

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

КЕЛДИЁРОВА ЗИЛОЛА ДОНИЁРОВНА

**ИММУНОЛОГИК МЕЗОНЛАРНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ ОРҚАЛИ
БОЛАЛАРДА ИНФЕКЦИОН МОНОНУКЛЕОЗ
ТАШҲИСИНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

**14.00.36 – Аллергология ва иммунология
14.00.10 - Юқумли касалликлар**

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

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Келдиёрова Зилола Дониёровна

Иммунологик мезонларни ишлаб чиқиш орқали болаларда инфекцион
мононуклеоз ташхисини оптималлаштириш..... 3

Келдиёрова Зилола Дониёровна

Оптимизация диагностики инфекционного мононуклеоза у детей путем
разработки иммунологических критерий..... 21

Keldiyorova Zilola Doniyorovna

Optimization of the diagnosis of infectious mononucleosis in children by
developing immunological criteria..... 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published papers..... 43

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

КЕЛДИЁРОВА ЗИЛОЛА ДОНИЁРОВНА

**ИММУНОЛОГИК МЕЗОНЛАРНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ ОРҚАЛИ
БОЛАЛАРДА ИНФЕКЦИОН МОНОНУКЛЕОЗ
ТАШХИСИНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

**14.00.36 - Аллергология ва иммунология
14.00.10 - Юқумли касалликлар**

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

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2021.3.PhD/Tib2176 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Бухоро давлат тиббиёт институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбарлар

Нарзуллаев Нуриддин Умарович
тиббиёт фанлари доктори

Мирзоева Меҳринисо Ризоевна
тиббиёт фанлари доктори

Расмий оппонентлар

Нуралиев Неккадам Абдуллаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Ахмедова Муборахон Джалиловна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот

**Россия халқлар дўстлиги университети
(Россия Федерацияси)**

Диссертация ҳимояси Бухоро давлат тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 рақамли Илмий кенгаш асосидаги бир марталик Илмий кенгашнинг 2023 йил «_____» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, Навоий кўчаси, 1-уй. Тел./факс: (99865) 223-00-50, Веб-сайт: www.bsmi.uz, E-маИЛ: buhme@maIJL.ru).

Диссертация билан Бухоро давлат тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№_____ рақам билан рўйхатга олинган) (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, Навоий кўчаси, 1-уй. Тел./факс: (99865) 223-00-50, Веб-сайт: www.bsmi.uz, E-маИЛ: buhme@maIJL.ru).

Диссертация автореферати 2022 йил «_____» _____ кuni тарқатилган.

(2023 йил «_____» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

А.Ш. Иноятов

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

Н.Н. Казакова

Илмий даражалар берувчи берувчи бир марталик илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD)

Б. З. Хамдамов

Илмий даражалар берувчи берувчи бир марталик илмий кенгаш қошидаги бир марталик илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори.

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Болаларда инфекция мононуклеоз касаллигининг юқори даражада учраши замонавий инфектологиянинг долзарб муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг маълумотларига кўра, дунёнинг турли минтақаларида ҳар 100 минг аҳолига 16 тадан 800 тагача инфекция мононуклеоз ташҳиси қўйилади. Инфекцион мононуклеознинг клиник кўринишларининг хилма-хиллиги, кўзғатувчиларнинг хусусиятлари, унинг барча минтақаларда тарқалиши бунга асосий сабабдир. «...Инфекцион мононуклеоз организмнинг барча аъзо ва тизимларига таъсир қилиб, ўткир ва сурункали патологик жараёнларни келтириб чиқаришга қодир...»¹. Ноқулай экологик вазият, аҳолининг мураккаб ижтимоий ҳолати организм резистентлик омилларининг сусайишига олиб келади, бу эса ўз навбатида мононуклеоз инфекциясига чалинган беморлар сонининг сезиларли даражада кўпайишига олиб келди.

Жаҳон миқёсида герпес вируслар орасида алоҳида ўринни Эпштейн-Барр вируси ва унинг кенг тарқалган шаклларида бири инфекция мононуклеоз эгаллаши муаллифлар томонидан эътироф этилади. Эпштейн-Барр вируси иммуносупрессиянинг кўплаб механизмларига эга эканлиги, «хўжайин» организми иммун тизими таъсирига кам учраши, бу пайтда иммун тизими фаолиятида бузилишлар кучайиб, сурункали вирусли инфекция шаклланишига олиб келиши тадқиқотчилар томонидан исботланган. Ушбу вируснинг организм иммун тизимига таъсири табиий интерферонлар ишлаб чиқарилишининг тўхташи, апоптоз механизмларининг блоканиши билан изоҳланган, шунинг баробарида иккиламчи иммунодефицит шаклланиши кўрсатилган, бу генетик мойил шахсларда аутоиммун, ўсма жараёнларининг шаклланишига ёрдам бериши аниқланган.

Мамлакатимизда аҳолини ижтимоий ҳимояси ҳамда соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштиришга, болалар орасидаги касалликларни, шу жумладан инфекция мононуклеозни даволаш ва профилактикасига алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларда Янги Ўзбекистонни ривожлантириш Стратегиясида кўрсатилган 7 та устувор йўналишнинг 4-қисм 56-мақсадида «...аҳоли саломатлигини муҳофаза қилиш, тиббиёт ходимлари потенциалини ошириш ва соғлиқни сақлаш тизимини ривожлантиришнинг 2022-2023 йилларга мўлжалланган дастурини амалга оширишга йўналтирилган комплекс чора-тадбирларни амалга ошириш...»² вазифалари белгиланган. Шу вазифалар болаларда инфекция мононуклеоз касаллигини камайтириш ва сифатли тиббий хизмат кўрсатишда замонавий

¹ Волоха А. П. Эпштейна-Барр вирусная инфекция у детей // Современная педиатрия. - 2015. - № 4 (68). - С. 103-104.

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларда Янги Ўзбекистонни ривожлантириш стратегияси тўғрисида» ги Фармони.

технологияларни кўллашни такомиллаштириш орқали ушбу патология учраш кўрсаткичлари ва унинг асоратларини камайтириш имконини берган.

Мазкур диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6110-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги фармони, 2020 йил 10 ноябрдаги ПҚ-4887-сон «Аҳолининг соғлом овқатланишини таъминлаш бўйича қўшимча чора тадбирлар тўғрисида» ги ва 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлари тўғрисида» ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга муайян даражада хизмат қилган.

Тадқиқот ишининг республикада фан ва технологиялар ривожланишининг истиқболли йўналишларига мослиги. Ушбу диссертация иши республикада фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Инфекцион мононуклеоз болалар ва катталар ўртасида кенг тарқалган юқумли касаллик бўлиб, унда вирус организмдаги барча лимфоид ва ретикуляр тўқималарга салбий таъсир қилади, иммун тизимининг барча бўғинларига таъсир этувчи ўзига хос иммунопатологик жараённи кучайтиради (Gujer S. et al., 2019).

Лимфоид тўқимага эга бўлган барча аъзолар вирус билан зарарланганда, лимфоцитларнинг фаол зарарланиши, лимфа тугунлари, жигар, талоқ ва бошқа аъзоларда инфильтрация ва гистологик ўзгаришлар юз бериши аниқланган. Бу ўз навбатида касаллик симптоматикасининг полиморфизмига ва касалликнинг асоратларига олиб келади (Крамарь Л.В. ва ҳаммуал., 2012; Дроздова Н.Ф. ва ҳаммуал., 2018).

Инфекцион мононуклеоз асосан болалар ва ёшларда, шунингдек кўпинча эркакларда рўйхатга олинади. Касаллик ҳамма жойда спорадик ҳолатлар кўринишида кечади, касалликнинг авж олиши йилнинг совуқ мавсумига тўғри келади (Абрамов Н.А. ва ҳаммуал., 2009, Алексеева М.Г. ва ҳаммуал., 2010). Организм лимфатик тўсиғининг вирусемия натижасида бузилиши организмнинг кучли интоксикациясига сабаб бўлади. Инфекцион мононуклеоз касаллиги кўзгатувчиси фақат лимфа ва ретикуляр тўқимани зарарламай, балки, жигар, талоқ, суяк кўмиги ва буйрак тўқималарини ҳам зарарлаши исботланган (Гиллер Е.Е. ва ҳаммуал., 2017, Смирнов А.Н. ва ҳаммуал., 2018).

Адабиётларда инфекцион мононуклеоз учраган болаларда иммун ҳимоясининг ҳолати ва иммунокоррекциянинг усуллари тўғрисида бири-бирига зид маълумотлар бўлиб, интоксикация даражасига боғлиқ ҳолда иммун статуси ўзгаришларининг ўзаро алоқаси масалалари кенг ёритилмаган. Болаларда ўрганилаётган патологияда иммун тизимининг

мажмуавий ва фарқланган коррекциясининг тамойиллари ҳозиргача батафсил ишлаб чиқилмаган.

Болаларда инфекциян мононуклеоз иммун тизим фаолиятининг бузилиши билан кечади, ҳужайравий ва гуморал бўғиннинг зарарланиши, иммун танқислик натижасида касаллик асоратларига олиб келиши мумкинлиги ёритиб берилган (Махмутов Р.Ф. ва ҳаммуал., 2019; Назаров Э.У. ва ҳаммуал., 2020). Инфекцион мононуклеоз касаллиги билан оғриган болаларда цитокин спектрининг ўзгариши иммун ҳолат билан боғлиқлиги бугунгача тўлиқ ёритилмаган, бу эса ўз навбатида тадқиқот мақсадини белгилашга асос бўлди.

Болаларда инфекциян мононуклеознинг клиник кўринишлари хилма-хил бўлиб, бу ўз вақтида ва тўғри ташҳис қўйишда маълум қийинчиликларни, шунингдек, инфекциян мононуклеознинг дифференциал ташҳисотига боғлиқ бўлган муаммоларни келтириб чиқаради. Касалхонагача бўлган босқичда ташҳис қўйишдаги хатоликлар, айниқса эрта ёшдаги болалар орасида 40-90% ни ташкил этади. Янада қулай ташҳисот усулларининг (вирус антигенлар миқдорини аниқловчи иммунофермент таҳлили, шунингдек, молекуляр биология усуллари-полимераза занжир реакцияси, бу биологик намуналарда турли хилдаги ДНК вирусларини аниқловчи юқори сезгир ва специфик усул) кашф этилиши, ЭБВ кўзгатадиган юқумли мононуклеоз, айниқса, бир неча кўзгатувчилар таъсирида ривожланган инфекциян мононуклеознинг клиникаси ва ташҳисот усулларини ўрганиш, шунингдек, уларнинг иммунопатогенезидаги ўзига хос жиҳатлари ва шунга мос равишда даволаш усулларини патогенетик асослаш имконини берган.

Диссертация тадқиқотининг бажарилган олий таълим муассасасида илмий-тадқиқот ишларининг режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Бухоро давлат тиббиёт институтининг (05.2022 PhD 162) илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ «COVID-19 дан кейинги даврда Бухоро минтақаси аҳолиси саломатлигига таъсир этувчи патологик омилларни эрта аниқлаш, ташҳислаш ҳамда янги даволаш профилактика усулларини ишлаб чиқиш (2022-2026 й.)» доирасида олиб борилган.

Тадқиқотнинг мақсади иммунологик мезонларни ишлаб чиқиш орқали болаларда инфекциян мононуклеоз ташҳисотини оптималлаштиришдан иборат бўлган.

Тадқиқотнинг вазифалари қуйидагилардан иборат:

болаларда инфекциян мононуклеоз касаллигининг клиник ва иммунологик хусусиятлари орасидаги ўзаро боғлиқликни аниқлаш ва баҳолаш;

инфекцион мононуклеозда болалар иммун тизими иммун ва цитокин профили, уларнинг миқдорий дисбалансини касаллик кечишига кўра баҳолаш, иммун жавобнинг касаллик клиник кечишига боғлиқлигини аниқлаш;

инфекцион мононуклеоз ташҳисланган болаларда касаллик ташҳисини оптималлаштириш алгоритминини ишлаб чиқиш;

инфекцион мононуклеоз билан касалланган болаларни даволашда иммункоррекцияловчи давонинг самарадорлигини аниқлаш ва баҳолаш.

