

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ,
РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭПИДЕМИОЛОГИЯ,
МИКРОБИОЛОГИЯ, ЮҚУМЛИ ВА ПАРАЗИТАР КАСАЛЛИКЛАР
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**ТИББИЁТ ХОДИМЛАРИНИНГ КАСБИЙ МАЛАКАСИНИ
РИВОЖЛАНТИРИШ МАРКАЗИ**

КАДИРОВА НАРГИЗА ЭРКИНОВНА

**БЕМОРЛАРДА БАЪЗИ ГЕНОТИПИК ВА ФЕНОТИПИК
ХУСУСИЯТЛАРНИ ҲИСОБГА ОЛГАН ҲОЛДА БРУЦЕЛЛЁЗНИНГ
КЛИНИК КЕЧИШИ**

14.00.10 - Юқумли касалликлар

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

ТОШКЕНТ-2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Кадилова Наргиза Эркиновна

Беморларда баъзи генотипик ва фенотипик хусусиятларни ҳисобга олган ҳолда бруцеллёзнинг клиник кечиши..... 3

Кадилова Наргиза Эркиновна

Клиническое течение бруцеллёза с учётом некоторых генотипических и фенотипических особенностей у больных..... 25

Kadirova Nargiza Erkinovna

The clinical course of brucellosis, taking into account some genotypic and phenotypic features in patients..... 49

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 53

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ,
РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭПИДЕМИОЛОГИЯ,
МИКРОБИОЛОГИЯ, ЮҚУМЛИ ВА ПАРАЗИТАР КАСАЛЛИКЛАР
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**ТИББИЁТ ХОДИМЛАРИНИНГ КАСБИЙ МАЛАКАСИНИ
РИВОЖЛАНТИРИШ МАРКАЗИ**

КАДИРОВА НАРГИЗА ЭРКИНОВНА

**БЕМОРЛАРДА БАЪЗИ ГЕНОТИПИК ВА ФЕНОТИПИК
ХУСУСИЯТЛАРНИ ҲИСОБГА ОЛГАН ҲОЛДА БРУЦЕЛЛЁЗНИНГ
КЛИНИК КЕЧИШИ**

14.00.10 - Юқумли касалликлар

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

ТОШКЕНТ-2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2019.2.PhD/Tib903 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш марказида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Ибадова Гулнара Алиевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Худайкулова Гулнара Каримовна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Камилов Фарҳод Хайдарович
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Етакчи ташкилот:

Бухоро давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси, Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2022 йил «__» _____ соат ____ даги мажлисида бўлиб ўтади. Манзил: 100133, Тошкент ш., Учтепа тумани, Заковат кўчаси, 2-уй. Тел./факс: (+99871) 243-36-05.

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ _____ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-25.

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

Л.Н. Туйчиев

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

Н.У. Таджиева

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

Б.М. Таджиев

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда бруцеллёз касаллиги соғлиқни сақлаш ва ветеринария соҳасининг долзарб муаммоси ҳисобланади. ЖССТ нинг охирги маълумотларига кўра, «...дунёда ҳар йили ярим миллион янги бруцеллёз ҳолатлари қайд этилади»¹. Марказий Осиё давлатлари, Яқин Шарқ, Жанубий Америка, Шарқий Осиё, Африка мамлакатлари бруцеллёз касаллиги бўйича нотинч ҳудудлар ҳисобланади. Шу жумладан, Қозоғистонда 100 минг аҳолига нисбатан касалланиш кўрсаткичи 10.0, Қирғизистонда 20,5-25,0 кўрсаткичларни ташкил қилди. Тожикистоннинг баъзи ҳудудларда 2000-2014 йилларда мингдан ортиқ бруцеллёз касаллиги билан касалланганлар сони кузатилган. Шу жиҳатдан, Ўзбекистон Республикасида 2001-2017 йилларда касалланиш кўрсаткичи «...100 минг аҳолига нисбатан 1,8-2,8 ни ташкил қилган»². Ушбу муаммонинг долзарблиги бруцеллёзнинг ўткир шакллари эрта ташхислашни такомиллаштириш зарурати билан белгиланади.

Жаҳонда бруцеллёз билан касалланганларга кўрсатилаётган тиббий хизмат сифатини оширишга қаратилган тадбирларнинг юқори самарадорлигига эришиш мақсадида қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада, одамни касалликларга мойиллигини баҳолаш, эрта ташхисотни омилларини аниқлаш, даволаш самарадорлигини ошириш, асоратларини олдини олиш, дори воситаларни ноҳўя таъсирларини башоратлашда фенотип ацетилланиш жараёни фенотипик маркер вазифасини аниқлаш, дизэмбриогенез стигмаларини учраш даражасини фенотип ацетилланиш тури билан боғлиқлигини аниқлаш орқали беморларда бруцеллёзнинг клиник кечишини, оқибатларини, асоратлар ривожланишини башоратловчи мезонларни амалиётга тадбиқ этиш муҳим аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимини ривожлантириш, эрта ташхисот усулларини такомиллаштириш бўйича кенг қамровли ишлар амалга оширилмоқда ҳамда юқумли ва юқумли бўлмаган касалликларга қарши профилактика чораларига алоҳида эътибор қаратилмоқда. Хозирги кунда «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни олдини олиш»³ каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалар, бруцеллёзни эрта ташхислашда ва касалликни даволашни оптималлаштиришда алоҳида аҳамият касб этмоқда.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича

¹Субрегиональный семинар МЭБ/ВОЗ по зоонозным заболеваниям для стран Центральной Азии и Закавказья Астана, Казахстан, 15-16 ноября 2018 г.

² Шарапов Б и др. Клиническое практическое руководство по бруцеллёзу. Ташкент- Vaktriapress - 2018. - 214с.

³ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сон «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора -тадбирлар тўғрисида»ги фармони.

комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги, 2022 йил 29 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги фармонлари, 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги, 2022 йил 25 апрелдаги ПҚ-215-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдамани аҳолига яқинлаштириш ва тиббий хизматлар самарадорлигини ошириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарорлари 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 мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг: VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Сўнгги йилларда бруцеллэзнинг ўткир шаклини кўп ҳолатларда енгил, яққол бўлмаган клиник белгилар билан кечиши ҳисобига кеч ташхис қўйилиши, ўтказилган этиологик даво самарадорлигининг пастлиги касалликнинг сурункали шакллари учраш даражасини ошишига сабаб бўлмоқда (Yang H., Zhang S., Wang T., Zhao Ch. et al., 2020; Jindan R.A., 2021). Тиббиётда касалликларнинг тугалланиш оқибатлари, ўткир шаклини сурункалига ўтишини олдиндан башоратлаш имконини берувчи жараёнлардан бири организмнинг фенотип ацетилланиш жараёнидир. Ацетилланиш жараёни асосан, мононуклеар фагоцитлар тизимида, жигарнинг Купфер хужайраларида, талоқ макрофагларида, ичак лимфа тугунларида, энг юқори интенсивликда лимфа тугунларида кечади ҳамда ацетилланиш жараёни ёш ва жинсга боғлиқ бўлмайди (Кравченко И.Э. ва ҳаммуаллифлар, 2013; Нугбиенё Л.К., 2017). Секин фенотип ацетилланишли организмда бўладиган жараёнларнинг барчаси секин кечишга мойил бўлади, шунга кўра, секин ацетиляторларда дори воситалари етарлича детоксикацияланмаганлиги туфайли организмда оралик маҳсулотлар тўпланиб токсик таъсир этиши (Орлова С.Н., Рыбкин Н.С., 2018; Журавский С. Г. ва ҳаммуаллифлар, 2004), яллиғланиш жараёни секин ривожланиб, касалликнинг оғир, асоратли шаклларда кечиши, сурункали шаклга ўтишининг юқорилиги, кўпол чандиқлар ҳосил бўлиши (Li H., Wang C., 2021) билан тавсифланади.

Дизэмбриогенез стигмаларининг касалликларнинг оғирлик даражаси, тугалланиш оқибатлари ва асоратлар ривожланишини олдиндан баҳолашдаги аҳамияти катта (Козловский А.А., 2016; Волынкина А.И. ва ҳаммуаллифлар, 2016; Kosuke Izumi, 2016). Одамда белгиланган стигмалардан 5 тадан ортигини бўлиши – рухий-жисмоний ривожланиш бузилишидан далолат беради. Аммо, ташхисни тасдиқлаш мақсадида қўшимча равишда ЭХО-кардиография, ўт йўллари, буйрак УТТ ва бошқа текширув усуллари ўтказиш талаб этилади (Румянцева Г. Н., 2005). Фенотип ацетилланиш турини инсоннинг фенотипик белгиларига асосланиб тахмин қилиш мумкин. СФА лар астеник тана тузилишига, баланд бўйга, катта шалпанг қулоққа, ясси товонликка эга бўлади

(Ибадова Г.А. ва ҳаммуаллифлар, 2011).

Ўзбекистонда бруцеллёзнинг сурункалига ўтишини олдиндан башоратлашда фенотип ацетилланиш ва дизэбриогенез стигмаларидан фойдаланиш илгари ўрганилмаган. Ўзбекистон Республикасида ўткир ва сурункали бруцеллёз билан касалланган беморларда касалликнинг субкомпенсация босқичида мононуклеар фагоцитларнинг функционал ҳолатини бузилиши натижасида касалликни ёмон оқибат билан тугалланишини тасдиқлашган (Ахмедов Д. Р. ва ҳаммуаллифлар, 2013; Миррахимова Н.М., 2019). Аммо, ушбу тадқиқотларда бруцеллёзнинг тугалланиш оқибатларини башоратлашда фенотип ацетилланиш ва дизэбриогенез стигмаларининг аҳамияти ўрганилмаган. Шу туфайли, бруцеллёз билан касалланган беморларнинг баъзи генотипик ва фенотипик хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда бруцеллёзнинг клиник кечишини, асоратларини ва оқибатларини баҳолаш бўйича илмий тадқиқотларни амалга ошириш жуда долзарбдир.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш марказининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ 001619-шифрли «Бруцеллёз касаллигининг эрта ташхисоти» мавзусидаги амалий лойиҳа доирасида бажарилган (2015-2018 йй.).

Тадқиқотнинг мақсади: беморларда баъзи генотипик ва фенотипик хусусиятларни ҳисобга олган ҳолда бруцеллёзнинг клиник кечишини ва оқибатларини баҳолашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

фенотип ацетилланишни даражасини ҳисобга олган ҳолда катта ёшдаги беморларда ва болаларда бруцеллёзнинг клиник кечиши, асоратлари ва оқибатларини аниқлаш;

бруцеллёз билан касалланган беморларда жигар, юрак, бўғим ва мия тўқималари антигенларига (ТА) нисбатан антигенни боғловчи лимфоцитлар (АБЛ) даражасини фенотип ацетилланиш тури билан боғлиқлигини аниқлаш;

беморларда дисэмбриогенез стигмаларни учраш даражасини ва турларини аниқлаш ва уларни фенотип ацетилланиш билан боғлиқлигини баҳолаш;

бруцеллёзни даволашда фенотип ацетилланишни ҳисобга олган ҳолда ҳар бир беморга алоҳида даволаш ёндашув натижаларини стандарт даволаш натижалари билан таҳлил қилиш ва иқтисодий самарадорлигини баҳолаш;

беморларда генотипик ва фенотипик хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда бруцеллёзнинг клиник кечиши, оқибати ва асоратларини башоратловчи мезонларни ва даволаш алгоритминини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юкумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт марказида бруцеллёзни ўткир, ярим ўткир, иккиламчи ва бирламчи сурункали шакллари ташхиси тасдиқланган 5 ёшдан 79 ёшгача бўлган 240 нафар беморлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида веноз қон, қон зардоби, пешоб олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотни амалга ошириш учун умумий клиник (умумий қон таҳлили, умумий сийдик таҳлили), биокимёвий (билирубин, АЛТ, АСТ, фенотип ацетилланиш), иммунологик (ТАга АБЛ), серологик (Хедельсон реакция, Райт реакция) ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор беморларни фенотип ацетилланиш тезлигини ва дизэмбриогенез стигмаларини ҳисобга олган ҳолда бруцеллёзнинг клиник кечиш хусусиятлари аниқланган;

илк маротаба тез фенотипик ацетилланишнинг тез турига касалликнинг ўткир шаклда, секин турига эса иккиламчи сурункали шаклда кечиш хослиги аниқланган;

бруцеллёзда секин фенотипик ацетиллаш (СФА)да асаб тизимини зарарланиши ва спленомегалия белгилари устунлиги билан оғирроқ ва давомий кечиши хослиги исботланган;

илк бор фенотип ацетилланишни тезлигига қараб бруцеллёзни ўткир клиник шаклини даволаш самараси асосланган;

илк бор беморларни генотипик ва фенотипик хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда бруцеллёзнинг клиник кечиши, оқибати ва асоратларини эрта башоратловчи мезонлар ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

бруцеллёз касаллиги аксарият тез фенотип ацетилланишли одамларларда кўп кузатилиши кўрсатилган;

бруцеллёзни даволашда беморларни фенотип ацетилланиш тезлигини ҳисобга олган ҳолда шахсий ёндашувлар такомиллаштирилган, оқибатларини эрта башоратлаш усуллари асосланган ва иқтисодий сарф харажатларни 3,991 млн.сўм миқдорда тежамлаш исботланган;

бруцеллёз билан касалланган беморларни самарали даволашда шахсий ёндашув сифатида ноинвазив, арзон, осон бажариладиган фенотип ацетилланиш, яъни норсульфазолни пешобда ажралиш тезлигини аниқлаш усули тавсия этилган;

бруцеллёз касаллагини кечиш хусусиятлари, асоратларни ривожланиши, оқибатини эрта башоратловчи текшириш сифатида тўқима ва аъзоларда деструктив жараённи ривожланишини кўрсатиб берадиган жигар, юрак, бўғим ва мия тўқималари антигенларига нисбатан антиген боғловчи лимфоцитларни аниқлаш усули исботланган;

беморларни бирламчи кўрикда бруцеллёз касаллигини оқибатларини эрта баҳолаш мақсадида дизэмбриогенез стигмаларга эътибор бериш тавсия қилинган;

касалликни даволашни оптималлаштириш ва касалликнинг мумкин бўлган ҳавф ҳолатларини (асоратлар, сурункали кечиши, жараённи чўзилиши ва бошқалар) камайтириш мақсадида бруцеллёзнинг ўткир клиник шаклини оғирлик даража (енгил, ўрта оғир, оғир) мезонлари, беморларни олиб бориш ва даволаш алгоритми ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги илмий ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, беморлар сонининг етарлилиги, қўлланилган усулларнинг иқтисодий жиҳатидан арзон ва ҳаммабоплиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган умумий клиник, биокимёвий, иммунологик, серологик ва статистик усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги билан белгиланади. Бруцеллёзнинг клиник кечиш характери, оқибатлари, асоратлар ривожланишини беморларнинг генотипик ва фенотипик хусусиятларига боғлиқлигини аниқлашда олинган маълумотларнинг ўзига хослиги, халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса ва олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти, бруцеллёзнинг турли хил клиник шаклларида клиник кечишини эрта ташхислаш учун фенотип ацетиллашни аниқлаш, шунингдек, аъзоларни яллиғланиш ҳолатини ва шикастланиш даражасини олдиндан баҳолаш мақсадида жигар, юрак, бўғим ва мия тўқималарига нисбатан антигенни боғловчи лимфоцитларни аниқлаш касалликни юқумли жараёни динамикада кечиши ва оқибатини белгилаши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти, бруцеллёзнинг турли клиник шаклларида беморларнинг фенотип ацетиллаш тезлигини ва тўқималарга нисбатан антигенни боғловчи лимфоцитларни аниқлаш, ўткир жараёни сурункали жараёнга ўтишини минималлаштириш ва иш қобилиятини тезроқ тиклаш, беморларни самарали даволашга алоҳида шахсий ёндашув йўли орқали давлатимиз учун индивидуал даражадаги харажатларни 3 991 296 млн.сўмга камайтириши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Беморларни баъзи генотипик ва фенотипик хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда бруцеллёзнинг клиник кечиши бўйича олинган натижалар асосида:

бруцеллёз билан касалланган беморларни эрта ташхисоти ва даволашни такомиллаштириш бўйича олиб борилган тадқиқотнинг илмий натижалари асосида ишлаб чиқилган «Бруцеллёз билан касалланган беморларни олиб бориш ва даволашни оптималлаштириш» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 29 декабрдаги 8н-р/650-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома бруцеллёз билан оғриган беморларда фенотип ацетилланиш турини аниқлаш орқали касалликни асоратли кечишини ҳамда ўткир жараёни сурункалига ўтишини эрта башоратлаш ва ташхислаш имконини берган;

олинган илмий тадқиқот натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Бухоро ва Қашқадарё вилоят юқумли касалликлар шифохоналари амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 27 апрелдаги 8н-р/201-сон маълумотномаси). Ушбу тадқиқот бруцеллёзнинг турли клиник шаклларида беморларнинг фенотип ацетиллаш тезлигини ва тўқималарга нисбатан антигенни боғловчи лимфоцитларни аниқлаш, ўткир

жараённи сурункали жараёнга ўтишини камайтиришга, иш қобилиятини тезроқ тиклаш, беморларни самарали даволашга имкон яратган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 2та республика ва 3та халқаро илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 40 илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 10 та мақола, жумладан, 8 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хотима, хулоса, амалий тавсиялар, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 112 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Диссертациянинг кириш қисмида тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурияти асосланган, изланишнинг мақсади, вазифалари, объекти ва предмети шакллантирилган, республика фан ва технологиялар ривожланишининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, ишнинг назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, олинган натижаларнинг ишонарлилиги асосланган, тадқиқот натижаларини амалиётга тадбиқ этиш, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

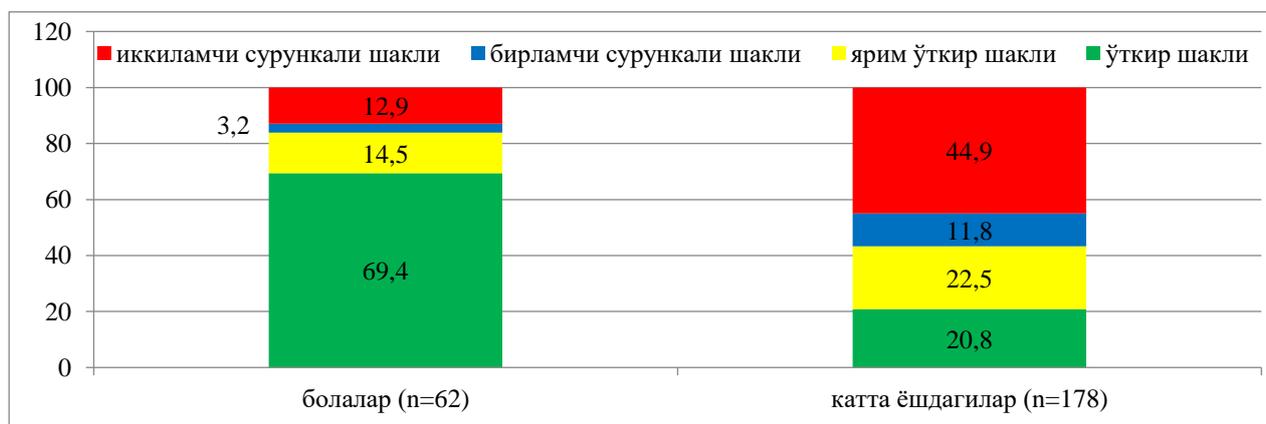
Диссертациянинг **«Беморларнинг баъзи генотипик ва фенотипик хусусиятларни ҳисобга олган ҳолда бруцеллёзнинг клиник кечиши»** деб номланган биринчи бобида хорижий ва маҳаллий адабиётлардаги мавзуга доир илмий манбаларнинг таҳлили ёритилган. Бруцеллёз касаллигининг замонавий босқичда кечиш хусусиятлари, одамларда фенотип ацетилланишнинг тезлигини ва дисэмбриогенез стигмаларни касалликларни кечиш хусусиятлари ва оқибатларини башоратлашдаги ўрни, ҳамда бруцеллёзда полиорган зарарланиш даражасини эрта аниқлашда, ўткир жараённи сурункали ҳолатга ўтишини башоратлашда, даволаш тадбирларини тўғри танлашда ТА га нисбатан АБЛ кўрсаткичининг ўрнини аниқлаш инфектологияда катта аҳамиятга эгаллиги ҳақида маълумотлар баён этилган.

Диссертациянинг **«Текширилган беморларнинг умумий тавсифи ва кўлланилган тадқиқот усуллари»** деб номланган иккинчи бобида тадқиқот дизайни ва тадқиқот материаллари ҳамда усулларининг тавсифи келтирилган. Фойдаланилган тадқиқот усулларининг тўғрилиги ва ҳажмининг етарлиги, тадқиқот гуруҳларини ва уларга мос бўлган қиёсий гуруҳларни шакллантириш тўғрисида маълумотлар берилган. Тадқиқотда фойдаланилган умумклиник, лаборатор, инструментал, серологик, ва статистик усуллар баён этилган. Диссертация иши Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликларнинг илмий-амалий маркази

клиникасида 2015 йилнинг январ ойидан 2018 йил октябригача оралиғида бажарилган. Тадқиқотга бруцеллёз ташҳиси тасдиқланган 240 нафар беморлар қамраб олинган. Кузатувдаги беморларнинг 62 (26%) нафарини 5 ёшдан 18 ёшгача бўлган болалар, 178 (74%) нафарини эса 19-79 ёшгача бўлган катталар ташкил этди. Барча беморлар умумий клиник текширувдан ўтказилган, фенотип ацетилланиш турини аниқлаш мақсадида «Норсульфазол» синамасини ўтказилган, жигар, юрак, бўғим, мия ТА ларга нисбатан АБЛ миқдорини аниқланган, дизэмбриогенез стигмаларини Л.Т.Журба таснифи бўйича ўрганилган.

