

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ PhD.04/30.12.2019.Tib.102.01
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

ИБРАГИМОВА МАРИНА ФЕДОРОВНА

**БОЛАЛАРДА АТИПИК ЭТИОЛОГИЯЛИ КАСАЛХОНАДАН
ТАШҚАРИ ПНЕВМОНИЯНИНГ ДАВОЛАШ ВА ТАШХИСОТИНИ
ТАКОМИЛЛАШТИРИШ УСУЛЛАРИ**

14.00.09 – Педиатрия

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

Самарқанд – 2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Content of dissertation abstract of the doctor of philosophy (PhD)

Ибрагимова Марина Фёдоровна

Болаларда атипик этиологияли касалхонадан
ташқари пневмонияни даволаш ва ташхисотини
такомиллаштириш усуллари.....3

Ибрагимова Марина Фёдоровна

Улучшение диагностических и лечебных
методов при внебольничных пневмониях
с атипичной этиологией у детей.....25

Ibragimova Marina Fedorovna

Improving diagnostic and therapeutic methods
for community-acquired pneumonia
with atypical etiology in children.....47

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works50

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ PhD.04/30.12.2019.Tib.102.01
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

ИБРАГИМОВА МАРИНА ФЕДОРОВНА

**БОЛАЛАРДА АТИПИК ЭТИОЛОГИЯЛИ КАСАЛХОНАДАН
ТАШҚАРИ ПНЕВМОНИЯНИНГ ДАВОЛАШ ВА ТАШХИСОТИНИ
ТАКОМИЛЛАШТИРИШ УСУЛЛАРИ**

14.00.09 – Педиатрия

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

Самарқанд – 2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В 2021.1.PhD/Tib1828 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Самарқанд давлат тиббиёт университетида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) илмий кенгашнинг веб-саҳифанинг www.sammi.uz ва «Ziyonet» ахборот таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Шавази Нурали Мухаммад ўғли
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Раббимова Дильфуза Тоштемировна
тиббиёт фанлари доктори, доцент
Шамсиев Фурқат Мухитдинович
тиббиёт фанлари доктори, профессор
Ижевск давлат тиббиёт академияси

Етакчи ташкилот:

Диссертация ҳимояси Самарқанд давлат тиббиёт университети ҳузуридаги PhD.04/30.12.2019.Тиб.102.01 рақамли илмий кенгашнинг 2022 йил «_____» _____ куни соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: Самарқанд шаҳри, М.Улуғбек кўчаси, 70А-уй, СамДТУ 2-сон клиникаси (Кўп тармоқли ихтисослашган болалар хирургия маркази), Тел/факс: 0(366)-233-58-92,233-79-03, e-mail: shodikulovagulandom@mail.ru).

Диссертация билан Самарқанд давлат тиббиёт университети Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____-рақами билан руйхатга олинган). Манзил: 140100, Самарқанд шаҳри, Амир Темур кўчаси, 18-уй. Тел./факс: (+99866) 233–30–34.

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

А.М. Шамсиев

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

Г.З.Шодикулова

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

Ж.О. Атакулов

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

КИРИШ (фалсафа фанлари доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда нафас олиш органларининг ўткир ва сурункали касалликлари болаларда учрайдиган патологиялар орасида, ҳамда ўлим кўрсаткичи таркибида етакчи ўринлардан бирини эгаллайди. Жаҳон Соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, «...пневмония дунё бўйлаб, 5 ёшгача бўлган болалар ўлимининг 15% ҳолатларини ташкил қилади...ЖССТ ва ЮНИСЕФнинг Глобал ҳаракат режаси профилактика ва даволаш чораларини такомиллаштириш дастурга киритилган...»¹. Айтиш пайтда атипик этиологияли пневмонияни эрта ташхислаш, таъсир этувчи омилларни аниқлаш, клиник ва лаборатор намоён бўлишининг ўзига хос хусусиятлар ва асоратларини олдини олиш учун патогенетик жихатларини ахамиятга олган ҳолда муолажаларини буюриш, касалликнинг қайталанишлар сонини камайтириш тиббиётда ечими топилиши зарур бўлган муаммолардан хисобланади.

Жаҳонда болаларда пневмонияни этиологик верификациясининг диагностик усулларини излаш ва патогенетик даволаш усулларини такомиллаштиришга қаратилган бир қанча қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада болаларда пневмониянинг этиологик омилни ўз вақтида аниқлаш, анамнестик маълумотларнинг хусусиятларини, клиник кўринишларини, яллиғланиш белгилари ва цитокинлар таркибий кўрсаткичларининг ҳолатини, уларнинг ўзаро боғлиқлигини аниқлаш ва даволаш чора-тадбирларининг патогенетик усулларини ишлаб чиқиш, шунингдек самарали даволаш тартибини амалиётга тадбиқ қилиш чора-тадбирлар комплексини такомиллаштиришга қаратилган илмий тадқиқотларни олиб бориш алоҳида ахамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, хусусан, бронх-ўпка патологиясиг мавжуд болалар орасида соматик касалликларни эрта ташхислаш, касалликнинг даволаш усулларини такомиллаштириш ва олдини олишга қаратилган кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилиб муайян натижаларга эришилмоқда. Бу борада «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, касалликларни эрта ташхислаш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизматини яратиш, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни олдини олиш ва самарали ташхислаш»² вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда болаларда атипик этиологияли шифохонадан ташқари пневмониянинг хусусиятлари ўрганиш, СРО, IL-4, IL-6 ва TNF- α кўрсаткичларининг диагностик мезони эканлиги асослаш, индивидуал

Даволаш шкаласини ишлаб чиқиш ва *Mycoplasma pneumoniae* ва *Chlamydoiphila pneumoniae* билан боғлиқ атипик пневмонияни комплекс даволашни такомиллаштириш орқали касаллик асоратлари натижасида юзага

¹ Информационный бюллетень ВОЗ. 2 августа 2019 г. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармони тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисидаги қарори

келадиган ногиронликни ва ўлим кўрсаткичини камайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон “2022 — 2026 йилларга мўлжалланган янги ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида”, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон “Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида”ги фармонлари, 2021 йил 28 июлдаги ПҚ-5199-сон “Соғлиқни сақлаш соҳасида ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатиш тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Охириги йиллар маълумотларига кўра: 2017 йилда 5 ёшгача бўлган 808,694 бола пневмониядан вафот этган бўлиб, бу бутун дунё бўйлаб 5 ёшгача бўлган болаларни барча ўлимларининг 15% ни ташкил қилаган. Кўплаб мамлакатларда йиллик ривожланиш мақсадлари кун тартибига диарея ва пневмониядан келиб чиқадиган ўлим ҳолатларнинг олдини олишни устувор ҳаракатлардан бири сифатида киритилган (ЖССТ ахборот бюлетени 2019). Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, болаларда атипик этиологияли шифохонадан ташқари пневмониянинг этиологик омиллари орасида кўпинча *Mycoplasma pneumoniae* ва *Chlamydomphila pneumoniae* аниқланади, аммо уларнинг аҳамияти тўлиқ ўрганилмаган (Разуваев О.А. 2018). Сўнгги йилларда рефрактер/ резистент микоплазмали пневмония деб номланган, касалликнинг узок давом этишига, терапевтик чоралар самарасизлиги ва болаларда юқори ўлим кўрсаткичига эга эканлиги, ҳамда касалликнинг частотаси юқорилиги аниқланган (Shim J.Y., 2020).

Атипик пневмониянинг этиологик омилни ўз вақтида аниқлаш, антибактериал терапиянинг самарадорлигини баҳолаш, бу касалликнинг кечиши ва оқибатига тубдан таъсир қилишда, культурал ташхис қўйиш қийинлигидир, чунки *Mycoplasma pneumoniae* ва *Chlamydomphila pneumoniae*, хужайра ичидаги патогенлар бўлиб, балғам суртмаси микроскопиясида, балғам ёки қонни традицион бактериологик экмасида аниқланмайди (Аверьянов А.В., 2021). Болаларда турли юқумли ва яллиғланиш касалликларида юзага келадиган яллиғланиш белгиларининг ҳолатини ўрганишга бағишланган тадқиқотларда орасида пневмония етакчи ўринни эгаллайди, маълумот тўлиқ эмаслиги билан тавсифланади ва касалликнинг атипик этиологияси адабиётларда етарли даражада ёритилмаган (Овсянников Д.Ю., Кузьменко Л.Г., 2019). Яллиғланиш касалликлари патогенезини ўрганишда замонавий йўналишлардан бири бу организмнинг инфекцияга жавобининг сезгир ва ўзига хос биомаркерлари бўлган цитокинларнинг ҳолатини аниқлашдир, аммо уларнинг турли хил

вариантларининг роли ва педиатрик амалиётда болаларда пневмония кечиши билан боғлиқлиги фақат нисбий характерга эга (Zhou J. M., Ye Q., 2017).

Ўзбекистон Республикасида болаларда атипик этиологияли шифохонадан ташқари пневмония кечиши ва эрта ташхислашни ўрганиш бўйича бир қатор тадқиқотлар олиб боришига қарамай, бу муаммо Ўзбекистон соғлиқни сақлаш ташкилоти учун жиддий бўлиб, долзарблигини сақлаб қолмоқда (Шамсиев Ф.М., Умарназарова З.Е. 2014).

Ушбу муаммоларни ҳал қилиш, соғлиқни сақлашнинг асосий вазифаларидан бири бўлган пульмонология амалиётида болаларда атипик этиологияли шифохонадан ташқари пневмонияда диагностика ва даволаш тактикасини такомиллаштиришга ёрдам беради. Юқорида баён этилганлардан келиб чиқиб, болаларда пневмониянинг этиологик структурасида атипик микрофлоранинг кўпайишини эрта талқин қилишга, клиник ва лаборатор намоён бўлишининг хусусиятларини ўрганишга, касалликнинг антибактериал ва иммунокорректив терапиясининг самарадорлигини оширишга қаратилган илмий тадқиқотларни амалда бажариш имконини беради.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқотлари Самарқанд Давлат Тиббиёт Университети илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ, №01980006703 “Диагностика, даволаш ва профилактиканинг замонавий усулларини ишлаб чиқиш” (2015-2018 йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади болаларда атипик этиологияли шифохонадан ташқари пневмониянинг диагностикаси ва даволаш усулларини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқот вазифалари:

болалардаги шифохонадан ташқари пневмонияда анамнестик маълумотлар ва клиник симптомларнинг хусусиятларини аниқлаш;

атипик этиологияли пневмонияга чалинган болаларда қон плазмасида С-реактив оқсил ва прокальцитонин миқдорини ўрганиш;

атипик этиологияли шифохонадан ташқари пневмонияларда IL-4, IL-6 ва TNF- α -интерлейкинлар ҳолатини баҳолаш;

болаларда атипик этиологияли шифохонадан ташқари пневмонияда клиник симптомларнинг асосий кўрсаткичлари, яллиғланиш реакцияси маркерлари ва цитокин профилининг ўзаро боғлиқлигини аниқлаш;

болаларда атипик пневмонияни этиологик верификация шкаласини ва даволашнинг дифференциаллашган усулларини ишлаб чиқиш.

Тадқиқот объекти сифатида Республика шошилинич тиббий ёрдам маркази Самарқанд филиалининг педиатрия ва болалар реанимацияси бўлимларига мурожат қилган шифохонадан ташқари пневмония билан даволанган 6 ойликдан 14 ёшгача бўлган 150 нафар болалар олинган.

Тадқиқотнинг предметини умумий клиник ва биохимик тадқиқотлар учун беморларнинг веноз қони ва унинг зардобини, шунингдек беморларнинг томоғидан олинган суртма ташкил этган.

Тадқиқот усуллари. Тадқиқотда умумклиник, лаборатор, эпидемиологик, микробиологик, вирусологик, инструментал,

иммунохроматографик ва статистик тадқиқот усулларидадан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги куйидагилардан иборат:

болаларда атипик этиологияли шифохонадан ташқари пневмониянинг "оилавий" характерга эга эканлиги, касалликнинг аста-секин ривожланиши, кам миқдорда қийин ажраладиган балғам ва бронхообструктив синдром билан кечишининг ўзига хос хусусиятлари аниқланган;

болаларда шифохонадан ташқари пневмонияда СРО, прокалцитонин кўрсаткичлари даражаси типик пневмонияда ошиши, ҳамда IL-4, IL-6 ва TNF- α кўрсаткичларини атипик этиологиялида юқори даража бўлиши пневмониянинг атипик генезини эрта аниқлашда диагностик маркер эканлиги исботланган;

болаларда атипик пневмонияни этиопатогенетик таҳлил қилиш орқали ишлаб чиқилган текшириш ва индивидуал даволаш шкаласини қўллаш натижасида даволашдаги дифференциал ёндашувлар самарадорлиги асосланган;

илк бор *Mycoplasma pneumoniae* ва *Chlamydia pneumoniae* билан боғлиқ атипик пневмонияни ананавий даво усулига джозамицин ва резистол препаратларини қўшимча киритиш орқали комплекс даволаш тадбирлари такомиллаштирилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари куйидагилардан иборат:

анамнестик, клиник ва лаборатор (СРО, IL-6, IL-4 ва TNF- α) кўрсаткичларининг таҳлили асосида болаларда атипик этиологияли шифохонадан ташқари пневмония эрта босқичда аниқланган;

болаларда атипик пневмонияни этиологик текшириш натижасида индивидуал даволаш шкаласи ишлаб чиқилган;

болаларда атипик пневмонияни комплекс даволашда джозамицин ва резистол дори препаратларни қўллаш орқали стационарда даволаниш муддатининг қисқариши аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқотда қўлланилган назарий ёндашувлар ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада беморлар сони танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган клиник-лаборатор, инструментал, бактериологик ва статистик тадқиқот усуллари асосида болаларда атипик этиологияли шифохонадан ташқари пневмонияни даволашга қаратилган чора тадбирларнинг ўзига хослиги ҳалқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти, пневмонияга комплекс ёндашув, шу жумладан анамнестик маълумотларнинг хусусиятларини аниқлаш, клиник кечиши, яллиғланиш маркерлари ва цитокинлар даражасини баҳолаш, болаларда атипик этиологияли шифохонадан ташқари пневмониянинг диагностика ва терапевтик усуллари такомиллаштириш натижасида даволаш самарадорлигини ошириш ва асоратларини олдини олиш билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти анамнез, клиник симптоматика, яллиғланиш маркерлари, цитокинлари кўрсаткичларининг прогностик жиҳатдан аҳамиятли маълумотларини ўрганиш натижасида болаларда атипик пневмонияни этиологик текшириш ва индивидуал даволаш шкаласи ишлаб чиқилган, бу шкала атипик этиологияни ва болаларда шифохонадан ташқари пневмония учун эрта оптимал антибактериал терапия танлаш имконини берган, ҳамда даволашда джозамицин ва резистол дори препаратларни қўллаш орқали стационарда даволаниш муддатининг қисқариши ва асоратларнинг олдини олиш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларини жорий қилиниши. Болаларда атипик этиологияли шифохонадан ташқари пневмонияни диагностика ва даволаш усулларини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

атипик этиологияли шифохонадан ташқари пневмония эрта ташхислаш бўйича ишлаб чиқилган "Болаларда атипик этиологияли шифохонадан ташқари пневмония диагностикасини такомиллаштириш" номли услубий тавсияномаси тасдиқланди (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 18 августдаги 8н-р/868-сонли маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома болаларда атипик этиологияли шифохонадан ташқари пневмониянинг диагностика усулларини такомиллаштириш имконини берган;

болаларда атипик пневмонияни этиологик текшириш натижасида индивидуал даволаш усулларини такомиллаштириш бўйича ишлаб чиқилган "Атипик этиологияли пневмонияга чалинган болаларда даволаш усулларини оптималлаштириш" номли услубий тавсияномаси тасдиқланди (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 18 августдаги 8н-р/867-сонли маълумотнома). Мазкур услубий тавсиянома болаларда атипик этиологияли шифохонадан ташқари пневмонияни даволаш тактикасини оптималлаштириш имконини берган;

болаларда атипик этиологияли шифохонадан ташқари пневмонияни диагностика ва даволаш усулларини такомиллаштиришга қаратилган тадқиқотдан олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан Республика шошилиш тиббий ёрдам илмий марказининг Самарқанд филиали, Самарқанд шаҳар 3-сонли оилавий поликлиника ва Самарқанд вилоят болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази бўлимлари амалиётига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 30 сентябрдаги 08-30209-сон маълумотномаси). Олинган натижаларнинг амалиётга татбиқ этилиши болаларда микоплазма ва хламидия этиологияли шифохонадан ташқари пневмония билан оғриганда ташхислаш ва янги такомиллаштирилган даволаш услубини қўллаш орқали болаларда касалликни қайталаниш даражасини камайтиришга, касаллик асоратларини олдини олишга, беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга ва стационарда даволаниш муддатини 1,7 ётоқ кунга қисқартириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқот натижалари 3 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан 1 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий конференцияларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 23 та илмий иш нашр этилган, шу жумладан 9 та мақола, улардан 7 та республика ва 2 та халқаро журналларда, барчаси

Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда эълон қилинган.

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

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари тавсифланган, ҳимояга киритилган асосий қисмлари келтирилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги, натижаларининг илмий-амалий аҳамияти баён қилинган, тадқиқот апробацияси, тадқиқотнинг нашр этилган натижалари ва диссертация тузилиш бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **"Болаларда атипик пневмония муаммосининг ҳозирги ҳолати"** номли биринчи бобида атипик этиологияли шифохонадан ташқари пневмония тўғрисидаги сўнгги адабиётларнинг маълумотлари тизимлаштирилган. Болаларда шифохонадан ташқари пневмониянинг этиологик, клиник жиҳатлари, яллиғланиш маркерлари ва цитокинларнинг диагностик аҳамияти, даволаш ва профилактик ёрдамнинг асосий йўналишлари тавсифланган.

Диссертациянинг **"Клиник материалнинг характеристикаси ва қўлланилган тадқиқот усуллари"** номли иккинчи бобида клиник материалнинг умумий хусусиятлари, лаборатория тадқиқот усулларига оид маълумотлар тавсифланган. Тадқиқот ишининг мақсад ва вазифаларига мувофиқ Республика шошилинич тиббий ёрдам илмий маркази Самарқанд филиалида шифохонадан ташқари пневмонияга чалинган 150 нафар 6 ойликдан 14 ёшгача бўлган болалар текширилган, шу жумладан 2019 йилдан 2022 йилгача бўлган даврда Республика шошилинич тиббий ёрдам илмий маркази Самарқанд филиалининг I, II шошилинич педиатрия ва болалар реанимацияси бўлимларга ётқизилган 30 нафар типик ва 120 нафар атипик этиологияли пневмония бўлган беморларда тадқиқот ўтказилди.

Тадқиқотга киритиш мезонлари бактериологик, ИФА ва ПЗР текшириш усуллари билан тасдиқланган типик (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* B тури, *Staphylococcus aureus* бошқа патоген флора) ва атипик (*Mycoplasma pneumoniae* ва *Chlamydia pneumoniae*) микрофлора сабаб бўлган болалар пневмонияси бўлди.

Тадқиқот 2 босқичда ўтказилди:

1-босқичда шифохонадан ташқари пневмонияга чалинган 150 бемор текширилиб, 3 гуруҳга бўлинди: I гуруҳ - микоплазма этиологияли 60 бемор, II гуруҳ - хламидия этиологияли 60 бемор ва III гуруҳ (назорат) – типик этиологияли 30 бемор. Лаборатория кўрсаткичларининг меъёрий кўрсаткичларини баҳолаш учун 20 нафар соғлом бола кўрикдан ўтказилди.

2-босқичда микоплазма этиологияли I гуруҳ беморлари қуйидагиларга бўлинди: традицион терапия олган Ia гуруҳи - 30 та бемор ва традицион

терапия комплексида джозамицин ва резистол олган Iб гуруҳи – 30 та бемор; хламидия этиологияли II гуруҳ беморлари куйидагиларга бўлинди: IА гуруҳи – традицион терапия олган 30 та бемор ва Iб гуруҳи - традицион терапия комплексида джозамицин ва резистол олган 30 та беморлар. Джозамицин 30-50 мг/кг кунига 2-3 дозада оғиз орқали, резистол 1 ёшдан 6 ёшгача бўлган болалар учун 10 томчи кунига 3 маҳал, 6 ёшдан 12 ёшгача 20 томчи кунига 3 маҳал буюрилган. Препаратлар бутун даволаш курси давомида қўлланилди. III гуруҳ беморлари – 30 та бемор традицион терапия олди.

Гуруҳлар рандомизация тамойилларига ва оддий кўр-кўрона методга риоя қилган ҳолда тузилди.

Типик ва атипик этиологияли пневмония билан касалланган 150 беморнинг таҳлили шуни кўрсатдики, анамнестик маълумотларнинг частотаси ва клиник симптоматика асосан болаларда шифохонадан ташқари пневмониянинг умумий қабул қилинган белгиларига мос келади.