Тадқиқот объекти сифатида инфекцион мононуклеоз билан касалланган 3 ёшдан 18 ёшгача бўлган 120 нафар бемор болалар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида қон зардоби, клиник, иммунологик ҳамда биокимёвий тадқиқотлар натижалари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Ушбу тадқиқотни бажаришда клиник, иммунологик, биокимёвий ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

инфекцион мононуклеоз билан зарарланган болаларда касалликнинг тана ҳароратининг кўтарилиши, томоқда оғриқ ва лимфа тугунларининг катталаниши каби асосий симптомлари шаклланиши ва ривожланиши иммун тизимининг Т-бўғини, яллиғланишга қарши ИЛ-2 ва яллиғланишни қўлловчи ИЛ-6 каби цитокинлар миқдорлари дисбалансига боғлиқлиги исботланган;

инфекцион мононуклеоз ташҳисланган болаларни комплекс даволаш учун тавсия этилган рекомбинантли интерфероннинг (инозин-пранобекс) CD3+-лимфоцитлар ва улар регулятор субпопуляцияларининг қондаги, ИЛ-2 ва ИЛ-6 цитокинларнинг қон зардобидидаги қонцентрацияларига ишонарли равишдаги ижобий таъсир даражаси ва самарадорлиги борлиги исботланган;

инфекцион мононуклеоз аниқланган болаларда CD3+-, CD4+-лимфоцитларнинг ишонарли даражада камайиши, CD8+-лимфоцитларнинг ошиши, ИЛ-2 ва ИЛ-6 лар қонцентрацияларининг кўпайиши каби дисбалансга асосланган иммунодиагностик мезонлар касаллик ривожланишининг эрта ташхисоти ва унинг якуни истиқболини эрта белгилаши исботланган;

ушбу патология кузатилган бемор болаларда касаллик этиологиясини инобатга олган ҳолда патогенетик ва иммункоррекцияловчи даволаш усуллари ишлаб чиқилган ҳамда ушбу касаллик комплекс даво стандартига киритиш тавсия этилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

инфекцион мононуклеоз ташҳисланган болаларни даволашда иммун тизими фаолиятини кучайтирувчи иммункоррекцияловчи даво усули ишлаб чиқилган ва юқумли касалликлар амалиётига тавсия этилган;

инфекцион мононуклеоз билан зарарланган болаларда иккиламчи иммунодефицит ҳолатини бартараф этиш учун иммункоррекцияловчи инозин-пранобекс дори воситасини қўллаш юқори ижобий самара бериши исботланган;

ушбу патология аниқланган болаларда иммун тизимининг Т-бўғини ва яллиғланишни қўлловчи ва яллиғланишга қарши цитокинларининг дисбаланси кўринишидаги иккиламчи иммунодефицит ҳолати кузатилганда касалликни эрта ташхислашнинг иммунодиагностик мезонларга асосланган алгоритми ишлаб чиқилган ва инфекцион амалиётга тавсия этилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқотларда бир бирини тўлдирувчи олинган натижалар ва назарий методлар қўлланилиши, ўтказилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, текширилган

беморларнинг етарли миқдори, чет эл ва мамлакатимизда ўтказилган тадқиқотлар билан солиштирилиши, шунингдек олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан берилган хулосалар билан тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти инфекциян мононуклеоз билан зарарланган болаларда касаллик симптомлари ривожланиши иммун тизимининг Т-бўғини, ИЛ-2 ва ИЛ-6 каби цитокинлар миқдорлари дисбалансига боғлиқлиги исботланганлиги, ушбу бемор болаларни комплекс даволаш учун тавсия этилган рекомбинант интерфероннинг (инозин-пранобекс) CD3⁺-лимфоцитлар ва уларнинг регулятор субпопуляциялари, ИЛ-2 ва ИЛ-6 цитокинлари қонцентрацияларига ишонарли ижобий таъсир даражаси ва самарадорлиги борлиги исботланганлиги, беморларда иммун ва цитокин тизими дисбалансини аниқлашга асосланган иммунодиагностик мезонлар касаллик эрта ташҳиси ва якуни истиқболлини эрта белгилаши исботланганлиги, ушбу болаларда патогенетик ва иммунокоррекцияловчи даволаш усуллари ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти инфекциян мононуклеоз ташҳисланган болаларни даволашда иммун тизими фаолиятини кучайтирувчи иммунокоррекцияловчи терапия усули ишлаб чиқилганлиги ва амалиётга тавсия этилганлиги, бемор болаларда иккиламчи иммунодефицит ҳолатини бартараф этиш учун иммунокоррекцияловчи инозин-пранобекс дори воситасини қўллаш юқори ижобий самара бериши исботланганлиги, беморларда иммун тизими Т-бўғини ва цитокинлар дисбаланси кўринишидаги иккиламчи иммунодефицит ҳолати кузатилганда касалликни эрта ташҳислашнинг иммунодиагностик мезонларга асосланган алгоритми ишлаб чиқилганлиги ва амалиётга тавсия этилганлиги билан изоҳланган.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Иммунологик мезонларни ишлаб чиқиш орқали болаларда инфекциян мононуклеоз ташҳисини оптималлаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

инфекцион мононуклеозда болаларда клиник-иммунологик ўзгаришларни аниқлаш имконини берувчи «Болаларда инфекциян мононуклеоз касаллигидаги клиник-иммунологик бузилишлар таҳлили» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 19 май 2022 йилдаги 8н-р/504-сонли хулосаси). Мазкур услубий тавсиянома инфекциян мононуклеоз билан касалланган беморларни комплекс даволашни амалга ошириш мақсадида клиник-иммунологик бузилишлар таҳлилинини ўтказиш имконини берган;

иммунологик мезонларни ишлаб чиқиш орқали болаларда инфекциян мононуклеоз ташҳисини оптималлаштириш бўйича олинган илмий натижалар амалий соғлиқни сақлашга, хусусан, Бухоро вилоят юқумли касалликлар шифохонаси, Когон тумани тиббиёт бирлашмаси амалий фаолиятига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 16 июн 2022 йилдаги 8н-з/299-сонли хулосаси). Жорий қилинган натижалар инфекциян

мононуклеоз билан зарарланган бемор болаларни эрта ташҳислашни оптималлаштириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 6 та илмий анжуманларда, жумладан 3 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 25 та илмий иш чоп этилган, улардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссияси томонидан докторлик диссертацияларининг асосий илмий натижаларини эълон қилиш учун тавсия этилган журналларда 8 та мақола, шу жумладан 7 таси республика ва 1 таси чет эл журналларида эълон қилинган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, тўртта боб, хулоса, амалий тавсиялар, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, мақсад ва вазифалари, шунингдек тадқиқотнинг объект ва предмети шакллантирилган, тадқиқот ишининг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, илмий янгиликлар ва тадқиқотнинг амалий натижалари баён этилиб, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини соғлиқни сақлаш амалиётига жорий қилиш, чоп этилган ишлар ва диссертация структураси ҳақида маълумотлар берилган.

Диссертациянинг **«Инфекцион мононуклеознинг клиник-эпидемиологик, иммунологик тавсифининг замонавий жиҳатлари (адабиётлар шарҳи)»** деб номланган биринчи бобида инфекция билан зарарланган болаларда, ушбу патологиянинг муаммолари бўйича назарий жиҳатлар таҳлил қилинган ва тадқиқотлар тизимлаштирилган, касалликнинг ташҳисоти, давоси, профилактикасининг мавжуд усуллари афзалликлари ва камчиликлари ҳамда инфекция билан мононуклеознинг иммунодиагностик ва прогностик мезонлари таҳлил қилинган. Инфекцион мононуклеоз билан касалланган болаларда иммун тизими бузилишлари, клиник-лаборатор натижалари шуни кўрсатганки, сурункали яллиғланиш касалликлари ривожланишига олиб келиши мумкинлиги, бу бола организмнинг ривожланишига таъсир қилиши, шунингдек, ушбу муаммонинг ҳал қилинмаган ёки тушунтиришни талаб қиладиган жиҳатлари аниқланган.

Диссертациянинг **«Инфекцион мононуклеоз билан зарарланган болаларда касаллик клиник-иммунологик хусусиятлари бўйича беморлар клиник тавсифи ва тадқиқот усуллари, ҳажми ва дизайни»** деб номланган иккинчи бобида 2019-2022 йиллар давомида инфекция билан мононуклеоз касаллиги билан зарарланган 3 ёшдан 18 ёшгача бўлган 120

нафар болаларни ташхиси ва давоси таҳлил қилиниб, улар тадқиқотнинг асосий гуруҳини ташкил этган бўлса, назорат гуруҳи сифатида 40 нафар бола текширилганлар маълумотлари келтирилган. Барча назоратга олинган бемор болалар клиник ва лаборатор, биокимёвий, вирусологик ва иммунологик тадқиқотларни ўз ичига олган кенг қамровли ҳамда давомли текширувдан ўтказилди. Бу борада уларнинг шикоятлари, ўтказилган ва йўлдош касалликлар, преморбид кўриниш, касалликнинг келиб чиқиш сабаблари, давомийлиги, боланинг озиқланиши ва эрта даволаш чора-тадбирлар самарасига эътибор қаратилган.

Бола организми иммунологик реактивлигини динамикада ўрганиш учун 44 нафар бола ушбу тадқиқотга жалб қилиниб, улардан 22 нафари инфекцион моноклеоз билан зарарланган ва анъанавий даволанган болалар бўлса, 22 нафари инфекцион моноклеоз билан зарарланган, анъанавий даво комплексига иммунокоррекцияловчи дори воситаси - инозин пранобекс киритилган болаларни ташкил этган.

Тадқиқот натижаларига кўра 500 нафар инфекцион моноклеоз билан зарарланган бемор болалар ретроспектив, 120 нафар болалар проспектив таҳлил қилинган ва улар тадқиқотнинг асосий гуруҳини ташкил этган. Асосий гуруҳнинг 59 (49,1%) нафари қишлоқ шароитида яшовчи болаларни, 61 (50,9%) нафари шаҳар шароитида яшовчи болаларни ташкил этган.

Назорат остига олинган 120 нафар болалар ёшига қараб 3 та кичик гуруҳларга бўлинган: 1-кичик гуруҳга 3 ёшдан 7 ёшгача бўлган 34 (28,3%) нафар, 2-кичик гуруҳга 8 ёшдан 12 ёшгача бўлган 70 (58,3%) нафар, 3-кичик гуруҳга 13 ёшдан 18 ёшгача бўлган 16 (13,4%) нафар болалар киритилган.

Инфекцион моноклеознинг клиник таснифи Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 30 ноябрдаги 273-сонли клиник баённомасига асосланиб амалга оширилган.

Назорат остига олинган 120 нафар инфекцион моноклеоз билан зарарланган бемор болаларнинг барчасида касаллик кечишининг типик (манифестли) тури аниқланган. Ушбу бемор болаларнинг 16 нафарида (13,4%) касалликнинг енгил даражаси, 84 (70,0%) нафарида касалликнинг ўрта оғир даражада кечгани, 20 (16,6%) нафарида касалликнинг оғир даражаси кузатилган.

Бемор болалар периферик қон кўрсаткичлари Mindray фирмаси ВС-30 серияли гематологик анализаторида аниқланган.

Иммун тизими хужайралари кўрсаткичлари CD-дифференцияловчи антигенлар экспрессияси бўйича баҳоланган. Унда шу хужайраларнинг қуйидаги маркёрлари аниқланган: CD3+-, CD4+-, CD8+-лимфоцитлар. CD рецепторлар экспрессияси Гариб Ф.Ю. ва ҳаммуал. (1995) усули бўйича «Сорбент» МЧЖ (РФ) ишлаб чиқарган LT серияли моноклонал антитаналар ёрдамида розетка ҳосил қилиш реакциясида ўтказилган. Шунингдек, иммунорегуратор индекс (ИРИ) ҳисобланган.

Цитокинлар (ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 лар) даражасини баҳолаш «Вектор-Бест» (Санкт-Петербург, РФ) компаниясининг тижорат синов тизимлари ИФТ усули бўйича аниқланган.

Барча биокимёвий кўрсаткичлар Mindray фирмаси (Хитой) ВА-88А серияли (2019й) биокимёвий анализаторида аниқланган.

Гетерофил ва вируснинг баъзи антигенларига антитаначаларни аниқлаш ИФТ усули ёрдамида Rayto фирмаси (Хитой) RT-2100 С Microplate Reader ва центрифуга ZenИЛhlab фирмаси LC-04С серияли аппаратида амалга оширилган.

Полимераза занжирли реакция (ПЗР) ёрдамида вирус ДНКси аниқланди, бу Ianglong фирмаси (Хитой) Genter-96 серияли аппарати ёрдамида амалга оширилган.

Тадқиқотдан олинган маълумотлар шахсий компьютерда статистик ишланиб, Microsoft Office Excel-2013 дастурий пакетлари ёрдамида бажарилган. Вариацияланган параметрик ва нопараметрик статистика ўрганилаётган ўртача арифметик кўрсаткични (М) ҳисобга олиб, ўртача квадратик оғишма (σ), стандарт ўртача хато (m), ўртача нисбий катталиқ (частота, %) усулларида фойдаланилган. Ўртача катталиқлар таққосланганда олинган ўлчамларнинг статистик миқдори Стьюдент (t) мезони бўйича, хатолар эҳтимоли ҳисоби (P) тақсимлашнинг нормаллигини текширишда (эксцесс мезони бўйича) ва бош дисперсия тенглиги (F – Фишер мезони бўйича) аниқланган. Ўзгаришнинг статистик кўрсаткичи учун ишончлилик даражаси $P < 0,05$ дан фойдаланилган. Ишончлилик даражаси $P < 0,05$ да статистик аҳамиятга эга деб қабул қилинган. Сифатли қийматлар статистик аҳамияти χ^2 - ва Z-мезонлари (Glantz С, 1998; Aviva Petri, Caroline Sabin, 2009) ёрдамида ёрдамида ҳисоблаб чиқилган.

Диссертациянинг «**Болаларда инфекция мононуклеоз касаллигидаги клиник-иммунологик ўзгаришлар таҳлили**» деб номланган учинчи боби текширилган бемор болаларнинг клиник, лаборатор ва иммунологик хусусиятларига бағишланган.

1-жадвал

Инфекцион мононуклеознинг дастлабки 3 кунда болаларда қайд этилган клиник белгилар

Клиник белгилар	Мутлоқ	%
Тана ҳарорати кўтарилиши	120	100,0
Юз соҳасининг шиши	71	59,2
Бурун орқали қийналиб нафас олиши	106	88,3
Танглай муртакларининг 2-3 даражаси	120	100,0
Ҳалқум орқа деворининг донадорлиги	51	42,5
Муртакларда йирингли караш	82	68,3
Лимфа тугунларнинг катталашishi:		
- тонзилляр	97	80,8
- бўйин	79	65,8
- қўлтиқ ости	38	31,7
Жигар катталашishi	78	65,0

Талок катталашиши	52	43,3
-------------------	----	------

Инфекцион мононуклеоз билан касалланган 120 нафар болаларда клиник кўринишлар (1-жадвал) типик деб ҳисобланган. Касаллик ўткир бошланиб, касалликнинг дастлабки кунлариданоқ гипертермия, ҳолсизлик, дармонсизлик, бош оғриғи, ютинганда томоқ оғриши каби белгилар биринчи ўринга чиққан.

Кўриниб турибдики, инфекцион мононуклеоз билан касалланган болаларда касалликнинг дастлабки 3 кунда интоксикация белгилари, оғиз-ҳалқум ва бурун-ҳалқумнинг яққол ифодаланган зарарланиш белгилари, лимфопролифератив синдром ва гепатоспленомегалия каби белгилар устунлик қилди.

Касалликнинг 4-10 кунда 102 (90,3%) нафар болаларда тана ҳарорати 38.0-38.5⁰С даражагача кўтарилган (2-жадвал). Иситма монотонлиги билан ажралиб турган ва тана ҳароратини туширувчи дориларни қабул қилишдан қатъий назар ўртача 7,7 кун давом этган. 53 нафар бемор болаларда (52,0%) тана ҳарорати кўтарилишининг иккинчи тўлқини касалликнинг 9-10 кунда қайд этилган.

Юз ва қовоқлар шиши 11 (9,7%) нафар болаларда сақланиб қолган, бурун орқали нафас олишнинг бузилиши 69,9% беморда аниқланган. Тонзиллит белгилари - бодомсимон безлар гипертрофияси 85,8% ва бодомсимон безларда йирингли караш 32,7% беморларда кузатилиб, хуруж даврининг давомийлиги ўртача 7,2 кунни ташкил этган. Ҳалқум орқа девори ва бодомсимон равоқлар донадорлиги сақланиб қолган ва учраш даражаси ортган - 63,7% гача.

Касаллик авж олган даврда асосан тонзилляр ва бўйин лимфа тугунларида лимфаденопатия (мос равишда 87,6% ва 100,0%) аниқланиб, палпацияда бир оз оғриқ, ўзаро ва атроф тўқималар билан қўшилмаганлиги қайд этилган. Гепатомегалия 95,6% беморларда қайд этилган, жигар палпация қилинганда унинг эластиклиги ва бир оз оғриқ борлиги аниқланган. Талокнинг катталашиши 31 нафар (27,4%) бемор болаларда аниқланган.

Касаллик авж олиш даврида эритроцитлар чўкиш тезлиги 14 мм соатгача, лейкоцитлар 17 г/л га, лимфоцитоз 46% гача, атипик мононуклеар 22% га ошиши билан характерланган.

Ўртача оғирликдаги инфекцион мононуклеоз билан касалланган реконволесцентлар 1 ойдан 6 ойгача бўлган муддатда назорат остига олинган. Касалликдан кейинги 3 ой ичида барча реконволесцентларда қуйидаги белгилар қайд этилган: 81,4±6,5% беморда тез чарчаш, 10 (23,3±13,2%) нафар болада асабийлашиш каби белгилар аниқланган.

Объектив текширишда 41 (95,3±3,3%) нафар болада бодомсимон безлар I-II даражали гипертрофияси, 90,7±4,6% болада лимфа тугунларининг катталашганлиги аниқланган. Реконволесцентларнинг 23 (53,5±10,3%) нафаридан бир гуруҳдаги лимфа тугунлари катталашган бўлса, 16 (37,2±11,9%) нафар болаларда икки ва ундан ортиқ гуруҳдаги лимфа

тугунлар пайпасланган. Бу белгилар асосан тонзилляр ҳамда бўйиннинг олд ва орқа лимфа тугунларда аниқланган. Улар диаметри 1,5 см дан ошмаган ва палпацияда оғриқсиз, зич эластик консистенцияли, бир бири билан ва атроф тўқималар билан қўшиланмаганлиги аниқланган, 4 нафар болада лимфа тугунлари палпацияланмаган. Жигарнинг ўмров ўрта чизиғи бўйлаб қовурға ёйидан катталашиси максимал +2,0 см ни ташкил этиб, $41,9 \pm 16,9\%$ беморда аниқланган. Бошқа аъзоларда патологик ўзгаришлар аниқланмаган.

Инфекцион мононуклеоз касаллигини бошидан ўтказгандан кейинги биринчи ойда 5 (4,8%) нафар бола юқумли касалликлар бўлимига лакунар ангина ташҳиси билан ётқизилган. Кузатув даврида 8 нафар ($18,6 \pm 5,8\%$) бола ўРВИ билан касалланган, шундан 1 нафар бола икки марта касалланган.

Ўткир инфекцион мононуклеоз билан касаллангандан сўнг 6 ой ўтгач, болалар саломатлиги қайта таҳлил қилинган. Кузатиш даврида болаларда инфекцион мононуклеознинг сурункали кечиши кузатилмаган. 17 ($47,2 \pm 8,3\%$) нафар болада тез-тез шамоллаш аниқланган, тез чарчаш ва ҳолсизлик каби шикоятлар 31 ($86,1 \pm 5,7\%$) нафар болада кузатилган. 10 ($27,8 \pm 7,4\%$) нафар болада жиззакилик, сабабсиз йиғлаш, инжиклик аниқланган. Бодомсимон безлар гипертрофияси 33 ($91,7 \pm 4,5\%$) нафар болада қайд этилган бўлиб, уларнинг 7 нафариди сурункали тонзиллит белгилари аниқланган, 15 ($32,8 \pm 8,3\%$) нафар болада гепатомегалия ҳолати кузатилган.

Ташқи кўрикда 21 ($58,3 \pm 8,2\%$) нафар болада лимфа тугунларининг катталашганлиги аниқланган. Асосан тонзилляр ва бўйиннинг орқа лимфа тугунлари катталашган бўлиб, улар палпацияда оғриқсиз, зич-эластик консистенцияли, бир бири ва атроф тўқималар билан қўшилмаганлиги қайд этилган.

Шундай қилиб, бугунги кунда инфекцион мононуклеоз иситма, лимфаденопатия, оғиз-ҳалқумдаги ўзгаришлар, бурун орқали нафас олишнинг қийинлашуви, гепатолиенал синдром, қондаги ўзгаришлар ва интоксикация белгилари каби «классик» симптомкомплекс билан тавсифланиб, бу белгиларнинг намоён бўлиши инфекцион мононуклеознинг оғирлик даражасини белгилайди.

Болаларда инфекцион мононуклеозда асосий хусусиятлардан бири иммун тизим, биринчи навбатда Т-бўғиннинг зарарланиши ҳисобланади. Шубҳасиз, CD4+-лимфоцитларнинг кам миқдори иккиламчи инфекцияларга чидамликнинг пасайишига боғлиқ. Бу ноадекват иммунологик жавобни талаб қилади ва инфекцион жараёнларнинг сурункали ҳолатга ўтишига сабаб бўлади.

Аниқланган CD3+-лимфоцитлар назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан паст бўлгани аниқланди, назорат гуруҳида бу параметр $55,83 \pm 0,97\%$ ни ташкил этган бўлса, асосий гуруҳда касаллик авж олиш даврида $49,8 \pm 2,3\%$ га ва ремиссия даврида $48,3 \pm 4,6\%$ гача камайганлиги қайд этилган ($P < 0,05$).

Иммун тизими Т-бўғини регулятор субпопуляцияси CD4+-лимфоцитлар 1,6 мартагача пасайган, лейкоцитлар умумий сонининг ошиши сабабли, умумий Т-лимфоцитлар мутлоқ кўрсаткичларининг параллел ошиши билан

биргаликда кечган. CD4+/CD8+ нисбати (иммунрегулятор индекс - ИРИ) назорат ва таққослаш гуруҳи билан солиштирганда унинг ишонарсиз даражада пасайганини кўрсатган ($P>0,05$).

Шундай қилиб, асосий гуруҳдаги болаларда ифодаланган иммун тизими Т-бўғинидаги иккиламчи иммунодефицит ҳолати CD3+- ва CD4+- хужайралар нисбий миқдорларининг ишонарли даражадаги пасайиши ва CD8+-лимфоцитларнинг ишонарли равишдаги ошиши, ИРИ нинг сезиларли пасайиши билан ифодаланган.

Инфекцион мононуклеоз билан касалланган беморлар қон зардобиди ИЛ-2 концентрациясини аниқлаш уларда минимал миқдорда бўлишини кўрсатди. У соғлом болалар параметрлари доирасида бўлиб, $30,2\pm 3,6$ пг/мл ни ташкил этган ($P>0,05$) - 2-жадвал.

Касалликнинг эрта босқичида инфекцион мононуклеозли бемор болаларда ИЛ-2 миқдорининг камайиши CD4+-хужайралар фаоллигининг пастлиги билан боғлиқ, касалликнинг ўткир даврида ушбу цитокин ишлаб чиқарилиши бузилиши Th1 субпопуляциясидаги ўзгариш ва шунга мос равишда Th2-типтаги иммун жавобнинг ривожланишидан дарак беради. Реконвалесценция даврида ИЛ-2 миқдорининг кўпайиши, Th2 иммун жавобнинг Th1 типдаги иммун жавобга ўтишини кўрсатади ва бу беморларда ижобий динамик ўзгаришлар ривожланаётганлигини билдиради.

2-жадвал

Инфекцион мононуклеозга чалинган болаларда касаллик босқичига мос қон зардобиди ИЛ-2 миқдори, ($M\pm m$, LQ-Me-UQ, min-max, пг/мл)

Касаллик босқичи	Назорат гуруҳи, n=22	Асосий гуруҳ, n=22
Ўткир босқич	$33,0\pm 2,0$ 31,0-34,0-34,0	$30,2\pm 3,6^*$ 18,0-31,0 -37,0 30,0-34,0
Реконвалесценция босқичи	$30,0\pm 3,0$ 30,0-36,0	$50,3\pm 9,2^{**}$ 35,0-49,0-90,0 38,0-55,0

Эслатма: * $p>0,05$; ** $p<0,05$ - назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан ишончли фарқ белгиси.

Инфекцион мононуклеоз касаллигининг ўткир даврида, асосий гуруҳ беморлар қон зардобиди ИЛ-6 миқдори статистик жиҳатдан 9,6 мартага ошиши кузатилган ($8,4\pm 0,7$ пг/мл дан $81,1\pm 26,2$ пг/мл гача, $P<0,001$), реконвалесценция даврида эса уларнинг қон зардобидидаги концентрацияси камайиб, назорат гуруҳидаги фарқ 2,8 мартага тушиб қолган (3-жадвал). Шу билан бирга, унинг миқдори назорат гуруҳи параметрларидан юқориликка қолган ($26,2\pm 10,6$ пг/мл га қарши $8,4\pm 0,7$ пг/мл, $P<0,05$).

Инфекцион мононуклеоз билан оғриган бемор болаларда касалликнинг ўткир босқичида ИЛ-6 концентрацияси 13 мартага кўпайиши ($112,7\pm 19,6$ пг/мл га қарши соғлом беморларда $8,4\pm 0,7$ пг/мл, $P<0,001$) аниқланган.

Шундай қилиб, инфекцион мононуклеозда, вирус организмга кирганда, 2-тип Т-хелперлар томонидан ишлаб чиқарилган ИЛ-6 фаоллашган, бу

гуморал иммунитетнинг фаоллашганлигидан дарак берган. Касаллик динамикасида ИЛ-6 нинг пасайиши кузатилган, бу олиб борилган даво фонида Th2-лимфоцитлар супрессиясини кўрсатган.

3-жадвал

Инфекцион мононуклеозга чалинган болаларда касаллик босқичига мос қон зардобидаги ИЛ-6 миқдори, (M±m, LQ-Me-UQ, min-max, пг/мл)

Касаллик босқичи	Назорат гуруҳи, n=22	Асосий гуруҳ, n=22
Ўткир босқич	8,4±0,7 8,0-9,0-9,0	81,1±26,2* 54,0-71,0-100,0 43,0-156,0
Реконвалесценция босқичи	7,0-9,0	26,2±1,06** 10,0-25,0-35,0 8,0-47,0

Эслатма: * - назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан ишончли фарқ белгиси (*-P<0,01;** - P<0,001)

Барча беморларда тизимли ИЛ-8 гиперпродукцияси кузатилиб, касалликнинг биринчи ҳафтасидаги кўрсаткичлар соғлом одамларга нисбатан 5,5 мартага ошганлиги аниқланган (P<0,001) - 4-жадвал. Динамикада (касалликнинг 3-ҳафтасида) қон зардобидаги ушбу цитокин миқдори 45,1±21,8 пг/мл гача камайиши қайд этилган (P<0,05), бироқ, унинг қон зардобидаги концентрацияси назорат кўрсаткичларидан юқориликча қолгани эътироф этилган (P<0,01).

4-жадвал

Инфекцион мононуклеозга чалинган болаларда касаллик босқичига мос қон зардобидаги ИЛ-8 миқдори, (M±m, LQ-Me-UQ, min-max, пг/мл)

Касаллик босқичи	Назорат гуруҳи, n=22	Асосий гуруҳ, n=22
Ўткир босқич	19,0±0,8 18,0-19,0-19,5	105,4±44,6* 55,0-94,0-165,0 45,0-196,0
Реконвалесценция босқичи	18,0-20,0	45,1±21,8* 21,0-34,0-75,0 15,0-98,0

Эслатма: *p>0,05 - назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан ишончли фарқ белгиси

Шундай қилиб, инфекцион мононуклеознинг ўткир даврида беморлар қон зардобида ИЛ-8 нинг гиперсекрецияси кузатилиб, бу яллиғланиш марказига нейтрофиллар ва макрофагларнинг тез ва кўп миқдорда жалб этилиши билан боғлиқ яллиғланиш реакциясининг ривожланиши ва уларнинг секретор фаоллигининг ошиши натижасида кўзғатувчини йўқ қилиниши билан боғлиқ. ИЛ-8 миқдори ортиши клиник белгилар полиморфизми ва касаллик давомида ҳар бир симптомнинг (тонзиллит, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия) намоён бўлиш даражаси билан боғлиқ, шунингдек, инфекцион мононуклеоз билан оғриган беморларда бактериал инфекциянинг кўшилиши ва белгиларнинг намоён бўлиши

(бодомсимон безларда йирингли караш) билан боғлиқ.

Диссертациянинг «**Инфекцион моноклеоз билан касалланган болаларда интерферон индуктори самарадорлигини клиник-иммунологик баҳолаш**» деб номланган тўртинчи боби болаларда иммун тизими параметрларини иммунокоррекциядан кейинги ҳолатини ўрганишга бағишланган.

Инфекцион моноклеозли беморларни даволаш қийин вазифадир. Бу лимфаденопатия, тонзиллит, гепатоспленомегалия билан намоён бўладиган лимфопролифератив синдромга асосланган клиник кўринишларнинг хилма-хиллиги билан боғлиқ. Герпес вируслар билан бирламчи инфицирланишдан сўнг, уларнинг организмда персистенцияси кузатилади. У клиник жиҳатдан ўзини намоён қилмайди, аммо герпес вирусларни қайта фаоллаштириши ва бу сурункали такрорланадиган герпес вирус инфекцияси, онкологик лимфопролифератив жараён, аутоиммун касалликлар, сурункали чарчоқ синдроми каби турли хил клиник шакллар ривожланишига олиб келади.

Етарли даражада ўрганилган ва синовдан ўтган дори воситаларидан бири интерферон индуктори - инозин пранобекс бўлиб, унинг самарадорлиги вирусли гепатит, ичак инфекциялари, герпес инфекциялари, ўткир респиратор касалликлар ва иккиламчи иммун танқислиги билан кечадиган бошқа инфекцион касалликларда исботланган.

Ушбу препаратни инфекцион моноклеозни даволашда қўллаш бўйича маълумотлар мавжуд бўлиб, самарадорликни назорат қилиш сифатида клиник белгилар ижобий динамикаси, иммун комплекслар нормал кўрсаткичлари ва реконволесценция даврининг қулай кечимини қайд этадилар. Инфекцион моноклеозда иммунотроп препаратларнинг этиологик омилга таъсири ўрганилмаган.

Юқумли моноклеоз билан касалланган беморларда цитокин регуляцияси бузилиши ва иммун тизимидаги ўзгаришлар аниқланган:

касалликнинг дастлабки босқичларида Т-лимфоцитлар субпопуляциялари учун ўсиш омили бўлган ИЛ-2 етишмовчилиги;

В-лимфоцитлардан антитела ишлаб чиқарувчи хужайраларнинг ҳосил бўлиши ва иммуноглобулинлар ишлаб чиқарилишини тартибга солувчи ИЛ-6 нинг кўпайиши;

базофил ва нейтрофиллар учун юқори фаолликга эга ИЛ-8 гиперпродукцияси.

Тадқиқотларда 22 нафар болада интерферон индуктори-инозин пранобекс (таркиби - фаол модда метизопринол 500 мг, ёрдамчи моддалар картошка крахмали, повидон К-25, магний стеарати, этанол) қўлланилган. Инозин пранобекс иммунокомпетент хужайралар - макрофаглар ва Т-, В-лимфоцитлар, нейтрофиллар томонидан интерферонлар эрта синтезининг паст молекуляр оғирликдаги индуктори. Ушбу препарат иммун танқислиги, аутоиммун ҳолатларда иммун тизимини стимуллашга ёрдам беради.

У оғиз орқали кунига бир маҳал қўлланилган, даволаш касалликнинг ўткир даврида бошланган. Препаратнинг тавсия этилган дозалари ва қўллаш схемаси: иммунитети сусайган пациентлар (мажмуавий даволашда): катталар

2 таблеткадан суткада 3-4 марта, даволаш курси 2 ҳафтадан 3 ойгача. Иммунотанқислик ҳолатларини мувофиқлаштиришда даволаш курси 3-9 ҳафтани ташкил қилиши мумкин.

Инфекцион мононуклеоз билан зарарланган 22 нафар болалар учун умумий қабул қилинган патогенетик терапия мажмуасига инозин пранобекс киритилган (1-гурух). Таққослаш гуруҳи (2-гурух) иммунотроп дори воситаси ишлатмасдан анъанавий терапияни қабул қилган 22 нафар болани ўз ичига олган.

Даволаш бошланишидан олдин, даволаш пайтида ва даволашдан кейин клиник назорат қилишдан ташқари, қоннинг клиник ва биокимёвий кўрсаткичлари, иммунологик кўрсаткичларнинг текширувлари ўтказилган.

Келтирилган 5-жадвалдан кўришиб турибдики, инфекцион мононуклеозни комплекс даволашда иммуномодулятор препаратни қўллаш фонидан энг кўп учрайдиган симптомлар динамикасининг таҳлил натижалари кўрсатилган. Шундай қилиб, тадқиқот гуруҳидаги болаларда гипертермия ўртача $15,2 \pm 1,3$ ($P < 0,01$) кун, бодом безларида йирингли қопламалар $4,8 \pm 0,8$ кун, бурун орқали нафас олишнинг бузилиши $5,3 \pm 0,9$ кун ($P < 0,01$) қайд этилган. Худди шундай, спленомегалияда ҳам ижобий динамика кузатилган, иммуномодулятор қўлланилгандан кейин касалликдан ўрта оғирлик даражасида ўртача касалликнинг $4,2 \pm 0,8$ кунда аъзо ҳажмининг кичрайиш тенденцияси кузатилган.

5-жадвал

Терапия турига қараб инфекцион мононуклеознинг айрим клиник белгилари давомийлиги, ($M \pm m$)

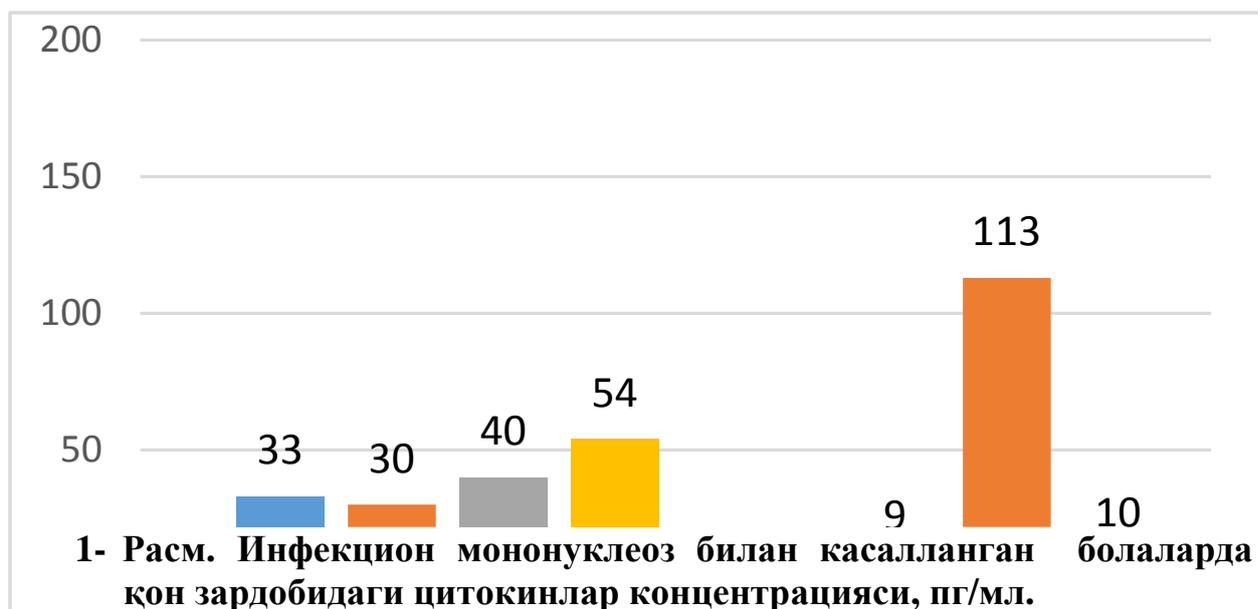
Клиник белгилар	Давомийлиги (кун)		P
	1 гуруҳ	2 гуруҳ	
Тана ҳароратининг кўтарилиши	$5,2 \pm 0,9$	$9,8 \pm 1,4$	$< 0,01$
Бодомча безлари йирингли касаллиги	$4,8 \pm 0,7$	$7,2 \pm 0,92$	$< 0,01$
Лимфаденопатия	$5,3 \pm 1,03$	$5,6 \pm 1,06$	$> 0,05$
Бурун орқали нафас олишнинг бузилиши	$5,3 \pm 0,9$	$7,9 \pm 0,98$	$< 0,01$
Гепатомегалия	$5,4 \pm 0,94$	$6,1 \pm 1,1$	$> 0,05$
Спленомегалия	$4,2 \pm 0,6$	$6,4 \pm 1,02$	$< 0,05$

Ушбу кўрсаткичлар концентрацияси ўзгариши, қўлланилган терапияга қараб бир йўналишга, аммо ҳар хил интенсивликда бўлиб чиқди. Шундай қилиб, иммуномодулятор даволаш учун қўлланилганда ИЛ-2 даражаси $54,4 \pm 3,8$ пг/мл гача ($P < 0,01$) кўтарилган, фақат анъанавий терапия қабул қилган беморлар гуруҳида ўсиш интенсивлиги паст даражада бўлганлиги қайд этилган - $39,4 \pm 5,1$ пг/мл ($P < 0,01$).

Худди шундай, 1-гурух беморларида интерферон терапияси пайтида ИЛ-6 ва ИЛ-8 миқдори сезиларли даражада пасайган (мос равишда 12,1 ва 4,9 марта, $P < 0,01$). Кейинчалик, анъанавий терапияни олган беморларда бўлгани

каби, ИЛ-8 таркиби сезиларли даражада камайган бўлса - 3,9 марта, ИЛ-6 нинг 10 марта камайиши кузатилган.

Болаларда инфекцион мононуклеоз касаллигини даволаш алгоритми – беморларнинг ёшига қараб давони тавсия бериш ва натижада инфекцион мононуклеоз билан зарарланган болаларни даволаш самарадорлигини ошириш ва асосий касаллик натижасида юзага келадиган қайтмас асоратларни олдини олиш имконини берган.



ХУЛОСА

1. Инфекцион мононуклеозда умумий лимфоцитлар, CD3+-, CD4+-лимфоцитлар, ИРИ нинг ишонарли даражадаги камайиши, CD8+-лимфоцитларнинг ишонарли равишдаги ошиши, касалланиш юксалишига ёрдам кўрсатувчи яллиғланиш олди цитокинлар камайиши ва яллиғланишга қарши цитокинларнинг кескин ортиши (ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8) кузатилди.

2. Болаларда инфекцион мононуклеоз ривожланиши иммун тизимининг Т-бўғини иккиламчи иммунодефицитини шакллантирди. Ушбу беморларда ўткир даврда цитокин статуси ўзгариши бир томонлама бўлиши характерли бўлди: ИЛ-2 дефицити фонида ИЛ-6, ИЛ-8 гиперпродукцияси, бу эса гуморал иммун жавобнинг нуқсонли бўлишини кўрсатди. Реконволесценция даврида ИЛ-6 миқдори камайиши фонида ИЛ-2 ишлаб чиқариши фаоллашди, бу иммун жавоб Т2-типи шаклланганлигини башоратлайди. Иммунологик маркерлар ўзгариш жадаллиги касалликнинг клиник кечишига боғлиқлиги, ИЛ-8 нинг юқори даражаси динамикада фаол пасайиб бориши исботланди.

3. Инфекцион мононуклеоз билан зарарланган бемор болаларни даволашда вирусга қарши ва иммуномодулятор таъсирга эга инозин пранобексени комплекс терапияда қўллаш касаллик клиник симптомларини бартараф этишда ижобий таъсир этиб, қон зардобидаги ИЛ-2 миқдори ортиши, ИЛ-6 концентрацияси пасайиши ва цитокин занжири мувозанатининг тикланиши Th2 иммун жавобнинг интенсив пасайиши ва

Th1 хужайравий жавобнинг фаоллашишини кўрсатди.

4. Инфекцион моноклеоз билан зарарланган болаларда касаллик ташҳисини оптималлаштириш ва уларни олиб бориш бўйича ишлаб чиқилган алгоритм, иммунодефицит оғирлик даражасини белгилаш ва болаларда касалликнинг гепатомегалия, юқори нафас йўлларининг обструкцияси, узок чарчоқ синдроми каби асоратларини олдини олиш имконини берди.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ
СТЕПЕНЕЙ DSc04/30.04.2022.Tib.93.01 ПРИ БУХАРСКОМ
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ ИСТИТУТЕ**

БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

КЕЛДИЁРОВА ЗИЛОЛА ДОНИЁРОВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ ИНФЕКЦИОННОГО
МОНОНУКЛЕОЗА У ДЕТЕЙ ПУТЕМ РАЗРАБОТКИ
ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ КРИТЕРИЙ**

**14.00.36 – Аллергология и иммунология
14.00.10 – Инфекционные болезни**

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD) ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

Бухара – 2023

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан № B2021.3. PhD/Tib2176

Диссертация выполнена в Бухарском государственном медицинском институте

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

Научные руководители	Нарзуллаев Нуриддин Умарович доктор медицинских наук Мирзоева Мехринисо Ризоевна доктор медицинских наук
Официальные оппоненты	Нуралиев Некқадам Абдуллаевич доктор медицинских наук, профессор Ахмедова Муборахон Джалиловна доктор медицинских наук, профессор
Ведущее учреждение	Российский университет дружбы народов (Российская Федерация)

Защита диссертации состоится « _____ » _____ 2022 года в _____ часов на заседании Разового научного совета по присуждению ученых степеней DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 при Бухарском государственном медицинском институте (Адрес: 200118, г. Бухара, ул. Навои, дом 1. Тел/факс: +99865 223 00-50, Веб-сайт: www.bsmi.uz, E-маИЛ buhme@maИЛ.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Бухарского государственного медицинского института (зарегистрирована за _____). (Адрес: 200118, г. Бухара, ул. Навои, дом 1. Тел/факс: +99865 223 00-50, Веб-сайт: www.bsmi.uz, E-маИЛ buhme@maИЛ.ru).

Автореферат диссертации разослан « _____ » _____ 2023 года
(реестр протокола рассылки № _____ от « _____ » _____ 2023 года).

А.Ш. Иноятов

Председатель разового Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Н.Н. Казакова

Ученый секретарь разового Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор философии (PhD) по медицинским наукам

Б.З.Хамдамов

Председатель разового научного семинара при разовом Научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук.

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Высокая встречаемость заболеваемости инфекционным мононуклеозом у детей остается одной из актуальных проблем современной инфектологии. По данным Всемирной организации здравоохранения, в разных регионах мира на от 16 до 800 случаев 100 тысяч населения диагностируется инфекционный мононуклеоз. Основной причиной этого является многообразие клинических проявлений инфекционного мононуклеоза, особенности возбудителей, его распространение во всех регионах. «...Инфекционный мононуклеоз может поражать все органы и системы организма и вызывать острые и хронические патологические процессы...»¹. Неблагоприятная экологическая ситуация, сложное социальное положение населения приводит к ослаблению факторов резистентности организма, что в свою очередь привело к значительному увеличению числа больных мононуклеозной инфекцией.

Авторами признано, что в мировом масштабе вирус Эпштейна-Барра и одна из ее распространенных форм инфекционный мононуклеоз занимают особое место среди вирусов герпеса. Исследователями доказано, что вирус Эпштейна-Барра имеет множество механизмов иммуносупрессии, организм «хозяина» менее восприимчив к воздействию иммунной системы, и в это время нарастают нарушения в деятельности иммунной системы, приводящие к формированию хронической вирусной инфекции. Действие данного вируса на иммунную систему организма объясняется прекращением продукции естественных интерферонов, блокированием механизмов апоптоза, наравне с этим показано формирование вторичного иммунодефицита, выявлено, что это способствует формированию аутоиммунных и опухолевых процессов у генетически предрасположенных лиц.

В нашей стране особое внимание уделяется социальной защите населения и совершенствованию системы здравоохранения, лечению и профилактике детских заболеваний, в том числе инфекционного мононуклеоза. В связи с этим в 56 цели 4-й части 7 приоритетов, указанных в стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы, определены задачи «...реализация комплексных мероприятий, программы рассчитанной на 2022-2023 годы направленных на охрану здоровья населения, повышение потенциала медицинских работников, и развитие системы здравоохранения...»². Выполнение этих задач, за счет совершенствования использования современных технологий при оказании качественных медицинских услуг позволит снизить показатели заболеваемости детей инфекционным мононуклеозом и его осложнений.

¹ Волоха А. П. Эпштейна-Барр вирусная инфекция у детей // Современная педиатрия. - 2015. - № 4 (68). - С. 103-104.

² Указ Президента Республики Узбекистан УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы».

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, определенных Указом Президента Республики Узбекистан от 12 ноября 2020 года УП-6110 «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельности учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ», постановлениями Президента Республики Узбекистан ПП-4887 от 10 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению здорового питания населения» и ПП-4891 от 12 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике», а также других нормативно-правовых документов, принятых в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. Инфекционный мононуклеоз-распространенное инфекционное заболевание среди детей и взрослых, при котором вирус негативно влияет на все лимфоидные и ретикулярные ткани организма, усиливает специфический иммунопатологический процесс, поражающей все звенья иммунной системы (Gujer S. et.al., 2019).

При заражении вирусом всех органов с лимфоидной тканью выявляется активное поражение лимфоцитов, инфильтрация и гистологические изменения в лимфатических узлах, печени, селезенке и других органах. Это, в свою очередь, приводит к полиморфизму симптомов заболевания и осложнениям инфекционного мононуклеоза (Крамарь Л.В. и соавт., 2012; Дроздова Н.Ф. и соавт., 2018).

Инфекционный мононуклеоз регистрируют преимущественно у детей и лиц молодого возраста, а также часто у мужчин. Заболевание встречается повсеместно в виде спорадических случаев, вспышка заболевания приходится в холодное время года (Абрамов Н. А. и соавт., 2009, Алексеева М. Г. и соавт., 2010). Нарушение лимфатического барьера в результате вирусемии вызывает сильную интоксикацию организма. Доказано, что возбудитель инфекционного мононуклеоза повреждает не только лимфу и ретикулярную ткань, но и ткани печени, селезенки, костного мозга и почек (Гиллер Е.Е. и соавт. 2017., Смирнов А.Н. и соавт., 2018).

В литературе имеются противоречивые сведения о состоянии иммунной защиты и методах иммунокоррекции у детей с инфекционным мононуклеозом, мало освещены вопросы взаимосвязи изменений иммунного статуса в зависимости от степени интоксикации. Принципы комплексной и дифференцированной коррекции иммунной системы при изучаемой патологии у детей еще детально не разработаны.

Объясняется, что инфекционный мононуклеоз у детей сопровождается нарушением функции иммунной системы, поражением клеточных и гуморальных звеньев, что в результате иммунодефицита может привести к

осложнениям заболевания (Махмутов Р.Ф. и соавт., 2019; Назаров Э.У. и соавт., 2020). Взаимосвязь цитокинового спектра у детей с инфекционным мононуклеозом и иммунным статусом до настоящего времени до конца не выяснена, что, в свою очередь, являлось основанием для определения цели данного исследования.

Клинические проявления инфекционного мононуклеоза у детей разнообразны, что вызывает определенные трудности в своевременной и правильной диагностике, а также проблемы, связанные с дифференциальной диагностикой инфекционного мононуклеоза. Ошибки в диагностике на догоспитальном этапе, особенно у детей раннего возраста составляет 40-90%. Открытие более удобных методов диагностики (иммуноферментный анализ для определения количества вирусных антигенов, а также методы молекулярной биологии-полимеразная цепная реакция, специфичный и высокочувствительный метод выявления в биологических образцах различных типов ДНК-вирусов), дало возможность изучить клинику и методы диагностики инфекционного мононуклеоза вызванной ВЭБ, в частности, клинику развившегося инфекционного мононуклеоза под влиянием ряда возбудителей, а также обосновать особенности иммунопатогенеза и соответственно, их патогенетические методы лечения.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Бухарского государственного медицинского института (05.2022 PhD 162) «Раннее выявление, диагностика, разработка новых методов лечения и профилактики патологических состояний, влияющих на здоровье населения Бухарского региона в пост-COVID - 19 периоде» (2022-2026 гг.).

Целью исследования явилось оптимизация диагностики инфекционного мононуклеоза у детей путем разработки иммунодиагностических критериев.

Задачи исследования:

выявить и оценить взаимосвязи между клиническими и иммунологическими особенностями инфекционного мононуклеоза у детей;

оценить иммунный и цитокиновый профиль иммунной системы у детей при инфекционном мононуклеозе, оценить их количественный дисбаланс в зависимости от течения заболевания, определить зависимость иммунного ответа от клинического течения заболевания;

разработать алгоритм оптимизации диагностики заболевания у детей с диагностированным инфекционным мононуклеозом;

определить и оценить эффективность иммунокорректирующей терапии при лечении детей с инфекционным мононуклеозом.

Объектом исследования были 120 детей, в возрасте от 3 до 18 лет, больных инфекционным мононуклеозом.

Предметом исследования явилась сыворотка крови, результаты клинических, биохимических, иммунологических, исследований.

Методы исследования. В исследовании использовались клинические, иммунологические, биохимические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказано, что у детей пораженных инфекционным мононуклеозом формирование и развитие основных симптомов заболевания, таких как повышение температуры тела, боль в горле, увеличение лимфатических узлов, зависят от дисбаланса количества таких, как Т-звено иммунной системы, противовоспалительных ИЛ-2 и провоспалительных цитокинов ИЛ-6;

доказано, что рекомбинантный интерферон (инозин-пранобекс), рекомендованный для комплексного лечения детей с диагнозом инфекционный мононуклеоз, обладает достоверной положительной степенью воздействия и эффективностью CD3+-лимфоцитов и их регуляторных субпопуляций в крови, на концентрацию цитокинов ИЛ-2 и ИЛ-6 в сыворотке крови;

доказано, что у детей с подтвержденным диагнозом инфекционного мононуклеоза иммунодиагностические критерии, основанные на дисбалансе, такие как снижение CD3+-, CD4+-лимфоцитов, увеличение CD8+-лимфоцитов, повышение концентрации ИЛ-2 и ИЛ-6 определяет раннюю диагностику развития заболевания и перспективы его исхода;

с учетом этиологии заболевания разработаны патогенетические и иммунокорректирующие методы лечения детей с данной патологией и рекомендовано включить в стандарт комплексного лечения этого заболевания.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

при лечении детей с диагностированным инфекционным мононуклеозом разработан метод иммунокорректирующей терапии, усиливающий деятельность иммунной системы и рекомендован в практику инфекционных заболеваний;

доказано, что применение иммунокорректирующего препарата инозин-пранобекс для устранения состояния вторичного иммунодефицита у детей, пораженных инфекционным мононуклеозом, имеет высокий положительный эффект;

в случае вторичного иммунодефицита в виде дисбаланса Т-звена иммунной системы, и провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, у детей с выявленной данной патологией, разработан алгоритм ранней диагностики заболевания основанная на иммунодиагностических критериях и рекомендован в инфекционную практику.

Достоверность результатов исследования обосновано использованием взаимодополняющих полученных результатов и теоретических методов, методологической правильностью проведенных исследований, достаточным количеством обследованных больных, сравнением с данными отечественных и зарубежных исследователей, а также подтверждением полученных результатов заключениями компетентных структур.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что доказана зависимость развития симптомов заболевания у детей, больных инфекционным мононуклеозом, от дисбаланса Т-звена иммунной системы, количества таких цитокинов, как ИЛ-2 и ИЛ-6, доказано, что рекомендованный для комплексного лечения больных детей рекомбинантный интерферон (инозин-пранобекс) обладает достоверно положительной степенью эффективности на CD3+-лимфоциты и их регуляторные субпопуляции, а также на концентрацию цитокинов ИЛ-2 и ИЛ-6, доказано, что иммунодиагностические критерии, основанные на выявлении дисбаланса иммунной и цитокиновой систем у больных, позволяют определить раннюю диагностику и прогноз заболевания, что объясняется разработкой патогенетических и иммунокорректирующих методов лечения у этих детей.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что при лечении детей с диагностированным инфекционным мононуклеозом разработан и рекомендован к применению на практике способ иммунокорректирующей терапии, доказана высокая положительная эффективность применения иммунокорректирующего препарата инозин-пранобекс для устранения вторичного иммунодефицита у больных детей, объясняется тем, что был разработан и рекомендован к применению алгоритм ранней диагностики заболевания, основанный на иммунодиагностических критериях, при наблюдении у пациентов состояния вторичного иммунодефицита в виде дисбаланса Т-звена иммунной системы и цитокинов.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по оптимизации диагностики инфекционного мононуклеоза у детей путем разработки иммунологических критериев:

утверждены методические рекомендации «Анализ клинико-иммунологических нарушений при инфекционном мононуклеозе у детей» (заключение Министерства здравоохранения 8н-р/504 от 19 мая 2022 года). Данная методическая рекомендация позволила провести анализ клинико-иммунологических нарушений с целью осуществления комплексного лечения больных инфекционным мононуклеозом;

полученные результаты по оптимизации диагностики инфекционного мононуклеоза у детей путем разработки иммунологических критериев внедрены в практическое здравоохранение республики, в частности в практическую деятельность Бухарской областной инфекционной больницы, в Каганское районное медицинское объединение (Заклучение Министерства здравоохранения 8н-з\299 от 16 июня 2022 года). Полученные результаты позволили оптимизировать раннюю диагностику детей пораженных инфекционным мононуклеозом.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования были представлены и обсуждены на 6 научных конференциях, в том числе 3 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 25 научных работ, из них 8 журнальных статей, в том числе 7 в республиканских и 1 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц текста.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** обоснована актуальность и востребованность проведенного исследования, определены цель и задачи, объект и предмет исследования, указано соответствие работы приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, обоснована достоверность результатов, раскрывается их научная и практическая значимость, внедрение результатов исследования в практическую деятельность, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современные аспекты клинко-эпидемиологического, иммунологического описания инфекционного мононуклеоза (обзор литературы)»** у детей, больных инфекционным мононуклеозом, были проанализированы теоретические аспекты по проблемам этой патологии и систематизированы исследования, проанализированы достоинства и недостатки диагностики заболевания, лечения и профилактики, иммунодиагностические и прогностические критерии инфекционного мононуклеоза. У детей с инфекционным мононуклеозом было установлено, что нарушения иммунной системы и результаты клинко-лабораторных исследований показали, что это может привести к развитию хронических воспалительных заболеваний, которые влияют на развитие детского организма, и выявлены аспекты данной проблемы, которые не были решены или требуют уточнения.

Во Второй главе диссертации **«Клинческое описание и методы исследования, размер и дизайн пациентов по клинческим и иммунологическим характеристикам заболевания у детей, пораженных инфекционным мононуклеозом»**, проведен анализ диагностики и лечения 120 детей в возрасте от 3 до 18 лет, больных инфекционным мононуклеозом, за период 2019 – 2022 гг., которые составили основную группу исследования, а в качестве контрольной группы обследованы 40 детей. Всем контролируемым детям проводилось широкомасштабное и продолжительное обследование, включающее клинко-лабораторные, биохимические, вирусологические и иммунологические исследования. В связи с этим акцентируется внимание на их жалобах, перенесенных и сопутствующих заболеваниях, преморбидных проявлениях, причинах заболевания, его

длительности, питании ребенка и эффективности ранних лечебных мероприятий.

С целью изучения иммунологической реактивности детского организма в динамике в данном исследовании приняли участие 44 ребенка, из них 22 инфицированных инфекционным мононуклеозом и получавших традиционное лечение, 22 инфицированных инфекционным мононуклеозом, в традиционный комплекс лечения которых был включен иммунокорректирующий препарат - инозин пранобекс.

По результатам исследования ретроспективно проанализировано 500 детей с инфекционным мононуклеозом, 120 проанализировано проспективно, которые и составили основную группу исследования. 59 (49,1%) пациентов основной группы составили дети, проживающие в сельской местности, 61 (50,9%) – дети, проживающие в городской местности.

Контролируемые 120 детей были разделены на 3 подгруппы по возрасту: в 1-ю подгруппу включены 34 (28,3%) ребенка в возрасте от 3 до 7 лет, во 2-ю подгруппу вошли 70 (58,3%) детей в возрасте от 8 до 12 лет, в 3-ю подгруппу включены 16 (13,4%) детей в возрасте от 13 до 18 лет.

Клиническая классификация инфекционного мононуклеоза выполнена на основании клинического протокола №273 Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 30 ноября 2021 г

У всех 120 (100%) детей, инфицированных инфекционным мононуклеозом, находившихся под контролем, определялся типичный (манифестный) вид течения заболевания. У 16 (13,4%) из них течение заболевания было легким, у 84 (70,0%) - средняя тяжесть течения, у 20 (16,6%) – наблюдалась тяжелая степень течения заболевания.

Показатели периферической крови больных детей определялись на гематологическом анализаторе серии ВС-30 фирмы Mindray.

Показатели иммунных клеток оценивали по экспрессии CD-дифференцирующих антигенов. В ней идентифицированы следующие маркеры этих клеток: CD3+, CD4+, CD8+ лимфоциты. Экспрессию CD рецепторов осуществляли по методу Гариб Ф.Ю. и соавт. (1995) посредством реакции образования розетки с помощью моноклональных антител LT серии разработанной ООО «Сорбент» (РФ). Также, был рассчитан иммунорегуляторный индекс (ИРИ).

Уровень оценки цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8) определялся с помощью коммерческих ИФА тест-систем, произведенных компанией "Вектор-Бест" (Санкт-Петербург, РФ).

Все биохимические показатели определялись на биохимическом анализаторе серии ВА-88А (2019 год) фирмы Mindray (Китай).

Выявление антител к гетерофилам и некоторым антигенам вируса проводили методом ИФА с использованием Microplate Reader RT-2100 С фирмы Rayto (Китай) и центрифуги серии LC-04С фирмы Zenithlab.

Вирусную ДНК выявляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), с помощью прибора серии Genter-96 производства Yanglong (Китай).

Данные, полученные в ходе исследования, статистически обрабатывались на персональном компьютере с использованием программных пакетов Microsoft Office Excel-2013. Методами вариационной параметрической и непараметрической статистики были рассчитаны средний арифметический показатель исследуемых (M), среднее квадратическое отклонение (σ), стандартные средние ошибки (m), средняя относительная величина (частота, %). Статистическое число измерений, проведенных при сравнении средних размеров, определяли по критерию Стьюдента (t), вероятность ошибки (P) - путем проверки нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства свободных дисперсий (F - по критерию Фишера). Уровень достоверности $P < 0,05$ использовали для статистического показателя изменений. Уровень достоверности $P < 0,05$ считался за статистически значимый. Статистическую значимость качественных значений рассчитывали по следующей формуле с использованием критерия χ^2 и Z-критерия (Glantz C, 1998; Aviva Petri, Caroline Sabin, 2009).

Третья глава диссертации "**Анализ клинических и иммунологических изменений при инфекционном мононуклеозе у детей**" посвящена клиническим, лабораторным и иммунологическим особенностям обследованных больных детей.

Таблица 1.

Клинические признаки инфекционного мононуклеоза при ВЭБ в первые 3 дня

Клинические признаки	Абсолютный	%
Повышение температуры тела	120	100
Отек лицевой области	71	59,2
Затрудненное дыхание через нос	106	88,3
Гипертрофия небных миндалин 2-3 степени	120	100
Зернистость задней стенки гортани	51	42,5
Гнойный налет на миндалинах	82	68,3
Увеличение лимфатических узлов:		
- тонзиллярных	97	80,8
- шейных	79	65,8
- подмышечных	38	31,7
Увеличение печени	78	65
Увеличение селезенки	52	43,3

Клинические проявления (таблица 1) считались типичными у 120 детей с инфекционным мононуклеозом. Заболевание началось остро, с первых дней заболевания на первый план вышли такие симптомы, как гипертермия, слабость, недомогание, головная боль, боль в горле при глотании.

Видно, что у детей с инфекционным мононуклеозом в первые 3 дня заболевания преобладали симптомы интоксикации, четко выраженные признаки поражения полости ротоглотки и носоглотки, лимфопролиферативный синдром и гепатоспленомегалия.

Через 4-10 дней заболевания у 102 (90,3%) детей температура тела повысилась до 38,0-38,5⁰С (таблица 2). Лихорадка характеризовалась монотонностью и продолжалась в среднем 7,7 дня, независимо от приема препаратов, снижающих температуру тела. Вторая волна повышения температуры тела у 53 больных детей (52,0%) была зафиксирована на 9-10-й день заболевания.

Отек лица и век сохранялся у 11 (9,7%) детей, нарушения носового дыхания были выявлены у 69,9% пациентов. Симптомы тонзиллита-гипертрофия миндалин у 85,8% и гнойный налет в миндалинах наблюдались у 32,7% пациентов, средняя продолжительность периода приступа составила 7,2 дня. Зернистость задней стенки гортани и миндалин была сохранена, а частота встречаемости увеличилась - до 63,7%.

В период обострения лимфаденопатия (87,6% и 100% соответственно) выявлялась преимущественно в миндалинах и в шейных лимфатических узлах, при пальпации отмечалась незначительная болезненность, не спаянные с окружающими тканями. Гепатомегалия отмечена у 95,6% больных, при пальпации печень эластична, малоболезненна. Увеличение селезенки выявлено у 31 (27,4%) детей.

Во время обострения заболевание характеризуется повышением СОЭ до 14 мм.ч., лейкоцитов до 17 г/л, лимфоцитозом до 46%, атипичными мононуклеарами до 22%.

Проведено наблюдение за рековалисцентными пациентами с инфекционным мононуклеозом средней степени тяжести в течении от 1 месяца до 6 месяцев. У всех реконвалесцентов в течение 3 мес после заболевания имелись следующие симптомы: у 81,4±6,5% больных-быстрая утомляемость, у 10 (23,3±13,2%) детей-симптомы раздражительности.

При объективном обследовании: у 41 (95,3±3,3%) ребенка обнаружена гипертрофия миндалин I-II степени, у 90,7±4,6% детей - увеличение лимфатических узлов. Если у 23 (53,5±10,3%) реконвалесцентов наблюдалось увеличение лимфатических узлов одной группы, то у 16 (37,2±11,9%) детей пальпировалось увеличение двух и более групп лимфатических узлов. Эти признаки в основном обнаруживались в тонзиллярных, передних и задних шейных лимфатических узлах. Отмечалось, что их диаметр не превышал 1,5 см, они безболезненны при пальпации, имеют плотноэластическую консистенцию, не сливаются друг с другом и с окружающими тканями, и только у 4 детей лимфатические узлы не пальпировались. Увеличение печени по срединно ключичной линии от края реберной дуги максимально составляло +2,0 см и встречалось у 41,9±16,9% больных. В других органах патологических изменений не выявлено.

В первый месяц после перенесенного инфекционного мононуклеоза в инфекционное отделение поступило 5 (4,8%) детей с диагнозом лакунарная ангина. За период наблюдения 8 детей (18,6±5,8%) заразились ОРВИ, из них 1 ребенок заразился дважды.

Через 6 месяцев повторно проанализировано состояние здоровья детей переболевших острым инфекционным мононуклеозом. За период наблюдения у детей не наблюдалось хроническое течение инфекционного мононуклеоза. У 17 (47,2±8,3%) детей выявлены частые простудные заболевания. Жалобы на быструю утомляемость и слабость были обнаружены у 31 (86,1±5,7%) ребенка. У 10 (27,8±7,4%) детей наблюдались вспыльчивость, беспричинный плач и капризность. Гипертрофия миндалин отмечена у 33 (91,7±4,5%) детей, у 7 из них были симптомы хронического тонзиллита. У 15 (32,8±8,3%) детей наблюдалась гепатомегалия.

При внешнем осмотре у 21 (58,3±8,2%) ребенка выявлено увеличение лимфатических узлов. Преимущественно увеличены тонзиллярные и задние шейные лимфатические узлы, которые при пальпации безболезненны и плотно-эластической консистенции, они не спаяны друг с другом и с окружающими тканями.

Таким образом, на сегодняшний день инфекционный мононуклеоз, характеризуется «классическим» симптомокомплексом, такими как лихорадка, лимфаденопатия, изменения в полости рта и глотки, затрудненное дыхание через нос, гепатолиенальный синдром, изменения в крови и признаки интоксикации, а также появление этих симптомов указывает на тяжесть течения инфекционного мононуклеоза.

При инфекционном мононуклеозе у детей одной из основных характеристик является повреждение иммунной системы, в первую очередь Т-звена. Очевидно, низкое содержание CD4+-лимфоцитов обусловлено снижением резистентности к вторичным инфекциям. Это требует неадекватного иммунологического ответа и приводит к тому, что инфекционные процессы становятся хроническими.

Было установлено, что обнаруженные CD3+-лимфоциты были ниже показателей контрольной группы, при этом в контрольной группе этот показатель составил 55,83±0,97%, в то время как в основной группе было отмечено, что заболевание снизилось на 49,8±2,3% в период обострения и в течение ремиссии до 48,3±4,6% (P<0,05).

Регуляторная субпопуляция Т-звена иммунной системы CD4+-лимфоцитов уменьшилась до 1,6 раза, за счет увеличения общего количества лейкоцитов, сопровождалось параллельным увеличением абсолютных показателей суммы Т-лимфоцитов. Соотношение CD4+/CD8+ (иммунорегуляторный индекс - ИРИ) показало недостоверное снижение (P>0,05) по сравнению с контрольной группой и группой сравнения.

