфоцитлар миқдорининг даволашдан олдинги олинган кўрсаткичларга нисбатан сезиларсиз даражада пасайганлигини кўрсатди.

Цитокин холатининг натижалари таҳлили шуни кўрсатдики (6-расм), IL-1 β даражаси ШББЗ ни МИ ва ГВИ билан касалланган беморларда назорат гуруҳи маълумотларига нисбатан ($p < 0,01$) 3,5 марта, таққослаш гуруҳига нисбатан (микст инфекциясиз ШББЗ) эса 1,8 марта ошганлигини кўрсатди ($p < 0,05$). ШББЗ ни МИ ва ХИ билан ва ШББЗ ни МИ, ХИ ва ГВИ билан касалланган беморларда IL-1 β даражаси амалий соғлом болалар ($p < 0,001$) маълумотларига нисбатан анча юқори эканлиги аниқланган.



6-расм. Болаларда микст инфекцияси билан ассоцирланган ШББЗ нинг цитокин кўрсаткичлари, (M±m)

Олинган маълумотлар шуни кўрсатдики, микст инфекциясиз ШББЗ билан касалланган болаларда IL -4 даражаси назорат гуруҳига нисбатан 1,7 марта, ШББЗ ни МИ ва ГВИ билан касалланган беморларда 2,4 марта, ШББЗ ни МИ ва ХИ билан касалланган беморларда 3,2 марта ва ШББЗ ни МИ, ХИ ва ГВИ билан касалланган беморларда эса назорат қийматларидан 4.0 марта юқори бўлганлигини кўрсатди. ШББЗ ни МИ ва ГВИ билан касалланган беморларда IL -4 даражаси таққослаш гуруҳига нисбатан 1,4 марта ($4,6 \pm 0,6$ пг/мл, $p < 0,01$) ошди. ШББЗ да IL-8 даражаси назорат гуруҳидан 1,8 марта юқори бўлган ($p < 0,05$). МИ билан ГВИ қўшилганда IL-8 даражаси назорат гуруҳидагидан 3,4 марта, МИ ХИ билан ассоцирланганда 4,5 марта, ШББЗ ни МИ, ХИ ва ГВИ билан касалланган беморларда эса назорат гуруҳига ($p < 0,01$ дан $< 0,001$ гача) нисбатан 5,5 марта ортди.

Шунингдек, ШББЗ ни МИ ва ГВИ билан, ШББЗ ни МИ ва ХИ билан ва ШББЗ ни МИ, ХИ ва ГВИ билан касалланган беморларда IL -8 даражасида микст инфекциясиз ШББЗ билан касалланган беморларга нисбатан ($p < 0,01$ дан $< 0,001$ гача) сезиларли ўсиши кузатилди. ШББЗ ни МИ ва ХИ билан ва ШББЗ ни МИ, ХИ ва ГВИ билан касалланган беморларда TNFα таркибини таҳлил қилганда, TNFα даражаси амалий соғлом болалар гуруҳига нисбатан юқори бўлган ($p < 0,001$).

Шундай қилиб, микст инфекциясиз ШББЗ билан касалланган болаларда интерферон-γ даражаси амалий соғлом болалар гуруҳига нисбатан 1,3-1,7-2,0-3,0 марта кам ($p < 0,001$). Шунингдек, ШББЗ ни МИ ва ГВИ билан, ШББЗ

ни МИ ва ХИ билан ва ШББЗ ни МИ, ХИ ва ГВИ билан касалланган беморларда $IFN\gamma$ даражаси микст инфекциясиз ШББЗ билан касалланган болаларга нисбатан сезиларли пасайиши ($p < 0,05$ дан $< 0,001$ гача) кузатилди. ШББЗ ни МИ, ХИ ва ГВИ билан касалланган беморларда янада аниқ ўзгаришлар кузатилди. Эътиборли жиҳати шундаки, клиник ремиссия вақтида асосий даво муолажаларини олаётган болаларда ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-8, $IFN\gamma$ ва $TNF\alpha$ кўрсаткичи ишончсиз камайганлигидир ($p > 0,05$), бу эса морфологик ўзгаришлар вақтида яллиғланиш жараёнининг давомий фаолиятини акс эттиради.

Хусусан, про- ва антиоксидант тизими ва иммун жавоб кўрсаткичлари ўртасидаги корреляцион боғлиқликлар алоҳида ахамиятга эга. ШББЗ ни МИ, ХИ ва ГВИ билан касалланган беморлар гуруҳида янада ишончли корреляцион боғлиқлик аниқланган. Корреляцион таҳлил натижалари 36 та амалий ахамиятга эга бўлган корреляцион боғлиқликлар мавжудлигини кўрсатди. Улардан 4 таси кучли мусбат ва 1 таси кучли манфий. Азот оксиди тизими кўрсаткичлари ва иммун жавоб тизими кўрсаткичлари ўртасидаги корреляция боғлиқликлар ҳам муҳим ахамият касб этади. ШББЗ ни МИ, ХИ ва ГВИ билан касалланган беморлар гуруҳида корреляцион таҳлил натижалари 40 муҳим корреляцион боғлиқлик мавжудлигини кўрсатди. Улардан 4 таси кучли ижобийдир.

Ушбу бобда келтирилган тадқиқотлар натижаларини умумлаштирган ҳолда, микст инфекция билан асоцирланган шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжамда иммунитетнинг хужайравий ва гуморал тизимининг етишмаслиги, шунингдек, иммуннокомпетент хужайраларининг айрим фенотиплари таркибининг пасайиши ҳақида хулоса қилиш мумкин. Ушбу касалликда ўтказилган асосий даво муолажалари ўрганилган кўрсаткичларни нормаллаштиришга олиб келмайди ва бу кўрсаткичлар даво муолажалари тугагандан кейин ҳам сақланиб қолади, бу эса касалликнинг кучайиши учун асос бўлиши мумкин. МИ, ХИ ва ГВИ билан асоцирланган шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжам микст инфекциясиз ШББЗга нисбатан кўпроқ ҳолатда фаол цитокин ишлаб чиқарилишга сабаб бўлади. Ушбу касалликда ўтказилган асосий даво муолажалари ўрганилган кўрсаткичларни нормаллаштиришга олиб келмайди ва бу кўрсаткичлар ремиссия вақтида ҳам сақланиб қолади, бу эса касалликнинг кучайиши учун асос бўлиши мумкин. Иммун, про- ва антиоксидант тизимлар ўртасидаги корреляцион муносабатлар ўрнатилиб, прооксидант, антиоксидант тизимлар ва цитокин ишлаб чиқариш кўрсаткичлари ($r = +0,54-0,66$ и $r = +0,52-0,61$ $p < 0,001$), азот оксиди ва иммун ҳолати ($r = +0,53-0,59$ и $r = +0,52-0,61$ $p < 0,001$) ўртасидаги ишончли ижобий боғлиқликлар билан намоён бўлди, бу эса организмнинг турли хил химоя механизмларининг ўзаро боғлиқлигини акс эттиради.

Диссертациянинг «Болаларда TORCH-инфекция билан асоцирланган шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжам билан касалланган беморларда комплекс даволаш чора-тадбирлар самарадорлиги» деб

номланган бешинчи бобида дифференциал даволаш схемаларидан фойдаланган ҳолда ушбу беморларда клиник симптомлар динамикаси таҳлили, биокимёвий ва иммунологик маълумотларнинг натижалари келтирилган. МИ ва ГВИ билан боғлиқ ШББЗ бўлган беморларда клиник кечишини баҳолаш касалликнинг асосий клиник кўринишларининг учраши ўтказилган даволаш чораларига боғлиқ. Катарал белгилар бартараф этилди, нафас қисилиши камайди, крепитация ва нам хириллашлар сони ва давомийлиги комплекс даволанишдан сўнг камайди ($p < 0,001$). МИ ва ГВИ билан ШББЗ билан оғриган беморларнинг дифференцирланган даволашнинг таъсирини таҳлили биокимёвий параметрларга ижобий таъсири аниқланди.

II гуруҳ болаларида дифференцирланган даводан сўнг $\text{NO}_2(\text{NO}_3)$ миқдорининг I гуруҳ кўрсаткичлари билан таққослаганда сезиларли даражада пасайиши кузатилди ($p < 0,05$). I гуруҳ кўрсаткичларига ($p < 0,05$) нисбатан eNOSда сезиларли кўпайиши кузатилди. МП ва ГВИ билан ШББЗли беморлар қонида НРнинг таҳлили I гуруҳ ($p < 0,01$) кўрсаткичларига нисбатан 1,2 мартага камайди. ONOO^- - қонда I гуруҳ болаларининг кўрсаткичларидан 1,2 марта паст бўлиши кузатилди ($p < 0,05$). Даволаш вақтида МИ ва ГВИ билан ШББЗли беморларининг қонида азот оксиди тизимининг кўрсаткичлари амалда соғлом болаларнинг кўрсаткичларига яқинлашди.

II гуруҳ болаларида даволангандан сўнг МИ ва ГВИ билан ШББЗнинг дифференцирланган даво самарадорлигини таҳлил қилиш 1-гуруҳ ($p < 0,01$) кўрсаткичлари билан солиштирганда МДА нинг юқори бўлиши сезиларли даражада пасайганлигини кўрсатди. II гуруҳ болаларида АОС фаолияти натижаларининг таҳлили I гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан СОДнинг сезиларли даражада ошишини кўрсатди ($p < 0,01$). Даволаш фонида каталаза концентрацияси I гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан сезиларли даражада ошди ($p < 0,01$).

Динамикада $\text{CD}25^+$ -лимфоцит кўрсаткичларининг миқдори I гуруҳга нисбатан 1,3 баробарга сезиларли даражада ошди, бироқ ўрганилган кўрсаткич амалда соғлом болаларга нисбатан 1,3 баробар паст бўлди ($p < 0,05$). $\text{CD}95^+$ -лимфоцит миқдори I гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 1,1 марта ва амалда соғлом болаларга нисбатан 1,1 марта юқори даражада пасайди ($p < 0,05$). Дифференцирланган даволашда цитокин профил кўрсаткичларининг таҳлили II гуруҳ болаларида ўрганилган кўрсаткичларнинг ижобий динамикаси мавжудлигини кўрсатди. II гуруҳда ИЛ-1 β даражаси I гуруҳ ($p < 0,05$) маълумотларига нисбатан 1,2 мартага қисқарди, бироқ, ўрганилган кўрсаткич амалда соғлом болаларга нисбатан 2,5 баробар юқори бўлди.

Даволаш натижасида ИЛ-4 I гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 1,2 марта сезиларли даражада пасайди ($p < 0,05$) ва 1,7 марта амалда соғлом болаларга нисбатан юқори бўлди. МИ ва ГВИ ШББЗ билан оғриган беморларда дифференцирланган даволаш натижасида ИЛ-8 I гуруҳ кўрсаткичларига ($p < 0,05$) нисбатан сезиларли даражада пасайди, бу эса I гуруҳга нисбатан 1,3 баробар кам ва амалда соғлом болаларга нисбатан 2,3 баробар кўпдир. $\text{TNF}\alpha$ I гуруҳ ($p < 0,05$) кўрсаткичларига нисбатан 1,3 мартага камайди. II гуруҳ

болаларида дифференцирланган даволашдан сўнг $IFN\gamma$ I гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 1,2 мартага ошиши қайд этилди ($p<0,05$).

МИ ва ХИ ШББЗ билан оғриган беморлар II гуруҳида даволаш фонидида 6-кунида болаларнинг 25,0%ида хансираш камайди, I гуруҳда эса болалар сони 1,6 мартага кўпайди. Йўтал юмшади, балғам миқдори камайди ва физикал кўрсаткичлар янада сезиларли ижобий динамикага эга бўлди. Даволашнинг 3-4-кунига келиб, иккинчи гуруҳ касалларининг кўпчилик қисмида 48,1%, оғир интоксикация белгилари аниқланмади ва биринчи гуруҳ болаларида бу белгилар 1,6 марта камайди. Бундан ташқари, тана хароратининг нормаллашиши I гуруҳ ($p<0,01$) болаларига нисбатан 2 марта тезроқ, $p<0,01$ кузатилди.

МИ ва ХИли ШББЗ билан касалланган беморларни дифференцирланган даволаш биокимёвий кўрсаткичларига ижобий таъсир кўрсатди. II гуруҳ болаларида $NO_2(NO_3)$ ва $ONOO^-$ - қон таркибида I гуруҳ ($p<0,05$) кўрсаткичлари билан таққослаганда 1,3 га сезиларли даражада камайиши кузатилди. I гуруҳ ($p<0,05$) кўрсаткичларига нисбатан eNOSнинг сезиларли ошиши кузатилди. Дифференцирланган даво қўлланилгандан сўнг МИ ва ГВИ билан касалланган ШББЗли беморлар қонида НР фаолияти I гуруҳ ($p<0,05$) кўрсаткичларига нисбатан 1,2 мартага камайди.

II гуруҳ болаларида даволангандан сўнг МИ ва ХИли ШББЗнинг мураккаб дифференцирланган давоси самарадорлигини таҳлил қилиш I-гуруҳ ($p<0,01$) кўрсаткичларига нисбатан МДА нинг сезиларли даражада пасайишинини кўрсатди. Даволашдан сўнг МДА 1,8 баробар юқори ва базис даволаш қабул қилган болаларга нисбатан 1,4 баробар камайиши, амалий соғлом болалардан фарқ қилди. II гуруҳ болаларида АОС фаолияти натижаларининг таҳлили СОДнинг сезиларли даражада ошишини кўрсатиб берди I гуруҳ кўрсаткичлари билан таққослаганда ($p<0,01$)га тўғри келади. Дифференцирланган даволаш фонидида МИ ва ХИли ШББЗ билан беморларда каталаза концентрациясининг таҳлили сезиларли даражада I гуруҳ кўрсаткичлари билан солиштирилганда ($P<0,01$) ошди.

Динамикада $CD25^+$ -лимфоцитлар миқдори I гуруҳ кўрсаткичларига ($p<0,05$) нисбатан сезиларли даражада ошди. II гуруҳда $CD95^+$ -лимфоцитларнинг миқдори I гуруҳ кўрсаткичларига ($p<0,05$) нисбатан сезиларли даражада камайди. $CD95^+$ -лимфоцитлар даражаси I гуруҳга нисбатан 1,1 марта ва амалий соғлом болаларга нисбатан 1,2 марта юқори даражада камайди. ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-8 даражасини иккала гуруҳлардаги беморларда ($p>0,05$, $P<0,01$ ва $p<0,05$) дифференцирланган даволаш натижасида камайди. TNF α даражаси I гуруҳга нисбатан 1,2 мартага камайди, ($p<0,05$). II гуруҳ болаларига дифференцирланган даволангандан сўнг $IFN\gamma$ I гуруҳ маълумотлари ($p<0,05$) билан таққослаганда 1,3 марта ошиши қайд этилди.

Иккинчи гуруҳда МИ, ХИ ва ГВИ билан ШББЗли беморларни дифференцирланган даволашнинг клиник самарадорлиги натижалари, ўртача 41,7% болаларда даволаш бошлангандан бошлаб 6-куни хансираш камайган, III гуруҳда болалар сони 2 марта камайган. III гуруҳда йўтал юмшади, балғам

миқдори камайди, I гуруҳ болаларига нисбатан 21,7% дан ортиқ ҳолларда 4 марта яхшиланиш кузатилди.