Шу билан бирга, болаларда шифохонадан ташқари пневмониянинг "классик" кечишидан касалликнинг намоён бўлиш частотасидаги фарқлар, жумладан касалликнинг аста-секин бошланишининг юқори частотаси (65,3%), ахволининг ўртача оғирлиги (78,7%), нормал ва субфебрил ҳарорат мавжудлиги (60,7%), йўтал ва балғамнинг хусусиятлари, перкутор аниқ ўпка товуши аниқланиши (26,7%), ўпкада аускультацияда дағал нафас (76,6%), нафас етишмовчилиги йўқлиги ва енгил акс этиши (68,0%), ринит, конъюнктивит ва фарингит кўринишидаги йўлдош касалликлар сонининг кўпайлиги (19,3%, 18,7%, 19,3%), токсикознинг намоён бўлишини камайиши (24,0%), касалликнинг типик ва атипик этиологиясининг хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда батафсил ўрганиш зарурлигини кўрсатади.

Типик этиологияли пневмония бўлган беморларнинг қон зардобидаги яллиғланиш маркерлари таркибидаги ўзгаришларни таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, типик пневмония билан оғриган беморларда СРО таркиби нормал кўрсаткичга қараганда 14,8 марта, ПКТ 11,9 марта орган, атипик пневмония бўлган беморларда СРО 9,6 ва ПКТ 6,6 марта кўпайган ($P < 0,001$). Яллиғланишнинг ўрганилган биомаркерлари таркибини таҳлил қилиш типик этиологияли пневмонияга чалинган болаларда атипик этиологияли пневмонияга нисбатан СРО ва ПКТ концентрациясининг 1,5 марта ва ПКТ 1,8 марта ортишини кўрсатди ($P < 0,001$).

1-жадвал

Шифохонадан ташқари пневмония билан оғриган беморларда яллиғланиш маркерларининг кўрсаткичлари ($M \pm m$).

Кўрсаткич	Норма	ТП гуруҳи	АП гуруҳи	P ₁	P ₂	P ₃
СРО (мг/л)	3,3±0,2	48,7±2,2	31,8±0,7	<0,001	<0,001	<0,001
ПКТ (нг/л)	0,16±0,01	1,91±0,07	1,06±0,02	<0,001	<0,001	<0,001

Изоҳ: P₁ – нормал қийматлар ва типик пневмония ўртасидаги фарқларнинг ишончлилиги, P₂ – нормал қийматлар ва атипик пневмония ўртасидаги фарқларнинг ишончлилиги, P₃ – типик ва атипик пневмония ўртасидаги фарқларнинг ишончлилиги.

СРО, ПКТ таркибидаги ўзгаришларнинг кузатилган қонунияти типик этиологиядаги пневмонияда ривожланаётган яллиғланиш жараёнининг атипик билан таққослаганда юқори фаоллигини кўрсатади, бу касалликларнинг дифференциал диагностик мезонлари бўлиши мумкин.

Олинган маълумотлар таҳлили (жадвал 2) шуни кўрсатдики, типик пневмония билан оғриган беморларда меъерий кўрсаткичларга нисбатан IL-4 нинг зардобдаги концентрацияси 3,4 марта ва IL-6 2,9 марта ошган, TNF-α нинг таркиби 2,6 мартадан ортиқ ошган ($P < 0,001$). Шу билан бирга, этиологик омилга қараб цитокинларнинг қиёсий таҳлили шуни кўрсатдики, типик этиологияли пневмонияда IL-4, IL-6 ва TNF-α таркиби атипик этиологияли пневмонияга чалинган беморларга нисбатан мос равишда 1,7, 1,6 ва 1,7 мартага анча паст бўлган ($P < 0,001$).

2-жадвал

Шифохонадан ташқари пневмония билан оғриган беморларда цитокинлар кўрсаткичлари (M±m)

Кўрсаткич	Норма	ТП гуруҳи	АП гуруҳи	P ₁	P ₂	P ₃
IL-4 пг/мл	4,8±0,3	9,6±0,6	16,9±0,4	<0,001	<0,001	<0,001
IL-6 пг/мл	16,3±0,7	29,7±1,5	46,9±1,0	<0,001	<0,001	<0,001
TNF-α пг/мл	24,5±0,8	36,2±2,2	62,6±1,4	<0,001	<0,001	<0,001

Изоҳ: P₁ – нормал қийматлар ва типик пневмония ўртасидаги фарқларнинг ишончлилиги, P₂ – нормал қийматлар ва атипик пневмония ўртасидаги фарқларнинг ишончлилиги, P₃ – типик ва атипик пневмония ўртасидаги фарқларнинг ишончлилиги.

Шундай қилиб, асосий яллиғланишга қарши цитокинлар IL-4, IL-6 ва TNF-α нинг атипик ва типик пневмонияга чалинган болаларда соғлом болалар билан таққослаганда сезиларли даражада юқори концентрацияси бактериал яллиғланишга жавобан иммунокомпетент хужайраларни фаоллашувининг кўрсаткичидир. Болаларда типик ва атипик пневмония бўлган гуруҳларни қиёсий таҳлил қилиш пайтида қонда цитокинлар даражасининг аниқланган ўзгариши, эҳтимол касалликнинг этиологик омили таъсирининг намоён бўлиши ҳисобланади.

Типик ва атипик пневмонияга чалинган беморларда инфекцион-яллиғланиш жараёни маркерлари (СРО, ПКТ) ва цитокинлар (IL-4, IL-6 ва TNF-α) таркибининг аниқланган хусусиятлари этиологик омилни ҳисобга олган ҳолда кўрсаткичларни батафсил ўрганиш зарурлигини кўрсатади.

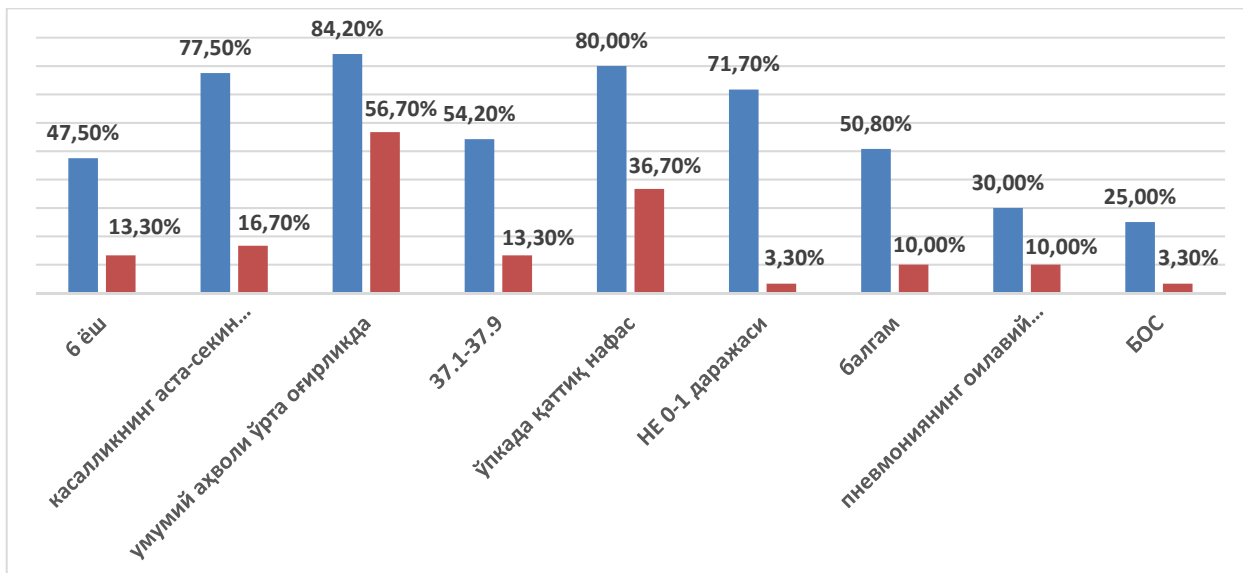
Беморлар умумий клиник тадқиқот усуллари билан бир қаторда: томоқдан чуқур олинган материални микробиологик текшируви ва Грамм бўйича бўялган суртмаларни бактериоскопик усул билан текшируви ўтказилди; беморларнинг қон зардобда иммунофермент таҳлилида (ИФА) «Хлами-Бест-IgM-стрип» ва «ХламиБест-IgG-стрип» тест системалари ёрдамида IgM ва IgG аниқланди (*Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydomphila pneumoniae*); қон зардобдаги С-реактив оксил таркиби автоматик иммунохемилюминесцент Immulite 2000 анализаторида аниқланди; қон зардобда прокальцитонин автоматик иммунохемилюминесцент Advia Centaur анализаторида аниқланди; IL-4, IL-6 ва TNF-α цитокинларининг

концентрацияси Вектор-Бест тест-системалари ёрдамида иммунофермент усулда аниқланди.

Олинган маълумотларга статистик ишлов бериш Statistica 10 дастурида шахсий компьютерда амалга оширилди. Вариацион параметрик ва нопараметрик статистика усуллари ўртача арифметик (M), ўртача квадратик оғиш (σ), ўртача традицион хатолиги (m), нисбий қийматлар, OR - имкониятлар нисбатини аниқлаш учун қўлланилди. Пирсон (r) усули билан корреляцион таҳлил ўтказилди. Тўрт майдонли жадваллар учун аниқ икки томонли Фишер мезони бўйича кичик ҳажмли гуруҳлар ҳолатида сифатий қийматлар χ^2 усулида аниқланди. Ўлчовларнинг статистик аҳамияти хато эҳтимоли (P) ни ҳисоблаш орқали Стюдент мезони (t) билан аниқланди.

"Болаларда атипик этиологияли шифохонадан ташқари пневмония кечишининг хусусиятлари" номли III бобда, болаларда типик ва атипик пневмония кечишининг хусусиятларини тавсифловчи беморларда анамнестик маълумотлар частотаси ва клиник симптоматиканинг аҳамиятини аниқлаш учун ихтиёрий боғлиқлик жадвалларини таҳлил қилиш ўтказилди.

Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, типик пневмонияга нисбатан атипик пневмонияда 6 ёшдан ошган ёшда ривожланиш частотасининг сезиларли ўсиши бўлган (47,5%, OR=8,88; CI=1,934-17,88; $\chi^2= 11,61$; $p=0,001$); клиник симптомларнинг босқичма-босқич ривожланиши (77,5%, OR=17,22; CI=6,02-49,29; $\chi^2= 39,21$; $p=0,001$); кўпинча ўртача оғирлик ҳолати (82,4% OR=4,07; CI=1,70-9,73; $\chi^2= 10,82$; $p=0,011$); температура реакциясининг 37,1-37,9°C чегарасида бўлиши (OR=7,68; CI=2,53-23,36; $\chi^2= 16,11$; $p=0,001$); кам миқдорда ажралиши қийин бўлган балғамни тез-тез чиқарилиши (50,8%, OR=6,72; CI=2,21-20,43; $\chi^2= 13,74$; $p=0,001$); жуда камдан-кам ҳолларда перкуссияда аниқ ўпка товуши аниқланди (14,2%, OR=1,49; CI=0,41-5,44; $\chi^2=0,36$; $p=0,548$); аускультацияда кўп ҳолларда дағал нафас эшитилди (86,7%, OR=11,23; CI=4,52-27,90; $\chi^2=33,54$; $p=0,001$); хансирашнинг йўқлиги частотаси кўп - 12,43% ёки енгил хансираш - 47,5%, (OR=12,43; CI=1,63-94,76; $\chi^2= 9,18$; $p=0,002$ и OR=2,49; CI=1,03-6,03; $\chi^2= 4,24$; $p=0,039$); бронхообструктив синдром ривожланиш частотаси юқори – 25,0% (OR=9,67; CI=1,26-74,04; $\chi^2= 6,87$; $p=0,009$) ва касалликнинг «оилавий» характердалиги – 19,2% ҳолатларда (OR=6,88; CI=10,89-53,13; $\chi^2= 4,48$; $p=0,034$).



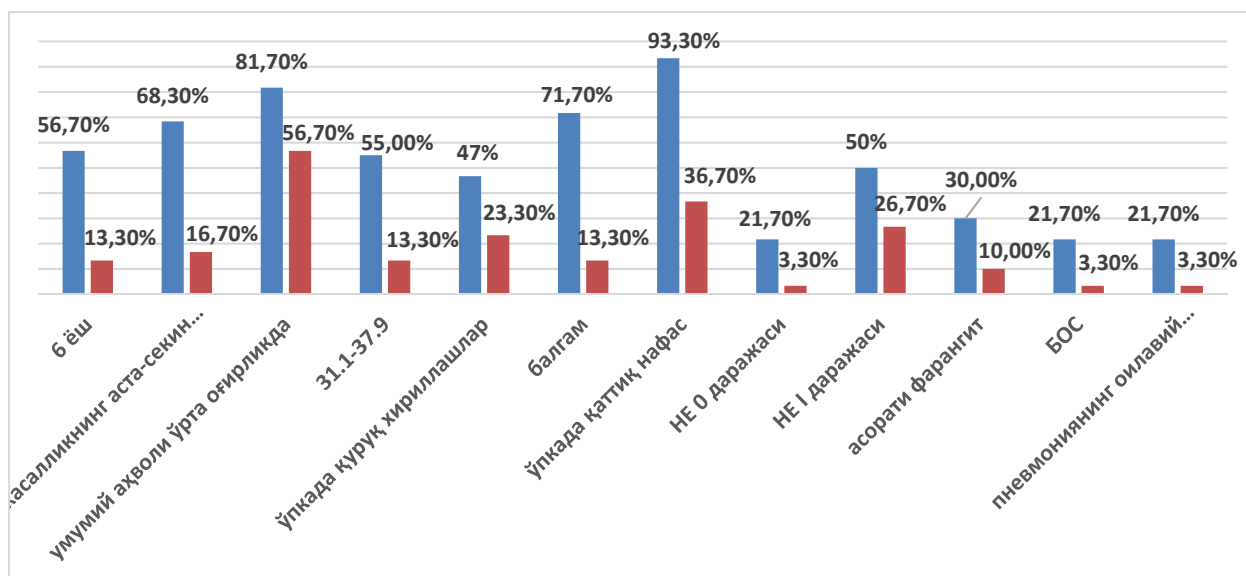
Изоҳ : ■ – атипик пневмония гуруҳи, ■ – типик пневмония гуруҳи.

1-расм.- Шифохонадан ташқари пневмонияли беморларда анамнестик маълумотлар ва клиник белгиларнинг диагностик қиймати.

Анамнестик маълумотлар ва клиник кўринишларнинг частотасини таҳлил қилиш (1-расм) атипик генезли пневмония учун этиологик омилни аниқлаш учун кўшимча диагностика мезонлари сифатида қуйидагиларни тавсия этишга имкон берди: болаларнинг ёши 6 ёшдан катта, касалликнинг босқичма-босқич ривожланиши, аҳволининг ўртача оғирлиги, субфебрил ҳарорат, ажратиш қийин балғам, аускультацияда дағал нафас, ҳансираш йўқлиги ёки енгил даражали, бронхообструктив синдром ривожланиш тенденцияга мойиллик ва касалликнинг "оилавий" характерининг юқори частотаси.

Этиологик текширилган *Muc Pneuoniae* пневмония (I гуруҳ) ва типик пневмония (III гуруҳ) бўлган беморларни анамнестик маълумотлари ва клиник белгилар частотасини қиёсий таҳлил қилиш натижалари қуйидагиларни аниқлашга имкон берди: *M. Pneuoniae* билан касалланган болаларнинг энг кўп сони 6 ёшдан катта ёш гуруҳига тегишли эканлиги (56,7%, 13,3% OR=8,50; P<0,001, CI=2,64 - 27,39; $\chi^2= 15,39$; p=0,001); клиник симптомларнинг аста-секин ўсиши (68,3%, OR=10,79; CI=3,58-32,53; $\chi^2= 21,37$; p=0,001); болаларда кўпинча ўртача оғирликдаги ҳолат (81,7%, OR=3,41; CI=1,29-9,02; $\chi^2= 6,39$; p=0,011); нормал ёки субфебрил ҳарорат (70,0%, OR=7,94; CI=2,47-25,57; $\chi^2=14,34$; p=0,001); куруқ кўк йўталга ўхшаш характердаги йўтал - 47,6%, кейинчалик, кам миқдорда қийин ажралувчи балғам билан намоён бўлиши (71,7%, OR=2,88; CI=1,07-7,71; $\chi^2= 4,58$; p=0,032 ва OR=16,44; CI=4,99-54,2; $\chi^2= 27,28$; p=0,001); жуда камдан-кам ҳолларда перкуссияда аниқ ўпка товуши аниқланди (13,3%, OR=1,38; CI=0,34-5,65; $\chi^2=0,21$; p=0,649), аускультацияда кўп ҳолларда дағал нафас эшитилди (93,3%, OR=24,18; CI=6,88-85,01; $\chi^2= 33,76$; p=0,001); ҳансирашнинг йўқлиги частотаси кўп - 21,7% ёки енгил ҳансираш - 50,0% (OR=8,02; CI=1,00-64,59; $\chi^2= 5,12$; p=0,024 ва OR=2,75; CI=1,06-7,14; $\chi^2= 4,46$; p=0,035); фарингит ривожланишига мойиллик – 30,0% (OR=3,86; CI=1,04-14,36; $\chi^2=4,47$; p=0,034), бронхообструктив синдром ривожланишига

мойиллик – 21,7% (OR=8,02; CI=1,0-64,59; $\chi^2= 5,12$; p=0,024) ва касалликнинг «оилавий» характердалиги частотаси юқорилиги аниқланди - 21,7% ҳолатларда (OR=8,02; CI=1,0-64,59; $\chi^2= 5,12$; p=0,024).



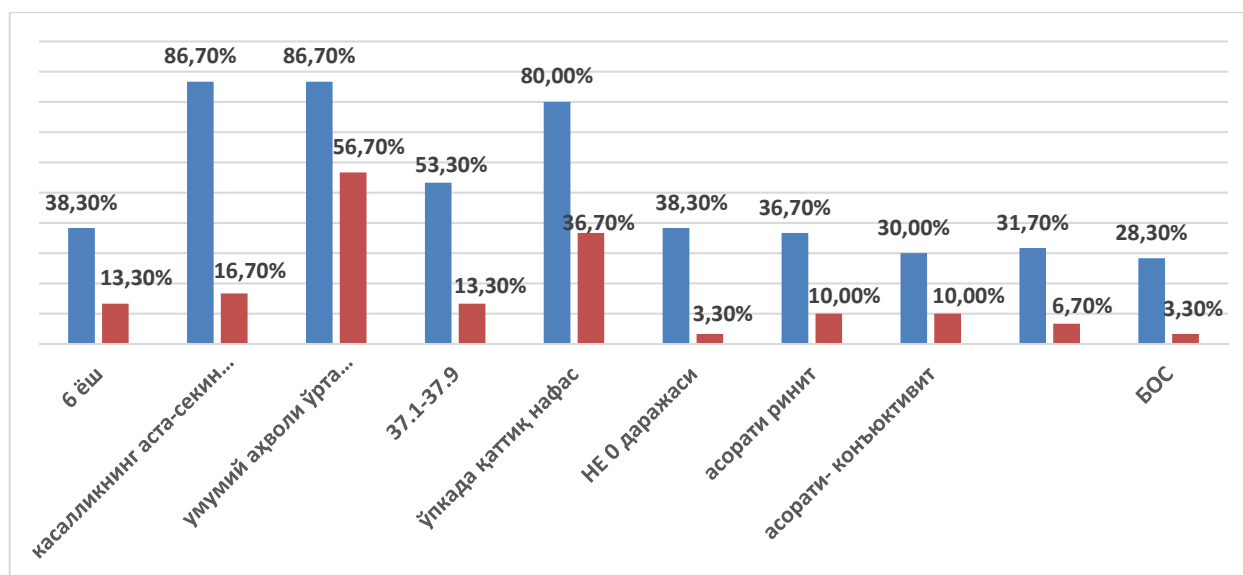
Изоҳ: ■ – I гуруҳ, ■ – III гуруҳ.

2-расм-. Шифохонадан ташқари пневмонияли беморларда анамнестик маълумотлар ва клиник белгиларнинг диагностик қиймати.

2-расмда аниқ кўрсатилган таҳлил маълумотлари Мус. Pneumoniae пневмониянинг этиологик диагностикаси учун қуйидагиларни қўшимча мезон сифатида тавсия этишга имкон берди: болаларнинг ёши 6 ёшдан катта, аста-секин ривожланиши, касалликнинг "оилавий" характери, ўртача оғирликдаги ҳолат, ҳароратнинг субфебрил табиати, самарасиз, ёпишқоқ, кам миқдорли қийин ажратиладиган балғамли қуруқ йўтал, перкутор аниқ ўпка товуши, НЕ йўқлиги ёки 1-даражали, фарингит ва бронхообструктив синдром мавжудлиги.

