

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

---

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ**

**ЮСУПОВ МАШРАБ ИСМАТИЛЛОВИЧ**

**БОЛАЛАРДА РИВОЖЛАНГАН АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТ  
ГЕМОЛИТИК ЭШЕРИХИОЗДА ЯЛЛИҒЛАНИШГА ХОС  
ЦИТОКИНЛИ ЖАВОБ ВА КОЛИИНФЕКЦИЯНИ ДАВОЛАШНИНГ  
ТАШКИЛИЙ-УСЛУБИЙ ТАМОЙИЛЛАРИ**

**14.00.36 – Аллергология ва иммунология  
14.00.33 – Жамият саломатлиги. Соғлиқни сақлашда менежмент**

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

**Фалсафа доктори(PhD)диссертацияси автореферати мундарижаси**  
**Оглавлениеавторефератадиссертации докторафилософа (PhD)**  
**Contentofthe DoctorofPhylosophy(PhD)abstract of dissertation**

**Юсупов Машраб Исматилов**

Болаларда ривожланган антибиотикорезистент гемолитик эшерихиозда яллиғланишга хос цитокинли жавоб ва колиинфекцияни даволашнинг ташкилий-услубий тамойиллари ..... 5

**Юсупов Машраб Исматилов**

Провоспалительный цитокиновый ответ у детей с колиинфекцией, вызванной антибиотикорезистентными гемолитическими эшерихиями и организационно-методические принципы лечения..... 29

**Yusupov Mashrab Ismatillovich**

Proinflammatory cytokine response in children with coliinfection caused by antibiotic-resistant hemolytic escherichia and organizational and methodological principles of treatment..... 54

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works..... 57

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ  
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 РАҚАМЛИ  
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**  
**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ**

**ЮСУПОВ МАШРАБ ИСМАТИЛЛОВИЧ**

**БОЛАЛАРДА РИВОЖЛАНГАН АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТ  
ГЕМОЛИТИК ЭШЕРИХИОЗДА ЯЛЛИҒЛАНИШГА ХОС  
ЦИТОКИНЛИ ЖАВОБ ВА КОЛИИНФЕКЦИЯНИ ДАВОЛАШНИНГ  
ТАШКИЛИЙ-УСЛУБИЙ ТАМОЙИЛЛАРИ**

**14.00.36 – Аллергология ва иммунология**

**14.00.33 – Жамият саломатлиги. Соғлиқни сақлашда менежмент**

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

**Бухоро – 2023**

**Фалсафа докторли (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Мақамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2020.4.PhD/Tib1468 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Самарқанд давлат тиббиёт университетида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) веб-саҳифаси ([www.bsmi.uz](http://www.bsmi.uz)) ҳамда «Ziynet» ахборот-таълим портали ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)) манзилларига жойлаштирилган.

**Илмий раҳбарлар**

**Зиядуллаев Шухрат Худойбердиевич**  
тиббиёт фанлари доктори

**Ризаев Жасур Алимжанович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар**

**Нуралиев Неккадам Абдуллаевич**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Агзамова Сайёра Саидаминовна**  
тиббиёт фанлари доктори

**Етакчи ташкилот**

**В.И Разумовский номидаги Саратов давлат тиббиёт 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](http://www.bsmi.uz), E-mail: [buhme@mail.ru](mailto:buhme@mail.ru))

Диссертация билан Бухоро давлат тиббиёт институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, Навоий кўчаси, 1-уй. Тел/факс: (99865) 223-00-50, Веб-сайт: [www.bsmi.uz](http://www.bsmi.uz), E-mail: [buhme@mail.ru](mailto:buhme@mail.ru)

Диссертация автореферати 2023 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ тарқатилди.  
(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 бир марталик илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD), доцент

**Б.З.Хамдамов**

Илмий даражалар берувчи бир марталик илмий кенгаш қошидаги бир марталик илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори (DSc)

## КИРИШ (фалсафа доктори(PhD)диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда эшерихиоз, колибактериоз, колиэнтерит, колисепсис каби ўткир юқумли касалликларнинг кескин ортиши ва улар янги туғилган чақалоқ, ҳайвон ва қушларда энтерит, септицемия ва токсемия кўринишида меъда-ичак йўллари зарарлаши ва оғир асоратларни юзага келтириши билан тиббиётининг долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади. Келтирилган илмий манбаларда «...гемолитик эшерихиялар келтириб чиқарган колиинфекцияларда болалар ичак микрофлораси сифат ва миқдор жиҳатдан ўзгаришлари натижасида дисбактериоз кузатилади...»<sup>1</sup>. Эшерихиоз билан хастланган болаларнинг асосий қисмини сунъий озиқланишда бўлган болалар ташкил қилмоқда. *Enterobacteriaceae* оиласига грамманфий, ҳар хил турларни ўз ичига олган *Obesumbacterium*, *Xenorhabdus*, *Kluyvera*, *Rahnella*, *Cedecsea*, *Tatumella*лар каби янги авлодлар кўшилиши гемолитик *E.coli* ёш болаларда узоқ давом этадиган диареяни ривожлантиради. Гемолитик ичак таёқчалари штамлари биологик жиҳатдан гетероген хусусиятга, яъни антигенлик, ферментатив, вирулентлик омиллари ва антибиотикларга резистентликка эгаллиги билан тавсифланади. Классик бактериологик усуллар орқали О-ва Н-антигенлар зардоб тўпламининг йўқлиги сабабли уни аниқлаш имконияти мавжуд эмас. Шу сабабли, болаларда ривожланган антибиотикорезистент гемолитик эшерихиозда яллиғланишга хос цитокинли жавоб ва колиинфекцияни даволашнинг ташкилий-услубий тамойилларини ишлаб чиқиш бугунги кунда замонавий тиббиётнинг ҳал қилиниши зарур бўлган долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади.

Жаҳонда болаларда ривожланган антибиотикорезистент гемолитик эшерихиозда яллиғланишга хос цитокинли жавоб ва колиинфекцияни даволашнинг ташкилий-услубий тамойилларини такомиллаштириш мақсадида қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада иммун тизим ривожланиши 2-, 3- ва 4-критик даврларига тўғри келган болаларда гемолитик *E.coli* кўзғатган ўткир ичак инфекциялари хасталиги, гемолитик хусусиятларини бактериологик, гемолитик *E.coli* кўзғатган ўткир ичак касалликларида яллиғланишга хос IL-6 ва IL-8 цитокинлар миқдорини ва унга боғлиқ ҳолда эшерихияларнинг антибиотикларга резистентлигини баҳолаш ҳамда болаларда кўзғатган ўткир ичак инфекцияларини даволашда ташкилий-услубий тамойилларни такомиллаштиришга қаратилган илмий тадқиқотлар алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, турли юқумли касалликлар натижасида юзага келадиган патологик ҳолатларда тўғри мақсадга йўналтирилган муайян чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт

<sup>1</sup>Макарова М.А., Сужаева Л.В., Кафтырева Л.А. Дети раннего возраста с дисбиозом кишечника как носители энтероаггративных *Escherichia coli* // Журнал микробиологии – 2021.- №4.- С. 54-58.

стратегиясининг еттига устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»<sup>2</sup> каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда, жумладан, болаларда ривожланган антибиотикорезистент гемолитик эшерихиозда яллиғланишга хос цитокинли жавоб ва колиинфекцияни даволашнинг ташкилий-услубий тамойилларини ишлаб чиқишга қаратилган тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқдир.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармонлари, 2017-йил 20-июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2018 йил 18 декабрдаги 4063-сон «Юқумли бўлмаган касалликларнинг профилактикасини, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва аҳолини жисмоний фаоллиги даражасини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги қарорлар ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилган.

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

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Ичак инфекциялари билан шуғулланувчи бир қатор етакчи олимлар республикамиз ҳудудида юқумли касалликлар салмоғида ичак инфекциялари асосий муаммолардан бири эканлигини таъкидлаб, касалликлар этиологик жиҳатларини эрта ташҳислаш, дифференциал ёндашув ва даволаш масалаларига кенг эътибор беришган. Шу соҳада изланишлар олиб борган бир қатор олимлар фикрича, ўткир диареялар болаларда катталарга нисбатан оғирроқ кечиши, узок давом этиши ва ўлим фоизини кўпроқ қайд этилиши тасдиқланган (Тхакушинова Н.Х., 2017; Ющук Н.Д. ва ҳаммуал., 2015).

Тадқиқотчилар янги туғилган чақалоқларда ривожланаётган ўткир ичак инфекцияларини гемолитик эшерихиялар ривожлантиради ва айнан улар болалардаги колиинфекцияларга сабабчи бўлади, деб ҳисоблашган (Соловьева И.В., Белова И.В., 2017). Интерлейкинлар қаторига кирувчи Липокалин 2 организмни бактериал инфекциялардан ҳимоя қилади. Липокалин 2 сидерофорлар билан бирикиб, *E.coli*нинг эркин темирни бириктиришини блоклайди ва натижада ичак таёкчасида резистентлиги

---

<sup>2</sup>Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022-йил 28-январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

хамда вирулентлиги йўқолган (Костарева О.С., Габдулхаков А.Г.,2019). Микроблар пейзажи масалалари ва антибактериал давони тайинлашда аниқланган қўзғатувчиларнинг сезувчанлик хусусиятлари ва клиникаси, ташҳиси, даволаш масалалари ҳамда ўткир ичак инфекцияларидан кейин ривожланган постдиарея синдроми моддалар алмашинувининг бузилишидаги биринчи сабаблардан бўлиб, бу ҳолат касалликни даволашни тўғри ва самарали бўлишида қўзғатувчиларнинг антибактериал дори воситаларига нисбатан сезгирлиги асосида даволашда тавсия этишда билимларни шаклланишини талаб этган.

Шу билан бирга антибиотикларнинг ноўрин тайинланиши ичак инфекциялари қўзғатувчиларида резистентлик хусусияти шаклланиши ва клостридиялар сабабли вужудга келадиган диареялар ривожланишига олиб келган (Ибадова Г.А., 2014; Камилова А.Т., 2017; Молочкова О.В., 2017). Маълумки, энтеробактериялар, хусусан эшерихиялар ҳужайра деворидаги липополисахаридлар макрофаглар фаоллигини ошириб цитокинлар секрециясини стимуллайди. Шунинг учун сўнгги йилларда цитокинларнинг юқумли касалликларни ривожланишидаги аҳамиятига қизиқиш ортиб борган. Чунки интерлейкинлар умумий яллиғланиш жараёнида, иммун жавоб шаклланишида, Т-ва В-лимфоцитлар фаоллашувида, хемотаксис, адгезия, простагландинлар ишлаб чиқарилишида, болалар организмида иммун тизимнинг шаклланишида, ҳужайра апоптозидаалоҳида аҳамиятга эга бўлган.

Эшерихиоз билан хасталанган болалар периферик қон таркибидаги цитокинлар миқдорини аниқлаш организмда шаклланиган иммунологик ўзгаришлар ва патологик жараённи бошқариш имконини берган (Ольховская О.М., 2010).

Ўзбекистонда эшерихиозлар билан хасталанган болаларни эрта ташҳислаш ва даволаш масалаларини ҳал этиш борасида қатор олимлар илмий тадқиқотлар олиб борилган, масалан, кўкрак ёшдаги болаларда ривожланган диареянинг этиологик муаммолари изоҳланган (Актамов М.А., 1966); эрта ёшдаги болаларда ўткир ичак инфекциялари ривожланишида гемолитик эшерихияларнинг аҳамияти баҳоланган (Рахимов А.Х., 1988); болалар колиинфекциясида колибактерин ва бифидумбактеринларни гемолитик эшерихияларга таъсири изоҳланган (Нуралиев Н.А., 2001; Утемурадова Г.Э., 2009), бироқ, болаларда иммун тизим ривожланишининг 2-, 3- ва 4-критик даврларида ривожланган антибиотикорезистент гемолитик эшерихиозда яллиғланишга хос цитокинли жавоб ва колиинфекцияни даволашнинг ташкилий-услубий тамойилларинитакомиллаштиришга қаратилган илмий ишлар бажарилмаган.

Шундай қилиб, гемолитик эшерихиялар билан хасталанган болаларни эрта ташҳислаш ва даволаш масалаларини бактерияларнинг антибиотикларга чидамлилиги ортиб бораётганлиги билан боғлиқ экологик хавф глобал муаммолардан бири бўлиб турган вақтда, антибиотикорезистент гемолитик *E.coli* чақирган эшерихиозда яллиғланишга хос цитокинли жавобни ташҳислаш ва колиинфекцияни даволашнинг ташкилий-услубий тамойилларини ишлаб чиқиш мавзунинг долзарблигини кўрсатган.

**Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муссасаси илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Самарқанд давлат тиббиёт университетининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №5436-012000260 «Инсонларда ривожланадиган юқумли ва юқумли бўлмаган этиологияли ижтимоий аҳамиятга эга касалликларни олдини олиш, ташхислаш ва даволашнинг илғор технологияларини ишлаб чиқиш» (2018-2022 йй) мавзусидаги илмий лойиҳа доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** иммун тизим ривожланиши критик даврларидаги болаларда ривожланган антибиотикларга нисбатан чидамли гемолитик эшерихиозда яллиғланишга хос цитокинли жавоб ҳамда колиинфекцияни даволашнинг ташкилий-услубий тартибларини такомиллаштиришдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

иммун тизим ривожланиши 2-,3- ва 4-критик даврларига тўғри келган болаларда гемолитик *E.coli* кўзғатган ўткир ичак инфекциялари касаллиги кечиш хусусиятларини баҳолаш;

тиббий маълумотларни ретроспектив таҳлили асосида бактериологик усулда ажратилган *E.coli*нинг гемолитик хусусиятларини баҳолаш;

шифокорлар орасида сўровнома ўтказиш ва тиббий ҳужжатларни таҳлил қилиш усуллари билан ўткир ичак инфекцияларини эрта ташхислаш ва даволаш соҳасидаги тиббий ёрдамни ташкиллаштиришнинг мавжуд моделини баҳолаш;

гемолитик *E.coli*кўзғатган ўткир ичак касалликларида яллиғланишга хос цитокинлар (IL-6 ва IL-8) миқдорини ва унга боғлиқ ҳолда эшерихияларнинг антибиотикларга резистентлик хусусиятларни ташкилий тизимли тартибини ишлаб чиқиш;

антибиотикларга резистент гемолитик *E.coli* иммун тизим ривожланиши 2-, 3- ва 4-критик даврларига тўғри келган ўткир ичак инфекцияларини даволашнинг ташкилий-услубий тамойилларини такомиллаштириш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида 2018-2021 йиллар давомида Самарқанд вилояти юқумли касалликлар шифохонаси ичак инфекциялари бўлимида ва вилоят кўп тармоқли болалар шифохонасида ўткир ичак инфекциялари билан даволанган 1017 нафар беморларни саралаш орқали касаллик тарихларини ретроспектив таҳлили, шунингдек эшерихиоз билан хасталанган 233 нафар бемор ва 60 нафар соғлом болалар олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида эшерихиоз билан хастланган болаларнинг архив материаллари ретроспектив таҳлили, аҳоли ва шифокор-респондентларнинг анкета-сўровномалари натижалари, беморлар ва уларнинг тиббий ҳужжатлари, шунингдек серологик текшириш натижаларининг материаллари олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари.**Тадқиқот вазифаларини ҳал этиш ва мақсадга эришиш учун тадқиқотда саралаш, ижтимоий (сўровнома), таҳлилий, клиник,