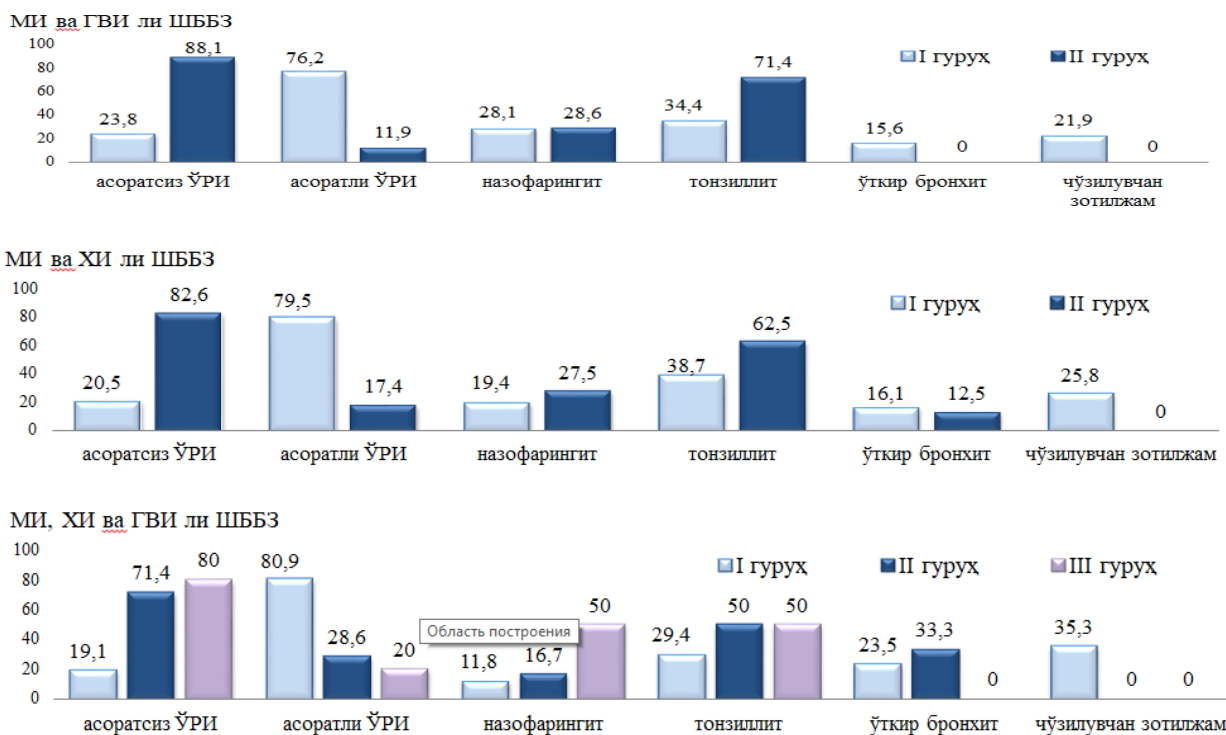
ВП, МИ, ХИ ва ГВИ билан ШББЗли беморларнинг дифференцир-лашган даволашнинг таъсирини таҳлил қилиш ўрганилганда биокимёвий кўрсаткичларида ижобий таъсир кўрсатгани аниқланди. II ва III гуруҳ болаларида даволашдан кейин сезиларли кўрсаткичлар динамикаси аниқланди, азот оксиди даражасининг сезиларли пасайиши мос равишда кузатилди, I гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан ($p < 0,01$ ва $p < 0,01$), eNOS фаоллиги ошиб борди ва I гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан ($p < 0,01$) ташкил этди. Шу билан бирга таққослаш I гуруҳининг кўрсаткичларига нисбатан 1,2 ва 1,4 мартага камайганлиги ва eNOSнинг фаоллигини 1,2 ва 1,5 мартага ошишига эришилди.

Даволашдан сўнг, МДА кўрсаткичи I гуруҳ болаларига нисбатан 1,5 ва 2,1 марта пасайганлиги аниқланди. МДА ва СОД таққослаганда қуйидаги хусусиятларни топдик: III гуруҳ болаларида I кўрсаткичларига нисбатан 2,1 марта ва II гуруҳ болаларига нисбатан 1,4 марта сезиларли даражада пасайишини кўрсатди. Каталаза миқдори I гуруҳдагиларда 1,6 марта II гуруҳдаги болалар кўрсаткичларига нисбатан 1,3 марта юқорилигини кўрсатди. Серологик кўрсаткичлар динамикаси даволаш тугаганидан 6 ой ўтгач қайта ўрганилди. Барча гуруҳ болаларида даволаш натижалари микроб ассоциациясига IgG антитаналари титрининг пасайиши кўрсатди, бу эса TORCH-инфекцияси фаоллик белгиларининг йўқлигини кўрсатади. Касалхонадан чиққандан сўнг микст- инфекцияси билан ШББЗли беморлар катамнези дифференцирланган даволанишдан 6 (болаларнинг 95,4%) ва 12 ойдан сўнг (болаларнинг 88,6%) амалга оширилди.

I гуруҳ базис даволашдан сўнг йил давомида кузатув такрорланди (7-расм), 12 ойда таҳлиллар олингандан сўнг ЎРИ билан қайта касалланишлар (ШББЗли МИ ва ГВИда – 23,8%; МИ ва ХИ – 20,5%; МИ, ХИ ва ГВИ – 19,1% болалар) ва уларнинг назофарингит каби асоратлари (ШББЗли МИ ва ГВИда – 28,1%; МИ ва ХИ – 19,4%; МИ, ХИ ва ГВИ – 11,8%), тонзиллит (ШББЗли МИ ва ГВИда – 34,4%; МИ ва ХИ – 38,7%; МИ, ХИ ва ГВИ – 29,4%), ўткир бронхит (ШББЗли МИ ва ГВИда – 15,6%; МИ ва ХИ – 161%; МИ, ХИ ва ГВИ – 235%), зотилжам – 21,9%; 25,8%, 35,3%, болаларда мос равишда кўрсатди.

Тавсия этилган дифференцирланган терапиядан фойдаланилганда ШББЗли II гуруҳ болаларида ЎРИни қайталаниши (МИ ва ГВИ – 6,4 марта, МИ ва ХИ – 4,6 марта; МИ, ХИ ва ГВИ – 2,8 марта) I гуруҳга нисбатан.

Шундай қилиб, назофарингит ШББЗли болаларда (МИ ва ГВИ – 28,6% да, МИ, ХИ – 27,5% ва МИ, ХИ ва ГВИ 16,7%, тонзиллит 71,4% да кузатилган; 62,5% ва 50,0% ҳолларда, мос равишда ўткир бронхит (МИ ва ХИ – 12,5% ва МИ, ХИ ва ГВИ 33,3% болаларда) ва зотилжам қайд этилмаган. МИ, ХИ ва ГВИ билан оғриган ШББЗли беморлар гуруҳида болаларнинг 20,0% да ЎРИ такрорланиш даражаси ва уларнинг асоратлари қайд этилди, биринчи гуруҳ беморларга нисбатан зотилжам қайд этилмади.



7-расм. Катамнестик кузатув давомида болалардаги ЎРИ ва унинг асоратларининг даражаси (12 ойдан сўнг,%)

Йил давомида болаларнинг катамнестик кузатув натижаларини таҳлил қилинганда, бронх-ўпка тизимидаги касалликлар такрорланишининг учраш даражасини камайганлиги, даволаш самарадорлигини ошишига олиб келди. Катамнестик кузатувлар TORCH- инфекцияси билан асоцирланган шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжам билан оғриган беморларда тавсия этилган дифференциал даволаш схемаларининг юқори самарадорлигини кўрсатди. Катамнастик кузатиш даврида дифференцирланган даволаш схемаларининг қўлланилиши ўрганилаётган параметрларга ижобий таъсир кўрсатди.

ХУЛОСА

«Болаларда TORCH – инфекция билан асоцирланган шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжам (учраш даражаси, ташхиси, даволашни такомиллаштириш)», мавзусидаги фан доктори (DSc) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Болаларда микст инфекция билан асоцирланган шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжам учраш даражаси бронх-ўпка патологиясининг умумий сонидан 15,9% ни ташкил этади. Серологик тадқиқотларда ШББЗли болаларда - 67,3% ҳолларда МИ ва ГВИ, 20,1% да - МИ ва XI, 12,6% да - МИ, XI ва ГВИ билан асоцирланганлиги аниқланган. Болаларда микст инфекция билан асоцирланган шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжамнинг ривожланишини башоратлашда нисбий хавф омиллари (RR) ва имконият муносабатлари (OR) коэффиценти аниқланди, улар МИ, XI ва ГВИ билан

беморларда кўпроқ ошган эди (хомиладорлик даврида ва туғруқдан кейинги антибактериал даволаш: RR=2,3 OR=9,0; антибактериал терапиянинг давомийлиги 7 кундан ортиқлиги: RR=2,0, OR=4,5; онанинг гинекологик касалликлари: RR=1,9, OR=4,8; хомиладорлик вақтида ЎРИ: RR=2,3, OR=6,9; туғруқнинг патологик кечиши: RR=2,0, OR=6,5; $p<0,001$).

2. Шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжамнинг кечиши касаллик моноёки микст- инфекция билан ассоцирланганлигига боғлиқ (*M.pneumoniae*, *Herpes simplex*, *Cytomegalovirus*, *Ch.pneumonia*). ШББЗли МИ, ХИ ва ГВИ билан боғлиқ болаларда фон, ёндош касалликлар (I-II даражали камқонлик 79,7%, неврологик ўзгаришлар 67,7%, сурункали ошқозон-ичак касалликлари ривожланиши 36,2%, аллергодерматозлар 46,4%, сийдик йўли инфекциялари 40,6%) кўпроқ учрайди ва айрим клиник хусусиятлар (юқори даражали интоксикация 89,8%, узок муддатли иситма 94,2%, тери тошмалари 55,0%, лимфоаденопатия 81,2%, гепатомегалия 69,6%) билан ифодаланиб, дифференцирланган даволашни талаб этади.

3. Болаларда микст инфекция билан ассоцирланган шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжам билан оғриган беморларда, оксидатив стресс ва антиоксидант тизими кўрсаткичларининг камайиши аниқланди (МДА микдорининг 3,6 марта соғлом болалар гуруҳига нисбатан ошиши, ШББЗнинг микст инфекциясиз кечадиган гуруҳига нисбатан 2,7 марта ва СОД кўрсаткичининг 2,8 ва 2,3 марта, каталазанинг 2 ва 1,8 марта мос равишда камайиши кузатилган). Бу кўрсаткичлар МИ, ХИ ва ГВИли гуруҳда яққол намоён бўлиб, яллиғланишнинг прогностик маркёри ҳисобланади.

4. Болаларда МИ, ХИ ва ГВИ билан ассоцирланган шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжам NO-тизимда яққол дисбаланс аниқланди ($\text{NO}_2(\text{NO}_3)$)ни амалий соғлом болалар гуруҳига нисбатан 1,7 марта достовер ошиши ва ШББЗнинг микст инфекциясиз кечадиган гуруҳига нисбатан 1,4 марта; ONOO 2,9 ва 2,3 марта; eNOS 1,8 ва 1,6 марта; HP 2,0 ва 1,8 марта мос равишда достовер камайиши), бу эса яллиғланиш жараёнининг активлигини характерловчи ва касалликликнинг прогнозини кўрсатувчи меъзон бўлиб хисобланади.

5. Болаларда микст инфекция билан ассоцирланган шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжамда яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши цитокинлар (ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-8, TNF α) гиперпродукцияси ва IFN γ концентрацияси мос равишда 2,4-3,0 мартаба пасайиши билан характерланади, ўз навбатида, МИ, ХИ ва ГВИ яллиғланиш реакциясининг диагностик маркёри хисобланувчи вирусли инфекциянинг узок муддатли фаол персистенциясини англатади. Про- ва антиоксидант тизими ва цитокинлар кўрсаткичлари ўртасида ($r=+0,54-0,66$ и $r=+0,52-0,61$ $p<0,001$), азот оксиди ва иммун тизими ўртасида ($r=+0,53-0,59$ и $r=+0,52-0,61$ $p<0,001$) ижобий корреляцион боғлиқлик аниқланган, бу эса организмнинг турли хил ҳимоя тизимини тартибга солиш механизмларини умумийлигини акс эттиради.

6. Соғлиқни сақлаш тизими амалиётига микст инфекция билан ассоцирланган шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжамда вирусга қарши, мембраностабилловчи ва иммункоррегирловчи дори воситаларини ўз ичига

олувчи, касалликнинг клиник кечиши давомида ижобий таъсир кўрсатувчи, биокимёвий (азот оксиди, липидларнинг перекисли оксидланиши ва антиоксидант тизими гиперпродукциясини олдини олиш) ва иммунологик кўрсаткичлар нормаллашуви, даволаш самарадорлигини оширувчи ва касаллик қайталаниш даражасини камайтиришга ёрдам берувчи дифференциал даво ишлаб чиқилган ва таклиф қилинган.

7. Тадқиқотнинг узоқ муддатли натижалари асосида болаларда микоплазма, хламидия ва герпесвирусли инфекциялари билан ассоцирланган шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжамда узоқ муддатли ремиссияга эришилган ва касаллик оқибатини яхшиланиши дифференциал этиопатогенетик даволашнинг самарадорлигини исботлаган.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
DSc.04/30.12. 2019.Tib.29.01 ПРИ ТАШКЕНТСКОМ
ПЕДИАТРИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

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

МИРСАЛИХОВА НАРГИС ХАЙРУЛЛАЕВНА

**ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ
С TORCH – ИНФЕКЦИЕЙ У ДЕТЕЙ (ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ,
ДИАГНОСТИКА, СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ЛЕЧЕНИЯ)**

14.00.09 – Педиатрия

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

ТАШКЕНТ – 2022

Тема диссертации доктора наук (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2020.3. DSc/Tib63

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

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tashpmi.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Научный консультант:

Шамсиев Фуркат Мухитдинович
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Шомансурова Эльмира Амануллаевна
доктор медицинских наук, профессор

Камалов Зайнитдин Сайфутдинович
доктор медицинских наук, профессор

Мухамадиева Лола Атамурадовна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

**Андижанский государственный
медицинский институт**

Защита диссертации состоится «___» _____ 2022г. в ___ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 при Ташкентском Педиатрическом Медицинском Институте (Адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, дом 223. Тел./факс: (+99871)-262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz.)

С (DSc) диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского педиатрического медицинского института (зарегистрирована за №___). (Адрес: 100140, г.Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, дом 223.Тел.: (+99871) 262-33-14.).

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2022 года.

(Реестр протокола рассылки № ___ от «___» _____ 2022 года).

А.В. Алимов

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

К.Н. Хаитов

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

Д.И. Ахмедова

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Во всем мире внебольничные пневмонии у детей – представляют актуальную проблему в современной педиатрии. Хотя за последние 15 лет произошло снижение детской смертности из-за пневмонии, она остается очень важной причиной смерти в развивающихся стран. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) из 125 млн. детей, ежегодно рождающихся на земном шаре, «...в год 10 млн. не доживают до конца 1-го года и ещё 5 млн. – до 5 лет. При этом, треть неблагоприятных исходов обусловлена острыми респираторными инфекциями и пневмонией. Среди причин детской смертности инфекции дыхательных путей составляют в среднем 10-15%...»¹. К таким инфекциям в первую очередь можно отнести микоплазменную, герпесвирусную, цитомегаловирусную и хламидийную инфекции. Разработка комплексных методов патогенетического лечения внебольничной пневмонии, ассоциированной с микст инфекцией, и совершенствование дифференцированных подходов имеет наиболее важное значение и остаётся актуальной проблемой.