Беморларни анамнестик маълумотлари ва клиник белгилар частотасини Ch1. Pneumoniae ШТ пневмония (II гуруҳ) ва типик этиологияли ШТ пневмония бўлган беморларда қиёсий таҳлил қилиш натижалари қуйидагиларни аниқлашга имкон берди: касалланган болаларнинг энг кўп сони 6 ёшдан катта ёш гуруҳига тегишли эканлиги (38,3% случаев, OR=4,04; CI=1,25-13,07; $\chi^2=5,95$; p=0,015); касаллик клиник белгиларининг аста-секин бошланиши, (86,7%, OR=32,50; CI=9,64-109,5; $\chi^2= 42,20$; p=0,001); кўпинча ўртача оғирликдаги ҳолат (86,7%, OR=4,97; CI=1,76-14,02; $\chi^2= 10,06$; p=0,002); субфебрил иситма - 37,1-37,9⁰ C (OR=7,43; CI=2,31-23,90; $\chi^2= 13,33$; p=0,001); кўп ҳолларда дағал нафас эшитилди – 80,0% (OR=6,91; CI=2,60-18,33; $\chi^2= 6,91$; p=0,001); кўпинча ҳансирашнинг йўқлиги - 38,3% (OR=18,03; CI=2,30-141,5; $\chi^2= 12,53$; p=0,001) ринитлар - 36,7% (OR=5,21; CI=1,42-19,18; $\chi^2=7,09$; p=0,008), конъюнктивитлар - 30,0% (OR=3,86; CI=1,04-14,36; $\chi^2=4,47$; p=0,034) ривожланиш частотаси юқори, 31,7% ҳолатларда регионар (тонзилляр, бўйин) лимфа тугунларининг катталаниши

(OR=6,49; CI=1,40-30,09; $\chi^2=6,99$; p=0,008) ва БОС ривожланиш частотаси юқорилиги - 28,3% (OR=11,47; CI=1,40-91,00; $\chi^2=7,81$; p=0,005).



Изоҳ: ■ – II гуруҳ, ■ – III гуруҳ.

3- расм. Шифохонадан ташқари пневмонияли беморларда анамнестик маълумотлар ва клиник белгиларнинг диагностик қиймати.

Анамнестик маълумотлари ва клиник белгилар частотасини таҳлили ChI. Pneumoniae пневмония ривожланишида касаллик этиологик омилини аниқлашда диагностик мезон сифатида қуйидагиларни ажратишга имкон берди: болаларнинг ёши 6 ёшдан катта, касалликни аста-секин ривожланиши, боланинг аҳволи ўртача оғирликдалиги, субфебрил иситма, перкутор ўпка товуши, дағал нафас, НЕ йўқлиги, ринит, конъюнктивит ривожланиши, регионар лимфа тугунлари катталаниши ва бронхообструктив синдром ривожланиши.

Пневмониянинг этиологик омилга қараб дифференциал диагностикаси учун нафақат клиник симптомларни ҳисобга олиш керак, балки лаборатория кўрсаткичларини, шу жумладан яллиғланиш жараёнининг биологик маркерлари ва цитокинларнинг концентрациясини аниқлаш муҳимдир.

Микоплазма (I гуруҳ) ва хламидияли (II гуруҳ) пневмония билан оғриган беморларда касалхонага қабул қилинганда ўтказилган СРО ва ПКТни текширишда деярли барча ўрганилган кўрсаткичларнинг назорат традиционларига нисбатан сезиларли фарқ қилиши аниқланди (жадвал-3).

3-жадвал

Атипик пневмония билан оғриган беморларда яллиғланиш маркерлари ва цитокинларнинг кўрсаткичлари ($M \pm m$).

Кўрсаткичлар	Норма	I гуруҳ	II гуруҳ	P ₁	P ₂	P ₃
СРБ (мг/л)	3,3±0,2	32,3±0,9	30,8±1,0	<0,001	<0,001	>0,2
ПКТ (нг/л)	0,16±0,01	1,08±0,02	1,04±0,02	<0,001	<0,001	>0,2
IL-4 пг/мл	4,8±0,3	15,8±0,5	18,0±0,6	<0,001	<0,001	<0,01
IL-6 пг/мл	16,3±0,7	46,1±1,4	48,8±1,5	<0,001	<0,001	>0,2
TNF-α пг/мл	24,5±0,8	61,4±1,9	65,9±2,0	<0,001	<0,001	>0,2

Изоҳ: P_1 – норма кўрсаткичлари ва микоплазмали пневмония кўрсаткичлари ўртасидаги фарқларнинг ишончилиги, P_2 – норма кўрсаткичлари ва хламидияли пневмония кўрсаткичлари ўртасидаги фарқларнинг ишончилиги, P_3 – микоплазмали ва хламидияли пневмония кўрсаткичлари ўртасидаги фарқларнинг ишончилиги.

Яллиғланиш биомаркерлари СРО ва ПКТ концентрациясини баҳолашнинг аниқланган қонуниятлари *Myc. pneumoniae* ва *Chl. Pneumoniae* нинг беморга патологик таъсиридан келиб чиққан пневмонияда яллиғланиш жараёнининг аниқ фаоллигини кўрсатади ва бошқа клиник-лаборатор кўрсаткичлари билан биргаликда касалликнинг, медикаментоз даволашнинг, шу жумладан касалликнинг нозологик шаклига қараб антибактериал терапия мониторингини ўтказишга имкон беради.

Тадқиқотларни таққослаш учун болалардаги шифохонадан ташқари пневмонияда СРО, ПКТ, IL-4, IL-6, TNF- α нинг миқдорий кўрсаткичлари натижалари (3,4-жадваллар) яллиғланиш маркерлари ва цитокинларнинг намоён бўлишининг оғирлиги учун мослашган ўртача арифметик (M) бўйича ўрта арифметик қийматнинг традицион оғишини (m) ҳисобга олган ҳолда қайта ҳисобланди. Қуйидаги миқдорий маълумотлар олинди: СРО - <32,5 мг/л, ПКТ - <1,08 (нг/л), IL-4 - <17,3 пг/мл, IL-6 - >48,4 пг/мл ва TNF- α - >66,2 пг/мл.

Ихтиёрий боғлиқлик жадвалларини қиёсий таҳлил қилиш натижалари (жадвал-4), яллиғланиш маркерлари ва цитокинларнинг намоён бўлишининг оғирлиги шуни кўрсатдики, касалхонага ётқизилганда СРО оғирлик частотаси – 57,5% (OR=6,76; p=0,001), IL-4 – 48,3% (OR=10,0; p=0,001), IL-6 – 48,3 (OR=13,10; p=0,001) ва TNF- α – 25,0 (OR=4,67; $\chi^2= 4,81$; p=0,001) атипик пневмонияга чалинган болаларда типик флора келтириб чиқарган касаллик билан таққослаганда анча кўп аниқланди.

Атипик пневмонияда ПКТ даражасининг оғирлик частотаси типик этиологияли пневмониядан OR=0,04 бўйича частота хусусиятларида сезиларли фарқ қилмади, бу касалликларнинг дифференциал диагностикасида унинг аҳамияти йўқлигини кўрсатди.

4-жадвал

Шифохонадан ташқари пневмония бўлган беморларда яллиғланиш маркерлари ва цитокинларнинг миқдорий қийматлари частотаси.

Кўрсаткич	Аниқланиш частотаси (%)		OR	χ^2	P-value	ДИ min	ДИ max
	АП гуруҳи	ТП гуруҳи					
СРБ (мг/л)	57,5	16,7	6,76	16,01	0,001	2,42	18,88
ПКТ (нг/л)	54,2	96,7	0,04	18,53	0,001	0,01	0,31
IL-4 пг/мл	48,3	10,0	8,42	14,62	0,001	2,42	29,25
IL-6 пг/мл	48,3	6,7	13,10	17,36	0,001	2,99	57,45
TNF- α пг/мл	25,0	6,7	4,67	4,81	0,028	1,05	20,77

Изоҳ: OR, χ^2 , P кўрсаткичлар – фарқлар ишончилиги, ДИ min ва ДИ max гуруҳлар ўртасида.

Шундай қилиб, яллиғланиш маркерлари ва цитокинлар даражасини оғирлик частотасининг хусусиятларини таҳлил қилиш атипик пневмониянинг диагностик мезонларини аниқлашга имкон берди: СРО - $<32,5$ мг/л, IL-4 - $<17,3$ пг/мл, IL-6 - $>48,4$ пг/мл ва TNF- α - $>66,2$ пг/мл, касаллик ривожланиш хавфи юқори бўлган омиллар ҳисобланади ва касаллик этиологик омилини ва кечишини текшириш учун олинган маълумотлардан фойдаланиш зарурлигини кўрсатди.

Болаларда шифохонадан ташқари пневмонияда олиб борилган тадқиқотлар боғлиқлигининг аҳамиятини аниқлаш учун микоплазмали ва хламидияли пневмония бўлган беморлар гуруҳларида клиник симптоматиканинг асосий кўрсаткичи – стационар даволаниш давомийлиги ҳамда яллиғланиш жараёни маркерлари – СРО, ПКТ ва IL-4, IL-6, TNF- α цитокин кўрсаткичлари билан корреляцион таҳлили ўтказилди, корреляцион график, тренд линиялар ва аппроксимация ишончилиги тузилди (жадвал-5 ва расмлар 4- 5).

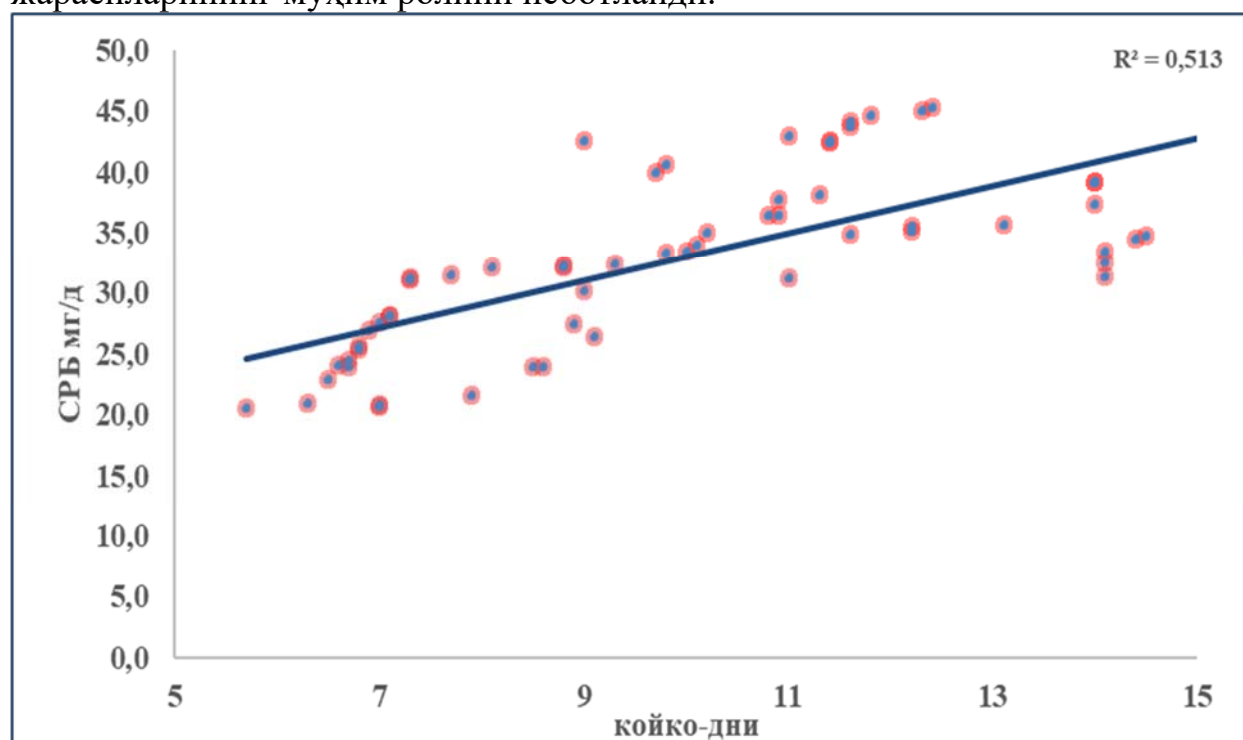
5- жадвал

Ўрганган кўрсаткичларнинг корреляцион матрицаси (r).

Гуруҳлар	к/д к СРО	к/д к ПКТ	к/д к IL-4	к/д к IL-6	к/д к TNF- α
I (r)	0,72	0,25	0,82	0,69	0,74
II (r)	0,77	0,48	0,77	0,65	0,73

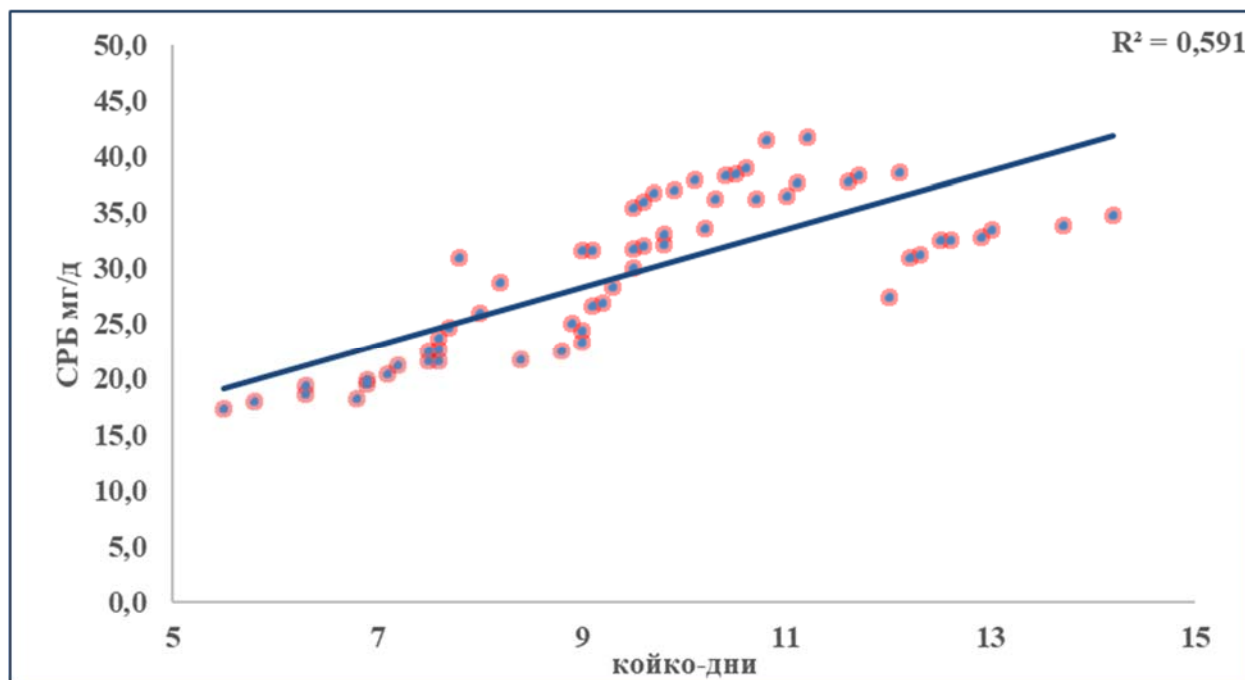
Изоҳ: r – корреляцион боғлиқлик кучи

Ётоқ кунларининг қийматлари ҳамда микоплазмали ($r=0,72$, $R^2=0,513$) ва хламидияли этиологияда ($r=0,77$, $R^2=0,591$) СРО қоникарли аппроксимация кўрсаткичи ўртасидаги корреляцион ижобий боғлиқликларнинг юқори кучини аниқланиши болаларда касаллик кечишида яллиғланиш жараёнларининг муҳим ролини исботлайди.



Изоҳ: R² - аппроксимация ишончилиги кўрсаткичи.

4-расм-. I гуруҳда ётоқ кунлари ва СРО ўртасидаги корелляция графиги



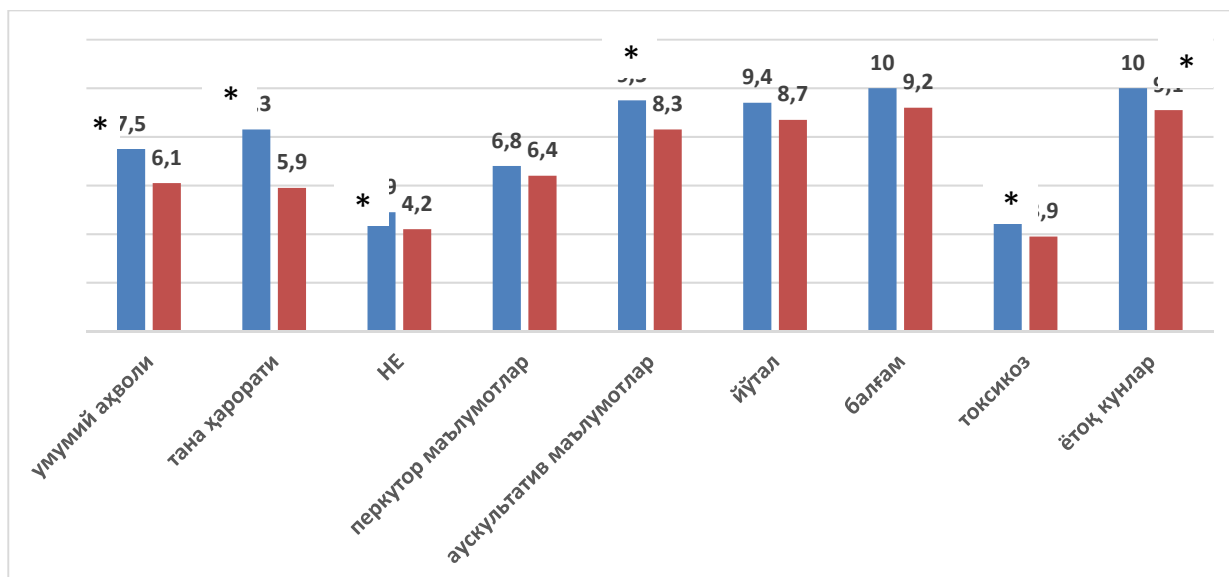
Изоҳ: R^2 - аппроксимация ишончилиги кўрсаткичи.

5-расм-. II гуруҳда ётоқ кунлари ва СРО ўртасидаги корелляция графиги

Шундай қилиб, ётоқ кунлари ва СРО, ПКТ, IL-4, TNF- α қийматлари орасидаги аппроксимация қийматларининг қониқарли аниқлигида ўрта ва юқори кучли ижобий корелляцияларни аниқланиши яллиғланиш маркерлари ва цитокинларнинг муҳим ролидан далолат беради ва болаларда атипик генезли шифохонадан ташқари пневмониянинг этиологиясини, кечишини текширишда ушбу мезонлардан фойдаланишнинг мақсадга мувофиқлигини кўрсатади.

Диссертациянинг "Атипик этиологияли шифохонадан ташқари пневмонияларда турли хил терапевтик ёндашувларнинг самарадорлигини баҳолаш" номли IV бобида болаларда атипик пневмонияда аниқланган бузилишларнинг хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда, анъанавий даволаш комплексига джозамицин ва резистол киритилган.

Болаларда Мус. Pneumoniae чақирган пневмониянинг клиник белгиларини даволаш усулига қараб қиёсий таҳлил қилиш (6-расм) шуни кўрсатдики, беморларда джозамицин ва резистолни қўлланилганда касалликнинг асосий белгилари ва синдромлари анъанавий даволаш билан таққослаганда ўртача 0,4 дан 1,7 кунгача йўқолишнинг ижобий динамикасига эга бўлди.



Изоҳ: ■ – Ia гуруҳ, ■ – Ib гуруҳ, * - гуруҳлар ўртасидаги фарқларнинг сезиларли ишончлилиги

6-расм. Ia ва Ib гуруҳлардаги беморларда шифохонадан ташқари микоплазмали пневмониянинг асосий клиник белгиларини йўқолиш динамикаси.

Ib гуруҳида пневмонияни даволаш чоралари комплексига джозамицин ва резистол киритилганда, СРО ва ПКТ таркиби шифохонага қабул қилингандаги кўрсаткичларга нисбатан сезиларли пасайди, мос равишда 9,5 ва 6,4 марта, ва мос равишда $3,5 \pm 0,2$ мг/л ва $0,17 \pm 0,01$ нг/л қийматларгача тўлиқ нормаллашди ($P > 0,5$). Ib гуруҳидаги беморларда қон плазмасида СРО ва ПКТ концентрациясини тез нормаллашуви традицион даволаш билан таққослаганда модификацияланган даволаш усулининг самарадорлигини кўрсатди.

Ib гуруҳидаги микоплазмали пневмония билан касалланган беморларга жавоб беришда цитокин профили ҳолати бошланғич даражасига нисбатан IL-4 концентрациянинг 3,1 марта, IL-6 2,6 марта, TNF- α 2,3 марта пасайиши билан ажралиб турди, мос ҳолатда $3 \pm 0,2$ пг/мл, $17,3 \pm 0,6$ пг/мл и $26,2 \pm 1,1$ кўрсаткичларга қадар қийматларни тўлиқ нормаллашиши кузатилди ($P > 0,2$).

6-жадвал

Даволаш усулига қараб беморларга жавоб бериш вақтида яллиғланиш маркерларининг кўрсаткичлари ($M \pm m$)

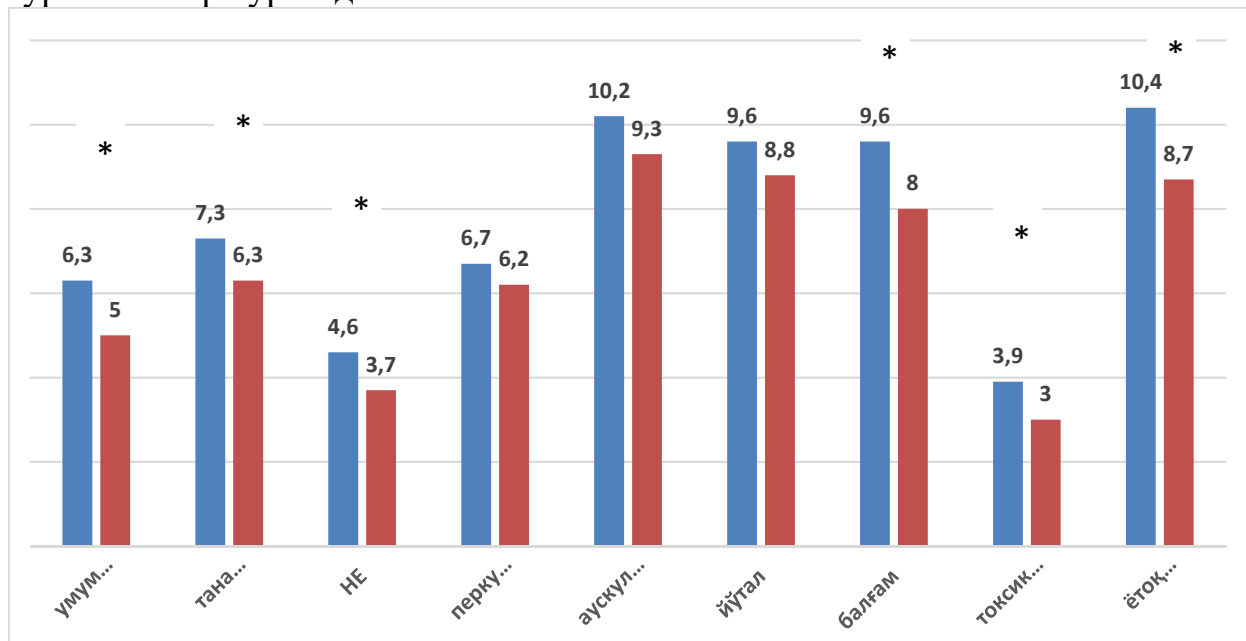
Кўрсаткичлар	Норма	Ia гуруҳ	Ib гуруҳ	P ₁	P ₂	P ₃
СРБ (мг/л)	$3,3 \pm 0,2$	$3,7 \pm 0,1$	$3,5 \pm 0,2$	$>0,1$	$>0,5$	$>0,5$
ПКТ (нг/л)	$0,16 \pm 0,01$	$0,18 \pm 0,01$	$0,17 \pm 0,01$	$>0,2$	$>0,5$	$>0,5$
IL-4 пг/мл	$4,8 \pm 0,3$	$11,2 \pm 0,5$	$5,3 \pm 0,2$	$<0,001$	$>0,2$	$<0,001$
IL-6 пг/мл	$16,3 \pm 0,7$	$17,9 \pm 0,6$	$17,3 \pm 0,6$	$>0,1$	$>0,2$	$>0,5$
TNF- α пг/мл	$24,5 \pm 0,8$	$28,8 \pm 1,2$	$26,2 \pm 1,1$	$<0,01$	$>0,2$	$>0,1$

Изоҳ: P₁, P₂, P₃ – нормал кўрсаткичлар ва Ia гуруҳи ўртасида, нормал кўрсаткичлар ва Ib гуруҳи ўртасида, Ia ва Ib гуруҳлар ўртасида фарқларнинг ишончлилиги.

Шундай қилиб, микоплазмали пневмонияда асосий терапияга джозамицин ва резисторни биргаликда киритиш нафақат клиник таъсирга

эга, балки яллиғланиш маркерлари ва цитокин профилининг ўрганилган параметрларини тиклашга ёрдам беради.

Беморларга жавоб берилишида клиник кўрсаткичларнинг динамикаси джозамицин ва резистол қабул қилган беморларнинг гуруҳида (расм-7) анъанавий даволаш билан солиштирганда касалликнинг патологик аломатларини тикланиш самарадорлигини сезиларли даражада тезроқ бўлишини, ётоқ кун 0,5 дан 1,7 гача камайишини деярли барча таҳлил кўрсаткичлар кўрсатди.



Изоҳ: ■ – Па гуруҳ, ■ – Пб гуруҳ, * - гуруҳлар ўртасидаги фарқларнинг сезиларли ишончлилиги

7-расм: Па ва Пб гуруҳлардаги беморларда шифохонадан ташқари хламидияли пневмониянинг асосий клиник белгиларини йўқолиш динамикаси.

Яллиғланиш жараёни параметрларини таҳлил қилиш шуни кўрсатадики, умумий қабул қилинган даволашдан сўнг беморларга жавоб берилаётганда СРО даражаси дастлабки маълумотларга нисбатан 8,2 баравар, ПКТ 5,9 баравар камайиб, меъерий кўрсаткичларга – мос ҳолатда $6 \pm 0,2$ мг/л ва $0,17 \pm 0,01$ нг/л га эришилди ($P > 0,5$). Шу каби динамика джозамицин ва резистол қўлланилган гуруҳда кузатилди, беморларга жавоб беришда СРО ($P > 0,5$) концентрацияси 8,9 мартага, ПКТ ($0,15 \pm 0,01$ нг/л) 7,2 мартага камайди, бу эса меъерий кўрсаткичларга киради ($P > 0,5$).

Традицион даволаш олган беморлар касалхонадан чиқарилгандан сўнг, IL-6 даражасининг бошланғич маълумотларга нисбатан 2,8 баравар пасайиши кузатилди ва 18,1 га тенг бўлди ($P > 0,1$). TNF- α 2,3 марта пасайган ҳолда $29,2 \pm 1,1$ пг/мл ни ташкил қилди ва IL-4 1,4 марта пасайган ҳолда - $12,2 \pm 0,5$ пг/мл ни ташкил қилди, меъерий кўрсаткичларгача эришилмади ($P < 0,01$).

Джозамицин ва резистол билан даволанган хламидияли пневмония билан оғриган беморларда касалхонадан чиқишда цитокин профилининг ҳолатида концентрациянинг бошланғич даражасига нисбатан пасайиши кузатилди, IL-6 2,8 баравар, TNF- α 2,6 баравар, мос равишда

кўрсаткичларнинг $17,2 \pm 0,6$ пг/мл ва $24,6 \pm 1,0$ пг/мл гача меъёрлашуви билан ($P > 0,5$). Модификацияланган терапия олган беморлар гуруҳида TNF- α даражаси тикланишида TNF- α нинг даражаси, илгари кўрсатилганидек, нормага етмаган Па гуруҳи кўрсаткичи билан сезиларли фарқлар кузатилди ($P < 0,001$).

Атипик этиологияли шифохонадан ташқари пневмонияда турли хил терапевтик ёндашувларнинг самарадорлигини баҳолаш шуни кўрсатдики, джозамицин ва резистолни Мус. pneumoniae ва Chl. Pneumoniae билан боғлиқ бўлган шифохонадан ташқари пневмонияни комплекс даволанишнинг бутун курси давомида анъанавий даволаш билан таққослаганда клиник симптомларни тез нормаллашишига ва яллиғланиш маркерларини ва цитокин статусини оптимал коррекциясига олиб келади.

7-жадвал

Даволаш усулига қараб беморларда яллиғланиш маркерларининг кўрсаткичлари ($M \pm m$)

Кўрсаткичлар	Норма	Па гуруҳ	Пб гуруҳ	P ₁	P ₂	P ₃
СРБ мг/	$3,3 \pm 0,2$	$3,6 \pm 0,2$	$3,4 \pm 0,1$	$>0,2$	$>0,5$	$>0,5$
ПКТ нг/л	$0,16 \pm 0,01$	$0,17 \pm 0,01$	$0,15 \pm 0,01$	$>0,5$	$>0,5$	$>0,2$
IL-4 пг/мл	$4,8 \pm 0,3$	$12,2 \pm 0,5$	$5,2 \pm 0,2$	$<0,001$	$>0,2$	$<0,001$
IL-6 пг/мл	$16,3 \pm 0,7$	$18,1 \pm 0,7$	$17,2 \pm 0,6$	$>0,1$	$>0,5$	$>0,5$
TNF- α пг/мл	$24,5 \pm 0,8$	$29,2 \pm 1,1$	$24,6 \pm 1,0$	$<0,01$	$>0,5$	$<0,001$

Изоҳ: P₁, P₂, P₃ – нормал кўрсаткичлар ва Па гуруҳи ўртасида, нормал кўрсаткичлар ва Пб гуруҳи ўртасида, Па ва Пб гуруҳлар ўртасида фарқларнинг ишончилиги.

Шундай қилиб, болаларда микоплазмали ва хламидияли пневмониянинг комплекс терапиясига джозамицин ва резистолни киритиш джозамициннинг антибактериал таъсири ва резистолнинг цитокин статусга ижобий таъсири натижасида анъанавий терапия билан таққослаганда касалликнинг асосий патологик симптомокомплексларини бартараф қилишга олиб келди, бу клиник амалиётда тавсия этишимизга имкон беради.

V боб "Болаларда атипик этиологияли шифохонадан ташқари пневмонияда анамнестик, клиник белгилар ва лаборатория маълумотларининг прогностик аҳамияти".

Типик ва атипик пневмония билан оғриган беморларда анамнестик маълумотлар, клиник кечиши, яллиғланиш маркерлари ва цитокин профилининг натижалари асосида болаларда атипик пневмонияни этиологик текшириш ва индивидуал даволаш шкаласи ишлаб чиқилди.

Анамнестик, клиник ва лаборатория маълумотларини шкалага киритиш мезонлари атипик ва типик этиологияли пневмония билан оғриган беморларда ўтказилган дастлабки тадқиқотлар бўлди, танлаш шартлари кўрсаткичнинг ишончли аҳамияти $\chi^2 > 3,86$, OR $> 2,48$, бўлиши, ДИ пастки чегараси $95\% > 1,01$ ва $P < 0,05$, бунинг асосида 15 та омил танланди.

Танланган омил қийматларга қараб тартибланди: OR интервали 2,49 дан 5,00 гача бўлса – 1 балл, OR 5,01 дан 10,00 гача - 2 балл, OR >10,00 - 3 балл оралиғида, максимал миқдор 31 баллгача етиши мумкин (жадвал 8).

8-жадвал

Болалардаги атипик пневмонияда муҳим анамнестик, клиник ва лаборатория маълумотларининг частотаси.

	Омиллар	OR	баллар
1.	Боланинг ёши 6 ёш ва ундан катта	5,88	2
2.	Касалликнинг аста-секин ривожланиши	17,22	3
3.	Аҳволи ўрта оғирликда	4,07	1
4.	Температура <37,0 ⁰ С	6,15	2
5.	Температура 37,1-37,9 ⁰ С	7,68	2
6.	Балғам кам	6,72	2
7.	Аускультатив ўпкада дағал нафас	11,23	3
8.	НЕ 0 босқич	12,43	3
9.	НЕ 1 босқич	2,49	1
10.	Бронхообструктив синдрома борлиги	9,67	2
11.	Пневмониянинг оилавий характери	6,88	2
12.	СРО (мг/л) <32,5	6,76	2
13.	IL-4 пг/мл <17,3	8,42	2
14.	IL-6 пг/мл > 48,4	13,1	3
15.	TNF-α пг/мл > 66,2	4,67	1
Жами балл			31

Шкаладан фойдаланиш учун аввал шифохонадан ташқари пневмонияни ташхислаш, сўнгра эҳтимолий этиологик микроорганизмни аниқлаш керак, тақдим этилган шкаланинг 15 омилининг ҳар бири баҳоланади, прогностик коэффицент олинади, беморларни олиб бориш бўйича хулоса ва тавсиялар тузилади.

ПК "0-5" баллида атипик пневмония ривожланиш хавфи паст ва шифохонадан ташқари пневмониянинг анъанавий терапияси тавсия этилади; ПК "6-15" баллида атипик пневмония ривожланиш хавфи ўртача ва азитромицин ёки джозамицин ёки кларитромицин билан антибактериал терапия тавсия этилади, лабораторияда пневмониянинг этиологик омилни диагностикаси ўтказилиши керак; ПК ">15" баллида атипик пневмония ривожланиш хавфи юқори, касалликнинг комплекс терапиясида джозамицин ва резистол тавсия этилади.

9-жадвал

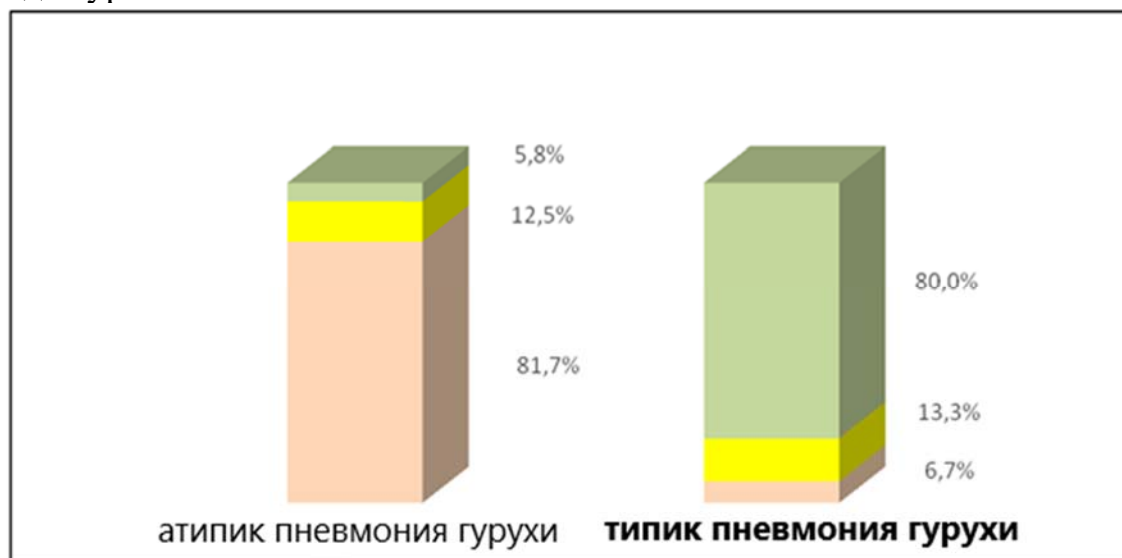
Болаларда атипик пневмонияни этиологик текшириш шкаласи.

ПК	Хулоса	Тавсиялар
0-5 балл	Атипик пневмония ривожланиш хавфи паст	АБТ типик пневмонияникидек
6-15 балл	Атипик пневмония ривожланиш хавфи ўртача	Азитромицин 10 мг/кг 1 маҳал ёки Джозамицин 30-50 мг/кг 2-3 маҳал ёки Кларитромицин 15 мг/кг 2 маҳал.

		Пневмония этиологик омилини лаборатор диагностикаси
> 15 балл	Атипик пневмония ривожланиш хавфи юкори	Джозамицин 30-50 мг/кг 2-3 маҳал Резистол

Шкала самарадорлигини баҳолаш учун атипик ва типик этиологияли пневмония билан оғриган беморлар ретроспектив текширувдан ўтказилди, унда ПК градацияси "0-5" балл, "6-15" ">15" балл оралиғида аниқланди.

ПК кўрсаткичининг қийматига қараб болаларда пневмониянинг этиологик омили ҳолатларини аниқлаш шкаласининг самарадорлиги 8-расмда кўрсатилган.



Изоҳ: ■ - атипик пневмония ривожланиш хавфи паст; ■ - атипик пневмония ривожланиш хавфи ўртача; ■ - атипик пневмония ривожланиш хавфи юкори.

8-расм. Болаларда атипик пневмонияни этиологик текшириш шкаласи бўйича прогностик коэффициентини аниқлаш частотаси.

Шундай қилиб, тадқиқот давомида олинган анамнестик, клиник симптоматика ва шифохонадан ташқари пневмониядаги лаборатория маълумотларининг прогностик аҳамиятини ўрганиш натижалари болаларда атипик пневмонияни этиологик текшириш шкаласини ишлаб чиқишга имкон берди, бу эса эрта этиологик ташхис қўйиш, лаборатория текширувлари ҳажмини камайтиришга имкон берди (бактериологик, вирусологик, ПЦР, IgM ва IgG), ўтказилган даволаш самарадорлигини оширади ва шифокорга ҳар бир ҳолатда ечимларни қабул қилишга ёрдам беради.

ХУЛОСА

1. Типик этиологияга нисбатан болаларда атипик генезли пневмониянинг ўзига хос диагностик мезонлари қуйидагилардир: беморлар ёши 6 ёшдан катта (47,5%; OR=8,88), касалликнинг «оилавий» характери (19,2%; OR=6,88), касалликни аста-секин ривожланиши (77,5%; OR=17,22), ўрта оғирликдаги ҳолат (82,4%; OR=4,07), субфебрил температура (24,2%; OR=7,68), кам миқдорда қийин ажралувчи балғам (50,8%; OR=6,72), аускультатив дағал нафас (86,7%; OR=11,23), HE I даражаси (47,6%; OR=2,49), бронхообструктив синдром ривожланиши (25,0%; OR=9,67).

2. Типик пневмонияли назорат гуруҳига қараганда СРО ва ПКТ микдорининг микоплазмали пневмонияда мос равишда 1,5 ва 1,8 марта ($32,9 \pm 0,9$ мг/л; $1,07 \pm 0,02$ нг/л), хламидияли пневмонияда мос равишда 1,6 ва 1,9 марта ($27,9 \pm 0,9$ мг/л; $0,99 \pm 0,02$ нг/л) камайиши аниқланди ($P < 0,001$), бу диагностик мезон ҳисобланади.

3. Типик пневмонияли назорат гуруҳига қараганда IL-4, IL-6 ва TNF- α кўрсаткичларининг микоплазмали пневмонияда мос равишда 1,6, 1,6 ва 1,7 марта ($15,8 \pm 0,5$ пг/мл; $46,1 \pm 1,4$ пг/мл; $61,4 \pm 1,9$ пг/мл), хламидияли пневмонияда мос равишда 1,9, 1,6 ва 1,9 марта ($18,0 \pm 0,6$ пг/мл; $48,8 \pm 1,5$ пг/мл; $68,0 \pm 2,2$ пг/мл) ошиши кузатилди ($P < 0,001$), бу диагностик мезон ҳисобланади.

4. Стационар даволаш давомийлиги ва СРБ, IL-4, IL-6, TNF- α ўртасида ўрта ва юқори ижобий корелляцияцион боғлиқлик микоплазмали ($r=0,72$, $R^2=0,513$; $r=0,82$, $R^2=0,675$; $r=0,69$, $R^2=0,816$; $r=0,74$, $R^2=0,816$) ва хламидияли ($r=0,77$, $R^2=0,59$; $r=0,77$, $R^2=0,591$; $r=0,65$, $R^2=0,471$; $r=0,73$, $R^2=0,471$) этиологияда аниқланди, бу касаллик прогнози ва оқибатини аниқлаш имконини берди.

5. Болаларда атипик омил билан боғлиқ пневмониянинг диагностик маркерлари касаллик бошида аниқланувчи СРБ $< 32,5$ мг/л, IL-4 $< 17,3$ пг/мл, IL-6 $> 48,4$ пг/мл и TNF- α $> 66,2$ пг/мл даражалари эканлиги аниқланди.

6. Атипик пневмонияни этиологик текширишнинг ишлаб чиқилган шкаласи атипик пневмония ривожланиш хавфи даражасини аниқлашга ва касалликнинг оптимал даволаш режимини аниқлашга имкон беради.

7. Болаларда *Mycoplasma pneumoniae* ва *Chlamydothila pneumoniae* чақирган пневмонияни комплекс даволаш таркибилаг джозамицин ва резистолни қўллашда клиник симптоматика, яллиғланиш маркерлари ва цитокинлар профили нормаллашади ва стационар даволаниш давомийлиги традицион даволашга қараганда мос равишда 1,7 ва 1,7 қисқариши аниқланди ($P < 0,01$).

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
PhD.04/30.12.2019.Tib.102.01 ПРИ САМАРКАНДСКОМ
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

ИБРАГИМОВА МАРИНА ФЁДОРОВНА

**УЛУЧШЕНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ И ЛЕЧЕБНЫХ МЕТОДОВ
ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЯХ С АТИПИЧНОЙ
ЭТИОЛОГИЕЙ У ДЕТЕЙ**

14.00.09 – Педиатрия

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

Самарканд – 2022

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2021.1.PhD/Tib1828

Диссертация выполнена в Самаркандском государственном медицинском университете.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещён на веб-странице научного совета (www.sammi.uz) и информационно-образовательного портала “ZiyoNet” (www.ziynet.uz).

Научный руководитель: **Шавази Нурали Мухаммад угли**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Раббимова Дильфуза Тоштемировна**
доктор медицинских наук, доцент
Шамсиев Фуркат Мухитдинович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Ижевская государственная медицинская академия**

Защита диссертации состоится «___» _____ 2022 г. В _____ часов на здании Научного совета PhD 04/30.12.2019.Tib.102.01 при Самаркандском государственном медицинском университете. Адрес: 140100, г.Самарканд, улица М.Улугбека, дом 70а. 2- клиника СамГМУ (Многопрофильный специализированный центр детской хирургии), Тел/факс: 0(366)-233-58-92,233-79-03, e-mail: shodikulovagulandom@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Самаркандского Государственного медицинского университета (зарегистрирована за № _____). Адрес: 140100, г. Самарканд, улица Амира Темура, дом 18 Тел./факс: (+99866) 233-30-34.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2022 года.
(протокол рассылки № _____ от «___» _____ 2022 года).

А.М.Шамсиев

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

Г.З.Шодикулова

Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук

Ж.О.Атакулов

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире острые и хронические заболевания органов дыхания занимают одно из ведущих мест среди заболеваемости и смертности у детей. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «...пневмония является причиной 15% смертей среди детей в возрасте до 5 лет во всем мире... Глобальный план действий ВОЗ и ЮНИСЕФ преследует цель повысить темпы борьбы против пневмонии, путём совершенствования профилактических и лечебных мероприятий...».¹ В настоящее время ранняя диагностика пневмоний атипичной этиологии, выявление влияющих факторов, особенностей клинико-лабораторных проявлений, назначение лечения с учетом патогенетических аспектов для предотвращения осложнений, снижения числа рецидивов заболевания относятся к числу задач, требующих решения в медицине.

В мире проводятся ряд научных исследований, направленных на поиск диагностических методов этиологической верификации пневмоний у детей и совершенствование методов патогенетического лечения. В связи с этим, проведение научных исследований по своевременному выявлению этиологического фактора пневмонии у детей, характеристике анамнестических данных, клиническим проявлениям, состоянию воспалительных маркеров и показателей цитокинов, определению их взаимосвязи, разработке патогенетических методов лечения, а также совершенствованию комплекса мероприятий по внедрению эффективных методов лечения имеет важное значение.

В нашей стране реализуются комплексные меры, направленные на развитие медицинской сферы, в частности раннюю диагностику соматических заболеваний у детей с бронхо-легочной патологией, совершенствованию методов лечения и профилактики заболевания и достигнуты определенные результаты. В связи с этим определены такие задачи, как «...повышение уровня доступности качественных медицинских услуг для матери и ребенка, оказание им специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи, реализация комплексных мер по снижению младенческой и детской смертности». Исходя из этих задач, изучение особенностей внебольничной пневмонии атипичной этиологии у детей, обоснование диагностических критерии показателей СРБ, IL-4, IL-6 и TNF- α , разработка индивидуальной шкалы лечения атипичной пневмонии ассоциированной с *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* позволяет снизить частоту инвалидизации и осложнений приводящих к смертности.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, утвержденных Указами Президента Республики Узбекистан за № УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022 — 2026 годы» и за № УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», Постановлением Президента

Республики Узбекистан за № ПП- 5199 от 28 июля 2021 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы оказания специализированной медицинской помощи в сфере здравоохранения», а также другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. Согласно последним данным: в 2017 году от пневмонии умерли 808 694 детей в возрасте до 5 лет, что составляет 15% всех смертей среди детей в возрасте до 5 лет во всем мире. Многие страны включили в повестку дня, на период после Целей тысячелетия в области развития, ликвидацию предотвратимой смертности от диареи и пневмонии в качестве одного из приоритетных действий (Информационный бюллетень ВОЗ, 2019 г.) Исследования показали, что среди этиологических факторов внебольничной пневмонии атипичной этиологии у детей часто выделяют *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*, однако их значение до конца не изучено (Разуваев О.А. 2018). В последние годы выявлена так называемая рефрактерная/резистентная микоплазменная пневмония, отличающаяся длительным течением заболевания, неэффективностью лечебных мероприятий и высокой смертностью у детей, а также высокой частотой заболевания (Shim J.Y., 2020).

От своевременного выявления этиологического фактора атипичной пневмонии во многом определяется эффективность проведения антибактериальной терапии, что кардинально влияет на течение и исход заболевания, а культуральная диагностика затруднена, так как *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*, являясь внутриклеточными возбудителями, не выявляются при микроскопии мазка мокроты, при традиционном бактериологическом посеве мокроты или крови (Аверьянов А.В., 2021). Исследования, посвящённые изучению состояния воспалительных маркеров, возникающие при различных инфекционно-воспалительных заболеваниях у детей, среди которых ведущее место занимают пневмонии, характеризуются отсутствием исчерпывающей информации и недостаточно освещены в литературе при атипичной этиологии заболевания (Овсянников Д.Ю., Кузьменко Л. Г., 2019). Одним из современных направлений в изучении патогенеза воспалительных заболеваний является определение состояния цитокинов, которые являются чувствительными и специфическими биомаркерами реакции организма на инфекцию, однако роль различных их вариантов и ассоциация с течением пневмонии у детей в педиатрической практике носит лишь ориентировочный характер (Zhou J. M., Ye Q., 2017).

В настоящее время несмотря на продолжающиеся исследования в клинической практике, внебольничные пневмонии с атипичной этиологией у детей остаются серьёзной проблемой для здравоохранения во всем мире, в том числе и для Узбекистана сохраняя свою актуальность (Шамсиев Ф.М., Умарназарова З.Е. 2014)

Решение этих проблем позволит усовершенствовать диагностику и лечебную тактику при пневмониях атипичной этиологии у детей в практике пульмонолога, что является одной из основных задач здравоохранения. На основании вышеизложенного возможно проведение научных исследований, направленных на раннюю интерпретацию нарастания атипичной микрофлоры в этиологической структуре пневмонии у детей, изучение особенностей клинико-лабораторных проявлений, повышение эффективности антибактериальной и иммунокорректирующей терапии заболевания

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Самаркандского медицинского университета №01980006703 «Разработка современных методов диагностики, лечения и профилактики» (2015-2018 гг.).

Цель исследования заключается в изучении особенностей течения внебольничных пневмоний с атипичной этиологией у детей для улучшения диагностических и лечебных методов.

Задачи исследования:

установить особенности анамнестических данных и клинической симптоматики при внебольничных пневмониях у детей.

изучить уровни С-реактивного белка и прокальцитонина в плазме крови у детей при внебольничной пневмонии атипичной этиологии.

определить состояние интерлейкинов IL-4, IL-6 и TNF- α при внебольничной пневмонии атипичной этиологии.

выявить взаимосвязь основных показателей клинической симптоматики, маркеров воспалительной реакции и цитокинового профиля при внебольничных пневмониях с атипичной этиологией у детей.

разработать шкалу этиологической верификации атипичных пневмоний у детей.

разработать дифференцированные методы терапии внебольничной пневмонии с атипичной этиологией у детей.

Объектом исследования послужили 150 детей в возрасте от 6 месяцев до 14 лет с ВП, находившихся на лечении в отделениях педиатрии и детской реанимации Самаркандского филиала республиканского центра экстренной медицинской помощи.

Предметом исследования являются венозная кровь и сыворотка больных для общеклинических и биохимических исследований, а также мазок, взятый из зева больных.

Методы исследования. В исследовании использовались общеклинические, лабораторные, эпидемиологические, микробиологические, вирусологические, инструментальные, иммунохроматографические и статистические методы исследования.

Научная новизна заключается в следующем:

установлено, что особенностями внебольничной пневмонии атипичной этиологии у детей являются: «семейный» характер, постепенное развитие

заболевания, скудная трудноотделяемая мокрота и бронхообструктивный синдром;

доказано, что повышение уровня СРБ, прокальцитонина при типичной, а уровни IL-4, IL-6 и TNF- α при пневмонии атипичной этиологии у детей, что является диагностическими маркерами для раннего выявления пневмонии атипичного генеза;

обосновано эффективность дифференцированных подходов к лечению в результате использования шкалы обследования и индивидуального лечения, разработанной на основе этиопатогенетического анализа атипичной пневмонии у детей;

впервые усовершенствованы комплексные лечебные мероприятия путем добавления к традиционному методу лечения атипичной пневмонии, ассоциированной с *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*, препаратов джозамицина и резистола.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

выявленные особенности анамнестических, клинических и лабораторных показателей СРБ, IL-6, IL-4 и TNF- α позволят на раннем этапе выявлять атипичный генез пневмонии у детей.

разработанная шкала этиологической верификации и индивидуальной терапии атипичных пневмоний у детей позволит проводить раннюю диагностику, уменьшить длительность заболевания.

включение в комплексное лечение атипичной пневмонии у детей джозамицина и резистола приводит к сокращению сроков стационарного лечения.

Достоверность результатов исследования подтверждена применением современных методов и подходов в исследованиях, соответствием теоретических данных полученным результатам, методологической точностью исследований, достаточным количеством пациентов, основанных на клинико-лабораторных, инструментальных, бактериологических и статистических методов исследования, сопоставлением полученных результатов с данными зарубежных и отечественных исследователей, заключением, подтверждением полученных результатов полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования объясняется комплексным подходом к пневмонии, включающим определение особенностей анамнестических данных, клинического течения, оценку уровня состояния маркеров воспаления и цитокинов, совершенствование диагностических и лечебных методов внебольничной пневмоний атипичной этиологии у детей, что приводит к повышению эффективности лечения и профилактике осложнений.

Разработанная шкала позволяет проводить верификацию атипичной этиологии и возможность раннего проведения оптимальной антибактериальной терапии при внебольничных пневмониях у детей. Доказанная эффективность раннего назначения джозамицина и резистола

предоставляет возможность рекомендовать данный метод лечения у детей с внебольничной пневмонией атипичного генеза

Внедрение результатов исследования. По результатам научного исследования по улучшению диагностических и лечебных методов при внебольничных пневмониях с атипичной этиологией у детей:

утверждена методическая рекомендация «Совершенствование диагностики при внебольничных пневмониях у детей с атипичной этиологией» (справка в Министерстве здравоохранения 8н-р/868 от 18 августа 2022 года), разработанная для ранней диагностики внебольничной пневмонии атипичного генеза. Данная методическая рекомендация позволила усовершенствовать диагностические методы внебольничной пневмонии с атипичной этиологией у детей;

утверждена методическая рекомендация «Оптимизация методов лечения у детей при внебольничных пневмониях с атипичной этиологией» (справка в Министерстве здравоохранения 8н-р/867 от 18 августа 2022 года), разработанная для усовершенствования индивидуальных методов лечения на основании определения этиологии внебольничной пневмонии у детей. Данная методическая рекомендация позволила оптимизировать лечебную тактику внебольничной пневмонии с атипичной этиологией у детей;

результаты исследований по совершенствованию методов диагностики и лечения внебольничной пневмонии атипичной этиологии у детей, внедрены в практическую деятельность здравоохранения, в частности в Самаркандский филиал Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи, семейную поликлинику №3 города Самарканд и в Самаркандский областной детский многопрофильный медицинский центр (заключение Министерства здравоохранения 08-30209 от 30 сентября 2022 года). Внедрение полученных результатов в практику здравоохранения путем диагностики и применение нового усовершенствованного метода лечения детей с пневмонией, вызванной микоплазмой и хламидией, позволило снизить частоту рецидивов заболевания, предупредить осложнения, улучшить качество жизни больных, а также сократить сроки стационарного лечения на 1,7 койко-дня у детей с внебольничной пневмонией атипичной этиологии.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 3 научно-практических конференциях, в том числе на 1 международной и 2 республиканских.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликованы 23 научных работ, из них 9 журнальных статей, в том числе 7 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка цитируемой литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность диссертационной работы, сформулированы цель и задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту, приводится научная новизна, научно-практическая значимость результатов, сведения об апробации, опубликованные результаты работы и структура диссертации.

В первой главе диссертации «**Современное состояние проблемы атипичных пневмоний у детей**» систематизированы последние данные литературы, посвящённые внебольничным пневмониям атипичной этиологией. Описаны этиологические, клинические аспекты, диагностическое значение воспалительных маркеров и цитокинов, основные направления лечебно-профилактической помощи при внебольничных пневмониях у детей.

Во второй главе диссертации «**Характеристика клинического материала и использованных методов исследования**» описаны сведения, включающие общую характеристику клинического материала, лабораторных методов исследования. В соответствии с целями и задачами работы в Самаркандском филиале Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи проведено исследование у 150 детей с внебольничными пневмониями в возрасте от 6 месяцев до 14 лет, из них 30 больных с типичной и 120 с атипичной этиологией, находившимися на стационарном лечении в отделениях I, II экстренной педиатрии и детской реанимации Самаркандского филиала республиканского научного Центра экстренной медицинской помощи в период с 2019 по 2022 годы.

Критериями включения являлись пневмонии детей вызванной типичной (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* типа B, *Staphylococcus aureus* другой патогенной флорой) и атипичной (*Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*) микрофлорой подтверждённых бактериологическими, ИФА и ПЦР методами исследования.

Исследование проводилось в 2 этапа:

На 1 этапе проведено обследование 150 больных внебольничной пневмонией, разделённых на 3 группы: I группа – 60 больных с микоплазменной этиологией, II группа - 60 больных с хламидийной этиологией и III группа (контрольная) – 30 больных с типичной этиологией. Для оценки нормативных показателей лабораторных показателей обследованы 20 здоровых детей.

На 2 этапе больные I группы с микоплазменной этиологией разделены на: Ia группу - 30 больных получавшие традиционную терапию и Ib группу – 30 больных получавшие джозамицин и резистол в комплексе традиционной терапии; больные II группы с хламидийной этиологией разделены на: Pa группу - 30 больных получавшие традиционную терапию и Pb группу – 30 больных получавшие джозамицин и резистол в комплексе традиционной терапии. Джозамицин назначали по 30-50 мг/кг в 2-3 приёма в сутки внутрь, резистол детям от 1 года до 6 лет 10 капель 3 раза в день, от 6 до 12 лет по 20

капель 3 раза в день. Препараты применяли в течении всего курса лечения. Больные III группы – 30 больных получали традиционную терапию.

Формирование групп проводилось с соблюдением принципов рандомизации и простого слепого метода.

Проведённый анализ у 150 больных с пневмонией типичной и атипичной этиологией показал, что частота встречаемости анамнестических данных и клинической симптоматики в основном соответствуют общепринятым проявлениям внебольничной пневмонии у детей.

В тоже время отличия частоты проявлений заболевания от «классического» течения внебольничной пневмонии у детей, такие как высокая частота постепенного начала заболевания (65,3%), состояния средней тяжести (78,7%), наличия нормальной и субфебрильной температуры (60,7%), характеристик кашля и мокроты, определения перкуторного ясного лёгочного звука (26,7%), аускультативно в лёгких жёсткого дыхания (76,6%), отсутствия и слабо выраженной дыхательной недостаточности (68,0%), увеличения числа сопутствующих заболеваний в виде ринита, конъюнктивита и фарингита (19,3%, 18,7%, 19,3%), снижения проявлений токсикоза (24,0%), свидетельствуют о необходимости детального исследования с учётом особенностей типичной и атипичной этиологией заболевания.

Таблица 1.

Показатели маркеров воспаления у больных с внебольничной пневмонией ($M \pm m$).

Показатели	Норма	Группа ТП	Группа АП	P ₁	P ₂	P ₃
СРБ (мг/л)	3,3±0,2	48,7±2,2	31,8±0,7	<0,001	<0,001	<0,001
ПКТ (нг/л)	0,16±0,01	1,91±0,07	1,06±0,02	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание: P₁ – достоверность различий между нормативными значениями и типичной пневмонией, P₂ – нормативными значениями и атипичной пневмонией, P₃ – между типичной и атипичной пневмонией.

Анализ изменений содержания воспалительных маркеров при поступлении в сыворотке крови больных с пневмонией типичной этиологии показал, что содержание СРБ у больных с типичной пневмонией по сравнению с нормативными показателями увеличивалось более чем в 14,8 раз, ПКТ в 11,9 раз, при атипичной пневмонии СРБ в 9,6 и ПКТ в 6,6 раз соответственно (P<0,001). Анализ содержания исследуемых биомаркеров воспаления показывает значимое преобладание концентрации СРБ и ПКТ у детей с пневмонией типичной этиологией в 1,5 и ПКТ в 1,8 раз в сравнении пневмонии с атипичной этиологией (P<0,001).

Наблюдаемая закономерность изменений содержания СРБ, ПКТ свидетельствуют о более высокой активности воспалительного процесса развивающихся при пневмонии типичной этиологии в сравнении с атипичной, что может явиться дифференциально-диагностическим критерием заболеваний.

Анализ полученных данных (таблица 2) показал, что у больных с типичной пневмонией были увеличены сывороточные концентрации IL-4 в

3,4 раза и IL-6 в 2,9 раза, содержание TNF- α было повышено более чем в 2,6 раза в сравнении с нормативными показателями ($P < 0,001$). В тоже время сравнительный анализ цитокинов в зависимости от этиологического фактора показал, что содержание IL-4, IL-6 и TNF- α при пневмонии типичной этиологии было существенно меньше в 1,7, 1,6 и 1,7 раза соответственно, чем у больных пневмониями атипичной этиологии ($P < 0,001$).

Таблица 2

Показатели цитокинов у больных с внебольничной пневмонией ($M \pm m$)

Показатели	Норма	Группа ТП	Группа АП	P ₁	P ₂	P ₃
IL-4 пг/мл	4,8 \pm 0,3	9,6 \pm 0,6	16,9 \pm 0,4	<0,001	<0,001	<0,001
IL-6 пг/мл	16,3 \pm 0,7	29,7 \pm 1,5	46,9 \pm 1,0	<0,001	<0,001	<0,001
TNF- α пг/мл	24,5 \pm 0,8	36,2 \pm 2,2	62,6 \pm 1,4	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание: P₁ – достоверность различий между нормативными значениями и типичной пневмонией, P₂ – между нормативными значениями и атипичной пневмонией, P₃ – между типичной и атипичной пневмонией.

Таким образом, выявленные значимо более высокие концентрации ключевых провоспалительных цитокинов IL-4 и IL-6 и TNF- α у детей с атипичной и типичной пневмонией по сравнению со здоровыми детьми, является показателем активации иммунокомпетентных клеток в ответ на бактериальное воспаление. Установленные изменения уровней цитокинов в крови при сравнительном анализе групп с типичной и атипичной пневмонией у детей, вероятно являются проявлениями воздействия этиологического фактора заболевания.

Выявленные особенности содержания маркеров инфекционно-воспалительного процесса (СРБ, ПКТ) и цитокинов (IL-4 и IL-6, TNF- α) у больных с типичной и атипичной пневмонией свидетельствуют о необходимости дальнейшего детального исследования показателей с учётом этиологического фактора.