Таким образом, состояние вторичного иммунодефицита в Т-звене иммунной системы, выраженное у детей основной группы, выражалось достоверным снижением относительного количества CD3+- и CD4+-клеток и достоверным повышением CD8+-лимфоцитов, значительное снижение ИРИ.

Определение концентрации ИЛ-2 в сыворотке крови больных инфекционным мононуклеозом показало, что их количество минимально. Оно было в пределах показателей здоровых детей и составило 30,2±3,6 пг/мл. (P>0,05) – таблица 2.

Снижение количества ИЛ-2 у детей с инфекционным мононуклеозом в ранний период заболевания связано с низкой активностью CD4+-клеток, нарушением продукции этого цитокина в остром периоде заболевания, возможно изменением в субпопуляции Th1 и, соответственно, развитие иммунного ответа Th2-типа. Увеличение количества ИЛ-2 в период реконвалесценции свидетельствует о переходе иммунного ответа Th2-типа в иммунный ответ Th1-типа, и можно предположить, что у этих больных развиваются положительные динамические изменения.

Таблица 2

Уровень ИЛ-2 в сыворотке крови у детей с инфекционным мононуклеозом в зависимости от стадии заболевания (M±m, LQ-Me-UQ, min-max, пг/мл)

Стадия заболевания	Контрольная группа (n =22)	Основная группа (n =22)
Острая стадия	33,0±2,0 31,0-34,0-34,0	30,2±3,6 18,0-31,0 -37,0 30,0-34,0
Стадия реконвалесценции	30,0-36,0	50,3±9,2* 35,0-49,0-90,0 38,0-55,0

Примечание:*- признак достоверной разницы по сравнению с показателями контрольной группы

В остром периоде инфекционного мононуклеоза у больных основной группы выявлено статистически значимое повышение уровня ИЛ-6 в сыворотке крови в 9,6 раза (с 8,4±0,7 пг/мл до 81,1±26,2 пг/мл, p<0,001), и в период реконвалесценции уменьшился в 2,8 раза (табл. 3). При этом уровень цитокинов в сыворотке был выше, чем в контрольных показателях (26,2±10,6 пг/мл против 8,4±0,7 пг/мл, P <0,05).

У детей с инфекционным мононуклеозом в остром периоде заболевания отмечалось повышение концентрации ИЛ-6 в 13 раз (112,7±19,6 пг/мл против 8,4±0,7 пг/мл у здоровых, P<0,001).

Таким образом, исследования показали, что при инфекционном мононуклеозе при попадании вируса в организм происходит активация ИЛ-6, продуцируемого Т-хелперами 2 типа, что свидетельствовало об активации гуморального иммунитета. В динамике заболевания отмечено снижение интерлейкина-6, что свидетельствует о супрессии Th2-лимфоцитов на фоне проводимых лечебных мероприятий.

Таблица 3

**Уровень ИЛ-6 в сыворотке крови у детей с инфекционным
мононуклеозом в зависимости от стадии заболевания
(M±m, LQ-Me-UQ, min-max, пг/мл)**

Стадия заболевания	Контрольная группа n=22	Основная группа n=22
Острая стадия	8,4±0,7 8,0-9,0-9,0 7,0-9,0	81,1±26,2*** 54,0-71,0-100,0 43,0-156,0
Реконвалесценция		26,2±10,6* 10,0-25,0-35,0 8,0-47,0

Примечание: * - признак достоверной разницы по сравнению с показателями контрольной группы (P<0,01 - P<0,001)

Системная гиперпродукция ИЛ-8 наблюдалась у всех больных, при этом было установлено, что показатели в первую неделю заболевания увеличились в 5,5 раза по сравнению со здоровыми людьми (P<0,001) - таблица 4. В динамике (на 3-й неделе заболевания) количество этого хемокина в сыворотке крови снизилось до 45,1±21,8 пг/мл (P <0,05). Однако его уровень оставался выше контрольных значений (P <0,01).

Таблица 4

**Уровень ИЛ-8 в сыворотке крови у детей с инфекционным
мононуклеозом в зависимости от стадии заболевания
(M±m, LQ-Me-UQ, min-max, пг/мл)**

Стадия заболевания	Контрольная группа (n=22)	Основная группа (n=22)
Острая стадия	19,0±0,8 18,0-19,0- 19,5 18,0-20,0	105,4±44,6*** 55,0-94,0-165,0 45,0-196,0
Стадия реконвалесценции		45,1±21,8** 21,0-34,0-75,0 15,0-98,0

Примечание: * - признак достоверной разницы по сравнению с показателями контрольной группы (P<0,01 - P<0,001)

Таким образом, в остром периоде инфекционного мононуклеоза наблюдается гиперсекреция ИЛ-8 в сыворотке крови больных, что, скорее всего, связано с развитием воспалительной реакции, связанной с быстрым и обильным вовлечением нейтрофилов и макрофагов в очаг воспаления и уничтожением возбудителя в результате повышения их секреторной активности. Увеличение количества ИЛ-8 связано с полиморфизмом клинических признаков и степенью проявления каждого симптома (тонзиллит, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия) в течение заболевания, а

также с присоединением бактериальной инфекции и проявлением симптомов (гнойный налет на миндалинах) у пациентов с инфекционным мононуклеозом.

Четвертая глава диссертации **«Клинико-иммунологическая оценка эффективности индукторов интерферона у детей с инфекционным мононуклеозом»** посвящена изучению показателей иммунной системы после иммунокоррекции.

Лечение больных инфекционным мононуклеозом представляет собой трудную задачу. Это связано с разнообразием клинических проявлений, в основе которых лежит лимфопролиферативный синдром, проявляющийся лимфаденопатией, тонзиллитом, гепатоспленомегалией. После первичного заражения герпесвирусами в организме наблюдается их персистенция. Может не проявляться клинически, но может реактивировать герпесвирусы и это приводит к развитию различных клинических форм, таких как хроническая рецидивирующая герпесвирусная инфекция, онкологический лимфопролиферативный процесс, аутоиммунные заболевания, синдром хронической усталости.

Одним из достаточно изученных и испытанных препаратов является индуктор интерферона - инозин пранобекс, эффективность которого доказана при вирусных гепатитах, кишечных инфекциях, герпетических инфекциях, острых респираторных заболеваниях и других инфекционных заболеваниях, сопровождающихся вторичным иммунодефицитом.

Имеется информация о применении этого препарата при лечении инфекционного мононуклеоза, авторы отмечают положительную динамику клинических признаков в качестве контроля эффективности, нормальные показатели иммунных комплексов и благоприятное течение периода реконвалесценции. Влияние иммуностропных препаратов при инфекционном мононуклеозе на этиологический фактор не изучено.

У больных инфекционным мононуклеозом обнаружены дисрегуляция цитокинов и изменения в иммунной системе:

дефицит ИЛ-2 на ранних стадиях заболевания, фактора роста всех субпопуляций Т-лимфоцитов;

повышение уровня ИЛ-6, регулирующего образование антителопродуцирующих клеток из В-лимфоцитов и продукцию иммуноглобулинов;

гиперпродукция ИЛ-8, который имеет высокую активность по отношению к базофилам и нейтрофилам.

В исследовании у 22 детей применялся индуктор интерферона инозин пранобекс (состав – активное вещество метизопринол 500 мг, вспомогательные вещества, картофельный крахмал, повидон К-25, магния стеарат, этанол). Инозин пранобекс является низкомолекулярным индуктором раннего синтеза интерферонов иммунокомпетентными клетками - макрофагами и Т, В-лимфоцитами, нейтрофилами. Данный препарат стимулирует иммунную систему при иммунодефиците, и при аутоиммунных состояниях.

Назначали внутрь 1 раз в сутки, лечение начинали в острой фазе заболевания. Рекомендуемые дозы препарата и схема применения: больные с ослабленным иммунитетом (в комплексном лечении): взрослые - по 2 таблетки - 3-4 раза в день, курс лечения от 2 недель до 3 месяцев. При координировании иммунодефицитных состояний курс лечения может составлять 3-9 недель.

Инозин пранобекс включен в общепринятый комплекс патогенетической терапии 22 детей, страдающих инфекционным мононуклеозом (группа 1). В группу сравнения (2-я группа) вошли 22 ребенка, получавшие традиционную терапию без применения иммуностропного препарата.

Помимо клинического контроля до начала лечения, во время лечения и после лечения проводились исследования клинико-биохимических показателей крови, а также лабораторные исследования иммунологических показателей

Как видно из таблицы 5, приведены результаты анализа динамики наиболее частых симптомов на фоне применения иммуностропных препаратов в комплексном лечении инфекционного мононуклеоза. Таким образом, гипертермия у детей в исследуемой группе отмечена в среднем $15,2 \pm 1,3$ дней ($p < 0,01$), гнойные налеты на миндалинах $4,8 \pm 0,8$ дней, нарушение носового дыхания $5,3 \pm 0,9$ дней ($P < 0,01$). Аналогично положительная динамика наблюдалась при спленомегалии, при степени средней-тяжести тенденция к уменьшению размеров органов после применения индуктора интерферона наблюдалась через $4,2 \pm 0,8$ дней.

Таблица 5

Длительность некоторых клинических симптомов инфекционного мононуклеоза, в зависимости от вида терапии, (M \pm m)

Клинические признаки	Продолжительность (дни)		P
	1 группа	2 группы	
Повышение температуры тела	$5,2 \pm 1,3$	$9,8 \pm 1,6$	$< 0,01$
Гнойное заболевание миндалин	$4,8 \pm 0,8$	$7,2 \pm 1,3$	$< 0,01$
Лимфаденопатия	$5,3 \pm 1,3$	$5,6 \pm 1,6$	$> 0,05$
Нарушение дыхания через нос	$5,3 \pm 0,9$	$7,9 \pm 0,9$	$< 0,01$
Гепатомегалия	$5,4 \pm 1,1$	$6,1 \pm 1,5$	$> 0,05$
Спленомегалия	$4,2 \pm 0,8$	$6,4 \pm 1,2$	$< 0,01$

Изменение концентрации этих показателей в зависимости от применяемой терапии оказалось однонаправленным, но с разной интенсивностью. Так, при использовании иммуномодулирующего лечения уровень ИЛ-2 был повышен до $54,4 \pm 3,8$ пг/мл ($P < 0,01$), в то время как в группе пациентов, получавших только традиционную терапию, интенсивность роста была отмечена низкой - $39,4 \pm 5,1$ пг/мл ($P < 0,01$). Аналогичным образом, во время терапии интерфероном у пациентов 1-й

группы уровень ИЛ-6 и ИЛ-8 значительно снизился (в 12,1 раза и 4,9 раза соответственно, $p < 0,01$). В дальнейшем, как и у больных, получавших общепринятую терапию, содержание ИЛ-8 значительно снижалось - в 3,9 раза, по ИЛ-6 наблюдалось снижение - в 10 раз.

Алгоритм лечения инфекционного мононуклеоза у детей - позволил рекомендовать лечение в соответствии с возрастом пациентов и, как следствие, повысить эффективность лечения детей, пораженных инфекционным мононуклеозом, и предотвратить необратимые осложнения, возникающие в результате основного заболевания.

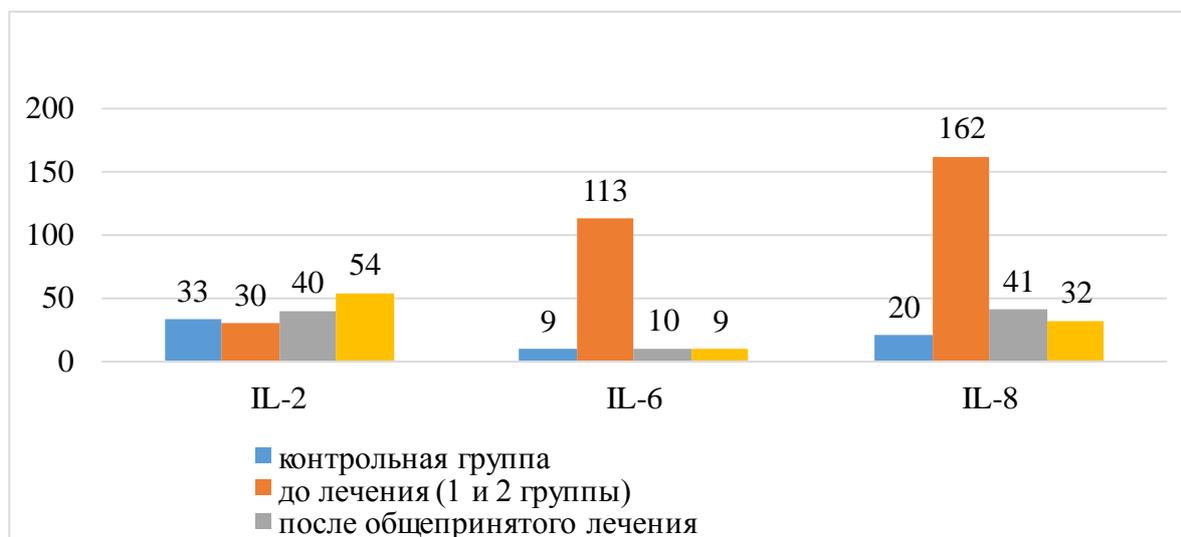


Рис. 1. Концентрация цитокинов в сыворотке (пг/мл) у детей с инфекционным мононуклеозом

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. При инфекционном мононуклеозе наблюдалось снижение общего количества лимфоцитов, CD3⁺, CD4⁺ лимфоцитов, достоверное снижение ИРИ, достоверное повышение CD8⁺-лимфоцитов, снижение провоспалительных цитокинов, способствующих прогрессированию заболевания, и резкое повышение уровня противовоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8).