В мировом масштабе проводятся ряд научных исследований по приоритетным направлениям педиатрии, среди которых внебольничные пневмонии (ВП), ассоциированной с TORCH-инфекцией занимают лидирующее место. Внебольничные пневмонии, ассоциированной с микст инфекцией, отличаются атипичным течением, особенно среди детей раннего возраста, что снижает качество их жизни, являясь одной из основных медицинских и социальных проблем. Актуальными вопросами являются выявление прогностических факторов риска, патогенетических механизмов формирования микст инфекции при внебольничной пневмонии у детей, определение диагностических критериев на основании современных клиничко-диагностических методов исследования и разработка эффективных методов лечения.

В нашей стране в целях повышения качества медицинских услуг, совершенствования системы здравоохранения, в целях реализации реформ по разработке эффективных методов совершенствования диагностики, лечения и профилактики микст инфекции при внебольничной пневмонии у детей определены приоритетные задачи «...повышения эффективности и качества медицинской помощи, оказываемой населению, а также формированию системы медицинской стандартизации за счёт внедрения высокотехнологичных методов диагностики и лечения, создания эффективных моделей патронажного обслуживания и диспансеризации, поддержки здорового образа жизни и профилактики заболеваний...»². В связи с этим целесообразно проведение исследований по повышению качества

¹ <http://www.who.int/mediacentre>

² Указ Президента Республики Узбекистан от 12 ноября 2020 года № УП – 6110 «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ».

медицинских услуг на новый уровень, разработке и совершенствованию современных высокотехнологичных методов диагностики и лечения внебольничные пневмонии, ассоциированной с микст инфекцией.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит решению задач, предусмотренных в Указе президента Республики Узбекистан №УП-6110 от 12 ноября 2020 года «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ», №ПП-4887 «О дополнительных мерах по обеспечению здорового питания населения» от 10 ноября 2020 года, №ПП-4891 от 10 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике» 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 технологий Республики – VI. «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации³

Научные исследования, по изучению методов ранней диагностики, лечения и профилактики внебольничной пневмонии, ассоциированной с микст- инфекцией проводятся на базе ведущих мировых научных центрах и высших учебных заведениях, в том числе: British Thoracic Society British BTS «Schneider» (Израиль), университетской клинике «Sharite» (Германия), университетской клинике «Gelderberg» (Германия), в Детской больнице Сафра в государственном медицинском центре им. Хаима Шибя (Израиль), Oxford University (США), University of Washington (США), University of California (США), Weill Cornell Medical College of Cornell University (США), University of Pittsburgh Cancer Institute (США), Department of Public Health Sciences (США); Medical Research Council (Великобритания), НИИ педиатрии РАМН (Россия), детской клинике Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова (Россия), в детском отделении Научно-исследовательского института пульмонологии ФМБА (Россия) и Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре педиатрии (Узбекистан).

Во всем мире получены ряд научных результатов направленных на совершенствование клинко-диагностических методов исследований ВП, ассоциированной с микст- инфекцией у детей, в том числе: изучено течение пневмонии у новорожденных (University of Pittsburgh, США), причины обострения болезни, ассоциация вирусов с атипичной микрофлорой (*Chlamidia pneumonia* и *Mycoplasma pneumonia*) (American Academy of

³ Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации: <http://oxford.university-guides.com>, www.washington.edu, <https://www.universityofcalifornia.edu>, <http://weill.cornell.edu>, <http://upci.upmc.edu>, <http://publichealth.med.miami.edu>, <https://www.mrc.ac.uk>, <http://www.ssmu.ru>, <http://www.ksma.ru>, <http://www.rudn.ru>, <http://patient.ncagp.ru>, <http://www.tma.uz> и из других источников.

Emergency Medicine, США); определена активация процесса системного воспаления на ранних стадиях развития болезни, протекающая с повышением активности цитокинов (Royal College of Physicians of London, Англия); экспериментально доказана роль ИЛ-6 в развитии мышечной слабости, сердечной недостаточности, ИЛ-8 в уменьшении мышечной массы (University of Pittsburgh, США); доказана роль воспалительного цитокина ФНО- α в развитии атрофических процессов в костях (Научный центр здоровья детей РАН, Россия); обоснована роль цитокинов в обеспечении связи между воспалением в бронхолегочной системе и костным ремоделированием (University of Modena and Reggio Emilia, Италия); доказана роль перекисного окисления липидов в патогенезе заболевания (University of London, Англия).

В мире проводятся исследования по совершенствованию современных методов диагностики, лечения, реабилитации и профилактики внебольничной пневмонии, ассоциированной с TORCH- инфекцией по следующим приоритетным направлениям: в том числе обоснование разработки патогенетических механизмов в развитии внебольничной пневмонии; определение частоты встречаемости и факторов риска развития, выявление клинико-биохимических особенностей; определение особенностей показателей оксида азота и про- и антиоксидантной систем; оценка иммунного и цитокинового статуса; совершенствование методов дифференциального лечения ВП, ассоциированной с микст инфекцией у детей путем использования противовирусных, мембраностабилизирующих и иммунокорригирующих препаратов.

Степень изученности проблемы. По данным экспертов, ВОЗ, распространенность и смертность от ВП продолжает расти (Круглякова Л.В., Нарышкина С.В., 2014; Кошкарина Е.А. с соавт., 2019) и в дальнейшей перспективе. Несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики, наличие широкого спектра высокоэффективных антибактериальных препаратов и их широкое применение, внебольничная пневмония по-прежнему занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности от инфекционных болезней, в том числе и в социально развитых странах остаются недостаточно изученными (Кошкарина Е.А., с соавт., 2019; Fauci A.S., Morens D.M., 2015; Agata Z., Jerzy S. et al., 2017). ВП вызываются целым рядом возбудителей: респираторные вирусы, пневмотропные бактерии, грибки и атипичные возбудители (Лесина О.Н. с соавт., 2018; Кошкарина Е.А., Квашнина Д.В., 2019). Показано, что наряду с оценкой окиси азота, изучение показателей про- и антиоксидантной систем важны при ВП, ассоциированной с микст инфекцией (Исмаилов К.И., Кудратова С.Н., 2015; Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П., 2020).

В странах СНГ и за рубежом проведено большое количество исследований, касавшихся различных аспектов пневмонии в детском возрасте, появились обновленные зарубежные руководства по ведению детей с ВП. В реальной практике серьезными проблемами являются ранняя диагностика и выбор рациональной терапии ВП у детей (Геппе Н. А. с соавт.,

2015; Зайцева А.А., Синопальников А.И., 2020). В последние годы педиатрами и врачами других специальностей доказано наличие смешанных инфекций у детей. Наибольший интерес в целях улучшения прогноза заболевания представляет изучение роли внутриклеточных инфекций, способных к длительной персистенции в слизистой бронхов, являющихся при бронхолегочной патологии органом-мишенью, и, следовательно, к длительному и постоянному поддержанию и усилению воспалительного процесса бронхов. К таким инфекциям в первую очередь можно отнести микоплазменную, хламидийную и цитомегаловирусную инфекцию (Капустина Т.А., с соавт., 2017; Esposito S., Patria M. F., Tagliabue C. et al., 2014; Косенчук В.В. с соавт., 2019). Изучение новых аспектов в патогенезе инфекционных заболеваний, в частности исследование медиаторов межклеточного взаимодействия, к числу которых относится оксид азота (NO) и его метаболиты, представляет особый интерес, особенно в педиатрии. Обладая свободнорадикальными свойствами, NO контролирует многие биохимические процессы и функции организма (Соодаева С.К., с соавт, 2016; Чучалин А.Г. 2017; Плешков В.В., Анащенко Т.А. 2020).

В Узбекистане учеными доказано, что длительная персистенция вирусов приводит к вторичному иммунодефициту, который обуславливает активацию вирусов и частые рецидивы заболевания. Доказано, что нарушение продукции, секреции и рецепции, противовоспалительных цитокинов приводит к глубоким дефектам антиинфекционной защиты, вплоть до развития «иммунологического паралича», и усугубляет прямое повреждающее действие микроорганизмов и их токсинов на легочную ткань. Прогрессирующая иммунная недостаточность замыкает круг патологических реакций формированием хронической формы болезни (Бобомуратов Т.А., Камалов З.С. с соавт., 2021). Несмотря на имеющиеся разработки по диагностике и лечению детей, больных ВП с TORCH-инфекцией, остается немало дискуссионных вопросов о применении новых эффективных подходов к терапии этих больных (Агзамова Ш.А., 2015).

Своевременное выявление клинико-биохимических, серологических и иммунологических изменений у детей с внебольничной пневмонией, ассоциированной с микст инфекцией и использование методов коррекции на основе патогенеза, могут уменьшить прогрессирование заболевания, тем самым снизить уровень заболеваемости, детской смертности и обеспечить полноценную активную жизнь подрастающего поколения. В связи с этим, методы диагностики и факторы риска микст инфекции при внебольничной пневмонии у детей, разработка лечебных мероприятий являются одним из важнейших и практических аспектов современной медицины.

Связь диссертационного исследования с планом научно-исследовательских работ. Диссертационное исследование проведена в рамках научно-исследовательской работы в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре педиатрии МЗ РУз и прикладного гранта ИТСС-2,3 №142 «Клинико–иммунологические и гемостатические параллели у длительно болеющих детей при заболеваниях

органов дыхания, ассоциированных с TORCH–инфекцией, их диагностика, лечение и профилактика» (2009-2011гг.).

Цель исследования заключается в усовершенствовании схемы ведения и лечения детей с внебольничной пневмонией, ассоциированной с микст инфекцией путем выявления частоты встречаемости, факторов риска, клинико-биохимических, серологических и иммунологических особенностей с последующей разработкой дифференцированных методов терапии.

Задачи исследования:

установить частоту встречаемости, факторы риска развития микст инфекций (микоплазменной, хламидийной и герпес-вирусной) у детей с внебольничной пневмонией и выявить особенности клинических проявлений;

определить серологическими методами инфицированность микст инфекций (микоплазменной, хламидийной и герпес-вирусной) у детей с внебольничной пневмонией и выявить их диагностическую значимость;

оценить прогностическую значимость показателей оксида азота, про- и антиоксидантной систем при внебольничной пневмонии, ассоциированной с микоплазменной, хламидийной и герпес-вирусной инфекцией у детей;

выявить диагностическое значение исследований иммунного и цитокинового статуса у детей с внебольничной пневмонией, ассоциированной с микоплазменной, хламидийной и герпес-вирусной инфекцией, определить корреляционную их взаимосвязь;

разработать и предложить схему ведения и лечения больных с внебольничной пневмонией, ассоциированной с микоплазменной, хламидийной и герпес-вирусной инфекцией, путем изучения клинико-биохимических, серологических, иммунологических особенностей, обеспечивающие достижение длительной ремиссии и улучшение исходов заболевания;

обосновать эффективность дифференцированного лечения больных с внебольничной пневмонией, ассоциированной с микоплазменной, хламидийной и герпес-вирусной инфекцией, проанализировать ближайшие и отдаленные исходы заболевания.

Объектом исследования были 281 больных, детей с внебольничной пневмонией, ассоциированной с микст инфекцией, находившихся на стационарном лечении в отделении пульмонологии РСНПМЦП МЗ РУз.

Предметом исследования явились венозная кровь и сыворотка крови для проведения биохимических, серологических и иммунологических исследований.

Методы исследования. В исследовании использованы клинические, рентгенологические, биохимические, серологические, иммунологические и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые установлена частота встречаемости и доказана роль значимых прогностических факторов риска: пери- и интранатальных состояний, преморбидного фона и сопутствующих заболеваний (OR, RR>1,0; p<0,01;

$p < 0,001$) в формировании и развитии микст инфекции при внебольничной пневмонии у детей;

показана патогенетическая значимость оксида азота, про- и антиоксидантного статуса больных внебольничной пневмонией, ассоциированной с микоплазменной, хламидийной и герпес-вирусной инфекцией, выражающаяся увеличением содержания МДА, уменьшением уровней СОД и каталазы, наиболее выраженные у детей в сочетании с МИ, ХИ и ГВИ, позволяющие использовать их в качестве дополнительного прогностического критерия для оценки активности воспалительного процесса;

выявлены информативные диагностические маркеры внебольничной пневмонии, ассоциированной с микст инфекцией у детей, определяющиеся повышением в 2,3-3,0 раза соответственно про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-8, TNF α) и снижением концентрации IFN γ , а также определена достоверная положительная корреляционная взаимосвязь между показателями про- и антиоксидантной систем и иммунного статуса ($r = +0,54-0,66$ и $r = +0,52-0,61$ $p < 0,001$), оксид азота и иммунного статуса ($r = +0,53-0,59$ и $r = +0,52-0,61$ $p < 0,001$);

впервые разработаны и предложены схемы ведения и лечения больных внебольничной пневмонией, ассоциированной с микоплазменной, хламидийной и герпес-вирусной инфекцией, позволяющих повысить эффективность терапии, уменьшить частоту повторных случаев заболевания и предупредить неблагоприятные исходы;

доказано эффективность патогенетически обоснованных дифференцированных методов лечения больных внебольничной пневмонией, ассоциированной с микст инфекцией, путем использования противовирусных, мембраностабилизирующих и иммунокорректирующих препаратов, оказывающих положительное влияние на клиническое течение заболевания, нормализацию биохимических (предотвращая гиперпродукцию оксида азота, ПОЛ и АОС) и иммунологических показателей, выражающиеся в достижении длительной ремиссии и затяжного течения заболевания.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

предложены дополнительные диагностические критерии для раннего выявления факторов риска и своевременного лечения внебольничной пневмонии, ассоциированной с микст инфекцией (микоплазменной, хламидийной и герпес-вирусной) у детей;

оценены особенности биохимических и иммунологических изменений и разработаны дополнительные прогностические и диагностические критерии при внебольничной пневмонии, ассоциированной с микст инфекцией (микоплазменной, хламидийной и герпес-вирусной) у детей;

разработаны для практического использования в медицинских учреждениях схемы ведения и лечения больных внебольничной пневмонией, ассоциированной с микст инфекцией (микоплазменной, хламидийной и герпес-вирусной), включающие противовирусные, мембраностабилизирующие и иммунокорректирующие препараты;

разработанные и внедренные дифференцированные методы лечения детей, больных внебольничной пневмонией, ассоциированной с микст инфекцией (микоплазменной, хламидийной и герпес-вирусной) обоснованы и за счет их внедрения практику усовершенствованы методы лечебных и профилактических мероприятий.

Достоверность результатов исследования подтверждается методологическим подходом и методом, совместимостью теоретических данных с полученными результатами, правильным планированием исследований, достаточным числом больных, обработаны с помощью современных, апробированных, корректных методов медицинской статистики, а также объективным сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследованиями, утверждением полученных выводов и результатов исследования уполномоченными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Полученные научные результаты исследования имеют значение для теоретической медицины, поскольку раскрывают патогенетические механизмы развития внебольничной пневмонии, ассоциированной с микоплазменной, хламидийной и герпес-вирусной инфекцией у детей путем оценки клинико-биохимических, серологических и иммунологических данных и могут быть основой для продолжения более глубоких исследований в Республике. Полученные клинические данные обосновывают критерии риска развития микст инфекции при внебольничной пневмонии, и вносит существенный вклад в совершенствование научных исследований в сфере здравоохранения.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что разработанные и предложенные схемы ведения и лечения больных внебольничной пневмонией, ассоциированной с микст инфекцией с использованием мембраностабилизаторов, противовирусных и иммунокорректирующих препаратов, приводят к стабилизации клинического состояния, нормализации биохимических и иммунологических показателей, удлинению периода ремиссии заболевания, значительному снижению риска развития осложнений, снижению экономических затрат и улучшению качества жизни больных.