иммунологик, серологик, микробиологик ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

худудий тарзда болаларда колиинфекцияларни келтириб чиқарган антибиотикларга чидамли гемолитик *E.coli* штамmlарининг спектри ва учраш даражаси, ҳужайравий ва гуморал иммун бўғинларининг нисбати бўйича организмнинг қаршилик даражаси пасайиши натижасида касалликнинг ривожланишига шароит яратилганлиги асосланган;

гемолитик *E.coli* кўзғатган касалликларда яллиғланишга хос цитокинлар - IL-6 ва IL-8 нинг меъерий даражага нисбатан 54% га ва унга боғлиқ ҳолда эшерихияларни антибиотикларга нисбатан резистентлигини 39,8% га ошиши натижасида касалликнинг оғир даражада кечишига таъсир қилувчи хавф омиллари исботланган;

антибиотикларга резистент бўлган *E.coli* штамmlари кўзғатган диареяни даволашда кўзғатувчининг инобатга олиниши керак бўлган 47% гемолитик ва 57,5% биокимёвий хусусиятлари ўзгариши натижасида кўзғатувчининг патогенлиги, вирулентлигининг юқори ва паст даражаларига нисбатан ходиса-назорат кўрсаткичлар градиациясининг аҳамияти исботланган;

илк бор Ўзбекистон Республикаси худудида иммун тизим ривожланиши критик даврларига тўғри келган, антибиотикларга чидамли бўлган гемолитик *E.coli* штамmlари кўзғатган диарея билан хасталанган болаларда колиинфекцияни даволаш ва асоратларини бартараф этишни ташкилий тартиби шанслар нисбатига кўра такомиллаштирилган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

гемолитик *E.coli* кўзғатган касалликларда яллиғланишга хос цитокинларни ўзгариши эшерихияларнинг антибиотикларга нисбатан резистентлиги ортишига олиб келган. Гемолитик эшерихиялар томонидан кўзғатилган ўткир ичак инфекциялари билан касалланган беморларда IL-8 миқдорининг реконвалесценция даврида меъёр даражасига келиши касалликнинг махсус асоратлари ривожланмасдан тузалиши изоҳланган;

колиинфекция билан касалланган бемор болалардан ажратиб олинган антибиотикларга резистент гемолитик эшерихиялар соғлом болалардан ажратилган гемолитик эшерихиялардан юқори вирулентлиги, экзотоксин ажратиши, биокимёвий фаоллиги борлиги билан асосланган;

колиинфекция билан касалланган болалардан ажратиб олинган гемолитик эшерихиялар маҳаллий штамmlари 6-9 турдаги кенг спектрли, соғлом болалардан ажратиб олинганлари эса, 2-4 турдаги антибиотикларга нисбатан чидамлилиги асосланган;

антибиотикларга резистент бактериялар томонидан кўзғатилаётган юқумли касалликлар, гемолитик ичак таёқчалари кўзғатаётган касалликлар лаборатор диагностикаси самарадорлигини ошириш муаммосини экспресс-диагностик усуллар, автоматлаштирилган бактериологик идентификаторлар ёрдамида ва интерлейкинлар миқдорини аниқлаш орқали ҳал қилиш

масаласини йўлга қўйиш иқтисодий самарадорлиги баҳолаш тартиби ишлаб чиқилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиганклини, иммунологик, серологик, микробиологик ва статистик тадқиқот усуллар асосида болаларда ривожланган антибиотикорезистент гемолитик эшерихиозда яллиғланишга хос цитокинли жавоб ва колиинфекцияни даволашнинг ташкилий-услубий тамойилларининг ўзига хослиги, халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланган.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.**

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти гемолитик *E.coli* қўзғатган диареяларнинг болаларда ривожланиши, таъсир этувчи эпидемиологик омиллар, оғир клиник-лаборатор белгиларни бартараф қилиш бўйича чоралар таклиф қилинганлиги ҳамда даволаш схемасининг самарадорлигини баҳолаш билан изоҳланган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти болалар орасида гемолитик *E.coli* қўзғатган диареяларни башорат қилишда хавф омилларини танлашга бўлган такомиллаштирилган ёндошишнинг асоси бўлиб, бу эса болаларда касаллик ва унинг асоратларини даволашнинг клиник, серологик, биокимёвий самарадорлиги ошишига олиб келиши билан изоҳланган.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Болаларда ривожланган антибиотикорезистент гемолитик эшерихиозда яллиғланишга хос цитокинли жавоб ва колиинфекцияни даволашнинг ташкилий-услубий тамойиллари бўйича олинган илмий натижалар асосида:

антибиотикларга резистент гемолитик ичак таёқчалари келтириб чиқарган диареяли касалликларни ўз вақтида аниқлашга имкон берувчи «Гемолитик ичак таёқчасининг антибиотикларга резистент штаммларини замонавий усулларда эрта ташхислаш» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 15 февралдаги 8н-р/ 62-сон маълумотномаси). Ушбу услубий тавсияномада антибиотикларга резистент гемолитик ичак таёқчалари келтириб чиқарган диарея касалликларини ўз вақтида аниқлаш имкони яратилган.

антибиотикларга резистент гемолитик ичак таёқчалари келтириб чиқарган диареяли касалликларни тўғри даволаш имконини берувчи тамойилларни ўз ичига олган «Антибиотикларга резистент гемолитик ичак таёқчаларини даволашнинг ташкилий-услубий жиҳатлари» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 15 февралдаги 8н-р/ 62-сон маълумотномаси). Ушбу услубий тавсияномада эшерихиоз билан касалланган болаларни даволашда ташкилий ва услубий

жихатлар ёритилиб, каслликни даволашдаги иқтисодий самарадорлик келтириши билан изоҳланган.

Болаларда ривожланган антибиотикорезистент гемолитик эшерихиозда яллиғланишга хос цитокинли жавоб ва колиинфекцияни даволашнинг ташкилий-услубий тамойиллари бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Самарқанд вилояти Пайарик тумани тиббиёт бирлашмаси, Навоий вилояти юқумли касалликлар шифохонасида клиник амалиётга тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 30 ноябрдаги 08-3800-сон маълумотномаси). Олинган натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши даволаш профилактик муассасаларида умумий амалиёт шифокори, клиник фармаколог, врач-бактериолог ва муассасадаги тиббий профилактик ходимлар тавсиясига кўра даволаш самарадорлиги ортиши, зарарланиш соҳасига қараб антибиотикларга резистент ичак таёқчаларини 81%да асоратсиз даволаниши, мониторинг натижасида олинган микробларга қарши дори воситалари электрон базасини шакллантирилиши ичак таёқчасининг антибиотикларга нисбатан резистентлигини 75%га камайтириши ҳамда 5 ёшгача бўлган болаларда *E.coli* сабабли ривожланган диареялар асоратларини камайтириш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 4 илмий-амалий анжуманларда, жумладан 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 16 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 7 та мақола, жумладан, 5 таси республика ва 2 таси хорижий илмий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 110 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг назарий ва амалий аҳамиятлари очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш рўйхати, ишнинг апробацияси натижалари, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Ичак ўткир юқумли касалликлар тарқалганлиги ва антибиотикка резистент ичак таёқчалари хусусиятларининг**

**замонавий жиҳатлари»** деб номланган биринчи бобида ўткир ичак инфекцияларининг тарқалганлиги таҳлили, эшерихиялар авлоди, иммун тизимининг критик даврларида бўлган болаларда эшерихиоз касалликлари келиб чиқишида гемолитик ичак таёқчаларининг аҳамияти, *E.coli* билан зарарланганда цитокинлар ва антибиотикларнинг ўзаро муносабати, полирезистент хусусиятларга боғлиқ замонавий муаммолар ҳақидаги охириги маълумотлар келтирилган. Адабиёт маълумотларини таҳлил қилиш асосида ишнинг долзарблиги ва танланган мавзу ишланмасининг зарурлиги асослаб берилган, шунингдек мазкур муаммони ҳал этилмаган ёки аниқлаштиришни талаб қилувчи қирралари белгилаб олинган.

Диссертациянинг **«Болаларда ривожланган антибиотикорезистент гемолитик эшерихиозда яллиғланишга хос цитокинли жавоб ва колиинфекцияни даволашнинг ташкилий-услубий тамойилларини баҳолаш материал ва усуллари»** деб номланган иккинчи бобда тадқиқот материали ва усуллари баён этилган. Болаларда ривожланган антибиотикорезистент гемолитик эшерихиозда яллиғланишга хос цитокинли жавоб ва колиинфекцияни даволашнинг ташкилий-услубий тамойилларини ўрганишда клиник, ретроспектив, иммунологик, серологик текширув усуллари қўлланилган. Диареяни ривожлантирувчи ичак таёқчалари хусусиятларини ўрганиш учун 3 йил давомида 293 нафар болалардан ажратиб олинган 615 та штаммлар ўрганилган. Булардан 492 та штамм 233 нафар ичак инфекциялари билан оғриган болалардан, 123 та штамм 60 нафар соғлом боладан назорат учун ажратиб олинган. Лаборатор тасдиғини топган эшерихиоз этиологияли колиэнтерит билан касалланган болаларнинг иммун статусини аниқлаш учун 28 нафар болалар ажратиб олинган ва уларнинг периферик қонида CD3<sup>+</sup>-, CD4<sup>+</sup>-, CD8<sup>+</sup>- ва CD16<sup>+</sup>- каби рецепторларга эга бўлган лимфоцитлар ҳамда қон зардобидаги IgA, IgG ва IgM миқдорининг кўрсаткичлари таҳлили натижасида ўрганилган.

Бунда 28 нафар эшерихиоз билан касалланган болалар иммун тизим ривожланишининг критик даврларига мос ҳолда 3 та гуруҳга, яъни 2-, 3-, 4- критик даврга мос келувчи ёшдаги болалар танлаб олинган ва ўрганилган. Тадқиқотда зарур бўлган вазифаларни ечиш учун саволлар тузилган ва улар асосида сўровномалар тайёрланган. Бунда ўткир ичак инфекциялари билан касалланган болаларни даволаган 60 нафар шифокорлар (юқумли касалликлар шифокори ва педиатр) иштирок этишган ҳамда саволларни ўзида жамлаган анкета сўровномасига жавоб беришган.

Кузатувда 6 ойликдан 1,5 ёшгача бўлган болаларда ўткир ичак касалликлари нисбатан кўп учраган. Бунда 6 ойликдан 12 ойгача бўлганлар 27 нафар (26,6%) ни ташкил қилган бўлса, 1 ёшдан 1,5 ёшгача бўлганлар 74 нафар (31,8%) ни ташкил қилган. Бу икки ёш кўрсаткичи жами ўрганилган бемор болаларнинг 58% ини ташкил қилган.

Тадқиқот натижасида текширилган болаларнинг жинси бўйича таҳлил ўтказиб кўрилганда касаллик ўғил болаларда қиз болаларга нисбатан 1,2 марта кўпроқ эканлиги кузатилган.

Тадқиқотда болаларнинг жинси нисбатида ҳам мос равишда касаллик асосан 6 ойликдан 12 ойликкача учрагани ва ўғил болаларда касаллик 126 нафар (54,1%), қиз болаларда 107 нафар (45,9%) ни ташкил қилган.

Ўрганилган беморларнинг 80 нафари (34,2%) шаҳар аҳолиси ва 153 нафари (65,8%) қишлоқ аҳолиси эканлиги аниқланган. Анамнестик кўрсаткичлар таҳлилида 16,6% болалар уй шароитида мустақил даволаниш ҳисобига шифохонага кеч ётқизилган. 16,5% ота-оналар фарзанднинг касаллигига жиддий қарашмаган ва дорихона ходимларининг тавсияси билан даволаниб юришган. 35,7% беморлар ўз вақтида шифохонага мурожаат этишган, бироқ уларга етарлича малакали кўрик ва даво чоралари тайинланмаган. Аниқланган ҳамроҳ патологиялар орасида камқонлик 90,6%, туғруқ даврида марказий асаб тизими шикастланиши (10,7%), ичак дисбактериози (42,4%), аллергия ҳолатлар (11,3%), рахит (4,5%), гипотрофия (14,3%), ЎРИ (9,7%), атопик дерматит (7,1%) кузатилган. Касаллик юқиш йўллари таҳлил қилинганда, ўткир ичак инфекцияларининг асосий юқиши мулоқот (29,8%) ва алиментар (27,8%) йўллар орқали ривожланган.

Тадқиқотда умумклиник: анамнез маълумотларини йиғиш, динамикада касаллик клиник кечиши ва оқибатларини баҳолаш, нажаснинг бактериологик текшируви (кўзғатувчи ва ичак микрофлорасини аниқлаш билан) ўтказилган. Эпидемиологик текширув усулларида ретроспектив таҳлил, аналитик ва ходиса-назорат усуллари қўлланилган. Серологик (иммунологик) тадқиқотлар “Samarqand Tibbiy Diagnostika” диагностик марказининг иммунологик лабораториясида ўтказилган. Бунда IL-6 ва IL-8 ларни аниқлаш учун Вектор-Бест (РФ) диагностика кўлланилган. Бактериологик текширув Эндо мухити ва антибиотикларга нисбатан сезгирлигини аниқлаш учун Мюллер-Хинтон мухитлари ёрдамида ўтказилган. *E.coli* штаммлари идентификацияси И.И. Мечников номидаги «Биомед» АЖ томонидан ишлаб чиқарилган ОКА, ОКВ, ОКС, ОКД ва ОКЕ гуруҳидаги поливалент эшерихиоз зардобларидан фойдаланган ҳолда ойнача устида агглютинация реакцияси ёрдамида амалга оширилган. Иммуно жавобнинг гуморал бўғини: периферик қондаги IgA, IgG, IgM миқдори ИФА усулида ва ҳужайравий бўғини: периферик қондаги CD3+-, CD4+-, CD8+- ва CD16+-лимфоцитлар миқдори моноклонал антителолар ёрдамида аниқланган.

Тадқиқот давомида олинган маълумотларни статистик таҳлил қилишда Microsoft Office Excel-2012 ва IBM SPSS 23.0 дастурларидан фойдаланилган.

Диссертациянинг «**Ўткир ичак инфекциялари билан касалланган беморлардан ажратилган гемолитик *E.coli* нинг клиник ва микробиологик хусусиятлари**» деб номланган учинчи бобида ўткир ичак инфекциялари билан касалланган болаларда *E.coli* инфекциясининг кечиш хусусиятлари ўрганилган.

Кузатувдаги гемолитик эшерихиоз натижасида ривожланган ўткир ичак инфекциялари натижасида касалланган беморларда касаллик клиник шакллари таҳлил қилинганда, гастроэнтерит (53,6%) ва энтероколит (39,2%) шакллари кўпроқ учраган. Культурал текширишлар ўтказилганда нажасда

асосан гемолитик эшерихиялардан монокультура шаклидаги: O55 (18 нафар беморда.), O86 (4 нафар беморда), O128 (6 нафар беморда) аниқланган.

Интоксикация симптоми, ошқозон ичак тизими зарарланиши ва организмнинг сувсизланиши каби белгилар оғир шаклида ўрта оғир шаклига нисбатан узоқроқ давомийликка эга бўлган.

Иммунологик тадқиқот патологик жараён динамикасини ўрганиш орқали, яъни касалликнинг ўткир даврида (касалликнинг 1-3 суткасида) ва эрта соғайиш даврида олиб борилган, натижалар 1-жадвалда келтирилган.

### 1-жадвал

#### Ўрганилган гуруҳлардаги Т-лимфоцитлар субпопуляциялари миқдорининг мутлоқ кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	2 критик давр (0-6 ойгача) (n=9)	3 критик давр (6 ойдан 2 ёшгача) (n=10)	4 критик давр (2 ёшдан 5 ёшгача) (n=9)
CD3+- лимфоцитлар	58,63 ± 0,71; p* > 0,05	53,64 ± 0,63; p* < 0,001; p2-3 < 0,05; p1-2 < 0,01	56,01 ± 0,54; p* < 0,05; p1-3 < 0,05
CD4+- лимфоцитлар	33,94 ± 0,38; p* < 0,05	28,49 ± 0,55; p* < 0,001; p2-3 > 0,05; p1-2 < 0,001	27,68 ± 0,61; p* < 0,001; p1-3 < 0,001
CD8+- лимфоцитлар	23,28 ± 0,31; p* < 0,05	18,32 ± 0,41; p* < 0,001; p2-3 > 0,05; p1-2 < 0,001	17,38 ± 0,72; p* < 0,001; p1-3 < 0,001
CD16+- лимфоцитлар	8,34 ± 1,45 p* < 0,05	5,23 ± 1,32 p* < 0,001; p2-3 > 0,05; p1-2 < 0,001	3,85 ± 0,22 p* < 0,001; p1-3 < 0,001
Эҳтимолилик даражаси - p* - миёрга нисбатан; p1-2-биринчи ва иккинчи гуруҳ кўрсаткичлари ўртасида; p2 - 3-иккинчи ва учинчи гуруҳ кўрсаткичлари ўртасида; p1 - 3-биринчи ва учинчи гуруҳ кўрсаткичлари ўртасида			

1-жадвалдан кўришиб турибдики, эшерихиоз билан касалланганда 2 - критик даврда CD3+-хужайралар меъёрнинг пастки чегарасида; 3- ва 4-критик даврларда меъёрга нисбатан аҳамиятли даражада пасайган (p<0,01). CD4+-хужайралар барча критик даврларда меъёрга нисбатан паст бўлган. CD8+-хужайралар 2-критик даврда меъёрга нисбатан ишончли даражада ошганлиги ва 3- ва 4-критик даврларда аҳамиятли даражада пасайган. CD16+-хужайралар 2-критик даврда меъёрнинг пастки чегарасида; 3- ва 4-критик даврларда меъёрга нисбатан аҳамиятли даражада пасайган.

Ўрганилган даврда беморларнинг барчасида иммун жавобнинг хужайравий бўғинидаги CD3+-, CD4+-, CD8+- ва CD16+-лимфоцитлар сони динамикаси ўрганилганда илк кунлари камайиши аломатлари мавжуд бўлиб, 8-10 кунларига келиб уларнинг сони ортиши юз берган.

Иммун жавобнинг гуморал бўғини: периферик қондаги IgM, IgA, IgG миқдори ўрганилганда, 3- ва 4-критик даврлардаги болаларда IgA меъёрга нисбатан кам миқдорда ошган. Эшерихиоз билан касалланган болалар қон

зардобидаги иммуноглобулин кўрсаткичлари тўғрисидаги маълумотлар 2-жадвалда келтирилган.

2-жадвал

**Ўрганилган гуруҳлардаги қон зардобидаги IgA, IgM ва IgG миқдори кўрсаткичлари, г/л**

Кўрсаткичлар	2 критик давр (0-6 ойгача) (n=9)	3 критик давр (6 ойдан 2 ёшгача) (n=10)	4 критик давр (2 ёшдан 5 ёшгача) (n=9)
IgA	0,35±0,04 p* > 0,05	0,71 ± 0,12; p* > 0,05	1,14 ± 0,09; p* > 0,05;
IgM	0,64±0,01 p* > 0,05	7,48 ± 0,37; p* > 0,05	9,94 ± 0,17; p* < 0,001;
IgG	6,01±0,25 p* > 0,05	0,69 ± 0,15; p* > 0,05	0,81 ± 0,10; p* > 0,05;

2-жадвалдан кўриниб турибдики IgM концентрацияси 2-критик даврда меъёрга нисбатан ўзгаришсиз бўлсада, 3- ва 4-критик даврлардаги (2-5 ёшгача) миқдори сезиларли даражада ошганлиги (7,48±0,37 г/л; 9,94±0,17 г/л) аниқланган (p<0,01). IgG миқдори 3- ва 4-критик даврдаги болаларда аҳамиятли даражада пасайган (0,69±0,15 г/л; 0,81±0,10 г/л).

Шундай қилиб 2-критик давридаги ёши 6 ойгача бўлган болалар эшерихиоз билан касалланганда уларнинг иммун жавоб шаклланишида хужайравий бўғинда сезиларли ўзгариш кузатилмаган. Бироқ 3- ва 4-критик даврдаги 2-5 ёшдаги болаларда иммун жавоб шаклланишида турли ўзгаришлар кузатилган. Хусусан, CD3+-, CD4+-, CD8+- ва CD16+- лимфоцитларнинг аҳамиятли даражада камайиши кузатилган. Аксинча гуморал иммунитет фаоллашган.

Ажратиб олинган штаммларни 5% ли қуён қони қўшилган Эндо муҳитида экиб, гемолитик қобилияти ва лактозага нисбатан муносабати кўриб чиқилганда қўйидаги маълумотлар олинган: лактоза (+) 283 та штаммнинг 182 таси Нлу «-»; 101 та штам Нлу «+»; лактоза (-) 209 та штаммдан 78 таси Нлу «-»; 131 таси Нлу «+» эканлиги қайд этилган. Жами 492 штамдан 232 (47%) Нлу «+»; 260 (53 %) Нлу «-» эканлиги аниқланган.

**Диссертациянинг «Гемолитик эшерихиоз билан касалланган болаларда цитокинлар ва *E.coli* нинг антибиотикларга нисбатан резистентлигининг боғлиқлиги»** деб номланган тўртинчи бобида беморларда иммунитет кўрсаткичларини клиник баҳолаш ва организмнинг жавоб реакциясини ўрганиш учун ҳамда касаллик динамикасида цитокинлар миқдори ўзгариши ўрганилган (назорат гуруҳига қиёсан).

Гемолитик эшерихиялар натижасида ривожланган ўткир ичак инфекцияларининг оғир ва ўрта оғир шаклида цитокинлар миқдорий кўрсаткичларини ўрганиш учун 28 нафар беморда клиник-лаборатор текширувлар ўтказилган. Тадқиқотга 6 ойликдан 5 ёшгача гемолитик эшерихиялар томонидан чақирилган ўткир ичак инфекциялари билан касалланган болалар олиниб, уларнинг ўртача ёши 2.8±2,26 ни (p=0,545) ташкил қилган. Беморларнинг 16 (57,1%) нафари ўғил болалар ва 12 (42,9%) нафари қизлар бўлган. Назорат гуруҳини 20 нафар соғлом болалар ташкил қилган. Кузатувдаги беморларнинг 21 нафари (75,0%) ўрта оғир шаклдаги ва 7 (25,0%) нафари (7.1%) оғир шаклдаги беморлар ташкил қилган.

Эшерихиоз натижасида ривожланган колиинфекциянинг турли даврларида ва касалликнинг оғирлигига кўра даражаларида зардобдаги интерлейкинлар миқдорининг қиёсий кўрсаткичлари 3-жадвалда берилган.

### 3-жадвал

#### Эшерихиоз касаллигининг турли даврларида қон зардобдаги интерлейкинлар миқдори ( $M \pm m$ , пг/мл)

Кўрсаткичлар	Ўрта оғир кечиши (n=21)		Оғир кечиши (n=7)	
	Ўткир шакли	Реконвалиденция даври	Ўткир шакли	Реконвалиденция даври
ИЛ-6	140,40±9,471, 3	62,01±3,302	208,10±15,581	77,01±4,562
ИЛ-8	187,70±14,811, 3	52,95±2,64	305,10±39,091	94,03±9,132

Изоҳ: 1 - ишончилилик даражаси ( $p < 0,001$ ) нисбий реконвалиденция даври; 2 - соғлом болалар ва беморлар таққосланганда реконвалиденция даври ишончилилик даражаси; 3-касалликнинг ўрта оғир ва оғир шаклларидаги кўрсаткичлар ишончилилик даражаси

Тадқиқотда ўрганилган антибиотикларга резистент гемолитик ичак таёқчаси билан касалланган болалар ва касалликнинг кечиш даражасига кўра ўрта оғир ва оғир шаклдаги беморларда яллиғланишга хос ва яллиғланишга қарши бўлган интерлейкинлар миқдори ўзаро қиёсланганда касалликнинг оғир шаклидаги интерлейкин 6 ва 8 лар миқдори касалликнинг ўрта оғир шаклидаги ўткир ва реконвалиденция даврига нисбатан аҳамиятли даражада ортанлиги кузатилган. ( $p < 0,01$ ).

### 4-жадвал

#### Гемолитик эшерихиялар натижасида ривожланган ўткир ичак инфекциялари билан касалланган беморлар қон зардобда цитокинлар миқдори (динамикада $M_e$ , Q1–Q3)

Цитокинлар	Касаллик динамикасида қон зардобдаги цитокинлар, пг/мл			
	I (n = 28)	II (n = 28)	III (n = 28)	назорат (n = 20)
ИЛ-6	10,43 (9,32–12,95)	1,95 (0,90–6,36)	0,16 (0,04–0,47)	0,09 (0,08–0,09)
ИЛ-8	15,25 (9,32–18,65)	92,26* (33,21–111,26)	12,15 (9,05–19,10)	0,17 (0,17–0,18)

Ишончилилик даражаси Крускал–Уоллис ва U Манн–Уитни ранги (Бонферрон томонидан тўлдирилган) мезонлари асосида олиб борилди ва назорат гуруҳи билан қиёсланди:  $p < 0,05$ . I – касалликнинг авж олган даври, II – касаллик клиник белгиларининг камайиш даври, III – тузалиш даври.

Тадқиқот давомида гемолитик эшерихиялар томонидан қўзғатилган ўткир ичак инфекциялари билан касалланган беморлар қонида яллиғланишга хос бўлган цитокинлар (ИЛ-6) концентрацияси касалликнинг ўткир даврида ва клиник симптомларнинг ривожланиш даврида статистик жиҳатдан юқори бўлган. Реконвалесценция даврining бошланиш даврида эса, қон зардобда яллиғланишга хос бўлган цитокинлар концентрацияси назорат гуруҳидагилар каби меъёр даражасигача пасайган ( $p > 0,05$ ), фақатгина қондаги ИЛ-6 кўрсаткичи касалликнинг оғир даражасида ўрта оғир даражадагига нисбатан юқорилигича сақланиб қолган ( $p < 0,05$ ).

Қон зардобидаги IL-8 касалликнинг авж олиш даврида худди назорат гуруҳидаги болаларники каби ўзгаришсиз қолган бўлса ( $p>0,05$ ), клиник белгилар ривожланиши билан унинг даражаси биров ортиб, касаллик охирида эса соғлом болалар кўрсаткичи билан тенглашган ( $p>0,05$ ). Цитокинлар профилини ўрганиш орқали олинган натижалардан шундай хулоса қилиш мумкинки, гемолитик эшерихиялар томонидан кўзғатилган ўткир ичак инфекцияларида тизимли яллиғланиш жараёни содир бўлган ва тузалиш давригача инфекция жараён тугалланмаган. Буни тасдиғи касаллик оғир кечганда IL-6 нинг кўрсаткичлари жуда ошиб кетган ҳамда касалликнинг реконвалиденция давригача сақланиб қолган.

Статистик жиҳатдан ўрганилганда гемолитик эшерихиялар томонидан кўзғатилган ўткир ичак инфекциялари билан касалланган болаларда касалликнинг оғир шаклида ўрта оғир шаклига нисбатан қон зардобида IL-6 фақатгина реконвалесценция даврида ошган ( $p<0,05$ ). Касалликнинг оғирлик даражасидан қатъий назар, яъни оғирва ўрта оғир шаклларида динамикада цитокинлар ишлаб чиқарилиши сезиларли тарзда камайган. Цитокинларнинг энг юқори кўрсаткичлари клиник симптомлар пайдо бўлиши билан боғлиқ бўлиб, тузалиш даврида аста секинлик билан меъёр даражасига қайтган.

Тадқиқотда эшерихиялар кўзғатадиган колинекция билан касалланган болаларнинг иммун статус ҳолатига боғлиқ ҳолда ажратиб олинган 232 штамдаги *Nlu+* эшерихияларни бирламчи саралашда кенг ишлатиладиган антибиотикларга (гентамицин (Gm), кефзол (Cz), стрептомицин (Sm), канамицин (Km), клофаран (Kl), эритромицин (Em), рифампицин (Rp), полимиксин (Pm), ровамицин (Rm) ва ҳ.к.) муносабати ўрганилган. Гемолитик эшерихиялар томонидан кўзғатилган ўткир ичак инфекциялари билан касалланган ва уларнинг периферик қон зардобида IL-6, IL-8 цитокинларини ўрганиш давомида параллел равишда шу беморлардан ажратилган гемолитик эшерихияларнинг антибиотикларга нисбатан резистентлиги ҳам ўрганилган.

Ўрта оғир даражада касалланган 21 нафар болалардан 27 штамдаги гемолитик эшерихиялар ажратилган ва уларнинг антибиотикларга резистентлиги аниқланган. Оғир даражада касалланган 7 нафар болалардан 21 штамдаги гемолитик эшерихиялар ажратилган ва уларнинг антибиотикларга резистентлиги аниқланган. *E.coli* штамларининг айнан бир ёки иккита антибиотикка нисбатан резистентлиги кузатилмаган, 40,7% учта, 59,3% тўртта антибиотикка нисбатан резистентлиги келтирилган.

Касалликнинг оғир даражасида IL-6 ва IL-8 миқдори 10-18 бўлганда эшерихия штамларининг бир қанча антибиотикка нисбатан резистентлиги кузатилган, жумладан 38,1% 5-6 турдаги, 38,1% 7 турдаги ва 23,8% 8-9 турдаги антибиотикларга нисбатан резистентлиги кузатилган. Касалликнинг оғирлик даражасига боғлиқ ҳолдаги цитокинлар ўзгариши эшерихияларнинг антибиотикларга нисбатан резистентлигининг ортишига олиб келган.

Шундай қилиб, гемолитик эшерихиялар томонидан кўзғатилган ўткир ичак инфекциялари билан касалланган беморларда IL-8 миқдорининг реконвалесценция даврида меъёр даражасига келиши, касалликнинг махсус асоратлари ривожланмасдан тузалишидан далолат берган. Касалликда яллиғланиш медиаторларининг аҳамияти ва унга мос равишда клиник

симптомлар пайдо бўлишини билиш учун цитокинлар концентрацияси ва клиник симптомларни учун корреляцион боғлиқлиги аниқланган.