Фенотип ацетилланиш (ФА) Bratton A.C. (1949) усулини С. Пребстинг, И.П. Гаврилов (1977) модификацияси бўйича ўтказилди. Синама-препарати сифатида Сульфатиазолдан (Norsulfazolum 0,25 г таблетка) фойдаланилди. Тадқиқотнинг предмети сифатида пешоб олиниб, ацетилланган ва ацетилланмаган норсульфазол умумий препарат миқдорига нисбатан аниқланди ва ацетилланиш фаоллиги фоизда баҳоланилди. 50% дан паст кўрсаткич секин фенотип ацетилланиш (СФА), 50% ва ундан юқориси тез фенотип ацетилланиш (ТФА) деб баҳоланди (Усманова Л.П. ва бошқалар., 1996). Турли хил тўқима аъзоларда деструктив шикастланиш шикастланиш борлигини эрта аниқлаш мақсадида ТА ларига нисбатан махсус сенсбилланган АБЛ миқдорини Гариб Ф.Ю. усули бўйича бевосита розетка ҳосил қилиш реакциясидан фойдаланилди. Тадқиқот натижаларини статистик таҳлил учун «Windows XP», «Excell», «Statistica» дастур таъминотларидан фойдаланилди. Олинган маълумотлар мутлоқ катталиклар ва фоиз кўрсаткичларни баён этиш билан тақдим этилди.

Диссертациянинг «**Бруцеллёз билан оғриган беморларда касалликни кечиши, оқибатлари ва асоратларини эрта ташхислашда фенотип ацетилланиш тезлигини аниқлашни аҳамияти**» номланган учинчи бобида бруцеллёзнинг клиник кечиш хусусиятлари, оқибатлари беморларни фенотип ацетилланиш тезлигига боғлиқлигини ўрганиш натижалари баён этилган. Кузатувдаги беморларда бруцеллёзнинг клиник шакллари К.Ж.Жалилов (1986 й) таснифи бўйича белгиланди (1-расм).



1-расм. Беморларни бруцеллёзни клиник шакллари бўйича тақсимланиши (%) (n=240)

Болалар ўртасида бруцеллёзнинг ўткир клиник шаклини учраш даражаси катта ёшдаги беморларга нисбатан 9 баробарга юқори бўлди (OR – 8,624; 95%) ишонч интервали (CI): 4,502-16,522) ҳамда Йейтс томонидан тўлдирилган χ^2

мезони бўйича фарқ статистик жиҳатдан ишонарли даражада бўлди ($p < 0,001$). Болалар ва катта ёшдаги беморлар ўртасида бруцеллезнинг ярим ўткир шаклини учраш даражаси ($OR-1,707$; $95\% CI - 0,775-3,759$) ўртасидаги фарқ Фишернинг аниқ мезони бўйича статистик жиҳатдан ишонарли бўлмади ($p > 0,05$). Бруцеллезнинг бирламчи сурункали шаклини ($OR-4,013$; $95\% CI: 0,913-17,639$) учраш даражаси ҳам катта ёшдаги беморлар ва болалар ўртасида статистик жиҳатдан ишонарли бўлмади (Йейтс томонидан тўлдирилган $\chi^2 > 0,05$). Бруцеллезнинг иккиламчи сурункали шаклини учраш ҳолати катта ёшдаги беморларда болаларга нисбатан 6 баробарга юқори бўлди ($OR - 5,510$; $95\% CI: 2,478-12,252$) (Йейтс томонидан тўлдирилган $\chi^2 < 0,001$).

Беморлар касалхонага асосан иситма, терлаш, ваража қилиш, ҳолсизлик, иштаҳа пасайиши, йирик бўғимларда оғриқ шикоятлари билан келишган. Анамнездан беморларнинг $57,1\%$ (137 нафар) да касаллик ўткир бошланган, қолган $42,9\%$ (103 нафар) эса касаллик аста-секин бошланган. Тиббий кўрик вақтида беморларнинг эс-хуши сақланган. Саволларга аниқ жавоб беришган. Беморлар объектив кўригида $96,7\%$ (232 нафар) да тери рангпарлиги, $92,5\%$ (222 нафар) да юқори ҳарорат, $97,5\%$ (234 нафар) да терлаш, $32,1\%$ (77 нафар) да полилимфоаденопатия, $78,7\%$ (189 нафар) да йирик бўғимларнинг яллиғланиши, $27,1\%$ (65 нафар) да спленомегалия, $81,3\%$ (195 нафар) да гепатомегалия, $42,8\%$ (103 нафар) беморларда перефирик асаб толаларнинг яллиғланиши радикулоневрит, ишеорадикулит, полинейропатия, плексит кўринишда, 18% (43 нафар) да депрессия, эйфория кўринишида асаб тизимининг зарарланиши, $23,8\%$ (57 нафар) да дисменорея, аминорея, мастит, бола ташлаш, муддатидан илгари туғиш, сальпингит, орхит, орхоэпидидимит, жинсий ожизлик, бепуштлик кўринишидаги жинсий аъзолар яллиғланиши аниқланган.

Бруцеллезнинг ўткир ва ярим ўткир клиник шакллари билан касалланган катта ёшдаги беморларда касалликнинг оғирлик даражасини белгиловчи мезонларни аниқлаш мақсадида 77 нафар беморларнинг клиник, лаборатория ва ускунали текширув усуллари натижалари таҳлил этилди. Ушбу беморларнинг барчаси иситма, кўп терлаш, ҳолсизлик, бош оғриши, уйку бузилиши каби шикоятлар билан касалхонага келган.

Илмий манбалар таҳлил қилинганда касалликнинг оғирлик даражасини аниқлаш учун бир қатор клиник белгилар ҳисобга олинган бўлиб, улар орасида муҳими тана ҳароратининг кўрсаткичидир. Иситма юқорилигига асосланиб беморларни учта гуруҳга ажратиб ўргандик. Биринчи гуруҳни иситма юқорилиги субфебрил даражада бўлган – 21 нафар беморлар ташкил қилди. Иккинчи гуруҳни фебрил даражадаги – 43 нафар беморлар ҳамда учинчи гуруҳни гектик даражадаги 13 нафар беморлар ташкил қилди.

Иккинчи гуруҳдаги беморларда дақиқага юрак уриш сони ($97,0 \pm 0,46$) биринчи гуруҳга ($89,8 \pm 0,73$) нисбатан Стъюдентнинг t-мезони бўйича статистик ишонарли даражада 1,1 баробарга ($p < 0,0001$), учинчи гуруҳда ($103,5 \pm 0,59$) эса биринчи гуруҳга нисбатан статистик ишонарли равишда ($p < 0,0001$) 1,2 баробарга тезлашди.

Худди шундай ўзгариш қон босими кўрсаткичида ҳам кузатилди, биринчи

гуруҳ беморларида қон босими (артериал қон босими ўртача – $111,7 \pm 1,04$ / веноз қон босими $73,3 \pm 0,9$ мм.симоб уст) иккинчи гуруҳга ($94,5 \pm 0,56$ / $66,7 \pm 0,32$ мм.симоб уст) нисбатан 1,2 баробарга, учинчи гуруҳда эса ($88,3 \pm 0,84$ / $59,8 \pm 0,8$ мм.симоб уст) 1,3 баробарга пасайди. Гуруҳлар ўртасидаги фарқ статистик жиҳатдан ишонарли даражада бўлди ($p < 0,0001$).

Гемоглобин кўрсаткичининг қиймати гуруҳлар ўртасида статистик ишонарли равишда фарқ қилмади (гемоглобин мувофиқ равишда ўртача $111,7 \pm 0,73$; $113,3 \pm 0,63$; $110,7 \pm 0,7$ г/л бўлди) ($p > 0,05$). Лейкоцитлар миқдори эса иккинчи гуруҳда ($2,7 \pm 0,1 \times 10^9$ /л) биринчи гуруҳга ($3,55 \pm 0,16 \times 10^9$ /л) меъёрга нисбатан 1,3 баробарга ($p < 0,0001$), учинчи гуруҳда ($2,18 \pm 0,5 \times 10^9$ /л) 1,6 баробарга статистик ишонарли равишда пасайди ($p < 0,05$). Лимфоцитлар миқдори ҳам иккинчи гуруҳда ($57,7 \pm 0,4\%$) биринчи гуруҳга ($41,3 \pm 0,29\%$) нисбатан 1,4 баробарга ($p < 0,0001$), учинчи гуруҳда ($63,3 \pm 0,54\%$) 1,5 баробарга ($63,3 \pm 0,54$) ошди. Тромбоцит (мувофиқ равишда $268,3 \pm 2,9 \times 10^9$ /л; $283,5 \pm 2,4 \times 10^9$ /л; $288,5 \pm 3,2 \times 10^9$ /л) ва эозинофил (мувофиқ равишда $2,5 \pm 0,47\%$; $2,25 \pm 0,5\%$; $3,5 \pm 0,5\%$) қийматларини гуруҳлар ўртасидаги фарқи статистик ишонарли даражада бўлмади. ЭЧТ кўрсаткичининг қиймати ҳам иккинчи гуруҳда ($22,3 \pm 0,76$ мм/с) биринчи гуруҳга нисбатан ($17,6 \pm 0,8$ мм/с) 1,3 баробарга ($p < 0,0001$), учинчи гуруҳда ($29,9 \pm 0,76$ мм/с) 1,7 баробарга ($p < 0,0001$) ортди.

Гуруҳлар ўртасида қоннинг биокимёвий таҳлили кўрсаткичлари ўрганилганида, умумий билирубин миқдорида статистик ишонарли фарқ аниқланмади ($p > 0,05$) (мувофиқ равишда $7,2 \pm 0,72$ мкмоль/л; $6,7 \pm 0,5$ мкмоль/л; $8,1 \pm 0,43$ мкмоль/л). АЛТ миқдори биринчи гуруҳда меъёр даражасида ($39,0 \pm 0,6$ ХБ/л) иккинчи гуруҳда ($47,3 \pm 0,36$ ХБ/л) 1,2 баробарга, учинчи гуруҳда ($64,3 \pm 0,36$ ХБ/л) 1,6 баробарга ошиши хос бўлди. Худди шундай ўзгариш АСТ (мувофиқ равишда $27,3 \pm 1,04$ ХБ/л; $39,6 \pm 1,1$ ХБ/л; $51,6 \pm 1,1$ ХБ/л) ҳамда умумий оксил қийматида ҳам кузатилди (мувофиқ равишда $73,8 \pm 0,9$ г/л; $58,8 \pm 0,69$ г/л ва $50,3 \pm 0,69$ г/л бўлди).

Беморларда ўтказилган ЭКГ натижалари таҳлиliga кўра, биринчи гуруҳдаги 29,2% (7 нафар) беморларда юракдаги метаболитик ўзгариш белгилари, иккинчи гуруҳдаги 79,2% (38 нафар) беморларда манфий Т тишча ҳамда 87,5% (42 нафар) I даражали атриовентрикуляр тугун ўтказувчанликни сусайиши белгилари, учинчи гуруҳнинг 100,0% беморларида юракдаги метаболитик ўзгариш ва 46,7% (7 нафар) беморларда II даражали, 26,7% (4 нафар) III даражали атриовентрикуляр тугун ўтказувчанликни сусайиши белгилари аниқланди.

Иситма баландлигига, юрак уриши, артериал қон босими, умумий қон анализа, биокимёвий анализ ва ЭКГ асосланиб беморларни учта гуруҳга ажратиб ўргандик ва оғирлик даражасини баҳолаш мезонларини ишлаб чиқдик (1-жадвал).

Бруцеллёзнинг ўткир ва ярим ўткир шаклларида оғирлик даражасини баҳолаш мезонлари

Оғирлик даражаси Кўрсаткич	Енгил	Ўртача оғир	Оғир
Тана ҳарорати	37-38°C	38,1-39°C	39,1-41°C
Пульс (дақиқага зарба)	>90	90 -100	< 100
Артериал қон босими мм.с.у.	< 110	100-90	> 90
Веноз қон босими мм.с.у.	< 70	69-60	> 60
Умумий қон таҳлили Лейкоцитлар $\times 10^9/\text{л}$	N 1 баробарга пасайиши	N 1,5 баробарга пасайиши	N 2 баробарга пасайиши
Лимфоцитлар %	N қиймати	N 1,5 баробарга ортиши	N 2 баробарга ортиши
ЭЧТ мм/с	N қиймати	N 1,3 баробарга ортиши	N 1,7 баробарга ортиши
Қоннинг биокимёвий таҳлили АЛТ ХБ/л	N қиймати	N 1,5 баробарга ортиши	N 2 баробарга ортиши
АСТ ХБ/л	N қиймати	N 1,5 баробарга ортиши	N 2 баробарга ортиши
Умумий оқсил г/л	N қиймати	N 1,5 баробарга ортиши	N 2 баробарга ортиши
ЭКГ	метаболитик ўзгариш	манфий Т тишча ҳамда I даражали атриовентрикуляр тугун ўтказувчанликни сусайиши	II ва III даражали атриовентрикуляр тугун ўтказувчанликни сусайиши

Аниқланган мезонларга асосланиб, бруцеллёзни ўткир ва ярим ўткир шакллари ташхиси тасдиқланган 129 нафар беморларда касалликнинг оғирлик даражаси баҳоланди. Унга кўра, 27,9% (36) - енгил даража, 55,8% (72) - ўрта оғир ҳамда 16,3% (21) - оғир даража баҳоланди.

Тадқиқотнинг асосий вазифаси бруцеллёзнинг клиник кечиш характери, оғирлик даражаси ва оқибатларини фенотип ацетилланишга (ФА) боғлиқлигини ўрганиш бўлган. Шунга кўра, кузатувдаги беморларда ФА турини аниқлаш мақсадида пешобда «Норсульфазол» синамаси касалхонага келган куни ҳамда чиқарилишидан аввал ўтказилди ҳамда натижага асосланиб иккита катта гуруҳга ажратилди.

1-гуруҳни 59,2% (142) нафар тез ацетилланишли беморлар 2-гуруҳни 40,8% (98) нафар секин ацетилланишли беморлар ташкил қилди.

Тез ацетилланишли беморларнинг 64,5%(40) нафарини ҳамда секин ацетилланишнинг 35,5% (22) нафарини болалар ташкил қилди (OR - 1,355: CI; 0,744 - 2,466). Катталар орасида ТФА 57,3% (102), СФА 42,7% (76). Катталар ва болалар ўртасидаги фарқ Фишернинг аниқ мезони бўйича қиёсланганида статистик ишонарли бўлмади ($P>0,05$) (2- жадвал).

2-жадвал

Асосий гуруҳдаги беморларни фенотип ацетилланиш тури бўйича тақсимланиши (n=240) (M±m)

Фенотип ацетилланиш	Жами беморлар n=240		Катта ёшдаги беморлар гуруҳи n=178		Кичик ёшдаги беморлар гуруҳи n=62		p
	мутлоқ рақам	%	мутлоқ рақам	%	мутлоқ рақам	%	
ТФА	142	59,2	102	57,3	40	64,5	>0,05
СФА	98	40,8	76	42,7	22	35,5	

Назорат гуруҳи сифатида биз, 80 нафар ўзбек миллатига оид соғлом кўнгилиларни олдик. 37 нафарини 5 ёшдан 18 ёшгача бўлган болалар, 43 нафари 19 ёшдан 70 ёшгача бўлган катта ёшдаги беморлар ташкил қилди. Ушбу гуруҳ кишиларида мурожат куни ҳамда 14 кундан сўнг ФА турини аниқлаш мақсадида пешобда «Норсульфазол» синамаси ўтказилди. 37 нафар болаларнинг 21 (56,8%) нафарида ФА нинг СФА тури, қолган 16 (43,2%) нафарида ТФА тури аниқланди. Назорат гуруҳидаги катта ёшдаги беморларда эса СФА – 23 (53,8%) ва ТФА – 20 (46,5%) ташкил қилди. Бруцеллез билан оғриган болалар ва соғлом болалар ўртасида фенотип ацетилланиш турини учраш даражаси (OR – 2,386; CI: 1,036 - 5,488) Фишернинг аниқ мезони бўйича қийосланганда статистик ишонарли фарқ аниқланмади (p>0,05). Бруцеллез билан оғриган катта ёшдаги беморлар ва соғлом кишилар ўртасида ТФА ва СФА учраш даражаси Фишернинг аниқ мезони бўйича қийосланганда (OR – 1,543; CI: 0,791 – 3,013) статистик ишонарли фарқ аниқланмади (p>0,05), ўзбек миллатига оид кишиларда ФА нинг ТФА ва СФА турини учраш даражаси 45,0:55,0%, бруцеллез билан оғриган беморларда эса ФА турини учраш даражаси мувофиқ равишда 59,2:40,8% ташкил қилди, аммо Фишернинг аниқ мезони бўйича баҳоланилганда, ушбу фарқ статистик ишонарсиз даражада бўлди (p>0,05) (3-жадвал).

3-жадвал

Назорат гуруҳдаги беморларни фенотип ацетилланиш тури бўйича тақсимланиши (n=80) (M±m)

Фенотип ацетилланиш	Жами n=80		Катта ёшдаги беморлар гуруҳи n=43		Кичик ёшдаги беморлар гуруҳи n=37		p
	мутлоқ рақам	%	мутлоқ рақам	%	мутлоқ рақам	%	
ТФА	36	45	20	46,5	16	43,2	>0,05
СФА	44	55	23	53,5	21	56,8	

Тадқиқотимиздаги бруцеллез билан касалланган беморлар ўртасида ФА нинг ТФА турини учраш имконияти соғлом кишиларга нисбатан 2 баробар юқори (OR: 1,77; 95% CI: 1,063-2,950), аммо Фишернинг аниқ мезони бўйича

баҳоланилганда, ушбу фарқ статистик ишонарсиз даражада бўлди ($p > 0,05$) (4-жадвал).

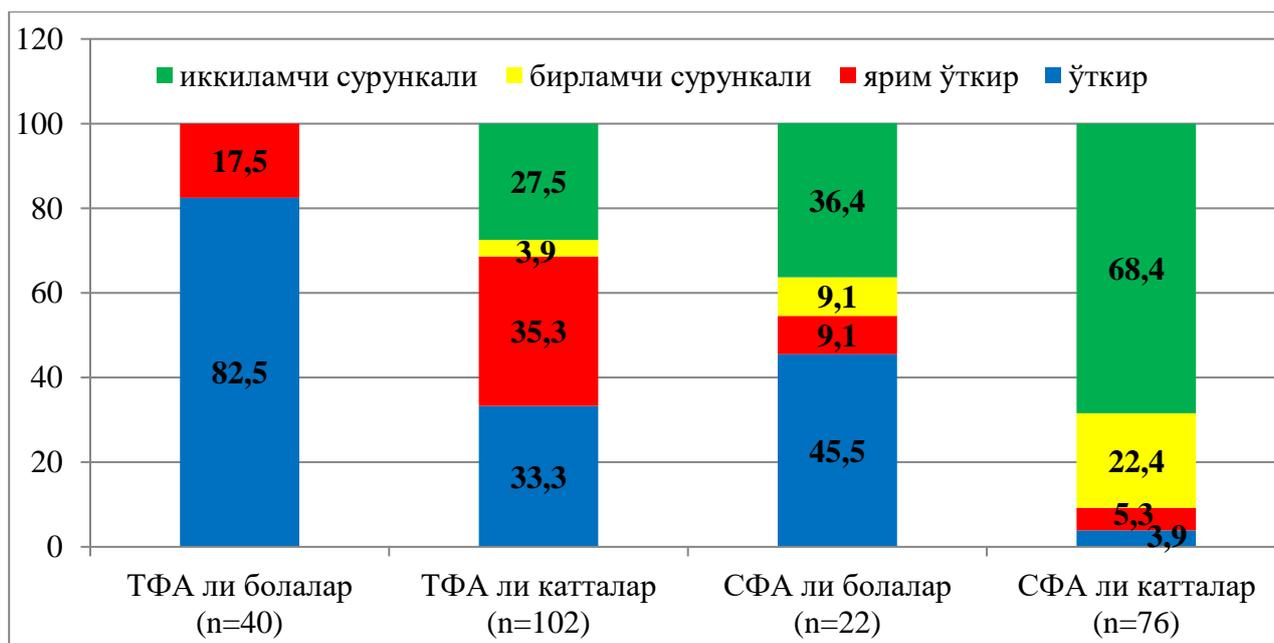
4-жадвал

Асосий ва назорат гуруҳдаги беморларни фенотип ацетилланиш тури бўйича тақсимланиши

Фенотип ацетилланиш	Асосий гуруҳ n=240		Назорат гуруҳи n=80		p
	мутлоқ рақам	%	мутлоқ рақам	%	
ТФА	142	59,2	36	45,0	>0,05
СФА	98	40,8	44	55,0	

(OR-1,77; 95% CI: 1,063-2,950).