Внедрение результатов исследования. На основании результатов, полученных по диагностике и совершенствованию лечения внебольничной пневмонии, ассоциированной с TORCH- инфекцией у детей:

разработаны для снижения риска перехода заболевания в затяжную и осложненную форму и предупреждения развития нежелательных реакций при лечении пневмонии с микст инфекцией у детей утверждены методические рекомендации «Методы диагностики и лечения детей с внебольничной пневмонией, ассоциированной с TORCH-инфекцией» (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-р/144 от 23.02.2021г.). Внедрение научных результатов позволило повысить эффективность методов диагностики и лечения детей с внебольничной пневмонией, ассоциированной с микст инфекцией;

разработаны для снижения риска перехода заболевания в затяжную и осложненную форму и предупреждения развития нежелательных реакций при лечении пневмонии с микст инфекцией у детей утверждены методические рекомендации «Комплексные лечебные мероприятия у больных внебольничной пневмонией, ассоциированной с TORCH-инфекцией» (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-р/1075 от 10.11.2021г.). Внедрение научных результатов способствовало клиническому улучшению состояния, нормализации биохимических и иммунологических показателей, что позволило достигнуть длительной ремиссии и уменьшению осложнений заболевания;

Полученные результаты по совершенствованию диагностики, лечения и профилактики детей с внебольничной пневмонией, ассоциированной с TORCH-инфекцией внедрены в практическое здравоохранение, в частности в практическую деятельность отделения пульмонологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии; в областных детских многопрофильных медицинских центрах Джизакской, Андижанской и Ташкентской областей (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №08-09/21263 от 29.12. 2021г.). Внедрение результатов исследования позволило в 1,6 раза снизить частоту повторных ОРЗ и их осложнений и в 1,4 раза уменьшить частоту рецидивирующего бронхита и пневмонии, тем самым улучшить качество жизни детей, что приводит к экономической эффективности.

Апробация работы. Результаты данного исследования были обсуждены на 2 международных и 18 республиканских научно-практических конференциях и съездах.

Опубликованность результатов. По теме диссертации опубликовано 42 научных работ, из них 17 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 200 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** обоснованы актуальность и востребованность темы диссертационной работы, 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, раскрыта научная и практическая значимость полученных результатов, даны сведения о внедрении результатов исследований в практическую медицину, об опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Современные представления о внебольничной пневмонии, ассоциированной с TORCH-инфекцией при**

бронхолегочной патологии у детей» приводится обзор литературы. Обзор состоит из пяти подглав, приводятся сведения о современном состоянии проблемы, представлены распространённость и факторы риска развития заболевания, иммунологические механизмы патогенеза, участие цитокинов в иммунорегуляции, а также отражены методы диагностики и лечения заболевания.

Во второй главе диссертации **«Характеристика клинического материала, методов исследования и дифференцированные схемы лечения детей с внебольничной пневмонией, ассоциированной с ТОRCH-инфекцией»** представлены материалы, методы исследования и дифференцированные методы лечения, обеспечивающих решение поставленных задач. Для выявления частоты встречаемости микст инфекций (микоплазменной, хламидийной и герпесвирусной) у детей с ВП был проведен ретроспективный анализ историй болезни детей за период 2009-2015 гг., находившихся на стационарном лечении в отделении пульмонологии РСНПМЦП МЗ РУз.

На основании ретроспективного анализа 5592 историй болезни детей с бронхолегочной патологией – у 4384 (78,4%) детей была выявлена ВП, из них у 20,3% больных ВП, ассоциированной с микст- инфекцией: у 67,3% больных ВП, ассоциированная с микоплазменной инфекцией (МИ) и герпес-вирусной инфекцией (ГВИ) (вирусом простого герпеса (ВПГ-1) и цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВ), 20,1% больных ВП, ассоциированной с МИ, хламидийной инфекцией (ХИ), у 12,6% детей ВП с МИ, ХИ и ГВИ.

Перспективное углубленное исследование проводилось у 281 детей с ВП в возрасте от 1 года до 7 лет. Из них у 115 (40,9%) больных ВП, ассоциированной с МИ и ГВИ, у 97 (34,5%) детей ВП, ассоциированной с МИ и ХИ, у 69 (24,6%) детей ВП, ассоциированной с МИ, ХИ и ГВИ. В качестве группы сравнения обследованы 45 детей с ВП. Контрольную группу составили 24 практически здоровых детей аналогичного возраста. В процессе комплексного клинико-лабораторного обследования детей использовались серологические, биохимические и иммунологические методы исследования.

Диагностика ТОRCH-инфекций проводилась с использованием иммуноферментного анализа (ИФА), молекулярно-генетического (ПЦР - полимеразная цепная реакция в моче и крови). Индекс авидности (ИА) специфических IgG к ЦМВ ВПГ 1, 2 типов, хламидии и микоплазме в сыворотке крови определяли с помощью тест-систем «ДС-ИФА-АНТИ-G авидность» (НПО «Диагностические системы», Нижний Новгород). ИФА проводили на аппарате LabSystem Multiscan MCC/340» (Финляндия).

Биохимические методы исследования включали определение уровня NO по сумме метаболитов нитратов и нитритов (NO₂ и NO₃) по методике, описанной П.П. Голиковым с соавт. (2000).

Определение продуктов перекисления липидов (ПОЛ) – малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови на спектрофотометре «Beckman DU 650» (США). Активность антиоксидантной защиты (АОЗ) каталазы и

супероксиддисмутазы (СОД) определяли в сыворотке крови на биохимическом анализаторе «EOS Bravo Forte» (Италия).

Иммунологические исследования проводили путем определения показателей иммунного статуса: CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-, CD16⁺-, CD20⁺-лимфоцитов, концентрации IgA, M, G, фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН) и были выполнены в Институте иммунологии и геномики человека АН РУз. Концентрацию цитокинов -IL-1 β , IL-4, IL-6 и IL-8 в сыворотке крови определяли методом ИФА на полуавтоматическом анализаторе «Multiskan FC» (Финляндия) в лаборатории биохимии института РСНПМЦП МЗ РУз.

При выборе схемы дифференцированной терапии больные ВП, ассоциированной с микст инфекцией были разделены на три группы: I группа (контрольная) 115 больных (48 больных ВП с МИ и ГВИ, 45 - ВП с МИ и ХИ, 22 - ВП с МИ, ХИ и ГВИ), получавших общепринятую базисную терапию (БТ), в которую входили диета – по возрасту, обогащенная витаминами и минералами, антибактериальные, противовирусные, антигистаминные препараты по показаниям, мукорегуляторы и отхаркивающие препараты, симптоматическое лечение и физиопроцедуры; II группа: 67 больных ВП с МИ и ГВИ, получавших общепринятую БТ, клацид и генферон лайт 125тыс. МЕ (по 1 свеч. 2 раза/сут. 10 дней, затем по 1 св. через день в течение 3 мес.); 52 больных ВП с МИ и ХИ, получавших БТ, на фоне антибактериальной терапии (АБТ) клацид (7,5 мг/кг 2 раза в сутки в мл, в течение 14 дней) и цитовир-3 (детям в возрасте от 1 года до 3 лет - по 2 мл 3 раза/сут.; детям в возрасте от 3 до 6 лет - по 4 мл 3 раза/сут. в течение 12 дней, курс повторяли через 3 недели в течение 3 мес.); 24 больных ВП с МИ, ХИ и ГВИ, получавших БТ, на фоне АБТ клацид (7,5 мг/кг 2 раза в сутки в мл, в течение 14 дней) и т-лайф (по 1 флакону 1 раз в день в течение 30 дней, затем по 1 флакону 2 раз в неделю в течение 2 мес.); III группа: 23 больных ВП с МИ, ХИ и ГВИ, получавших БТ, на фоне АБТ клацид (7,5 мг/кг 2 раза в сутки в мл, в течение 14 дней), т-лайф (по 1 флакону 1 раз в день в течение 30 дней, затем по 1 флакону 2 раз в неделю в течение 2 мес.) и протеклазид (для детей от 1- 3 лет по 2 кап. 2 раза в день и от 3 до 6 лет по 4 кап 2 раза в день в течение 3 мес.).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась программой, разработанной в пакете Microsoft Office Excel-2010. Использовались методы вариационной статистики с вычислением средних арифметических значений (M), их стандартных ошибок (m) и достоверных различий по критерию Фишера-Стьюдента. Для построения модели и проведения факторного анализа был использован метод, с учетом критериев Кайзера, «Scree-test» и степени полноты факторизации (Varimax normalized). Корреляционный анализ проводился с использованием методов Спирмена (Rs) и Пирсона (r).

В третьей главе диссертации «**Клинико-биохимические особенности внебольничной пневмонии, ассоциированной с ТОРСН-инфекцией у детей**» проанализированы результаты собственных исследований.

При факторном анализе риска вероятности развития ВП, как видно из рис.1 у детей с ВП с МИ, ХИ и ГВИ наблюдались: патологическое течение родов 44,9% (RR=2,0, OR=6,5), недоношенность –18,8% (RR=1,8, OR=9,9), в асфиксии 24,6% (RR=1,8, OR=6,9), ОРИ во время беременности 63,8% (RR=2,3, OR=6,9) по сравнению с ВП.

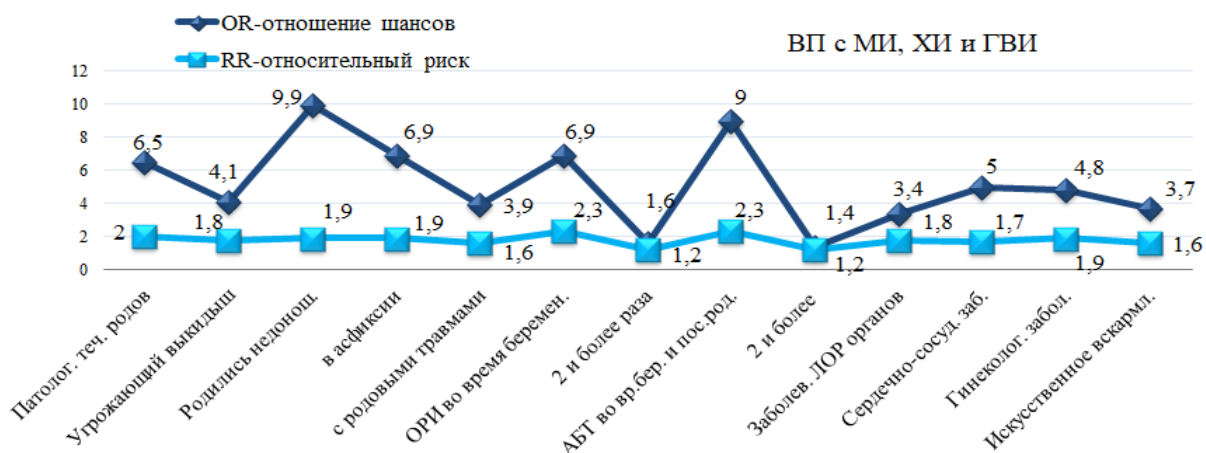


Рис.1.Факторный анализ риска вероятности развития ВП с микст инфекцией у детей, (%)

Достоверно чаще в группе ВП с МИ, ХИ и ГВИ частые ОРЗ отмечено у 97,1% (RR=11,43, OR=50,25), пневмонии 92,7% (RR=5,21, OR=21,1), острый обструктивный бронхит 84,0%, (RR=2,8, OR=9,6), бронхиты с рекуррентным течением 76,8% (RR=2,32, OR=7,33), конъюнктивиты 75,4% (RR=2,30, OR=7,52), гепатиты 65,2% (RR=2,23, OR=10,18), отиты 79,7% (RR=3,07, OR=15,71).

Из фоновых и сопутствующих заболеваний в группе детей с ВП с МИ, ХИ и ГВИ (рис.2) мы установили, что у 79,7% (RR=3,07; OR=15,7) наблюдались анемия I-II степени, неврологические нарушения 67,7% (RR=2,0; OR=6,18), заболевания ЛОР органов у 56,2% (RR=1,55; OR=3,20), отставание в физическом и психомоторном развитии у 34,8% (RR=1,49; OR=3,46), пищевая и лекарственная аллергия у 46,4% (RR=1,67; OR=4,35).



Рис.2. Факторный анализ фоновых и сопутствующих заболеваний у больных ВП с микст инфекцией, (%)

При госпитализации у больных всех групп констатировали выраженный синдром интоксикации и лихорадку. Температура у больных ВП с МИ и ГВИ сохранялась более 6 дней - у 53,9%, ВП с МИ и ХИ - у 78,4% и ВП с МИ, ХИ и ГВИ – у 94,2% соответственно, имели субфебрильную температуру. Интоксикация присутствовала у 72,0% детей и чаще наблюдалось у больных ВП с МИ, ХИ и ГВИ по сравнению с ВП. У 70% детей интоксикация сопровождалась вялостью, которая также была характерной для всех групп детей, но с разной степенью выраженности и достоверной разницей между группами. Одним из характерных и постоянных признаков является кашель, который наблюдается у 95,6% больных. Частый, преимущественно не продуктивный, сухой приступообразный кашель отмечался с одинаковой частотой у 86,6% и 78,3% детей, больных ВП с МИ и ХИ, а также в группе детей ВП с МИ и ГВИ. Сухой частый кашель в большинстве случаев наблюдался у детей ВП с МИ, ХИ и ГВИ у 95,6% случаях. При аускультации в основном определялось ослабленное дыхание в среднем у – 59,5%. Ослабленное дыхание в 2,9 раза чаще наблюдалось в группе больных ВП с МИ, ХИ и ГВИ по сравнению с ВП. У обследованных нами детей разнокалиберные сухие и влажные хрипы прослушивались у 80,7% больных. Сухие и влажные хрипы были характерны для детей ВП с МИ, ХИ и ГВИ. В наших наблюдениях сыпь на коже отмечалось в основном у детей ВП с МИ, ХИ и ГВИ – у 55,0%, ВП с МИ, ХИ– у 32,9% и ВП с МИ и ГВИ – у 24,3% случаях соответственно. Увеличение лимфатических узлов зарегистрировано у 60,7% детей. У больных ВП с МИ, ХИ и ГВИ, а также в группе детей ВП с МИ и ХИ инфекцией, по сравнению с ВП, МИ и ГВИ, чаще выявлялись умеренная гепатомегалия.

По результатам анализируемых данных факторного анализа у больных ВП с МИ, ХИ и ГВИ группы температура субфебрильного характера отмечалась у 94,2%, (RR=5,04; OR=16,9), приступообразный кашель у 95,6%, (RR=5,26; OR=16,1), разнокалиберные сухие и влажные хрипы кашель у 81,2%, (RR=2,7; OR=9,5).

Анализ рентгенограмм показал, что ограниченное усиление легочного рисунка чаще встречалось в группе детей с ВП с МИ, ХИ и ГВИ. Распространенное усиление легочного рисунка была характерна для больных ВП с МИ и ХИ. При рентгенографии органов грудной клетки констатировали расплывчатые тени рассеянных очагов воспаления легких, единичные или множественные очаговые округлые или неправильной формы тени, количество и размеры которых соответствовали тяжести пневмонии, или диффузный интерстициальный инфильтрат.

Результаты исследования крови методом ИФА на наличие специфических IgG антител у больных ВП, ассоциированной с микст инфекцией представлено на рисунке 3. Как видно из полученных данных было выявлено существенное увеличение титра антител IgG к микробной ассоциации ВП с МИ и ГВИ в виде *Mycoplasma* в 7,8 раза, *Cytomegalovirus* в 6,7 раза, *Herpes simplex* – в 5,5 раза, в группе ВП с МИ и ХИ, *Mycoplasma pneumoniae* – в 8,3 раза, *Chlamydia pneumoniae* – в 7,4 раза, в группе ВП с МИ,

ХИ и ГВИ, Chlamydia pneumoniae – в 9,2 раза, Mycoplasma в 9,4 раза, Cytomegalovirus в 8,3 раза, Herpes simplex – в 6,2 по сравнению с нормальными значениями. У 60,8% обследованных детей инфицирование было подтверждено положительными результатами ПЦР крови и 42,3% в моче. Детекция генома возбудителей TORCH в венозной крови и в моче методом ПЦР показала наиболее обнаружение ДНК ЦМВ в группе ВП с МИ, ХИ и ГВИ в моче – у 30,4% и несколько выше в крови у 56,5%, Herpes simplex – у 33,4% и 60,8% соответственно.