Қон зардобида IL-6 концентрациясининг ошиши касалликнинг ўткир даврида ( $r_1$ ) ва гемолитик эшерихиялар томонидан кўзғатилган ўткир ичак инфекциялари билан зарарланиш клиник белгилари пайдо бўлиш даврида ( $r_2$ ) куйидаги симптомлар билан корреляцион боғлиқлиги аниқланган: қоринда оғриқ (мос равишда  $r_1 = 0,31$ ,  $r_2 = 0,35$ ), ичнинг суюқ келиши ( $r_1 = 0,30$ ,  $r_2 = 0,32$ ), қайт қилиш ( $r_1 = 0,31$ ,  $r_2 = 0,33$ ). Яллиғланишга хос цитокинларнинг пайдо бўлиши гастроэнтерит ва энтероколит белгиларининг шаклланишида иштирок этган. Яллиғланишга қарши цитокинлар миқдори ошиши беморларда яллиғланиш жараёнларининг тугамаганлигини билдирган. Қон зардобида IL-6 нинг юқори кўрсаткичда сақланиб қолиши ўткир ичак инфекциялари билан касалланганда асоратлар ривожланишидан далолат берган.

Реконвалесценция босқичида яллиғланишга хос цитокинларнинг концентрацияси кескин пасайган. IL-8 ишлаб чиқарилиш жараёнининг энг юқори босқичи бу клиник симптомлар камайиши ва реконвалиценция даврига тўғри келган. Касалликнинг авж олиш даврида ва клиник белгилар қайта ривожланиш жараёнида IL-6 ва бошқа интерлейкинлар орасида тўғридан-тўғри корреляцион боғлиқлик аниқланган, бу тана ҳароратининг юқори бўлиши, гастроэнтерит белгиларининг ривожланганлиги билан биргаликда кузатилган. Касалликнинг оғирлик даражаларида (IL-6 ва IL-8 миқдори 10-18 бўлганда) эшерихия штампларининг бир қанча антибиотикка нисбатан резистентлиги кузатилган, жумладан 38,1% 5-6 турдаги, 38,1% 7 турдаги ва 23,8% 8-9 турдаги антибиотикларга нисбатан резистент эканлиги аниқланган. Касалликнинг ўрта оғирлик даражаси билан касалланган болалардан ажратилган гемолитик эшерихия штаммлари 40,7% ҳолатда учта, 59,3% да тўртта антибиотикга нисбатан резистентлиги намоён бўлган.

Турли антибиотикларни кенг кўламда асосиз ишлатилиши *E.coli* полирезистент штаммлари пайдо бўлиши ҳамда тарқалишига сабаб бўлган. Чунки гемолитик ичак таёқчаси натижасида ривожланган колиинфекция билан касалланган болалардаги кўзғатувчилар 6-9 турдаги антибиотикларга чидамликни намоён қилган бўлса, соғлом болаларда бу кўрсаткич 2-4 антибиотикни ташкил қилган.

Диссертациянинг «**Ўткир ичак инфекциялари билан хасталанган болаларни даволашнинг ташкилий услубий жиҳатлари**» деб номланган бешинчи бобида шифокорлар ва ота-оналардан олинган сўровнома натижалари таҳлил этилган.

Сўровномада иштирок этган шифокорларнинг «қандай ҳолатларда кўшимча бактериологик таҳлил қилишни талаб этасиз», деган саволига 1 (1,6%) нафари этиологияси номаълум бўлса, 49 нафари (81,7%) антибиотик самарадорлиги 2-кунда кузатилмаса ва 10 нафари (16,7%) антибиотикнинг самараси 3-4 кунда кузатилмаса, деб жавоб беришган. Шифокорларнинг 55 нафари (91,7%) бактериологик таҳлил ўтказилганда антибиотикларга нисбатан сезгирлик аниқланмаслигини белгилаб беришган.

«Бактериологик таҳлил натижалари келгунича антибиотик тавсия қиласизми», деган саволга эса респондентларнинг 54 нафари (90%) ижобий

жавоб беришган ва мос равишда 6 нафар (10%) шифокор таҳлил натижаси келгунича антибиотик тавсия қилмаслигини белгилаб беришган. Бу эса касаллик қўзғатувчиларнинг антибиотикларга нисбатан резистентлигининг ошишига олиб келувчи тўғридан-тўғри сабаб бўлиши мумкин.

«Касаллик этиологияси ноаниқ бўлганда, қайси омилларга таяниб антибиотикларни қўллайсиз», деган саволга респондентларнинг катта қисми (98,3%) клиник белгиларга асосланган ҳолда, дея жавоб беришган.

Таҳлиллардан, респондентларнинг аксарияти ўткир ичак инфекциялари касалликларининг шартли-патоген қўзғатувчиларидан *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *Citrobakter spp* каби ичак инфекциялари тўғрисида етарлича маълумотга эга эмаслиги маълум бўлган.

Ўткир ичак инфекциялари билан хасталанган болаларни даволашнинг ташкилий-услубий жиҳатларини таҳлил қилишда, юқумли касалликлар шифокорлари ва педиатрларнинг ҳам бу борада фикри ўрганилган. Ҳар 100 та жавоб берувчидан 77,6% и антибиотикларга резистент бактериялар қўзғатган юқумли касалликларни даволашда ва тиббий ёрдамни оптималлаштиришда тиббий-иқтисодий стандартларни жорий этиш зарурлиги ва доривор моддалардан фойдаланиш стандартларига янги турдаги воситаларни ўз вақтида қўшиб бориш тартибли (эгилювчан тартиб) тиббий хизматни яхшилаш мумкинлигини таъкидлашган.

Ўткир ичак инфекциялари касалликларига ўз вақтида ва тўғри ташхис қўйилиши борасидаги саволларга юқумли касалликлар шифокорларининг 35,8% и ва педиатрларнинг 41,2% и юқумли касалликлар ташхисотида лаборатория хизмати етарли эмаслиги, ўтказилаётган бактериологик таҳлиллар спецификлиги ва сезгирлиги ишончли эмаслигини айтиб ўтишган. Юқумли касалликлар шифокорларининг 1/3, педиатрларнинг 1/5 қисми аҳолининг шифохоналарда ташхис қўйиш тартиби ва даволаниш шартларини оптималлаштириш зарурлиги ва юқумли касалликка чалинган беморлар орасида тиббий кўриклар ҳажмини кенгайтириш, ҳамда чуқурлаштирилган лаборатор текширув ўтказиш кераклигини таъкидлашган.

Ўткир ичак инфекцияларига ташхис қўйишни оптималлаштириш бўйича сўровнома ўтказилганда, юқумли касалликлар шифокорларининг учдан икки қисми (75,5%), педиатрларнинг бешдан уч қисми (63,8%) антибиотикларга резистент гемолитик ичак таёқчалари қўзғатаётган касалликларни лаборатория диагностикаси самарадорлигини ошириш муаммосини экспресс-диагностик усуллар, автоматлаштирилган бактериологик идентификаторлар ёрдамида ҳал қилиш мумкинлигини таъкидлашган.

Айрим ҳолларда амбулатор поликлиникаларда ҳам фаолият юритувчи шифокорлар ўткир ичак инфекцияларига ташхис қўйишда етарли маълумотга, ўткир ичак инфекциялари диагностикаси ва давосида қўлланилаётган стандарт алгоритмлар ҳақида тушунчага эга эмаслиги маълум бўлган. Бу ҳолат ўткир ичак инфекциялари қўзғатувчилари резистент штаммлари пайдо бўлишига, касаллик муддатининг чўзилишига олиб келган. Натижада бу ҳолат оила бюджетига ўз таъсирини билдирган.

Бундан ташқари, давлатга етказиладиган иқтисодий зарарни ҳисоблаш чоғида хаста бола парвариши учун оналар оладиган касаллик варақаси орқали етказиладиган зарарни ҳам таҳлил қилиб чиқиш ўринли бўлади.

Натижада ўткир ичак инфекцияларидан давлатга етказилмаган тиббий, ижтимоий ва иқтисодий зарар миқдори ошиб борган. Юқумли касалликлар патологиясида ўткир ичак инфекцияларида антибиотикларга резистент гемолитик ичак таёқчалари қўзғатаётган инфекцияларни даволаш самарадорлигини оширишнинг ташкилий-услубий ўналишларидан бири, стационар базани кенгайтириш ва минтақавий, вертикал даражада бўйсунмаган ягона ихтисослаштирилган хизматни яратиш энг истиқболли йўллари билан, деган хулосага келинган.

Ўткир ичак инфекциялари билан касалланган ва даволаниб чиққан бемор болаларнинг ота-оналари орасида ҳам сўровнома ўтказилган. Охириги 6 ой давомида 64 нафар (90,1%) ота оналар фарзандларига шифохонага тушганига қадар ҳам доимо турли антибиотикларни қўллаб келишганини белгиланган.

Аниқланган бемор болаларнинг 11,7% и ота-онаси доимий равишда диспансер рўйхатида туриб, шифокор кўригига мурожаат этиб турган. Бемор болаларнинг 24,5% и хасталанганда шифокор кўригига мурожаат этишган. Аҳолининг 33,7% и фарзанди хасталанса, уй шароитида даволаши маълум бўлган. Бундан ташқари, улар даво муолажаларини атрофдагиларнинг ва дорихона ходимларининг тавсияларига кўра қабул қилишган. Кузатувдаги беморларнинг 30,1% умуман шифокор кўригидан ўтишмаган. Беморлар ташхисотида муаммолар кузатилганда, кузатувдаги беморлардан 23,4% ихтисослаштирилган марказларга мурожаат этишган.

Ота-оналар фарзандларига антибиотикларни асосан 5 кун давомида беришларини айтиб ўтишган. Респондентларнинг 34 нафари (47,9%) мана шу жавобни белгилаб беришган. Бу ҳолат шифокорларнинг фикри билан мос тушган.

Ўтказилган сўровномадан ота-оналарнинг 53 нафари (74,6%) дори воситаларини мушак ичига ва таблетка кўринишида беришни маъқул кўришини белгилаб беришган.

Тадқиқот давомида Пайариқ ТТБ юқумли касалликлари бўлими (ПЮКБ) ва Навоий вилояти юқумли касалликлари шифохонасида (НЮКШ) амалиёт шифокори, клиник фармаколог, клиник микробиолог ва муассасадаги тиббий профилактика ходимидан иборат жамоа тузилган ва бунда тиббиёт амалиётида кенг қўлланилаётган антибактериал воситаларидан айрим препаратларини тавсия этилаётган «Антибиотикларга резистент гемолитик ичактаёқчаларини даволашнинг ташкилий-услубий жиҳатлари» услубий тавсияномага биноан даво профилактик чора-тадбирлари олиб борилган. Бунга кўра диареяга сабаб бўлган антибиотикорезистент гемолитик ичак таёқчасига қарши қўлланилаётган антибиотиклардан Цефепим, Нитрофуран, Цефтриаксон, Цефатоксим, Цефтазидим, Амикацин, Фосфомицинларга нисбатан юқори сезгирлик аниқланганлиги сабабли микробиологлар томонидан тавсия этилишига қарамадан, фармакологлар Цефтриаксон, Фосфомицин дори воситалари 5 ёшгача бўлган болаларга қўллаш тавсия этилмаслигини инобатга олиб, даволаш рўйхатидан чиқариб ташлашган.

Натижада Навоий вилояти юқумли касалликлари шифохонасидаги амалиёт шифокорлари гемолитик эшерихиоз билан касалланган 64 нафар ҳамда Пайариқ ТТБ юқумли касалликлари шифохонасида 77 нафар

болаларни даволашда тавсия этилган Цефепим ва Нитрофурандан фойдаланган. 5 кун давомида даволанган жами 190 нафар болалардан 49 нафари анъанавий усулда даволанган ва уларнинг соғайиш муддати ўзаро қиёсий таҳлил қилинган.

Мутахассислар тавсия этган антибиотик натижасида даволанганда болаларнинг асосий қисмида тузалиш 3- ва 4-кунларга тўғри келган бўлса, анъанавий даволанганда бу кўрсаткич 5-кунда намаён бўлган. Бунда эса, мутахассислар антибиотик ва кўзғатувчининг хусусиятларидан келиб чиқиб, тавсия қилгандаво чораси бемор болаларни соғайиш муддатининг қисқариши эвазига даволаш самарадорлиги 78% га ортганлиги аниқланган.

Бактериологик лаборатория ҳар куни аниқланган таҳлил натижаларини турли бўлимлардан келганлиги, кўзғатувчилар биологик хусусиятларининг ҳар хиллиги, зарарланган тизим, аъзо ва тўқималар турлича бўлганда ажратилган антибиотикларга резистент *E.coli* мониторинг жадвали шакиллантирилиб, унга даволаш услуби тавсия этилганлиги антибиотикларга резистент ичак таёқчаларини даволашни 81% ҳолатда асоратсиз даволанишига сабаб бўлган.

Тадқиқотлар вақтида юқумли касалликлар шифохонасининг бошқа бўлимларида аниқланган гемолитик *E.coli* бактериялари антибиотикларга нисбатан муносабати ўрганилганда фторхинолонларга нисбатан бактериялар чидамлилиги паст эканлиги ва натижада шу дори воситасидан фойдаланиш тавсия этилганда касаллик 81% ҳолатда асоратсиз даволанган.

Мониторинг жадвали шифхонадаги бўлимлардан келтирилган намуналардаги *E.coli* макролид ва аминогликозид гуруҳидаги антибиотикларга нисбатан 19-34% гача сезгир бўлишига қарамасдан фармакологлар томонидан тавсия этилмаган β-лактам антибиотиклар болаларга нисбатан зарарли таъсири кам бўлсада, кўзғатувчининг бу препаратларга нисбатан ўта юқори резистентлиги сабабли фторхинолон гуруҳи антибиотиклари танланишига олиб келган ва натижада самарадорликка эришилган. Мониторинг натижасида олинган микроорганизмларга қарши дори воситаларининг маълумотлар баъзаси шакллантирилиши ичак таёқчасининг антибиотикларга нисбатан резистентлигини 75% га камайтирган.

## ХУЛОСА

«Болаларда ривожланган антибиотикорезистент гемолитик эшерихиозда яллиғланишга хос цитокинли жавоб ва колиинфекцияни даволашнинг ташкилий-услубий тамойиллари» мавзусидаги тиббиёт бўйича фалсафа доктори (PhD)диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Иммуни тизим ривожланишининг 2-,3-,4-критик даврларига тўғри келган болаларда гемолитик эшерихиоз билан касалланишқиз болаларга нисбатан ўғил болаларда кўпроқ учраган. 6-12 ойлик ўғил болалар 14,2%, 1-1,5 ёшгача 15% ва 1,5-2 ёшгача бўлган ўғил болалар 15% ни ташкил қилган.

Бунда 3-ва 4-критик даврдаги 2-5 ёшдаги болаларда иммун жавоб шаклланишида CD3+-, CD4+-, CD8+- ва CD16+-лимфоцитлар аҳамиятли даражада камайди. Аксинча гуморал иммунитет фаоллашиши кузатилган.

2. *E.coli*нинг гемолитик хусусиятларини бактериологик усулда самарали аниқлашда иқтисодий жihatдан самарадорлик кузатилган. Шунингдек, текшириш муддати ҳам қисқарган.

3. Гемолитик *E.coli* қўзғатган касалликларда яллиғланишга хос цитокинлар (IL-6 ва IL-8) касалликнинг оғирлик даражасига боғлиқ ҳолда ўзгариши эшерихияларнинг антибиотикларга (макролид, аминогликозидлар) резистентлигининг ортишига олиб келган. Гемолитик эшерихиялар билан касалланган беморларда IL-8 миқдорининг реконвалесценция даврида меъёр даражасига келиши касалликнинг махсус асоратлари ривожланмасдан тузалишидан далолат берган. Касаллик ривожланишида цитокинлар концентрацияси ва клиник симптомлар ўзаро корреляцион боғлиқ бўлган.

4. Бемор болалардан ажратиб олинган антибиотикларга резистент гемолитик эшерихиялар соғлом болалардан ажратиб олинган гемолитик эшерихиялардан юқори вирулентлиги, экзотоксинлар ажратиши, биокимёвий фаоллиги билан ажралиб турган. Бемор болалардан ажратиб олинган  $Nly^+$  ва  $Nly^-$  эшерихиялар антибиотиклардан эритромицин ва полимиксинга нисбатан 90%, стрептомицин ва канамицинга эса 65-80%, амоксициллин ва котримоксазолга нисбатан чидамлик юқорилиги кузатилган. Колиинфекция билан касалланган болалардан ажратиб олинган гемолитик эшерихияларнинг маҳаллий штамлари 6-9 турдаги кенг спектрли, соғлом болалардан ажратиб олинганлари эса 2-4 турдаги антибиотикларга нисбатан чидамли эканлиги аниқланган.

5. Даволаш-профилактик муассасаларида антимикроб препаратларни қўллаш бўйича умумий амалиёт шифокори, клиник фармаколог, врач-бактериолог, муассасадаги тиббий-профилактика ходимидан иборат мутахассислардан тузилган жамоа тавсияси асосида даволанишда самарадорлик 78% ҳолатда самарали бўлган. Бактериологик лаборатория ҳар куни аниқланган таҳлил натижаларини бўлимлар, қўзғатувчи хусусиятлари, зарарланиш соҳаси бўйича эълон қилиниши антибиотикларга резистент ичак таёқчалари чақирган касалликларнинг 81% ҳолатда асоратсиз даволанишига сабаб бўлган. Мониторинг натижасида олинган антимикроб дори воситаларининг маълумотлар базаси шакллантирилиши ичак таёқчасининг антибиотикларга нисбатан резистентлигини 75% ҳолатга камайтирган.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ  
СТЕПЕНЕЙ DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 ПРИ БУХАРСКОМ  
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

---

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ**

**ЮСУПОВ МАШРАБ ИСМАТИЛЛОВИЧ**

**ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ЦИТОКИНОВЫЙ ОТВЕТ У ДЕТЕЙ С  
КОЛИИНФЕКЦИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ  
АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНЫМИ ГЕМОЛИТИЧЕСКИМИ  
ЭШЕРИХИЯМИ И ОРГАНИЗАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКИЕ  
ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ**

**14.00.36 – Аллергология и иммунология  
14.00.33 – Здоровоохранение. Менеджмент в здравоохранении**

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

**Бухара– 2022**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2020.4.PhD/Tib1468**

Диссертация выполнена в Самаркандском государственном медицинском университете.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме) размещен на веб-странице Научного совета ([www.bsmi.uz](http://www.bsmi.uz)) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Научные руководители**

**Зиядуллаев Шухрат Худойбердиевич**  
доктор медицинских наук, доцент

**Ризаев Жасур Алимжанович**  
доктор медицинских наук., профессор

**Официальные оппоненты**

**Нуралиев Неккадам Абдуллаевич**  
доктор медицинских наук., профессор

**Агзамова Сайёра Саидаминовна**  
доктор медицинских наук, доцент

**Ведущая организация**

**Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского (Российская Федерация)**

Защита докторской диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023г. 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. Наваи, дом 1. Тел/факс: (99865) 223-00-50, Веб-сайт: [www.bsmi.uz](http://www.bsmi.uz), E-mail: [buhme@mail.ru](mailto:buhme@mail.ru))

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Бухарского государственного медицинского института (зарегистрирована за № \_\_\_). Адрес: 200118, г. Бухара, ул. Наваи, дом 1. Тел/факс: (99865) 223-00-50, Веб-сайт: [www.bsmi.uz](http://www.bsmi.uz), E-mail: [buhme@mail.ru](mailto:buhme@mail.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

**Д.Н.Ачилова**

Ученый секретарь разового научного совета по присуждению ученых степеней, доктор философии (PhD), доцент

**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.** В мире наблюдается тенденция резкого нарастания таких острых инфекционных заболеваний, как эшерихии, колибактериозы, колиэнтериты, колисепсисы, поражающие желудочно-кишечный тракт и вызывающие тяжелые осложнения у новорожденных, животных и птиц в виде энтерита, септицемии, токсемии. В цитируемых научных источниках «...дисбактериоз наблюдается в результате качественных и количественных изменений микрофлоры кишечника детей при кишечных инфекциях, вызванных гемолитическими эшерихиями...». Примечательно, что большинство детей с эшерихиями находятся на искусственном вскармливании. Добавление новых родов к семейству Enterobacteriaceae, включая грамотрицательные разнообразные виды, такие как *Obesumbacterium*, *Xenorhabdus*, *Kluuvera*, *Rahnella*, *Cedecsea* и *Tatumella*, вызывают развитие хронической диареи у детей раннего возраста с гемолитической *E.coli*. Гемолитические штаммы *Escherichia coli* характеризуются биологически гетерогенными свойствами, т.е. антигенностью, ферментативными факторами, факторами вирулентности и устойчивостью к антибиотикам. О- и Н-антигены не могут быть обнаружены классическими бактериологическими методами из-за отсутствия стандартного набора сыворотки. Поэтому разработка организационно-методических основ лечения кишечной инфекции и воспалительного цитокинового ответа при развившихся у детей антибиотикорезистентных гемолитических эшерихиях является одной из актуальных проблем современной медицины, требующей решения на сегодняшний день.

В мире проводится ряд научных исследований с целью совершенствования организационно-методических принципов лечения кишечной инфекции и воспалительного цитокинового ответа при развившихся у детей антибиотикорезистентных гемолитических эшерихиях. В связи с этим, особое значение имеют научные исследования, направленные на оценку численности воспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8 при острых кишечных заболеваниях, вызванных гемолитической кишечной палочкой с бактериологическими и гемолитическими свойствами у детей, достигших 2-го, 3-го и 4-го критических периодов развития иммунной системы и связанные с антибиотикорезистентностью эшерихий и совершенствование организационно-методических основ лечения данной категории острых кишечных инфекций у детей.

В нашей стране осуществляются системные меры, направленные на развитие медицинской сферы, адаптацию медицинской системы к требованиям мировых стандартов, в том числе при патологических состояниях, вызванных различными инфекционными заболеваниями. В связи с этим, в соответствии с семью приоритетными направлениями стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы, такие задачи, как «...повышение качества оказания квалифицированных услуг населению в первичной медико-санитарной службе...» определяются в поднятии уровня медицинского обслуживания населения на новый уровень. Исходя из этих задач, целесообразно проведение исследований, направленных на разработку организационно-методических основ лечения кишечной инфекции и

воспалительного цитокинового ответа при антибиотикорезистентных гемолитических эшерихиях, развившихся у детей.

Указы и постановления Президента Республики Узбекистан № ПП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы», № ПП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному улучшению системы здравоохранения Республики Узбекистан», УП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан в 2017-2021 годах», № 4063 от 18 декабря, 2018 «Содействие профилактике неинфекционных заболеваний, здорового образа жизни и о мерах по повышению уровня физической активности населения» и другие задачи указанные нормативно-правовых документах, связанные с данной сферой деятельности, послужили основой выполнения данного диссертационного исследования.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики.** Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** Ряд ведущих ученых, занимающихся вопросами кишечных инфекций, подчеркивают, что кишечные инфекции являются одной из основных проблем среди инфекционных болезней на территории нашей республики, и уделяют большое внимание ранней диагностике этиологических аспектов заболеваний, дифференциальному подходу в вопросах лечения. По данным ряда ученых, проводивших исследования в этой области, острая диарея у детей протекает тяжелее, длится дольше и имеет более высокую смертность, чем у взрослых (Тхакушинова Н.Х., 2017; Ющук Н.Д., и соавторы, Ахмедова Х.Ю., 2015).

Исследователи считают, что гемолитические эшерихии развивают ОКИ у новорожденных и являются причиной колиинфекций у детей (Соловьева И.В., Белова И.В., 2017). Липокалин 2, относящийся к интерлейкинам, защищает организм от бактериальных инфекций. Липокалин 2 соединяется с сидерофорами и блокирует свободное связывание железа *E. coli*, что приводит к потере резистентности и вирулентности *Escherichia coli* (Костарева О.С., Габдулхаков А.Г., 2019). Вопросы микробного пейзажа и характеристики чувствительности возбудителей, выявляемых для назначения антибактериального лечения и вопросы клинической, диагностической, лечебной, а также проблемы постдиарейного синдрома, развивающегося вследствие острых кишечных инфекций, является одной из первых причин метаболических нарушений, корректное и эффективное лечение этого состояния рекомендуется проводить на основе выявления чувствительности возбудителей к антибактериальным препаратам и нуждается в формировании доказательной базы знаний.

В то же время нецелесообразное назначение антибиотиков приводит к формированию резистентности у возбудителей кишечных инфекций и развитию диареи, вызванной клостридиями (Усенко, 2008; Ибадова Г.А., 2014; Камилова А.Т., 2017; Молочкова О.В. 2017). Известно, что липополисахариды клеточной стенки энтеробактерий, особенно эшерихий,

стимулируют секрецию цитокинов за счет увеличения активности макрофагов. В последние годы возрос интерес к изучению влияния цитокинов на развитие инфекционных заболеваний. Следует отметить особую значимость интерлейкинов в общем воспалительном процессе, формировании иммунного ответа, активации Т и В-лимфоцитов, хемотаксисе, адгезии, синтезе простагландинов, формировании иммунной системы детского организма, апоптозе клеток.

Определение количества цитокинов в периферической крови больных эшерихиозом детей позволяет контролировать иммунологические изменения и патологический процесс, формируемый в организме (Ольховская О.М., 2010).

В Узбекистане рядом ученых проведены научные исследования по решению проблем ранней диагностики и лечения детей, больных эшерихиями, например, разъяснены этиологические проблемы диареи, развившейся у детей грудного возраста (Актамов М.А., 1966); оценено значение гемолитических эшерихий в развитии острых кишечных инфекций у детей раннего возраста (Рахимов А.Х., 1988); действие колибактерина и бифидумбактерина на гемолитические эшерихии объяснялось при детской кишечной инфекции (Нуралиев Н.А., 2001; Утемурадова Г.Е., 2009), однако у детей антибиотикорезистентные гемолитические эшерихии развивались во 2, 3 и 4 критических периодах иммунной системы, разработка научных работ, направленных на совершенствование организационно-методических основ реагирования и лечения колиинфекции с характерными ей воспалительными цитокинами не проводилась.

В то же время, когда экологический риск, связанный с повышением резистентности бактерий к антибиотикам, является одной из глобальных проблем, мы поставили перед собой цель изучения воспалительного цитокинового ответа при антибиотикорезистентных гемолитических эшерихиозах и разработки организационно-методических принципов лечения колиинфекций. Все вышеизложенное определяет приоритетность данного исследования и актуальность выбранной темы.

**Связь темы диссертации с планами научно-исследовательской работы высшего учебного заведения, в котором выполняется диссертация.** Настоящее диссертационное исследование основано на исследовании Самаркандского государственного медицинского университета 5436-012000260, проведенного в соответствии с планом научно-исследовательских работ по теме “Разработка передовых технологий профилактики, диагностики и лечения социально значимых заболеваний инфекционной и неинфекционной этиологии, развивающихся у человека”(2019-2023 гг.).

**Цель исследования:** Заключалась в усовершенствовании организационно-методических принципов изучения формирования воспалительного цитокинового ответа у детей с антибиотикорезистентным гемолитическим эшерихиозом в критические периоды развития иммунной системы, а также лечения колиинфекций.

**Задача исследования:**

определение особенностей течения острых кишечных инфекций, вызванных гемолитической кишечной палочкой, у детей в 2,3,4-критические периоды развития иммунной системы;

определение гемолитических свойств выделенной бактериологическим методом *Escherichia coli* посредством ретроспективного анализа клинического материала;

оценка существующей модели организации медицинской помощи в области ранней диагностики и лечения острых кишечных инфекций методами проведения анкетирования среди врачей и анализа медицинской документации;

разработка организационных системных принципов определения количества воспалительных цитокинов (ИЛ-6 и ИЛ-8) при острых кишечных заболеваниях, вызванных гемолитической кишечной палочкой, и характеристик антибиотикорезистентности эшерихий по отношению к ней;

совершенствование организационно-методических принципов лечения острых кишечных инфекций, вызванных антибиотикорезистентной гемолитической кишечной палочкой у детей в 2,3,4 – критические периоды развития иммунной системы.

**Объект исследования.** В качестве объекта исследования проведен ретроспективный анализ историй болезни 1017 больных, лечившихся по поводу острых кишечных инфекций в отделениях кишечных инфекций Самаркандской областной инфекционной больницы и областной многопрофильной детской больницы, путем сортировки отобраны 233 больных эшерихиями, а также 60 здоровых детей.

**Предмет исследования.** Предметом исследования явился ретроспективный анализ архивных материалов больных эшерихиями детей, результатов анкетирования жителей и врачей респондентов, больных и их медицинских документов, а также материалов результатов серологического обследования.

**Методы исследования.** Для решения задач исследования и достижения цели в исследовании использовались скрининговые, социальные (анкетирование), аналитические, клинические, иммунологические, серологические, микробиологические и статистические методы исследования.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

На основании территориального деления условия для развития колиинфекции у детей, созданы в результате снижения уровня резистентности организма по спектру и уровню встречаемости антибиотикорезистентных гемолитических штаммов *E.coli*, соотношение клеточного и гуморального иммунитета;

При заболеваниях, вызванных гемолитической кишечной палочкой, цитокины воспаления - ИЛ-6 и ИЛ-8 повышались на 54% по сравнению с нормальным уровнем, и, как следствие, резистентность эшерихий к антибиотикам повышалась на 39,8%;

47% гемолитических и 57,5% изменений биохимических свойств возбудителя, что необходимо учитывать при лечении диареи, вызванной резистентными к антибиотикам штаммами *E.coli*, доказали важность

градации показателей случай-контроль в отношении высокий и низкий уровни патогенности, вирулентности возбудителя;

впервые на территории Республики Узбекистан разработан организационный порядок лечения и ликвидации осложнений кишечной палочки у детей с диареей, вызванной антибиотикорезистентными гемолитическими штаммами *E.coli*, совпадающими с критическими периодами развития иммунной системы, было улучшено по соотношению шансов.

#### **Практические результаты исследования:**

при заболеваниях, вызванных гемолитической кишечной палочкой, изменения воспалительных цитокинов приводили к повышению резистентности эшерихий к антибиотикам. У больных острыми кишечными инфекциями, вызванными гемолитическими эшерихиями, установлено, что уровень ИЛ-8 в периоде реконвалесценции находится в норме и заболевание чревато без развития значительных осложнений;

антибиотикорезистентные гемолитические эшерихии, выделенные от детей, инфицированных колиинфекцией, характеризовались тем, что они обладают более высокой вирулентностью, экзотоксиновыделением и биохимической активностью, чем гемолитические эшерихии, выделенные от здоровых детей;

местные штаммы гемолитических эшерихий, выделенные от детей с колиинфекцией, имеют широкий спектр резистентности из 6-9 типов, а выделенные от здоровых детей устойчивы к 2-4 видам антибиотиков;

разработана методика оценки экономической эффективности решения задачи повышения эффективности лабораторной диагностики инфекционных заболеваний, вызванных антибиотикорезистентными бактериями, заболеваний, вызываемых гемолитической кишечной палочкой, с использованием методов экспресс-диагностики, автоматизированных бактериологических идентификаторов и определения количества интерлейкинов.

**Достоверность результатов исследования** основана на теоретическом подходе и методах, использованных в работе, методологической правильности проведенного исследования, адекватном подборе материалов, современности используемых методов, клинических, иммунологических, серологических, микробиологических и статистических данных, а также методы исследования, дополняющие друг друга. Отзывчивость и оригинальность организационно-методических принципов лечения колиинфекции, в сравнительном анализе с международным и отечественным опытом, вывод основан на подтверждении полученных результатов компетентными структурами.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость результатов исследования объясняется развитием диареи, вызванной гемолитической кишечной палочкой, у детей, влиянием эпидемиологических факторов, предлагаемыми мероприятиями по устранению выраженной клинической и лабораторной симптоматики, оценкой эффективности схемы лечения.

Практическая значимость результатов исследования является основой усовершенствованного подхода к выбору факторов риска при прогнозировании диареи, вызванной гемолитической кишечной палочкой, у детей, что приводит к повышению клинической, серологической и биохимической эффективности лечения данного заболевания и его осложнений у детей.

**Внедрение результатов исследования.** На основании полученных научных результатов об организационно-методических принципах лечения кишечной инфекции с воспалительной цитокиновой реакцией при развившихся антибиотикорезистентных гемолитических эшерихиях у детей:

утверждены методические рекомендации «Ранняя диагностика антибиотикорезистентных штаммов гемолитической кишечной палочки современными методами», позволяющая своевременно выявлять диарейные заболевания, вызванные антибиотикорезистентной гемолитической кишечной палочкой (справка № 8н-р/62 Минздрава от 15 февраля 2022 г.). Данная методическая рекомендация позволяет своевременно выявить диарейные заболевания, вызванные антибиотикорезистентными гемолитическими кишечными палочками;

утверждена методическая рекомендация «Организационно-методические аспекты лечения антибиотикорезистентной гемолитической кишечной палочки», включающая принципы правильного лечения диарейных заболеваний, вызванных антибиотикорезистентной гемолитической кишечной палочкой (справка № 8н-р/ № 62 Минздрава от 15 февраля 2022 г.). В данной методической рекомендации освещены организационно-методические аспекты лечения детей с эшерихиями, а также объяснена экономическая эффективность лечения заболевания;

полученные научные результаты по организационно-методическим принципам лечения воспалительной цитокиновой реакции и лечения кишечной инфекции у детей с развившимися антибиотикорезистентными гемолитическими эшерихиями были внедрены в практику здравоохранения, в том числе в клиническую практику в Пайарыкском районном медицинском объединении Самаркандской области, больнице инфекционных болезней Навоийской области (Приказ Минздрава от 30 ноября 2022 г. Исх. № 08-3800). Внедрение полученных результатов в практику в лечебно-профилактических учреждениях, согласно рекомендациям терапевта, клинического фармаколога, врача-бактериолога и медико-профилактического персонала в учреждении, повысило эффективность лечения, 81% антибиотикорезистентных кишечных палочек вылечены без осложнения в зависимости от области поражения, антимикробные препараты, полученные в результате мониторинга, являются электронным формированием базы, что позволило снизить резистентность кишечной палочки к антибиотикам на 75% и уменьшить осложнения диареи, вызванной *E. coli* у детей до 5 лет.

**Апробация результатов исследования.** Результаты исследований обсуждались на 4 научно-практических конференциях и конгрессах, в том числе на 2-х зарубежных и 2-х местных.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 16 научных печатных работ, из них 7 статей, в том числе в отечественных и в 2-х зарубежных журналах, рекомендованных для публикации основных научных результатов докторских диссертаций ВАК РУз.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, пять глав, выводов и списка использованной литературы. Объем научной работы составляет 110 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**В вводной** части обосновывается актуальность и необходимость темы диссертации, описываются цель и задачи, объекты и предметы исследования, показывается ее совместимость с приоритетными направлениями развития науки и техники республики, констатируется научная новизна и практические результаты исследования, обосновывается достоверность полученных результатов, раскрывается их теоретическая и практическая значимость, перечень внедрения результатов исследования, результаты согласования работ, опубликованные работы и представлены сведения о структуре диссертации.

В первой главе диссертации под названием **«Распространенность острых кишечных инфекционных заболеваний и современные аспекты характеристики антибиотикорезистентных кишечных палочек»** проведен анализ распространенности острых кишечных инфекций, генезис эшерихий, значение *E. coli* в происхождении эшерихиозов у детей в критические периоды иммунной системы, недавние сообщения о взаимодействии цитокинов и антибиотиков при инфекциях *E.coli* полирезистентными признаками. На основе анализа литературных данных обосновывается актуальность работы и необходимость разработки выбранной темы, а также нерешенные или требующие уточнения аспекты данной проблемы.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы оценки организационно-методических основ лечения кишечной инфекции с воспалительной цитокиновой реакцией у детей с развившейся антибиотикорезистентной гемолитической эшерихией»** описаны материалы и методы исследования. С помощью клинических, ретроспективных, иммунологических, серологических методов обследования изучены организационно-методические принципы лечения колиинфекции и воспалительного цитокинового ответа при развившихся антибиотикорезистентных гемолитических эшерихиях у детей, для чего проанализированы 615 штаммов, выделенных от 293 детей, были изучены в течение 3-летнего периода для изучения характеристик *Escherichia coli*, вызывающих диарею. Из них 492 штамма выделены от 233 детей с кишечными инфекциями, 123 штамма выделены от 60 здоровых детей группы контроля. С целью определения иммунного статуса детей с

лабораторно подтвержденным эшерихиозным колиэнтеритом было отобрано 28 детей и в результате анализа лимфоцитов с такими рецепторами, как CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> и CD16<sup>+</sup> в их периферической крови, как а также уровни IgA, IgG и IgM в сыворотке крови.

При этом были отобраны и исследованы 28 детей с эшерихиями в 3 группы по критическим периодам развития иммунной системы, т.е. дети 2-го, 3-го, 4-го критических периодов. Для решения задач, необходимых в исследовании, были сформулированы вопросы и на их основе подготовлены анкеты. В нем приняли участие 60 врачей (инфекционистов и педиатров), лечивших детей с острыми кишечными инфекциями, которые ответили на вопросы анкеты.

За время наблюдения у детей в возрасте от 6 мес до 1,5 лет отмечалась относительно высокая частота острых кишечных заболеваний. При этом 27 (26,6%) детей в возрасте от 6 до 12 месяцев и 74 (31,8%) детей в возрасте от 1 до 1,5 лет. Эти два возрастных показателя составили 58% всех обследованных больных детей.

В результате исследования при анализе обследованных детей по полу было отмечено, что заболевание встречается у мальчиков в 1,2 раза чаще, чем у девочек.

В исследовании, по соотношению полов детей, заболевание в основном встречалось в возрасте от 6 до 12 мес, заболеваемость составила 126 (54,1%) случаев у мальчиков и 107 (45,9%) у девочек.

80 (34,2%) обследованных больных были городскими жителями, 153 (65,8%) – сельскими жителями. При анализе анамнестических показателей 16,6% детей поступили в стационар поздно в связи с самостоятельным лечением на дому. 16,5% родителей не восприняли болезнь своего ребенка всерьез и лечились по рекомендации сотрудников аптеки. 35,7% больных своевременно обратились в стационар, но им не были назначены достаточно квалифицированные мероприятия по обследованию и лечению. Среди выявленной сопутствующей патологии анемия 90,6%, поражение ЦНС в родах (10,7%), дисбактериоз кишечника (42,4%), аллергические состояния (11,3%), рахит (4,5%), гипотрофия (14,3%), ОРЗ (9,7%), атопический дерматит (7,1%). При анализе путей передачи основной путь передачи острых кишечных инфекций развивался контактным (29,8%) и алиментарным (27,8%) путями.

В исследовании применены общеклинические методы: сбор данных анамнеза, оценка клинического течения и последствий заболевания в динамике, бактериологическое исследование кала (с выявлением возбудителя и кишечной микрофлоры). Из методов эпидемиологического исследования использовали ретроспективный анализ, аналитические методы и методы случай-контроль. Серологические (иммунологические) исследования проводились в иммунологической лаборатории диагностического центра «Самарканд Тиббий Диагностика». Диагностикум Vector-Best (RF) использовали для выявления ИЛ-6 и ИЛ-8. Бактериологическое исследование проводили с использованием среды Эндо и для определения

чувствительности к антибиотикам применялась среда Мюллера-Хинтона. Идентификация штаммов *E.coli* проводилась посредством реакции агглютинации на стекле с использованием поливалентных эшерихийных сывороток групп ОКА, ОКВ, ОКС, ОКД и ОКЭ производства ОАО «Биомед» им.И.И. Мечникова. Гуморальное звено иммунного ответа: количество IgA, IgG, IgM в периферической крови определяли методом ИФА, клеточное звено- количество CD3+-, CD4+-, CD8+- и CD16+-лимфоцитов в периферической крови определяли с помощью моноклональных антител.

Для статистической обработки данных, полученных в ходе исследования, использовались программы Microsoft Office Excel-2012 и IBM SPSS 23.0.

В третьей главе диссертации под названием **«Клинико-микробиологические особенности гемолитической кишечной палочки, выделенная от больных острыми кишечными инфекциями»**, изучено течение инфекции *E.coli* у детей с острыми кишечными инфекциями.

При анализе клинических форм заболевания у больных с острыми кишечными инфекциями, развившимися в результате гемолитической эшерихии в период диспансерного наблюдения, чаще встречались формы гастроэнтерита (53,6%) и энтероколита (39,2%). При культуральном исследовании в кале обнаружены преимущественно монокультуры гемолитических эшерихий: O55 (у 18 больных), O86 (у 4 больных), O128 (у 6 больных).

Симптомы интоксикации, поражения желудочно-кишечной системы и обезвоживания организма имеют большую продолжительность при тяжелой форме, чем при среднетяжелой.

Иммунологическое исследование проводили путем изучения динамики патологического процесса, то есть в остром периоде заболевания (1-3 сутки болезни) и в раннем восстановительном периоде, результаты представлены в таблице 1.

**Таблица 1**

**Абсолютные показатели количества субпопуляций Т-лимфоцитов в исследуемых группах**

Показатели	2 критический период (0-6 месяцев) (n=9)	3 критический период(от 6 месяцев до 2 лет) (n=10)	4 критический период (от 2 до 5 лет) (n=9)
CD3 + лимфоциты	58,63 ± 0,71; p* > 0,05	53,64 ± 0,63; p* < 0,001; p2-3 < 0,05; p1-2 < 0,01	56,01 ± 0,54; p* < 0,05; p1-3 < 0,05
CD4 + лимфоциты	33,94 ± 0,38; p* < 0,05	28,49 ± 0,55; p* < 0,001; p2-3 > 0,05; p1-2 < 0,001	27,68 ± 0,61; p* < 0,001; p1-3 < 0,001
CD8 + лимфоциты	23,28 ± 0,31; p* < 0,05	18,32 ± 0,41; p* < 0,001; p2-3 > 0,05;	17,38 ± 0,72; p* < 0,001; p1-3 < 0,001

		$p_{1-2} < 0,001$	
CD16 + лимфоциты	$8,34 \pm 1,45$ $p^* < 0,05$	$5,23 \pm 1,32$ $p^* < 0,001$ ; $p_{2-3} > 0,05$ ; $p_{1-2} < 0,001$	$3,85 \pm 0,22$ $p^* < 0,001$ ; $p_{1-3} < 0,001$
Уровень вероятности - $p^*$ - относительно к норме; $p_{1-2}$ -показатели между первой и второй группами $p_{2-3}$ - 3-й показатели между второй и третьей группами $p_{1-3}$ - 3-й показатели между первой и третьей группами			

Как видно из табл. 1, CD3+-клетки находятся на нижней границе нормы во 2-й критический период при заражении эшерихиями; В 3-й и 4-й критические периоды она достоверно снижалась по сравнению с нормой ( $p < 0,01$ ), CD4+ -клетки были ниже нормы во все критические периоды. Клетки CD8+ были достоверно повышены относительно нормы во 2-й критический период и достоверно снижены в 3-й и 4-й критические периоды. CD16+-клетки во 2-м критическом периоде находятся на нижней границе нормы; В 3-й и 4-й критические периоды она достоверно снижалась по сравнению с нормой.

В течение исследуемого периода у всех больных в первые дни отмечались признаки снижения количества CD3+, CD4+, CD8+ и CD16+ лимфоцитов в клеточном звене иммунного ответа, а к 8-10-м суткам их количество увеличивалось.

Гуморальное звено иммунного ответа: при изучении количества IgM, IgA, IgG в периферической крови у детей 3-го и 4-го критических периодов IgA увеличивался на небольшую величину по отношению к норме. В табл. 2 приведены данные об уровне иммуноглобулинов в сыворотке крови детей, больных эшерихиями.

**Таблица 2**

**Показатели IgA, IgM и IgG в сыворотке крови исследуемых групп, г/л**

Показатели	2 критический период (0-6 месяцев) (n=9)	3 критический период (от 6 месяцев до 2 лет) (n=10)	4 критический период (от 2 до 5 лет) (n=9)
IgA	$0,35 \pm 0,04$ $p^* > 0,05$	$0,71 \pm 0,12$ ; $p^* > 0,05$	$1,14 \pm 0,09$ ; $p^* > 0,05$ ;
IgM	$0,64 \pm 0,01$ $p^* > 0,05$	$7,48 \pm 0,37$ ; $p^* > 0,05$	$9,94 \pm 0,17$ ; $p^* < 0,001$ ;
IgG	$6,01 \pm 0,25$ $p^* > 0,05$	$0,69 \pm 0,15$ ; $p^* > 0,05$	$0,81 \pm 0,10$ ; $p^* > 0,05$ ;

Из таблицы 2 видно, что хотя концентрация IgM во 2-м критическом периоде не изменилась по сравнению с нормой, количество в 3-м и 4-м критических периодах (до 2-5 лет) значительно увеличилось ( $7,48 \pm 0,37$  г/л ;  $9,94 \pm 0,17$  г/л) ( $p < 0,01$ ). Количество IgG достоверно снижалось у детей в 3-й и 4-й критические периоды ( $0,69 \pm 0,15$  г/л ;  $0,81 \pm 0,10$  г/л).

Таким образом, при заражении эшерихиями детей до 6 мес во 2-м критическом периоде достоверного изменения клеточной структуры формирования у них иммунного ответа не происходило. Однако разные изменения в формировании иммунного ответа наблюдались у детей 2-5 лет в

3-м и 4-м критических периодах. В частности, наблюдалось значительное снижение CD3<sup>+</sup>-, CD4<sup>+</sup>-, CD8<sup>+</sup>- и CD16<sup>+</sup>-лимфоцитов. Наоборот, активируется гуморальный иммунитет.

Выделенные штаммы культивировали в среде Эндо с 5% кроличьей кровью, исследовали гемолитическую способность и реакцию на лактозу и получили следующие данные: лактоза (+) 182 из 283 штаммов Hly «-»; 101 штамм Hly «+»; лактоза (-) 78 из 209 штаммов Hly «-»; 131 были записаны как Hly «+». Из 492 штаммов 232 (47 %) были Hly «+», 260 (53 %) — Hly «-».

В четвертой главе диссертации на тему «**Взаимосвязь цитокинов и антибиотикорезистентности *E.coli* у детей с гемолитической эшерихией**» изучены изменения количества цитокинов в динамике заболевания для клинической оценки иммунных показателей у больных и изучения реакции организма (по сравнению с контрольной группой).

Клинико-лабораторные исследования проведены у 28 больных для изучения количественных показателей цитокинов при тяжелых и среднетяжелых формах острых кишечных инфекций, развившихся вследствие гемолитических эшерихий. В исследование были включены дети от 6 месяцев до 5 лет с острыми кишечными инфекциями, вызванными гемолитическими эшерихиями, их средний возраст составил 2,8±2,26 года (p=0,545). Среди больных было 16 (57,1%) мальчиков и 12 (42,9%) девочек. Контрольную группу составили 20 здоровых детей. У 21 (75,0%) больных в катамнезе была среднетяжелая и у 7 (25,0%) больных (7,1%) тяжелая форма.

В таблице 3 приведены сравнительные значения интерлейкинов в сыворотке крови на разных стадиях кишечной инфекции, развившейся вследствие эшерихий, и в зависимости от тяжести заболевания.

**Таблица 3**

**Количество интерлейкинов в сыворотке крови на разных стадиях эшерихиоза (M±m, пг/мл)**

Показатели	Диарея среднетяжелая форма (n=21)		Диарея тяжелая форма (n=7)	
	Острая форма	Период выздоровления	Острая форма	Период выздоровления
ИЛ-6	140,40±9,471, 3	62,01±3,302	208,10±15,581	77,01±4,562
ИЛ-8	187,70±14,811, 3	52,95±2,64	305,10±39,091	94,03±9,132

Примечание: 1 - уровень достоверности (p< 0,001) относительного периода восстановления; 2 - уровень достоверности периода реконвалесценции при сравнении здоровых детей и больных; 3 - уровень достоверности показателей при среднетяжелых и тяжелых формах заболевания

При сравнении количества провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов у детей, инфицированных антибиотикорезистентной гемолитической кишечной палочкой и больных со среднетяжелой и тяжелой формами заболевания, изучаемых в исследовании, количество интерлейкинов ИЛ-6 и ИЛ-8 при тяжелой форме заболевания было значительно увеличено по сравнению с острым и реконвалесцентным периодом среднетяжелой формы заболевания (p< 0,01).

Таблица 4

**Уровни цитокинов (Ме, Q1–Q3 в динамике) в сыворотке крови больных острыми кишечными инфекциями, развившимися в результате гемолитической эшерихии**

Цитокины	Цитокины сыворотки крови в динамике заболевания, пг/мл			
	I (n = 28)	II (n = 28)	III (n = 28)	Контроль (n = 20)
ИЛ-6	10.43 (9,32–12,95)	1,95 (0,90–6,36)	0,16 (0,04–0,47)	0,09 (0,08–0,09)
ИЛ-8	15.25 (9,32–18,65)	92,26* (33,21–111,26)	12,15 (9,05–19,10)	0,17 (0,17–0,18)

Уровень достоверности основывался на критериях Краскела-Уоллиса и U ранга Манна-Уитни (дополнен Бонферрони) и сравнивался с контрольной группой:  $p < 0,05$ . I - период обострения заболевания, II - период уменьшения клинических симптомов болезни, III - период выздоровления.

В ходе исследования концентрация воспалительных цитокинов (ИЛ-6) в крови больных острыми кишечными инфекциями, вызванными гемолитическими эшерихиями, была статистически выше в остром периоде заболевания и при развитии клинических симптомов. В начале периода реконвалесценции концентрация воспалительных цитокинов в сыворотке крови снизилась до нормального уровня, как и в контрольной группе ( $p > 0,05$ ), только уровень ИЛ-6 в крови оставался высоким в тяжелой форме заболевания по сравнению со среднетяжелой формой ( $p < 0,05$ ).

ИЛ-8 в сыворотке крови в период обострения заболевания оставался неизменным ( $p > 0,05$ ), его уровень незначительно повышался при развитии клинических симптомов, а в конце заболевания равнялся показателю здоровых детей ( $p > 0,05$ ). По результатам, полученным при изучении цитокинового профиля, можно сделать вывод, что при острых кишечных инфекциях, вызванных гемолитическими эшерихиями, имеет место системный воспалительный процесс и инфекционный процесс не завершается до периода выздоровления. Это подтверждается тем, что уровень ИЛ-6 значительно повышался в течение болезни и сохранялся до периода реконвалесценции заболевания.

Статистически у детей с острыми кишечными инфекциями, вызванными гемолитическими эшерихиями, ИЛ-6 в сыворотке крови повышался только в период реконвалесценции ( $p < 0,05$ ). Вне зависимости от тяжести заболевания, то есть при тяжелых и среднетяжелых формах, продукция цитокинов значительно снижена. Пики цитокинов были связаны с появлением клинических симптомов и медленно возвращались к нормальным уровням во время выздоровления.

В ходе исследования 232 штамма *Нлу+* кишечной палочки были выделены в соответствии с иммунным статусом детей с инфекцией кишечной палочки в первичном отборе изучено отношение к широко применяемым антибиотиками (гентамицин (Gm), цефзол (Cz), стрептомицин (Sm), канамицин (Km), клофаран (Kl), эритромицин (Em), рифампицин (Rp),

полимиксин (Pm), ровамицин (Rm) и другие. При изучении цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 в сыворотке периферической крови больных острыми кишечными инфекциями, вызванными гемолитическими эшерихиями, также изучалась антибиотикорезистентность гемолитических эшерихий, выделенных от этих больных.

От 21 ребенка с заболеванием средней степени тяжести выделено 27 штаммов гемолитических эшерихий и определена их устойчивость к антибиотикам. От 7 тяжелобольных детей выделен 21 штамм гемолитической кишечной палочки и определена их устойчивость к антибиотикам. Штаммы *E.coli* не были устойчивы к одному или двум антибиотикам во всех случаях наблюдения, 40,7% из них были устойчивы к трем и 59,3% были устойчивы к четырем антибиотикам.

При тяжелом течении заболевания, когда уровни ИЛ-6 и ИЛ-8 составляли 10-18, штаммы *Escherichia* были устойчивы к ряду антибиотиков, в том числе 38,1% к 5-6 типам, 38,1% к 7 типам и 23,8% к 8-9 типам. Цитокиновые изменения, связанные с тяжестью заболевания, привели к повышению резистентности кишечной палочки к антибиотикам.

Таким образом, у больных острыми кишечными инфекциями, вызванными гемолитическими эшерихиями, уровень ИЛ-8 в период реконвалесценции до нормального уровня свидетельствовал о выздоровлении без развития специфических осложнений заболевания. С целью выяснения значения медиаторов воспаления в заболевании и, соответственно, появлении клинических симптомов определяли корреляцию между концентрацией цитокинов и клиническими симптомами.

Установлено, что повышение концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови коррелирует со следующими симптомами в остром периоде заболевания (r1) и в периоде появления клинических признаков поражения острыми кишечными инфекциями, вызванными гемолитической эшерихией (r2): боль в животе (r1 = 0,31, r2 = 0,35), жидкий стул (r1 = 0,30, r2 = 0,32), рвота (r1 = 0,31, r2 = 0,33). Выработка провоспалительных цитокинов связано с развитием симптомов гастроэнтерита и энтероколита. Увеличение количества противовоспалительных цитокинов свидетельствовало о том, что воспалительный процесс у больных еще продолжался. Сохранение высокого уровня ИЛ-6 в сыворотке крови свидетельствовало о развитии осложнений у больных острыми кишечными инфекциями.

В фазе реконвалесценции концентрация воспалительных цитокинов резко снижалась. Высшая стадия продукции ИЛ-8 совпала с периодом уменьшения клинической симптоматики и реконвалесценции. Установлена прямая корреляционная связь между ИЛ-6 и другими интерлейкинами в период обострения заболевания и при рецидиве клинической симптоматики, что наблюдалось в сочетании с высокой температурой тела и развитием симптомов гастроэнтерита. При тяжелом течении болезни (уровни ИЛ-6 и ИЛ-8 10-18) штаммы *Escherichia* были устойчивы к нескольким видам антибиотиков, в том числе 38,1% к 5-6 видам, 38,1% к 7 и 23,8% к 8-9. Штаммы гемолитических эшерихий, выделенные от детей со средней степенью тяжести заболевания, проявляли устойчивость к трем антибиотикам в 40,7% случаев и к четырем антибиотикам в 59,3% случаев.

Необоснованное применение различных антибиотиков в больших масштабах стало причиной появления и распространения полирезистентных штаммов *E.coli*. Поскольку возбудители у детей с кишечной инфекцией, развившейся в результате гемолитической кишечной палочки, проявляли устойчивость к 6-9 видам антибиотиков, в то время как у здоровых детей этот показатель составлял резистентность к 2-4 видам антибиотиков.

В пятой главе диссертации на тему «**Организационно-методические аспекты лечения детей с острыми кишечными инфекциями**» были проанализированы результаты анкетирования, полученные от специалистов и родителей.

На вопрос «в каких случаях требуется дополнительное бактериологическое исследование» врачей, участвовавших в опросе, у 1 (1,6%) была неизвестная этиология, у 49 (81,7%) не наблюдалось эффективности антибиотика на 2-й день и 10 (16,7 %) ответили, что эффект от антибиотика не наблюдается через 3-4 дня. 55 врачей (91,7%) отметили, что чувствительность к антибиотикам при бактериологическом анализе не выявлена.

54 (90%) респондента дали положительный ответ на вопрос «Рекомендуете ли Вы антибиотики до получения результатов бактериологического анализа» и 6 (10%) врачей указали, что не будут рекомендовать антибиотики до получения результатов анализа. Это может быть непосредственной причиной повышения резистентности возбудителей к антибиотикам.

На вопрос «При неясной этиологии заболевания, исходя из каких факторов вы применяете антибиотики», большинство респондентов (98,3%) ответили исходя из клинических симптомов.

В результате анализа данных полученных в ходе анкетирования было установлено, что большинство респондентов не обладают достаточной информацией о кишечных инфекциях, таких как *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *Citrobacter spp*, которые являются условно-патогенными возбудителями острых кишечных инфекций.

В ходе изучения организационно-методических аспектов лечения острых кишечных инфекций также было изучено мнение врачей-инфекционистов и педиатров. 77,6% из каждых 100 опрошенных подчеркнули необходимость введения медико-экономических нормативов в лечении инфекционных заболеваний, вызванных антибиотикорезистентными бактериями и оптимизация медицинской помощи посредством своевременного включения новых видов лекарственных средств в нормативы применения лекарственных субстанций могут улучшить рутинные (гибкие процедуры) медицинские услуги.

На вопрос своевременной и правильной диагностики острых кишечных инфекций 75,5% врачей-инфекционистов и 63,8% педиатров высказали проблему недостаточной эффективности лабораторной диагностики данной категории заболеваний, и выразили сомнения в достоверности результатов существующих бактериологических анализов. 1/3 врачей инфекционистов и 1/5 педиатров подчеркнули, что необходимо оптимизировать процесс диагностики и лечения кишечных инфекций и расширить объем оказываемой

медицинской помощи больным острыми кишечными инфекциями, а также проводить углубленную лабораторную диагностику данной категории заболеваний.

При проведении опроса по оптимизации диагностики острых кишечных инфекций две трети (75,5 %) врачей-инфекционистов, три пятых (63,8 %) педиатров выявили проблему повышения эффективности лабораторной диагностики заболеваний, вызванных антибиотико-резистентной гемолитической кишечной палочкой, экспресс-методы диагностики, указали, что ее можно решить с помощью автоматизированных бактериологических идентификаторов.

В ряде случаев было известно, что врачи, работающие в амбулаторно-поликлинических учреждениях, не обладают достаточными знаниями в диагностике острых кишечных инфекций, не имеют представления о стандартных алгоритмах, применяемых при диагностике и лечении острых кишечных инфекций. Такая ситуация привела к появлению резистентных штаммов острых кишечных инфекций, удлинению срока заболевания. В итоге такая ситуация отразилась на семейном бюджете.

Кроме того, при расчете экономического ущерба, причиненного государству, целесообразно проанализировать ущерб, причиненный больничным листом, полученным матерями по уходу за больным ребенком. В результате увеличился размер медицинского, социального и экономического ущерба государству от острых кишечных инфекций. В патологии инфекционных болезней сделан вывод, что одним из наиболее перспективных путей повышения эффективности лечения инфекций, вызванных антибиотикорезистентными гемолитическими кишечными палочками, в структуре инфекционных болезней является расширение стационарной базы и создание единой специализированной службы, которая подчинена на региональном, вертикальном уровне.

Анкетирование проводилось также среди родителей детей, перенесших и находящихся на лечении по поводу острых кишечных инфекций. 64 (90,1%) родителя заявили, что за последние 6 месяцев применяли разные антибиотики, даже накануне до госпитализации.

Родители 11,7% выявленных больных детей постоянно находились на диспансерном учете и периодически обращались за медицинской помощью. 24,5% больных детей обратились к врачу, когда заболевание началось. Было известно, что 33,7% населения лечат своего ребенка дома, когда он болен. Кроме того, они принимали лечение по рекомендациям окружающих и сотрудников аптеки. 30,1% больных в респондентов вообще не обращались к врачу. При обнаружении проблем в диагностике больных в специализированные центры обратились 23,4% больных, находящихся под наблюдением.

Родители упомянули, что в основном дают детям антибиотики в течение 5 дней. Такой ответ указали 34 респондента (47,9%). Эта ситуация согласуется с мнением врачей.

По результатам опроса 53 родителя (74,6%) указали, что предпочитают давать препараты внутримышечно и в виде таблеток.

В ходе исследования в отделении инфекционных болезней Пайарыкской РМО и инфекционной больнице Навоийской области была сформирована команда в составе практикующего врача, клинического фармаколога, клинического микробиолога и медицинского работника по профилактике и проведены лечебно-профилактические меры с антибактериальными средствами, широко применяемыми в медицинской практике согласно методических рекомендаций «Организационно-методические аспекты лечения гемолитической кишечной палочки резистентной к антибиотикам». В результате проведенной работы микробиологи выявили высокую чувствительность к цефепиму, нитрофурану, цефтриаксону, цефатоксиму, цефтазидиму, амикацину и фосфомицину среди антибиотиков, применяемых против антибиотикорезистентных гемолитических кишечных палочек, вызывающих диарею, фармакологи отмечают, что цефтриаксон и фосфомицин являются не рекомендуются детям до 5 лет, соответственно исключен из списка препаратов лечения.

В результате врачи инфекционной больницы Навоийской области использовали рекомендованные цефепим и нитрофуран для лечения 64 детей с гемолитическими эшерихиями и 77 детей в инфекционной больнице Пайарыкского РМО. Из 190 детей, которых лечили в течение 5 дней, 49 лечили традиционным способом и сравнивали время их восстановления.

При лечении антибиотиком, рекомендованным специалистами, большинство детей выздоравливали на 3-й и 4-й день, а при традиционном лечении — на 5-й день. При этом на основании характеристик антибиотика и возбудителя установлено, что эффективность лечения больных детей повысилась на 78% за счет сокращения периода выздоровления.

При анализе результатов бактериологической лаборатории из разных отделений, различных биологических особенностей возбудителей, разных органов и тканей составлена таблица мониторинга выделенных резистентных к антибиотикам бактерий *E.coli* и реализованы рекомендации лечения предложенные автором, в результате чего в 81% случаев заболевания лечилось без осложнений.

В ходе исследований при изучении гемолитических бактерий *E.coli*, выявленных в других отделениях инфекционной больницы, резистентность бактерий к фторхинолонам была низкой, в результате чего в 81% случаев заболевание лечилось без осложнений.

Хотя таблица мониторинга показывает, что *E.coli* в пробах, взятых из отделений стационара, на 19-34% чувствительна к макролидам и аминогликозидам,  $\beta$ -лактамы антибиотики, которые не рекомендуются фармакологами, малотоксичны для детей, в результате высокой резистентности бактерий к вышеперечисленным антибиотикам, препаратом выбора становились фторхинолоны и достигнута эффективность результата. Формирование базы антимикробных препаратов, полученных в результате мониторинга, позволило снизить резистентность кишечной палочки к антибиотикам на 75%.

## ВЫВОДЫ

В результате исследования, выполненного в диссертации доктора философии на тему «Организационно-методические принципы лечения провоспалительного цитокинового ответа и колиинфекции вызванной антибиотикорезистентными гемолитическими эшерихиями у детей», были представлены следующие выводы:

6. Гемолитическая эшерихия чаще встречается у мальчиков, чем у девочек, во 2-м, 3-м и 4-м критических периодах развития иммунной системы. Мальчики в возрасте 6-12 месяцев составили 14,2%, мальчики в возрасте 1-1,5 года - 15% и мальчики в возрасте 1,5-2 года - 15%. При этом CD3<sup>+</sup>-, CD4<sup>+</sup>-, CD8<sup>+</sup>- и CD16<sup>+</sup>-лимфоциты достоверно снижались при формировании иммунного ответа у детей 2-5 лет в 3-й и 4-й критические периоды. При этом, наблюдалась активация гуморального иммунитета.

7. Изучение гемолитических свойств *E.coli* бактериологическим методом оказалось экономически выгодным. Также сократился срок исследования.

8. При заболеваниях, вызванных гемолитическими *E.coli*, изменение цитокинов воспаления (ИЛ-6 и ИЛ-8) в зависимости от тяжести заболевания приводило к повышению резистентности эшерихий к антибиотикам (макролидам, аминогликозидам). У больных гемолитической эшерихией определение уровня ИЛ-8 в период реконвалесценции в пределах нормальных значений, свидетельствовал о выздоровлении без развития особых осложнений. Концентрация цитокинов и клинические симптомы коррелировали с развитием заболевания.

9. Антибиотикорезистентные гемолитические эшерихии, выделенные от больных детей, отличались от гемолитических эшерихий, выделенных от здоровых детей, более высокой вирулентностью, выделением экзотоксинов и биохимической активностью. *Escherichia coli* Hly<sup>+</sup> и Hly<sup>-</sup>, выделенные от больных детей, показали 90% устойчивость к эритромицину и полимиксину, 65-80% к стрептомицину и канамицину и высокую устойчивость к амоксициллину и котримоксазолу. Установлено, что местные штаммы гемолитических эшерихий, выделенные от детей с кишечной инфекцией, устойчивы к 6-9 видам антибиотиков широкого спектра действия, а выделенные от здоровых детей - к 2-4 видам антибиотиков.

Организация лечения согласнорекомендациям созданной бригады, состоящей из врача общей практики, клинического фармаколога, врача-бактериолога и медико-профилактического работника учреждения, позволила повысить эффективность лечения до 78% случаев. Благодаря фиксации бактериологической лабораторией результатов анализов по отделениям больниц, характеристик возбудителя и области поражения на ежедневной основе 81% заболеваний, вызванных антибиотикорезистентными кишечными палочками, лечатся без осложнений. Формирование базы антимикробных препаратов, полученных в результате мониторинга,

позволило снизить резистентность кишечной палочки к антибиотикам на 75%

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL FOR THE AWARD OF  
SCIENTISTSDEGREES DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 AT BUKHARA  
STATE MEDICAL INSTITUTE**

---

**SAMARKAND STATE MEDICAL UNIVERSITY**

**YUSUPOV MASHRAB ISMATILLOVICH**

**PROINFLAMMATORY CYTOKINE RESPONSE IN CHILDREN WITH  
COLIINFECTION CAUSED BY ANTIBIOTIC-RESISTANT HEMOLYTIC  
ESCHERICHIA AND ORGANIZATIONAL AND METHODOLOGICAL  
PRINCIPLES OF TREATMENT**

**14.00.36 – Allergology va immunology  
14.00.33 – Healthcare. Management in healthcare**

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

The topic of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) in medical sciences is registered in the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan for No. B2020.4.PhD/Tib1468

The dissertation was completed at the Samarkand State Medical University.

Abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) posted on the website of the Scientific Council ([www.bsmi.uz](http://www.bsmi.uz)) and on the Information and educational portal "ZiyoNet" ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

**Scientific supervisor:**

**Ziyadullaev Shukhrat Khudoiberdievich**  
Doctor of Medical Sciences., docent

**Rizaev Zhasur Alimzhanovich**  
Doctor of Medical Sciences., Professor

**Official opponents:**

**Nuraliev Nekkadam Abdullayevich**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Agzamova Sayyora Saidaminovna**  
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

**Leading Organization:**

**Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky** (Russian Federation)

The defense of the doctoral dissertation will take place "\_\_\_\_" \_\_\_\_\_ 2023. at \_\_\_\_ hours at the meeting of the Scientific Council **DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01** at the Bukhara State Medical Institute. ( Address: 200118 Bukhara, Navai str., Trap 1. Tel/fax: (99865) 223-00-50, website: [www.bsmi.uz](http://www.bsmi.uz) , e-mail: [buhme@mail.ru](mailto:buhme@mail.ru) )

The dissertation can be found in the Information Resource Center of the Bukhara State Medical Institute (registered as no. \_\_\_\_). Address: 200118 Bukhara, Navai str., Trap 1. Tel/fax: (99865) 223-00-50, website: [www.bsmi.uz](http://www.bsmi.uz) , e-mail: [buhme@mail.ru](mailto:buhme@mail.ru)

The abstract of the dissertation has been sent out "\_\_\_\_" \_\_\_\_\_ 2023 year.  
(Register of the mailing protocol no. \_\_\_\_ from "\_\_\_\_" \_\_\_\_\_ 2023 year).

**A.S.Inoyatov**

Chairman of the one-time scientific council for the award of academic degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

**D.N. Achilova**

Scientific secretary of the one-time scientific council for awarding academic degrees, Doctor of Philosophy (PhD), Associate Professor

**B.Z.Xamdamov**

Chairman of the one-time scientific seminar at the one-time scientific council for the award of academic degrees, Doctor of Medical Sciences

## INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

**Purpose of the study:** It consisted in improving the organizational and methodological principles for studying the formation of an inflammatory cytokine response in children with antibiotic-resistant hemolytic escherichiosis during critical periods in the development of the immune system, as well as the treatment of coli infections.

**The object of the study.** As the object of the study, a retrospective analysis of the case histories of 1017 patients treated for acute intestinal infections in the departments of intestinal infections of the Samarkand Regional Infectious Diseases Hospital and the Regional Multidisciplinary Children's Hospital was carried out, 233 patients with *Escherichia* were selected by sorting, as well as 60 healthy children.

**The scientific novelty of the study is as follows:**

Based on the territorial division, the conditions for the development of co-infection in children are created as a result of a decrease in the level of resistance of the organism in terms of the spectrum and the level of occurrence of antibiotic-resistant hemolytic strains of *E. coli*, the ratio of cellular and humoral immunity;

In diseases caused by hemolytic *Escherichia coli*, inflammatory cytokines - IL-6 and IL-8 increased by 54% compared to the normal level, and, as a result, resistance of *Escherichia* to antibiotics increased by 39.8%;

47% of hemolytic and 57.5% of changes in the biochemical properties of the pathogen, which must be taken into account in the treatment of diarrhea caused by antibiotic-resistant strains of *E. coli*, proved the importance of grading case-control indicators in relation to high and low levels of pathogenicity, virulence of the pathogen;

for the first time on the territory of the Republic of Uzbekistan, an organizational procedure for the treatment and elimination of complications of *E. coli* in children with diarrhea caused by antibiotic-resistant hemolytic strains of *E. coli*, coinciding with critical periods in the development of the immune system, has been improved in terms of odds ratio.

**The practical results of the study are as follows:**

in diseases caused by hemolytic *Escherichia coli*, changes in inflammatory cytokines led to increased resistance of *Escherichia* to antibiotics. In patients with acute intestinal infections caused by hemolytic *Escherichia*, it was found that the level of IL-8 in the period of convalescence is normal and the disease is fraught without the development of significant complications;

antibiotic-resistant hemolytic *escherichia* isolated from children infected with coli infection were characterized by the fact that they have a higher virulence, exotoxin excretion and biochemical activity than hemolytic *escherichia* isolated from healthy children;

local strains of hemolytic *Escherichia* isolated from children with co-infection have a wide range of resistance from 6-9 types, and those isolated from healthy children are resistant to 2-4 types of antibiotics;

a method for evaluating the economic efficiency of solving the problem of increasing the efficiency of laboratory diagnosis of infectious diseases caused by antibiotic-resistant bacteria, diseases caused by hemolytic *Escherichia coli* using methods of express diagnostics, automated bacteriological identifiers and determining the amount of interleukins has been developed.

**The structure and scope of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, five chapters, conclusions and a list of references. The volume of scientific work is 110 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Юсупов М.И., Ризаев Ж.А., Зиядуллаев Ш.Х. Гемолитик эшерихиоз билан касалланган болалардан ажратилган ичак таёқчаларининг биологик ва биокимёвий хусусиятлари // Биология ва тиббиёт муаммолари. - Самарқанд. 2022.- № 5 (139).- С.199-204 (14.00.00; № 19).

2. Юсупов М.И., Ризаев Ж.А., Зиядуллаев Ш.Х. Эшерихиоз билан касалланган болаларда цитокинларнинг аҳамияти // Биомедицина ва амалиёт.–Самарқанд, 2022. –7-жилд, 4 сон. - С.58-63. (14.00.00; №24)

3. Юсупов М.И., Одилова Г.М., Жамалова Ф.А. Появление гемолитических свойств у кишечных палочек в зависимости от состава питательной среды // Экономика и социум.– Россия, 2021. - №3 (82). - С.602-606 (11.00.00; №11).

4. Юсупов М.И., Шайкулов Х.Ш., Одилова Г.М. Антигенные сходства E.coli, выделенных от матерей и их детей//Doktor axborotnomasi. – Самарқанд, 2020.-№4 (90).- С.129-132. (14.00.00; № 20)

5. Юсупов М.И., Одилова Г.М. Шайкулов Х.Ш. Об изменении свойств кишечных палочек при поносах у детей //Экономика и социум. – Россия, 2021.- № 3 (82).- С.611-616 (11.00.00; № 11).

6. Юсупов М.И., Шайкулов Х.Ш., Жамалова Ф.А., Очилов У.У. Иммунный статус детей с колиинфекцией, вызванной гемолитическими эшерихиями до и послелечения бифидумбактерином и колибактерином // Биомедицина ва амалиёт. – Самарқанд, 2021. – 6-жилд, 4 сон. - С.272-276. (14.00.00; № 24).

7. Юсупов М.И., Шайкулов Х.Ш., Жамалова Ф.А. Ўткир ичак касалликлари билан касалланган ва соғлом болаларда патоген эшерихияларнинг қиёсий жиҳатлари, патоген эшерихияларнинг антибактериал препаратларга сезгирлиги // Биомедицина ва амалиёт.– Самарқанд, 2021. –6-жилд, 4 сон. - С.272-276 (14.00.00; № 24).

8. Ризаев Ж.А., Юсупов М.И., Шайкулов Х.Ш. Эшерихиоз билан касалланган болаларни даволашда антибиотиклар қўлланилишининг ташкилий-услубий асослари // Экономика и социум. – Россия, 2022.- № 9 (100).- С.561-576 (11.00.00; № 11).

**II бўлим (II часть; II part)**

9. Юсупов М.И., Шайкулов Х.Ш. Чувствительность к антибактериальным препаратам E.coli- возбудителей острых кишечных заболеваний у детей // «Юқумли касалликларни ташхислаш, даволаш ва профилактикасининг устивор йўналишлари». Сборник тезисов.–Тошкент, 2015. -С.177-178

10. Юсупов М.И., Шайкулов Х.Ш. Антибиотикочувствительность эшерихий выделенных при диарейных заболеваний // «Инновационные технологии и в медицине»..Сборник тезисов. – Самарқанд, 2018. - С.183

11. Сабирова Д.Ш., Шайкулов Х.Ш., Юсупов М.И. Экспериментальное изучение вирулентности эшерихий разного происхождения// ХИСТ. Сборник научно – практических конференций международным участием.–Украина, 2016.- С.256-257.

12. Юсупов М.И., Шайкулов Х.Ш. Гемолитические эшерихии в этиологии кишечных расстройств у детей и генетическом механизме их формирования // Konferenzreihe der europäischen Zeitschrift für Wissenschaftsarchive. –Germany, 2022. -P.25-26

13. Юсупов М.И. Микрофлора кишечника при поносах у детей// Международная научно – практическая конференция «Современные научные решения актуальных проблем». – Ростов-на-Дону, 2022. - С.38-39.

14. Юсупов М.И., Шайкулов Х.Ш., Тошпулатов Д.Ш. Гемолитические кишечные палочки, выделяемые больных дизентерией, отягощенной лямблиозом // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в медицине»Биология ва тиббиёт муаммолари. – Самарқанд, 2018. - № 4,1 (105). - С.165.

15. Юсупов М.И., Бобоқандова М.Ф., Шайкулов Х.Ш., Хужакулов Д.А., Аззамов У.А. Болаларда ривожланган антибиотикорезистент гемолитик эшерихиозда яллиғланишга хос цитокинли жавоб ва колиинфекцияни даволашнинг ташкилий-услубий тамойиллари//Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № DGU 20227062 от 07.12.2022г.

16. Юсупов М.И., Ризаев Ж.А., Мухамедов И.М., Маматмусаева Ф.Ш., Шайкулов Х.Ш. Антибиотикларга резистент гемолитик ичак таёқчаларини даволашнинг ташкилий-услубий жихатлари // Услубий тавсиянома. – Тошкент, 2022.- 23 б.

17. Юсупов М.И., Ризаев Ж.А., Мухамедов И.М., Маматмусаева Ф.Ш., Шайкулов Х.Ш. Гемолитик ичак таёқчасининг антибиотикларга резистент штаммларини замонавий усулларда ташхислаш // Услубий тавсиянома.- Тошкент, 2022.- 22 б.