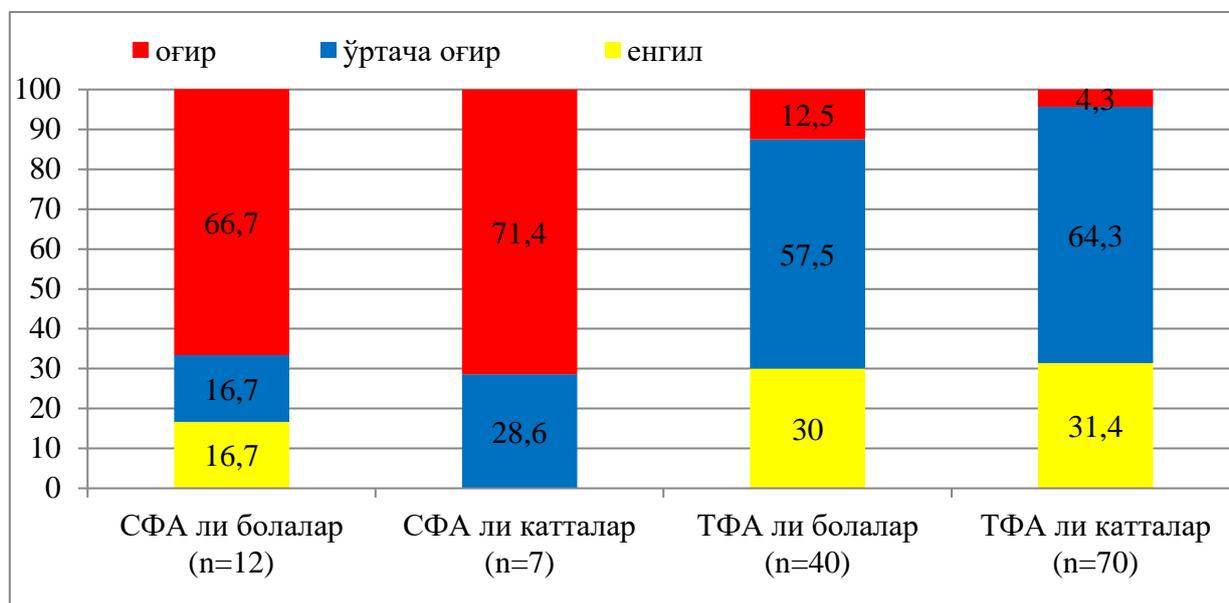
Олинган маълумотларга асосланиб айтиш мумкинки, ацетилланиш тезлиги билан бруцеллэзнинг турли хил клиник шакллари ўртасида боғлиқлик мавжуд бўлиб, ФА нинг тез турига касалликнинг ўткир кечиши, секин турига эса сурункали, айниқса иккиламчи сурункали шаклда кечиш кўпроқ хос (2-расм).



2-расм. Кузатувдаги беморларни фенотип ацетилланиш турга кўра бруцеллэз клиник шаклига тақсимланишини (%) (n=240)

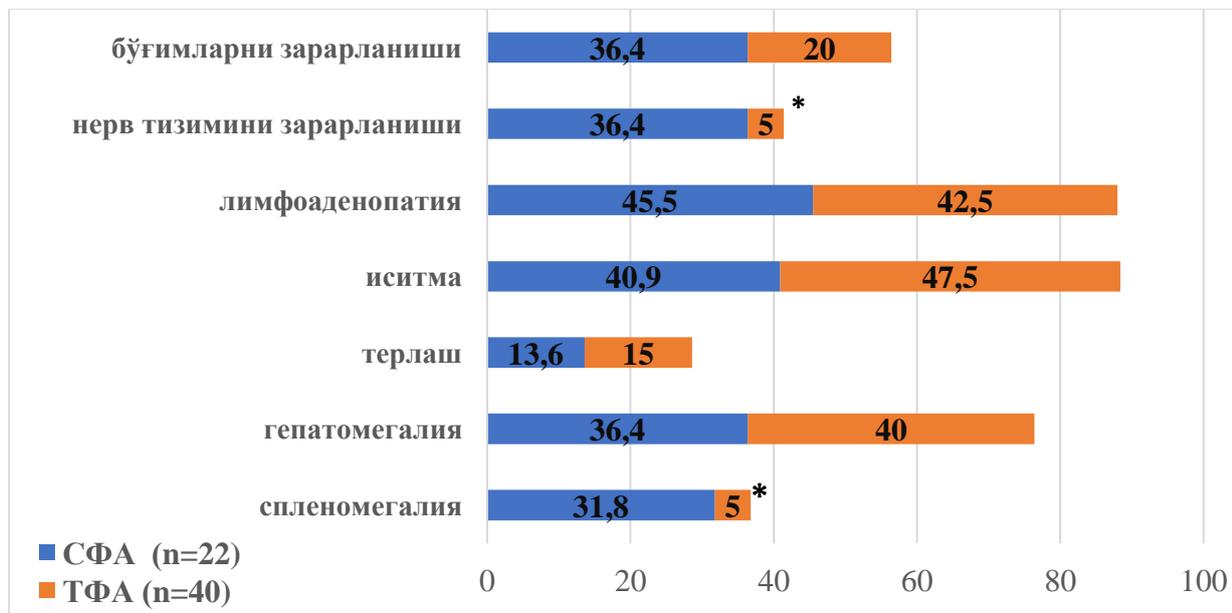
Тадқиқотнинг кейинги босқичида биз, бруцеллэз ўткир шаклини оғирлик даражасини ФА турига боғлиқлигини ўргандик. Болалар ва катталар ўртасида бруцеллэзнинг энгил шаклини учраш даражаси ўртасидаги фарқ (OR: 1,086; 95% CI: 0,494-2,386) Фишернинг аниқ мезони бўйича статистик жиҳатдан ишонарсиз бўлди ($p > 0,05$). Касалликнинг ўртача оғир шаклини учраш даражаси катталар ва болалар ўртасида (OR- 1,692; 95% CI: 0,831-3,445) ҳам статистик ишонарли

даражада фарқ қилмади ($p>0,05$). Бруцеллэзнинг оғир шакли болаларда катталарга нисбатан 2 баробарга кўп учради (OR: 2,875; 95% CI: 1,096-7,591), аммо гуруҳлар ўртасидаги фарқ статистик жиҳатдан ишонарли бўлмади ($p>0,05$) (3-расм).



3- расм. Кузатувдаги беморларни бруцеллэзни оғирлик даражасини ҳисобга олган ҳолда фенотип ацетилланиш тезлигига кўра тақсимланишини (%) (n=129)

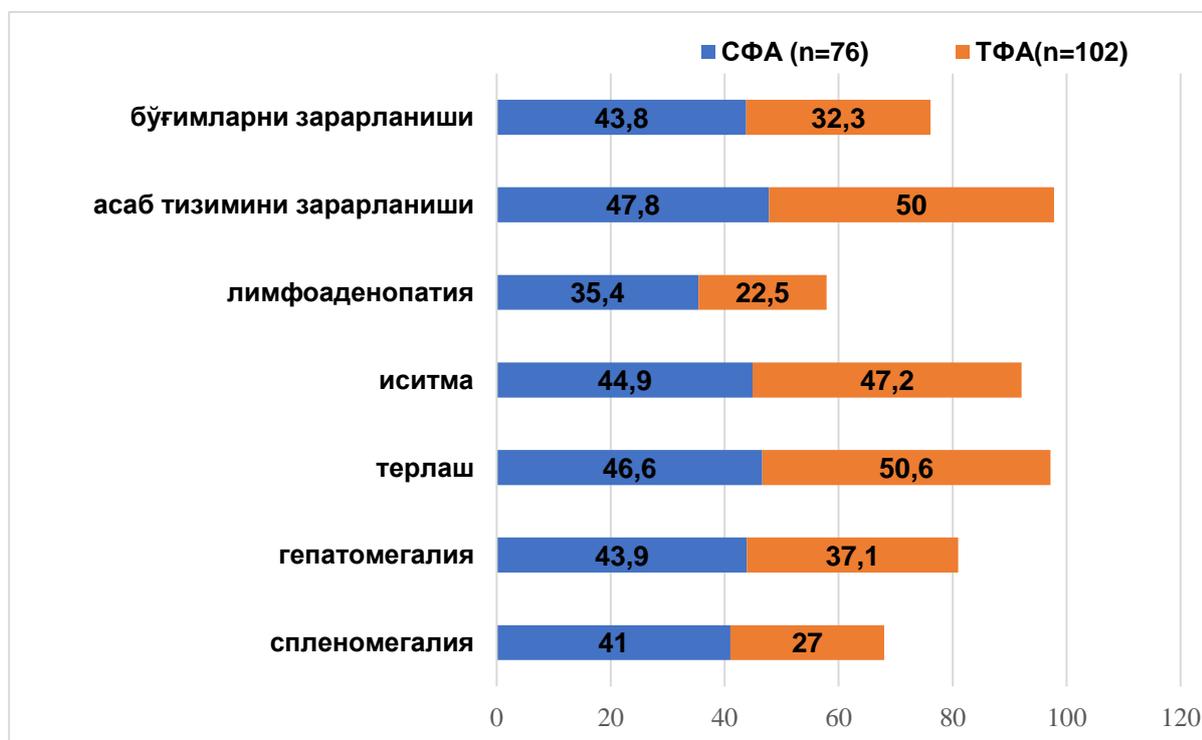
Тадқиқотда биз, бруцеллэзнинг асосий клиник белгиларини учраш даражасини ФА турига боғлиқ равишда ўргандик (4-расм).



Изоҳ: *- фарқлар статистик аҳамиятли ($p<0,05$)

4-расм. Болаларда касаллик клиник белгилари учраш даражасини ФА турига боғлиқлиги (%) (n=62)

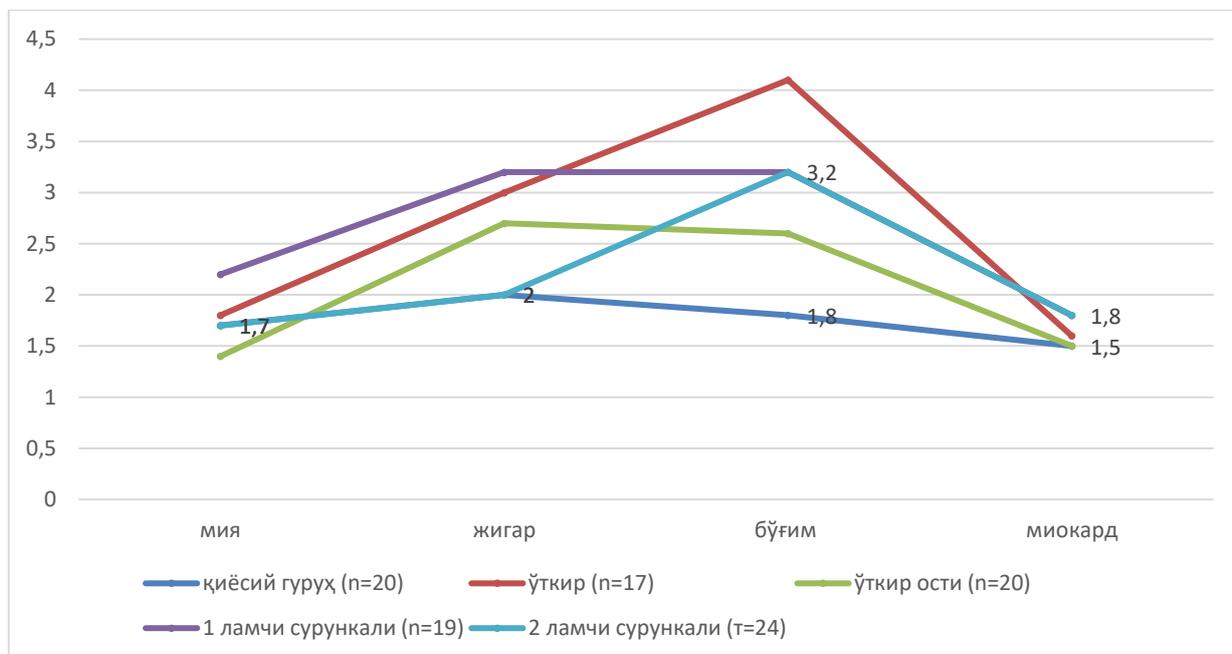
Болаларда СФА да асаб тизимини зарарланиши ($p < 0,05$) ва спленомегалия ($p < 0,05$) кўпроқ кузатилди. Катталарда бруцеллёзнинг асосий клиник белгиларини учраш даражаси ФА турига боғлиқ бўлмади (5-расм).



5-расм. Катталарда касаллик клиник белгилари учраш даражасини ФА турига боғлиқлиги (%) (n=178)

Бруцеллёз билан касалланган беморларда фенотип ацетилланиш турини дизэмбриогенез стигмалари учраш даражасига боғлиқ равишда ўрганилганда, стигмаларнинг учраш сони бўйича СФА ли беморларда статистик ишонарли даражада ТФА га нисбатан кўп бўлди ($p < 0,0001$). СФА ли кишиларнинг катта қисми астеник тана тузилишига эга, бўйи баланд, бўйни узун, калла суяги долихоцефалик, энса суяги текисланган, шалпанг кулоқ ҳамда 5 дан ортик стигмалар мавжуд. ТФА ли кишилар – нормастеник тана тузилишига эга, калла суяги думалоқ, кулоқлари ўртача катталикда, бўйни калта, кўкрак қафаси симметрик шаклдалиги аниқланди.

Диссертациянинг «**Бруцеллёзни даволашда шахсий ёндашувнинг самарадорлигини баҳолаш**» номли тўртинчи бобида турли хил ацетиллятор фаоллигига эга бруцеллёз билан оғриган беморларда бўғим, миокард, жигар ва мия ТА нисбатан АБЛ кўрсаткичи динамикаси ўрганилди. Бунинг учун 80 нафар кузатувдаги катта ёшдаги беморларда динамикада (касалхонага келган куни, касалхонадан чиқишдан аввал, касалхонадан чиққанидан кейин 3 ойда, 6 ойдан кейин) бўғим, миокард, жигар ва мия ТА нисбатан АБЛ кўрсаткичи қон зардобиди аниқланди. Қиёсий гуруҳ сифатида 20 нафар соғлом кишиларнинг қийматлари олинди (6-расм).

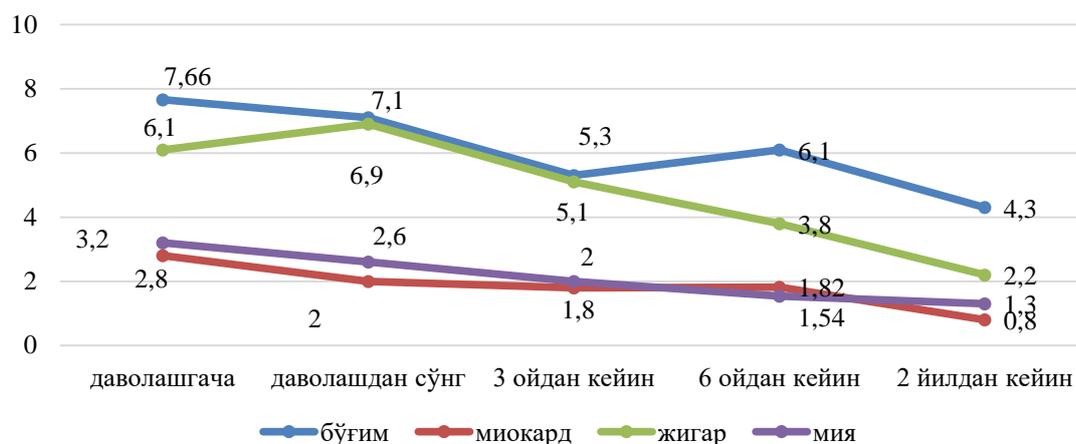


6-расм. Кузатувдаги беморларда бруцеллёзнинг клиник шаклларига боғлиқ равишда ТА га нисбатан АБЛ қиймати (индукция индекси - ↑ИИ) (n=100)

6-расмда келтирилганидек, бруцеллёзни ўткир шаклида юрак, жигар ва мия томонидан шикоятлар бўлмаслигига қарамасдан ушбу тўқималарда яллиғланиш жараёни кузатилади. Бруцеллёзнинг ярим ўткир шакли билан касалланган беморларда ҳам юрак томонидан шикоятлар бўлмаслигига қарамасдан, миокард ТА га нисбатан АБЛ қиймати ўртача $2,2 \pm 0,69\%$, $\uparrow\text{ИИ} = \uparrow 1,5$ ташкил қилди. Бруцеллёзни ўткир ва ярим ўткир шаклининг қийматлари ўзаро солиштирилганида маълум бўлдики, гуруҳлар ўртасида жигар ($>0,05$), мия ($>0,05$) ва миокард ($>0,05$) ТА га нисбатан АБЛ қийматлари ўртасидаги фарқ статистик жиҳатдан ишонарли бўлмади, аммо бўғимдаги яллиғланиш бруцеллёзни ўткир шаклида статистик ишонарли даражада юқори бўлди ($p < 0,0001$).

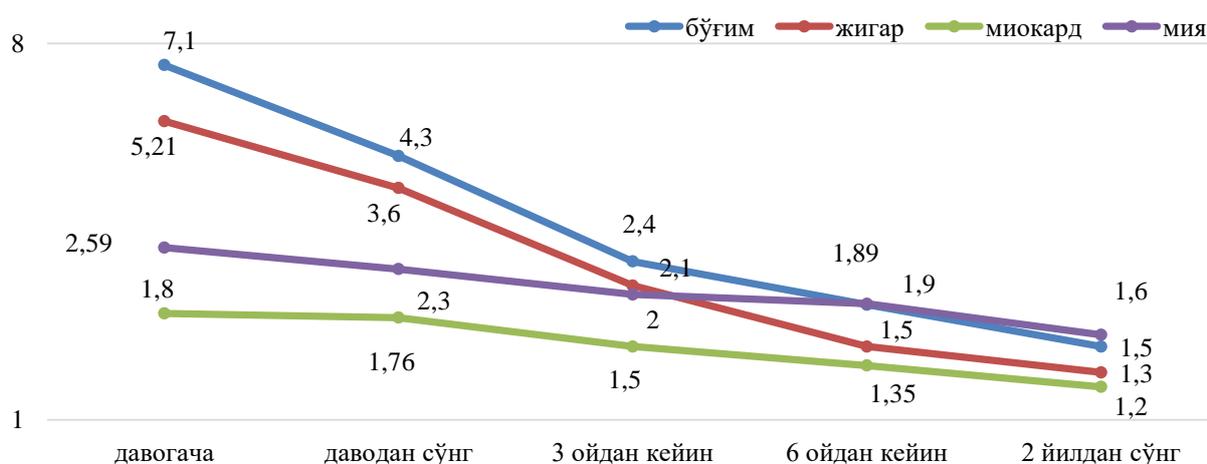
Бруцеллёзнинг бирламчи сурункали шакли ташхисланган беморларда ўрганилаётган кўрсаткичнинг энг юқори қиймати жигар тўқимасига нисбатан бўлди. Бирламчи сурункали ва ўткир жараёнда олинган қийматлар ўзаро солиштирилганида маълум бўлдики, гуруҳлар ўртасида жигар ($p > 0,05$), мия ($p > 0,05$) ва миокард ($p > 0,05$) ТА га нисбатан АБЛ қийматлари ўртасида статистик ишонарли фарқ кузатилмади, аммо бўғим ТА га нисбатан АБЛ қиймати бруцеллёзни ўткир шакли билан касалланган беморларда бирламчи сурункали билан оғриган беморларга нисбатан статистик ишонарли равишда юқори бўлди ($p < 0,0001$). Бруцеллёзнинг иккиламчи сурункали шакли билан касалланган беморларда ҳам ТА га нисбатан АБЛ қиймати таҳлил этилганида қуйидагилар аниқланди, энг юқори қиймат бўғим – $8,1 \pm 0,08\%$ ($\uparrow\text{ИИ} = \uparrow 4,5$) бўлди. Ушбу олинган қийматлар бруцеллёзни ўткир шакли билан касалланган беморлар қиймати билан солиштирилганида, гуруҳлар ўртасида мия ($p > 0,05$), жигар ($p > 0,05$) ва миокард ($p > 0,05$) ТА га нисбатан АБЛ қийматларида статистик ишонарли фарқ кузатилмади. Бўғим ТА га нисбатан АБЛ

иккиламчи сурункали шакл билан касалланган беморларда статистик ишонarli равишда юкори бўлди ($p < 0,0001$).



7-расм. Бруцеллёзни ўткир шакли билан оғриган СФА беморларда ТАга нисбатан АБЛ кўрсаткичи қийматининг динамикаси(%) (n=3)

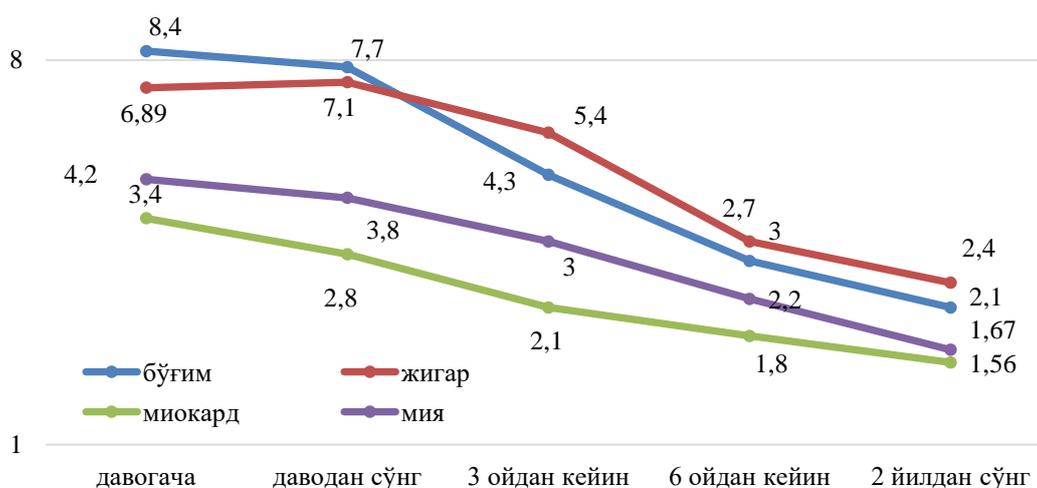
Бруцеллёзни ўткир шакли билан оғриган СФА ли беморларда ўтказилган этиологик даводан сўнг бўғим тўқима антигенларга нисбатан АБЛ кўрсаткичи қиймати динамикада сезиларсиз равишда (7,1%) пасайди, 3 ойдан кейин кўрсаткич қиймати 5,3% бўлди, аммо 6 ойдан сўнг қийматни 6,1% га кўтарилиши ва 2 йил ўтганда кўрсаткич юкори сақланди (4,3%). Ушбу беморларда жигар ТА га нисбатан АБЛ қиймати ўтказилган антибактериал даводан сўнг 1,1 баробарга кўтарилди (7,1%), кейин динамикада аста-секин пасайди (6 ойдан сўнг бошланғич қийматга нисбатан 1,6 баробарга пасайди), аммо меъёр даражасигача етмади. Мия ТА га нисбатан АБЛ қиймати даволашдан кейинги 3ойга келиб, миокард ТА га нисбатан АБЛ эса даволашдан кейин меъёр даражасигача пасайди (7-расм).