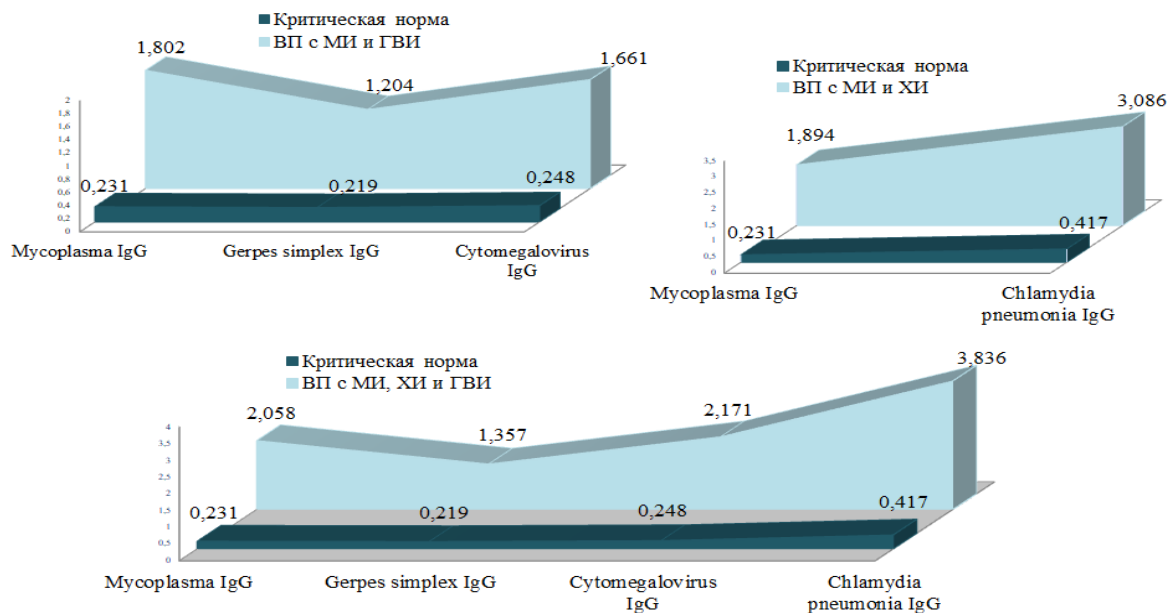


Рис.3. Результаты ИФА у обследованных больных, (Е/мл)

Положительные результаты ПЦР Mycoplasma pneumoniae в группе ВП с МИ, ХИ и ГВИ в моче составило - 47,8%, в крови 56,5%, у детей ВП с МИ и ХИ 44,3% и 64,9% соответственно. Геномы возбудителей Chlamydia pneumoniae у вышеперечисленных групп составило 71% и 68,1%; 68% и 59,8% соответственно. Геномы микст инфекции ВП с МИ и ГВИ были обнаружены достоверно чаще в крови Mycoplasma pneumoniae 57,3%, нежели в осадке мочи 40,9%; Herpes simplex 64,3% и 20%; Cytomegalovirus 59,1% и 25,2%, соответственно, при $p < 0,05$. Анализируя полученные результаты серологических методов исследования (ИФА, ПЦР), мы пришли к выводу, что ВП на современном этапе в большинстве случаев ассоциировано с МИ, ХИ и ГВИ. Эти данные указывают о необходимости всестороннего и глубокого изучения детей с ВП, ассоциированной с TORCH- инфекцией.

Исследование содержания оксида азота в сыворотке крови больных показали (рис.4), что у детей с ВП уровень конечных продуктов метаболизма оксида азота достоверно повысился в 1,2 раза значений практически здоровых детей. Сочетание ВП с вирусными инфекциями еще больше увеличивало содержание этих метаболитов в сыворотке крови. У больных ВП с МИ, ХИ и ГВИ отмечалось более достоверное повышение содержания $NO_2(NO_3)$ до $16,1 \pm 0,5$ мкмоль/л по сравнению ВП без микст инфекций ($p < 0,001$) и данный показатель возрастал в 1,7 раза по сравнению

практически здоровыми детьми. Следует сказать, несмотря на наблюдаемую нами повышенную продукцию NO^\cdot , отмечалось ингибирование eNOS в 1,2; 1,4; 1,5 и 1,8 раза в сыворотке крови у детей всех групп, соответственно по сравнению практически здоровыми детьми. Причем, в большей степени это наблюдалось при микст инфицировании у больных ВП с МИ и ХИ, где отмечалось достоверное снижение eNOS до $11,2 \pm 0,4$ мкмоль/ мин*мг белка по сравнению ВП без микст инфекций ($p < 0,01$).

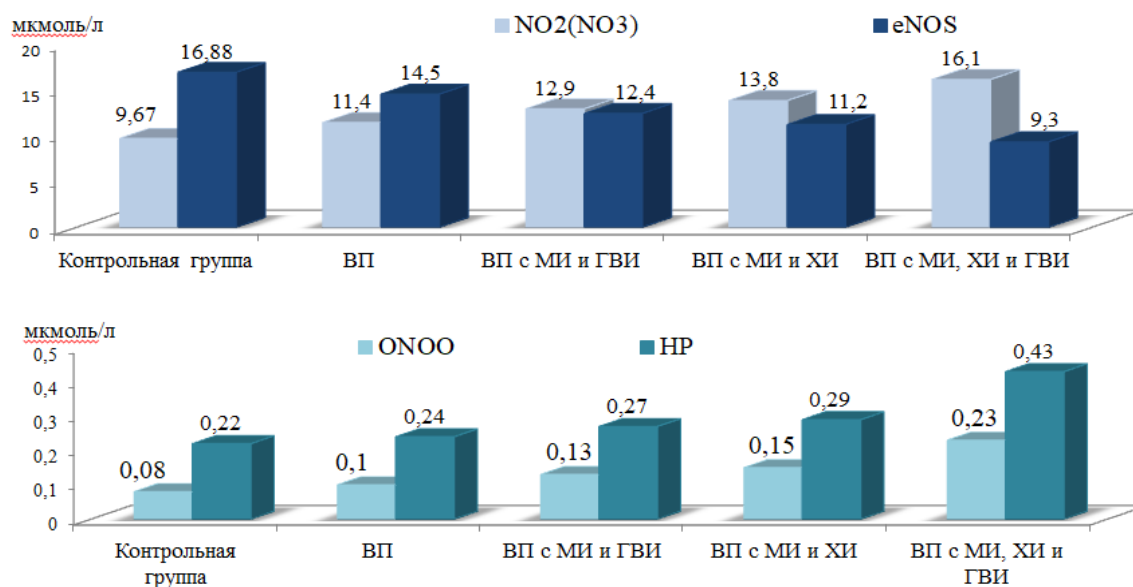


Рис.4. Показатели оксида азота у больных ВП, ассоциированной с микст инфекцией, ($M \pm m$)

Активность NP в крови больных ВП возрастала в 1,1 раза, у больных ВП с МИ и ГВИ – в 1,2 раза, у больных ВП с МИ и ХИ – в 1,3 раза по сравнению с практически здоровыми детьми. Особенно у больных (в 2,0 раза, $p < 0,001$) отмечалось более достоверное повышение NP в крови у больных ВП с МИ, ХИ и ГВИ до $0,43 \pm 0,02$ мкмоль/ мин*мг белка, т.е. в 1,8 ($p < 0,001$) раза выше значений детей ВП без микст инфекций. Проведенные исследования по содержанию ONOO $^\cdot$ в крови больных детей ВП, ассоциированной с микст инфекцией показали увеличение его содержания в 1,3 раза в группе детей с ВП, в 1,6 раза у больных ВП с МИ и ГВИ. Еще большее увеличение мы наблюдали у детей при сочетании ВП с МИ и ХИ, уровень его значимо возрос в 1,9 раза. Резкий всплеск этого соединения мы отметили у больных ВП с МИ, ХИ и ГВИ при этом отмечалось повышение ONOO $^\cdot$ в крови до $0,23 \pm 0,002$ мкмоль/л, т.е. в 2,3 ($p < 0,001$) раза выше значений детей ВП без микст инфекций, и данный показатель возрос в 2,9 раза по сравнению с практически здоровыми детьми. Исследование в динамике заболевания у больных ВП, ассоциированной с МИ и ГВИ после проведенного базисного лечения (I группа) показало тенденцию к снижению высокого уровня NO^\cdot в 1,1 раза ($p > 0,05$), содержания ONOO $^\cdot$ в 1,2 раза ($p > 0,05$) на фоне некоторого снижения NP в 1,1 раза ($p > 0,05$), повышение eNOS в 1,1 раза ($p > 0,05$) по

сравнению до лечения однако, все эти данные еще превышали показатели практически здоровых детей.

Проведенное традиционное лечение (I группа) у больных ВП, ассоциированной с МИ и ХИ привело к незначительному снижению высоких значений NO[•], HP и ONOO⁻ в 1,0-1,1 раза ($p > 0,05$) относительно исходных значений до лечения, но все еще превышали показатели практически здоровых детей в 1,4; 1,2 и 1,7 ($p < 0,01$) раза, активность eNOS была недостоверно повышено по сравнению до лечения ($p > 0,05$) в 1,4 раза ниже по сравнению с показателями здоровых детей.

Базисная фармакотерапия (I группа) больных ВП, ассоциированной с МИ и ХИ после лечения не оказывала заметного влияния на показатели системы NO. Мы отмечали лишь не достоверное снижение высокого уровня NO[•] до $15,2 \pm 0,6$ мкмоль/л, ONOO⁻ до $0,19 \pm 0,008$ мкмоль/л, HP до $0,40 \pm 0,02$ мкмоль/мин·мг белка по сравнению с данными до лечения ($p > 0,05$). При этом уровень eNOS было не достоверно повышено до $10,4 \pm 0,7$ мкмоль/мин·мг белка по сравнению с данными до лечения ($p > 0,05$). Однако, все эти данные еще превышали показатели практически здоровых детей. Это указывает на риск развития рецидивов при наличие провоцирующих факторов.

Результаты изменения уровня МДА в крови у больных ВП, ассоциированной с микст инфекцией показали, что выраженность повышения его была различной. При сочетании всех 3-х инфекций у больных ВП с МИ, ХИ и ГВИ отмечалось более значительное достоверное повышение МДА до $8,4 \pm 0,6$ нмоль/мл по сравнению с детьми ВП без микст инфекций ($p < 0,001$), данный показатель возрастал в 3,6 раза относительно значений практически здоровых детей. При этом наиболее выраженная гиперлипเปอร์оксидация была отмечена у больных ВП с МИ, ХИ и ГВИ, достоверно превышая показатели других групп в 1,9 и 1,2 раза, соответственно. Причиной увеличения уровня МДА в крови у больных до лечения, по-видимому, является усиление образования свободных радикалов.

Базисная фармакотерапия ВП, ассоциированной с МИ, ХИ и ГВИ после проведенного лечения способствовала лишь к некоторому снижению исходно высоких значений МДА до $7,6 \pm 0,5$ нмоль/мл по сравнению с детьми до лечения ($p > 0,05$). Содержание МДА все еще достоверно превышало нормативные значения в 3,3 раза значений практически здоровых лиц.

Результаты изучения показателей АОС в сыворотке крови у больных ВП с МИ и ГВИ показало достоверное снижение уровня СОД и активность каталазы по сравнению с детьми ВП без микст инфекций ($p < 0,05$) и данный показатель был снижен в 1,4 и 1,3 раза относительно значений практически здоровых детей. При ВП, ассоциированной с МИ и ХИ это снижение было более значимым. При сочетании всех 3-х инфекций у больных ВП (МИ, ХИ и ГВИ) отмечалось более значительное достоверное снижение СОД и активность каталазы по сравнению с детьми ВП без микст инфекций ($p < 0,001$), данный показатель был ниже в 2,8 и 2,0 раза относительно значений практически здоровых детей. Анализ эффективности БТ при ВП с

микст инфекцией после лечения показал некоторое повышение низкой активности ферментов АОС, что способствовало дисбалансу в системе ПОЛ-АОС и низких компенсаторных возможностей АОС.

Таким образом, внебольничная пневмония, ассоциированная с микст инфекцией, развиваются на фоне неблагоприятного пери – и интранатального периодов, сопутствующих и перенесенных заболеваний, влияющие на развитие, течение и исход болезни. Воспаление и сопровождающий ее оксидативный стресс приводят к нарушениям баланса в системе NO и его метаболитов, образованию пероксинитратов и окислительного фосфорилирования. Характерным является повышение активности показателей прооксидантов на фоне продолжающегося снижения содержания антиоксидантов, предполагающее возможное неблагоприятное течение заболевания, использование данных параметров может позволить своевременно вносить необходимую коррекцию в лечение данной группы больных.

В четвертой главе диссертации **«Состояние иммунитета и цитокинового статуса детей с внебольничной пневмонией, ассоциированной с TORCH-инфекцией»** показаны результаты иммунологических исследований у детей с ВП, ассоциированной с TORCH - инфекцией.

В Т-звене иммунной системы при ВП, ассоциированной с микст инфекцией обнаруживается дисбаланс, который проявляется значительным дефицитом Т-лимфоцитов и Т-хелперов, а также достоверным ростом CD8⁺-позитивных лимфоцитов, что проявляется иммунорегуляторным дисбалансом ($p < 0,001$). Выявлено достоверное снижение иммунорегуляторного индекса (ИРИ) CD4/CD8 по сравнению с данными практически здоровых детей, что связано с более значимым возрастанием количества CD8⁺ клеток в сравнении с CD4⁺. Наиболее значительное снижение ИРИ CD4/CD8 нами зарегистрировано в группах детей с ВП с МИ и ХИ, ВП с МИ, ХИ и ГВИ. Выявлено увеличение относительного CD16⁺-лимфоцитов ($19,2 \pm 0,8\%$ при $10,8 \pm 0,6\%$ норме, $p < 0,001$), по отношению к группе ВП без микст инфекций данный показатель был повышен в 1,5 раза. У больных ВП с МИ и ГВИ, ВП с МИ и ХИ и ВП с МИ, ХИ и ГВИ содержание НК-клеток было достоверно выше, чем при ВП без микст инфекций в 1,2-1,3-1,5 раза. Определялось достоверное снижение ФАН ($p < 0,001$) и данный показатель был снижен в 1,2 раза по сравнению с детьми ВП без микст инфекций.

У больных ВП с МИ и ГВИ (рис.5) выявлено увеличение числа CD20⁺ -лимфоцитов ($p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой, по отношению к группе ВП без микст- инфекций данный показатель был повышен в 1,1 раза. У больных ВП с МИ и ХИ и ВП с МИ, ХИ и ГВИ определялись значительное увеличение CD20⁺ -лимфоцитов ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой, по отношению к группе ВП без микст инфекций данные показатели были повышены в 1,3 и 1,4 раза. У больных ВП с МИ и ГВИ, ВП с МИ и ХИ и ВП с МИ, ХИ и ГВИ после проведенного БТ показатели гуморального

иммунитета показали не достоверное снижение CD20⁺-лимфоцитов по сравнению с детьми до лечения.