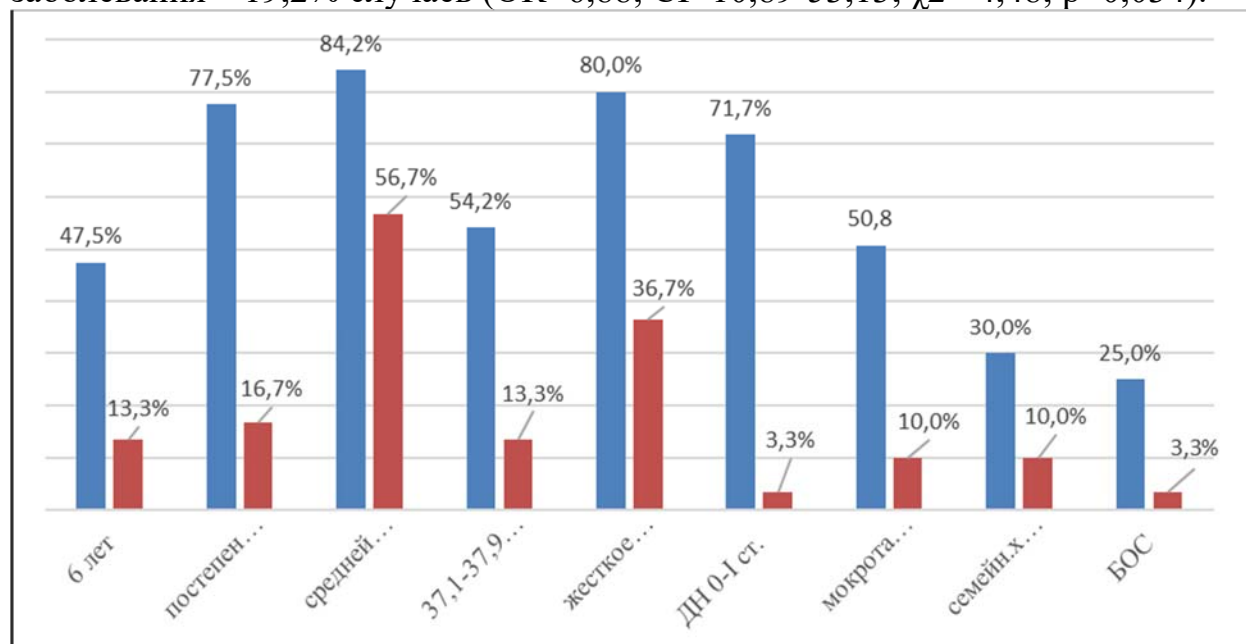
Больным наряду с общеклиническими методами исследования проводились: микробиологические исследования материала из глубины зева и определяли по бактериоскопическому методу в мазках, окрашенных по Грамму; определение IgM и IgG (*Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydoiphila pneumoniae*) в сыворотке крови больных методом иммуноферментного анализа (ИФА) тест-системами «Хлами-Бест-IgM-стрип» и «ХламиБест-IgG-стрип»; содержание С-реактивного белка в сыворотке крови определялось на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе Immulite 2000; определение прокальцитонина в сыворотке крови проводили на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе Advia Centaur; концентрацию цитокинов IL-4, IL-6 и TNF- α определяли иммуноферментным методом с использованием тест-систем Вектор-Бест.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере программой Statistica 10. Применялись методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с определением средней арифметической (M), среднего квадратичного отклонения (σ), традиционной ошибки среднего (m), относительных величин,

OR - отношения шансов. Корреляционный анализ методом Пирсона (r). Качественные значения методом χ^2 , в случае малых объёмов групп по точному двустороннему критерию Фишера для четырёхпольных таблиц. Статистическая значимость измерений определялась по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P).

В III главе «**Особенности течения внебольничных пневмоний атипичной этиологии у детей**» для определения значимости частоты встречаемости анамнестических данных и клинической симптоматики у больных характеризующих особенности течения типичной и атипичной пневмонии у детей, был проведён анализ произвольных таблиц сопряжённости.

Исследования показали, что при атипичной пневмонии значимыми величинами повышение частоты развития в сравнении с типичной формой являлись: возраст старше 6 лет (47,5%, OR=8,88; CI=1,934-17,88; $\chi^2= 11,61$; p=0,001); постепенное развития клинической симптоматики (77,5%, OR=17,22; CI=6,02-49,29; $\chi^2= 39,21$; p=0,001); значительно чаще состояние средней тяжести (82,4% OR=4,07; CI=1,70-9,73; $\chi^2= 10,82$; p=0,011); развитие температурной реакции в пределах 37,1-37,9^oC (OR=7,68; CI=2,53-23,36; $\chi^2= 16,11$; p=0,001); частое отхождение скудной трудноотделяемой мокротой (50,8%, OR=6,72; CI=2,21-20,43; $\chi^2= 13,74$; p=0,001); достаточно редко перкуторно определялся ясный лёгочной звук (14,2%, OR=1,49; CI=0,41-5,44; $\chi^2=0,36$; p=0,548); аускультативно в большинстве случаев выслушивалось жёсткое дыхание (86,7%, OR=11,23; CI=4,52-27,90; $\chi^2=33,54$; p=0,001); высокие частота отсутствия - 12,43% или незначительной одышки - 47,5%, (OR=12,43; CI=1,63-94,76; $\chi^2= 9,18$; p=0,002 и OR=2,49; CI=1,03-6,03; $\chi^2= 4,24$; p=0,039); высокие частоты развития бронхообструктивного синдрома – 25,0% (OR=9,67; CI=1,26-74,04; $\chi^2= 6,87$; p=0,009) и «семейного» характера заболевания – 19,2% случаев (OR=6,88; CI=10,89-53,13; $\chi^2= 4,48$; p=0,034).



Примечание: ■ – группа атипичной пневмонии, ■ – группа типичной пневмонии.

Рисунок 1 *Диагностическая ценность анамнестических данных и клинических проявлений при внебольничной пневмонии у больных.*

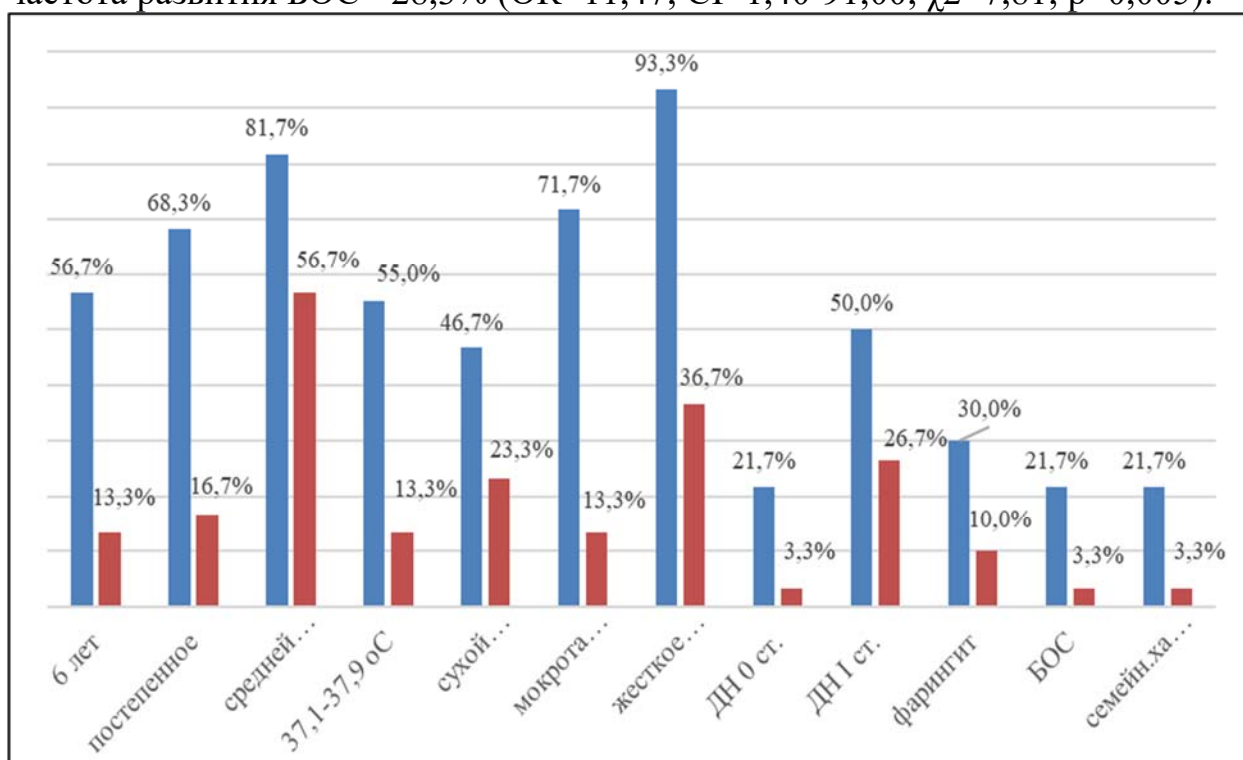
Проведённый анализ частоты анамнестических данных и клинических проявлений (рисунок 1) позволил рекомендовать в качестве дополнительных диагностических критериев определения этиологического фактора для пневмонии атипичного генеза: возраст детей старше 6 лет, постепенное развития заболевания, состояние средней тяжести, субфебрильная температура, скудная трудноотделяемая мокрота, аускультативно жёсткое дыхание, отсутствия или незначительная одышка, склонность развития бронхообструктивного синдрома и высокая частота «семейного» характера заболевания.

Результаты сравнительного анализа частот анамнестических данных и клинических проявлений у больных с этиологически верифицированной пневмонией *Myc. Pneumoniae* (I группа) в сравнении с типичной пневмонией (III группа), позволили установить, что наибольшее число детей с *M. Pneumoniae* принадлежало к возрастной группе старше 6 лет (56,7%, 13,3% OR=8,50; P<0,001, CI=2,64 - 27,39; $\chi^2= 15,39$; p=0,001); постепенным нарастанием клинической симптоматики (68,3%, OR=10,79; CI=3,58-32,53; $\chi^2= 21,37$; p=0,001); частое состояние средней тяжести у детей (81,7%, OR=3,41; CI=1,29-9,02; $\chi^2= 6,39$; p=0,011); нормальной или субфебрильной температуры (70,0%, OR=7,94; CI=2,47-25,57; $\chi^2= 14,34$; p=0,001); сухого коклюшеподобного характера кашля - 47,6%, в дальнейшем проявляющейся скудной трудноотделяемой мокротой - 71,7%, OR=2,88; CI=1,07-7,71; $\chi^2= 4,58$; p=0,032 и OR=16,44; CI=4,99-54,2; $\chi^2= 27,28$; p=0,001); достаточно редко перкуторно определялся ясный лёгочной звук (13,3%, OR=1,38; CI=0,34-5,65; $\chi^2=0,21$; p=0,649), аускультативно в большинстве случаев жёсткое дыхание (93,3%, OR=24,18; CI=6,88-85,01; $\chi^2= 33,76$; p=0,001); высокие частоты отсутствия -21,7%- или незначительной одышки - 50,0% (OR=8,02; CI=1,00-64,59; $\chi^2= 5,12$; p=0,024 и OR=2,75; CI=1,06-7,14; $\chi^2= 4,46$; p=0,035); склонность развития фарингита – 30,0% (OR=3,86; CI=1,04-14,36; $\chi^2=4,47$; p=0,034), бронхообструктивного синдрома – 21,7% (OR=8,02; CI=1,0-64,59; $\chi^2= 5,12$; p=0,024) и определялась высокая частота «семейного» характера заболевания - 21,7% случаев (OR=8,02; CI=1,0-64,59; $\chi^2= 5,12$; p=0,024).

Данные проведённого анализа наглядно продемонстрированные на рисунке 2, позволяют рекомендовать в качестве дополнительных критериев этиологической диагностики пневмоний, вызванных *Myc. Pneumoniae*: возраст детей старше 6 лет, постепенное развитие, «семейный» характер заболевания, состояние средней тяжести, субфебрильный характер температуры, непродуктивный, навязчивый, сухой кашель со скудной трудноотделяемой мокротой, перкуторный лёгочной звук, отсутствие или ДН I степени, наличие фарингита и бронхообструктивного синдрома.

Проведённый анализ определения значимости частот анамнестических сведений и клинической симптоматики у больных выявили что при ВП *Chl. Pneumoniae* (II группа) в сравнении с ВП типичной этиологии чаще болели

дети старше 6 лет (38,3% случаев, OR=4,04; CI=1,25-13,07; $\chi^2=5,95$; p=0,015); постепенное начало клинической картины заболевания, (86,7%, OR=32,50; CI=9,64-109,5; $\chi^2= 42,20$; p=0,001); более характерно состояние средней тяжести (86,7%, OR=4,97; CI=1,76-14,02; $\chi^2= 10,06$; p=0,002); субфебрильная лихорадка - 37,1-37,9⁰ С (OR=7,43; CI=2,31-23,90; $\chi^2= 13,33$; p=0,001); часто выслушивалось жёсткое дыхание – 80,0% (OR=6,91; CI=2,60-18,33; $\chi^2= 6,91$; p=0,001); чаще отсутствие дыхательной недостаточности - 38,3% (OR=18,03; CI=2,30-141,5; $\chi^2= 12,53$; p=0,001 высокая частота развития ринитов - 36,7% (OR=5,21; CI=1,42-19,18; $\chi^2=7,09$; p=0,008), конъюнктивитов - 30,0% (OR=3,86; CI=1,04-14,36; $\chi^2=4,47$; p=0,034), в 31,7% случаев увеличение регионарных (тонзиллярных, шейных) лимфатических узлов (OR=6,49; CI=1,40-30,09; $\chi^2=6,99$; p=0,008) и высокая частота развития БОС - 28,3% (OR=11,47; CI=1,40-91,00; $\chi^2=7,81$; p=0,005).



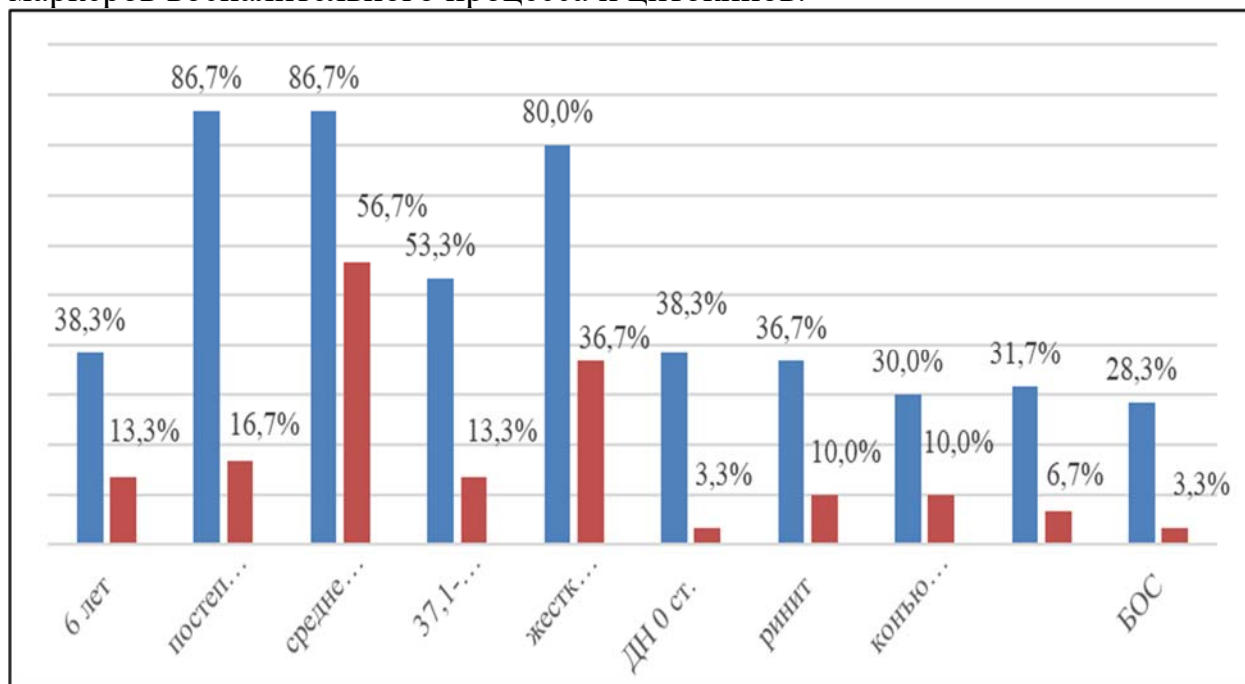
Примечание: ■ – I группа, ■ – III группа.

Рисунок 2 Диагностическая ценность анамнестических данных и клинических проявлений при внебольничной пневмонии у больных.

Анализ частоты анамнестических данных и клинических проявлений выявил значимые критерии в развитии Chl. Pneumoniae пневмонии и особенностью течения заболевания в сравнении с типичной пневмонией (рисунок 3) позволил выделить диагностические критерии определения этиологического фактора заболевания: возраст детей старше 6 лет, постепенное развитие болезни, состояние ребёнка средней, субфебрильная лихорадка, перкуторно ясный лёгочной звук, жёсткое дыхание, отсутствие, развитие ринита, конъюнктивита, увеличение регионарных лимфатических узлов и развитие бронхообструктивного синдрома у больных.

Для проведения дифференциальной диагностики пневмоний в зависимости от этиологического фактора необходимо учитывать не только

клиническую симптоматику, но представляется важным определение лабораторных показателей, в том числе и концентрации биологических маркеров воспалительного процесса и цитокинов.



Примечание: ■ – II группа, ■ – III группа.

Рисунок 3. Диагностическая ценность анамнестических данных и клинических проявлений при внебольничной пневмонии у больных.

При исследовании СРБ и ПКТ, проводившееся при поступлении в стационар у больных с микоплазменной (I группа) и хламидийной (II группой) пневмонии, выявлена значительная разница практически по всем изученным показателям по отношению к контрольным нормативам (таб. 3).

Выявленные закономерности оценки концентрации воспалительных биомаркёров СРБ и ПКТ свидетельствуют о выраженной активности воспалительного процесса при пневмониях, вызванных патологическим влиянием *Myc. pneumoniae* и *Chl. pneumoniae* на больного и в сочетании с другими клиничко-лабораторными параметрами позволят проводить мониторинг заболевания, медикаментозной терапии, в том числе и антибактериальной в зависимости от нозологической формы заболевания.

Таблица 3

Показатели маркеров воспаления и цитокинов у больных с атипичной пневмонией ($M \pm m$).

Показатели	Норма	Группа I	Группа II	P ₁	P ₂	P ₃
СРБ (мг/л)	3,3±0,2	32,3±0,9	30,8±1,0	<0,001	<0,001	>0,2
ПКТ (нг/л)	0,16±0,01	1,08±0,02	1,04±0,02	<0,001	<0,001	>0,2
IL-4 пг/мл	4,8±0,3	15,8±0,5	18,0±0,6	<0,001	<0,001	<0,01
IL-6 пг/мл	16,3±0,7	46,1±1,4	48,8±1,5	<0,001	<0,001	>0,2
TNF-α пг/мл	24,5±0,8	61,4±1,9	65,9±2,0	<0,001	<0,001	>0,2

Примечание: P1 – достоверность различий между нормативными значениями и микоплазменной пневмонией, P2 – между нормативными значениями и хламидийной пневмонией, P3 – между микоплазменной и хламидийной пневмонией.

Для проведения сопоставимости проведённых исследований, результаты количественных показателей СРБ, ПКТ, IL-4, IL-6, TNF- α при внебольничной пневмонии у детей (таблицы 3,4) пересчитывались на величину выраженности проявлений воспалительных маркеров и цитокинов по средней арифметической (M) с поправкой на традиционное отклонение средней арифметической (m). Получены следующие данные количественных величин по СРБ - <32,5 мг/л, ПКТ - <1,08 (нг/л), IL-4 - <17,3 пг/мл, IL-6 - >48,4 пг/мл и TNF- α - >66,2 пг/мл.

Результаты сравнительного анализа произвольных таблиц сопряжённости (таблица 4), выраженность проявлений воспалительных маркеров и цитокинов показали, что при поступлении в стационар частота выраженности СРБ – 57,5% (OR=6,76; p=0,001), IL-4 – 48,3% (OR=10,0; p=0,001), IL-6 – 48,3 (OR=13,10; p=0,001) и TNF- α – 25,0 (OR=4,67; $\chi^2= 4,81$; p=0,001) достоверно чаще определялась детей при атипичной пневмонии в сравнении с заболеванием вызванной типичной флорой.

Таблица 4

Частота количественных величин воспалительных маркеров и цитокинов у больных при внебольничной пневмонии.

Показатель	Частота выявления (%)		OR	χ^2	P-value	ДИ min	ДИ max
	группа АП	группа ТП					
СРБ (мг/л)	57,5	16,7	6,76	16,01	0,001	2,42	18,88
ПКТ (нг/л)	54,2	96,7	0,04	18,53	0,001	0,01	0,31
IL-4 пг/мл	48,3	10,0	8,42	14,62	0,001	2,42	29,25
IL-6 пг/мл	48,3	6,7	13,10	17,36	0,001	2,99	57,45
TNF- α пг/мл	25,0	6,7	4,67	4,81	0,028	1,05	20,77

Примечание: показатели OR, χ^2 , P – достоверность различий, ДИ min и ДИ max между группами.

При атипичной пневмонии частота выраженности уровня ПКТ не имела значимых отличий от частотных характеристик при пневмонии типичной этиологии по OR=0,04, что свидетельствовало об отсутствии значимости его использования в дифференциальной диагностике заболеваний.

Таким образом, проведённый анализ особенностей частоты выраженности уровней воспалительных маркеров и цитокинов позволил выделить диагностические критерии атипичной пневмонии: СРБ - <32,5 мг/л, IL-4 - <17,3 пг/мл, IL-6 - >48,4 пг/мл и TNF- α - >66,2 пг/мл, являющихся факторами высокого риска развития и необходимости использования полученных данных для верификации этиологического фактора и течения заболевания.