8-расм. Бруцеллёзни ўткир шакли билан оғриган ТФА беморларда АБЛ кўрсаткичи қийматининг динамикаси (%) (n=14)

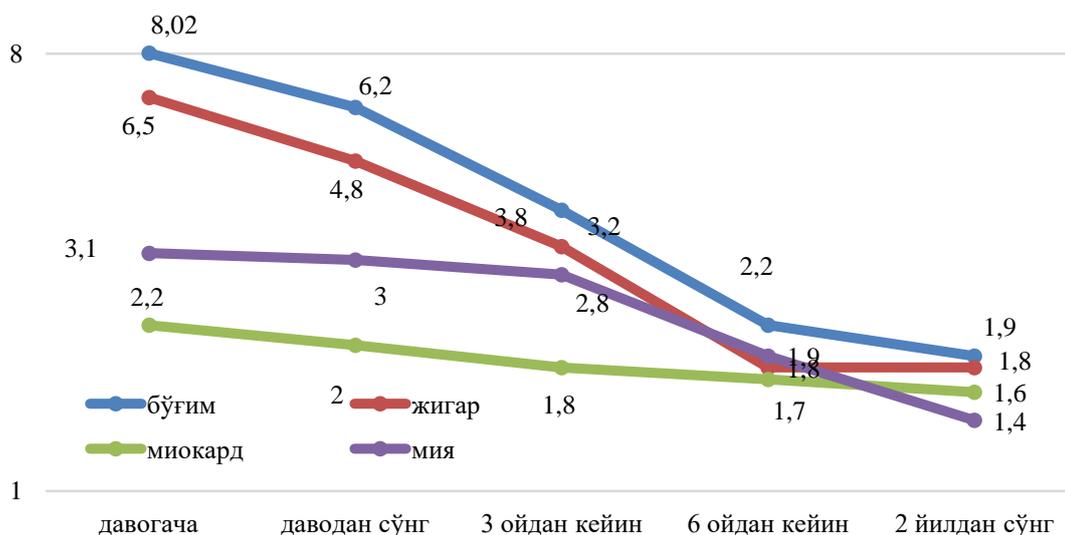
Бруцеллёзни ўткир шакли билан оғриган ТФА ли беморларда АБЛ кўрсаткичи бўғим, жигар, миокард, мия ТА га нисбатан динамикада пасайиши

кузатилди, даволашдан кейинги 3 ойга келиб барча кўрсаткичлар меъёрнинг юқори даражасига, 6 ойдан кейин соғлом кишилар қийматига етди (8-расм).



9-расм. Бруцеллёз иккилами сурункали клиник шакли кузатилган СФА беморларда ТА га нисбатан АБЛ кўрсаткичи қийматининг динамикаси (%) (n=18)

Бруцеллёз иккилами сурункали клиник шакли кузатилган СФА беморларда бўғим ТА га нисбатан АБЛ қиймати даволашдан сўнг пасайиб борди, аммо 2 йилдан кейин ҳам меъёр қийматигача пасаймади. Жигар ТА га нисбатан АБЛ қиймати эса даволашдан кейин аксинча 1,0 баробарга кўтарилди, кейин аста-секин пасайиб борди, 6 ойга келиб ўртача 3,0% ни ташкил қилди. Мия ТА га нисбатан АБЛ қиймати 6 ойга келиб, миокард ТА га нисбатан АБЛ эса 3 ойга келиб меъёрнинг юқорига қийматигача пасайди (9-расм).



10-расм. Бруцеллёз иккиламчи сурункали клиник шакли кузатилган ТФА беморларда ТА га нисбатан АБЛ кўрсаткичи қийматининг динамикаси (%) (n=6)

ТФА бруцеллёз иккиламчи сурункали шакли билан касалланган беморларда бўғим ТА га нисбатан АБЛ қиймати ўтказилган этиологик

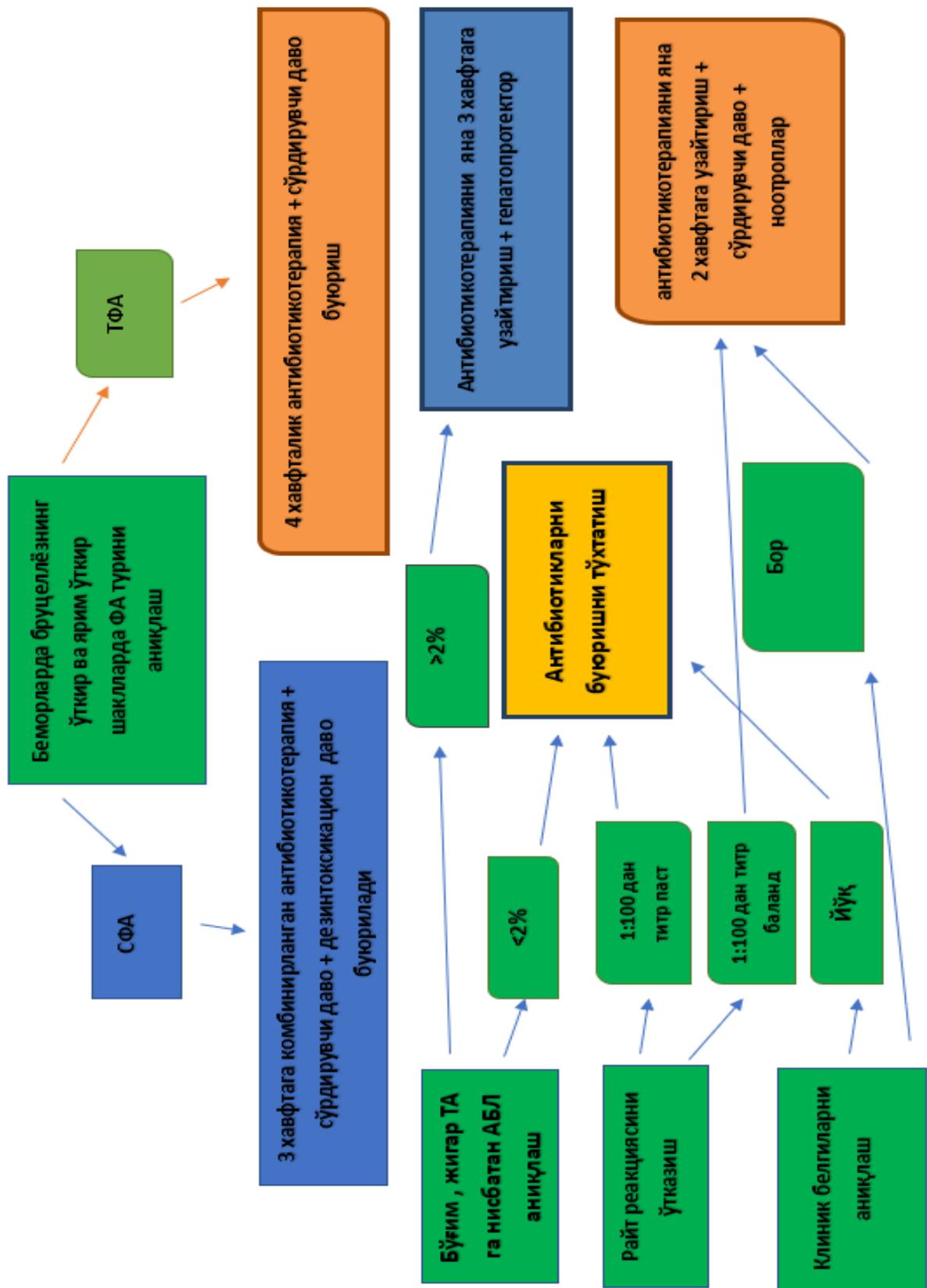
даводан сўнг динамикада аста-секин пасайиб борди ҳамда 6 ойдан кейин меъёрнинг энг юқори қийматига етди. Худди шундай ижобий динамика жигар ТА га нисбатан АБЛ да ҳам кузатилди. ТФА ли иккиламчи сурункали бруцеллёз билан оғриган беморларда мия ТА га нисбатан АБЛ қиймати 6 ойга келиб, миокард ТА га нисбатан АБЛ даволашдан кейин меъёр қийматига пасайиши кузатилди (10-расм).

Бруцеллёзни ўткир шакллари билан касалланган СФА ли 13 нафар беморларда катамнестик назоратнинг 6 ойига келиб иситма, бўғимларда шиш, кўп терлаш каби шикоятлар билан касалхонага ётқизилди ҳамда ўтказилган лаборатор текширув натижаларига асосланиб, ушбу беморларда иккиламчи сурункали бруцеллёз ташхиси қўйилди.

Иккиламчи сурункали бруцеллёз билан оғриган ТФА ли беморларда даволашдан кейинги 6 ойлик кузатув давомида доимий равишда бош оғриши, жаҳлдорлик ёки инжиқлик, уйқусизлик каби шикоятлар безовта қилиб келди.

Бунга кўра, касалхонага келган беморда фенотип ацетилланиш тури аниқланади, уни ўтказиш имкони бўлмаса, беморда дисэмбриогенез стигмалари ўрганилади. Астеник тана тузилишига эга, бўйи баланд, қулоқлари шалпанг қулоқ бўлган ҳамда 5 тадан кўп стигмалари бўлган одамларда СФА тури ташхисланади. Бруцеллёзни ўткир шакли билан оғриган СФАли беморларда ўткир инфекцион жараённи сурункалига ўтиши юқорилиги эътиборга олинди, 3 ҳавфтага антибиотекотерапия+ гепатопротектор + дезинтоксикацион терапия билан комплекс равишда буюрилади. Бруцеллёз ўткир шакли билан оғриган СФА ли беморларда бўғим ва жигар ТА га нисбатан АБЛ миқдори меъёрий кўрсаткичи 2% дан баланд бўлса, ҳамда Райта 1:100дан юқори бўлиб, беморни шикоятлари бўлса антибиотекотерапия яна 3 ҳавфта буюрилиб, бемор назорат қилинади. Сурункали бруцеллёз билан оғриган СФА ли беморларда бўғим ва жигар ТА га нисбатан АБЛ миқдори ўрганилади. Агар меъёрий кўрсаткичи 2% дан паст бўлса, антибиотекотерапия буюрилмайди, бемор назорат қилинади. Агар, ТА га нисбатан АБЛ меъёрий кўрсаткичи 2% дан юқори бўлса, 10кунга антибиотекотерапия гепатопротектор билан бирга буюрилади, сўнгра яна ТА га нисбатан АБЛ миқдори ўрганилади, агар меъёрий кўрсаткичи 2% дан юқори бўлса, антибиотекотерапия яна 5 кунга чўзилади, агар 2% дан паст бўлса, этиологик даво тўхтатилади. ТФА тури аниқланган бруцеллёзни ўткир клиник шаклли беморларда мия, бўғим ТА га нисбатан АБЛ қиймати ўрганилади, меъёрий кўрсаткичи 2% дан паст бўлса, 4 ҳафтага антибиотекотерапия+сўрдирувчи дори воситалари буюрилади, сўнгра кўрсаткич қиймати 2% дан камайса, этиологик даво тўхтатилади.

Юқоридаги қонуниятларга асосланган ҳолда, биз томондан ўткир жараённи сурункали жараёнга ўтишини эрта башоратлаш ҳамда ўтказилган антибактериал даво самарадорлигини баҳолаш мақсадида алгоритм ишлаб чиқилди (11-расм).



II-расм. Бруцеллёзни ўткир шакллари билан касалланган беморларда даволашни олиб бориш алгоритми.

ХУЛОСАЛАР

«Беморларда баъзи генотипик ва фенотипик хусусиятларни ҳисобга олган ҳолда бруцеллэзнинг клиник кечиши» мавзусидаги илмий иш натижаларига кўра қуйидаги хулосалар қилинди:

1. Бруцеллэз билан оғриган беморларда касалликнинг клиник кечиши, оқибатлари ва асоратлари фенотип ацетилланиш билан чамбарчас боғлиқлиги аниқланди: тез ацетилаторларда касалликнинг ўткир шакллари устунлик қилади - 77,5% ҳолларда (110 бемор), енгил даражада (31,4%) ва ўрта оғир (64,3%) оғирлик даражада кечади, секин фенотипи ацетилланишли беморларда бруцеллэз сурункали шакллари (80,6% - 76 беморларда) ривожланиш эҳтимоли юқори бўлиб, касалликнинг оғир даражада кечиши (68,4%) кузатилади.

2. Болаларда бруцеллэз касаллиги асосан ўткир ва ярим ўткир шаклларда кечиб (52 бемор - 83,9%), иситма, лимфоаденопатия, гепатомегалия ва бўғимларнинг шикастланиш белгиларининг устунлиги, катталарда эса сурункали кечиш кўпроқ шаклланиб (100 бемор - 56,2%) асаб тизимининг шикастланиши ва спленомегалия белгилари кузатилади.

3. Бруцеллэзни қандай клиник шаклида кечишидан қатъий назар, бўғимлар, жигар, миокард, мия тўқималарида яллиғланиш кузатилади ва шу аъзолар организмнинг эндоген интоксикациясига сабаб бўлиб, кўпроқ бруцеллэзни иккиламчи сурункали шаклда яққол намоён бўлади. Яллиғланиш жараёни даражасини динамикада кузатувини деструкция учраган тўқима антигенларига антиген боғловчи лимфоцитлар даражасини аниқлаш эрта башоратловчи усул сифатида тасдиқланган.

4. ТФА одамларда тана тузилиши нормостеник, калла суягининг думалок шаклда, қулоқларни ўртача катталиқда, бўйни калта, кўкрак қафаси симметрик, СФА одамларни аксарияти эса астеник тана тузилишда, баланд бўйли, бўйни узун, калла суяги долихоцефалик шаклда, энса суяги текисланган, шалпанг қулоқлик, ясси товонлик ҳамда 5 тадан кўп дисэмбриогенез стигмалари учраши статистик ишонарли равишда юқори ($P < 0,01-0,0001$).

5. Бруцеллэз билан касалланган беморларни даволашда организмнинг фенотип ацетилланиш турини аниқлаш орқали ҳар бир шахсга алоҳида ёндашиш, касалликнинг клиник кечиш хусусиятлари, асоратлари ва оқибатларини олдиндан башоратлаш, даволашни оптималлаштириш ёрдамида ҳар бир бемор учун кетадиган сарф харажатни 4,0 миллион сўмгача тежаш имконини беради, ҳамда ишлаб чиқилган мезонлар ва даволашни олиб бориш алгоритми эса тиббий ёрдам сифатини ошириш, катталар ва болаларда бруцеллэз билан касалланиш юқини камайтириш ва уларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга хизмат қилади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ
АКАДЕМИИ, РЕСПУБЛИКАНСКОМ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ
ЭПИДЕМИОЛОГИИ, МИКРОБИОЛОГИИ, ИНФЕКЦИОННЫХ И
ПАЗИТАРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

**ЦЕНТР РАЗВИТИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ КВАЛИФИКАЦИИ
МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ**

КАДИРОВА НАРГИЗА ЭРКИНОВНА

**КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ БРУЦЕЛЛЁЗА С УЧЁТОМ НЕКОТОРЫХ
ГЕНОТИПИЧЕСКИХ И ФЕНОТИПИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ У
БОЛЬНЫХ**

14.00.10 – Инфекционные болезни

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

ТАШКЕНТ – 2022

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №B2019.2.PhD/Tib903

Диссертация выполнена в центре развития профессиональной квалификации медицинских работников

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tma.uz) и Информационно-образовательного портала «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Научный руководитель: **Ибадова Гульнара Алиевна**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Худайкулова Гульнара Каримовна**
доктор медицинских наук, доцент

Камилов Фарход Хайдарович
доктор медицинских наук, доцент

Ведущая организация: **Бухарский государственный медицинский институт**

Защита диссертации состоится «___» _____ 2022 года в _____ часов на заседании Научного совета DSc04/30.12.2019.Tib.30.01 при Ташкентской медицинской академии, Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний
(Адрес 100133, г.Ташкент, Учтепинский район, ул. Заковат 2. Тел/факс: (+99871)243-36-05.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирован за №___). (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби 2. Тел/факс: (+99878) 150-78-14.

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

Л.Н. Туйчиев
Председатель Научного совета по присуждению
ученых степеней, доктор медицинских наук,
профессор

Н.У. Таджиева
Ученый секретарь Научного совета по
присуждению ученых степеней, доктор
медицинских наук, доцент

Б.М.Таджиев
Председатель научного семинара при научном
совете по присуждению ученых степеней,
доктор медицинских наук, доцент

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии(PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Бруцеллез является актуальной проблемой в области здравоохранения и ветеринарии во всем мире. По последним данным ВОЗ, «...ежегодно в мире регистрируется полмиллиона новых случаев бруцеллеза»¹. Неблагополучными по бруцеллезу регионами являются страны Центральной Азии, Ближнего Востока, Южной Америки, Восточной Азии и Африки. В частности, показатель заболеваемости на 100 000 населения в Казахстане составил 10,0, а в Кыргызстане - 20,5-25,0. В некоторых регионах Таджикистана в 2000-2014 гг. зарегистрировано более тысячи случаев бруцеллеза. В связи с этим показатель заболеваемости в Республике Узбекистан в 2001-2017 гг. «...составлял 1,8-2,8 на 100 000 населения»². Актуальность данной проблемы определяется необходимостью совершенствования ранней диагностики острых форм бруцеллеза.

В мире проводится ряд научных исследований с целью достижения высокой эффективности мероприятий, направленных на повышение качества медицинских услуг, оказываемых больным бруцеллезом. В связи с этим необходимо оценивать восприимчивость человека к заболеванию, выявлять критерии ранней диагностики, повышать эффективность лечения, предотвращать развитие осложнений болезни. Этому способствует определение скорости N-ацетилирования как фенотипического маркера в вероятности развития побочных действий лекарственных средств, а также прогнозирования характера клинического течения бруцеллеза у больных путем определения частоты встречаемости стигм дизэмбриогенеза и фенотипа ацетилирования, которые могут быть использованы и как критерии, прогнозирующие исходы и развитие осложнений бруцеллеза.

В нашей стране проводится большая работа по реорганизации системы здравоохранения, совершенствованию методов ранней диагностики, особое внимание уделяется профилактике инфекционных и неинфекционных заболеваний. В настоящее время решаются такие задачи, как «...повышение эффективности, качества и популярности медицинской помощи, оказываемой населению в нашей стране, а также формирование системы медицинской стандартизации, внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения, поддержка здорового образа жизни и профилактики заболеваний»³. Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан №УП-60 29 января 2022 года «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы»; в Постановлениях Президента Республики

¹ Субрегиональный семинар МЭБ/ВОЗ по зоонозным заболеваниям для стран Центральной Азии и Закавказья Астана, Казахстан, 15-16 ноября 2018 г.

² Шарапов Б и др. Клиническое практическое руководство по бруцеллёзу. Ташкент- Baktriapress - 2018. - 214с.

³ Указ Президента Республики Узбекистан, от 07.12.2018 г. № УП-5590« О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы Здравоохранения Республики Узбекистан».

Узбекистан №ПП-4891 от 12 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике и №ПП-215 «О дополнительных мерах по приближению к населению первичной медико-санитарной помощи и повышению эффективности медицинских услуг», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в сфере медицины

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан по разделу VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. В последние годы в связи с тем, что острая клиническая форма бруцеллеза часто протекает со слабовыраженной, легкой клинической симптоматикой, поздняя диагностика и низкая эффективность этиологического лечения привели к росту заболеваемости хроническими формами болезни (Yang H., Zhang S., Wang T., Zhao Ch. et al., 2020; Jindan R.A., 2021). Процессы N-ацетилирования в организме позволяют прогнозировать исход заболеваний в медицине, переход из острой формы в хроническую. Процесс N-ацетилирования протекает преимущественно в системе мононуклеарных фагоцитов, клеток Купфера печени, макрофагов селезенки, кишечных лимфатических узлов, причем процесс N-ацетилирования не зависит от возраста и пола (Кравченко И.Э. и соавт., 2013; Нугбиенью Л.К., 2017). Все процессы, протекающие в организме с медленным ацетилированием, имеют тенденцию к замедлению, соответственно, из-за недостаточной детоксикации лекарственных средств у медленных ацетиляторов промежуточные продукты накапливаются в организме и оказывают токсическое действие на него (Орлова С.Н., Рыбкин Н.С., 2018; Журавский С. Г. и соавт., 2004). Воспалительный процесс характеризуется медленным развитием, тяжелыми, осложненными формами заболевания, высокой частотой хронизации процесса (Li H., Wang C., 2021; Дьяченко С.В., 2003). Большое значение в прогнозировании тяжести заболеваний, последствий завершения и развития осложнений имеют стигмы дисэмбриогенеза (Козловский А.А., 2016; Волынкина А.И. и соавт., 2016; Kosuke Izumi, 2016). Наличие у человека имеется более 5 стигм, может свидетельствовать о нарушении психического и физического развития. Однако для подтверждения диагноза необходимы дополнительные методы исследования: ЭХО-кардиография, УТТ желчевыводящих путей, почек и т.п. (Румянцева Г.Н., 2005). Было установлено, что у лиц с медленным фенотипом ацетилирования (МФА) чаще встречается астеническое строение тела, высокий рост, большие лапоухие уши, плоскостопие (Ибадова Г.А. и соавт., 2011).

Использование фенотипа ацетилирования и стигм дизэмбриогенеза в

прогнозировании перехода бруцеллеза в хронизацию в Узбекистане ранее не изучалось. В Республике Узбекистан в 2013 г. у больных острым и хроническим бруцеллезом изучали функциональное состояние мононуклеарных фагоцитов в стадии субкомпенсации заболевания, что позволяет прогнозировать окончание заболевания с неблагоприятным исходом (Ахмедов Д. Р. и соавт., 2013; Миррахимова Н.М., 2019). Однако в этих исследованиях не изучалось значение фенотипа ацетилирования и стигм дисгебриогенеза в прогнозировании исхода бруцеллеза. В связи с изложенным целесообразно проводить научные исследования по оценке течения, осложнений и последствий бруцеллеза с учетом некоторых генотипических и фенотипических особенностей у больных бруцеллезом.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом НИР Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников в рамках практического проекта шифр 001619 по теме «Ранняя диагностика бруцеллеза» (2015-2018 гг.).

Цель исследования: оценить характер клинического течения и исходов бруцеллеза у больных с учетом некоторых их генотипических и фенотипических особенностей.

Задачи исследования:

изучить характер и особенности клинического течения, осложнений и исходов бруцеллеза у взрослых и детей с учетом фенотипа ацетилирования;

определить взаимосвязь уровня АСЛ (антигенсвязывающих лимфоцитов) к тканевым антигенам (ТА) печени, мозга, суставов, сердца у больных бруцеллезом с фенотипом ацетилирования;

установить частоту и разновидности стигм дизэмбриогенеза у пациентов с различными формами бруцеллеза и оценить их взаимосвязь с типом ацетилирования;

сопоставить результаты персонифицированного подхода к терапии бруцеллеза методом определения фенотипа ацетилирования у больных со стандартным подходом к терапии и оценить экономическую эффективность персонифицированного подхода при лечении бруцеллеза;

разработка критериев тяжести и алгоритма лечения для прогнозирования течения, последствий и осложнений бруцеллеза с учетом генотипических и фенотипических особенностей больных.

Объект исследования. 240 больных в возрасте от 5 до 79 лет с подтвержденным диагнозом острая, подострая, вторичная и первично-хроническая формы бруцеллеза, находившихся на лечении в клинике Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных болезней.

Предмет исследования: венозная кровь, сыворотка крови, моча больных.

Методы исследования. В качестве методов исследования для решения поставленных задач и достижения цели использовались общеклинические лабораторные (общий анализ крови, анализ мочи), биохимические (билирубин, АЛТ, АСТ, определение фенотипа ацетилирования в моче), серологические (реакция Хедельсона и реакция Райта), иммунологические (АСЛ к ТА некоторых органов и тканей) и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые определены особенности клинического течения бруцеллеза с учетом скорости ацетилирования и стигм дизэмбриогенеза;

впервые установлено, что быстрые ацетиляторы характеризовались преимущественно острой формой заболевания, а медленные - вторично-хронической формой;

доказано, что при медленном ацетилировании в течении болезни преобладали тяжелые и стойкие симптомы с частым поражением нервной системы и спленомегалией;

впервые обоснована эффективность лечения острой клинической формы бруцеллеза с учетом фенотипа ацетилирования;

впервые разработаны критерии раннего прогнозирования течения, исходов и осложнений бруцеллеза с учетом генотипических и фенотипических особенностей больных.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

показано, что бруцеллез чаще формируется у лиц с быстрым ацетилированием по сравнению с медленными ацетиляторами;

установлено, что персонифицированный подход к ведению пациентов с бруцеллезом путем определения фенотипа ацетилирования способствует оптимизации терапии, прогнозированию исходов заболевания и экономии средств и ресурсов на сумму до 3 991 296 млн. сум на каждого больного;

для персонификации подходов к терапии пациентов с бруцеллезом следует рекомендовать определение их фенотипа ацетилирования с применением неинвазивного недорогого, легко выполнимого метода тестирования норсульфазолом и определения скорости его выделения по моче;

доказано, что в качестве критериев прогнозирования характера течения, формирования осложнений и оценки динамики бруцеллеза у больных следует использовать метод определения АСЛ к тканевым антигенам ткани печени, сердца, суставов, головного мозга, показывающих динамику деструктивных процессов в соответствующих органах и тканях мишенях;

рекомендовано тщательное первичное обследование пациентов с определением стигм дизэмбриогенеза для раннего прогнозирования характера исходов бруцеллеза у больных;

разработаны критерии определения тяжести (легкая, средняя, тяжелая) острой клинической формы бруцеллеза и алгоритм ведения пациентов с бруцеллезом, что будет способствовать оптимизации их терапии и минимизации возможных рисков болезни (осложнения, хронизация, затягивание процесса).

Достоверность результатов исследования обоснована примененными в работе подходами и методами, соответствием теоретических данных с полученными результатами, методически правильно проведенными исследованиями, достаточным объемом обследованных больных, статистической обработкой, а также сопоставимостью результатов исследования с международными и отечественными данными. Заключение и полученные результаты утверждены со стороны уполномоченных структур.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость исследования заключается в том, что при различных клинических формах бруцеллеза определение фенотипа ацетилирования для ранней диагностики течения бруцеллеза, а также определение связи антигенсвязывающих лимфоцитов (АСЛ) с антигенами ткани печени, сердца, суставов, головного мозга (ГА) может быть использовано для предварительной оценки степени и выраженности органного поражения, динамики инфекционного процесса и исходов болезни.

Практическая значимость исследования заключается в том, что персонификация ведения пациентов путем определения их фенотипа ацетилирования и тестирования уровня антигенсвязывающих лимфоцитов в динамике течения различных клинических форм бруцеллеза позволят снизить затраты на государственном и индивидуальном уровнях до 3 991 296 сум.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по изучению клинического течения бруцеллеза с учётом некоторых генотипических и фенотипических особенностей у больных:

утверждены и внедрены в практику методические рекомендации «Оптимизация тактики ведения и терапии бруцеллеза» (Справка Минздрава №8н-р/650 от 29 декабря 2020г.). Результаты по разработке метода определения фенотипа ацетилирования и антигенсвязывающих лимфоцитов позволили осуществлять раннюю диагностику полиорганных поражений при остром бруцеллезе, предупреждения формирования хронических форм и осложнений болезни;

внедрение диагностического алгоритма повысит эффективность ранней диагностики и лечения пациентов с острой формой бруцеллеза, позволит своевременно применить антибактериальную терапию в необходимом объеме, предотвратит излишнее использование дорогостоящих лекарственных препаратов, а также сократит ранние и поздние осложнения, уменьшит дополнительные реабилитационные лечебные процедуры; полученные результаты внедрены в практику здравоохранения, в том числе,

Бухарской и Кашкадарьинской Областных инфекционных больницах (Справка Минздрава 8н-р/201 от 27 апр. 2022 г.). Полученные результаты позволило определить скорость фенотипа ацетилирования больных разными клиническими формами бруцеллеза и антигенсвязывающих лимфоцитов к тканевым антигенам, уменьшить переход острого процесса в хронический, быстрее восстановить трудоспособность и эффективно лечить пациентов.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 2 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликованы 40 научных работ, из которых 10- статей в научных журналах, рекомендованных для публикации основных результатов диссертаций Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан, в том числе 8 - в республиканских и 2 - в зарубежных изданиях.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 112 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении диссертации обоснованы актуальность и востребованность проведенных исследований, указаны цель и задачи, объект и предмет исследования, соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологии республики, изложены научная новизна и практические результаты исследования, раскрыты научная и практическая значимость полученных результатов, приведены сведения о внедрении результатов исследования в практику здравоохранения, опубликованных работах и структуре диссертации.

Первая глава диссертации **«Клиническое течение бруцеллёза с учётом некоторых генотипических и фенотипических особенностей у больных»** проведен подробный анализ зарубежной и отечественной литературы, отражающий современные представления о состоянии изучаемой проблемы. Проанализированы данные о механизмах скорости ацетилирования ксенобиотиков, частоте выявления и разновидности стигм дизэмбриогенеза и их значимость в прогнозировании последствий инфекционных заболеваний, значение теста определения антиген связывающих лимфоцитов для ранней диагностики, прогнозирования течения, исходов бруцеллеза у больных.

Во второй главе диссертации **«Общая характеристика обследованных пациентов и использованные методы исследования»** представлен дизайн исследования и приведена характеристика материалов и методов исследований. Даны представления о достаточном объеме и правильности

методов исследования, об аргументированном формировании отдельных групп исследования и соответствующих им групп сравнения. Представлены использованные общеклинические, лабораторные, инструментальные, серологические и статистические методы исследования. Дана подробная характеристика обследованных больных, описаны методики исследования: определение фенотипа ацетилирования (ФА), антигенсвязывающих лимфоцитов (АСЛ) к тканевым антигенам (ТА) печени, миокарда, сустав и мозга и определение стигм дизэмбриогенеза.

Работа была выполнена в клинике Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний с января 2015 года по октябрь 2018 года. В исследование включены данные 240 пациентов с различными клиническими формами бруцеллёза. Возраст пациентов был от 5 до 79 лет, среди них 178 (74%) - взрослых и 62 (26%) - дети. Всем пациентам проведены общеклинические исследования, оценка клинического течения и исхода заболевания в динамике наблюдения (день госпитализации, перед выпиской, через 6 мес и 24 мес). Больным было проведено определение фенотипа ацетилирования. ФА определяли в моче по методу Bratton А.С. (1949) в модификации С. Пребстинг, И.П. Гаврилова (1977). В качестве тест - препарата использовали Норсульфазол (НС) из расчета 10 мг/кг, затем оценивали деметилирующую способность по отношению количества метаболитов 4-аминоантибензосульфонамида (4-ААБС) и N – ацетил – 4 – антибензосульфонамида (N-Ац ААБС) сульфатаиазола в моче к введенному количеству НС через 6 час. Показатель ниже 50% соответствует МФА, 50% и выше – БФА - быстрому фенотипу ацетилирования (Усманова Л.П. и соав., 1996). Определение стигм дизэмбриогенеза было проведено по классификации Л.Т.Журба (1981).

Определение АСЛ к ТА производили путем подсчета количества образовавшихся розеток со специфически сенсibilизированными тканевыми антигенами ТАпечени, миокарда, суставов и мозга по методу Гариб Ф.Ю. с соав. (1983). Для статистической обработки результатов исследования использовалось программное обеспечение «Windows XP», «Excell», «Statistica». Полученные данные предоставлялись с описанием абсолютных величин и процентных показателей.

В третьей главе **«Значение определения скорости фенотипа ацетилирования для ранней диагностики течения, исходов и осложнения у больных с бруцеллёзом»** представлены клинико-лабораторные данные пациентов. Клинические формы бруцеллеза у больных были выявлены по классификации К.Ж. Джалилова (1986) (Рис.1).

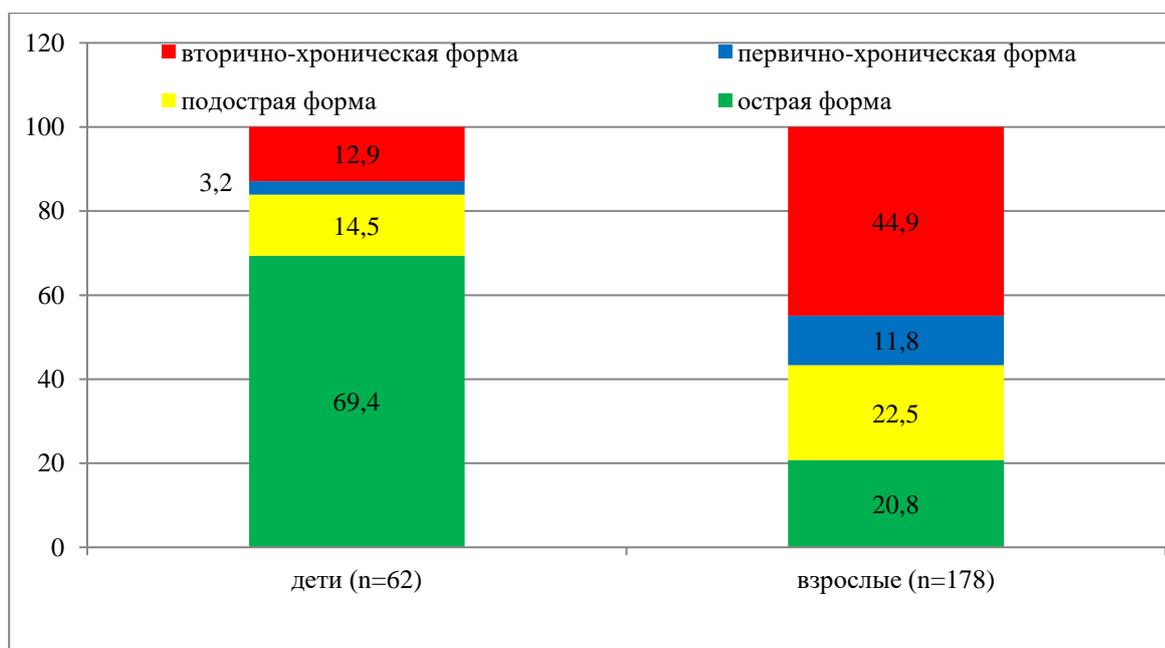


Рис. 1. Распределение больных по клиническим формам бруцеллёза (%) (n=240)

Заболеваемость бруцеллезом острой формой у детей была в 9 раз выше, чем у взрослых (OR – 8,624; 95% интервал достоверности (CI): 4,502-16,522), а разница по критерию χ^2 , была статистически значимой ($p < 0,001$). Разница между заболеваемостью бруцеллеза подострыми формами у детей и взрослых (OR-1,707; 95% CI – 0,775-3,759) не была достоверной по точному критерию Фишера ($p > 0,05$). Частота заболеваемости первично-хронической формой бруцеллеза (OR-4,013; 95% CI: 0,913-17,639) также не была статистически значимой среди взрослых и детей ($\chi^2 > 0,05$). Заболеваемость бруцеллеза вторично-хронической формой у взрослых была в 6 раз выше, чем у детей (OR – 5,510; 95% CI: 2,478-12,252). Пациенты госпитализировались в основном с жалобами на повышение температуры, потливость, слабость, пониженный аппетит, боли в крупных суставах, варикозное расширение вен. Из анамнеза у 57,1% (137) пациентов заболевание началось остро, в то время как у остальных 42,9% (103) заболевание начиналось постепенно. Больные четко отвечали на вопросы. Также у больных отмечали бледность кожных покровов - 96,7% (232), высокую температуру тела у 92,5% (222), потливость в 97,5% (234) случаев, полилимфаденопатию - 32,1% (77), воспаление крупных суставов у 78,7% (189) больных, спленомегалию в 27,1% (65) случаев, 81,3% (195) - с гепатомегалией, у 42,8% - 103 пациента – отмечалась неврологическая патология (радикулоневрит, ишеоррадикулит, полиневропатия, плексит), в 18% (43 больных) отмечались психические расстройства (депрессия, быстрые смены настроения), у 23,8% (57) – нарушение функции половых органов в виде дисменореи, аменореи, мастита, невынашивания беременности, преждевременных родов, сальпингита, орхита, орашноэпидидимита, полового бессилия, бесплодия.

Проанализированы результаты клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования 77 больных с целью определения

критериев тяжести заболевания у больных старшего возраста с острыми и подострыми формами бруцеллеза. Все эти больные поступили в стационар с жалобами на повышение температуры тела, обильное потоотделение, слабость, головную боль, нарушения сна.

С целью определения тяжести болезни были учтены ряд клинических симптомов, которые приняты в мире для оценки тяжести больных среди них, уровень повышения температуры тела. В зависимости от выраженности лихорадки, пульса, артериального давления, общего и биохимического анализа, ЭКГ мы подразделили больных на три группы.

Первую группу составили 21 - 27,3% больных, у которых лихорадка была субфебрильной. Во вторую группу вошли 43 больных (55,8%) с фебрильными значениями, в третью группу - 13 больных (16,9%) с гектическим уровнем.

Во второй группе больных число ударов сердца в минуту ($97,0 \pm 0,46$) было значительно выше, чем в первой группе ($89,8 \pm 0,73$) ($p < 0,001$), в третьей группе ($103,5 \pm 0,59$) было еще более значимо, чем в первой группе, статистическая значимость ($p < 0,0001$).

Аналогичные изменения наблюдались и со стороны артериального давления (АД), в первой группе больных АД составило $111,7 \pm 1,04 / 73,3 \pm 0,9$ мм рт.ст., во второй группе - $94,5 \pm 0,56 / 66,7 \pm 0,32$ мм рт.ст., в третьей группе - $88,3 \pm 0,84 / 59,8 \pm 0,8$ мм рт.ст. Разница между группами была статистически значимой ($p < 0,0001$).

Уровень гемоглобина в группах статистически не различался ($111,7 \pm 0,73$; $113,3 \pm 0,63$; $110,7 \pm 0,7$ г/л соответственно) ($p > 0,05$). Количество лейкоцитов во второй группе ($2,7 \pm 0,1 \times 10^9$ /л) в 1,3 раза было ниже нормы и показателя в первой группе ($3,55 \pm 0,16 \times 10^9$ /л) ($p < 0,0001$), в третьей группе ($2,18 \pm 0,5 \times 10^9$ /л) еще значительно уменьшился - в 1,6 раза ($p < 0,05$). Количество лимфоцитов во второй группе ($57,7 \pm 0,4\%$) было в 1,4 раза выше, чем в первой группе ($41,3 \pm 0,29\%$) ($p < 0,0001$), в третьей группе ($63,3 \pm 0,54\%$), увеличилось в 1,5 раза. Тромбоциты ($268,3 \pm 2,9 \times 10^9$ /л; $283,5 \pm 2,4 \times 10^9$ /л; $288,5 \pm 3,2 \times 10^9$ /л соответственно) и эозинофилы ($2,5 \pm 0,47\%$; $2,5 \pm 0,5\%$; $3,5 \pm 0,5\%$ соответственно) не имели значимых различий. Значение показателя СОЭ во второй группе ($22,3 \pm 0,76$ мм/с) по сравнению с первой группой ($17,6 \pm 0,8$ мм/с) было выше в 1,3 раза ($p < 0,0001$), в третьей группе ($29,9 \pm 0,76$ мм/с) увеличилась в 1,7 раза ($p < 0,0001$). При сравнительном анализе биохимических показателей крови между группами не выявлено различий значений общего билирубина ($7,2 \pm 0,72$ мкмоль/л; $6,7 \pm 0,5$ мкмоль/л; $8,1 \pm 0,43$ мкмоль/л соответственно). По количеству АЛТ группы имели значимые различия: в первой группе значение АЛТ было в 1,2 раза выше нормы ($39,0 \pm 0,6$ МЕ/л), во второй группе ($47,3 \pm 0,36$ МЕ/л) и в третьей группе ($64,3 \pm 0,36$ МЕ/л) в 1,5 и 2,0 раза выше нормы соответственно. Аналогичные различия наблюдались по показателю АСТ ($27,3 \pm 1,04$ МЕ/л; $39,6 \pm 1,1$ МЕ/л; $51,6 \pm 1,1$ МЕ/л соответственно) и значениям общего белка (соответственно $73,8 \pm 0,9$ г/л; $58,8 \pm 0,69$ г/л и $50,3 \pm 0,69$ г/л). По данным анализа результатов ЭКГ у 29,2% (7)

больных в первой группе были выявлены признаки метаболических изменений в сердце, у 79,2% (38 пациентов) во второй группе - признаки отрицательного зубца Т и у 87,5% (42 больных) - признаки нарушения проводимости атриовентрикулярного узла. Метаболические изменения в сердце выявлены у 100,0% больных 3-й группы, причем у 46,7% (7) больных - II степени, у 26,7% (4) III степени - снижение проводимости атриовентрикулярного узла.

На основании выявленных критериев оценена степень тяжести заболевания у 129 больных, в 27,9% (36) случаях идентифицирована легкая степень, в 55,8% (72) – среднетяжелая и в 16,3% (21) случаях – тяжелая, по форме заболевания у них диагностированы острая и подострая формы бруцеллеза. По результатам исследования были разработаны критерии оценки тяжести острой и подострой форм бруцеллёза. Результаты анализа представлены в табл. 1.

Таблица 1

Критерии оценки тяжести острой и подострой форм бруцеллеза

Степени тяжести	Легкая	Средняя	Тяжелая
Показатели			
Температура тела	37-38°C	38,1-39°C	39,1-41°C
Пульс (уд/мин)	>90	90 -100	< 100
Систолическое давление (мм.рт.ст)	< 110	100-90	> 90
Диастолическое давление (мм.рт.ст)	< 70	69-60	> 60
<i>Общий анализ крови</i> Лейкоциты 10 ⁹ /л	N	N понижение в 1,5 раза	N понижение в 2 раза
Лимфоциты %	N	N повышение в 1,5 раза	N повышение в 2 раза
СОЭ мм/с	N	N повышение в 1,3 раза	N повышение в 1,7 раза
АЛТ МЕ/л	N	N повышение в 1,5 раза	N повышение в 2 раза
АСТ МЕ/л	N	N повышение в 1,5 раза	N повышение в 2 раза
Общий белок г/л	N	N уменьшение в 1,5 раза	N повышение в 2 раза
ЭКГ	Метаболические изменения	Отрицательный Т зубец и атриовентрикулярная блокада I ст	атриовентрикулярная блокада II,III степени

По результатам сульфатазолового теста наблюдаемые больные были разделены также на две группы: 1-я группа – 142 (59,2%) больных с быстрым ацелированием (БФА), 2-я – 98 (40,8%) больных с медленным фенотипом ацелирования (МФА). Из пациентов с БФА 102 (57,3%) и МФА 76 (42,7%) были взрослые и БФА 40 (64,5%) и МФА 22 (35,5%) составили дети (OR – 1,355; CI: 0,744 - 2,466), разница между взрослыми и детьми с МФА и БФА не достоверная ($p>0,05$) (Табл.2).