Результаты исследования уровня лимфоцитов с маркером активации и апоптоза у больных ВП с МИ и ГВИ показали, что содержание иммунофенотипа CD25⁺ достоверно снижено ($p < 0,01$), по отношению к группе ВП без микст инфекций данный показатель был снижен в 1,3 раза, и они отвечают за активацию и пролиферацию цитотоксических Т-лимфоцитов (рис.5). У больных ВП с МИ и ХИ и ВП с МИ, ХИ и ГВИ определялись значительное снижение CD25⁺ -лимфоцитов по отношению к группе ВП без микст инфекций в 1,6 и 2,0 раза.

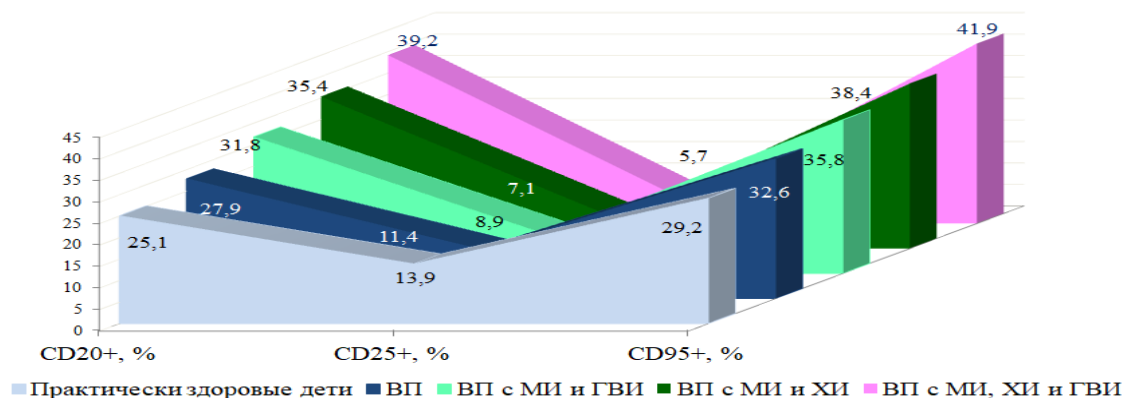


Рис.5. Уровень лимфоцитов с маркером активации и апоптоза при ВП, ассоциированной с микст инфекцией у детей, ($M \pm m$)

Наиболее низкое содержание клеток CD25⁺ – лимфоцитов определялось у больных ВП с МИ и ГВИ, а наиболее высокое у больных ВП с МИ и ХИ и ВП с МИ, ХИ и ГВИ. Содержание CD95⁺-лимфоцитов по отношению к группе ВП без микст инфекций был повышен в 1,1 раза. У больных ВП с МИ и ХИ и ВП с МИ, ХИ и ГВИ определялись значительное повышение CD95⁺ -лимфоцитов по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$), по отношению к группе ВП без микст инфекций данные были снижены в 1,2 и 1,3 раза. Наиболее выраженное повышение их количества было выявлено в группе больных ВП с МИ, ХИ и ГВИ. Исследование в динамике заболевания у больных ВП с МИ и ГВИ, ВП с МИ и ХИ и ВП с МИ, ХИ и ГВИ после проведенного БТ показали не достоверное повышение CD25⁺-лимфоцитов по сравнению с детьми до лечения. Проведенное БТ привело к незначительному снижению CD95⁺-лимфоцитов у больных ВП с МИ и ГВИ, ВП с МИ и ХИ и ВП с МИ, ХИ и ГВИ ($p > 0,05$) по сравнению с детьми до лечения.

Анализ результатов цитокинового статуса показал (рис.6), что при ВП с МИ и ГВИ уровень IL-1 β повысился в 3,5 раза по сравнению с данными контрольной группы ($p < 0,01$) по отношению к группе сравнения (ВП без микст- инфекций) повысился в 1,8 раза ($p < 0,05$). А при сочетании ВП с МИ и ХИ и ВП с МИ, ХИ и ГВИ уровень IL-1 β был еще выше по сравнению с данными практически здоровых детей ($p < 0,001$).

Уровень IL-4 у детей, больных ВП без микст инфекций были выше контроля в 1,7 раза, при ВП с МИ и ГВИ - 2,4 раза, ВП с МИ и ХИ – 3,2 раза

и ВП с МИ, ХИ и ГВИ в 4,0 раза выше контрольных значений. При ВП с МИ и ГВИ уровень IL-4 по отношению к группе сравнения повысился в 1,4 раза ($p < 0,01$). При ВП уровень IL-8 в 1,8 раза был выше показателей контрольной группы ($p < 0,05$).

При присоединении МИ и ГВИ уровень IL-8 увеличился в 3,4 раза, при ассоциации с МИ, ХИ - в 4,5 раза, а при микст – ВП с МИ, ХИ и ГВИ в 5,5 раза по сравнению с детьми контрольной группы (p от $< 0,01$ до $< 0,001$). Также отмечено достоверное повышение уровня IL-8 у больных ВП с МИ и ГВИ, ВП с МИ и ХИ, ВП с МИ, ХИ и ГВИ по сравнению с ВП без микст инфекцией (p от $< 0,05$ до $< 0,001$).

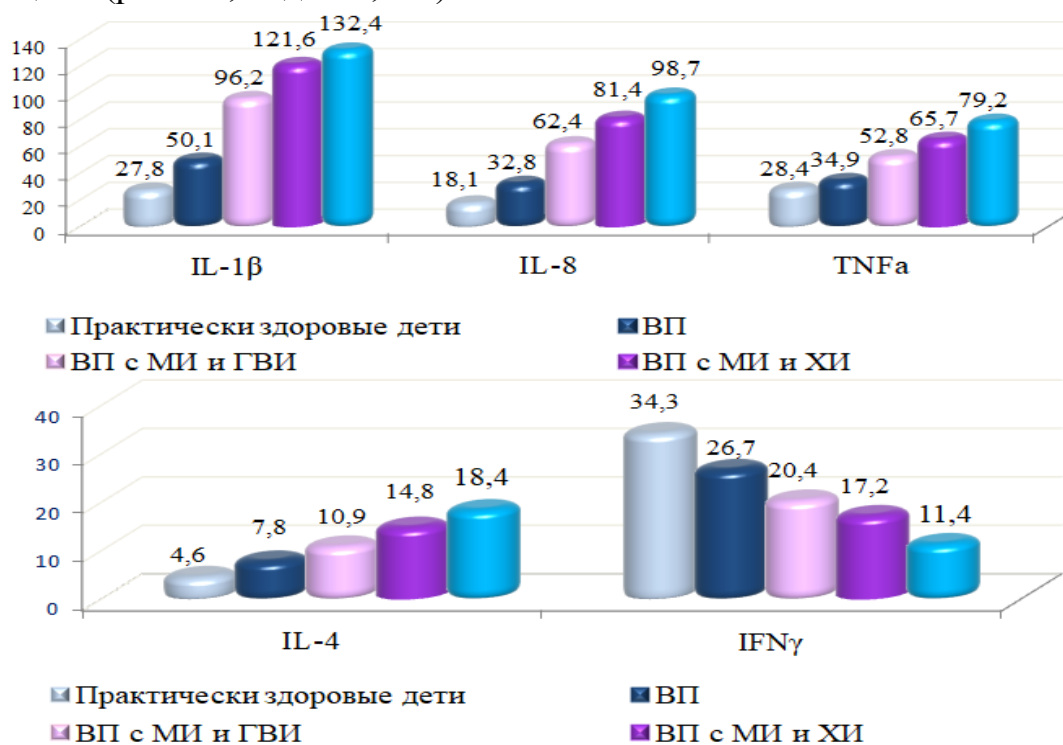


Рис.6. Показатели цитокинов при ВП, ассоциированной с микст-инфекцией у детей, (M±m)

При анализе содержания TNFα у больных ВП с МИ и ХИ, ВП с МИ, ХИ и ГВИ уровень TNFα повысился по сравнению с данными практически здоровых детей ($p < 0,001$). Так, у детей, больных ВП без микст-инфекций уровень сывороточного IFNγ в 1,3-1,7-2,0-3,0 раза ниже значений практически здоровых детей ($p < 0,001$). Также отмечено достоверное снижение уровня IFNγ у больных ВП с МИ и ГВИ, ВП с МИ и ХИ и ВП с МИ, ХИ и ГВИ по сравнению с ВП без микст-инфекций (p от $< 0,05$ до $< 0,001$). Более выраженные изменения наблюдались у больных с ВП с МИ, ХИ и ГВИ. Обращает на себя внимание отсутствие недостоверного ($p > 0,05$) снижения уровней ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-8, IFNγ и TNFα в момент клинической ремиссии у детей, получавших БТ, что, по-видимому, отражает сохраняющуюся активность воспалительного процесса при наличии морфологических изменений.

Особый интерес представляет характер корреляционных взаимосвязей между про- и антиоксидантной системами и показателями иммунного ответа. Более достоверные корреляционные взаимосвязи определялись в группе больных ВП с МИ, ХИ и ГВИ. Результаты корреляционного анализа показали наличие 36 значимых корреляционных взаимосвязей. Из них 4 сильных положительных и 1 сильная отрицательная. Немаловажный интерес представляет характер корреляционных взаимосвязей между показателями системы оксида азота и показателями иммунного ответа. Результаты корреляционного анализа в группе больных ВП с МИ, ХИ и ГВИ показали наличие 40 значимых корреляционных взаимосвязей. Из них 4 сильных положительных.

Обобщая результаты исследований, представленных в настоящей главе, можно заключить, что при внебольничной пневмонии, ассоциированной с микст инфекцией, присутствует недостаточность как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета, а также снижение содержания некоторых фенотипов иммунокомпетентных клеток. Проведенная базисная терапия данной патологии не приводит к нормализации изученных параметров, они сохраняются и после лечения, что может быть предрасполагающей основой для обострения заболевания. Внебольничная пневмония, ассоциированная с ВП с МИ, ХИ и ГВИ, вызывает более активную выработку цитокинов, чем без микст инфекцией. Проведенная базисная терапия данной патологии не приводит к нормализации изученных параметров, они сохраняются и в стадии ремиссии, что может быть предрасполагающей основой для обострения заболевания. Установлена корреляционная взаимосвязь – иммунной, про- и антиоксидантной систем, проявляющаяся достоверной положительной связью между показателями прооксидантной, антиоксидантной систем и продукцией цитокинов ($r=+0,54-0,66$ и $r=+0,52-0,61$ $p<0,001$), оксид азота и иммунного статуса ($r=+0,53-0,59$ и $r=+0,52-0,61$ $p<0,001$), что отражает общность механизмов регуляции различных защитных систем организма.

В пятой главе диссертации «**Эффективность комплексных лечебных мероприятий у больных внебольничной пневмонией, ассоциированной с TORCH– инфекцией**» проведен анализ динамики клинических симптомов, а также результаты биохимических и иммунологических данных у больных ВП, ассоциированной с микст инфекцией в зависимости от применения дифференцированных схем терапии. Оценка клинического течения у больных ВП с МИ и ГВИ, выявила зависимость частоты основных клинических проявлений заболевания от варианта проводимой терапии. Купировались катаральные явления, уменьшалась одышка, количество и распространенность крепитации и мелкопузырчатых влажных хрипов уменьшились после применения комплексного лечения ($p<0,001$).

Анализ влияния дифференцированного лечения на показатели биохимических данных больных ВП с МИ и ГВИ выявил положительный эффект по исследуемым параметрам. У детей II группы, после применения дифференцированной терапии отмечалось достоверное снижение содержания $NO_2(NO_3)$ по сравнению с данными I группы ($p<0,05$). Отмечалось

достоверное повышение eNOS по сравнению с данными I группы ($p < 0,05$). Активность НР в крови больных ВП с МИ и ГВИ после применения дифференцированной терапии снижалась в 1,2 раза по сравнению с данными I группы ($p < 0,01$). Отмечалось снижение $ONOO^-$ в крови в 1,2 раза ниже значений детей I группы ($p < 0,05$). Показатели системы оксида азота крови больных ВП с МИ и ГВИ в процессе лечения приблизились к показателям практически здоровых детей.

Анализ эффективности комплексной терапии ВП с МИ и ГВИ после лечения у детей II группы показал достоверное снижение высокого уровня МДА по сравнению с данными I группы ($p < 0,01$). Анализ результатов активности АОС у детей II группы выявлено достоверное повышение уровня СОД по сравнению с показателями I группы ($p < 0,01$). На фоне проведенной терапии концентрация каталазы достоверно повышается по сравнению с показателями I группы ($p < 0,01$).

Динамика уровня $CD25^+$ -лимфоцитов достоверно повысился в 1,3 раза по сравнению с данными I группы, однако изучаемый показатель все еще в 1,3 раза был снижен по сравнению с практически здоровыми детьми ($p < 0,05$). Уровень $CD95^+$ - лимфоцитов достоверно снизился в 1,1 раза по сравнению с данными I группы и в 1,1 раза выше по сравнению с практически здоровыми детьми ($p < 0,05$).

Анализ показателей цитокинового профиля при дифференцированном лечении показал, что у детей II группы происходит положительная динамика изученных показателей. Во II группе уровень ИЛ-1 β был снижен в 1,2 раза по сравнению с данными I группы ($p < 0,05$), однако изучаемый показатель все еще в 2,5 раза был выше по сравнению с практически здоровыми детьми. Уровень ИЛ-4 в результате лечения достоверно снизился ($p < 0,05$) в 1,2 раза ниже по сравнению с данными I группы и в 1,7 раза больше по сравнению с практически здоровыми детьми. У больных ВП с МИ и ГВИ уровень ИЛ-8 достоверно снизился по сравнению с показателями I группы ($p < 0,05$), что в 1,3 раза ниже по сравнению с данными I группы и в 2,3 раза больше по сравнению с практически здоровыми детьми. Уровень TNF α снизился в 1,3 раза по сравнению с данными I группы ($p < 0,05$). У детей II группы отмечено повышение IFN γ в 1,2 раза по сравнению с данными I группы ($p < 0,05$).

Во второй группе у больных ВП с МИ и ХИ на фоне терапии у 25,0% детей на 6 сутки с начала лечения уменьшалась одышка, а у детей первой группы число детей увеличилось на 1,6 раза. Кашель становился мягче, уменьшались количество мокроты, и более выраженную положительную динамику имели физикальные данные. К 3-4-му дню лечения у преобладающего большинства больных второй группы 48,1% симптомы выраженной интоксикации уже не определялись, а у детей первой группы эти признаки исчезали на 1,6 раза. Кроме того, нормализация температуры тела происходила в 2 раза быстрее, $p < 0,01$, чем у детей первой группы ($p < 0,01$).

Анализ влияния дифференцированного лечения на биохимические показатели больных ВП с МИ и ХИ выявил положительный эффект по исследуемым параметрам. У детей II группы отмечалось достоверное

снижение содержания $\text{NO}_2(\text{NO}_3)$ и ONOO^- в крови в 1,3 по сравнению с данными I группы ($p < 0,05$). Отмечалось достоверное повышение eNOS по сравнению с данными I группы ($p < 0,05$). Активность НР в крови больных ВП с МИ и ГВИ снижалась в 1,2 раза по сравнению с данными I группы ($p < 0,05$).