Для определения значимости взаимосвязи проведённых исследований при внебольничной пневмонии у детей, проведён корреляционный анализ основного показателя клинической симптоматики - длительности

стационарного лечения с маркерами воспалительного процесса – СРБ, ПКТ и показателями цитокинов IL-4, IL-6, TNF- α в группах больных с микоплазменной и хламидийной пневмониями, с последующей постройкой корреляционного графика, линии тренда и величины достоверности аппроксимации (таблица 5 и рисунках 4- 5).

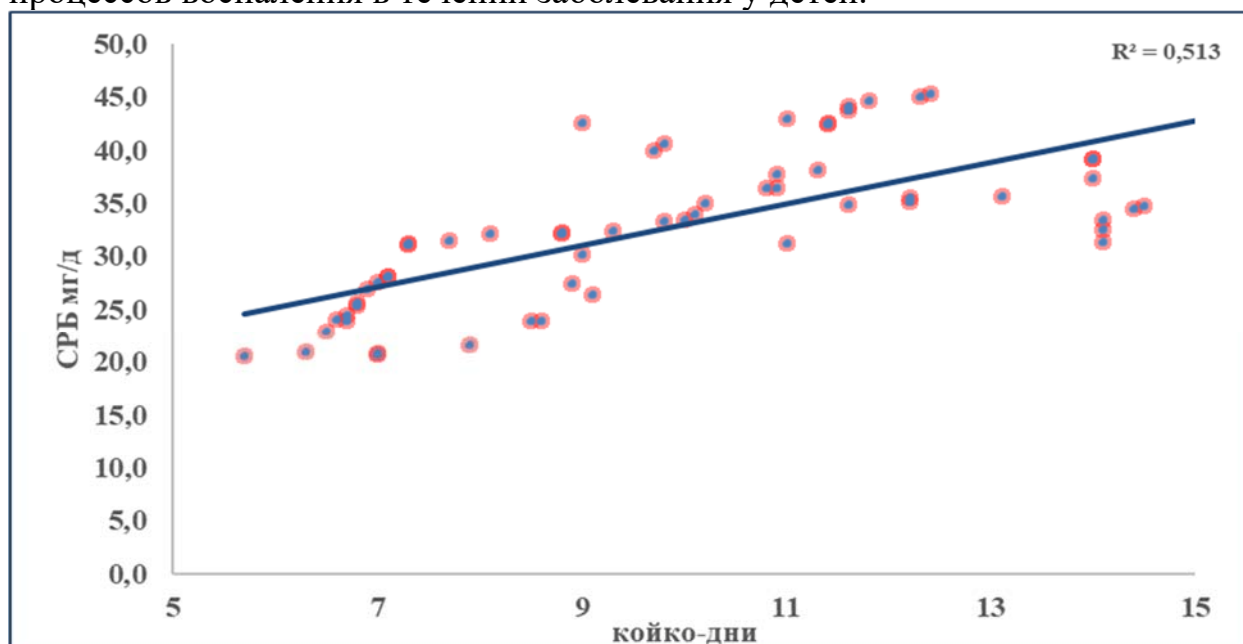
Таблица 5

Корреляционная матрица изученных показателей (r).

Группы	к/д к СРБ	к/д к ПКТ	к/д к IL-4	к/д к IL-6	к/д к TNF- α
I (r)	0,72	0,25	0,82	0,69	0,74
II (r)	0,77	0,48	0,77	0,65	0,73

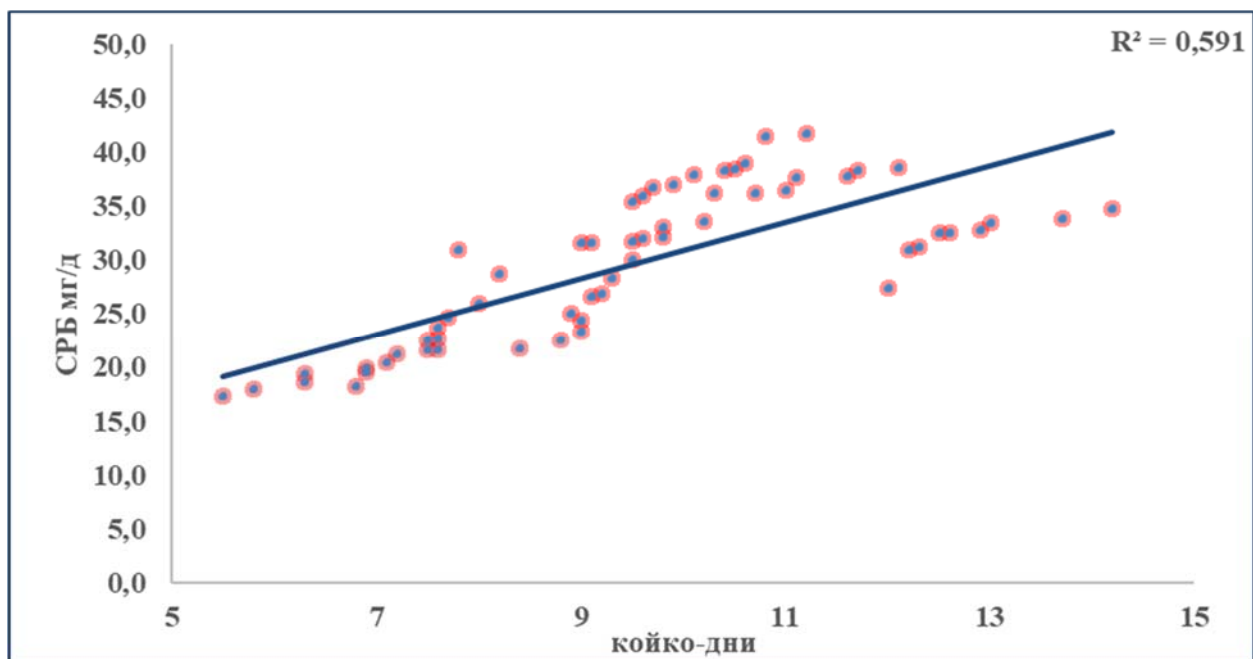
Примечание: r – сила корреляционной связи

Выявление высокой силы корреляционных положительных взаимосвязей между величинами койко-дней, с удовлетворительным показателем аппроксимации при СРБ при микоплазменной ($r=0,72$, $R^2=0,513$) и хламидийной этиологии ($r=0,77$, $R^2=0,591$), доказывают важнейшую роль процессов воспаления в течении заболевания у детей.



Примечание: R^2 - величина достоверности аппроксимации.

Рисунок 4 График корреляции койко-дней к СРБ в I группе.



Примечание: R^2 - величина достоверности аппроксимации.

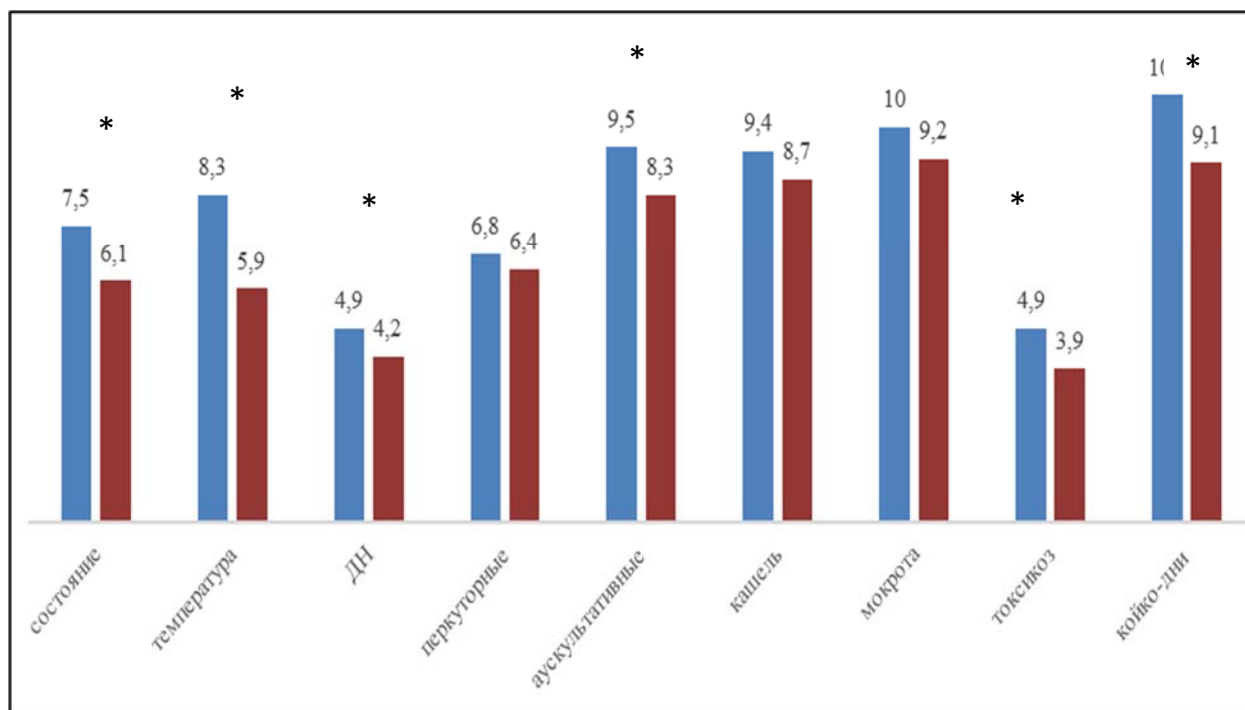
Рисунок 5 График корреляции койко-дней к СРБ в II группе.

Таким образом, выявление положительных корреляционных взаимосвязей средней и высокой силы, при удовлетворительной точности величин аппроксимации между величинами койко-дней и СРБ, ПКТ, IL-4, TNF- α свидетельствует о важной роли воспалительных маркеров и цитокинов и целесообразность использования данных критериев в верификации этиологии, течения внебольничной пневмонии атипичного генеза у детей.

В IV главе диссертации «**Оценка эффективности различных терапевтических подходов при внебольничных пневмониях с атипичной этиологией**» принимая во внимание характер выявленных нарушений при атипичных пневмониях у детей в комплекс традиционной терапии включены джозамицин и резистол.

Сравнительный анализ клинических проявлений пневмонии, вызванной *Myc. pneumoniae* у детей в зависимости от метода лечения (рисунок 6) показал, что основные симптомы и синдромы заболевания при применении джозамицина и резистола у больных, имели положительную динамику исчезновения в среднем от 0,4 до 1,7 дней в сравнении с традиционной терапией.

В Ib группе при включении джозамицина и резистола в комплекс лечебных мероприятий пневмонии регистрировалось достоверное уменьшение содержания СРБ и ПКТ соответственно в 9,5 и 6,4 раза, в сравнении с показателями выявлявшихся при поступлении и полной нормализацией величин до $3,5 \pm 0,2$ мг/л и $0,17 \pm 0,01$ нг/л соответственно ($P > 0,5$). Ускоренная нормализация концентрации СРБ и ПКТ в плазме крови у больных Ib группы, свидетельствуют о эффективности модифицированного способа лечения, в сравнении со традиционной терапией.



Примечание: ■ – Ia группа, ■ – Ib группа, * - значимая достоверность различий между группами

Рисунок 6. Динамика ликвидации основных клинических признаков внебольничной микоплазменной пневмонии у больных Ia и Ib групп.

Таблица 6

Показатели маркеров воспаления при выписке у больных в зависимости от метода лечения ($M \pm m$)

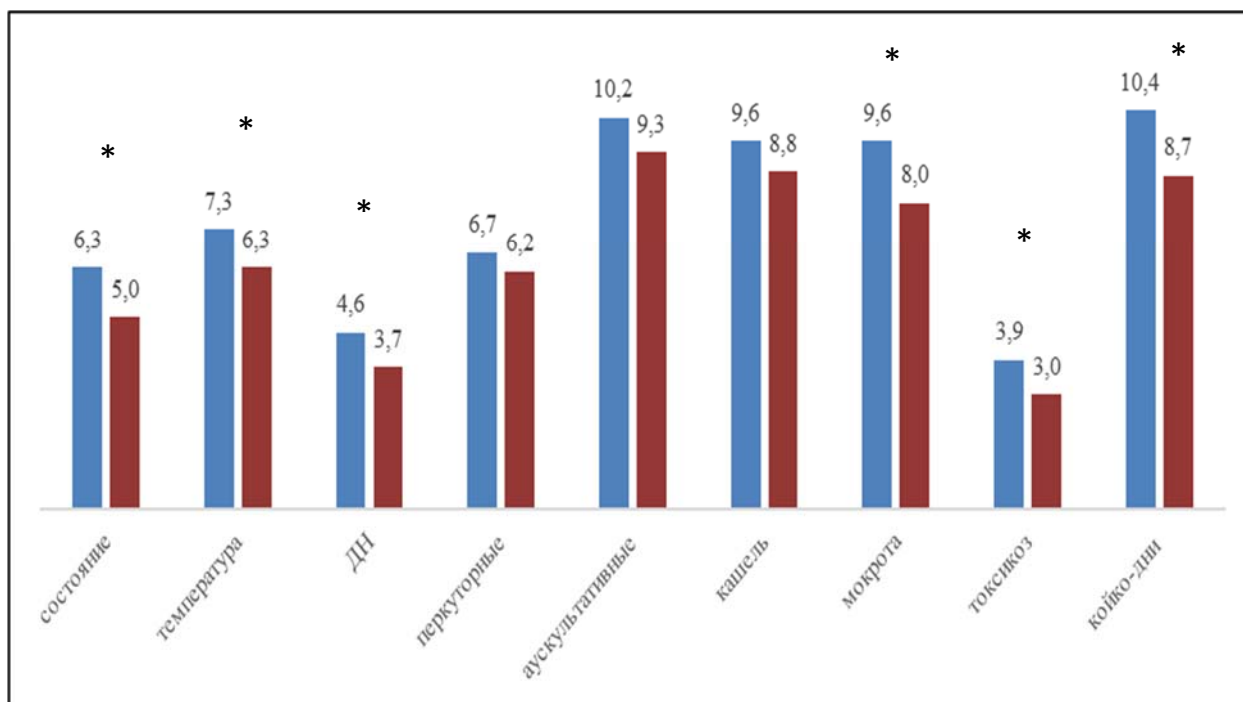
Показатели	Норма	Группа Ia	Группа Ib	P ₁	P ₂	P ₃
СРБ (мг/л)	3,3±0,2	3,7±0,1	3,5±0,2	>0,1	>0,5	>0,5
ПКТ (нг/л)	0,16±0,01	0,18±0,01	0,17±0,01	>0,2	>0,5	>0,5
IL-4 пг/мл	4,8±0,3	11,2±0,5	5,3±0,2	<0,001	>0,2	<0,001
IL-6 пг/мл	16,3±0,7	17,9±0,6	17,3±0,6	>0,1	>0,2	>0,5
TNF-α пг/мл	24,5±0,8	28,8±1,2	26,2±1,1	<0,01	>0,2	>0,1

Примечание: P₁, P₂, P₃ – достоверность различий между нормативными значениями и Ia, нормативными значениями и Ib и Ia, Ib группами.

При выписке больных с микоплазменной пневмонией Ib группы, состояние цитокинового профиля характеризовалось значительным снижением концентрации по отношению к исходному уровню по IL-4 в 3,1 раза, IL-6 в 2,6 раз, TNF-α в 2,3 раза, с полной нормализацией значений до 5,3±0,2 пг/мл, 17,3±0,6 пг/мл и 26,2±1,1 пг/мл соответственно (P>0,2).

Таким образом, сочетанное включение джозамицина и резистола к традиционной терапии при микоплазменной пневмонии, оказывает не только клинический эффект, но и способствует восстановлению изученных параметров воспалительных маркеров и цитокинового профиля.

Динамика клинических показателей при выписке больных (Рис.7) показала эффективность восстановления патологической симптоматики заболевания практически по всем проанализированным показателям в группе больных, получавших джозамицин и резистол значимо быстрее от 0,5 до 1,7 койко-дней в сравнении с традиционным лечением.



Примечание: ■ – Па группа, ■ – Пб группа, * - значимая достоверность различий между группами

Рисунок 7. Динамика ликвидации основных клинических признаков внебольничной хламидийной пневмонии у больных Па и Пб групп.

При выписке из стационара у больных находившихся на традиционной терапии, произошло значимое уменьшение уровня IL-6 в 2,8 раз в сравнении с исходными данными составив $18,1 \pm 0,7$ пг/мл ($P > 0,1$). Уровни TNF- α при снижении в 2,3 раза - $29,2 \pm 1,1$ пг/мл и уменьшении IL-4 в 1,4 раза - $12,2 \pm 0,5$ пг/мл, не достигли нормативных значений ($P < 0,01$).

Анализ параметров воспалительного процесса показывает, что при выписке больных при общепринятом методе лечения, уровни СРБ уменьшились в 8,2 раза, ПКТ в 5,9 раз по отношению к исходным данным, достигнув нормативных показателей - $6 \pm 0,2$ мг/л и $0,17 \pm 0,01$ нг/л ($P > 0,5$). Подобная динамика наблюдалась при применении джозамицина и резистола в группе которых при выписке больных, концентрация СРБ ($P > 0,5$) уменьшилась в 8,9 раз, ПКТ ($0,15 \pm 0,01$ нг/л) в 7,2 раза, что входила в нормативные показатели ($P > 0,5$).

При выписке из стационара у больных с хламидийной пневмонией, получавших джозамицин и резистол, состояние цитокинового профиля характеризовалось снижением концентрации по отношению к исходному уровню, по IL-6 в 2,8 раз, TNF- α в 2,6 раза, с нормализацией значений до $17,2 \pm 0,6$ пг/мл и $24,6 \pm 1,0$ пг/мл соответственно ($P > 0,5$). При восстановлении уровня TNF- α в группе больных с модифицированной терапией, имелись значимые различия TNF- α с показателем Па группы, который как указывалось ранее не достигал нормы ($P < 0,001$).

Оценка эффективности различных терапевтических подходов при внебольничных пневмониях с атипичной этиологией, показала, что включение в состав комплексной терапии внебольничной пневмонии, ассоциированной *Myc. pneumoniae* и *Chl. pneumoniae*, джозамицина и резистола в течении всего курса лечения заболевания приводит к ускоренной

нормализации клинической симптоматики и оптимальной коррекции показателей воспалительных маркеров и цитокинового статуса в сравнении с традиционной терапией.

Таблица 7

Показатели маркеров воспаления при выписке у больных в зависимости от метода лечения ($M \pm m$)

Показатели	Норма	Группа IIa	Группа IIб	P ₁	P ₂	P ₃
СРБ мг/л	3,3±0,2	3,6±0,2	3,4±0,1	>0,2	>0,5	>0,5
ПКТ нг/л	0,16±0,01	0,17±0,01	0,15±0,01	>0,5	>0,5	>0,2
IL-4 пг/мл	4,8±0,3	12,2±0,5	5,2±0,2	<0,001	>0,2	<0,001
IL-6 пг/мл	16,3±0,7	18,1±0,7	17,2±0,6	>0,1	>0,5	>0,5
TNF-α пг/мл	24,5±0,8	29,2±1,1	24,6±1,0	<0,01	>0,5	<0,001

Примечание: P₁, P₂, P₃ – достоверность различий между нормативными значениями и IIa, нормативными значениями и IIб и IIa, IIб группами.

Таким образом, включение джозамицина и резистола в комплексной терапии микоплазменной и хламидийной пневмонии у детей достаточно эффективно приводила к ликвидации основных патологических симптомокомплексов заболевания в сравнении с традиционной терапией, являясь результатом антибактериального воздействия джозамицина и положительным влиянием резистола на состояние цитокинового статуса, что позволяет рекомендовать в клиническую практику.

V глава «**Прогностическая значимость анамнестических, клинических признаков и лабораторных данных при внебольничной пневмонии с атипичной этиологией у детей**».

На основании результатов анамнестических данных, клинического течения, воспалительных маркеров и цитокинового профиля у больных с типичной и атипичной пневмонией была разработана шкала этиологической верификации и индивидуальной терапии атипичных пневмоний у детей.

Критериями включения анамнестических, клинических и лабораторных данных в шкалу, являлись проведённые ранее исследования у больных пневмонией с атипичной и типичной этиологии, условиями выборки являлась достоверная значимость показателя по $\chi^2 > 3,86$, OR > 2,48, нижняя граница ДИ 95% > 1,01 и P < 0,05, на основании которых выбрано 15 факторов.

Выбранный фактор в зависимости от значений ранжировался: при OR в интервале от 2,49 до 5,00 - был равен 1 баллу, OR в диапазоне от 5,01 до 10,00 - 2 баллам, OR в диапазоне >10,00 - 3 баллам, максимальная сумма может достичь 31 балл (таблица 8).

Таблица 8

Частота значимых анамнестических, клинических и лабораторных данных при атипичной пневмонии у детей.

	Факторы	OR	баллы
16.	Возраст ребёнка 6 лет и старше	5,88	2
17.	Постепенное развитие заболевания	17,22	3
18.	Состояние средней тяжести	4,07	1
19.	Температура <37,0°C	6,15	2
20.	Температура 37,1-37,9°C	7,68	2

21.	Мокрота скудная	6,72	2
22.	Аускультативно в лёгких жёсткое дыхание	11,23	3
23.	ДН 0 ст.	12,43	3
24.	ДН 1 ст.	2,49	1
25.	Наличие бронхообструктивного синдрома	9,67	2
26.	семейный характер пневмонии	6,88	2
27.	СРБ (мг/л) <32,5	6,76	2
28.	IL-4 пг/мл <17,3	8,42	2
29.	IL-6 пг/мл > 48,4	13,1	3
30.	TNF- α пг/мл > 66,2	4,67	1
Итого баллов			31

Для использования шкалы, вначале необходимо диагностировать внебольничную пневмонию, затем для определения вероятного этиологического микроорганизма, оценивают каждый из представленных 15 факторов шкалы, выводится прогностический коэффициент, формируется заключение и рекомендации по введению больных.

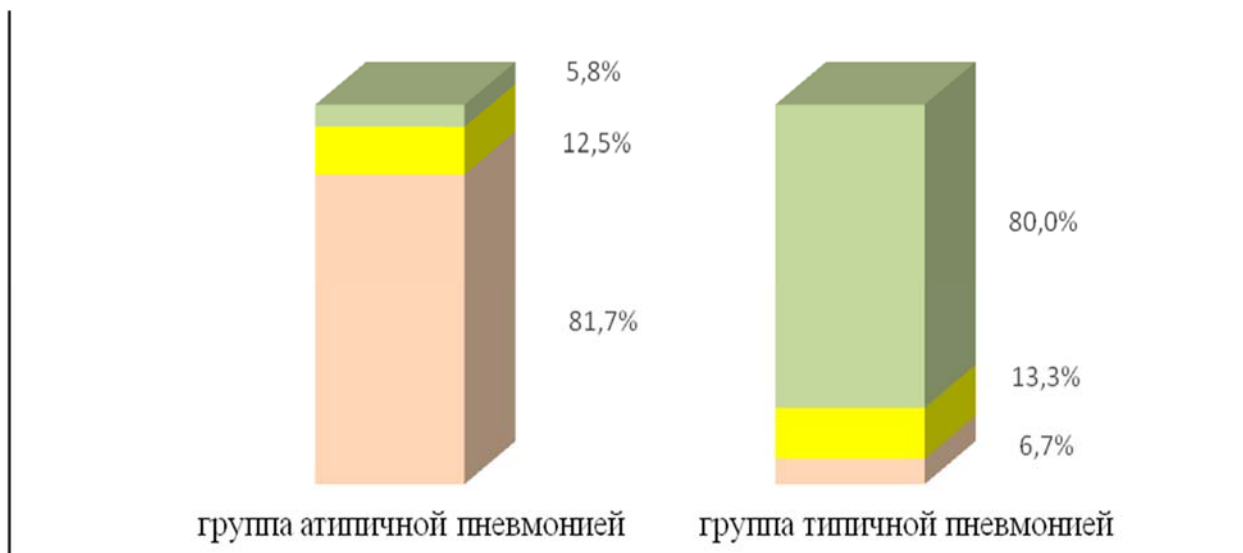
При ПК «0-5» баллов возникает низкий риск развития атипичной пневмонии и рекомендуется традиционная терапия внебольничной пневмонии; при ПК «6-15» баллов имеется средний риск развития атипичной пневмонии и рекомендуется антибактериальная терапия азитромицином или джозамицином или кларитромицином, проведение лабораторной диагностика этиологического фактора пневмонии; при ПК «>15» баллов существует высокий риск развития атипичной пневмонии и рекомендуется джозамицин и резистол в комплексной терапии заболевания.

Таблица 9

Шкала этиологической верификации атипичных пневмоний у детей.

ПК	заключение	Рекомендации
0-5 баллов	низкий риск развития атипичной пневмонии	АБТ типичной пневмонии
6-15 баллов	средний риск развития атипичной пневмонии	Азитромицин 10 мг/кг в 1 приём или Джозамицин 30-50 мг/кг в 2-3 приёма или Кларитромицин 15 мг/кг в 2 приёма. Лабораторная диагностика этиологического фактора пневмонии
> 15 баллов	высокий риск развития атипичной пневмонии	Джозамицин 30-50 мг/кг в 2-3 приёма Резистол

Для оценки эффективности шкалы ретроспективно протестированы больные с пневмонией атипичной и с типичной этиологией у которых определялась градация ПК в интервалах «0-5» баллов, «6-15» «>15» баллов.



Примечание: ■ - низкий риск развития атипичной пневмонии; ■ - средний риск развития атипичной пневмонии; ■ - высокий риск развития атипичной пневмонии.

Рисунок 8. Частота выявления прогностического коэффициента по данным шкалы этиологической верификации атипичных пневмоний у детей.

Эффективность применения шкалы по определению случаев этиологического фактора пневмонии у детей в зависимости от величины показателя ПК продемонстрированы на рисунке 8.

Таким образом, полученные результаты исследований прогностической значимости анамнестических, клинической симптоматики и лабораторных данных при внебольничной пневмонии позволили разработать шкалу этиологической верификации атипичных пневмоний у детей, позволяющая проводить раннюю этиологическую диагностику, уменьшать объем лабораторных (бактериологические, вирусологические, ПЦР, IgM и IgG) исследований, что повышает эффективность проводимой терапии и помогает врачу принимать решения в каждом конкретном случае.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Отличительными диагностическими критериями пневмонии с атипичным генезом у детей в сравнении с типичной этиологией являются: возраст старше 6 лет (47,5%; OR=8,88), «семейный» характер заболевания (19,2%; OR=6,88), постепенное развитие болезни (77,5%; OR=17,22), средне-тяжелее состояние (82,4%; OR=4,07), субфебрильная температура (24,2%; OR=7,68), скудная трудноотделяемая мокрота (50,8%; OR=6,72), аускультативно жёсткое дыхание (86,7%; OR=11,23), ДН I степени (47,6%; OR=2,49), развитие бронхообструктивного синдрома (25,0%; OR=9,67).

2. Установлено, снижении содержания СРБ и ПКТ у больных при микоплазменной пневмонии в 1,5 и 1,8 раза ($32,9 \pm 0,9$ мг/л; $1,07 \pm 0,02$ нг/л), при хламидийной пневмонии в 1,6 и 1,9 раза ($27,9 \pm 0,9$ мг/л; $0,99 \pm 0,02$ нг/л) соответственно в сравнении значениями контрольной группой типичной пневмонией ($P < 0,001$), что является диагностическими критериями.

3. Выявлено превышение показателей IL-4, IL-6 и TNF- α при микоплазменной пневмонии в 1,6, 1,6 и 1,7 раза ($15,8 \pm 0,5$ пг/мл; $46,1 \pm 1,4$ пг/мл; $61,4 \pm 1,9$ пг/мл), при хламидийной пневмонии в 1,9, 1,6 и 1,9 раза ($18,0 \pm 0,6$ пг/мл; $48,8 \pm 1,5$ пг/мл; $68,0 \pm 2,2$ пг/мл) соответственно ($P < 0,001$), в сравнении значениями контрольной группы типичной пневмонией, что является диагностически значимыми признаками.

4. Определена средняя и высокая положительная корреляционная связь между длительностью стационарного лечения и СРБ, IL-4, IL-6, TNF- α при пневмониях микоплазменной ($r=0,72$, $R^2=0,513$; $r=0,82$, $R^2=0,675$; $r=0,69$, $R^2=0,816$; $r=0,74$, $R^2=0,816$) и хламидийной ($r=0,77$, $R^2=0,59$; $r=0,77$, $R^2=0,591$; $r=0,65$, $R^2=0,471$; $r=0,73$, $R^2=0,471$) этиологии, что позволит определить прогноз и исход заболевания.

5. Установлено, что диагностическими маркерами пневмонии ассоциированной атипичным фактором у детей являются уровни СРБ $< 32,5$ мг/л, IL-4 $< 17,3$ пг/мл, IL-6 $> 48,4$ пг/мл и TNF- α $> 66,2$ пг/мл, выявленные в начальный период заболевания.

6. Разработанная шкала этиологической верификации атипичных пневмоний позволяет выявить степень риска развития атипичной пневмонии и определить оптимальный режим терапии заболевания.

7. Включение джозамицина и резистола в комплексную терапию пневмонии ассоциированной *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* у детей приводит к нормализации клинической симптоматики, маркеров воспаления, цитокинового профиля и сокращению продолжительности стационарного лечения на 1,7 и 1,7 койко-дня соответственно в сравнении с традиционной терапией ($P < 0,01$).

**SCIENCE COUNCIL PhD. 04/30.12.2019.Tib.102.01
AWARDING SCIENTIFIC DEGREES
AT SAMARKAND STATE MEDICAL UNIVERSITY**

SAMARKAND STATE MEDICAL UNIVERSITY

IBRAGIMOVA MARINA FYODOROVNA

**IMPROVEMENT OF DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC METHODS
FOR COMMUNITY-ACCORPORATE PNEUMONIA WITH ATYPICAL
ETIOLOGY IN CHILDREN**

14.00.09– Pediatrics

**DOCTOR OF PHILOSOPHY IN PHYSICAL SCIENCES (PhD)
DISSERTATION ABSTRACT**

Samarkand – 2022

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered at the Supreme Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with B2021.1.PhD/Tib1828

The dissertation was prepared at the Samarkand state medical university. The abstract of the dissertation was posted in three languages (Uzbek, Russian and English(resume)) on the website of the Scientific Council at (www.sammu.uz) and on the website of Information Educational Portal «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Scientific supervisor: **Shavazi Nurali Muhammad ogli**
doctor of medical sciences, professor

Official opponents: **Rabbimova Dilfuza Toshtemirovna**
doctor of medical sciences, associate professor

Shamsiev Furkat Mukhitdinovich
doctor of medical sciences, professor

Leading organization: **Izhevsk State medical academy**

The defense of the dissertation will be held on «____»_____2022 at _____ at the meeting of the Scientific Council PhD 04/30.12.2019.Tib.102.01 at the Samarkand state medical university (Address: 70a Mirzo Ulugbek Street, 140100, the 2nd clinic of SamMU, Multidisciplinary Specialized Center for Pediatric Surgery. Tel/Fax:0 (366)-233-58-92,233-79-03, e-mail: shodikulovagulandom@mail.ru).

The dissertation can be found in the Information Resource Center of the Samarkand state medical university (registered under №____), (Address 18 Amir Temur Street, 140100 Samarkand. Tel/Fax: (+99866) 233-30-34).

The abstract of the dissertation sent out on «____»_____2022.
(Regestr of the dispatch protocol №____dated «____»_____2022).

A.M. Shamsiev

Chairman of the Scientific council on award of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor

G.Z. Shodikulova

Scientific secretary of the Scientific council on award of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

J.O. Atakulov

Chairman of the scientific seminar of the Scientific council on award of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of PhD dissertation)

The aim of the research: to study the features of the course of community-acquired pneumonia with atypical etiology in children to improve diagnostic and therapeutic methods.

The object of the research: 150 children aged 6 months to 14 years with CAP who were treated in the departments of pediatrics and pediatric intensive care of the Samarkand branch of the Republican Center for Emergency Medical Care 2019-2022.

The scientific novelty of the study was as follows.

it was revealed that the features of community-acquired pneumonia of atypical etiology in children are: age over 6 years, "family" character, gradual development of the disease, moderate condition, subfebrile temperature, scanty sputum difficult to separate, auscultatory hard breathing, moderate shortness of breath, development of broncho-obstructive syndrome.

it has been established that the levels of CRP, IL-4, IL-6 and TNF- α are the criteria for verifying the etiological factor in atypical pneumonia in children.

the revealed prognostically significant data of anamnesis, clinical symptoms, indicators of inflammatory markers, cytokines made it possible to develop a scale for etiological verification and individual therapy of atypical pneumonia in children and to conduct a differentiated approach to the disease.

for the first time, the inclusion of josamycin and resistol in the complex therapy of atypical pneumonia associated with Mycoplasma pneumoniae and Chlamydomphila pneumoniae, leading to the normalization of CRP, PCT, IL-4, IL-6 and TNF- α and a reduction in the duration of inpatient treatment compared with standard therapy, was justified.

Implementation of the research results. According to the results of a scientific study on improving diagnostic and therapeutic methods for community-acquired pneumonia with atypical etiology in children: approved guidelines "Improving the diagnosis of community-acquired pneumonia in children with atypical etiology" (certificate from the Ministry of Health 8n-r / 868 of August 18, 2022). The proposed recommendations have improved the diagnostic methods of community-acquired pneumonia with atypical etiology in children; approved methodological recommendations "Optimization of treatment methods in children with community-acquired pneumonia with atypical etiology" (certificate from the Ministry of Health 8n-r / 867 dated August 18, 2022). The proposed recommendations made it possible to optimize the therapeutic tactics of community-acquired pneumonia with atypical etiology in children; the results obtained are implemented in the practice of health care, in particular, in the Samarkand branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care and in the Samarkand Regional Children's Multidisciplinary Medical Center (conclusion of the Ministry of Health 08-30209 September 30, 2022). Implementation of the obtained results into healthcare practice allowed to reduce the duration of inpatient treatment by 1.7 bed-days in patients with community-acquired pneumonia with atypical etiology in children.

The structure and scope of the dissertation.

The dissertation consists of an introduction, 5 chapters, conclusions, practical recommendations. The volume of the dissertation is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Н.М. Шавази, М.Ф. Ибрагимова, М.В. Лим, М.С. Атаева, Б.И. Закирова. Совершенствование лечения пневмонии с атипичной этиологией у детей. Доктор ахборотномаси № 2 (99) 2021. стр. 108-112.

2. Ибрагимова М.Ф., Шавази Н.М, Лим М.В, Атаева М.С
Диагностические и лечебные методы при внебольничной пневмонии с атипичной этиологией у детей Доктор ахборотномаси. Самарканд, 2021, №4, стр. 29-32.

3. Ibragimova Marina Fedorovna, Atayeva Muxiba Sayfievnа Bolalarda atipik pnevmoniyani diagnostika va davolash usullarini takomillashtirish. Journal of cardiorespirator research №2. 2022. стр 62-64.

4. Shavazi Nurali Mammedovich, Ibragimova Marina Fyodorovna Tez-tez kasal bo'lgan bolalarda ichak mikroflorasi va atipik pnevmoniya o'rtasidagi o'zaro bog'liqlik Журнал гепато-гастроэнтерологических исследований. №1 том 3.2022 стр 63-65.

5. Ибрагимова Марина Федоровна. Применение препарата пектолван Ц при лечении атипичной пневмонии у детей. Проблемы биологии и медицины 2022 №3(136) стр 35-37.

6. Ибрагимова Марина Фёдоровна, Атаева Мухиба Сайфиевна Влияние факторов риска на развитие атипичной пневмонии у детей раннего возраста. Journal of cardiorespirator research №2. 2022 стр 65-67.

7. Шавази Н.М. Ибрагимова М.Ф Улучшение тактики лечения внебольничных пневмоний атипичной этиологией у детей Журнал гепато-гастроэнтерологических исследований. №3 том 3.2022 стр 45-48.

8. Ibragimova Marina Fedorovna, Shavazi Nurali Mamedovich. Improving treatment in children with community-acquired pneumonia with atypical etiology. TELEMATIQUE Volume 21 Issue 1, 2022. 4644 – 4648
<https://www.provinciajournal.com/index.php/telematique/article/view/653>.

9. Ibragimova Marina Fedorovna. Diagnostic criteria for pneumonia of atypical etiology in children. British medical journal volume-2, № 5, 2022. 85-94
<https://ejournals.id/index.php/bmj/article/view/652/621>.

II бўлим (II часть; Part II)

10. Шавази Н.М, Ибрагимова М.Ф, Лим М.В, Атаева М.С Ступенчатая антибактериальная терапия при внебольничной пневмонии с атипичной этиологией у детей. Журнал гепатогastro-энтерологических исследований 2021 №3 стр 45-48.

11. Ibragimova Marina Fedorovna, Khusainova Shirin Kamiljonovna, Rasulova Nadira Alisherovna. Diagnostic and therapeutic methods of atypical pneumonia in children Eurasian Research Bulletin, volume 6. March, 2022, p 14-17.

12. Ibragimova Marina Fedorovna The influence of risk factors on the development of atypical pneumonia in young children. Asian journal of pharmaceutical and biological research. Volume 11 |Issue 2 may-aug 2022 ст. 49-51.

13. Ibragimova Marina Fedorovna, Shavazi Nurali Mamedovich Efficacy of vilprafen and resistol in community-acquired pneumonia with atypical etiology in children. Thematic journal of Applied Sciences. Volume 6 |Issue 1 2022 ст. 108-111.

14. Шавазии Н.М., Ибрагимова М.Ф., Лим М.В., Атаева М.С., Рустамова Ю.М., Шамсиддинова Д.К. Улучшение лечебных методов внебольничной пневмонии с атипичной этиологией. Достижения науки и образования № 4 (76), 2021. ст.63-64.

15. Ибрагимова М.Ф., Карджавова Г.А., Давурова Л.Ш., Очилова Б.С. Эффективность применения бронхо-мунала при лечении атипичной пневмонии у часто-болеющих детей. Новые проблемы медицинской науки и перспективы их решений. XVI научно-практическая конференция молодых учёных и студентов с международным участием ГОУ “ТГМУ им.Абуали ибни Сино”, посвященная 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан и годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021). СБОРНИК ТЕЗИСОВ. 30 апреля 2021 Душанбе (Dushanbe). ст. 773.

16. Ибрагимова М.Ф., Атаева М.С., Джураева М. Применение препарата кларитромицин при внебольничных пневмониях с атипичной этиологией у детей. Новые проблемы медицинской науки и перспективы их решений. XVI научно-практическая конференция молодых учёных и студентов с международным участием ГОУ “ТГМУ им.Абуали ибни Сино”, посвященная 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан и годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021). СБОРНИК ТЕЗИСОВ. 30 апреля 2021 Душанбе (Dushanbe). ст. 772.

17. Шавазии Н.М., Ибрагимова М.Ф., Атаева М.Х., Гайбуллаев Ж.Ш. Джураева Н. Влияние лазерной терапии при пневмонии у детей. Конференция «лазерная терапия в медицине и биологии». 25 марта 2021.Ташкент – Изд «Fan Ziyosi».

18. Косолапов Василий Васильевич студент 621 группы педиатрического факультета. Орзукулов Бехзод Муродович Науч.руководитель: асс. Ибрагимова М.Ф Течение атипичной пневмонии у детей на фоне атопии «Достижения фундаментальной, прикладной медицины и фармации» материалы 76-ой международной научно-практической

конференции студентов медицинских вузов и молодых ученых (самарканд, 20-21 мая 2022 г.) 219 стр.

19. Эффективность применения Галавита в комплексной терапии пневмонии у детей Международная научно-практическая конференция: «Актуальные вопросы детской хирургии, травматологии, педиатрии и анестезиологии-реаниматологии» (самарканд, 28 мая 2021 г.) Ст. 125-127.

20. Ступенчатая антибактериальная терапия при внебольничной пневмонии с атипичной этиологией у детей. Международная научно-практическая конференция: Достижения и перспективы современной педиатрии. Самарканд 26-27 ноября 2021 г.

21. Шавази Н.М, Ибрагимова М.Ф. Совершенствование диагностики при внебольничных пневмониях у детей с атипичной этиологией. Методическая рекомендация. ташкент 2022-23 с.

22. Шавази Н.М, Ибрагимова М.Ф. Оптимизация методов лечения у детей при внебольничных пневмониях с атипичной этиологией. Методическая рекомендация. ташкент 2022-20 с.

23. Ибрагимова М.Ф; Закирова Б. И; Хусаинова Ш. К; Карджавова Г.А; Ахмедова Д.Ю. Программа улучшение диагностических и лечебных методов при внебольничных пневмониях с атипичной этиологией у детей //Программа для электронно-вычислительных машин. Свидетельство об официальной регистрации программы для электронно-вычислительных машин № DGU 15623. Государственный реестр программ для электронно-вычислительных машин Республики Узбекистан. 23.03.2022.

Автореферат «Биология ва тиббиёт муаммолари» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида (резюме) даги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Отпечатано в типографии “SARVAR MEXROJ BARAKA” 140100.

г. Самарканд, ул. Мирзо Улугбек, 3.

Подписано в печать 14.11.2022 Формат 60x84^{1/16}.

Гарнитура “Times New Roman”. усл. печ. л. 3,26

Тираж: 60 экз. Заказ № 98-2022

Тел/фах: +998 93 199-82-72. e-mail: sarvarmexrojbaraka@gmail.com