2. Развитие инфекционного мононуклеоза у детей сформировало вторичный иммунодефицит Т-звена иммунной системы. У данных больных изменение системного цитокинового статуса в остром периоде носит односторонний характер: гиперпродукция ИЛ-6, ИЛ-8 на фоне дефицита ИЛ-2 свидетельствовало о дефекте гуморального иммунного ответа. На фоне снижения количества ИЛ-6 в период реконвалесценции активировалась выработка ИЛ-2, что предсказывает формирование иммунного ответа Т2-типа. Доказано, что скорость изменения иммунологических маркеров зависит от клинического течения заболевания, в динамике активно снижается высокий уровень ИЛ-8.

3. Применение инозина пранобекса, обладающего противовирусным и иммуномодулирующим действием при лечении больных детей, пораженных инфекционным мононуклеозом, в комплексной терапии оказывает положительное влияние на устранение клинических симптомов заболевания, увеличение уровней ИЛ-2 в сыворотке, снижение концентрации ИЛ-6 и восстановление баланса цепей цитокинов, что указало на интенсивное снижение иммунного ответа Th2 и активацию клеточного ответа Th1.

4. Разработанный алгоритм оптимизации диагностики и ведения заболевания у детей, пораженных инфекционным мононуклеозом, позволил установить уровень иммунодефицита и предотвратить у детей осложнений заболевания, таких как гепатомегалия, обструкция верхних дыхательных путей, синдром длительной усталости.

**SINGLE SCIENTIFIC COUNCIL ON THE BASIS OF THE SCIENTIFIC
COUNCIL DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 ON AWARDING SCIENTIFIC
DEGREES AT THE BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE**

BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE

KELDIYOROVA ZIJOLA DONIYOROVNA

**OPTIMIZATION OF THE DIAGNOSIS OF INFECTIOUS
MONONUCLEOSIS IN CHILDREN BY DEVELOPING
IMMUNOLOGICAL CRITERIA**

**14.00.36 - Allergology and Immunology
14.00.10 – Infectious diseases**

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

Bukhara – 2023

The topic of the thesis of Doctor of Philosophy (PhD) in medical sciences is registered in the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan No. B2021.3.PhD/Tib2176.

The thesis was completed at the Bukhara State Medical Institute.

The abstract of the thesis in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is posted on the website of the Scientific Council (www.bsmi.uz) and the Informational and Educational Portal "ZiyoNet" (www.ziyo.net).

Scientific supervisor

Narzullaev Nuriddin Umarovich
Doctor of Medical Sciences
Mirzoeva Mehriniso Rizoyevna
Doctor of Medical Sciences

Official opponents

Nuraliev Nekkadam Abdullaevich.
Doctor of Medical Sciences, professor

Ahmedova Muboraxon Djalilovna.
Doctor of Medical Sciences, professor

The leading organization

Peoples' Friendship University of Russia
(Russian Federation)

The defense of the dissertation will take place on “_____” of “_____”, 2022 at _____ at a meeting of the Scientific Council DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 at the Bukhara state medical Institute (Address: 200118, Bukhara, str. Navoi, house 1. Tel / fax: +99865 223 00-50, Website: www.bsmi.uz, E-mail buhme@mail.ru).

The thesis can be found in the Information Resource Center of the Bukhara state medical institute (registered under _____). (Address: 200118, Bukhara, Navoi str., BuИИding 1. Tel / fax: +99865 223 00-50, Website: www.bsmi.uz, E-mail buhme@mail.ru).

Thesis abstract has been sent on “_____” of “_____”, 2023

(Mailing protocol register No. _____ from “_____” of “_____”, 2023

A.Sh. Inoyatov

Chairman of the Single scientific council on awarding of the scientific degrees, Doctor of medical sciences, professor

N.N.Kazakova

Scientific Secretary of the Single Scientific council on Award of Scientific degrees, Doctor of Philosophy (PhD).

B.Z.Khamdamov

Chairman of the Single Scientific Seminar of the Single Scientific Council on awarding of the scientific degrees, Doctor of Medical Sciences.

INTRODUCTION (Doctor of Philosophy (PhD) dissertation annotation)

The aim of the research: On a global scale, Epstein-Barr virus (EBV) occupies a special place among herpes viruses, which is considered one of the most relevant and widespread viruses in the field of modern pediatrics and childhood infectious diseases.

Object of study: The scientific work was based on the results of a study conducted in 120 patients who were treated in the departments of the Bukhara Regional Infectious Diseases Hospital during 2019-2022.

The scientific novelty of the research is as follows:

it has been proven that the clinical course of the disease in children first affected by infectious mononucleosis depends on changes in the parameters of the immune system;

on the basis of correlation dependence, taking into account the severity of the disease, clinical, immunobiochemical examinations were carried out;

for the first time, the clinical efficacy of recombinant interferon (Groprinosin) in the complex treatment of children with infectious mononucleosis was determined;

Were determined the results of clinical, immunological parameters before and after treatment;

taking into account the etiology of the disease in children affected by infectious mononucleosis, treatment methods have been developed that affect local and pathogenetic mechanisms

Implementation of research results. Based on the obtained scientific results on the optimization of immunodiagnostic and prognostic criteria for infectious mononucleosis in children:

The methodological recommendation "Analysis of clinical and immunological disorders in children with infectious mononucleosis" was approved (conclusion of the Ministry of Health of May 19, 2022 No. 8n-r / 504). This methodological recommendation made it possible to carry out complex treatment and early prevention of patients with infectious mononucleosis and highlight the analysis of clinical and immunological disorders in infectious mononucleosis in children;

The results obtained were applied in the practical activities of healthcare in our republic, including in the practical activities of the Bukhara Regional Infectious Diseases Hospital (conclusion of the Ministry of Health No. 8n-z \ 299; 06/16/2022). The presented results are widely used to optimize the tasks of early diagnosis, pathogenetic treatment, and care for sick children affected by infectious mononucleosis. The infection prevented and reduced the irreversible complications that occur in sick children affected by mononucleosis, which, in turn, improved the quality of life of sick children.

Approbation of the research results. The results of the study were discussed at 3 international and 3 republican scientific and practical conferences.

Publication of research results. 25 scientific papers have been published on the topic of the dissertation, including 8 scientific articles, including 7 in republican and 1 in international publications recommended by the Higher

Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for the publication of the main scientific results of doctoral dissertations.

The structure and scope of the dissertation. This dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, conclusions, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Нарзуллаев Н.У., Келдиёрова З.Д, Мирзаева М.Р. Клинико-иммунологическая оценка эффективности индуктора интерферона у больных детей инфекционным мононуклеозом // Проблемы биологии и медицины. – Самарканд, 2022. - №5 (139). - С 64-67 (14.00.00; №19).

2. Narzullaev N.U., Mirzoeva M.R., Keldiyorova Z.D. Immunological disorders in infectious mononucleosis in children // Neuro Quantology. London, - 2022. – Vol. 20. - P.65-68 (Scopus).

3. Келдиёрова З. Д., Нарзуллаев Н. У. Клиническая характеристика и дифференциальная диагностика заболеваний, протекающих с мононуклеозоподобным синдромом у детей.// Инфекция иммунитет и фармакология. – Тошкент, 2022 -; №4.-С 126-135. (14.00.00; № 15).

4. Инфекцион мононуклеоз билан касалланган болаларда имунотроп давонинг клиник самарадорлигини баҳолаш // Тиббиётда янги кун. – Бухоро, 2022. - №9 (47). - С.449-453 (14.00.00; №22).

5. Келдиёрова З.Д. Иммунологические особенности инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр-вирусной этиологии у детей // Тиббиётда янги кун. – Бухоро, 2021. - №2 (34). - С.231-234 (14.00.00; №22).

6. Келдиёрова З.Д. Иммунологические особенности инфекционного мононуклеоза у детей // Тиббиётда янги кун. – Бухоро, 2022. - №2(40). - С.215-219 (14.00.00; №22).

7. Keldiyorova Z.D., Ostonova G.S., Mirzoeva M.R., Narzullaev N.U. State of the immune system in children with infectious mononucleosis // Тиббиётда янги кун. – Бухоро, 2021. - №1 (33). - С.283-289 (14.00.00; №22).

8. Нарзуллаев Н.У., Мирзаева М.Р., Келдиёрова З.Д. Цитокиновый профиль детей с острым воспалением небной миндалины при остром инфекционном мононуклеозе на фоне лечения // Тиббиётда янги кун. – Бухоро, 2020. - №2 (30). - С.459-461 (14.00.00; №22).

II бўлим (II часть; II part)

9. Келдиёрова З. Д. Состояние иммунной системы при инфекционном мононуклеозе у детей. // Медицина и инновации 3(7). Август Тошкент,2022 г.

10. Keldiyorova Z.D. Aslonova M.R. The State of cellular immunity in children with infectious mononucleosis // Texas Journal of Medical Science, USA – 2022, Volume 15. P 24-26. (Impact Factor: 5.926.)

11. Keldiyorova Z.D., Boboev Sh.R. Infectious mononucleosis due to the virus epstein - barr: clinical and pathogenetic aspects // Academicia: An International Multidisciplinary Research Journal. USA – 2020. - Vol. 10, Issue 4. – P.661-668. (Impact Factor: 7.13)

12. Narzullayev N.U., Mirzoyeva M.R., Keldiyorova Z.D. Immunological features of infectious mononucleosis epstein-barr virus etiology in children.// International Journal of Pharmaceutical Research. USA, 2020. – Vol.12. – P.2667-2671.

13. Keldiyorova Z.D. Immunological features of infectious mononucleosis in children. // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Тошкент, 2022. - №3. - С.110-116.

14. Келдиёрова З.Д., Мирзоева М.Р. Иммунологические особенности мононуклеоза эпштейна-бarr-вирусной этиологии у детей. // Инфекционные болезни–актуальные вопросы, достижения и инновационные подходы в охране здоровья населения. Материалы международной научно практической конференции. Самарканд, 25 июня 2021 г. том – 1.

15. Keldiyorova Z.D. Immunological features of infectious mononucleosis epstein-barr virus etiology in children // World medicine journal. Polsha, 2021. - N1 (1). – P. 371-375

16. Келдиёрова З.Д. Состояние иммунной системы у детей с инфекционным мононуклеозом и обоснование иммунокорректирующей терапии // Medical and Natural Sciences. Central Asian, – 2021. P.258-265

17. Keldiyorova Z. D. Analysis of the results of immunological examination in infectious mononucleosis in Children // Middle european scientific bulletin. Europea, – 2022. – Vol. 23. – P.255-258.

18. Нарзуллаев Н.У., Мирзоева М.Р., Келдиёрова З.Д. Болаларда ўткир инфекция мононуклеоз натижасида ривожланган танглай муртаги касалликларини даволаш фониди цитокинлар кўрсаткичлари // «Актуальные вопросы фармакологии: от разработки лекарств до их рационального применения» Сборник тезисов. – Бухара, 2020. – С.165-166.

19. Келдиёрова З.Д., Мирзоева М.Р., Остонова Г.С. Болалардаги инфекция мононуклеоз этиологияси ва клинко-лаборатор хусусиятлари // “Морфологиянинг COVID-19 пандемияси билан боғлиқ долзарб муаммолари”. Илмий-амалий анжуман тезислари. – Урганч, 2021 йил.91-92 б.

20. Нарзуллаев Н.У., Келдиёрова З.Д. Клинико-иммунологические нарушения при инфекционном мононуклеозе у детей // «Актуальные проблемы инфектологии, эпидемиологии и паразитологии» Сборник тезисов. – Бухара, 2022. – С.93.

21. Нарзуллаев Н.У., Мирзоева М.Р., Келдиёрова З.Д. Иммунологические особенности инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр вирусной этиологии у детей // «Актуальные проблемы инфектологии, эпидемиологии и паразитологии» Сборник тезисов. – Бухара, 2022. – С.74.

22. Keldiyorova Z.D., Boboev Sh.R. Immunological features of infectious mononucleosis of epstein-barr viral etiology in children // International scientific and practice conference on "international experience in increasing the effectiveness of distance education: problems and solutions". - Maharashtra, India. - 2022. – P. 156-157

23. Keldiyorova Z.D., Narzullaev N.U. Clinical and immunological disorders in infectious mononucleosis in children. International scientific and practice conference on " international experience in increasing the effectiveness of distance education: problems and solutions" – France, 2022. – P.6-7

24. Келдиёрова Зилола Дониёровна. Болаларда инфекцион мононуклеозни даволаш алгоритми. ЭҶМ дастур 24.03.2021 й. № DGU.10567

25. Нарзуллаев Н.У., Мирзоева М.Р., Келдиёрова З.Д. Болаларда инфекцион мононуклеоз касаллигидаги клиник-иммунологик бузилишлар таҳлили // Услубий тавсиянома. – Бухоро, 2022. – 28 б.