Анализ эффективности комплексной терапии ВП с МИ и ХИ после лечения у детей II группы показал достоверное снижение высокого уровня МДА по сравнению с данными I группы ($p < 0,01$). После лечения уровень МДА отличалось от значений практически здоровых детей в 1,8 раза выше и в 1,4 раза ниже по сравнению с показателями детей, получавших БТ. Анализ результатов активности АОС у детей II группы выявило достоверное повышение уровня СОД по сравнению с показателями I группы ($p < 0,01$). Анализ концентрации каталазы у больных ВП с МИ и ХИ на фоне проведенной терапии достоверно повышается по сравнению с показателями I группы ($p < 0,01$). Динамика уровня CD25^+ -лимфоцитов значимо повысился по сравнению с показателями I группы ($p < 0,05$). Во II группе содержание CD95^+ -лимфоцитов достоверно снизился по сравнению с показателями I группы ($p < 0,05$). Уровень CD95^+ -лимфоцитов достоверно снизился в 1,1 раза по сравнению с данными I группы и в 1,2 раза выше по сравнению с практически здоровыми детьми. Уровни ИЛ- 1β , ИЛ-4, ИЛ-8 в результате дифференцированного лечения снизился у больных обеих групп ($p > 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,05$). Уровень $\text{TNF}\alpha$ снизился в 1,2 раза по сравнению с данными I группы ($p < 0,05$). У детей II группы отмечено повышение $\text{IFN}\gamma$ в 1,3 раза по сравнению с данными I группы ($p < 0,05$).

Результаты клинической эффективности дифференцированного лечения больных ВП с МИ, ХИ и ГВИ во второй группы в среднем у 41,7% детей на 6 сутки с начала лечения уменьшалась одышка, в III группе число детей уменьшилось в 2 раза. В III группе кашель становился мягче, уменьшались количество мокроты, улучшение наблюдалось более чем в 21,7% случаев, по сравнению с детьми I группы в 4 раза.

Анализ влияния дифференцированного лечения на биохимические показатели больных ВП с МИ, ХИ и ГВИ выявил положительный эффект в исследуемых параметрах. У детей II и III групп после лечения, отмечалась достоверное снижение уровня оксида азота по сравнению с показателями I группы ($p < 0,01$ и $p < 0,01$), активность eNOS имела тенденцию к повышению по сравнению с данными I группы ($p < 0,01$). При этом относительно значений I группы сравнения это снижение составило 1,2 и 1,4 раза, а активность eNOS имела тенденцию к повышению 1,2 и 1,5 раза.

После лечения уровень МДА отличалось в 1,5 и 2,1 раза ниже от значений детей I группы, получавших БТ. При сравнении значений уровня МДА и СОД мы обнаружили следующие особенности: у детей III группы показало более достоверное снижение их уровня по отношению значений I группы в 2,1 раза и в 1,4 раза ниже по сравнению с показателями детей II

группы. Уровень каталазы отличалось от значений I группы в 1,6 раза выше и в 1,3 раза выше по сравнению с показателями детей II группы.

После выписки из стационара, катамнез больных ВП с микст инфекцией проводился в течение 95,4% детей и 12 месяцев 88,6% детей после проведенного дифференцированного лечения. Динамика серологических показателей была изучена при повторном их определении через 6 мес. после завершения лечения. Результаты проведенного лечения у детей всех групп показали снижение титра антител IgG к микробной ассоциации, что свидетельствует об отсутствии признаков активности ТОРСН-инфекции.

Анализ полученных данных через 12 мес. показал (рис.7), что после БТ у детей I группы в течение года продолжали наблюдаться, повторные случаи ОРИ (ВП с МИ и ГВИ – у 23,8%; ВП с МИ и ХИ – у 20,5%; ВП с МИ, ХИ и ГВИ – у 19,1% детей) и такие их осложнения, как назофарингит (ВП с МИ и ГВИ – у 28,1%; ВП с МИ и ХИ – у 19,4%; ВП с МИ, ХИ и ГВИ – у 11,8% детей), тонзиллит (ВП с МИ и ГВИ – у 34,4%; ВП с МИ и ХИ – у 38,7%; ВП с

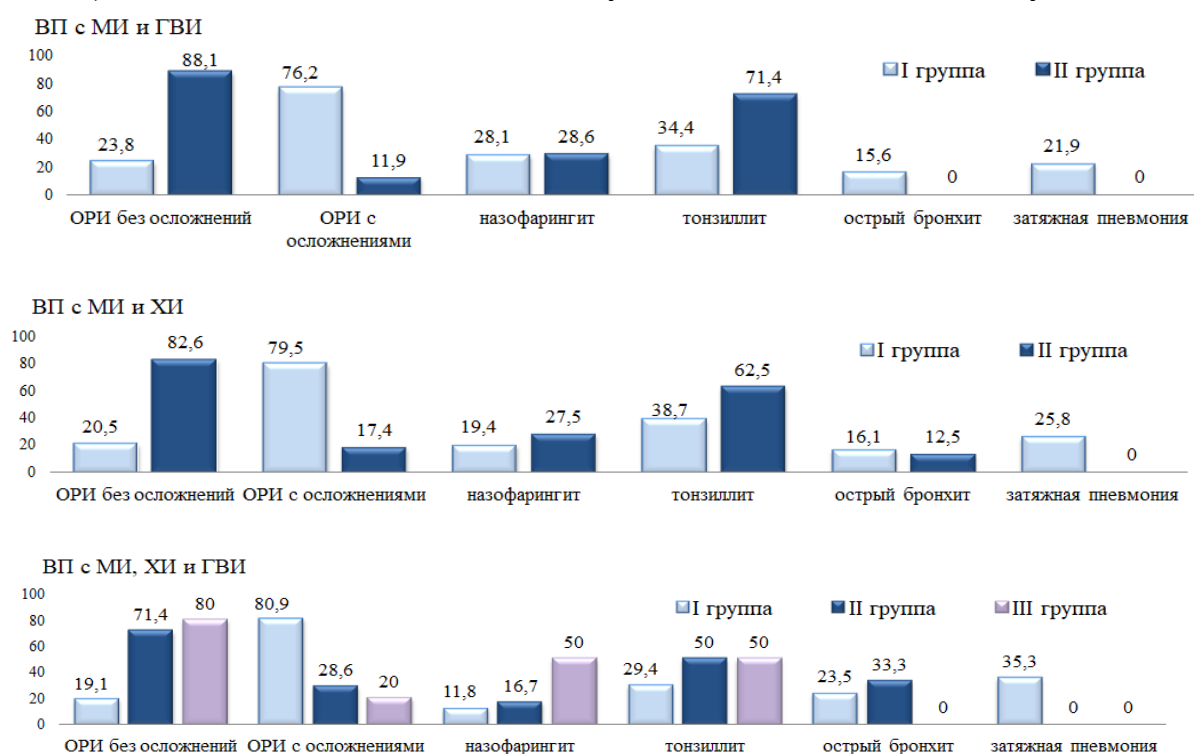


Рис.7. Частота ОРИ и ее осложнения у детей в процессе катамнестического наблюдения (через 12 месяцев, %)

МИ, ХИ и ГВИ – у 29,4% детей), острый бронхит (ВП с МИ и ГВИ – у 15,6%; ВП с МИ и ХИ – у 16,1%; ВП с МИ, ХИ и ГВИ – у 23,5% детей), пневмония – у 21,9%; 25,8%; 35,3% детей соответственно. При дифференцированных схем терапии частота повторных ОРИ и их осложнений снижалась у детей II группы в (ВП с МИ и ГВИ – 6,4 раза, ВП с МИ и ХИ - 4,6 раза; ВП с МИ, ХИ и ГВИ – 2,8 раза) по сравнению с I группой в соответственных подгруппах. Так, назофарингит отмечался у детей ВП с МИ и ГВИ в 28,6% случаев, ВП с МИ и ХИ – у 27,5% и ВП с МИ, ХИ и ГВИ – у 16,7% детей, тонзиллит отмечался у 71,4%; 62,5% и 50,0% случаев соответственно, острый бронхит

(ВП с МИ и ХИ – у 12,5% и ВП с МИ, ХИ и ГВИ – у 33,3% детей) и пневмония не была зарегистрирована ни в одном случае. В группе больных ВП с МИ, ХИ и ГВИ частота повторных ОРИ и их осложнений отмечалось у 20,0% детей, пневмония не зарегистрирована по сравнению с первой группой больных.

При анализе результатов катamnестических наблюдений за детьми в течение года показала, уменьшение частоты повторных заболеваний бронхолегочной системы, характеризующие эффективность лечения. Катamnестические наблюдения, показали высокую эффективность предложенных дифференцированных схем терапии у больных внебольничной пневмонией, ассоциированной с TORCH-инфекцией. Анализ влияния дифференцированных схем лечения на биохимические показатели, проведенные в периоде катamnестического наблюдения, выявил положительный эффект по исследуемым параметрам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований диссертационной работы на тему: «Внебольничная пневмония, ассоциированная с TORCH -инфекцией у детей (частота встречаемости, диагностика, совершенствование лечения)» представлены следующие выводы:

1. Частота встречаемости внебольничной пневмонии, ассоциированной с микст инфекцией составляет 15,9% от общего числа детей с бронхолегочной патологией. Методами серологических исследований в 67,3% случаев выявлены ВП, ассоциированная с МИ и ГВИ, в 20,1% - ВП, ассоциированной с МИ и ХИ, в 12,6% - ВП в сочетании с МИ, ХИ и ГВИ. Для прогнозирования факторов риска развития внебольничной пневмонии, ассоциированной с микст инфекцией определены коэффициенты относительного риска (RR) и отношения шансов (OR), при этом они были более повышенными у больных ВП, ассоциированной с МИ, ХИ и ГВИ (антибактериальная терапия во время беременности и после родов: RR=2,3 OR=9,0; длительность антибактериальной терапии более 7 дней: RR=2,0, OR=4,5; гинекологические заболевания матери: RR=1,9, OR=4,8; ОРИ во время беременности: RR=2,3, OR=6,9; патологическое течение родов: RR=2,0, OR=6,5; $p<0,001$).

2. Течение внебольничной пневмонии зависит от того, как возникает заболевания при моно инфекции или имеется ассоциация с микст инфекцией (*M.pneumoniae*, *Ch.pneumonia* *Herpes simplex*, *Cytomegalovirus*). Дети больные ВП, ассоциированной с МИ, ХИ и ГВИ, чаще страдают от фоновых, сопутствующих заболеваний (анемией I-II степени 79,7%, неврологическими нарушениями 67,7%, развитием хронических заболеваний ЖКТ 36,2%, аллергодерматозами 46,4%, инфекцией мочевыводящих путей 40,6%) и характеризуются определенными клиническими особенностями (высокой степенью интоксикации 89,8%, длительной лихорадкой 94,2%, кожными

высыпаниями 55,0%, лимфоаденопатией 81,2%, гепатомегалией 69,6%), что требует дифференцированного подхода к лечению.

3. У больных внебольничной пневмонии, ассоциированной с микст инфекцией выявлен оксидативный стресс и дефицит антиоксидантной системы организма (повышение уровня МДА в 3,6 раза по отношению к группе практически здоровых детей и 2,7 по отношению к группе с ВП без ассоциации и снижение показателей СОД в 2,8 и 2,3 раза соответственно, каталазы в 2 раза и 1,8 раза соответственно) наиболее выраженные у детей с ВП в сочетании с МИ, ХИ и ГВИ, являющиеся прогностическим маркером воспаления.

4. При внебольничной пневмонии, ассоциированной с МИ, ХИ и ГВИ наиболее выраженный дисбаланс установлен в NO-системе (достоверное повышение $\text{NO}_2(\text{NO}_3)$ в 1,7 раза по отношению к группе практически здоровых детей и 1,4 раза по отношению к группе с ВП без микст инфекций; ONOO 2,9 и 2,3 раза; снижение eNOS в 1,8 и 1,6 раза; HP в 2,0 и 1,8 раза соответственно), которые характеризуют активность воспалительного процесса и являются прогностическим критерием заболевания.

5. Внебольничная пневмония в сочетании с микст инфекцией характеризуется гиперпродукцией про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-8, TNF α) и снижением концентрации IFN γ , которые в 2,3-3,0 раза соответственно были значительнее при ВП, ассоциированной с МИ, ХИ и ГВИ, что способствует длительной активной персистенции вирусной инфекции, являющиеся диагностическим маркером воспалительной реакции. Установлена положительная корреляционная взаимосвязь между показателями про- и антиоксидантной систем и продукцией цитокинов ($r=+0,54-0,66$ и $r=+0,52-0,61$ $p<0,001$), оксид азота и иммунного статуса ($r=+0,53-0,59$ и $r=+0,52-0,61$ $p<0,001$), что отражает общность механизмов регуляции различных защитных систем организма.

6. Разработана и предложена в практику здравоохранения схемы дифференцированной терапии внебольничной пневмонии, ассоциированной с микст инфекцией у детей, с включением противовирусных, мембраностабилизирующих и иммунокорректирующих препаратов, оказывающих положительное влияние на клиническое течение заболевания, нормализацию биохимических (предотвращая гиперпродукцию оксида азота, ПОЛ и АОС) и иммунологических показателей, позволяющих повысить эффективность лечения и уменьшить частоту повторных случаев заболевания.

7. Отдаленными результатами исследования обоснована эффективность дифференцированной этиопатогенетической терапии при внебольничной пневмонии, ассоциированной с микоплазменной, хламидийной и герпесвирусной инфекцией у детей, выразившаяся достижением длительной ремиссии и улучшением исходов заболевания.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12. 2019.Tib.29.01 ON AWARD
OF SCIENTIFIC DEGREE OF DOCTOR OF SCIENCES
AT THE TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE**

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

MIRSALIXOVA NARGIS XAYRULLAYEVNA

**COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA ASSOCIATED WITH TORCH
INFECTION IN CHILDREN (INCIDENCE RATE, DIAGNOSTICS,
TREATMENT IMPROVEMENT)**

14.00.09 – Pediatrics

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF SCIENCE (DSc)
ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2022

The theme of doctoral dissertation was registered at the Supreme Attestation Committee at the Cabinet of Ministers of Republic of Uzbekistan under number B2020.3.DSc/Tib63

Doctoral dissertation is carried out in republican specialized scientific - practical medical centre of pediatrics

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

Scientific consultant:	Shamsiev Furkat Muhitdinovich Doctor of medical sciences, professor
Official opponents:	Shomansurova Elmira Amanullaevna Doctor of medical sciences, professor Kamalov Zaynitdin Sayfutdinovich Doctor of medical sciences, professor Mukhamadiyeva Lola Atamuradovna Doctor of medical sciences, professor
Leading organization:	Andijan State Medical Institute

The defence of the doctoral dissertation will be held on «__» _____ 2022 at _____ at the meeting of Scientific Council Dsc. 04/30.12. 2019.Tib.29.01. at the Tashkent pediatric medical institute. (Address: 223 Bogishamol str., Yunusabad district, 100140, Tashkent city. Phone/fax: (+998)71 262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz).

The doctoral dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent Pediatric Medical Institute (registered under No.____). Address: 223 Bogishamol str., Yunusabad district, 100140, Tashkent city; Tel./fax: (+998)71-262-33-14.

Abstract of dissertation sent out on «__» _____ 2022 year
(mailing report _____ on «__» _____ 2022 year)

A.V. Alimov
Chairman of the Scientific Council on Award
of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

K.N. Khaitov
Scientific Secretary of the Scientific Council on Award
of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, docent

D.I. Akhmedova
Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific
Council on Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of the DSc dissertation)

The aim of the research work is improvement of the scheme of management and treatment of community-acquired pneumonia associated with mixed infection in children by using the frequency of occurrence of risk factors, clinical, biochemical, serological and immunological with the development of differentiated methods of treatment.

The object of the scientific research there were 281 patients, children with community-acquired pneumonia associated with mixed infection, who were hospitalized in the pulmonology department of the Republican Scientific and Practical Medical Center of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan.