Таблица 2

Фенотип ацелирования	Всего больных n=240		Группа взрослых n=178		Группа детей n=62		p
	Абс число	%	Абс число	%	Абс число	%	
БФА	142	59,2	102	57,3	40	64,5	>0,05
МФА	98	40,8	76	42,7	22	35,5	

С целью оценки, какой фенотип ацелирования преобладает у больных с бруцеллезом и определения какой тип ацелирования преобладает у этнических узбеков, была создана контрольная группа из 80 узбеков добровольцев без бруцеллеза, из них 37 детей от 5 до 18 лет, 43 взрослых от 19 до 70 лет. У лиц этой группы в 1-день и через 14 дней проводили пробу «норсульфазол» в моче с целью определения ФА. У детей в контрольной группе МФА выявлен у 21 (56,8%), а БФА - у остальных 16 (43,2%). У взрослых в контрольной группе МФА установлен у 23 лиц (53,8%) и БФА – у 20 (46,5%). Между больными бруцеллезом и здоровыми детьми частота встречаемости МФА и БФА (OR – 2,386; CI: 1,036 - 5,488) не имела статистически значимой разницы при сравнении по точному критерию Фишера ($p>0,05$). При сравнении МФА и БФА между взрослыми больными бруцеллезом и здоровыми по критерию Фишера (OR – 1,543; CI: 0,791 – 3,013) статистически значимой разницы также не выявлено ($p>0,05$), При сравнении скорости ацелирования между БФА и МФА у здоровых лиц частота их встречаемости составила 45,0% и 55,0%, а у больных бруцеллезом - 59,2% и 40,8% соответственно. Среди больных бруцеллезом в нашем исследовании в 1,3 раза преобладали лица с БФА, чем среди здоровых людей (OR: 1,77; 95% CI: 1,063-2,950), но при оценке по критерию Фишера эта разница была статистически недостоверной ($p>0,05$) (табл. 3).

Таблица 3

ФА у обследованных лиц основной и контрольной групп

Фенотип ацетилирования	Основная группа n=240		Контрольная группа n=80		p
	Абс. число	%	Абс. число	%	
БФА	142	59,2	36	45,0	>0,05
МФА	98	40,8	44	55,0	

(OR-1,77; 95% CI: 1,063-2,950).

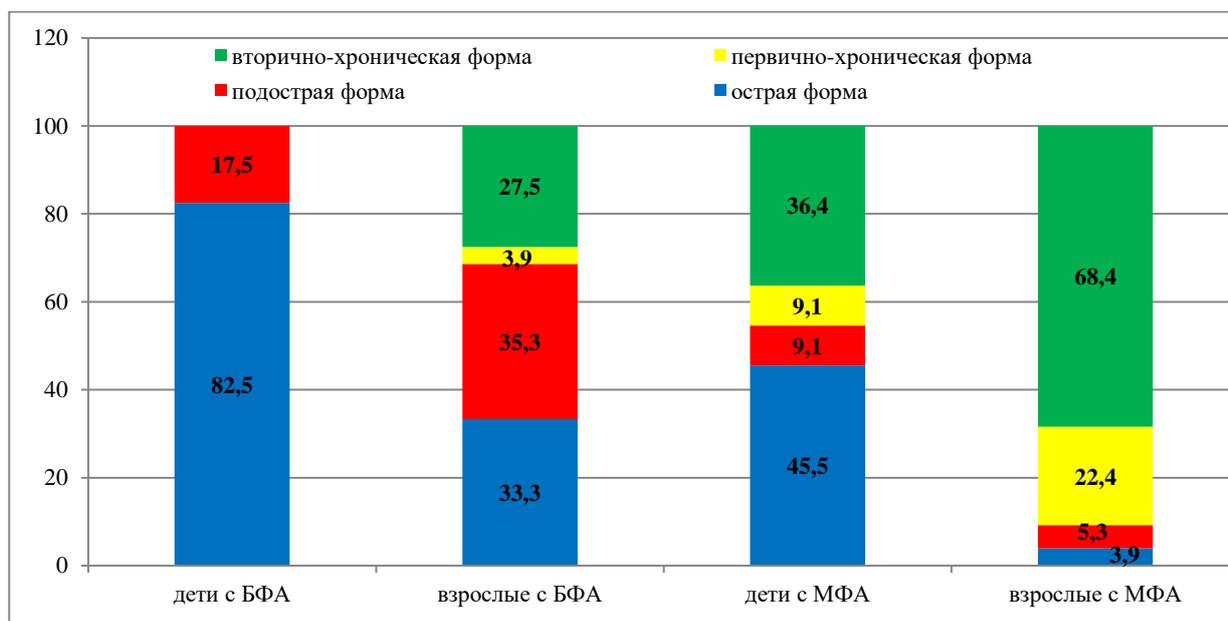


Рис.2. Частота выявления различных форм бруцеллеза у взрослых и детей с учетом фенотипа ацетилирования (%) (n=240)

На основании полученных данных установлено, что существует связь между скоростью ацетилирования и различными клиническими формами бруцеллеза, острое течение характерно для БФА, для хронических форм, особенно вторично-хронической формы бруцеллёза - характерен МФА (Рис.2).

На следующем этапе исследования мы изучили тяжесть течения бруцеллёза в зависимости от ФА. В большинстве случаев у детей бруцеллёз протекал в среднетяжелой форме - 27 (43,5%), в 17 (27,4%) случаях – в легкой и в 18 (29,0%) - тяжелой степени. У взрослых также бруцеллёз в основном протекал со средней тяжестью - 107 (60,0%), в 49 (27,5%) случаях с легким и в 22 (12,4%) – тяжелым течением. В отличие от взрослых лиц у детей достоверно чаще наблюдалось тяжелое течение бруцеллёза ($p < 0,05$). Для детей с БФА характерными были легкое – 30,0% (14 детей) и среднетяжелое 57,5% (20 детей) течение болезни, только у 12,5% (6 детей) пациентов из этой группы наблюдалось тяжелое течение болезни. Для детей с МФА более

характерным было тяжелое течение болезни – 66,7% (8 детей), в то время как легкое и среднетяжелое течение встречались по 16,6% (по 2 детей), что значительно различается с показателями у детей с БФА ($P < 0,05$) (Рис.3). У взрослых с БФА и МФА бруцеллёз протекал преимущественно в среднетяжелой форме 63 (61,8%) и 44 (57,9%) соответственно, однако при сравнении частоты легких и тяжелых форм болезни в группах взрослых больных с БФА и МФА также как и в группе детей отмечались значимые различия. Так, у БФА, легкое течение болезни было диагностировано в 36 (35,3%) случаях, а тяжелое течение наблюдали только в 3 случаях (2,9%). В группе же с МФА у взрослых больных легкое течение болезни отмечалось в 13 (17,1%) случаях, в то время как тяжелое течение констатировано у 19 (25,0%) больных, что достоверно отличается от соответствующих показателей в группе с БФА ($p < 0,05$) и ($p < 0,01$) соответственно. Разница между частотой встречаемости легкой формы бруцеллеза у детей и взрослых (OR: 1,086; 95% CI: 0,494-2,386) была незначительной ($p > 0,05$). Частота встречаемости среднетяжелой формы заболевания также не показала статистической значимости отличий между взрослыми и детьми (OR- 1,692; 95% CI: 0,831-3,445) ($p > 0,05$). Тяжелая форма бруцеллеза встречалась у детей в 2 раза чаще, чем у взрослых (OR: 2,875; 95% CI: 1,096-7,591), но разница между группами не была статистически значимой ($p > 0,05$) (Рис.3).

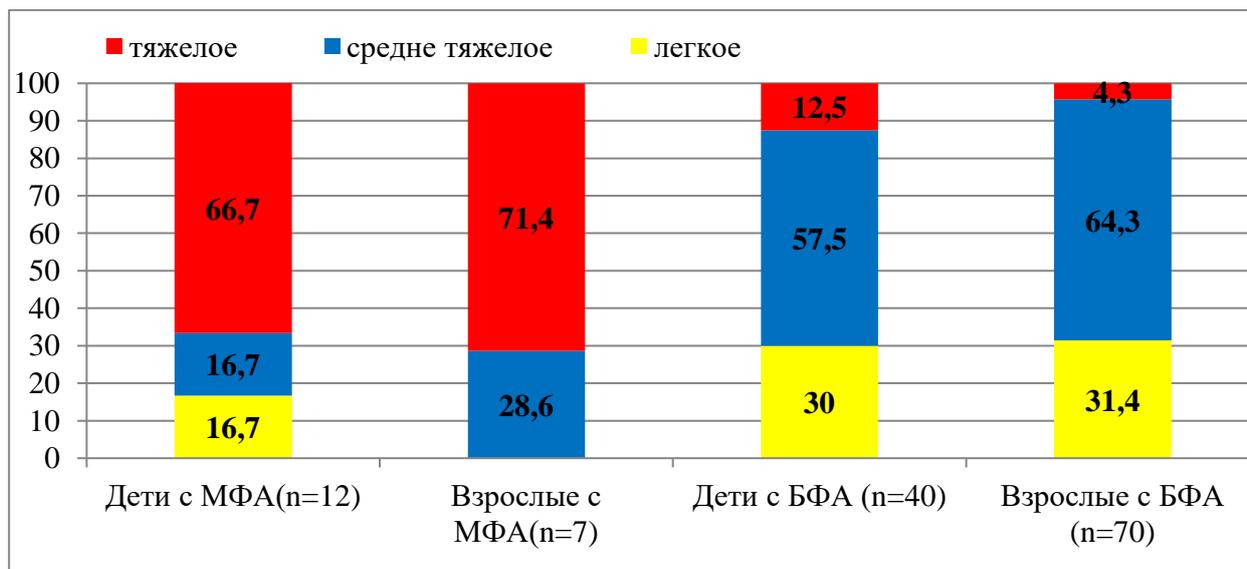
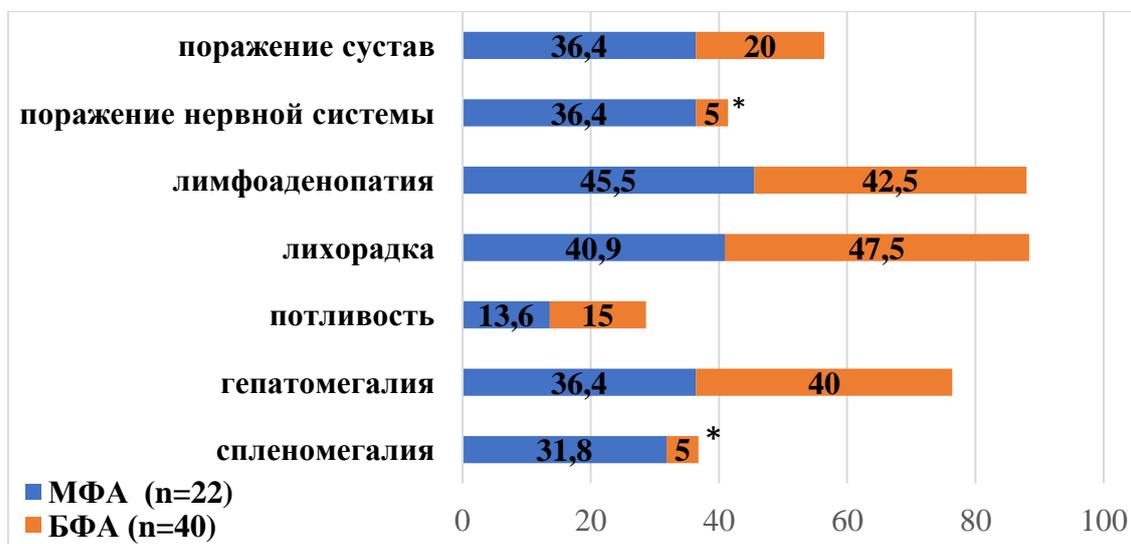


Рис 3. Распределение больных по тяжести течения бруцеллёза в зависимости от ФА (%) (n=129)

В своих исследованиях мы изучили частоту встречаемости основных клинических симптомов бруцеллёза в зависимости от ФА.

Как показано на рисунке 4, у детей бруцеллёз протекал с преобладанием таких симптомов как, лихорадка (90,3%), гепатомегалия (75,8%), лимфаденопатия (85,5%) и поражение суставов (56,4%). Частота встречаемости таких симптомов как потливость (30,6%), спленомегалия (24,2%), поражение нервной системы (25,8%) у детей были меньше 50,0%.

Частота встречаемости гепатомегалии, лихорадки, лимфоаденопатии и поражения суставов у больных с МФА и БФА не имели значимых различий. У больных с МФА бруцеллёз протекал с преобладанием спленомегалии (37,0%), поражением нервной системы (87,5%) (Рис. 4).



Примечание: *- различия статистически значимы ($p < 0,05$)

Рис.4. Частота встречаемости некоторых клинических симптомов бруцеллёза у детей в зависимости от ФА (%) (n=62)

Степень проявления основных клинических признаков бруцеллёза у взрослых не зависела от типа ФА (Рис.5).

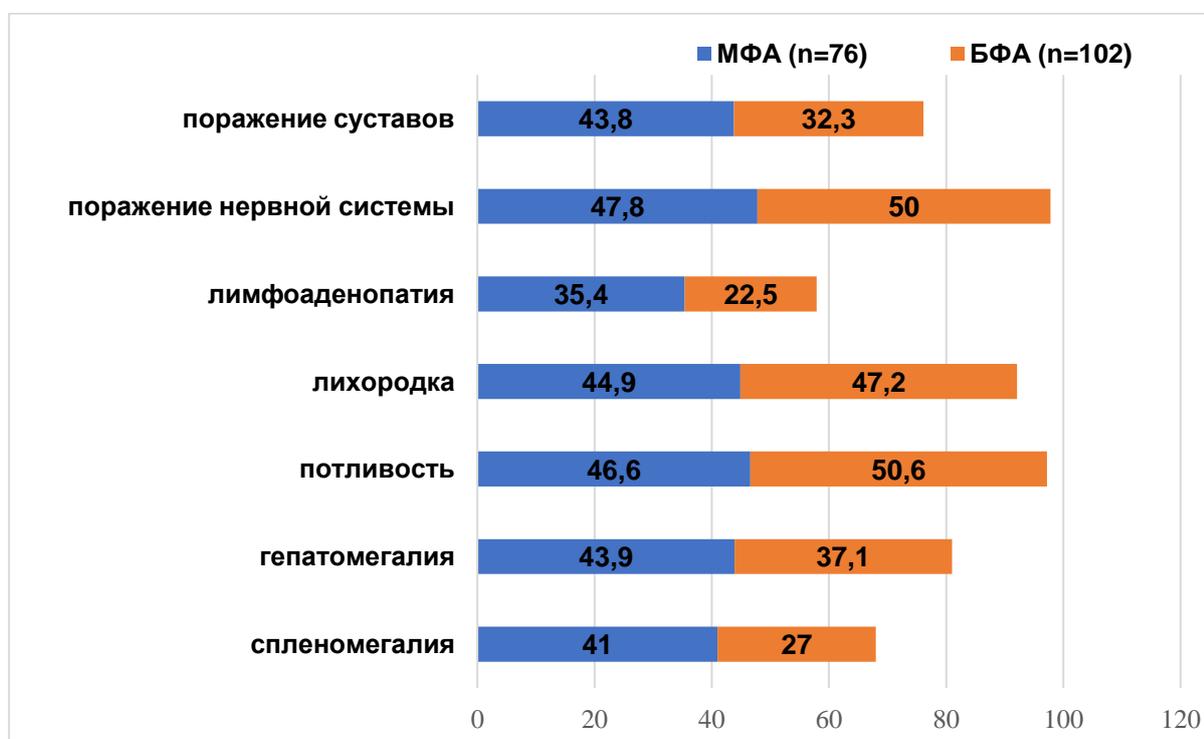


Рис.5. Частота встречаемости клинических симптомов бруцеллёза у взрослых в зависимости от типа ФА (n=178)

Определение частоты встречаемости стигм дизэмбриогенеза у больных бруцеллезом в зависимости от фенотипа ацетилирования проведено с учетом классификации Л. Т. Журба (1981г.) у наблюдаемых больных. При установлении фенотипа ацетилирования у пациентов с бруцеллезом с учетом частоты встречаемости стигм дизэмбриогенеза наблюдалось статистически значимое увеличение количества стигм у пациентов с МФА по сравнению с БФА ($p < 0,001$). Большинство пациентов с МФА имели астеническое телосложение, высокий рост, длинную шею, долихоцефалическую форму черепа, выпрямленная шея, большие лапоухие уши и количество составляло более 5 стигм. Люди с БФА - имели преимущественно нормастеническое телосложение, круглую форму черепа, уши среднего размера, короткую шею, симметричную форму грудной клетки и количество стигм не превышало 3-4.

В четвертой главе диссертации «**Оценка эффективности персонифицированного подхода к терапии бруцеллеза**» изучена динамика антигенсвязывающих лимфоцитов (АСЛ) по отношению к тканевым антигенам (ТА) суставов, миокарда, печени и ткани головного мозга у пациентов с бруцеллезом с учетом их ФА. Согласно данным Ф.Ю. Гариб [2015г] содержание АСЛ к тканевым антигенам органа до 2% и менее не является показателем наличия в ткани этого органа какого-либо патологического процесса. Для этого у 80 наблюдаемых взрослых в динамике (в день прибытия в стационар, перед выпиской и через 6, 24 месяцев после выписки из стационара) в сыворотке крови определялся показатель АСЛ к ТА суставов, миокарда, печени и головного мозга. В качестве сравнения были взяты анализы у 20 здоровых добровольцев (Рис.6).

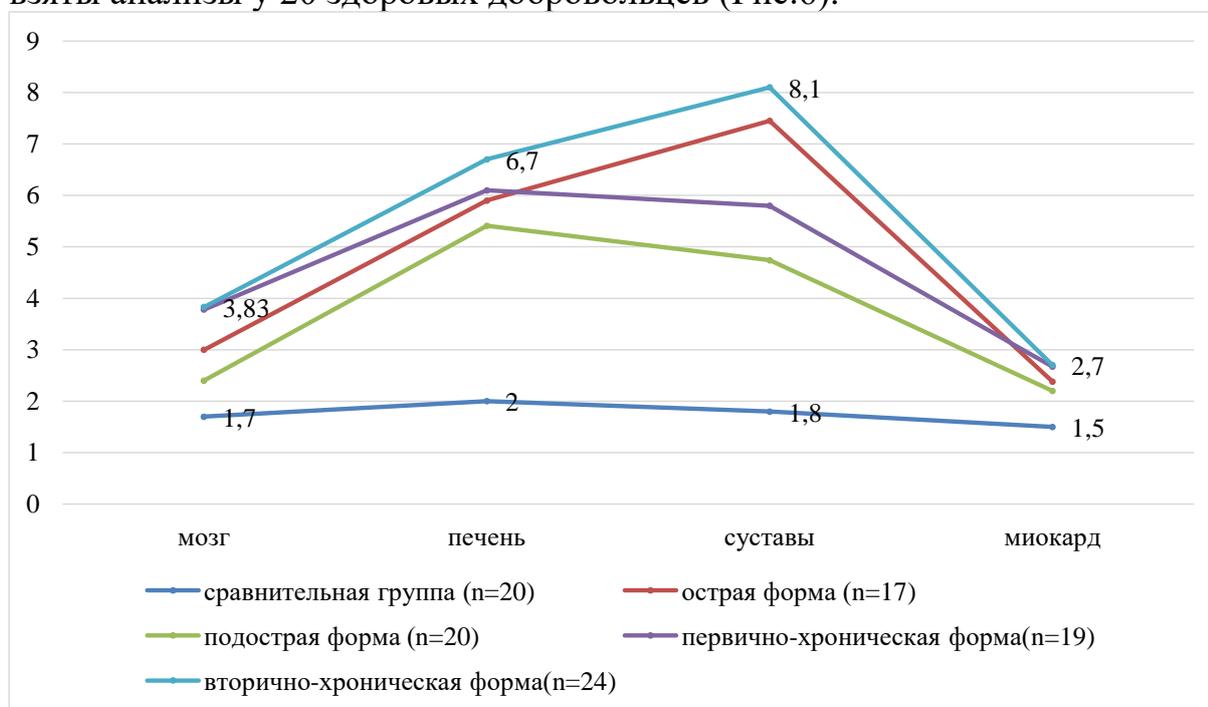


Рис.6. Динамика показателей АСЛ к ТА суставов, миокарда, печени и мозга у пациентов с различными формами бруцеллёза при поступлении в стационар (индекс индукции - ↑ИИ) (n=100)

Больные с диагнозом бруцеллёз острая форма составила 17 человек. При определении АСЛ к ТА мозга средний показатель составил $3,0 \pm 0,43\%$ и по сравнению со здоровыми лицами он был значительно выше $\uparrow\text{ИИ}=\uparrow 1,8$; АСЛ к ТА печени превышал норму втрое $\uparrow\text{ИИ}=\uparrow 3$ и в среднем составлял $5,9 \pm 0,37\%$. Наиболее высокую разницу показали АСЛ к ТА суставов $7,45 \pm 0,22\%$, по сравнению со здоровыми лицами $\uparrow\text{ИИ}=\uparrow 4,1$. Самый малый показатель в этой группе был АСЛ к ТА миокарда $2,38 \pm 0,56\%$ по сравнению со здоровыми $\uparrow\text{ИИ}=\uparrow 1,6$. Как показывают данные, при острой форме бруцеллеза, несмотря на отсутствие жалоб со стороны сердца и печени, в этих тканях, тем не менее, наблюдается воспалительный процесс (Рис.6). При анализе подострого бруцеллёза у 20 больных АСЛ к ТА печени показатель составил $5,41 \pm 0,41\%$, по сравнению со здоровыми $\uparrow\text{ИИ}=\uparrow 2,7$. АСЛ к ТА суставов составили $4,74 \pm 0,65\%$, что превысило показатель у здоровых лиц - $\uparrow\text{ИИ}=\uparrow 2,6$. При определении АСЛ к ТА мозга средний показатель составил $2,4 \pm 0,68\%$ и по сравнению со здоровыми лицами $\uparrow\text{ИИ}=\uparrow 1,4$. При бруцеллёзе в подострой форме, несмотря на отсутствие жалоб со стороны сердца АСЛ к ТА к миокарду составили $2,2 \pm 0,69\%$, $\uparrow\text{ИИ}=\uparrow 1,5$ что превысило показатель у здоровых лиц (Рис.6). При сравнении бруцеллёза с острой и подострой формами мы определили разницу между группами по показателям АСЛ к ТА печени ($p > 0.05$), мозга ($p > 0.05$) и миокарда ($p > 0.05$). АСЛ к ТА указанных тканей при сравнении в группах с острым и подострым течением значимо не отличались, но воспаление сустав при остром бруцеллёзе было значительно выраженнее, чем при подостром процессе ($p < 0.001$). Анализ данных показателей при бруцеллёзе первично-хронической формы у 20 больных АСЛ к ТА печени составили $6,4 \pm 0,15\%$ ($\uparrow\text{ИИ}=\uparrow 3,2$); АСЛ к ТА суставов - $5,8 \pm 0,48\%$ ($\uparrow\text{ИИ}=\uparrow 3,2$); АСЛ к ТА мозга составили $3,78 \pm 0,56\%$ ($\uparrow\text{ИИ}=\uparrow 2,2$); АСЛ к ТА к миокарда - $2,67 \pm 0,67\%$, $\uparrow\text{ИИ}=\uparrow 1,8$ (Рис.6).

Мы сравнили показатели АСЛ к ТА указанных тканей между группами первично-хронического и острого бруцеллёза и получили статистически недостоверные данные по показателям АСЛ к ТА печени ($p > 0.05$), мозга ($p > 0.05$), миокарда ($p > 0.05$). Однако уровень АСЛ к ТА суставов при остром бруцеллёзе был значительно выше, чем при первично-хронической форме ($p < 0.001$).

При анализе АСЛ к ТА бруцеллёза у пациентов с вторично-хронической формой мы определили высокий показатель АСЛ к ТА суставов $8,1 \pm 0,08\%$ ($\uparrow\text{ИИ}=\uparrow 4,5$); мозга $3,83 \pm 0,62\%$ ($\uparrow\text{ИИ}=\uparrow 2,3$); миокарда - $2,7 \pm 0,76\%$ ($\uparrow\text{ИИ}=\uparrow 1,8\%$); печени - $6,7 \pm 0,15\%$ ($\uparrow\text{ИИ}=\uparrow 3,4$). Очевидно, что самые выраженные деструктивные процессы при этой форме наблюдались со стороны тканей суставов и печени.

При сравнении АСЛ к ТА мозга, печени и миокарда у пациентов с вторично-хронической и острой формами бруцеллёза значимых различий показателей мы не установили ($p > 0.05$), а исследование АСЛ к ТА суставов при вторично- хронической форме бруцеллёза значительно превышал таковой при острой форме болезни ($p < 0.0001$).

Исходя из представленных данных, можно сделать вывод, что вне зависимости от клинических форм бруцеллеза воспаление возникает не только в суставах, но и в печени, миокарде и тканях мозга и эти органы могут быть источником эндогенной интоксикации организма. Процесс деструктивного воспаления был наиболее выражен при вторично-хронической форме болезни.

На следующем этапе исследования мы изучали величину АСЛ относительно ТА у больных острой и вторично-хронической формой в динамике (до лечения, после лечения, через 3 мес., 6 мес.) в зависимости от фенотипа ацетилирования. При бруцеллёзе острой формы из 17 больных у 14 (82,4%) определили БФА, у 3 (17,6%) - МФА.

У больных с МФА при поступлении в стационар средние показатели составляли АСЛ к ТА суставов – $7,66 \pm 0,95\%$; печени – $6,1 \pm 0,86\%$; мозга – $3,2 \pm 0,34\%$, а также миокарда – $2,8 \pm 0,78\%$. У больных с БФА эти показатели составили $3,51 \pm 0,41\%$; $2,8 \pm 0,66\%$; $2,1 \pm 0,12\%$; $2,0 \pm 0,54\%$ соответственно. При сравнительном анализе выраженности деструктивных процессов по показателям АСЛ к ТА ряда органов между пациентами с МФА и БФА отмечались значимые различия по показателям АСЛ к ТА суставов ($p < 0.001$), по показателю АСЛ к ТА печени ($p < 0.001$) и мозга ($p < 0.01$), однако АСЛ к ТА миокарда, несмотря на более высокие значения данного показателя у больных с МФА по сравнению с БФА, достоверных отличий не наблюдалось ($p > 0.05$).

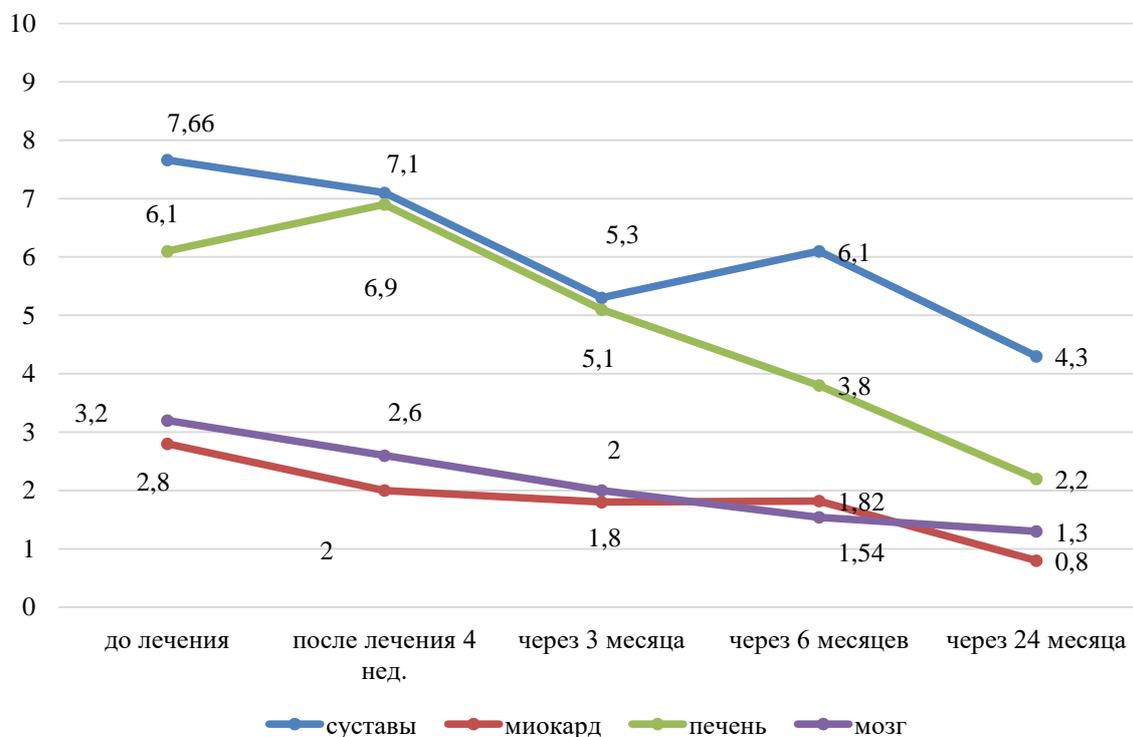


Рис. 7. Динамика АСЛ к ТА у больных с МФА острой формой бруцеллёза (%) (n=3)

При изучение динамики АСЛ к ТА суставов при острой форме бруцеллёза у больных с МФА после этиотропной терапии показатель незначительно снизился до 7,1%, через 3 месяца показатель составил 5,3%, но через 6 месяцев вновь увеличился до 6,1%. У этих больных АСЛ к ТА печени повысились, в дальнейшем медленно снижались, но даже и через 6 мес. наблюдения не достигли нормы. АСЛ к ТА мозга через 3 месяца, АСЛ к ТА миокарду достигли нормальных значений после антибиотикотерапии (Рис.7).

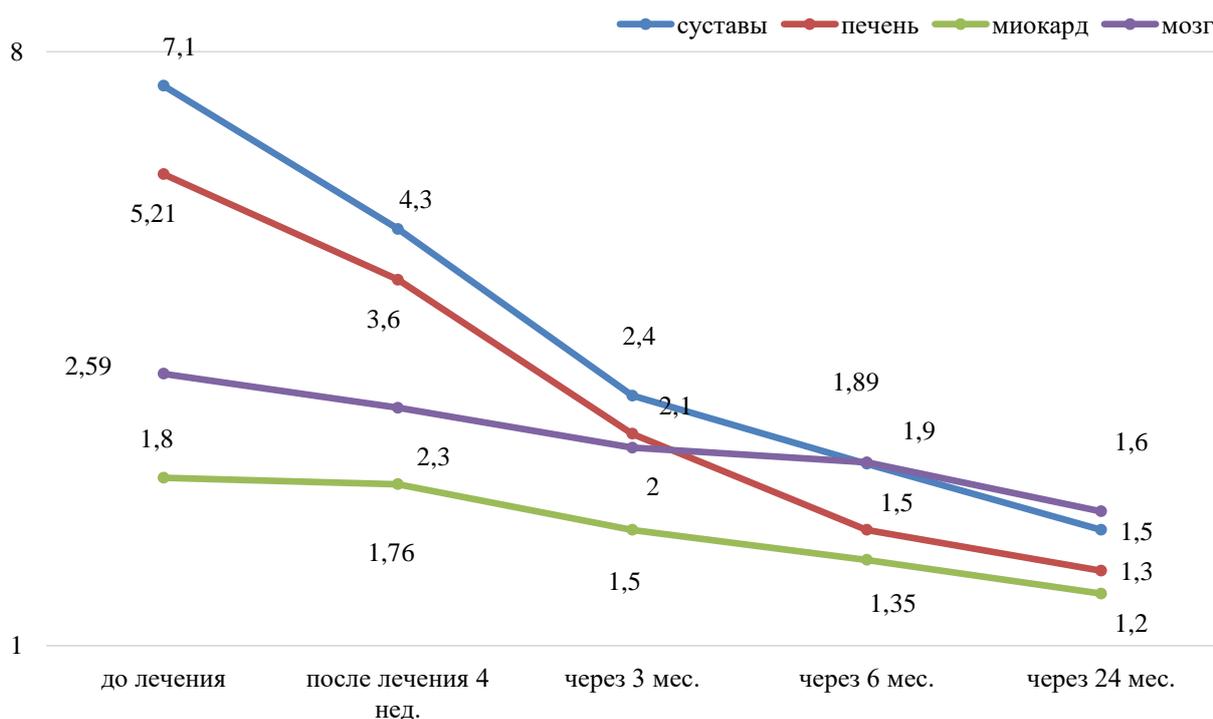


Рис.8. Динамика значения показателей АСЛ к ТА у больных БФА с острой формой бруцеллеза(%)(n=14)

Мы проанализировали в динамике АСЛ к ТА у 14 больных с БФА острой формой бруцеллёза. После лечения через 3 месяца все показатели достигли верхней границы нормы и через 6 месяцев наблюдения соответствовали нормальным показателям (Рис.8).

Из 24 больных со вторично-хронической формой бруцеллёза у 18 - 75,0% был МФА и у 6 (25,0%) - БФА.

У больных с МФА значение АСЛ к ТА суставов после лечения снизилось, но не достигло нормальных значений даже через 6 мес. Следует отметить, что значение АСЛ к ТА печени несколько увеличилось после лечения, а затем постепенно снизилось, до 3,0% через 6 месяцев, но не достигло нормальных значений. Величина АСЛ к ТА мозга нормализовалась к 6 мес, а АСЛ к ТА миокарда нормализовалась к 3 мес наблюдения (Рис.9).

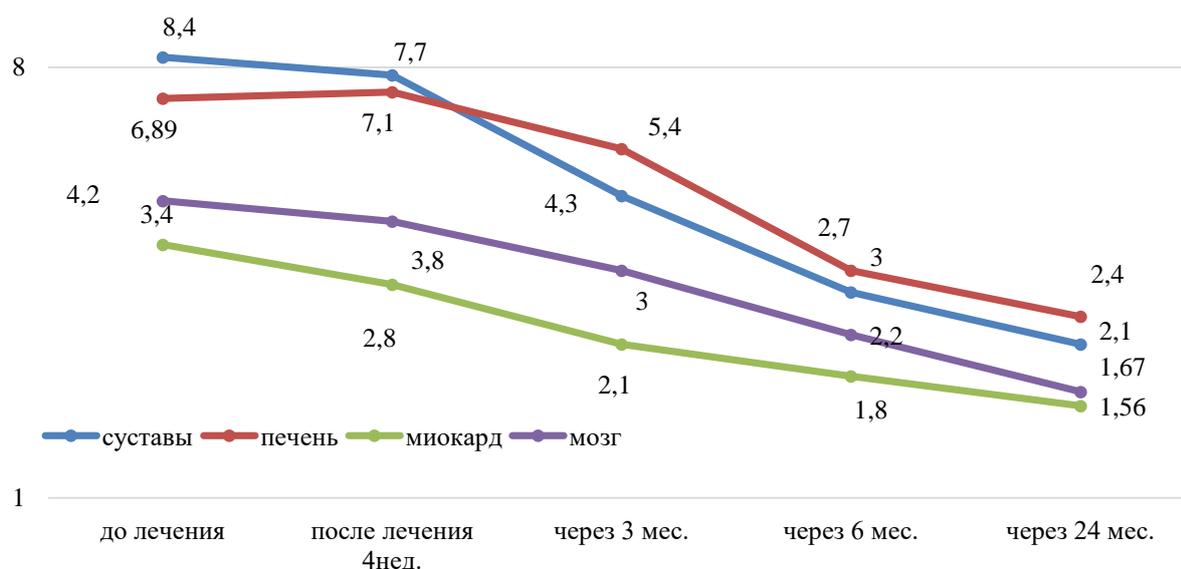


Рис.9. Динамика значения показателей АСЛ к ТА у больных МФА с вторично-хронической формой бруцеллеза (%) (n = 18)

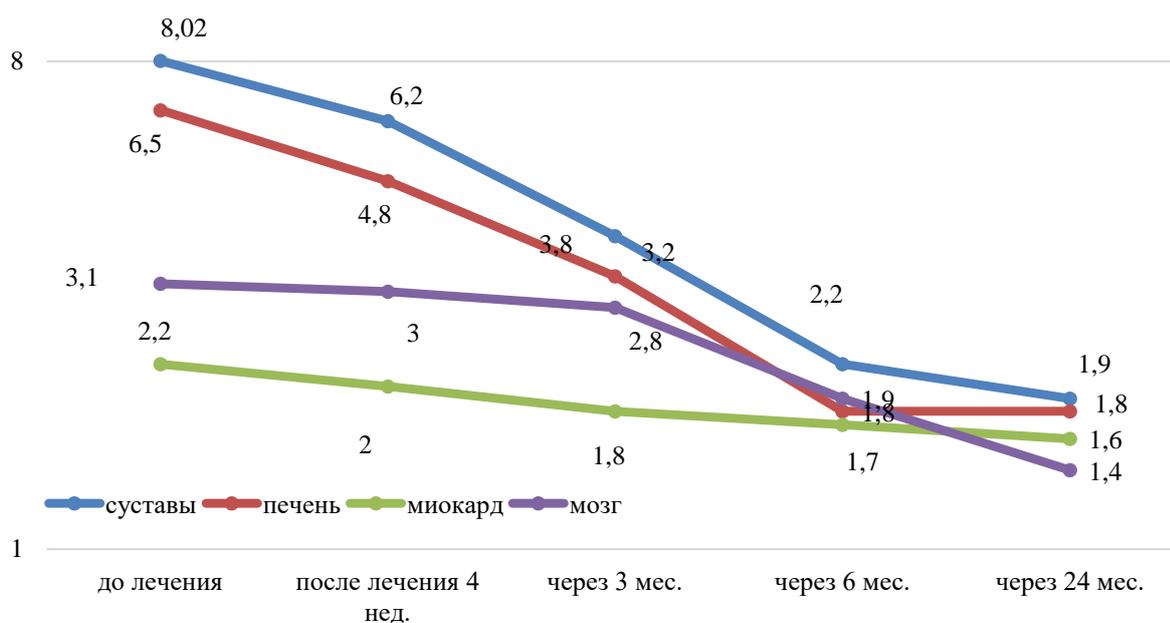


Рис.10. Динамика значения показателей АСЛ к ТА у больных БФА с вторично-хронической формой бруцеллеза (%) (n =6)

Как показано на рисунке 10, величина АСЛ к ТА суставов у больных вторичным хроническим бруцеллезом и БФА постепенно снижалась в динамике после этиологического лечения и через 6 мес достигла нормальных значений. Аналогичная положительная динамика наблюдалась по показателю АСЛ к ТА печени. У больных с вторичным хроническим бруцеллезом и БФА нормализация значений АСЛ к ТА мозга наблюдалась через 6 мес, а значение АСЛ к ТА миокарда снижалось до нормального значения после лечения к 4 недели наблюдения. Трое больных с острым бруцеллезом и МФА были

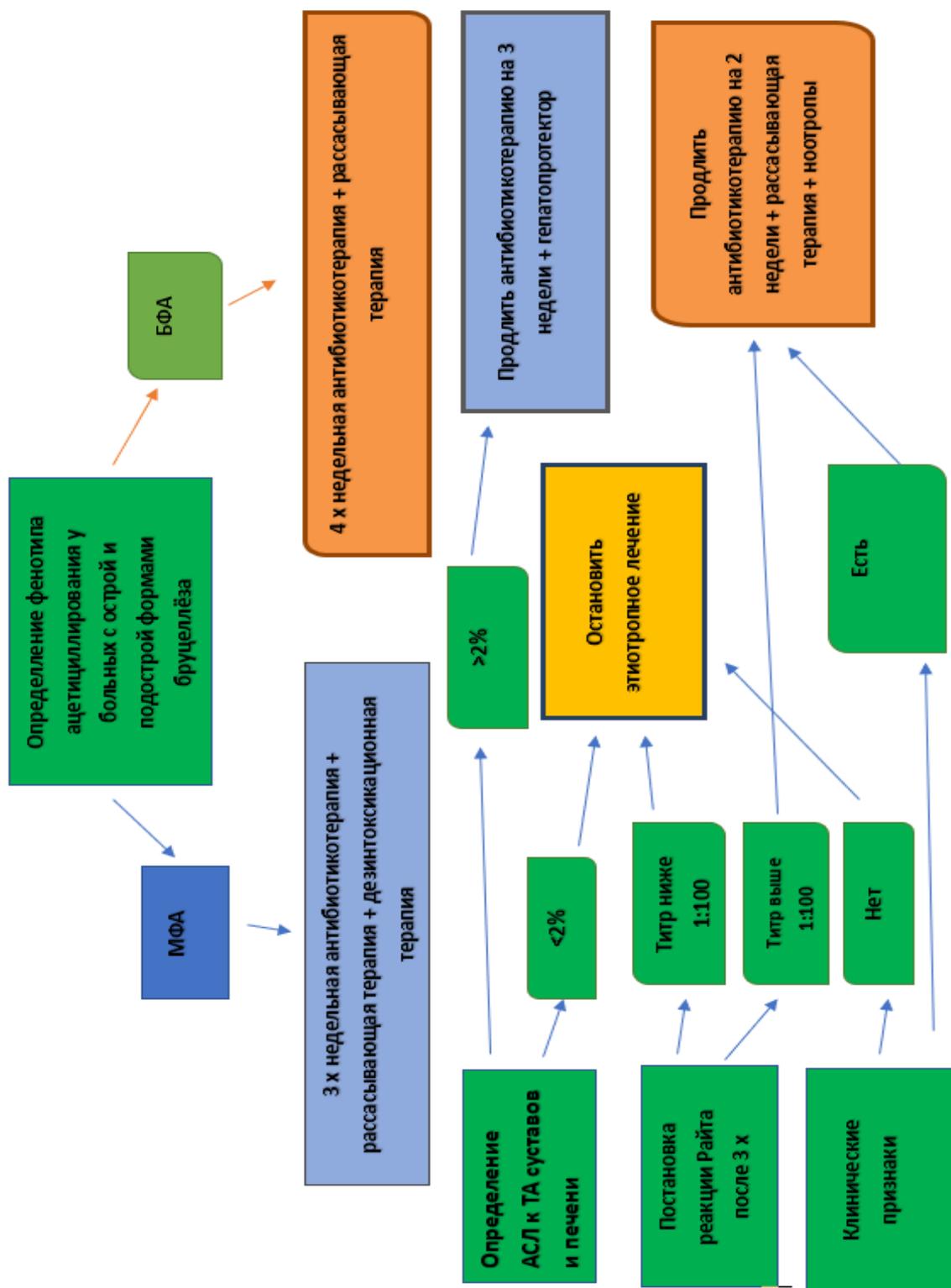
госпитализированы через 6 мес катamnестического наблюдения с жалобами на лихорадку, припухлость в суставах, повышенную потливость. По результатам лабораторных исследований у этих больных был диагностирован вторично-хронический бруцеллез. У больных БФА с вторично-хроническим бруцеллезом такие жалобы, как постоянная головная боль, повышенная раздражительность или капризность, бессонница сохранялись в течение 6-месячного периода наблюдения после лечения.

В соответствии с вышеизложенным считаем целесообразным определять фенотип ацетилирования у больных бруцеллезом при поступлении в стационар, а при невозможности его проведения выявлять стигмы дизэмбриогенеза у больного. Тип МФА наиболее часто диагностируется у людей с астеническим телосложением, высоким ростом, лопухими большими ушами, длинной прямой шеей и количеством более 5 стигм.

Учитывая высокую частоту хронизации у больных МФА с острой формой бруцеллеза, целесообразно назначение в комплексе с антибактериальной терапией гепатопротекторов + дезинтоксикационной терапии в течение 3 нед. Затем определять количество АСЛ к ТА суставов и печени при показателе ниже 2% антибактериальную терапию отменять и рекомендовать симптоматическое лечение и наблюдение за больными. При показателе выше 2% АСЛ к ТА суставов и печени, а также при повышенных титрах реакции Райта выше 1:100 с целью предупреждения развития осложнений и исхода в хронический бруцеллез, следует назначить 3 недельный курс антибиотикотерапии и патогенетическую терапию.

У больных МФА с хроническим бруцеллезом при показателях АСЛ к ТА суставов и печени ниже 2% антибактериальную терапию назначать не рекомендуется, следует проводить симптоматическое лечение и наблюдение за больными. При значениях АСЛ к ТА суставов и печени выше 2% назначают антибактериальную терапию в течение 10 дней совместно с гепатопротекторами, затем повторно следует определить уровень АСЛ к ТА суставов и печени, при значении выше 2% антибиотикотерапию продлевают еще на 5 дней, если ниже 2% этиологическое лечение следует прекратить.

У больных острой формой бруцеллеза с БФА следует определить показатель АСЛ к ТА (мозга, печени, суставов, миокарда) если он превышает 2%, следует назначить антибактериальную терапию + гепатопротекторы в течение 4 нед, затем при снижении показателя менее 2%, этиотропное лечение следует прекратить. Алгоритм ведения пациентов с бруцеллезом с учетом ФА представлен на рисунке 11.



11-рисунок. Алгоритм ведения и оптимизации терапии больных с бруцеллёзом острой формы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По итогам научной работы на тему: «Клиническое течение бруцеллёза с учётом некоторых генотипических и фенотипических особенностей у больных» сделаны следующие выводы:

1. Установлено, что у больных бруцеллезом характер клинического течения, исходы и осложнения болезни имеют тесную взаимосвязь с фенотипом ацетилирования: у быстрых ацетиляторов преобладают острые формы заболевания – в 77,5 % случаев (110 больных) с легким (31,4%) и среднетяжелым (64,3%) течением, тогда как у больных с медленным фенотипом ацетилирования чаще формируется хронический бруцеллез (в 80,6% - 76 больных) с тяжелым течением болезни (68,4%).
2. У детей бруцеллез протекает преимущественно в острой и подострой формах болезни (52 больных - 83,9%), с лихорадкой, лимфоаденопатией, гепатомегалией и преобладанием симптомов поражения суставов, а у взрослых – чаще формируется хроническое течение (100 пациентов – 56,2%) с признаками поражения нервной системы и спленомегалией.
3. Установлено, что независимо от клинических форм бруцеллеза воспаление возникает в суставах, в печени, миокарде, а также тканях головного мозга и эти органы могут быть источником эндогенной интоксикации организма, наиболее выраженные при вторично-хронической форме бруцеллеза, а степень воспаления и динамику процесса следует мониторировать по уровню АСЛ к ТА указанных тканей и органов, отражающему степень деструкции в них.
4. Лица с БФА достоверно чаще имеют нормальное строение тела, округлую форму черепа, уши среднего размера, короткую шею, симметричную грудную клетку, в то время как у лиц с МФА преобладает астеническое телосложение, высокий рост, длинная шея, долихоцефалический череп, уплощенная грудная клетка, большие лопухие уши, плоскостопие и регистрируется более 5 стигм дизэмбриогенеза ($P < 0,01-0,0001$).
5. Персонафицированный подход к ведению больных бруцеллезом с определением фенотипа ацетилирования позволяет прогнозировать характер клинического течения, осложнения и исходы болезни, оптимизировать терапию и экономить до 4,0 млн. сум на одного больного, а разработанные критерии ведения больных бруцеллезом и алгоритм диагностики и терапии будут способствовать улучшению качества медицинского обслуживания, снижения бремени бруцеллеза у взрослых и детей и улучшению качества их жизни.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12. 2019.Tib.30.01 ON AWARDING
SCIENTIFIC DEGREES AT THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY,
REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC–PRACTICAL MEDICAL
CENTER OF EPIDEMIOLOGY, MICROBIOLOGY, INFECTIOUS AND
PARASITIC DISEASES**

**CENTR FOR THE DEVELOPMENT OF PROFESSIONAL
QUALIFICATION OF MEDICAL WORKERS**

KADIROVA NARGIZA ERKINOVNA

**THE CLINICAL COURSE OF BRUCELLOSIS, TAKING INTO ACCOUNT
SOME GENOTYPIC AND PHENOTYPIC FEATURES IN PATIENTS**

14.00.10 - Infectious diseases

**DISSERTATION ABSTRACT
OF DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD) ON MEDICAL SCIENCE**

TASHKENT – 2022

The theme of the doctor of philosophy (PhD) was registered at the Supreme Attestation Committee at the Cabinet of Ministers of Republic of Uzbekistan under number B2019.2.PhD/Tib903.

The dissertation (PhD) has been prepared at Centr for the Development of Professional Qualification of Medical Workers.

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of Scientific Council (www.tma.uz) and on the website of «Ziyonet» information and educational portal (www.ziyonet.uz)

Scientific supervisor: **Ibadova Gulnara Alievna**
Doctor of medical sciences, professor

Official opponents: **Khudaykulova Gulnara Karimovna**
Doctor of medical sciences, docent

Kamilov Farhod Haydarovich
Doctor of medical sciences, docent

Leading organization: **Bukhara State Medical Institute**

Defense will take place « ____ » _____ 2022 at ____ at the meeting of Scientific Council DSc.04/30.12. 2019.Tib.30.01 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100133, Tashkent, Uchtepa district, st. Zakovat 2. Phone/Fax: (+99871) 243-36-05.

Dissertation can be reviewed at the information Resource Center of Tashkent Medical Academy (is registered under number No _____) (Almazar district, st. Farobi 2. Phone/Fax: (+99871)150-78-25.

Abstract of dissertation sent out on « ____ » _____ 2022 y.
(Mailing report No _____ on « ____ » _____ 2022y).

L.N. Tuychiev

Chairman of the Scientific council for the award of scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

N.U. Tadjieva

Scientific secretary of the Scientific council for the award of scientific degrees, doctor of medical sciences, docent

B.M. Tadjiev

Chairman of the scientific seminar of the Scientific council for the award of scientific degrees, doctor of medical sciences, docent

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research work is to evaluate the clinical course, complications and outcomes of brucellosis in patients, taking into account some of their genotypic and phenotypic characteristics.

The object of the research work 240 patients aged 5 to 79 years with confirmed diagnosis of acute, subacute, secondary and primary chronic forms of brucellosis who were treated at the clinic of the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center for Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases.

Scientific novelty of the research was as follows:

for the first time in public health practice, the nature and features of the clinical course, complications and outcomes of brucellosis in patients, taking into account their acetylation phenotype and disembryogenesis stigmas were studied;

for the first time it was found that fast acetylators were characterized mainly by the acute form of the disease, while slow acetylators were characterized by the secondary-chronic form. In the case of slow acetylation, severe and persistent symptoms with frequent lesions of the nervous system and splenomegaly prevailed in the course of the disease;

the principles of treatment were improved and the possibilities of optimization of the carried-out pharmacotherapy of acute brucellosis in patients with various types of acetylation were shown;

for the first time criteria for early prediction of the nature of the clinical course, outcomes and complications of brucellosis in patients, taking into account their genotypic and phenotypic characteristics were established.

Implementation of the results of research. Based on the results of a scientific study lies in the fact that in various clinical forms of brucellosis the determination of the acetylation phenotype for the early diagnosis of the course of brucellosis, as well as the determination of the relationship of antigen-binding lymphocytes (ACL) with antigens of liver, heart, joints, brain (TA) tissue can be used for preliminary assessment of the degree and severity of organ damage, the dynamics of the infection process and disease outcomes.

Practical significance of the study lies in the fact that personalization of patients by determining their acetylation phenotype and determination of antigen-binding lymphocytes in the dynamics of the course of various clinical forms of brucellosis will reduce the costs at the state and individual levels from 3.991 million soums.

Implementation of the results of the study. Based on the obtained scientific results on the study of the clinical course of brucellosis, taking into account some genotypic and phenotypic features in patients:

Methodological recommendations «Optimization of the tactics of management and therapy of brucellosis» were approved (Reference of the Ministry of Health № 8n-r/650 from December 29, 2020) This guidance allowed to introduce in practical health care methods of early diagnosis of the clinical course, outcomes and complications of brucellosis.

The implementation of the diagnostic algorithm will increase the efficiency of early diagnosis and treatment of patients with acute brucellosis, allow timely application of antibiotic therapy in the necessary volume, prevent the use of expensive medications, and reduce early and late complications, reduce additional rehabilitation treatment procedures. The results obtained on development of method of determination of acetylation phenotype and antigen-binding lymphocytes for early diagnostics of multi-organ lesions at acute brucellosis and prevention of formation of chronic forms and complications of the disease are introduced in Bukhara and Kashkadarya regional infectious diseases hospitals (Ministry of Health certificate 8n-r/201 of April 27, 2022).

On the basis of the obtained scientific results the electronic program for computers «Prediction of probability of formation of chronic brucellosis in children» (№ DGU04402 from 20.04.2017) was developed.

Approbation of the results of the study. The results of this study were discussed at 2 international and 3 national scientific and practical conferences.

Structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of the introduction, six chapters, conclusion and list of used literature. The dissertation presented on 112 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I Бўлим (I Часть; Part I)

1. Ибадова Г.А., Набиева Ш.А. Кадилова Н.Э. Взаимосвязь фенотипа ацетилирования с частотой встречаемости стигм дисэмбриогенеза при бруцеллезе у взрослых и ОВГВ у детей// Инфекция, иммунитет и фармакология. -Ташкент, 2011.-№4-5 – С.92-94. (14.00.00; №15).

2. Худайбердиев Я.К., Кадилова Н.Э. Взаимосвязь некоторых клинико-лабораторных показателей при бруцеллёзе// Инфекция, иммунитет, фармакология.-Ташкент, 2013.-спец.выпуск– С. 67-70. (14.00.00; №15).

3. Азимов Ш.Р., Кадилова Н.Э. Клинико-рентгенологические проявления сакроилеита у больных с подострой формой бруцеллеза //Инфекция, иммунитет и фармакология. -Ташкент, 2014. -№ 3.-том 1. – С.211-213. (14.00.00; №15).

4. Кадырова Ш.Э., Кадилова Н.Э. Особенности течения пародонтита у больных на фоне хронической бруцеллёзной инфекции и дисбиоза пародонтальных карманов. // Инфекция, иммунитет и фармакология. -Ташкент, 2015.-№4– С.60-63 (14.00.00; №15).

5. Kadirova N.E. Relationship of some laboratory parameters of blood in brucellosis// Инфекция, иммунитет и фармакология. -Ташкент,2016.-№2 – С. 45-49(14.00.00; №15).

6. Ибадова Г.А., Кадилова Н.Э. Клинические проявления и оценка взаимосвязи фенотипа ацетилирования к тканевым антигенам у больных с бруцеллёзом // Тиббиётда янги кун Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал. -Ташкент,2019.-№1 (25/1) – С.109-112(14.00.00; №22)

7. Ibadova G.A., Kadirova N.E. Effect of acetylation phenotype on clinic, forecast, course and treatment in patients with brucellosis//International Journal of Medical Science and Innovative Research (IJMSIR) IJMSIR: A Medical Publication Hub Available Online at: www.ijmsir.com Volume – 6, Issue – 2, April – 2021, Page -257 – 263(15.00.00; №1)

8. Ibadova G.A., Kadirova N.E. The Clinical Course of Brucellosis, Taking into Account the Phenotype of Acetylation in Patients// American Journal of medicine and medical sciences. 2021. -11(6). -P. 465-470. p-ISSN:2165-901X e-ISSN: 2165-9036 doi: 10.5923/j.ajmms.20211106.02(14.00.00; №2)

9. Ибадова Г.А., Кадилова Н.Э. Влияние фенотипа ацетилирования на клинику, прогноз, течение и лечение у больных с бруцеллёзом//Инфекция, иммунитет и фармакология. - Ташкент, 2022.-№2/22 часть 1 – С.81-88(14.00.00; №15).

10. Ибадова Г.А., Кадилова Н.Э. Сравнительное изучение взаимосвязи характера течения и исходов бруцеллёза и вирусного гепатита с фенотипом ацетилирования// Тиббиётда янги кун Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал.-Ташкент, 2022.-№ 2(40) – С.539-54(14.00.00; №22)

II бўлим (II часть; part II)

11. Ибадова Г.А., Худайбердиев Я.К., Кадирова Н.Э. Прикладной аспект определения уровня инфекционного процесса при бруцеллезе// Сборник трудов Международной научно-практической конференции «Принципы биологической безопасности в микробиологических лабораториях». -Новосибирск, 2013. - С.14

12. Khudayberdyev Y.K., Kosimov A.S., Kadirova N.E. Clinical and epidemiological parallels in human brucellosis cases// Brucellosis International Research Conference Including the 67 th Annual Brucellosis Research Meeting. -Berlin, 2014.-С. 156

13. Набиева Ш.А., Кадирова Н.Э. Взаимосвязь фенотипа ацетилирования с фенотипическими признаками организма у детей //Сборник тезисов IX республиканского съезда эпидемиологов, гигиенистов, санитарных врачей и инфекционистов Узбекистана. - Ташкент, 2010. – С. 106-107

14. Набиева Ш.А., Ибадова Г.А., Кадирова Н.Э. О возможности использования фенотипа ацетилтрансферазной активности для стратификации больных бруцеллёзом //Новые технологии в диагностике и лечении инфекционных заболеваний. - Ташкент, 2011. – С.78-79

15. Азимов Ш.Р., Бектимиров А.М-Т., Я.К. Худайбердиев, Н.Э.Кадирова Бруцелла штаммларининг антибиотикларга сезгирлиги//Новые технологии в диагностике и лечении инфекционных заболеваний. - Ташкент,2011. – С.58

16. Ибадова Г.А., Набиева Ш.А., Кадирова Н.Э. Взаимосвязь частоты характера стигм дисэмбриогенеза с фенотипом ацетилирования у больных с бруцеллёзом// Успехи в борьбе и профилактике особо опасных инфекций.-Ташкент,2012. – С.44-45.

17. Ибадова Г.А., Кадирова Н.Э. Взаимосвязь фенотипа ацетилирования с некоторыми фенотипическими признаками организма у больных//Актуальные проблемы гигиены и санитарии в Узбекистане. Ташкент,2012-С.78-79

18. Ибадова Г.А., Меркушкина Т.А., Кадирова Н.Э. Взаимосвязь АСЛ к ТА некоторых органов с фенотипом ацетилирования у больных с бруцеллезом// Успехи в борьбе и профилактике особо опасных инфекций.-Ташкент,2012.- С.46

19. Ибадова Г.А., Набиева Ш.А., Кадирова Н.Э. Характер клинического течения бруцеллеза в зависимости от фенотипа ацетилирования//Успехи в борьбе и профилактике особо опасных инфекций.-Ташкент,2012.-С.47

20. Кадирова Н.Э. Антиген боғловчи лимфоцитлар усулини бруцеллезни эрта ташхисотида қўлланиши //Успехи в борьбе и профилактике особо опасных инфекций.-Ташкент,2012.-С.47

21. Худайбердиев Я.К., Кадирова Н.Э. Прикладные аспекты уровней инфекционного процесса при бруцеллезе//Инновационные и интеграционные процессы при изучении инфекционных и паразитарных заболеваний.-Ташкент, 2013. – С. 133-134.

22. Назырова Д.Р., Худайбердиев Я.К., Кадилова Н.Э. Некоторые факторы неспецифической резистентности при остром бруцеллезе// Сборник тезисов конференции «Инновационные и интеграционные процессы при изучении инфекционных и паразитарных заболеваний». -Ташкент, 2013. -С. 94-95.

23. Кадилова Н.Э. Буцеллез билан касалланган беморларда антиген боғловчи лимфоцитлар усулини эрта ташхисотда қўллаш имконияти ва уни беморларнинг фенотипик ацетиллаш жараёни билан боғлиқлигини аниқлаш // Сборник тезисов конференции «Инновационные и интеграционные процессы при изучении инфекционных и паразитарных заболеваний». -Ташкент, 2013. -С. 61-62.

24. Кадилова Н.Э. Характер клинического течения бруцеллеза в зависимости от фенотипа ацетилирования у больных//Сборник тезисов конференции «Инновационные и интеграционные процессы при изучении инфекционных и паразитарных заболеваний». -Ташкент, 2013. -С. 60-61.

25. Низамова Л.М., Мардаева Г.Т., Худайбердиев Я.К., Кадилова Н.Э. Клинические проявления артритов при остром и подостром бруцеллезе//Сборник тезисов конференции «Инновационные и интеграционные процессы при изучении инфекционных и паразитарных заболеваний». -Ташкент, 2013. -С. 95

26. Худайбердиев Я.К., Касимов О.Ш., Кадилова Н.Э., Азимов Ш.Р. Динамика серологического статуса при бруцеллезе//Актуальные проблемы гастроэнтерологии. - Ташкент,2013.-С.461

27. Д.Р.Назырова, Я.К.Худайбердиев, О.Ш.Касимов, Н.Э.Кадилова. Факторы неспецифической резистентности при остром и подостром бруцеллезе//Актуальные проблемы гастроэнтерологии. - Ташкент, 2013. -С.461-462

28. Азимов Ш.Р., Худайбердиев Я.К., Кадилова Н.Э. Бруцеллёзнинг турли шаклларида клиник белгиларининг қиёси// Илмий-амалий анжуман тезислар тўплами «Юқумли касалликларнинг эпидемиологияси, ташхиси ва даволаш тадбирлари». – Ташкент,2013.-С.44

29. Маматкулов И.Х., Набиева Ш.А., Ибадова Г.А., Кадилова Н.Э. Некоторые фенотипические особенности у больных бруцеллёзом// Илмий-амалий анжуман тезислар тўплами «Юқумли касалликларнинг эпидемиологияси, ташхиси ва даволаш тадбирлари». – Ташкент,2013.- С.44-45

30. Ибадова Г.А., Ахмедова Х.Ю., Кадилова Н.Э. Взаимосвязь антигенсвязывающих лимфоцитов к тканевым антигенам некоторых органов с фенотипом ацетилирования у больных бруцеллёзом// Илмий-амалий анжуман тезислар тўплами «Юқумли касалликларнинг эпидемиологияси, ташхиси ва даволаш тадбирлари». – Ташкент,2013.- С.44-45

31. Алимов С.Г., Курбанов Х.А., Худайбердиев Я.К., Туйчиев Ж.Ж., Кадилова Н.Э. Значение шизоцитов периферической крови для диагностики тяжести инфекционных заболеваний //Республиканская научно-практическая

конференция «Актуальные вопросы ВИЧ –инфекции и вирусных гепатитов».
-Андижан, 2014.-С. 227-228

32. Khudayberdiev Ya.K., Kadirova N.E. Unspecific resistance in brucellosis//
Материалы республиканской научно-практической конференции
«Профилактическая медицина: сегодня и завтра». - Андижан, 2014.-С.66

33. Худайбердиев Я.К., Кадирова Н.Э. Болалар ўткир бруцеллезид
айрим клиник ва лаборатория кўрсаткичлар// Сборник тезисов
научно-практической конференции «Инфекции, иммунитет и фармакотерапия
с позиции интеллектуальной собственности». – Ташкент, 2015. -С.

34. Кадырова Ш.Э., Кадирова Н.Э. Дисбактериоз пародонтальных
карманов у больных с хроническим бруцеллезом//Сборник тезисов
научно-практической конференции «Инфекции, иммунитет и фармакотерапия
с позиции интеллектуальной собственности», Ташкент, 2015.-С.

35. Khudayberdiev Ya.K., Kadirova N.E. Diagnosis of endotoxemia in acute
brucellosis// Сборник тезисов научно-практической конференции «Инфекции,
иммунитет и фармако-терапия с позиции интеллектуальной собственности».
-Ташкент,2015. -С.

36. Kadirova N.E. Clinical and Epidemiological Parallels of Certain
Parameters of Peripheral Blood in Brucellosis// Сборник тезисов, посвященный
конференции «Современная инфектология: новые подходы к лечению
кишечных, вирусных и паразитарных болезней». -Ургенч, 2016.-С.31-32

37. Кадирова Н.Э. Возможности применения дерматоглифики в
инфекционной патологии// Сборник тезисов «Инфекция, иммунитет и
гастроэнтерология, вопросы этиологии, диагностики, терапии и
профилактики». -Ташкент,2018. С.28

38. Ибадова Г.А., Кадирова Н.Э. Синдром эндотоксикоза у больных
различными формами хронического бруцеллёза// Сборник тезисов
«Инфекция, иммунитет и гастроэнтерология, вопросы этиологии,
диагностики, терапии и профилактики». -Ташкент,2018. С.29

39. Ибадова Г.А., Кадирова Н.Э. Болаларда сурункали бруцеллёзни
ривожла-ниши ва авж олиш эҳтимолини олдиндан кўрсатиб берувчи
омилларни аниқлаш// Биология ва тиббиёт муаммолари халқаро илмий
журнал.-Ташкент, 2018.-№3.1(103). -С.11

40. Ибадова Г.А., Кадирова Н.Э. Оптимизация тактики ведения и терапии
бруцеллёза// Методические рекомендации.-Ташкент, 2020. 15с.

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

Босмахона лицензияси:



9338

Бичими: 84x60 ¹/₁₆. «Times New Roman» гарнитураси.
Рақамли босма усулда босилди.
Шартли босма табағи: 3,5. Адади 100 дона. Буюртма № 70/22.

Гувоҳнома № 851684.
«Тирографф» МЧЖ босмаҳонасида чоп этилган.
Босмаҳона манзили: 100011, Тошкент ш., Беруний кўчаси, 83-уй.