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

for the first time, the frequency of occurrence was established and the role of significant prognostic risk factors was proved: peri- and intranatal conditions, premorbid background and concomitant diseases (OR, RR>1,0; p<0,01; p<0,001) in the formation and development of mixed infection in community-acquired pneumonia in children;

shows the pathogenetic significance of nitric oxide, pro- and antioxidant status of patients with community-acquired pneumonia associated with mycoplasma, herpes-viral and chlamydial infections, expressed by an increase in MDA content, a decrease in SOD and catalase levels, which are most pronounced in children in combination with MI, CHI and BBVI, allowing them to be used as an additional prognostic criterion for assessing the activity of the inflammatory process;

revealed informative diagnostic markers of community-acquired pneumonia associated with mixed infection in children, determined by an increase of 2,6; 2,4; 3,0; 2,3 times, respectively, in pro- and anti-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-4, IL-8, TNF α) and a decrease in the concentration of IFN γ , as well as a significant positive correlation between the indicators of pro- and antioxidant systems and immune status ($r = + 0,54-0,66$ and $r = + 0,52-0,61$ p <0,001), nitric oxide and immune status ($r = + 0,53-0,59$ and $r = + 0,52-0,61$ p <0,001);

for the first time, schemes for the management and treatment of patients with community-acquired pneumonia associated with mycoplasma, herpesvirus and chlamydial infections were developed and proposed, allowing to increase the effectiveness of treatment, reduce the frequency of recurrent cases of the disease and prevent unfavorable outcomes;

the effectiveness of pathogenetically substantiated differentiated methods of treatment of patients with community-acquired pneumonia associated with mixed infection has been proven by using antiviral, membrane stabilizing and immunocorrecting drugs that have a positive effect on the clinical course of the disease, normalizing biochemical (preventing overproduction of nitric oxide, LPO and AOS) and immunological indicators, expressed in the achievement of long-term remission of the disease.

Implementation of the research results. Based on the scientific results obtained on the diagnosis and improvement of treatment for community-acquired infection associated with TORCH infection in children:

approved methodological recommendations "Methods for the diagnosis and treatment of children with community-acquired pneumonia associated with TORCH infection" (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-r/144 of 23.02.2021). These guidelines made it possible to prevent the development of adverse reactions in the treatment of pneumonia of mixed etiology in children and to reduce the risk of the disease becoming a protracted and complicated form.

approved methodological recommendations "Comprehensive therapeutic measures in patients with community-acquired pneumonia associated with TORCH infection" (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-r/1075 of 10.11.2021). These methodological recommendations contribute to the clinical improvement of the condition, the normalization of biochemical and immunological parameters, allow to achieve long-term remission and improve the outcomes of the disease;

The scientific results of the developed methods to improve the diagnosis and treatment of children with community-acquired pneumonia associated with TORCH infection have been introduced into practical health care, in particular, into the practical activities of the pulmonology department of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics; in the regional children's multidisciplinary medical centers of Jizzakh, Samarkand and Tashkent regions (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-No. 08-09/21263 dated 29.12.2021).

Structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, five chapters, conclusions, conclusions, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation is 200 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; Part I)

1. Мирсалихова Н.Х. Динамика уровня цитокинов у детей при острой пневмонии // Физиология и патология иммунной системы. Иммунофармакогеномика - Москва, 2009. - №10, Том 13. - С. 14-18 (14.00.00; 146).

2. Мирсалихова Н.Х. Частота встречаемости и особенности течения острой пневмонии, ассоциированной TORCH-инфекцией у детей // Научно-практический журнал дерматовенерологии и эстетической медицины. - 2010. - №3. - С.58-60 (14.00.00; 1).

3. Шамсиев Ф.М., Мирсалихова Н.Х., Алимова К.И. Иммунокорректирующая терапия у детей при бронхолегочной патологии с герпесвирусной инфекцией // Журнал теоретической и клинической медицины. - 2010. - №5. - С. 68-70 (14.00.00; 3).

4. Шамсиев Ф.М., Мирсалихова Н.Х. Опыт применения контаба у детей с острой пневмонией, ассоциированной с TORCH-инфекцией // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. - 2011. - №2. - С.71-73 (14.00.00; 17).

5. Шамсиев Ф.М., Мирсалихова Н.Х., Алимова К.И. Состояние иммунного статуса и эффективность протекфлазида в комплексной терапии детей с бронхолегочной патологией, ассоциированной с TORCH-инфекцией // Современная Педиатрия. - Украина, 2011.-№2 (36). -С.39-41 (14.00.00; 134).

6. Мирсалихова Н.Х. Оптимизация лечебной тактики детей с острой пневмонией, ассоциированной с микоплазменной инфекцией // Инфекция, иммунитет и фармакология. -2011.-№8.-С.76-79 (14.00.00; 15).

7. Мирсалихова Н.Х. Острая пневмония и герпесвирусные инфекции у детей // Дерматовенерология и эстетическая медицина. - 2012.- №3-4.- С.97-99 (14.00.00; 1).

8. Мирсалихова Н.Х. Нарушение системы гемостаза у детей при острой пневмонии, ассоциированной с микст-инфекцией // Педиатрия. - 2012. - №3-4. - С. 98-100 (14.00.00; 16).

9. Мирсалихова Н.Х. Эффективность методов лечения детей с острой пневмонией, ассоциированной с TORCH-инфекцией // Дерматовенерология и эстетическая медицина. - 2013. - №2. - С.56-58 (14.00.00; 1).

10. Мирсалихова Н.Х. Основные параметры иммунного статуса у детей с острой пневмонией, ассоциированной с TORCH-инфекцией // Российский иммунологический журнал (Импакт-фактор-0,671). - 2015. - Том 9(18). - №2(1). - С.527-528.

11. Шамсиев Ф.М., Мирсалихова Н.Х., Азизова Н.Д., Узакова Ш.Б. Цитокиновый статус в развитии внебольничной пневмонии у детей // Журнал теоретической и клинической медицины. - 2018. - №6. - С.35-37 (14.00.00; 3).

12. Шамсиев Ф.М., Азизова Н.Д., Мусажанова Р.А., Мирсалихова Н.Х., Лабораторная диагностика внебольничной пневмонии у детей // Педиатрия. - 2019. - №3. - С.248-252 (14.00.00; 16).

13. Мирсалихова Н.Х., Шамсиев Ф.М. Оценка показателей цитокинового и интерферонового статуса у детей с внебольничной пневмонией, ассоциированной с микст инфекцией // Педиатрия. - 2020. - №4. - С.110-114 (14.00.00; 16).

14. Мирсалихова Н.Х., Шамсиев Ф.М. Современные концепции диагностики и лечения детей внебольничной пневмонией, ассоциированной с микст – инфекцией // Новый день в медицине. Бухара. - 2020. - №4(34). - С.270-273. (14.00.00; 22).

15. Мирсалихова Н.Х. Факторы риска развития и ранняя диагностика внебольничной пневмонии TORCH-этиологии у детей // Педиатрия. - 2021. - №3. - С.198-201 (14.00.00; 16).

16. Mirsalikhova N.H., Shamsiev F.M., Azizova N.D. Predictive significance of nitrogen oxide in community-acquired pneumonia associated with TORH infection in children // Journal of Hunan University Natural Sciences (Scopus) - 2021. - Vol.48. №7. - P.181-187.

17. Мирсалихова Н.Х. Комплексный подход к лечению детей внебольничной пневмонией с микст-инфекцией // Новый день в медицине. Бухара. - 2021. - №6(38/1). - С.605-609. (14.00.00; 22).

II бўлим (II часть; Part II)

18. Шамсиев Ф.М., Мирсалихова Н.Х. Дифференцированный подход к терапии детей с заболеваниями органов дыхания // Украинский медицинский журнал. - 2015. - №2(106). - С.59-61.

19. Шамсиев Ф.М., Мирсалихова Н.Х. Роль системы оксида азота у детей с внебольничной пневмонией, ассоциированной с TORCH-инфекцией // Периодический научно-практический журнал, Бишкек, Кыргызстан “Здоровье матери и ребёнка”. - 2020. - №3-4. - Том 12. - С.35-38.

20. Шамсиев Ф.М., Мирсалихова Н.Х. Complex assessment of the immune status in children with mycoplasmal pneumonia associated with mixed infection // Abstract book. The tenth Turkish world congress of pediatrics. Astana, Kazakhstan, September - 2010. - С.246-247.

21. Шамсиев Ф.М., Мирсалихова Н.Х. Therapeutic tactics for acute pneumonia in young children with herpes simplex infection // Abstract book the tenth Turkish word congress of pediatrics, Astana, Kazakstan September 16-17, 2010, – P.245-246.

22. Mirsalihova N.Kh. Indence and peculiarities of the clinical course of acute pneumonia associated with TORCH- infection in children // Abstract book the tenth Turkish word congress of pediatrics, Astana, Kazakstan September 16-17, 2010. – P.195-196.

23. Мирсалихова Н.Х., Шамсиев Ф.М. Оптимизация лечебной тактики детей, с острой пневмонией ассоциированной микст-инфекцией // Материалы

Республиканской научно-практической конференции «Медико–организационные аспекты оказания помощи детям и подросткам» 23 марта. - 2011. - С. 199.

24. Шамсиев Ф.М., Мирсалихова Н.Х. Новый подход в лечении детей, больных острой пневмонией, ассоциированной герпесвирусной инфекцией // Сборник статей «Медико-организационные аспекты оказания помощи детям и подросткам» Материалы Республиканской научно-практической конференции 23 марта. - 2011. - С. 99-101.

25. Мирсалихова Н.Х., Шамсиев Ф. М. Анализ частоты встречаемости и обращаемости детей с микст-инфекциями // Научно - практическая конференция «Новые технологии в диагностике и лечении инфекционных заболеваний». – Ташкент, 2011. - С. 94-95.

26. Шамсиев Ф.М., Мирсалихова Н.Х. Применение Протефлазида с целью снижения вирусовыделение при цитомегаловирусной инфекции у детей // Научно-практ. конференция «Новые технологии в диагностике и лечении инфекционных заболеваний». Сб. тезисов. Ташкент, 2011. - С.119.

27. Мирсалихова Н.Х. Современные подходы к применению макролидов при атипичной пневмонии у детей // Материалы Международного Конгресса «Здоровье для всех: профилактика, лечение, реабилитация», Алматы, 26-28 июнь, 2012. - С.284.

28. Мирсалихова Н.Х. Острая пневмония и герпесвирусные инфекции у детей // Материалы Международного Конгресса «Здоровье для всех: профилактика, лечение, реабилитация», Алматы, 26-28 июнь, 2012. - С.291.

29. Мирсалихова Н.Х., Асадова Г.У. Частота выявления антител к хламидийной инфекции у больных с различными формами бронхолегочной патологии // Сб. тезисов научно-практической конференции, посвященной 50-летию кафедры «Инфекционные болезни детского возраста» ТашИУВ, 19 марта, 2013. - С.82-83.

30. Мирсалихова Н.Х. Динамика показателей коагуляционного и фибринолитического звеньев гемостаза у детей с острой пневмонией, ассоциированной с хламидийной инфекцией // Сб. тезисов научно-практической конференции, посвященной 50-летию кафедры «Инфекционные болезни детского возраста» ТашИУВ, 19 марта. - 2013. - С.16-17.

31. Шамсиев Ф.М., Мирсалихова Н.Х. Клинико-лабораторная характеристика хламидийной инфекции у детей с острой пневмонией // Сб. тезисов научно-практической конференции «Болалар саломатлигини мухофаза килиш муаммолари ва уларнинг келгусидаги ечимлари». 28 июнь, Ургенч. - 2013. - С.23-24.

32. Мирсалихова Н.Х. Некоторые аспекты диагностики и лечения TORCH-инфекции у детей с острой пневмонией // Актуальные задачи санаторно-курортного оздоровления и медицинской реабилитации детей с респираторными заболеваниями. Международный семинар, «Санаторий Октош», 11 октябрь, 2014. - С.64-65.

33. Мирсалихова Н.Х., Шамсиев Ф.М., Асадова Г.У. Особенности иммунологической реактивности у детей при острой пневмонии с герпесвирусной инфекцией // Тезисы VI Конгресса педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания», 9–10 октября, Минск, 2014. - С.91.

34. Мирсалихова Н.Х. Клинические особенности острой пневмонии, ассоциированной с хламидийной пневмонией у детей раннего возраста // Сб. тезисов VII Конгресса педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания», 23-24 октября, Сочи, Краснодарский край, Россия. - 2015. - С 55.

35. Мирсалихова Н.Х. Современные представления о диагностике детей с острой пневмонией, ассоциированной с TORCH-инфекцией // V Всероссийская междисциплинарная научно-практическая конференция с международным участием «Социально значимые и особо опасные инфекционные заболевания» Сочи, 30 октября, 2018. - С.164-165.

36. Шамсиев Ф.М., Мусажанова Р.А., Мирсалихова Н.Х. Современные принципы лечения микоплазменной пневмонии, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией у детей // Сб. тезисов «Актуальные проблемы медицины, а также принципы и перспективы полноценного питания детей», Ургенч – 2018. - С.212.

37. Мирсалихова Н.Х. Факторы риска и клинические проявления острой пневмонии, ассоциированной с цитомегаловирусной инфекции у детей // «XXI асрда илм-фан тараққиётининг ривожланиш истиқболлари ва уларда инновацияларнинг тутган ўрни» мавзусидаги республика илмий 11 онлайн конференцияси материаллари. Ташкент, 2019. - С.37-38.

38. Мирсалихова Н.Х. Клинико–диагностические аспекты внебольничной пневмонии, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией // «Тиббий таълимдаги ислохатлар, муаммолар ва уларнинг ечими» мавзусидаги XVI - ўқув-услубий анжуман материаллари. Ташкент, 2019. - С.348-350.

39. Мусажанова Р.А., Шамсиев Ф.М., Азизова Н.Д., Мирсалихова Н.Х. Некоторые прогностические аспекты больных с внебольничной пневмонией // Материалы IV Национального конгресса с международным участием «Здоровые дети - будущее страны» Санкт-Петербург. - 2020. - Т.8. - №1. - С.236.

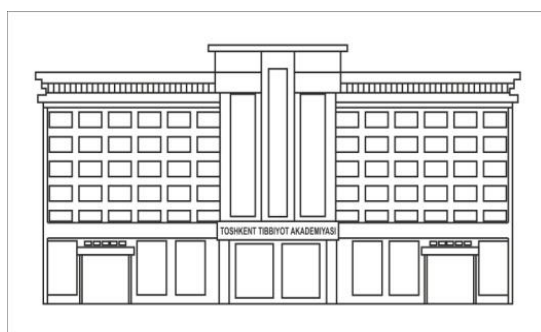
40. Мирсалихова Н.Х. Значение оксида азота у детей с внебольничной пневмонией, ассоциированной с TORCH-инфекцией // Материалы IV Национального конгресса с международным участием «Здоровые дети – будущее страны», Санкт-Петербург. - 2020. - С.227.

41. Шамсиев Ф.М., Мирсалихова Н.Х., Мусажанова Р.А., Азизова Н.Д. Комплексные лечебные мероприятия у больных внебольничной пневмонией, ассоциированной с TORCH-инфекцией: Методические рекомендации. - Ташкент, 2021. - 21с.

42. Шамсиев Ф.М., Мирсалихова Н.Х., Мусажанова Р.А., Азизова Н.Д. Методы диагностики и лечения детей с внебольничной пневмонией,

ассоциированной с TORCH-инфекцией: Методические рекомендации.-
Ташкент, 2021. - 22с.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали
таҳририятида таҳрирдан ўтказилди.



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: _____ 2022 года
Объем – 3,7 уч. изд. л. Тираж – 100. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 1412 - 2022. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru