

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

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

ТАДЖИХАНОВА ДОНО ПУЛАТОВНА

**БОЛАЛАРДА ШИФОХОНАГА БОҒЛИҚ БЎЛМАГАН
ЗОТИЛЖАМНИ ЧЎЗИЛУВЧАН КЕЧИШИНИНГ ОЛДИНИ
ОЛИШГА ВА ДАВОЛАШГА КОМПЛЕКС ЁНДАШУВ
(КЛИНИК-ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ТАДҚИҚОТ)**

14.00.09 – Педиатрия

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

ТОШКЕНТ – 2023

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации

Contents of the abstract of doctoral (DSc) dissertation

Таджиханова Доно Пулатовна

Болаларда шифохонага боғлиқ бўлмаган
зотилжамни чўзилувчан кечишининг олдини
олишга ва даволашга комплекс ёндашув
(клиник-экспериментал тадқиқот).....

3

Таджиханова Доно Пулатовна

Комплексный подход к профилактике и лечению детей с
внебольничной пневмонией затяжного течения (клинико-
экспериментальное исследование)

31

Tadjikhanova Dono Pulatovna

An integrated approach to the prevention and treatment of
children with protracted community-acquired
pneumonia (clinical and experimental research)

57

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works

63

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

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

ТАДЖИХАНОВА ДОНО ПУЛАТОВНА

**БОЛАЛАРДА ШИФОХОНАГА БОҒЛИҚ БЎЛМАГАН
ЗОТИЛЖАМНИ ЧЎЗИЛУВЧАН КЕЧИШИНИНГ ОЛДИНИ
ОЛИШГА ВА ДАВОЛАШГА КОМПЛЕКС ЁНДАШУВ
(КЛИНИК-ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ТАДҚИҚОТ)**

14.00.09 – Педиатрия

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

ТОШКЕНТ – 2023

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2020.4. DSc/Tib487 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

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

Илмий маслаҳатчи:

Шамсиев Фурқат Мухитдинович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Алиев Ахмаджон Лутфуллаевич
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Камалов Зайнитдин Сайфутдинович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Хаджиметов Абдугофур Ахатович
биология фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Тошкент тиббиёт академияси

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги илмий даражалар берувчи DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2023 йил «__» _____ куни соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100140, Тошкент шаҳри Юнусобод тумани Боғишамол кўчаси 223-уй. Тел./факс: (+99871) 262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz).

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

Диссертация автореферати 2023 йил «__» _____ куни тарқатилди.

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

А.В. Алимов

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

Т.А. Набиев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

Д.И. Аҳмедова

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

КИРИШ (докторлик диссертацияси (DSc) аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда шифохонадан ташқари зотилжам пульмонология соҳасидаги долзарб муаммолардан бири ҳисобланади. Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти (ЖССТ) маълумотига кўра «...болалар ҳаётининг дастлабки 5 йилида зотилжам билан касалланиш 10–20% дан ортади, болалар ўлими сабаблари орасида унинг солиштирма оғирлиги дунё бўйича 25% дан ортиқни ташкил этади... ЖССТ томонидан зотилжам болалар касалланиши ва ўлим ҳолатларининг асосий сабаби деб топилди ва «зотилжам профилактикаси ва унга қарши кураш бўйича ҳаракатларнинг глобал ҳаракатлар режаси»¹ қабул қилинди. Бугунги кунда шифохонадан ташқари зотилжам билан касалланиш сонини ортиб бориши, касалликнинг патогенетик механизмлари, клиник кечишининг ўзига хос хусусиятлари, чўзилувчан кечишининг сабаблари, оғир асоратлар юзага келиши етарлича ўрганилмаганлиги ушбу касаллик бўйича илмий изланишлар олиб борилиши зарурлигини тақозо этмоқда.

Жаҳонда болаларда шифохонадан ташқари зотилжам ривожланишининг клиник-патогенетик хусусиятларини аниқлаш, диагностикаси ва даволашнинг юқори самарадорлигига эришишга йўналтирилган қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада болаларда шифохонадан ташқари зотилжамнинг чўзилувчан кечишига таъсир кўрсатувчи омилларни белгилаш; касаллик клиник намоён бўлишининг ўзига хос хусусиятлари, яллиғланиш маркерларининг ҳолати, цитокинлар ва микроэлементлар кўрсаткичларини аниқлаш; улар ўртасидаги ўзаро алоқани баҳолаш; касаллик профилактикаси ва даволашни коррекциялашга индивидуал ёндашувни ишлаб чиқиш; шунингдек, комплекс даволашнинг самарали усуллари тақомиллаштиришга йўналтирилган илмий тадқиқотларни амалга ошириш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда айни дамда соғлиқни сақлаш тизимини тақомиллаштириш ва аҳолини ижтимоий ҳимоя қилиш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, касалликларни эрта ташхислаш, даволаш ва профилактикалаш борасида кенг қамровли ишлар амалга оширилмоқда. Аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усуллари жорий этиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш»²га қаратилган муҳим вазифалар белгиланган. Ушбу вазифаларни амалга оширишда болаларда шифохонадан ташқари зотилжам чўзилувчан кечишининг ўзига хос

¹ <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30897>

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан тақомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони.

хусусиятларини ўрганиш, СРО, ПКТ, цитокинлар, рух, селен, D витамини кўрсаткичларининг диагностик мезонларини асослаш, касалик тарқалишининг олдини олиш ва даволашнинг самарали усулларини ишлаб чиқиш, замонавий тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш, замонавий технологияларни қўллаш усулларини такомиллаштириш орқали касаллик асоратини камайтириш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022–2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармонлари, 2021 йил 29 июлдаги ПҚ–5199-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасида ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатиш тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Диссертациянинг мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи.³

Дунёда олиб борилган илмий тадқиқотлар болаларда чўзилувчан кечувчи шифохонадан ташқари зотилжамни олдини олиш ва даволаш бўйича ёндашувларни ишлаб чиқиш ва оптималлаштиришга қаратилган. Ушбу тадқиқотлар жаҳоннинг етакчи марказлари ва олий ўқув юртларида, жумладан: Boston University Medical Center (АҚШ); Cincinnati Children's Hospital Medical Center; Department of Clinical Medicine, Trinity Centre for Health Sciences, St. James's Hospital, Dublin, (Ирландия); Blizzard Institute, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London (Буюк Британия); Department of Medicine, University of Calgary (Канада); Department of General and Experimental Pathology, University of Vienna (Австрия), Department of Public Health Sciences (США); Medical Research Council (Буюк Британия), Болалар педиатрлари ижодий уюшмаси (Россия), Болалар саломатлигини ўрганиш миллий тиббий тадқиқот маркази, Академик Ю.Е. Велтишев номидаги педиатрия ва болалар хирургияси илмий-тадқиқот клиник институти (Россия), ҳамда Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт маркази (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

³ Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи: <http://oxford.university-guides.com>, www.washington.edu, <https://www.universityofcalifornia.edu>, <http://weill.cornell.edu>, <http://upci.upmc.edu>, <http://publichealth.med.miami.edu>, <https://www.mrc.ac.uk>, <http://www.ssmu.ru>, <http://www.ksma.ru>, <http://www.rudn.ru>, <http://patient.ncagp.ru>, <http://www.tma.uz> и из других источников.

Болаларда чўзилувчан кечувчи шифохонадан ташқари зотилжамни ривожланишини баҳолаш борасида олиб борилган илмий тадқиқотлар натижасида қатор, жумладан, қуйидаги натижалар олинган: асосий этиологик омил антибиотикларга нисбатан резистентликга олиб келиши мумкин бўлган атипик кўзғатувчининг мавжудлиги (Cincinnati Children's Hospital Medical Center, АҚШ). Бундан ташқари, тадқиқотчилар ўпканинг яллиғланишига узоқ ва доимий давом этувчи жараён характерини берувчи бир қатор маҳаллий ва тизимли сабаблар мавжудлигини аниқладилар (University Medical Center, США); зотилжамнинг узоқ ва асоратли кечиши кўпинча тананинг иммунологик реактивлигининг ўзгариши билан (Medical Research Council, Буюк Британия), бу билан боғлиқ ҳолда касаллик ривожланишининг дастлабки босқичларида тизимли яллиғланиш жараёнининг фаоллашиши содир бўлишини цитокин фаоллигининг ошиши билан боғлиқлиги аниқланган (Blizard Institute, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, Буюк Британия); болаларда шифохонадан ташқари зотилжам учун антибиотик билан даволашнинг оптимал давомийлиги далилларга асосланган тиббиёт нуқтаи назаридан аниқланмаган (Queen Mary University of London, Буюк Британия). Энг кўп ўрганилган антибиотиклар билан даволашнинг 10 кунлик курсларидир, аммо антибиотикларнинг қисқа курсларининг етарли самарадорлигини кўрсатадиган тадқиқотлар, айниқса амбулаториядаги оғир бўлмаган зотилжам учун (Department of Medicine, University of Calgary, Канада). Россия респиратор жамияти ва ATS/IDSA (American Thoracic Society/Infectious Disease Society of America) мутахассислари потенциал самарали антибиотиклар билан даволашнинг минимал давомийлигини 5 кунга (Педиатрлар ижодий уюшмаси, Россия) тавсия қиладилар.

Дунёда болаларда шифохонадан ташқари зотилжамнинг чўзилувчан кечишини ривожланишининг патогенетик механизмлари ва хавф омилларини аниқлаш, касалликни ташхислаш, даволаш, реабилитация қилиш ва олдини олишнинг замонавий усулларини аниқлаш бўйича қатор илмий ишлар олиб борилмоқда. Ривожланиш даражасини ва хавф омилларини, клиник ва биокимёвий хусусиятларини аниқлаш; яллиғланиш биомаркерлари кўрсаткичларининг хусусиятларини аниқлаш; D витамини ва микроэлементлари ҳолатини баҳолаш; болаларда чўзилувчан кечувчи шифохонадан ташқари зотилжамни дифференциал даволаш усулларини ишлаб чиқиш ва амалиётга жорий қилишни такомиллаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Жаҳонда зотилжам ва грипп аҳоли орасида ўлим ҳолатларининг асосий сабаблари рўйхатида 3-ўринда мустаҳкам туради ва ҳар йили йўқотишлар 3 млн нафарни ташкил этади (Schuetz P., et al., 2019; Nair G.B., Niederman M.S., 2021). Шу билан бирга у 5 ёшгача бўлган болалар ўлими 15% ининг сабаби ҳисобланади (Sproston N.R., Ashworth J.J., 2018; Schuetz P., Beishuizen A., Broyles M., Ferrer R., Gavazzi G., Gluck E. et al., 2019). Бир ёшгача бўлган болаларда ўткир инфекцион ўпка яллиғланишининг энг кўп учровчи шакли – шифохонадан ташқари зотилжам (ШТЗ) бўлиб, у оғир асоратлар билан бирга кузатилиши мумкин (Kumar A.,

et al., 2020). Зотилжам этиологик омилнинг ўз вақтида аниқланиши кўп жиҳатдан антибиотиклар билан даволаш ўтказилишининг самарадорлигини белгилайди ва бу касаллик кечиши ҳамда оқибатларига кескин таъсир кўрсатади (Bontsevich R.A., et al., 2020).

МДХ мамлакатларида болаларда касаллик секин сўрилувчан кечиши сонини тобора ортиб бориши кузатилмоқда (40% гача). ШТЗ билан оғриган ҳар 3–4-беморда касаллик чўзилувчан шаклда давом этмоқда (Кошкаринна Е.А. ва ҳаммуалл., 2019; Зайцев А.А., 2021; Авдеев С.Н. ва ҳаммуалл., 2022). Салбий оқибатларга олиб келувчи омиллар орасида тиббий ёрдам сўраб ўз вақтида (кеч) муружаат этмаслик, бемор ҳолати ва касаллик прогнозининг нотўғри баҳоланиши, шунингдек, бошланғич антибиотиклар билан даволашнинг ноадекватлиги алоҳида ажралиб туради. Кўп сонли тадқиқотлар шуни кўрсатмоқдаки, *Streptococcus pneumoniae* ёшга нисбатан ва ёндош касалликлардан қатъи назар, худди илгаригидек ШТЗ келтириб чиқарувчи энг кўп учрайдиган микроорганизм ҳисобланади. Турли тадқиқотлар шуни кўрсатадики касалликнинг 30–50%и унинг улушига тўғри келади. Шунингдек, оғир даражали ШТЗ *S. aureus* (метициллинга чидамли шакл – MRSA билан бирга), ичак грамманфий бактериялари томонидан ҳам чақирилиши, камдан-кам ҳолларда бунга анаэроблар ҳам жалб этилиши мумкин (Зайцев А.А., 2021; Таточенко В.К., 2021). Айни кунда ШТЗнинг оғир кечишини башоратлаш ва ташхислаш мақсадида С-реактив оқсил (СРО), прокальцитонин (ПКТ), цитокинлар ва бошқа биомаркерлардан комплекс фойдаланишга асосий эътибор қаратилмоқда (Овсянников Д.Ю. ва ҳаммуалл., 2021; Зинина Е.П. ва ҳаммуалл., 2021). Бошқа яллиғланиш маркерлари билан таққосланганда чўзилувчан кечувчи ШТЗли беморларда СРО, ПКТ ва цитокинларнинг аҳамиятини аниқлашга йўналтирилган жуда кам тадқиқотлар мавжуд. Айни пайтда организмнинг иммунологик реактивлиги ўзгариши зотилжамнинг асоратли ва чўзилувчан кечиши сабабларидан бири ҳисобланади. Экологик ва ижтимоий, ноқулай шароитларда организмнинг иммунологик барқарорлигини ўзгариши, иммунтанқисликнинг шаклланиши ўткир касалликларнинг тўлиқ даволанмаслиги, уларнинг чўзилувчан ва сурункали шаклларга айланиши, аллергия жараёнлар ривожланишига ёрдам беради (Круглякова Л.В., ва ҳаммуалл., 2019; Аверьянов А.В., 2021). Маълум бир микронутриентлар танқислиги, айниқса, бириккан танқисликлар иммун тизими дисфункциясининг асосий сабабларидан биридир (Громова О.А., Торшин И.Ю., 2020; Ержанова Г.Е., 2022).

Мамлакатимизда клиник амалиётда амалга оширилаётган давомли тадқиқотларга қарамасдан болаларда ШТЗнинг чўзилувчан кечиши бутун дунё бўйича, жумладан, Ўзбекистон учун ҳам ўз долзарблигини сақлаган ҳолда соғлиқни сақлаш тизимидаги жиддий муаммолардан бири бўлиб қолмоқда (Тахирова Р.Н., 2016; Ибатова Ш.М., ва ҳаммуалл., 2018; Алимова Х.П., ва ҳаммуалл., 2020; Каримджанов И.А., ва ҳаммуалл., 2022).

Бугунги кунда ушбу патология бўйича кўп сонли тадқиқотлар амалга оширилганлигига қарамасдан шифохонадан ташқари зотилжамнинг

чўзилувчан кечишининг комплекс клиник-лаборатор хусусиятлари ва даволаш усулларига тегишли кўплаб масалалар жуда кам ёритиб берилган.

Болаларда чўзилувчан кечувчи шифохонадан ташқари зотилжамнинг клиник-лаборатор, микробиологик аспекти, цитокинлар хусусиятини ўрганиш, ҳамда беморларда тажрибавий тадқиқотларнинг ўтказилиши касалликни даволашнинг асосланган коррекциясини амалга ошириш имконини беради. Шунингдек, касалликларни эрта ташхислаш, хавф омилларини аниқлаш, диагностик ва даволаш алгоритмларини яратишга хизмат қиладиган тиббий технологиялардан фойдаланиш орқали янги ёндашувларни ишлаб чиқиш ва такомиллаштириш, ушбу диссертация тадқиқотини бажариш заруратини тақозо этади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт марказининг илмий-тадқиқот ишлари режаси бўйича ПЗ–2017092168 «Болаларда чўзилувчан кечишининг олдини олиш ва даволашнинг дифференциацияланган усулини ишлаб чиқиш» (2018–2020 йй.) грант лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади болаларда чўзилувчан кечувчи шифохонадан ташқари зотилжамни клиник-лаборатор, микробиологик аспекти, цитокинлар ҳолатини комплекс баҳолаш ва экспериментал тадқиқотлар асосида олдини олиш ва даволашнинг персоналлаштирилган ёндашувини ишлаб чиқиш ва олиб бориш усулларини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ретроспектив тадқиқотлар ўтказиш ва болаларда чўзилувчан кечувчи шифохонадан ташқари зотилжам ривожланишининг хавф омилларини аниқлаш;

чўзилувчан кечувчи шифохонадан ташқари зотилжамнинг болалардаги клиник хусусиятларини баҳолаш ва микробиологик тадқиқотлар орқали кўзғатувчиларнинг этиологик таркибини баҳолаш;

чўзилувчан кечувчи шифохонадан ташқари зотилжам бўлган болаларда микроорганизмлар асосий штамmlарининг антимикроб препаратларга резистентлик даражасини аниқлаш ва кўзғатувчиларнинг замонавий босқичда кенг фойдаланиладиган антибиотикларга сезувчанлигини баҳолаш;

болаларда шифохонадан ташқари зотилжамда прокальцитонин, С-реактив оқсил, IL – 1 β , IL – 4, IL – 8, TNF – α , IFN – γ яллиғланиш маркерларининг диагностик ва прогностик аҳамияти ҳамда D витамини (25(OH)D), рух ва селеннинг ўрнини баҳолаш;

ёш каламушлардаги экспериментал зотилжамда антибактериал препаратларнинг ҳарорат ҳолатига боғлиқ ҳолда таъсирини ўрганиш ва олинган натижалар асосида болаларда клиник тадқиқотлар ўтказилишининг мақсадга мувофиқлигини аниқлаш;

антибактериал дори воситаларини рационал қўлланилишини такомиллаштириш орқали чўзилувчан кечувчи шифохонадан ташқари

зотилжамли болаларни олдини олиш ва даволаш самарадорлигини ошириш мақсадида персоналлаштирилган ёндашув схемасини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт маркази клиникасида даволанган 222 нафар бола, шу жумладан, ўткир шифохонадан ташқари зотилжам билан 120 нафар бемор ва чўзилувчан кечувчи шифохонадан ташқари зотилжам билан 102 нафар бемор олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида болалар веноз қони, қон зардоби, томоғидан олинган суртма, балғам олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Диссертацияда умумклиник, лаборатор, микробиологик, иммунологик, экспериментал ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

болаларда чўзилувчан кечувчи шифохонадан ташқари зотилжамнинг асосий кўзгатувчиси 41,2% ҳолатда *Staphylococcus aureus* ва ўткир шифохонадан ташқари зотилжамда 40,8% ҳолатда *Streptococcus pneumoniae*, чўзилувчан кечувчи шифохонадан ташқари зотилжамда антибиотикка нисбатан резистентлик макролид ва аминогликозид дори воситаларига (88,1% ва 83,3%), шунингдек, III ва IV авлод цефалоспоринлар, карбопенем антибактериал дори воситаларига юқори сезувчанлиги (90,4%, 78,6%, 73,8%) исботланган;

чўзилувчан кечувчи шифохонадан ташқари зотилжам билан оғриган беморларда яллиғланиш биомаркерлари С-реактив оқсил ҳамда прокальцитонин миқдорининг ошиши (СРО – 13,0 баробаргача, ПКТ – 45,0 баробаргача; $p < 0,001$), уларни бошқа лаборатор текширишлар билан бирга аниқлаш диагностик, прогностик аҳамияти ва даволаш самарадорлиги мониторингида фойдаланиш мумкинлиги исботланган;

касалликнинг чўзилувчан кечишини ташхислашнинг қўшимча мезони сифатида цитокинлар фаоллашиши (IL – 1 β , IL – 4, IL – 6, IL – 8, TNF α) ҳамда IFN γ концентрациясининг камайиши билан намоён бўлувчи чўзилувчан кечувчи шифохонадан ташқари зотилжам билан оғриган болаларда цитокин ҳолатини ўзига хослиги исботланган;

чўзилувчан кечувчи шифохонадан ташқари зотилжам билан оғриган болаларнинг қон зардобида D витамини (25(OH)D) танқислиги – 53,1%, етишмовчилиги – 40,6% ни ташкил этиши, шунингдек, рух ва селен микроэлементларининг концентрацияси ҳам таққослаш гуруҳига нисбатан 2,6 ва 3,0 баробар камайиши ($p < 0,001$) ва бу, ўз навбатида, касалликнинг салбий омили бўлиб хизмат қилиши исботланган;

чўзилувчан кечувчи шифохонадан ташқари зотилжамни олдини олишга ринотин (бета-глюкан, рух, селен, С, Е витаминлари)ни, чўзилувчан кечувчи шифохонадан ташқари зотилжам бўлган беморларни даволашда холекальциферол ва полиоксидонийни ўз ичига олган ишлаб чиқилган персоналлаштирилган ёндашувларни қўлланилиши клиник ва лаборатор самарадорликни кўрсатган (С-реактив оқсил, прокальцитонин ва IL – 1 β , IL – 4, IL – 6, IL – 8, TNF α цитокинлари даражасини пасайтириш, IFN γ

даражасини ошириш, қонда D витаминини кўпайтириш) ва бу, ўз навбатида, даволашни оптималлаштиришга олиб келиши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

чўзилувчан кечувчи шифохонадан ташқари зотилжам билан оғриган беморларда клиник ва лаборатор кўрсаткичлар (СРО, ПКТ, IL – 1β, IL – 8, TNFα, IFNγ, Zn, Se ва D витамини)нинг хусусиятлари асосланган ҳамда ўз вақтида рационал даволашни тайинлаш имконини берувчи персоналлаштирилган информатив дифференциал-диагностик мезонлари асосланган;

чўзилувчан кечувчи шифохонадан ташқари зотилжам билан оғриган беморларда холекальциферол (аквадетрим), ринотин ҳамда иммункоррекцияловчи полиоксидоний дори воситасини қўллашнинг самарадорлиги ва касалликнинг кечишига боғлиқ ҳолда беморларни олиб бориш схемаси ишлаб чиқилган ва персоналлаштирилган схемасини қўллаш тартиби асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқотда замонавий усул ва ёндашувларнинг қўлланилганлиги, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, клиник, лаборатор, микробиологик, иммунологик, экспериментал, статистик тадқиқот усулларига асосланганлиги, шунингдек, чўзилувчан кечувчи шифохонадан ташқари зотилжамни ташхислаш ва даволаш тактикаси такомиллаштирилганлиги, тадқиқот натижаларининг халқаро ва маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти чўзилувчан кечувчи шифохонадан ташқари зотилжам диагностикасига яллиғланиш маркерлари СРО, ПКТ, IL – 1β, IL – 8, TNFα, IFNγ, рух, селен ва D витамини ҳолатини аниқлашни ўз ичига олган комплекс ёндашув касаллик давосини асосланган ҳолда коррекциялаш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти, беморларда чўзилувчан кечувчи шифохонадан ташқари зотилжамни даволашга холекальциферол ҳамда иммункоррекцияловчи полиоксидонийни, шунингдек, касалликнинг чўзилувчан кечишини олдини олиш мақсадида ринотин дори воситасини қўлланилишини ўз ичига олган ишлаб чиқилган персоналлаштирилган схемаси касалликни даволашни асосли коррекциялаш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт марказининг 2023 йил 5 сентябрдаги 05-09/7-сон Эксперт кенгаши хулосасига кўра (илмий янгиликларни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича Соғлиқни сақлаш вазирлигига Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт марказининг 2023 йил 4 сентябрдаги 01/06-501-сонли хати юборилган):

биринчи илмий янгилик: болаларда чўзилувчан кечувчи шифохонадан ташқари зотилжамнинг асосий кўзгатувчиси 41,2% ҳолатда *Staphylococcus aureus* ва ўткир шифохонадан ташқари зотилжамда 40,8% ҳолатда *Streptococcus pneumonia*, чўзилувчан кечувчи шифохонадан ташқари зотилжамли болаларда антибиотикка нисбатан резистентлик макролид ва аминогликозид дори воситаларига (88,1% ва 83,3%), шунингдек, III ва IV авлод цефалоспоринлар, карбопенем антибактериал дори воситаларига юқори сезувчанлиги (90,4%, 78,6%, 73,8%) аниқланган, даволашда беморларга базис даво фонида III авлод ҳимояланган цефалоспоринларни ёшига нисбатан тизимли равишда қўллаш усулини Жиззах вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 12.01.2021 йилдаги 10-сонли буйруқ ҳамда Тошкент вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 26.08.2023 йилдаги 163-сонли буйруқ билан амалиётига жорий этилган. ***Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги*** қуйидагилардан иборат: таклиф этилган этиологик верификацияга боғлиқ ҳолда шифохонадан ташқари зотилжамни ўткир ва чўзилувчан кечишида *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumonia* кўзгатувчиларини ўз вақтида аниқлаш беморларда самарали даволашнинг тактикасини белгилашга ва антибактериал препаратларни тўғри тайинлашга имкон беради. ***Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги*** қуйидагилардан иборат: чўзилувчан кечувчи шифохонадан ташқари зотилжам касаллигида микробиологик текширувлар орқали антибиотикларга бўлган сезувчанлик аниқланган, беморларга самарали антибактериал дори воситалари қўлланилган. Даволашда самарали антибиотикларни қўллашга сарф қилинадиган харажати 70 нафар беморга 2 975 000 сўмни ташкил қилган. ***Хулоса:*** чўзилувчан кечувчи шифохонадан ташқари зотилжам билан касалланган беморларда тўғри танланган антибиотикни қўллаш, 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларни 42 500 сўм ва бюджетдан ташқари маблағларни 42 500 иқтисод қилиш имконини берган.

иккинчи илмий янгилик: чўзилувчан кечувчи шифохонадан ташқари зотилжам билан оғриган беморларда яллиғланиш биомаркерлари С-реактив оқсил ҳамда прокальцитонин (СРО – 13,0 баробаргача, ПКТ – 45,0 баробаргача; $p < 0,001$) миқдорининг ошиши аниқланиши орқали организмда яллиғланиш жараёнининг активлиги исботланганлиги Жиззах вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 12.01.2021 йилдаги 10-сонли буйруқ ҳамда Тошкент вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 26.08.2023 йилдаги 163-сонли буйруқ билан амалиётига жорий этилган. ***Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги*** қуйидагилардан иборат: чўзилувчан кечувчи шифохонадан ташқари зотилжам диагностикасида информатив ҳисобланган яллиғланиш биомаркерлари кўрсаткичлари С-реактив оқсил ва прокальцитонинни даволашдан олдин ва кейин аниқлаш касалликни ташхислаш ва даволаш усулини тўғри танланганлигидан далолат беради ва самарали персоналлаштирилган даволаш усулини қўллаш имконини яратади. ***Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги*** қуйидагилардан иборат: чўзилувчан кечувчи

шифохонадан ташқари зотилжамни оддий ва самарали текширув усули бўлган С-реактив оксил ва прокальцитонинни амалиётда қўлланилиши орқали беморларда қўшимча текширувлардан фойдаланиш зарурати йўқлиги ҳисобига 36 нафар беморга 8 280 000 сўм ортикча сарф харажатларни иқтисод қилишга эришилган. **Хулоса:** чўзилувчан кечувчи шифохонадан ташқари зотилжам бўлган беморларни тўғри ва эрта ташхислаш, 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини 230 000 сўмга ва бюджетдан ташқари маблағларни 230 000 иқтисод қилиш имконини берган.

учинчи илмий янгилик: касалликнинг чўзилувчан кечишини ташхислашнинг қўшимча мезони сифатида болаларда чўзилувчан кечувчи шифохонадан ташқари зотилжамда цитокинлар фаоллашиши (IL – 1 β , IL – 4, IL – 6, IL – 8, TNF α миқдорларининг 1,3–2,1 баробарга ошиши) ҳамда IFN γ концентрациясининг 1,3 баробарга камайиши орқали организмнинг иммун тизими фаолиятини номутаносиблик ҳолати исботланган, даволашда беморларга иммункоррекцияловчи – полиоксидоний дори воситасини ёшига нисбатан тизимли равишда қўллаш усулини Жиззах вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 12.01.2021 йилдаги 10-сонли буйруқ ҳамда Тошкент вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 26.08.2023 йилдаги 163-сонли буйруқ билан амалиётига жорий этилган. **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: тадқиқотлар натижаларига кўра чўзилувчан кечувчи шифохонадан ташқари зотилжамли болаларни иммункоррекцияловчи полиоксидоний билан комплекс даволаш усули бемор иммун тизими цитокинлари даражасини 1,3–3,0 баробар камайишига, IFN γ даражасини 1,9 баробар ошишига олиб келади; асоратлар ривожланиш хавфини камайтиради ва даволаш самарадорлигини ошириш имконини беради. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: чўзилувчан кечувчи шифохонадан ташқари зотилжам билан касалланган беморнинг шифохонада ётиб даволаниш муддатини 10 кундан 8 кунгача қисқартириб, шифохонада қолиш тўлов миқдорини тахминан 119 000 сўмга камайтирган, шифохонада бўлиш даврининг 2 кунга қисқартирилиши ҳисобига 34 та беморни даволанишидан 4 046 000 сўм сўм иқтисод қилинган. **Хулоса:** чўзилувчан кечувчи шифохонадан ташқари зотилжам билан касалланган беморларда стационар шароитида даволанишдаги янги даволаш усуллари қўллаш 1 нафар бемор ҳисобига 1 кунга бюджет маблағларини 119 000 сўмга ва бюджетдан ташқари маблағларни 119 000 иқтисод қилиш имконини берган.

тўртинчи илмий янгилик: чўзилувчан кечувчи шифохонадан ташқари зотилжам билан оғриган болаларнинг қон зардобиди D витамини (25(OH)D) миқдорининг таққослаш гуруҳига нисбатан 2,0 баробар камайиши, рух ва селен микроэлементларининг концентрацияси таққослаш гуруҳига нисбатан 2,6 ва 3,0 баробар камайиши орқали организмнинг витамин ва микроэлементларга танқислиги исботланган, даволашда чўзилувчан кечувчи шифохонадан ташқари зотилжамни олдини олишга – ринотин ва чўзилувчан кечувчи шифохонадан ташқари зотилжамли болаларда холекальциферол (аквадетрим) дори воситаларини ёшига нисбатан тизимли равишда қўллаш

усулини Жиззах вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 12.01.2021 йилдаги 10-сонли буйруқ ҳамда Тошкент вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 26.08.2023 йилдаги 163-сонли буйруқ билан амалиётига жорий этилган. **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги** куйидагилардан иборат: тадқиқотлар натижаларига кўра чўзилувчан кечувчи шифохонадан ташқари зотилжамни олдини олишга ринотин билан комплекс даволаш усули рух ва селен микроэлементларининг концентрациясини 1,6 ва 1,8 баробарга ошишини, чўзилувчан кечувчи шифохонадан ташқари зотилжамли болаларни холекальциферол (аквадетрим) билан комплекс даволаш усули бемор қон зардобида D витаминини 1,6 баробар ошишига, олиб келади; асоратлар ривожланиш хавфини камайтиради ва даволаш самарадорлигини ошириш имконини беради. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги** куйидагилардан иборат: беморнинг шифохонада ётиб даволаниш муддатини 10 кундан 8 кунгача қисқартириб, шифохонада бўлиш даврининг 2 кунга қисқартирилиши 69 нафар беморга 8 211 000 сўм ортиқча сарф харажатларни иқтисод қилишга эришилган. **Хулоса:** шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжам билан касалланган беморларда стационар шароитида даволанишдаги янги даволаш усуллари қўлланилиши 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини 119 000 сўмга ва бюджетдан ташқари маблағларни 119 000 иқтисод қилиш имконини берган.

бешинчи илмий янгилик: чўзилувчан кечувчи шифохонадан ташқари зотилжамни олдини олишга ринотин (бета-глюкан, рух, селен, С, Е витаминлари)ни, чўзилувчан кечувчи шифохонадан ташқари зотилжам бўлган беморларни даволашда холекальциферол ва полиоксидонийни ўз ичига олган персоналлаштирилган схемаси ишлаб чиқилиши Самарқанд вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 27.03.2023 йилдаги 48-4-сонли буйруқ ҳамда Жиззах вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 18.04.2023 йилдаги 53-сонли буйруқ билан амалиётига жорий этилган. **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги** куйидагилардан иборат: клиник-лаборатор тадқиқотлар натижаларига кўра ишлаб чиқилган ва таклиф этилган чўзилувчан кечувчи шифохонадан ташқари зотилжамни олдини олишга ринотинни, чўзилувчан кечувчи шифохонадан ташқари зотилжам бўлган беморларни даволашда холекальциферол ва полиоксидонийни ўз ичига олган ишлаб чиқилган персоналлаштирилган ёндашувларни қўлланилиши клиник ва лаборатор (С-реактив оқсил, прокальцитонин ва IL – 1 β , IL – 4, IL – 6, IL – 8, TNF – α цитокинлари даражасини пасайтириш, IFN γ даражасини ошириш, қонда D витаминини кўпайтириш, рух ва селен микроэлементларининг концентрациясини ошириш) самарадорликни кўрсатади ва даволашни оптималлаштиришга хисса қўшади. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги** куйидагилардан иборат: беморнинг шифохонада ётиб даволаниш муддатини 10 кундан 8 кунгача қисқартириб, шифохонада бўлиш даврининг 2 кунга қисқартирилиши 105 нафар беморга 12 495 000 сўм ортиқча сарф харажатларни иқтисод қилишга эришилган. Чўзилувчан

кечувчи шифохонадан ташқари зотилжамли болаларда олиб борилган персоналлаштирилган даволаш усули касалликнинг такрорий ЎРИ ва унинг асоратларини – 6,6 баробарга камайтирган. **Хулоса:** шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжам билан касалланган беморларда стационар шароитида даволанишдаги янги даволаш усуллари кўлланилиши 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини 119 000 сўмга ва бюджетдан ташқари маблағларни 119 000 иқтисод қилиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 17 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан, 4 та халқаро ва 13 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 52 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 20 та мақола, жумладан, 17 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган, 2 таси Scopus журналида.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 188 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Болаларда чўзилувчан кечувчи зотилжамнинг замонавий аспекти**» деб номланган биринчи бобида маҳаллий ва хорижий адабиётлардаги маълумотлар асосида сўнгги ўн йил давомидаги болаларда чўзилувчан кечувчи зотилжам муаммосининг этиологияси ва патогенези ҳақидаги замонавий қарашларнинг назарий жиҳатлари таҳлил қилинган, унинг келиб чиқишида яллиғланишнинг аҳамиятли биомаркерлари бўлган прокальцитонин, С-реактив оқсил, яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши цитокинлари, шунингдек, D витамини, рух ва селеннинг роли батафсил баён қилинган.

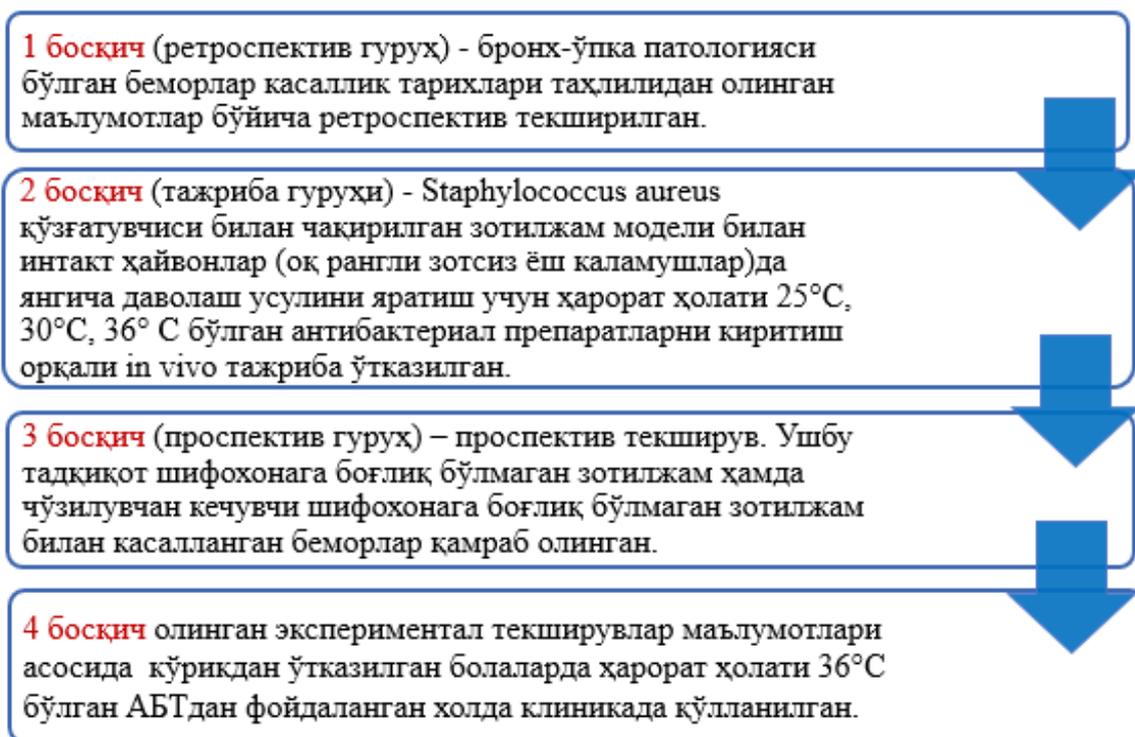
Чўзилувчан кечувчи зотилжам билан оғриган болаларни ташхислаш ва даволашга ёндашувларнинг афзалликлари ҳамда камчиликлари тизимлаштирилган, ушбу касалликка доир бугунги кунга қадар ўз ечимини топмаган жиҳатларга тўхталиб ўтилган.

Диссертациянинг «**Тадқиқотнинг клиник материали ва усуллари характеристикаси**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқотнинг клиник

материали ва лаборатор усуллари умумий характеристикасини ўз ичига олган маълумотлар атрофлича тавсифланган.

Болаларда чўзилувчан кечувчи зотилжамнинг учраш даражасини аниқлаш учун 2018–2020 йиллар давомида ЎзР ССВ РИПИАТМ, Тошкент ва Самарқанд вилоятлари ВБКТТМ клиникаларида стационар даволанган болалар касаллик тарихларининг ретроспектив таҳлили амалга оширилган.

Иш тўрт босқичда олиб борилди:



Тадқиқотни амалга оширишни бошлашдан олдин бронх-ўпка патологияси бўлган 21403 нафар боланинг касаллик тарихи ретроспектив таҳлил қилинди ва унга кўра болаларнинг 36,7% ида – шифохонадан ташқари зотилжам (ШТЗ) ҳамда 10,8% ида – чўзилувчан кечувчи ШТЗ аниқланди. ШТЗ билан оғриган болалар касаллик тарихлари ўрганилгандан кейин қуйидаги хатоликлар белгиланди: 31,8% ида – ШТЗнинг гипердиагностикаси, 33,6% ида – АБТнинг асоссиз қўлланиши, 20,4% ҳолатда – нотўғри танлов, 12,9% ҳолатда – комбинацияланган қўлланиш. Проспектив чуқурлаштирилган тадқиқотлар 3 ёшдан 7 ёшгача бўлган бронх-ўпка патологияли 222 нафар болада ўтказилган, улардан 120 нафарида – шифохонадан ташқари зотилжам (ШТЗ), 102 нафарида – чўзилувчан кечувчи шифохонадан ташқари зотилжам (таққослаш гуруҳи) қайд этилган. Назорат гуруҳини 24 нафар аналогик ёшдаги амалий соғлом болалар ташкил этган.

ШТЗ билан оғриган болаларни комплекс текшириш жараёнида қуйидаги клиник-лаборатор текширишлардан фойдаланилди:

– текширишнинг биокимёвий усуллари Humatex CRP (Human GmbH., Германия) реактивидан фойдаланган ҳолда қон зардобидаги С-реактив оксил концентрациясини аниқлашни ўз ичига олди; ИФТ – БЕСТ (А 9004)

(«Вектор-Бест», Россия) тест-тизимдан фойдаланиб қаттиқ фазали иммунофермент таҳлил усулида қон зардобдаги прокальцитонин (ПКТ) концентрацияси аниқланди. Текширишлар РИПИАТМ биокимё институти лабораториясида ўтказилди (лаборатория мудирлари – т.ф.д., проф. А.Н. Арипов);

– оғиз бўшлиғидан олинган балғам ва суртмаларни микробиологик текшириш замонавий клиник микробиология стандартларига мувофиқ амалга оширилди. Қўзғатувчиларнинг сезувчанлиги ЎзР ССВ РИПИАТМ базасида «Becton Dickinson» стандарт дискларидан фойдаланган ҳолда агарда диффузия усулида тестдан ўтказилди;

– қон зардобдаги IL – 1 β , IL – 4, IL – 6, IL – 8, ФНО – α ва IFN γ цитокинларининг миқдорий таркиби «Multiskan FC» (Финляндия) ярим автомат анализаторида ИФТ усулида аниқланди. Текширишлар РИПИАТМ лабораторияси ҳамда ЎзР ФА Иммунология ва одам геномикаси институтида олиб борилди;

– 25 – гидроксикальциферол (D витамини) РИПИАТМ лабораториясида EUROIMMUN AG томонидан ишлаб чиқилган EUROIMMUN 25-OH Vitamin D ELISA E150519 ВУ диагностик тест-тизими ёрдамида ИФТ усулида аниқланди;

– нейтронли-активацион таҳлил усулида қондаги рух ва селен микроэлементлари миқдори аниқланди. Барча синовлар ЎзР ФА Ядро физикаси институти нурланган ядроли реакторида ўтказилди.

Экспериментал тадқиқотлар ЎзР ССВ РИОваТРИАТМ виварийсида кўпайтирилган оқ рангли зотсиз ёш қаламушларда ўтказилди.

Олинган маълумотларга статистик ишлов бериш Microsoft Office Excel – 2010 пакетида ишлаб чиқилган дастурда амалга оширилди. Ўртача арифметик аҳамият (M), уларнинг стандарт хатолиги (m) ва Фишер–Стьюдент мезонлари бўйича ишончли фарқларни ҳисоблаш билан вариацион статистика усуллари қўлланди. Моделни қуриш ва омилли таҳлил учун Кайзер мезонини ҳисобга олган ҳолда «Scree-test» усули ва омилли таҳлили тўлиқлик даражаси (Varimax normalized) усулидан фойдаланилди. Спирмен (Rs) ва Пирсон (r) усулидан фойдаланиб корреляцион таҳлил ўтказилди.

Диссертациянинг «**Болаларда чўзилувчан кечувчи шифохонадан ташқари зотилжамнинг клиник-диагностик аспекти**» деб номланган учинчи бобида шахсий тадқиқот натижалари таҳлил қилинган. Чўзилувчан кечувчи ШТЗ ривожланиш эҳтимолининг омилли таҳлилида ШТЗ бўлган болалар билан таққосланганда I ва II даражали камқонлик сезиларли даражада кўп учрайди (OR=3,65; RR=2,35; $\chi^2=6,83$; $p<0,001$), бу ШТЗ бўлган болалар гуруҳи кўрсаткичларидан ишончли фарқ қилади. ШТЗ билан оғриган болаларнинг оналарида хавф солувчи бола ташлаш – 70,6% (OR=8,84; RR=1,41; $\chi^2=4,59$; $p<0,001$), кўп сувлилик – 17,6% (OR=3,46; RR=1,69; $\chi^2=7,7$; $p<0,01$) ни ташкил этди. Чўзилувчан кечувчи ШТЗ бўлган болаларнинг оналаридан олинган маълумотларга кўра уларда ушбу ҳомиладорлик даврида ўткир респиратор инфекция (ЎРИ) – 87,3% (OR=10,73; RR=2,65; $\chi^2=21,61$; $p<0,001$), бронхит – 56,9% (OR=3,33; RR=1,86; $\chi^2=18,49$; $p<0,001$), зотилжам – 30,5% (OR=3,59; RR=1,77; $\chi^2=13,27$; $p<0,001$), сунъий

озиклантириш – 50,0% (OR=4,48; RR=1,68; $\chi^2=7,49$; $p<0,01$) ҳолатда қайд этилган, бу ШТЗ бўлган болалар гуруҳи кўрсаткичларидан сезиларли даражада фарқ қилади. Кўриқдан ўтказилган беморларда фон ҳолатнинг омилли таҳлили шуни кўрсатдики, чўзилувчан кечувчи ШТЗ билан оғриган болалар гуруҳида ШТЗ бўлган болаларга нисбатан I–II даражали камқонлик ишончли кўп кузатилди (OR=2,64; RR=1,84; $\chi^2=5,19$; $p<0,01$).

Чўзилувчан кечувчи ШТЗ бўлган болаларда йўлдош ва бошдан кечирилган касалликларнинг омилли таҳлилида ШТЗ бўлган болаларга нисбатан сурункали тонзиллит – 90,2% (OR=4,95; RR=2,81; $\chi^2=19,51$; $p<0,001$), ринит – 45,1% (OR=3,66; RR=1,86; $\chi^2=18,58$; $p<0,001$), эндемик бўқоқ – 33,3% (OR=3,77; RR=1,81; $\chi^2=15,11$; $p<0,001$), юрак-қон томир касалликлари – 40,2% (OR=2,99; RR=1,7; $\chi^2=12,97$; $p<0,001$) ҳолатда учраши аниқланди. Шунингдек, чўзилувчан кечувчи ШТЗ бўлган болалар гуруҳида ўРИ – 99,0% (OR=23,9; RR=12,2; $\chi^2=18,9$; $p<0,001$), бронхит – 79,4% (OR=3,86; RR=2,22; $\chi^2=20,58$; $p<0,001$), зотилжам – 74,5% ҳолатда учраши қайд этилди (OR=3,34; RR=1,99; $\chi^2=17,73$; $p<0,001$), бу ШТЗ бўлган болалар гуруҳи кўрсаткичларидан ишончли фарқ қилади.

Клиник маълумотлар таҳлилида аниқланишича, чўзилувчан кечувчи ШТЗ бўлган болаларнинг ота-оналари томонидан қилинган асосий шикоятлар йўтал – 100%, ҳарсиллаш – 94,1%, тана ҳароратининг кўтарилиши – 81,6%, иштаҳанинг пасайиши – 92,2% ва ланжлик – 97,1% бўлди.

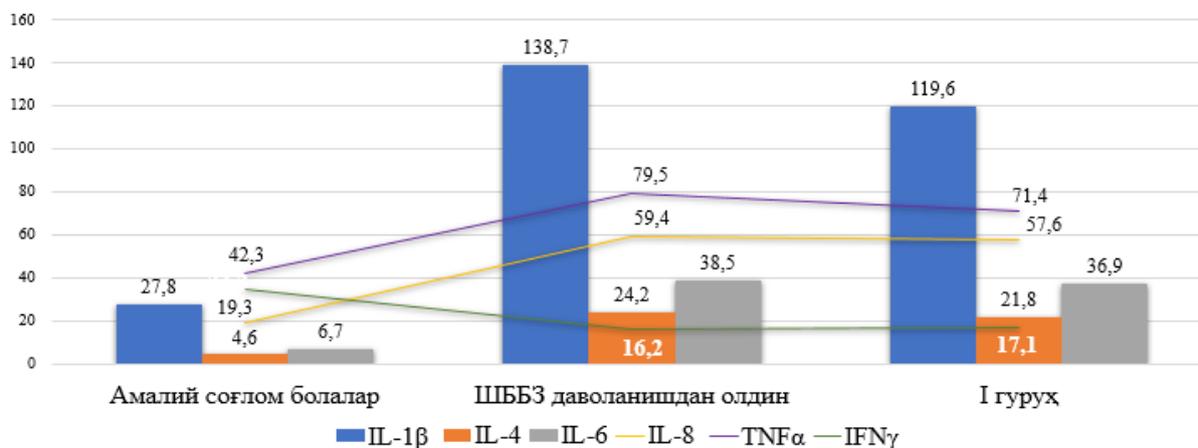
Бактериологик текширишлардан олинган натижалар шуни кўрсатдики, ШТЗ бўлган беморларда *Streptococcus pneumoniae* – 40,8%, *Staphylococcus aureus* – 26,7%, *H. Influenzae* – 16,7%, *Chlamydia pneumonia* – 7,5% ҳолатда ва бошқа кўзғатувчилар касалликнинг асосий кўзғатувчиси бўлиб ҳисобланди. Чўзилувчан кечувчи ШТЗ бўлган болаларда *Staphylococcus aureus* – 41,2%, *M. pneumonia* – 20,6%, *Streptococcus pneumonia* – 15,7%, *H. Influenzae* – 12,7% ҳолатда ва бошқа кўзғатувчилар касалликнинг асосий кўзғатувчилари бўлиб ҳисобланди. ШТЗ бўлган беморларда алоҳида ажратилган *Streptococcus pneumoniae* микроорганизмининг антимикроб препаратларга сезувчанлиги текширилганда III ва IV авлод цефалоспоринлар (79,6% цефотаксимга, 61,2% цефоперазонга, 63,3% цефепимга), клавулан кислотали амоксициллингга – 77,6% ва макролидларга – 61,2% сезувчанликка эгаллиги аниқланди. 38,8% ҳолатда амикацин ва цефтриаксонга резистентлик қайд этилди. Чўзилувчан кечувчи ШТЗ бўлган беморларда алоҳида ажратилган *Streptococcus pneumoniae* микроорганизмининг антимикроб препаратларга сезувчанлиги, асосан, III ва IV авлод цефалоспоринлар (47,6% – цефотаксим, 73,8% – цефоперазон, 78,6% – цефепим) ва карбопенемга бўлди (90,4%). Чўзилувчан кечувчи ШТЗ бўлган беморларда 88,1% ва 83,3% ҳолатда макролидлар ва амикацинга резистентлик аниқланди.

СРО текширувида ўткир яллиғланиш маркерининг энг юқори концентрацияси чўзилувчан кечувчи ШТЗ билан текширилган беморлар гуруҳида қайд этилди, шунингдек, уларнинг норматив маълумотларга нисбатан 13,0 баробар ($p<0,001$), ШТЗ бўлган болалар гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 1,5 баробар ($p<0,01$)дан ортиқ ошганлиги қайд этилди. Кўриқдан ўтказилган беморларда СРО ва ПКТ таҳлилидан олинган натижалар динамикаси унинг ишончсиз камайганлигини кўрсатди ($p>0,05$).

Чўзилувчан кечувчи ШТЗ бўлган беморларда ПКТ кўрсаткичлари таҳлилидан олинган натижалар унинг норматив маълумотларга нисбатан 45,0 баробар ($p < 0,001$), ШТЗ бўлган болалар гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 2,8 баробар ($p < 0,01$) ошганлигини кўрсатди. ПКТ таҳлилидан олинган натижалар динамикаси унинг ишончсиз камайганлигини кўрсатди ($p > 0,05$). Ўткир яллиғланиш СРО ва ПКТ маркерларининг энг юқори концентрацияси чўзилувчан кечувчи ШТЗ бўлган беморлар гуруҳида кузатилди.

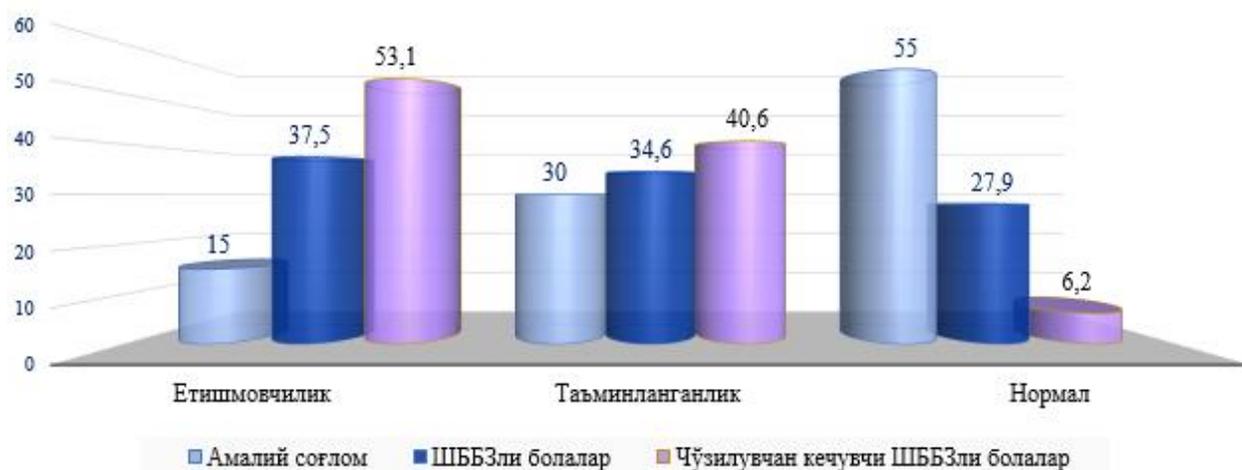
Кўриқдан ўтказилган беморлар қон зардобида яллиғланиш олди ва яллиғланиш цитокинлари даражасининг таҳлили шуни кўрсатдики, чўзилувчан кечувчи ШТЗда ИЛ – 1 β даражаси назорат гуруҳига нисбатан 5,0 баробар ($p < 0,001$), таққослаш (ШТЗ) гуруҳига нисбатан 1,3 баробар ($p < 0,01$) ошган. Чўзилувчан кечувчи ШТЗ билан оғриган беморларда ИЛ – 4 цитокинлари кўрсаткичлари таҳлил қилинганда унинг таққослаш гуруҳига нисбатан жуда яққол 2,1 баробар ($p < 0,01$) ҳамда назорат аҳамиятидан 5,3 баробар ($p < 0,001$) юқорилиги аниқланди. ИЛ – 6 даражаси назорат гуруҳига нисбатан 5,7 баробар ($p < 0,001$), таққослаш гуруҳига нисбатан 1,4 баробар ($p < 0,01$) юқори. Чўзилувчан кечувчи ШТЗда ИЛ – 8 даражаси назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 3,1 баробар ($p < 0,001$), таққослаш гуруҳи (ШТЗ)га нисбатан 1,3 баробар ($p < 0,01$) ошган. Чўзилувчан кечувчи ШТЗ билан оғриган беморларда TNF α даражаси таққослаш гуруҳига нисбатан 1,2 баробар юқори ($p < 0,01$). Чўзилувчан кечувчи ШТЗ билан оғриган болаларда қон зардобидаги IFN γ даражасининг амалий соғлом болалардан олинган кўрсаткичларга нисбатан 2,1 баробар ($p < 0,001$), таққослаш гуруҳига нисбатан 1,3 баробар камайганлиги қайд этилди ($p < 0,01$).

ШТЗ бўлган беморларда цитокинларни текширишдан олинган натижалар базис давода динамикада ИЛ – 1 β , ИЛ – 4, ИЛ – 6, ИЛ – 8 ва TNF α нинг ошган даражалари пасайганлигини кўрсатди (1-расм), бироқ улар бошланғич натижалардан юқорилигича қолди ($> 0,05$). Даволашдан кейин IFN γ маҳсулоти даволашга қадар олинган натижалардан пастлигича қолди ($p > 0,05$).



1-расм. Чўзилувчан кечувчи ШТЗ бўлган болаларда цитокинлар кўрсаткичларининг динамикаси, ($M \pm m$)

Ўтказилган текширишлар давомида олинган маълумотлар таҳлилида қон зардобидаги D витаминининг нормал даражаси ШТЗ бўлган болаларнинг 27,9%и ҳамда назорат гуруҳидаги болаларнинг 55,0% ида аниқланди (2-расм). Қон зардобида D витаминининг етишмовчилиги (25(ОН) Dнинг 30 нг/мл дан камлиги) беморларнинг 34,6% ида ҳамда амалий соғлом болаларнинг атиги 30,0% ида қайд этилди ($p < 0,05$). 25(ОН) D кўрсаткичларидан олинган натижалар шуни кўрсатдики, чўзилувчан кечувчи ШТЗ ҳамда ШТЗ бўлган беморларда D витамини билан таъминланганлик кўрсаткичлари ишончли фарқларга эга бўлди – чўзилувчан кечувчи ШТЗда танқислик кўпроқ, нормал таркиб камроқ учради ($p < 0,001$). D витаминининг танқислиги ва етишмовчилиги даражаси чўзилувчан кечувчи ШТЗ бўлган беморлар гуруҳида ишончли юқори бўлди, ушбу кўрсаткич ШТЗ бўлган беморлар гуруҳида 53,1% ва 37,5% ҳолатда кузатилди ($p < 0,01$).



2-расм. Кўриқдан ўтказилган болаларда D витамини билан таъминланганлик бўйича таҳлилдан олинган натижалар, (%)

Болаларда чўзилувчан кечувчи ШТЗ таҳлилидан олинган маълумотлар асосида айтиш мумкинки, рух (Zn) концентрацияси норматив маълумотларга нисбатан 2,6 баробар ($p < 0,001$), ШТЗ бўлган болалар гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 1,4 баробар ($p < 0,01$) камайган. Чўзилувчан кечувчи ШТЗ бўлган беморларда селен кўрсаткичлари норматив маълумотларга нисбатан 3,0 баробар ($p < 0,001$), ШТЗ бўлган болалар гуруҳига нисбатан 1,6 баробар ($p < 0,01$) камайганлиги қайд этилди. Кўриқдан ўтказилган беморларда Zn ва селен микроэлементи концентрациясини текширишдан олинган натижалар базисли даво таъсири остида динамикада уларнинг ишончсиз кўтарилганлигини кўрсатди, бироқ у бошланғич натижалардан юқориликча қолди ($p > 0,05$).

Цитокинлардан олинган маълумотлар билан СРО, ПКТ, рух, селен, D витамини кўрсаткичлари ўртасидаги ўзаро корреляцион боғлиқлик алоҳида қизиқиш уйғотди. Ушбу тадқиқотни амалга ошириш давомида СРО таркиби ва цитокинларнинг кўрсаткичлари ўртасида чўзилувчан кечувчи ШТЗ бўлган беморларда корреляцион алоқа мавжудлиги аниқланди. Хусусан, ШТЗ

бўлган болалар билан таққосланганда ($r=+0,414-0,434$; $p<0,01$) СРО ва IL – 1 β ($r=+0,577$; $p<0,001$), СРО ва IL – 4 ($r=+0,709$; $p<0,001$), СРО ва IL – 8 ($r=+0,508$; $p<0,001$) ўртасида анча ишончли ижобий алоқа мавжуд. Шунингдек, чўзилувчан кечувчи ШТЗ бўлган беморларда ПКТ ва IL – 1 β ($r=+0,772$; $p<0,001$), ПКТ ва IL – 4 ($r=+0,493$; $p<0,01$), ПКТ ва IL – 8 ($r=+0,526$; $p<0,01$) даражалари ўртасида ШТЗ бўлган болаларга нисбатан ($r=+0,46-0,484$; $p<0,01$) анча аҳамиятли ижобий ишончли алоқа мавжудлиги аниқланди. Чўзилувчан кечувчи ШТЗ бўлган беморлар гуруҳида Zn ва IL – 1 β ($r=+0,434$; $p<0,01$), Zn ва IL – 8 ($r=+0,716$; $p<0,001$) таркиби ўртасида ишончли ижобий корреляция, шунингдек, Zn ва IL – 6 ($r=-0,642$; $p<0,001$), Zn ва IFN γ ($r=-0,656$; $p<0,001$) кўрсаткичлари ўртасида ШТЗ бўлган болалардан олинган кўрсаткичларга нисбатан ($r=-0,423-0,492$; $p<0,01$) тескари корреляцион алоқа мавжудлиги қайд этилди. Шу билан бирга селен ва IL – 4 кўрсаткичлари ўртасида чўзилувчан кечувчи ШТЗ бўлган болаларда ($r=+0,638$; $p<0,001$) ШТЗ бўлган беморларга нисбатан ($p>0,05$) ишончли ижобий корреляция мавжудлиги аниқланди. Чўзилувчан кечувчи ШТЗ бўлган беморлар гуруҳида D витамини ва TNF α ($r=+0,561$; $p<0,001$), D витамини ва IFN γ ($r=+0,598$; $p<0,001$) таркиби ўртасида ШТЗ бўлган беморларга нисбатан ($r=0,307-0,332$; $p<0,05$) ишончли ижобий корреляция кузатилди.

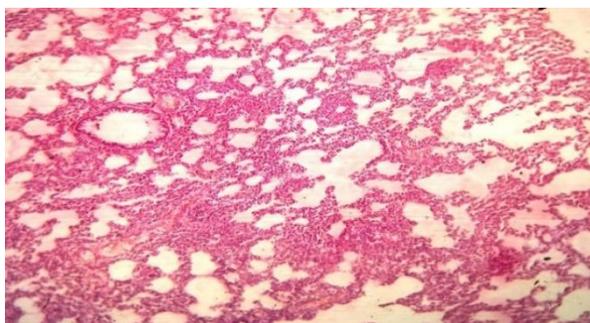
Дискриминант таҳлил усули ёрдамида мактабгача ёшдаги болаларда шифохонадан ташқари зотилжамнинг чўзилувчан кечиши ривожланиш хавфини башорат қилиш учун математик модел олинди (математик моделнинг сезгирлиги 57,8% ва ўзига хослик 91,6%). Тўғри таснифланган қийматларнинг умумий улуши 80,4% ни ташкил этди.

Ушбу бобда тақдим этилган натижаларни умумлаштирган ҳолда хулоса қилиш мумкинки, болаларда чўзилувчан кечувчи ШТЗ касалликнинг нохуш кечишига ёрдам берувчи салбий пери- ва интранатал даврлар, оғирлашган преморбид фон, ёндош ва бошдан кечирилган касалликлар фониди ривожланади. Яллиғланиш биомаркерлари концентрациясини бошқа клиник-лаборатор параметрлар билан биргаликда комплекс баҳолаш ўпкадаги яллиғланиш жараёнларини мониторинг қилишда фойдали бўлиши ҳамда касалликнинг дифференциал-диагностик мезони бўлиши мумкин. Ушбу патологиянинг ўтказилган базис давоси ўрганилган параметрлар нормаллашувига олиб келмайди, улар даволангандан кейин ҳам сақланиб қолади, бу касалликнинг чўзилувчан кечиши учун мойилликнинг асоси бўлиши мумкин. Математик модел ёрдамида, бемор биринчи марта педиатр-пульмонологга ташриф буюрганида, клиник, лаборатор ва функционал белгиларнинг комбинациясига асосланиб, болаларда шифохонадан ташқари зотилжамни чўзилувчан кечиши ривожланиши учун хавф гуруҳларини олдиндан аниқлаш ва аниқланган ўзгаришларни кейинги кузатиш ва даволаш учун энг самарали тактикани ўз вақтида танлаш, янада жиддийроқ асоратларни шаклланишига йўл қўймаслик мумкин. Бу шифохонадан ташқари зотилжамнинг чўзилувчан кечишини баҳолашни индивидуаллаштириш имконини берди ва терапияни коррекциялашга муҳтож бўлган алоҳида ажратилган бемор болалар гуруҳига дифференциаллашган ёндашув учун асос бўлди.

Диссертациянинг «**Антибиотиклар қабул қилинишини оптималлаштириш имкониятларини экспериментал текшириш**» деб номланган тўртинчи бобида каламушларда экспериментал зотилжам ҳолатига антибактериал терапиянинг таъсири ҳамда ўпкани гистологик текширишдан олинган натижалар тақдим этилган. Кенг қўлланилувчи антибиотиклар аминопенициллинлар, II ва III авлод цефалоспоринлар, III авлод химояланган цефалоспоринлар самарадорлигини баҳолаш учун зотсиз ёш каламушларда зотилжам модели билан тажрибалар ўтказилган. Даволаш ишлари 8 кун давомида олиб борилди, ҳайвонларнинг умумий ҳолатини баҳолаш учун бутун тажриба давомида кузатиш ва тарозида тортиш ишлари амалга оширилди.

Тажрибалардан олинган маълумотлар шуни кўрсатдики, I-назорат гуруҳида интакт ҳайвонларда – каламушларда барқарор ҳолат қайд этилди. Каламушларнинг ташқи кўриниши ўзгармади. 3-суткада интакт каламушлар ампутациясидан кейин ўпканинг гистологик кесмаларида альвеолалар эпителийси ҳамда гиперплазияли, шунингдек, лимфасимон ва эпителийсимон ҳужайрали участкалар бўлган бронхлар микроскопик аниқланди. Каламушларнинг 2 та назорат гуруҳига *Staphylococcus aureus* штамлари киритилганда 1–3-кунга бориб ҳайвонларнинг тана ҳарорати 38–39°C га етди, тиришишлар пайдо бўлди, 4-кундан бошлаб ва охири кунгача кўзларда яра-чақалар қайд этилди, тана ҳарорати 39-40°C гача кўтарилди, кўп суюқлик ича бошлашди, юнглари мўртлашиб қолди, ҳайвонлар вазнларини йўқотиб, ҳалок бўла бошлашди, ўпка ампутациясида шаффофлик қайд этилди. Ўпкаларнинг гистологик кесмаларида интакт каламушларда бронхлар ва бронхиолалар атрофидаги қон ташувчи томирлар қонга тўлалиги микроскопик қайд этилди. Бронхлар эпителийсининг гиперплазияси ва лимфоцитар инфильтрация аниқланди.

Каламушларнинг 3 (а, б, в) гуруҳини кузатилганда *Staphylococcus aureus* + 25, 30 ва 36°C аминопенициллинлар киритилган I-гуруҳдаги ҳайвонларда 1–3-кунларда тана ҳарорати 38–39°C дан ортиқ бўлди, тиришиш хуружлари қайд этилди, кўп суюқлик истеъмол қила бошлашди, ич кетиши, ичак ва ошқозонда газ, кўзларида шиллик қайд этилди. Гистологик кесмаларда ёш каламушларда бронхлар ва бронхиолалар йиртилган ҳамда некрозланган ҳолатда микроскопик қайд этилди (3-расм).



3-расм. 3а гуруҳидаги ҳайвонларда ўпкаларнинг гистологик манзараси



4-расм. 4а гуруҳидаги ҳайвонларда ўпкаларнинг гистологик манзараси

Қон ташувчи томирлар токсик яллиғланиш ва лимфоцитар инфильтрация участкалари билан қонга тўлган. Алоҳида жойларда кўплаб ривожланган фиброзлар, бронхлар эпителийси гиперплазияланганлиги қайд этилди. Бронхлар ва бронхиолалар атрофидаги қон ташувчи томирлар яллиғланиш, антропокоз участкали альвеолалар аро шишлар билан қонга тўла. 4–5-кунга бориб 3б ва 3в гуруҳларида ҳайвонларнинг аҳволи ўртача оғирлигича қолди, ўпка ампутациясида токсик яллиғланиш ва лимфоцитар инфильтрация участкалари микроскопик қайд этилди. Алоҳида жойларда кўплаб ривожланган фиброзлар, бронхлар эпителийси гиперплазияланганлиги кузатилди. Бронхлар ва бронхиолалар атрофидаги қон ташувчи томирлар яллиғланиш, антропокоз участкали альвеолалар аро шишлар билан қонга тўла, юрак ўлчамлари катталашган, мушаклар соҳасида – инъекциядан кейинги яра.

4 (а, б, в) гуруҳлар *Staphylococcus aureus* штамми томонидан чақирилган зотилжам учун II ва III авлод цефалоспоринлари қабул қилишди ва уларда тана ҳарорати 25°C бўлди. Ҳайвонларнинг бутун кузатуви даврида 1–3-кунларда ҳайвонларнинг тана ҳарорати 38–39°C бўлди, тиришишлар бўлди, ёш каламушлар кўп суюқлик ича бошлашди, ич кетиши кузатилди, ичак ва ошқозонда газ, кўзларида шиллик қайд этилди, 4–7-кунларда ҳайвонларнинг тана ҳарорати 38°C бўлди. Гистологик кесмаларда ёш каламушларда бронхлар ва бронхиолалар йиртилган ҳамда некрозланган ҳолатда микроскопик қайд этилди (4-расм).

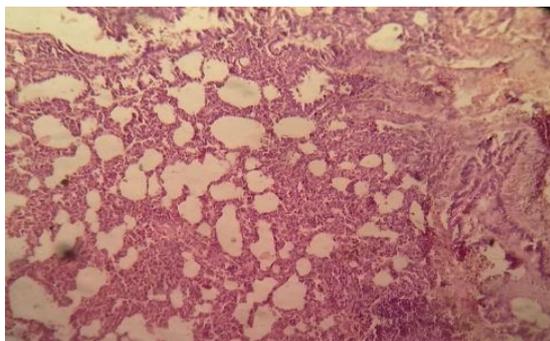
Қон ташувчи томирлар лимфоцитар инфильтрацияли токсик яллиғланиш участкалари билан қонга тўла ҳамда бронхларнинг эпителийси гиперплазияланган. Алоҳида альвеолаларда эксудатсимон суюқлик аниқланди. 4б (30°C) ва 4в гуруҳларида (36°C) ҳайвонлар ҳолати ўртача оғирлигича қолди, ҳайвонларнинг тана ҳарорати 37,5–38,0°C бўлди, 6–8-кунларга бориб ҳайвонларнинг тана ҳарорати –37–37,5°C ни ташкил этди, уларнинг иштаҳалари пасайган, ёш каламушлар кўп суюқлик истеъмол қила бошлашди, уларда ич кетиши кузатилди. Бронхлар ва бронхиолалар атрофидаги қон ташувчи томирлар яллиғланиш, антропокоз участкали альвеолалар аро шишлар ва эмфизема билан қонга тўла.

5 (а, б, в) гуруҳлар *Staphylococcus aureus* штамми томонидан чақирилган зотилжам учун ҳимояланган III авлод цефалоспоринларини қабул қилишди, уларнинг тана ҳарорати 25°C бўлди. Ҳайвонларнинг бутун кузатуви даврида 1–3-кунларда ҳайвонларнинг тана ҳарорати 39–40°C бўлди, тиришишлар кузатилди, ичак ва ошқозонда газ, кўзларида шиллик қайд этилди, 4–7-кунларда ҳайвонларнинг тана ҳарорати 37°C бўлди. Гистологик кесмаларда ёш каламушларда бронхлар ва бронхиолалар йиртилган ҳамда некрозланган ҳолатда микроскопик қайд этилди. Қон ташувчи томирлар лимфоцитар инфильтрацияли токсик яллиғланиш участкалари билан қонга тўлган. 5б (тана ҳарорати ҳолати 30°C бўлган) ва 5в (тана ҳарорати ҳолати 36°C бўлган) гуруҳларда ҳайвонларнинг бутун кузатуви даврида назорат гуруҳи билан таққосланганда ҳайвонларнинг хулқ-атвори ва ташқи кўринишида бирон-бир патологик оғишлар аниқланмади. Интоксикация симптомлари бўлмади,

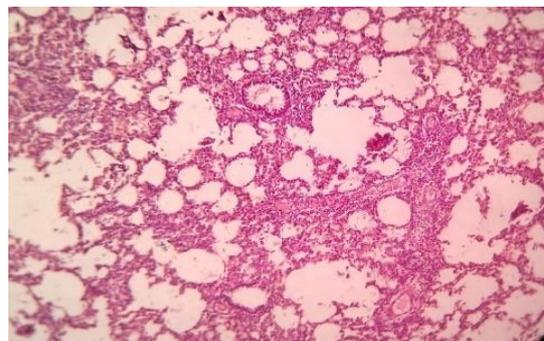
хайвонлар фаол, ҳаракатчан бўлишди, хулқ-атворларига хос реакциялар қайд этилмади. Ҳайвонлар ўлими кузатилмади. Тана вазни ўзгариши динамикаси ижобий бўлди. Бундан ташқари препарат тажриба остидаги ҳайвонларнинг ўпкаларига салбий таъсир кўрсатмади. 3–7-кунларга бориб тана ҳарорати 36°C га пасайди, аҳволлари барқарорлашди.

Гистологик кесмаларда каламушларда бронхлар эпителийси гиперплазияланганлиги микроскопик қайд этилди. Алоҳида жойларда заиф ривожланган фиброз, айрим альвеолаларда эса эксудатсимон суюқлик аниқланди. Бронхлар эпителийсининг гиперплазияси кузатилди (5-расм).

Ушбу бобда тақдим этилган тадқиқот натижаларини умумлаштирган ҳолда қуйидагича хулоса қилиш мумкин: юқорида келтирилган олинган ҳамда тавсифланган тажрибавий маълумотлар 30°C, 36,0°C гача ҳароратда иситилган антибиотикларнинг киритилиши экспериментал зотилжам намоеън бўлишини самарали бартараф этишини кўрсатди – ҳайвонларнинг аҳволи барқарорлашди, тана ҳарорати 37–37,5°C гача пасайди, 6–8-кунларга бориб ҳайвонларнинг тана ҳарорати 36,6–37°C бўлди, иштаҳалари нормаллашди.



А



В

5-расм. 5-гурӯҳдаги ҳайвонларда ўпкаларнинг гистологик манзараси

Ёш каламушларда 30°C гача иситилган антибиотиклар киритилган ўпканинг гистологик манзараси баҳоланганда 25° гача иситилган антибиотикларни қабул қилган гуруҳга нисбатан яллиғланиш жараёнига жуда самарали таъсир кўрсатиши аниқланди. 36°C гача иситилган антибиотикларнинг қўлланиши яллиғланиш жараёнига анча самарали таъсир кўрсатади ва мос ҳолда 30°C гача иситилган антибиотикларни қабул қилган гуруҳга нисбатан жуда яхши терапевтик самара беради. *In vitro* шароитида олиб борилган тажрибалардан олинган натижалар асосида аниқландики, 36°C ҳароратгача иситилган антибиотиклар максимал даражадаги антибактериал фаолликка эга бўлган.

Диссертациянинг «Кўрикдан ўтказилган беморларда комплекс даволаш чораларининг самарадорлиги» деб номланган бешинчи бобида кўрикдан ўтказилган беморларда комплекс даволаш чораларининг самарадорлиги кўрсатилган, дифференциаллашган даволашда клиник-лаборатор маълумотлар тавсифланган. ШТЗ бўлган беморларда дифференциаллашган даволашнинг клиник самарадорлиги натижалари II

гуруҳда ўртача 44,7% болада даволаш бошлангандан кейинги 6-суткага бориб ҳарсиллаш камайди, III гуруҳда эса I гуруҳга нисбатан 2,8% гача камайди. III гуруҳда яхшиланиш (интоксикациянинг йўқлиги) болаларнинг 14,3% ида қайд этилди, бу кўрсаткич I гуруҳга нисбатан 6,3 баробар катта. II гуруҳда эса 7-кунга бориб интоксикация болаларнинг 60,5% ида йўқолди, I гуруҳдаги болаларда эса бу фақат 10-кунга бориб қайд этилди. III гуруҳда эса болаларнинг 94,3% ида, II гуруҳдаги беморларнинг эса 60,5% ида, комплекс даволанган I гуруҳдаги болаларнинг 46,8% ида тана ҳарорати нормаллашди, 3–4-суткага бориб эса III гуруҳдаги болаларнинг 80% ида иштаҳа яхшиланди, ушбу муддатда иштаҳанинг яхшиланиши II гуруҳда атиги 44,7% ҳолатда кузатилди, бу пайтда ушбу кўрсаткич I гуруҳда 29,8% ни ташкил этди.

Физикал маълумотлар ҳам жуда яққол ижобий динамикага эга бўлди. Дифференциаллашган даво қўлланганидан кейин катарал ходисалар бартараф этилди, нам хириллашлар камайди.

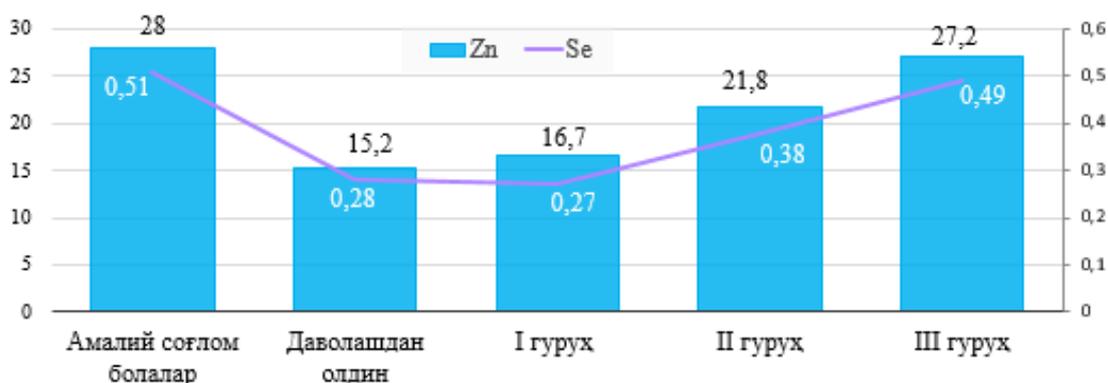
Дифференциаллашган давонинг ШТЗ бўлган ҳар иккала гуруҳдаги болаларда СРО ва ПКТ таркибига таъсирини текширишдан олинган натижалар даволашдан кейин унинг 10-суткага бориб пасайганлигини кўрсатди, кўрсаткичларнинг жуда сезиларли динамикаси II ва III гуруҳларда даволашдан кейин кузатилди, I гуруҳга нисбатан СРО кўрсаткичларининг ишончли камаганлиги қайд этилди ($p < 0,01$ ва $p < 0,01$). СРО маълумотларининг аҳамиятини таққослашда қуйидаги хусусиятлар аниқланди: унинг даражаси III гуруҳдаги болаларда I гуруҳга нисбатан 3,6 баробар ҳамда II гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 2,6 баробар жуда ишончли камайганлигини кўрсатди. II ва III гуруҳ болаларида маълумотлар таҳлилидан олинган натижалар ПКТнинг I гуруҳ кўрсаткичларига нисбатанишончли пасайганлигини кўрсатди ($p < 0,01$). ПКТ кўрсаткичларини таққослашда қуйидаги хусусиятлар аниқланди: III гуруҳдаги болаларда унинг даражаси I гуруҳга нисбатан 3,9 баробар ҳамда II гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 2,0 баробар жуда ишончли пасайганлигини кўрсатди.

Ўтказилган даводан кейин II ва III гуруҳдаги болаларда цитокинлар томонидан ушбу параметрларнинг аҳамиятли даражада барқарорлашганидан далолат берувчи қатор кўрсаткичлар аниқланди. II ва III гуруҳдаги болаларда $IL - 1\beta$ даражаси даволангунга қадар олинган кўрсаткичларга нисбатан даволашдан кейин ишончли пасайди ($p < 0,01$), бу пайтда I гуруҳда ушбу кўрсаткичлар ишончли фарққа эга бўлмади ($p > 0,05$). $IL - 1\beta$ кўрсаткичлари ҳар иккала гуруҳда ҳам I гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан ишончли фарқларга эга бўлди ($p < 0,01$). Бу пайтда II гуруҳда $IL - 4$ ва $IL - 6$ даражаси 1,5 ва 1,4 баробар ишончли пасайди ($p < 0,01$). III гуруҳдаги болаларда $IL - 4$ ва $IL - 6$ даражаси мос ҳолда 2,2 ва 2,6 баробар ишончли пасайди ($p < 0,01$). $IL - 8$ концентрацияси таҳлил қилинганда ринотин қабул қилган ШТЗ бўлган III гуруҳдаги болаларда жуда яққол ижобий силжишлар аниқланди. $IL - 8$ даражаси III гуруҳдаги болаларда I гуруҳдан олинган маълумотлар билан таққосланганда 2,3 баробар ишончли пасайганлиги қайд этилди ($p < 0,01$). Дифференциаллашган даволаш натижасида ШТЗ билан оғриган II гуруҳдаги беморларда $IL - 8$ даражаси ишончли пасайди ва бу I гуруҳ маълумотлари

билан солиштирилганда 1,4 баробарни ташкил этди ($p < 0,01$). Даволашнинг қўлланиши фонида III гуруҳда TNF α даражаси I ва II гуруҳларнинг қон зардобиди 1,5 ва 1,3 баробар паст ($p < 0,01$ ва $p < 0,01$) ҳамда амалий соғлом болаларга нисбатан 1,0 баробар юқори бўлди. III гуруҳда I гуруҳга нисбатан IFN γ даражаси 1,7 баробар юқори ($p < 0,01$). II гуруҳдаги болаларда IFN γ даражаси I гуруҳга нисбатан 1,3 баробар юқори ($p < 0,05$).

ШТЗ бўлган беморларда D витамини кўрсаткичлари динамикаси даво олгандан кейин 3 ой ўтгач текширилганда III гуруҳдаги болаларда D витамини таркибининг 1,3 баробар ишончли ошганлиги ($p < 0,01$) ҳамда амалий соғлом болалардан олинган кўрсаткичларга яқинлашиб қолганлигини кўрсатди. II гуруҳдаги болаларда D витамини даражаси I гуруҳга нисбатан 1,1 баробар катталашган ($p < 0,05$).

Анъанавий даволаш комплексида ринотин қўлланилиши натижасида III гуруҳдаги ШТЗ бўлган болаларда (6-расм) қондаги рух микроэлементи концентрацияси 3 ойдан кейин I гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 1,6 баробар статистик жиҳатдан жуда аҳамиятли даражада катталашганлиги аниқланди ($p < 0,01$).



6-расм. ШТЗ бўлган беморларда ўрганилган микроэлементлар динамикаси, (M \pm m)

III гуруҳда 3 ойдан кейин қонда селен микроэлементи концентрациясининг I ва II гуруҳлари кўрсаткичларига нисбатан 1,8 ва 1,3 баробар статистик жиҳатдан аҳамиятли даражада кўтарилганлиги қайд этилди ($p < 0,01$).

Чўзилувчан кечувчи ШТЗ билан оғриган беморлар гуруҳида дифференциаллашган даволаш таҳлилидан олинган натижалар II гуруҳда даволаш бошлангандан 6-суткага бориб ҳарсиллаш болаларнинг 50% ида камайди, III гуруҳда эса ушбу кўрсаткич I гуруҳга нисбатан 5,9% пасайди. III гуруҳда болаларнинг 11,8% ида яхшиланиш қайд этилди ва бу I гуруҳга нисбатан 7,4 баробар кўп. II гуруҳда 7-кунга бориб интоксикация болаларнинг 58,3% ида йўқолди, бундай ҳолат I гуруҳда 10-суткага бориб қайд этилди. II гуруҳда эса 7-кунга бориб йўқолди, I гуруҳда бу 10 суткадан кейингина кузатилди. III гуруҳда тана ҳарорати 91,2% болада нормаллашди, II гуруҳдаги беморларда бундай кўрсаткич – 61,1%, I гуруҳда – 43,7% ни

ташкил этди. Дифференциаллашган даволаш қабул қилинганидан кейин 3–4-суткага бориб III гуруҳда иштаҳанинг яхшиланиши 73,5% болада қайд этилди, ушбу муддатда иштаҳанинг яхшиланиши II гуруҳда – 44,4% ҳамда I гуруҳда – атиги 25,0% ни ташкил этди. Физикал маълумотлар ҳам бирмунча яққол ижобий динамикага эга бўлди. Дифференциацияланган терапия қўлланганидан кейин катарал ҳолатлар бартараф этилди, нам хириллашлар камайди.

Чўзилувчан кечувчи ШТЗ билан оғриган болаларда даволашнинг СРО ва ПКТ таркибига таъсирини текширишдан олинган натижалар ҳар иккала гуруҳда ҳам унинг 10-суткага бориб пасайганлигини кўрсатди, даволашдан кейин анча аҳамиятга молик кўрсаткичлар динамикаси II ва III гуруҳларда аниқланди, СРО кўрсаткичларининг I гуруҳга нисбатан ишончли пасайганлиги қайд этилди ($p < 0,01$ ва $p < 0,01$). III гуруҳда СРО кўрсаткичларидан олинган маълумотлар таққосланганда ушбу кўрсаткич даражасининг III гуруҳдаги болаларда I гуруҳга нисбатан 5,8 баробар ҳамда II гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 3,4 баробар ишончли пасайганлигини кўрсатди. II ва III гуруҳларда ПКТ кўрсаткичларининг таҳлилидан олинган натижалар унинг I гуруҳдан олинган кўрсаткичларга нисбатан ишончли пасайганлигини кўрсатди ($p < 0,01$ ва $p < 0,001$). III гуруҳ болаларда ПКТ кўрсаткичлари даражасининг I гуруҳга нисбатан 7,2 баробар ҳамда II гуруҳ кўрсаткичлари билан таққосланганда 4,4 баробар пасайганлиги қайд этилди.

Чўзилувчан кечувчи ШТЗ билан оғриган болаларда дифференциаллашган даволаш қўлланганидан кейин II ва III гуруҳларда цитокинлар томонидан ушбу параметрларнинг жуда аҳамиятли даражада барқарорлашганлигидан далолат берувчи қатор кўрсаткичлар аниқланди. II ва III гуруҳларда даволангунга қадар олинган кўрсаткичларга нисбатан $IL - 1\beta$ даражаси даволашдан кейин ишончли пасайди ($p < 0,01$), бу пайтда I гуруҳда ушбу кўрсаткичлар ишончли фарқларга эга бўлмади ($p > 0,05$).

Ҳар иккала гуруҳда ҳам $IL - 1\beta$ кўрсаткичлари I гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан ишончли фарқларга эга бўлди ($p < 0,01$). II гуруҳда $IL - 4$ ва $IL - 6$ даражалари 1,3 ва 1,4 баробар ишончли пасайди ($p < 0,01$). III гуруҳдаги болаларда $IL - 4$ ва $IL - 6$ даражаси мос ҳолда 2,8 ва 3,0 баробар ишончли камайди ($p < 0,01$). III гуруҳдаги болаларда $IL - 8$ даражаси I гуруҳдан олинган кўрсаткичларга нисбатан 2,6 баробар ишончли пасайди ($p < 0,01$). $IL - 8$ даражаси ҳам пасайди ва бу кўрсаткич I гуруҳга нисбатан 1,6 баробар пастроқ бўлди ($p < 0,01$). Дифференциаллашган даволашни қўллаш фонида III гуруҳда $TNF\alpha$ даражаси қон зардобиди I ва II гуруҳларга нисбатан 1,6 ва 1,3 баробар паст ($p < 0,01$ ва $p < 0,01$) ҳамда амалий соғлом болаларга нисбатан 1,0 баробар юқори бўлди. III гуруҳда $IFN\gamma$ даражаси I гуруҳга нисбатан 1,9 баробар юқори ($p < 0,01$). II гуруҳдаги болаларда $IFN\gamma$ даражаси I гуруҳга нисбатан 1,3 баробар юқори ($p < 0,05$).

Шунингдек, чўзилувчан кечувчи ШТЗ билан оғриган болаларда D витамини кўрсаткичлари динамикаси ҳам дифференциаллашган даволаш қўлланганидан 3 ой ўтиб олинган маълумотлар алоҳида қизиқиш уйғотади (7-расм).

Чўзилувчан кечувчи ШТЗ билан оғриган III гуруҳдаги болаларда D витамини кўрсаткичларининг I гуруҳга нисбатан 1,6 баробар ишончли ошганлиги ҳамда амалий соғлом болалардан олинган кўрсаткичларга яқинлашиб қолганлиги қайд этилди. II гуруҳдаги болаларда D витамини даражаси I гуруҳга нисбатан 1,2 баробар ишончли юқори ($p < 0,01$).

Чўзилувчан кечувчи ШТЗ билан оғриган III гуруҳдаги болаларда анъанавий даволаш фонида холекальциферол ва полиоксидонийни қўлланиши натижасида 3 ойдан кейин қонда рух микроэлементи концентрациясининг статистик жиҳатдан жуда аҳамиятли даражада I гуруҳга нисбатан 2,1 баробар кўтарилганлиги аниқланди ($p < 0,01$).



7-расм. Чўзилувчан кечувчи ШТЗ билан оғриган болалар қон зардобида D витамини кўрсаткичларининг динамикаси, ($M \pm m$)

III гуруҳда 3 ойдан кейин қонда селен миқдорининг I ва II гуруҳларга нисбатан 2,5 ва 1,5 баробар статистик аҳамиятли ошиши кузатилди ($p < 0,01$).

Чўзилувчан кечувчи ШТЗ билан оғриган болаларни дифференциаллашган даволаш қўлланилганидан 12 ойдан сўнг узоқ муддатли натижалар шуни кўрсатдики ЎРИ ва уларнинг асоратлари даражаси асосий базис даво олган беморлар гуруҳига нисбатан сезиларли даражада камайган. Дифференциаллашган даволаш схемасидан фойдаланилганда, иккинчи ва учинчи гуруҳлардаги вакилларида ЎРИ ва уларнинг асоратларини учраш даражаси I гуруҳга нисбатан камайган. III гуруҳ беморларида ўткир бронхит ва зотилжам ҳеч қандай ҳолатда қайд этилмаган.

Ушбу бобда тақдим этилган тадқиқот натижаларини умумлаштирган ҳолда қуйидагича хулоса қилиш мумкин: ишлаб чиқилган ва соғлиқни сақлаш амалиётига таклиф этилган холекальциферол ва полиоксидонийни қўллашни ўз ичига олган чўзилувчан кечувчи шифохонадан ташқари зотилжам бўлган беморларда даволашнинг индивидуаллаштирилган усуллари, шунингдек, чўзилувчан кечувчининг олдини олиш учун таркибида иммунитетни коррекцияловчи рух ва селен сақловчи препаратларни қўллаш

Ўзининг клиник ва лаборатор самарадорликга эгаллигини кўрсатди (С-реактив оксил, прокальцитонин ҳамда IL – 1 β , IL – 4, IL – 6, IL – 8, TNF α цитокинлари даражасининг пасайиши, IFN γ ошиши, Zn, Se ва D витаминининг кўтарилиши), бу, ўз навбатида, даволашни рационал коррекциялашга ёрдам берди.

ХУЛОСА

«Болаларда шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжамни чўзилувчан кечишининг олдини олишга ва даволашга комплекс ёндашув (клиник-экспериментал тадқиқот)» мавзусидаги фан доктори (DSc) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Шифохонадан ташқари зотилжам бўлган болаларнинг умумий миқдоридан чўзилувчан кечувчи шифохонадан ташқари зотилжамнинг учраш даражаси 11,3% ни ташкил этади. Ретроспектив таҳлиллар асосида шифохонадан ташқари зотилжамнинг гипердиагностикаси – 31,3%, антибиотикларни асоссиз қўлланиши – 34,1% ҳолатда аниқланди. Перинатал омиллар (I–II даражали камқонлик – 95,1%, ҳомиладорлик даврида онанинг касал бўлиши, жумладан, ЎРИ – 87,3%; OR=3,42–10,73), оғирлашган преморбид фон (I–II даражали камқонлик – 92,2%, ППНС – 63,7%; OR=3,87–4,64), ёндош ҳамда бошдан кечирган касалликлар (ЛОР аъзолари касалликлари – 90,2%, ЎРИ – 99,0%, бронхит – 79,4%, зотилжам – 74,5%; OR=3,34–23,9; RR, OR>1; p<0,001) болаларда чўзилувчан кечувчи шифохонадан ташқари зотилжам ривожланиши эҳтимолини оширувчи хавф омиллари ҳисобланади.

2. Микробиологик текширишларда чўзилувчан кечувчи шифохонадан ташқари зотилжам бўлган болаларда *Staphylococcus aureus* – 41,2% ҳолатда, шифохонадан ташқари зотилжам билан оғриган болаларда *Streptococcus pneumoniae* – 40,8% ҳолатда етакчи кўзгатувчи ҳисобланади. Чўзилувчан кечувчи шифохонадан ташқари зотилжам асосий кўзгатувчиларининг макролидлар ва аминогликозидларга антибиотикорезистентлиги (88,1% ва 83,3%), шунингдек, III ва IV авлод цефалоспоринлар, карбопенемга юқори сезувчанлиги (90,4%, 78,6%, 73,8%) қайд қилинган.

3. Чўзилувчан кечувчи шифохонадан ташқари зотилжам бўлган болаларда яллиғланиш маркерлари ҳисобланувчи С-реактив оксил ва прокальцитонин миқдорининг аҳамиятли даражада ошиши қайд этилди (СРО 13,0 баробаргача ва ПКТ 45,0 баробаргача; p<0,001). Шунингдек, цитокинлар (IL – 1 β , IL – 4, IL – 6, IL – 8, TNF α) фаоллашуви, IFN γ концентрациясининг пасайиши билан ифодаланувчи цитокинлар хусусиятлари касалликни чўзилувчан кечишининг кўшимча диагностик ва прогностик мезони ҳисобланади.

4. Чўзилувчан кечувчи шифохонадан ташқари зотилжам билан оғриган болаларнинг қон зардобида D витамини (25(OH)D) танқислиги (53,1%), етишмовчилиги (40,6%) аниқланди, шунингдек, рух ва селен

микроэлементларининг концентрацияси ҳам таққослаш гуруҳига нисбатан 2,6 ва 3,0 баробар камайганлиги ($p < 0,001$) ва бу, ўз навбатида, касалликнинг салбий омили бўлиб хизмат қилиши қайд этилди.

5. С-реактив оксил ва цитокинлар ($r = +0,577 - 0,709$; $p < 0,001$), ПКТ ва цитокинлар ($r = +0,493 - 0,772$; p 0,01 дан $< 0,001$ гача), рух ва цитокинлар ($r = +0,434 - 0,716$; p 0,01 дан $< 0,001$ гача), селен ва цитокинлар ($r = +0,455 - 0,638$; p 0,01 дан $< 0,001$ гача), D витамини ва цитокинлар ($r = +0,493 - 0,772$; p 0,01 дан $< 0,001$ гача) кўрсаткичлари ўртасида ўзаро ижобий корреляцион алоқа мавжудлиги аниқланди.

6. Ёш каламушларда экспериментал зотилжам моделидан олинган натижалар асосида $36,0^{\circ}\text{C}$ гача ҳароратда иситилган антибиотикларнинг максимал даражадаги антибактериал фаоллиги асосланди. Ўпкаларнинг гистологик манзараси $36,0^{\circ}\text{C}$ гача иситилган антибиотикларнинг қўлланилиши яллиғланиш жараёнига жуда самарали таъсир кўрсатишини ҳамда яллиғланиш ўчоқлари кам ўзгаришларга эга бўлган $25,0^{\circ}\text{C} - 30,0^{\circ}\text{C}$ иситилган антибиотиклар қўлланган гуруҳ билан таққосланганда мос ҳолда яхши терапевтик самара беришини кўрсатди. Ўтказилган экспериментал тажрибалардан олинган маълумотлар ҳарорат ҳолати 36°C бўлган антибиотиклардан фойдаланган ҳолда чўзилувчан кечувчи шифохонадан ташқари зотилжам билан оғриган беморларни даволашнинг дифференциаллашган схемасини ишлаб чиқиш имконини берди.

7. Ишлаб чиқилган ва таклиф этилган чўзилувчан кечувчи шифохонадан ташқари зотилжамни олдини олишга ринотин (бета-глюкан, рух, селен, С, Е витаминлари)ни, чўзилувчан кечувчи шифохонадан ташқари зотилжам бўлган беморларни даволашда холекальциферол ва полиоксидонийни ўз ичига олган ишлаб чиқилган персоналлаштирилган ёндашувларни қўлланилиши клиник ва лаборатор (С-реактив оксил, прокальцитонин ва $\text{IL} - 1\beta$, $\text{IL} - 4$, $\text{IL} - 6$, $\text{IL} - 8$, $\text{TNF} - \alpha$ цитокинлари даражасини пасайтириш, $\text{IFN}\gamma$ даражасини ошириш, қонда D витаминини кўпайтириш) самарадорликни кўрсатди ва даволашни оптималлаштиришга хисса қўшган.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ
ПЕДИАТРИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

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

ТАДЖИХАНОВА ДОНО ПУЛАТОВНА

**КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
ДЕТЕЙ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ ЗАТЯЖНОГО
ТЕЧЕНИЯ (КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

14.00.09 – Педиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА НАУК (DSc) ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2023

Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за №B2020.4. DSc/Tib487

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

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

Научный консультант:

Шамсиев Фуркат Мухитдинович
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Алиев Ахмаджон Лутфуллаевич
доктор медицинских наук, доцент

Камалов Зайнитдин Сайфутдинович
доктор медицинских наук, профессор

Хаджиметов Абдугофур Ахатович
доктор биологических наук, профессор

Ведущая организация:

Ташкентская медицинская академия

Защита диссертации состоится « _____ » _____ 2023г. в _____ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте (Адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, дом 223. Тел./факс: (+99871) 262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz).

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

Автореферат диссертации разослан « _____ » _____ 2023 года.

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

А.В. Алимов

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

Т.А. Набиев

Ученый секретарь Научного совета по присуждению
учёных степеней, доктор медицинских наук

Д.И. Ахмедова

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире особую проблему представляет внебольничная пневмония и является актуальной проблемой современной пульмонологии. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «...заболеваемость пневмонией у детей первых 5 лет превышает 10–20%, а удельный вес в структуре причин детской смертности составляет 25% и более во всем мире... ВОЗ объявила пневмонию основной причиной детской заболеваемости и смертности и приняла «глобальный план действий по профилактике пневмонии и борьбе с ней...»¹. На сегодняшний день рост числа заболеваемости, недостаточная изученность патогенетических механизмов, особенности клинического течения, о причинах затяжного течения, возникновение тяжелых осложнений внебольничной пневмонии требуют проведения научных исследований по этой нозологии.

В мире проводятся целый ряд научных исследований по изучению клинико-патогенетических аспектов развития, диагностики и лечения внебольничной пневмонии у детей. В этом отношении определение факторов влияющих на развитие затяжного течения внебольничной пневмонии у детей, выявление особенностей клинических проявлений, состояния воспалительных маркеров, показателей цитокинов и микроэлементов, определение их взаимосвязи, разработка персонифицированного подхода к коррекции их лечения и профилактики, а также важное значение имеет проведение научных исследований, направленных на совершенствование эффективных методов комплексного лечения.

В нашей стране в настоящий момент проводится обширная работа по совершенствованию системы здравоохранения и социальной защиты населения, адаптации медицинской системы к требованиям мировых стандартов ранней диагностике, лечению и профилактике заболеваний. В связи с этим, определены важные задачи для поднятия уровня медицинского обслуживания населения на новый уровень «...повышение эффективности, качества и популярности медицинской помощи, а также формирование системы медицинской стандартизации, внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения, поддержки здорового образа жизни путем создания эффективных моделей патронажной и диспансерной службы»². На основании этих задач изучить особенности внебольничной пневмонии затяжного течения у детей, обосновать диагностические критерии показателей СРБ, ПКТ, цитокинов, цинка, селена витамина D, разработать эффективные методы профилактики и лечения заболевания, а также поднять уровень современных медицинских услуг на новый уровень, за счет совершенствования методов использования современных технологий снизить осложнения заболеваний.

¹ <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30897>

² Указ Президента Республики Узбекистан 5590 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года.

Данное диссертационное исследование в определённой степени служит для выполнения задач, изложенных в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы», № УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», Постановление № ПП-5199 от 29 июля 2021 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи в сфере здравоохранения» а также в других нормативно-правовых документах, связанных с этой деятельностью.

Соответствие исследования с приоритетным направлением развития науки и технологий республики. Диссертационная работа выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии республики Узбекистан – VI «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации³.

Исследования в научном мире направлены на разработку и оптимизацию подходов к профилактике и лечению детей с внебольничной пневмонией затяжного течения. Данные исследования проводятся в таких мировых ведущих центрах и высших учебных заведениях как: Boston University Medical Center (США); Cincinnati Children's Hospital Medical Center; Department of Clinical Medicine, Trinity Centre for Health Sciences, St. James's Hospital, Dublin, (Ирландия); Blizzard Institute, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London (Великобритания); Department of Medicine, University of Calgary (Канада); Department of General and Experimental Pathology, University of Vienna (Австрия), Department of Public Health Sciences (США); Medical Research Council (Великобритания), Творческий союз детских педиатров (Россия), Национальный медицинский научный центр по исследованию детского здоровья, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени Академика Ю.Е. Вельтищева (Россия); Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии (Узбекистан).

В результате проведенных научных исследований по оценке развития затяжного течения пневмонии получен ряд результатов, в том числе следующие: основным этиологическим фактором является наличие атипичного возбудителя, который возможно приводит к антибиотикорезистентности (Cincinnati Children's Hospital Medical Center, США). Также исследователями было установлено, что помимо этого, существует ряд причин как локальных, так и системных, придающих лёгочному воспалению характер длительно и упорно текущего процесса (University Medical Center, США); продолжительное и осложненное течение пневмонии сейчас часто

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

связывают с изменением иммунологической реактивности организма (Medical Research Council, Великобритания) в связи, с чем была определена активация процесса системного воспаления на ранних стадиях развития болезни, протекающая с повышением активности цитокинов (Blizard Institute, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, Великобритания); оптимальная длительность антибактериальной терапии (АБТ) при внебольничной пневмонии у детей не определена с позиций медицины, основанной на доказательствах (Queen Mary University of London, Великобритания). Наиболее изучены 10-дневные курсы АБТ, хотя выполнены исследования, указывающие на достаточную эффективность более коротких курсов антибиотиков, особенно, при нетяжелой пневмонии у амбулаторных больных (Department of Medicine, University of Calgary, Канада). Данные по всему миру свидетельствуют о том, что антибиотики часто применяются нерационально. Эксперты Российского респираторного общества и ATS/IDSA (American Thoracic Society/Infectious Disease Society of America) предлагают минимальную продолжительность потенциально эффективной АБТ в течение 5 дней (Творческий союз детских педиатров, Россия).

В мире ведутся ряд научных работ по выявлению патогенетических механизмов развития и факторов риска развития затяжного течения внебольничной пневмонии у детей, определению современных методов диагностики, лечения, реабилитации и профилактики заболевания. Выявление частоты встречаемости и факторов риска, клинико-биохимических особенностей; определение особенностей показателей биомаркерам воспаления; оценка витамина D и микроэлементного статуса; совершенствование и внедрение методов дифференциального лечения внебольничной пневмонии затяжного течения у детей является сегодня приоритетным направлением.

Степень изученности проблемы. В мире пневмония и грипп прочно удерживают 3-е место в списке основных причин смерти населения, потери составляют более 3 млн человек ежегодно (Schuetz P., et al. 2019; Nair G.B., Niederman M.S. 2021). При этом она является причиной смертности 15% детей в возрасте до 5 лет (Sproston N.R., Ashworth J.J., 2018; Schuetz P., Beishuizen A., Broyles M., Ferrer R., Gavazzi G., Gluck E. et al., 2019). Наиболее часто встречаемая форма острого инфекционного воспаления легких у детей до года – внебольничная пневмония (ВП), которая может сопровождаться тяжелыми осложнениями (Kumar A., et al. 2020). От своевременного выявления этиологического фактора пневмонии во многом определяется эффективность проведения антибактериальной терапии, что кардинально влияет на течение и исход заболевания (Bontsevich R. A., et al., 2020).

В странах СНГ возрастает количество больных с медленно разрешающимся течением заболевания (до 40%). У каждого 3–4-го больного ВП болезнь принимает затяжное течение (Кошкарина Е.А., с соавт. 2019; Зайцев А.А. 2021; Авдеев С.Н. с соавт., 2022). Среди наиболее значимых факторов

неблагоприятного исхода выделяют несвоевременное (позднее) обращение за медицинской помощью, неправильную оценку состояния и прогноза у больных, а также неадекватную стартовую антибиотикотерапию. Многочисленные исследования показывают, что *Streptococcus pneumoniae* по-прежнему является наиболее частым микроорганизмом, вызывающим ВП, независимо от возраста и сопутствующих заболеваний. На его долю приходится, по разным оценкам, 30–50% заболеваний. Также ВП могут быть вызваны *S. aureus* (включая устойчивые к метициллину формы - MRSA), кишечными грамотрицательными бактериями, в редких случаях могут быть вовлечены анаэробы (Зайцев А.А. 2021; Таточенко В.К. 2021). Особое внимание уделяется на сегодняшний день комплексному использованию С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (ПКТ), цитокинов и других биомаркеров с целью диагностики и прогноза течения ВП затяжного течения (Овсянников Д.Ю., с соавт., 2021; Зинина Е.П., с соавт., 2021). Имеются лишь единичные работы, посвященные определению значения СРБ, ПКТ и цитокинов в сравнении с другими маркерами воспаления у больных ВП затяжного течения. Одной из ведущих причин осложненного и затяжного течения пневмонии в настоящее время является изменение иммунологической реактивности организма. Угнетение иммунобиологической устойчивости организма в условиях экологического и социального неблагополучия, формирование иммунодефицита способствуют неполному излечению острых заболеваний, трансформации их в затяжные и хронические формы, развитию аллергических процессов (Круглякова Л.В., с соавт., 2019; Аверьянов А.В., 2021). Дефициты определенных микронутриентов, особенно сочетанные дефициты, представляют собой одну из частых причин дисфункции иммунной системы (Громова О.А., Торшин И.Ю. 2020; Ержанова Г.Е. 2022).

В нашей стране, несмотря на продолжающиеся исследования в клинической практике, ВП затяжного течения у детей остаются серьезной проблемой для здравоохранения во всем мире, в том числе и для Узбекистана сохраняя свою актуальность (Тахирова Р.Н. 2016; Ибатова Ш.М., с соавт., 2018; Алимова Х.П., с соавт., 2020; Каримджанов И.А., с соавт., 2022).

В настоящее время, несмотря на значительное количество исследований по этой патологии, многие вопросы, касающиеся клинико-лабораторных особенностей течения и методов терапии внебольничной пневмонии затяжного течения, остаются до конца не выясненными. В связи с этим, изучение клинико-лабораторных, микробиологических аспектов, цитокинового статуса и проведение экспериментальных исследований у больных с внебольничной пневмонией затяжного течения у детей даст возможность проводить обоснованную коррекцию терапии заболевания. Принимая это во внимание, представленная диссертационная работа является актуальной, так как исследование ориентировано на достижение новых научных результатов, а их внедрение будет способствовать решению клинических задач, прежде всего совершенствованию ранней диагностики, а также терапии внебольничной пневмонией затяжного течения у детей.

Связь темы диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ в рамках грантового проекта Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии МЗ РУз ПЗ – 2017092168 «Разработка дифференцированного метода лечения и профилактики затяжного течения пневмонии у детей (клинико-экспериментальное исследование)» (2018-2020 гг.).

Цель исследования заключается в усовершенствовании методов ведения детей с внебольничной пневмонией затяжного течения путем комплексной оценки клинико-лабораторных, микробиологических аспектов, цитокинового статуса и экспериментальных исследований с последующей разработкой персонализированного подхода к коррекции их лечения и профилактики.

Задачи исследования:

провести ретроспективное исследование и определить факторы риска развития внебольничной пневмонии затяжного течения у детей;

оценить клинические особенности детей с внебольничной пневмонией затяжного течения и выявить этиологическую структуру возбудителей путем микробиологических исследований;

определить уровень резистентности к антимикробным препаратам основных штаммов микроорганизмов у детей с внебольничной пневмонией затяжного течения и оценить чувствительность возбудителей на современном этапе к широко используемым антибиотикам;

оценить диагностическую и прогностическую значимость маркеров воспаления прокальцитонина, С-реактивного белка, IL-1 β , IL-4, IL-8, TNF α , IFN γ и роль витамина D (25(OH)D), цинка и селена при внебольничной пневмонии затяжного течения у детей;

определить действие антибактериальных препаратов в зависимости от температурного их состояния при экспериментальной пневмонии у молодых крыс и на основании полученных результатов обосновать целесообразность проведения клинических исследований у детей;

разработать схему персонализированного подхода к ведению детей с внебольничной пневмонией для повышения эффективности профилактики и лечения затяжного их течения путем совершенствования рационального использования антибактериальных препаратов.

Объектом исследования были 222 детей, из них 120 больных с острой внебольничной пневмонией и 102 детей с внебольничной пневмонией затяжного течения, находившихся на стационарном лечении в клинике Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии.

Предметом исследования явились венозная кровь, сыворотка крови, мокрота и мазок из зева больных.

Методы исследования. В диссертации использованы общеклинические, лабораторные, микробиологические, иммунологические, экспериментальные и статистические методы исследования.

Научная новизна диссертации заключается в следующем:

доказано, что в этиологической структуре при внебольничной пневмонии затяжного течения основным возбудителем является *Staphylococcus aureus* в 41,2% случаев, при острой внебольничной пневмонии *Streptococcus pneumoniae* в 40,8% случаев, антибиотикорезистентность основных возбудителей внебольничной пневмонии затяжного течения к препаратам: макролиды и аминогликозиды (88,1% и 83,3%) случаев, при этом отмечается высокая чувствительность к антибактериальным препаратам группы: цефалоспоринов III и IV поколения, карбопенемам (90,4%, 78,6%, 73,8%);

доказано диагностическая, прогностическая значимость биомаркеров воспаления С-реактивного белка и прокальцитонина в комплексе с другими лабораторными исследованиями у больных с внебольничной пневмонией затяжного течения, выражающаяся увеличением содержания (СРБ до 13,0 раза и ПКТ до 45,0 раза $p < 0,001$), что их можно использовать при мониторинге эффективности терапии;

доказано особенности цитокинового статуса у детей с внебольничной пневмонией затяжного течения, которые выражались в активации цитокинов (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, TNF α) и снижение концентрации IFN γ , что является дополнительным критерием диагностики затяжного течения заболевания;

доказано у детей с внебольничной пневмонией затяжного течения дефицит витамина D (25(OH)D) в сыворотке крови – 53,1%, недостаточность – 40,6%, а также отмечается снижение концентрации микроэлемента цинка и селена в 2,6 и 3,0 раза ($p < 0,001$) по отношению к группе сравнения, что служит неблагоприятным фактором риска заболевания;

доказано клиническая и лабораторная эффективность (снижение С-реактивного белка, прокальцитонина и уровней цитокинов IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, TNF α , повышение IFN γ , повышение витамина D в крови) разработанных персонализированных подходов к профилактике затяжного течения внебольничной пневмонии, включающие ринотин (бета-глюкан, цинк, селен, витамин С, Е), для лечения больных с затяжным течением пневмонии применение холекальциферола и полиоксидония что способствовало оптимизации терапии.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

обоснованы особенности клинических и лабораторных показателей (СРБ, ПКТ, IL-1 β , IL-8, TNF α , IFN γ , Zn, Se и витамина D) у больных с внебольничной пневмонией затяжного течения и предложены информативные дифференциально-диагностические критерии, позволяющие своевременно назначить рациональную терапию;

обосновано эффективность применения холекальциферола (витамин D3), ринотина, и иммунокорректирующего препарата – полиоксидония у

больных с внебольничной пневмонией затяжного течения и предложена схема ведения больных в зависимости от течения заболевания.

Достоверность полученных результатов подтверждена использованием современных клинических, лабораторных, микробиологических, иммунологических, экспериментальных и статистических методов, совместимостью теоретических данных с полученными результатами, методологической точности проведенного исследования, достаточным количеством обследованных больных, совершенствованием диагностических и терапевтических методов внебольничной пневмонии затяжного течения у детей, результатами сопоставления международных и отечественных исследований, сделанные выводы и полученные результаты подтверждены компетентными органами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Полученные научные результаты исследования имеют значение для теоретической медицины, поскольку проведенный комплексный подход к диагностике внебольничной пневмонии затяжного течения, включающее определение состояния маркеров воспаления СРБ, ПКТ, IL-1 β , IL-8, TNF α , IFN γ , цинка, селена и витамина D позволяет обоснованно проводить коррекцию лечения заболевания.

Разработанные и рекомендованные персонифицированные схемы ведения и лечения больных внебольничной пневмонией затяжного течения, включающие холекальциферол и применение иммунокорректирующего препарата полиоксидоний, а также ринотина для профилактики затяжного течения, дают возможность проводить обоснованную коррекцию терапии заболевания.

Внедрение результатов исследования. На основании заключения Экспертного совета Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии №05-09/7 от 5 сентября 2023 года (в Министерство здравоохранения направлено письмо Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии от 4 сентября 2023 года №01/06-501 о внедрении научных разработок), для других учреждений здравоохранения:

первая научная новизна: в этиологической структуре при внебольничной пневмонии затяжного течения лидирующим возбудителем является *Staphylococcus aureus* в 41,2% случаев, при острой внебольничной пневмонии *Streptococcus pneumoniae* в 40,8% случаев, выявлено антибиотикорезистентность основных возбудителей внебольничной пневмонии затяжного течения к препаратам: макролиды и аминогликозиды (88,1% и 83,3%) случаев, при этом отмечается высокая чувствительность к антибактериальным препаратам группы: цефалоспорины III и IV поколения, карбопенемам (90,4%, 78,6%, 73,8%), применения защищенных цефалоспоринов III поколения в зависимости от возраста при лечении больных на фоне базисной терапии, было внедрено в практику в соответствии с приказом №10 от 12.01.2021 г. в детском многопрофильном медицинском центре Джизакской области и приказом №163 от 26.08.2023 г. в

детском многопрофильном медицинском центре Андижанской области. **Социальная эффективность научной инновации** заключается в следующем: своевременное выявление возбудителей *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* при остром и затяжном течении внебольничной пневмонии, предложенной в зависимости от этиологической верификации, позволяет определить тактику эффективного лечения больных и правильность назначения антибактериальных препаратов. **Экономическая эффективность научной инновации** заключается в следующем: при затяжном течении внебольничной пневмонии чувствительность к антибиотикам определяли с помощью микробиологических исследований, больным применяли эффективные антибактериальные препараты. Затраты на применение эффективных антибиотиков в лечении составили 2 975 000 сумов на 70 больных. **Заключение:** применение правильно подобранного антибиотика у больных с внебольничной пневмонией, позволило сэкономить 42 500 сум бюджетных средств и 42 500 сум внебюджетных средств за счет 1 больного.

вторая научная новизна: у больных с внебольничной пневмонией затяжного течения активность воспалительного процесса в организме показана выявлением биомаркеров воспаления С-реактивного белка и прокальцитонина, выражающаяся увеличением содержания (СРБ до 13,0 раза и ПКТ до 45,0 раза $p < 0,001$), было внедрено в практику в соответствии с приказом №10 от 12.01.2021 г. в детском многопрофильном медицинском центре Джизакской области и приказом №163 от 26.08.2023 г. в детском многопрофильном медицинском центре Андижанской области. **Социальная эффективность научной инновации** заключается в следующем: оценка показателей биомаркеров воспаления С-реактивного белка и прокальцитонина до и после лечения при диагностике затяжного течения внебольничной пневмонии указывает правильный выбор метода диагностики и лечения заболевания и дает возможность использовать эффективный персонифицированный метод лечения. **Экономическая эффективность научной инновации** заключается в следующем: практическое применение С-реактивного белка и прокальцитонина как простого и эффективного метода исследования при затяжном течении внебольничной пневмонии удалось сэкономить 8 280 000 сум для 36 больных за счет отсутствия необходимости в дополнительных обследованиях. **Заключение:** для правильной и ранней диагностики затяжного течения внебольничной пневмонии у детей позволила сэкономить бюджетные средства на 230 000 сум и внебюджетные средства на 230 000 сум за счет 1 больного.

третья научная новизна: при затяжном течении внебольничной пневмонии у детей определение цитокинов в качестве дополнительного критерия диагностики затяжного течения заболевания доказан дисбаланс иммунной системы организма путем их активации (увеличение в 1,3-2,1 раза количества IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, TNF α) и снижением концентрации IFN γ на 1,3 раза, применения иммунокорректирующего препарата – полиоксидония в

зависимости от возраста при лечении больных, было внедрено в практику в соответствии с приказом №10 от 12.01.2021 г. в детском многопрофильном медицинском центре Джизакской области и приказом №163 от 26.08.2023 г. в детском многопрофильном медицинском центре Андижанской области. **Социальная эффективность научной инновации** заключается в следующем: по результатам исследований комплексное лечение затяжного течения внебольничной пневмонии с применением иммунокорректирующего препарата полиоксидония приводит к снижению уровней цитокинов в 1,3-3,0 раза и увеличение уровня IFN γ в 1,9 раза, снижает риск развития осложнений и повышает эффективность лечения. **Экономическая эффективность научной инновации** заключается в следующем: пребывания больного с затяжным течением внебольничной пневмонии в стационаре сократилось с 10 до 8 дней, сумма платы за пребывание в стационаре от лечения 34 больного в связи с сокращением на 2 дня время пребывания в стационаре, было сэкономлено 4 046 000 сумов. **Заключение:** применение новых методов лечения при стационарном лечении больных внебольничной пневмонией позволило сэкономить 119 000 сум бюджетных средств и 119 000 сум внебюджетных средств за 1 день за счет 1 больного.

четвертая научная новизна: у детей с внебольничной пневмонией затяжного течения по сравнению с контрольной группой доказан дефицит витаминов и микроэлементов в организме и подтвержден снижением уровня витамина D (25(OH)D) в сыворотке крови в 2,0 раза, концентрации микроэлементов цинка и селена в 2,6 и 3,0 раза, применения для профилактики затяжного течения внебольничной пневмонии – ринотина и для лечения больных с затяжным течением пневмонии – холекальциферола (аквадетрим) зависимости от возраста, было внедрено в практику в соответствии с приказом №10 от 12.01.2021 г. в детском многопрофильном медицинском центре Джизакской области и приказом №163 от 26.08.2023 г. в детском многопрофильном медицинском центре Андижанской области. **Социальная эффективность научной инновации** заключается в следующем: по результатам исследований комплексный метод лечения ринотином для профилактики затяжного течения внебольничной пневмонии повышает концентрацию микроэлементов цинка и селена в 1,6 и 1,8 раза, комплексный метод лечения детей с затяжным течением внебольничной пневмонии с холекальциферолом (аквадетрим) повышает уровень витамина D в сыворотке крови больного в 1,6 раза, что снижает риск развития осложнений и повышает эффективность лечения. **Экономическая эффективность научной инновации** заключается в следующем: пребывания больного с затяжным течением внебольничной пневмонии в стационаре сократилось с 10 до 8 дней, сумма платы за пребывание в стационаре от лечения 69 больного в связи с сокращением на 2 дня время было сэкономлено 8 211 000 сумов. **Заключение:** применение новых методов лечения при стационарном лечении больных внебольничной пневмонией позволило сэкономить 119 000 сум бюджетных средств и 119 000 сум внебюджетных средств за 1 день за счет 1 больного.

пятая научная новизна: разработанные персонифицированные схемы профилактики затяжного течения внебольничной пневмонии, включающие ринотин (бета-глюкан, цинк, селен, витамин С, Е), для лечения больных с затяжным течением внебольничной пневмонии применение холекальциферола и полиоксидония, было внедрено в практику в соответствии с приказом №48-4 от 27.03.2023 г. в детском многопрофильном медицинском центре Джизакской области и приказом №53 от 18.04.2023 г. в детском многопрофильном медицинском центре Андижанской области. **Социальная эффективность научной инновации** заключается в следующем: по результатам клиничко-лабораторных исследований применение разработанных персонифицированных подходов, включающих для профилактики затяжного течения внебольничной пневмонии ринотина, для лечения больных с затяжным течением внебольничной пневмонии холекальциферола и полиоксидония показывают их эффективность (снижение уровня С-реактивного белка, прокальцитонина и цитокинов IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, TNF- α , повышение уровня IFN γ , повышение уровня витамина D в крови, повышение концентрации микроэлементов цинка и селена) и способствуют оптимизации лечения. **Экономическая эффективность научной инновации** заключается в следующем: пребывания больного в стационаре сократилось с 10 до 8 дней, сумма платы от лечения 105 больного в связи с сокращением на 2 дня время пребывания в стационаре, было сэкономлено 12 495 000 сумов. У больных с затяжным течением внебольничной пневмонии, проведенные персонифицированные методы лечения снижает, частоту ОРВИ и его осложнений - в 6,6 раза. **Заключение:** применение новых методов лечения при стационарном лечении больных внебольничной пневмонией позволило сэкономить 119 000 сум бюджетных средств и 119 000 сум внебюджетных средств за 1 день за счет 1 больного.

Апробация работы. Результаты данного исследования были обсуждены на 17 научно-практических конференциях в том числе, на 4 международных и 13 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов. По теме диссертации опубликовано 52 научных работ, в том числе 20 журнальных статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, из них 17 в республиканских и 3 в зарубежных изданиях, 2 в журнале Scopus.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 188 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и необходимость диссертационной работы, описываются цель и задачи, объекты и предметы исследования, показана совместимость с приоритетными направлениями развития науки и техники республики, описаны научная новизна и

практические результаты исследования, раскрыта научная и практическая значимость полученных результатов, представлена информация о реализации представленных результатов исследований на практике, опубликованные работы и структура диссертации.

В первой главе диссертации «**Современные аспекты внебольничной пневмонии затяжного течения у детей**» излагается литературный обзор научных исследований по проблеме внебольничной пневмонии с затяжным течением у детей за последние 10 лет отечественных и зарубежных изданий, где подробно описывается значимость биомаркеров воспаления прокальцитонина, С-реактивного белка, про- и противовоспалительных цитокинов, а также о роле витамина D, цинка и селена. Анализируются преимущества и недостатки подходов к диагностике и лечению детей с внебольничной пневмонией затяжного течения, а также обсуждены нерешенные на сегодняшний день аспекты этого заболевания.

Во второй главе диссертации «**Характеристика клинического материала и методов исследования**» описаны сведения, включающие общую характеристику клинического материала, лабораторных методов исследования. Для выявления частоты встречаемости внебольничной пневмонии затяжного течения у детей был проведен ретроспективный анализ историй болезни детей за период 2018-2020 гг., находившихся на стационарном лечении в клинике РСНПМЦП МЗ РУз, в ОДММЦ Ташкентской и Самаркандской областей.

Работа проводилась в четыре этапа:

1 этап (ретроспективная группа) - ретроспективное исследование по данным анализа историй болезни больных с бронхолегочной патологией.

2 этап (экспериментальная группа) - проводились опыты *in vivo* у интактных животных (белых беспородных молодых крыс), с моделью пневмонии, вызванной *Staphylococcus aureus* были выполнены исследования для создания нового метода лечения путем введения антибактериальных препаратов температурное состояние которых было 25°C, 30°C, 36,0°C.

3 этап (проспективная группа) – проспективное исследование. В данное исследование включены больные с внебольничной пневмонией и внебольничная пневмония затяжного течения.

4 этап на основании полученных экспериментальных данных у обследованных детей проведен в клинике использование АБТ, температурное состояние которых было 36,0°C.

Перед началом исследования был проведен ретроспективный анализ 21403 историй болезни детей с бронхолегочной патологией - у 36,7% детей была выявлена ВП и у 10,8% дети с ВП затяжного течения. После изучения историй болезни больных ВП были выявлены следующие ошибки: в 31,8% гипердиагностика ВП, необоснованное применение АБТ в 33,6%, неправильный выбор в 20,4% случаев, комбинированное применение в 12,9% случаев. Проспективное углубленное исследование проводилось у 222 детей с бронхолегочной патологией в возрасте от 3х до 7 лет, из них 120 детей с внебольничной пневмонией (ВП) и 102 больных с ВП затяжного течения (группа сравнения). Контрольную группу составили 24 практически здоровых детей аналогичного возраста.

В процессе комплексного обследования детей с ВП использовались клиничко-лабораторные исследования:

- биохимические методы исследования включали определение концентрацию С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови с использованием реактива Humatex CRP (Human GmbH., Германия); определение концентрации прокальцитонина (ПКТ) в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-системы ИФА - БЕСТ (А 9004) («Вектор-Бест», Россия). Исследования проводились в лаборатории биохимии института РСНПМЦП (зав. лабораторией – д.м.н., проф. А.Н. Арипов);

- микробиологическое исследование мокроты и мазков из зева осуществлялись в соответствии со стандартами современной клинической микробиологии. Чувствительность возбудителей тестировали методом диффузии в агаре с использованием стандартных дисков, производства «Vecton Dickinson» и выполнены на базе РСНПМЦП;

- количественное содержание цитокинов – IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, ФНО- α и IFN γ в сыворотке крови определяли методом ИФА на полуавтоматическом анализаторе «Multiskan FC» (Финляндия). Исследование проводились в лаборатории РСНПМЦП и Институте иммунологии и геномики человека АН РУз;

- определение 25 – гидроксикальциферола (витамин D) – методом ИФА с помощью диагностической тест-системы EUROIMMUN 25-OH Vitamin D ELISA E150519 ВУ производства EUROIMMUN AG в лаборатории РСНПМЦП МЗ РУз;

- определение микроэлемента цинка и селена в крови проводили методом нейтронно-активационного анализа. Все пробы проводили на облученном ядерном реакторе Института ядерной физики АН РУз.

Экспериментальные исследования проводились в белых беспородных молодых крыс, разведённых в виварии РСНПМЦОиР МЗ РУз.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась программой, разработанной в пакете Microsoft Office Excel-2010. Использовались методы вариационной статистики с вычислением средних арифметических значений (M), их стандартных ошибок (m) и достоверных различий по критерию Фишера-Стьюдента. Для построения модели и проведения факторного анализа был использован метод, с учетом критериев Кайзера, «Scree-test» и

степени полноты факторизации (Varimax normalized). Корреляционный анализ проводился с использованием методов Спирмена (Rs) и Пирсона (r).

В третьей главе диссертации «**Клинико-диагностические аспекты внебольничной пневмонии затяжного течения у детей**» проанализированы результаты собственных исследований. При факторном анализе риска вероятности развития ВП затяжного течения в сравнении с детьми с ВП при достоверной значимости чаще встречаются анемия I и II степени (OR=3,65; RR=2,35; $\chi^2=6,83$; $p<0,001$), что достоверно отличается от показателей группы детей с ВП. У матерей больных с ВП затяжного течения наблюдалась угрожающий выкидыш – 70,6% (OR=8,84; RR=1,41; $\chi^2=4,59$; $p<0,001$), многоводие – 17,6% (OR=3,46; RR=1,69; $\chi^2=7,7$; $p<0,01$). Анализ полученных данных матерей детей с ВП затяжного течения во время данной беременности перенесли острые респираторные инфекции (ОРИ) в 87,3% случаев (OR=10,73; RR=2,65; $\chi^2=21,61$; $p<0,001$), бронхит 56,9% (n=58) (OR=3,33; RR=1,86; $\chi^2=18,49$; $p<0,001$), пневмонию 30,5% (OR=3,59; RR=1,77; $\chi^2=13,27$; $p<0,001$), искусственное вскармливание – 50,0% (OR=4,48; RR=1,68; $\chi^2=7,49$; $p<0,01$), что заметно отличается от показателей группы детей с ВП. Факторный анализ фонового состояния у обследованных больных показал, что достоверно чаще в группе детей с ВП затяжного течения наблюдались анемия I-II степени (OR=2,64; RR=1,84; $\chi^2=5,19$; $p<0,01$) в отличие детей с ВП.

При факторном анализе сопутствующих и перенесенных заболеваний у больных с ВП затяжного течения мы выявили, что по сравнению с детьми ВП у 90,2% случаях (OR=4,95; RR=2,81; $\chi^2=19,51$; $p<0,001$) наблюдались хронический тонзиллит, ринит – 45,1% (OR=3,66; RR=1,86; $\chi^2=18,58$; $p<0,001$), эндемический зоб - у 33,3% (OR=3,77; RR=1,81; $\chi^2=15,11$; $p<0,001$), сердечно - сосудистые заболевания - у 40,2% (OR=2,99; RR=1,7; $\chi^2=12,97$; $p<0,001$). Также чаще в группе детей с ВП затяжного течения частые ОРИ отмечено у 99,0% (OR=23,9; RR=12,2; $\chi^2=18,9$; $p<0,001$), бронхит у 79,4% (OR=3,86; RR=2,22; $\chi^2=20,58$; $p<0,001$), пневмонии 74,5% случаях (OR=3,34; RR=1,99; $\chi^2=17,73$; $p<0,001$), что с достоверной значимостью отличается от показателей группы детей с ВП. При анализе клинических данных выявлено, что основными жалобами родителей больных с ВП затяжного течения, был кашель 100%, одышка 94,1%, повышение температуры тела у 81,6% детей, снижение аппетита 92,2% и вялость 97,1%.

Результаты бактериологического исследования показало, что основным возбудителем у больных с ВП являлся *Streptococcus pneumoniae* – 40,8%, *Staphylococcus aureus* – 26,7%, *H. Influenzae* – 16,7%, *Chlamydia pneumoniae* – 7,5% и др. возбудители. У детей с ВП затяжного течения наиболее частым возбудителем являлся *Staphylococcus aureus* – у 41,2% случаев, *M. pneumoniae* – у 20,6% случаев, *Streptococcus pneumoniae* – у 15,7% случаев, *H. Influenzae* – 12,7% и др. возбудители. Определение чувствительности к антимикробным препаратам у больных с ВП выделенный микроорганизм *Streptococcus pneumoniae* обладает чувствительностью в основном к цефалоспорином III и IV поколения (79,6% цефотаксиму, 61,2% цефоперазону, 63,3% цефепиму),

амоксциллину с клавулановой кислотой 77,6% и макролидам 61,2%. Резистентность определялась к амикацину и цефтриаксону 38,8% случаев. У больных с ВП затяжного течения выделенный микроорганизм *Staphylococcus aureus* обладает чувствительностью в основном к цефалоспорином III и IV поколения (47,6% цефотаксиму, 73,8% цефоперазону, 78,6% цефепиму) и к карбопенемам (90,4%). Резистентность к макролидам и амикацину определялась у больных с затяжным течением (88,1% и 83,3%) случаев.

При исследовании СРБ наибольшее повышение концентрации маркера острого воспаления было в группе обследованных детей с ВП затяжного течения, при этом отмечалось их повышение более чем в 13,0 раза по сравнению с нормативными данными ($p < 0,001$), по отношению к группе детей с ВП в 1,5 раза ($p < 0,01$). Динамика результатов анализа СРБ и ПКТ у обследованных больных показало его достоверное снижение ($p > 0,05$).

Результаты анализа показателя ПКТ у больных ВП затяжного течения показало его повышение в 45,0 раза по сравнению с нормативными данными ($p < 0,001$), по отношению к группе детей с ВП в 2,8 раза ($p < 0,01$). Динамика результатов анализа ПКТ у обследованных больных показало его достоверное снижение ($p > 0,05$). Наибольшее повышение концентрации маркеров острого воспаления СРБ и ПКТ наблюдалось в группе обследованных детей с ВП затяжного течения.

Анализ уровня про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови у обследованных больных показало, что при ВП затяжного течения уровень IL-1 β повысился в 5,0 раза в сравнении с контрольной группой ($p < 0,001$) по отношению к группе сравнения (ВП) повысился в 1,3 раза ($p < 0,01$). При анализе уровня цитокина IL-4 у больных с ВП затяжного течения нами было выявлено более выраженное повышение по отношению к группе сравнения в 2,1 раза и были выше контрольных значений в 5,3 раза ($p < 0,001$). Уровень IL-6 повысился в 5,7 раза в сравнении с контрольной группой ($p < 0,001$), по отношению к группе сравнения повысился в 1,4 раза ($p < 0,01$). При ВП затяжного течения уровень IL-8 в 3,1 раза выше показателей контрольной группы ($p < 0,001$), по отношению к группе сравнения (ВП) повысился в 1,3 раза ($p < 0,01$). Уровень TNF α у больных ВП затяжного течения по отношению к группе сравнения повысился в 1,2 раза ($p < 0,01$). У детей, больных ВП затяжного течения уровень сывороточного IFN γ в 2,1 раза ниже значений практически здоровых детей ($p < 0,001$), по отношению к группе сравнения отмечалось снижение уровня IFN γ в 1,3 раза ($p < 0,01$).

Результаты исследования цитокинов у больных ВП в динамике при базисной терапии (рис.1) показало снижение повышенных уровней IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8 и TNF α , но они оставались выше исходных значений ($p > 0,05$). Продукция IFN γ после терапии оставалась сниженной по сравнению до лечения ($p > 0,05$).

В ходе проведенного исследования при анализе полученных данных нормальный уровень витамина D в сыворотке крови выявлен у 27,9% детей с ВП и у 55,0% детей контрольной группы (рис.2).

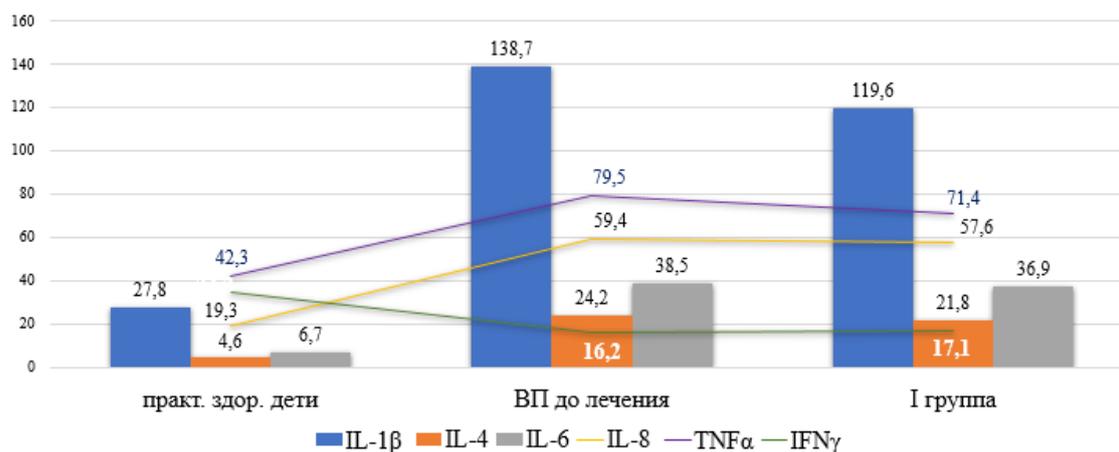


Рис. 1. Динамика показателей цитокинов у детей с ВП з/тяжн. течения, (M±m)

Недостаточный уровень витамина D в сыворотке крови (25(OH) D менее 30 нг/мл) обнаружен у 34,6% больных и лишь у 30,0% практически здоровых детей ($p < 0,05$).

Анализ результатов показателей 25(OH) D показало, что больные с ВП з/тяжн. течения и ВП по обеспеченности витамином D достоверно различались - дефицит встречался чаще, а нормальное содержание реже при ВП з/тяжн. течения ($p < 0,001$). Уровень дефицита и недостатка витамина D был достоверно выше у больных в группе с ВП з/тяжн. течения - у 53,1% случаев и у 37,5% в группе детей с ВП ($p < 0,01$).

На основании анализа данных при ВП з/тяжн. течения у детей отмечается снижение концентрации цинка (Zn), более чем в 2,6 раза по сравнению с нормативными данными ($p < 0,001$), по отношению к группе детей с ВП 1,4 раза ($p < 0,01$).

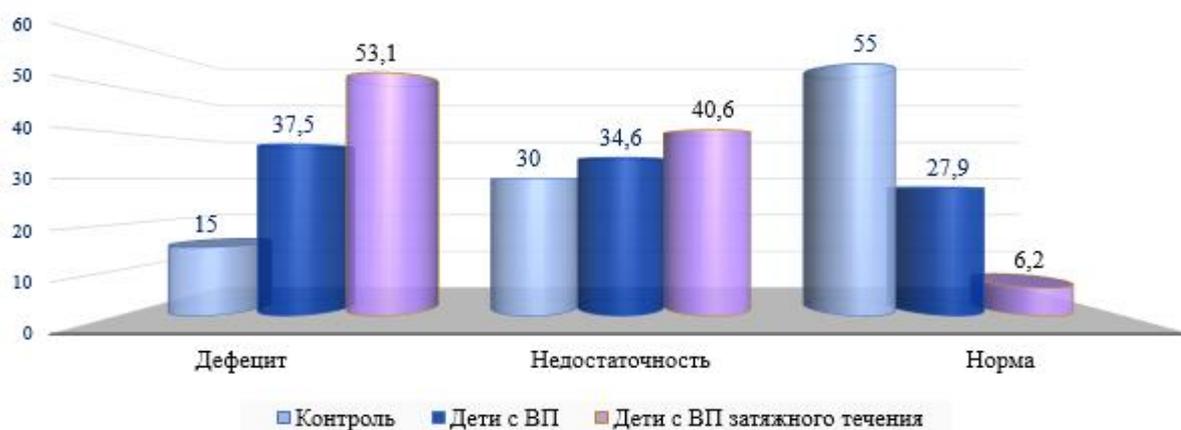


Рис.2. Результаты анализа по обеспеченности витамином D среди обследованных детей, (%)

У больных ВП затяжного течения нами было отмечено снижение селена более чем в 3,0 раза по сравнению с нормативными данными ($p < 0,001$), по отношению к группе детей с ВП 1,6 раза ($p < 0,01$). Результаты исследования концентрации микроэлемента Zn и селена у обследованных больных в динамике под влиянием базисной терапии показало недостоверного их повышения, но он оставался выше исходных значений ($p > 0,05$).

Особый интерес представляет характер корреляционных взаимосвязей между показателями СРБ, ПКТ, цинка, селена и витамина D с данными цитокинов. Нами выявлена корреляционная связь между показателями содержанием СРБ и показателями цитокинов у больных с ВП затяжного течения. В частности, имеется более достоверная положительная корреляция между содержанием СРБ и ИЛ-1 β ($r = +0,577$, $p < 0,001$), СРБ и ИЛ-4 ($r = +0,709$, $p < 0,001$), СРБ и ИЛ-8 ($r = +0,508$, $p < 0,001$) по сравнению с детьми ВП ($r = +0,414-0,434$, $p < 0,01$). Также нами установлена более значимая достоверная положительная корреляция у детей, больных ВП затяжного течения между уровнями ПКТ и ИЛ-1 β ($r = +0,772$, $p < 0,001$), ПКТ и ИЛ-4 ($r = +0,493$, $p < 0,01$), ПКТ и ИЛ-8 ($r = +0,526$, $p < 0,01$) по сравнению с детьми ВП ($r = +0,46-0,484$, $p < 0,01$). В группе больных ВП затяжного течения определяется достоверная положительная корреляция между содержанием Zn и ИЛ-1 β ($r = +0,434$, $p < 0,01$), Zn и ИЛ-8 ($r = +0,716$, $p < 0,001$), также отмечается обратная корреляционная связь между показателями Zn и ИЛ-6 ($r = -0,642$, $p < 0,001$), Zn и IFN γ ($r = -0,656$, $p < 0,001$) по сравнению с детьми ВП ($r = -0,423-0,492$, $p < 0,01$). Также установлена достоверная положительная корреляция у детей, больных ВП затяжного течения между уровнями селена и ИЛ-4 ($r = +0,638$, $p < 0,001$) по сравнению с детьми ВП ($p > 0,05$). В группе больных ВП затяжного течения определяется достоверная положительная корреляция между содержанием витамина D и TNF α ($r = +0,561$, $p < 0,001$), витамин D и IFN γ ($r = +0,598$, $p < 0,001$) по сравнению с детьми ВП ($r = 0,307-0,332$, $p < 0,05$).

Методом дискриминантного анализа получена математическая модель прогноза риска развития затяжного течения внебольничной пневмонии у детей дошкольного возраста (чувствительность математической модели – 57,8% и специфичность – 91,6%). Общий процент правильно классифицированных значений составил 80,4%.

Обобщая результаты исследований, представленных в настоящей главе, можно заключить, что внебольничная пневмония затяжного течения у детей развивается на фоне неблагоприятного периаэрозного и интранатального периодов, наследственно отягощенном преморбидном фоне, сопутствующих и перенесенных заболеваний, способствующей неблагоприятному течению заболевания. Комплексная оценка концентрации воспалительных биомаркёров в сочетании с другими клинико-лабораторными параметрами может быть полезна в мониторинговании легочного воспалительного процесса и может явиться дифференциально-диагностическим критерием заболевания. Проведенная базисная терапия данной патологии не приводит к нормализации изученных параметров, они сохраняются и после лечения, что может быть предрасполагающей основой для затяжного течения заболевания.

С помощью математической модели при первичном обращении больного к детскому врачу-пульмонологу по совокупности клинико-лабораторных и функциональных признаков можно предварительно определить группы риска развития затяжного течения внебольничной пневмонии у детей и своевременно выбрать наиболее эффективную тактику дальнейшего наблюдения и лечения выявленных изменений для предотвращения формирования более серьезных осложнений. Это позволило индивидуализировать оценку затяжного течения внебольничной пневмонии, что стало основой для дифференцированного подхода к больным с выделением группы детей, нуждающихся в коррекции терапии.

В четвертой главе диссертации «**Экспериментальное исследование возможности оптимизации введения антибиотиков**» представлены результаты влияния антибактериальной терапии на состояние экспериментальной пневмонии у крыс и гистологическое исследование легких. Для оценки эффективности широко используемых антибиотиков аминопенициллинов, цефалоспоринов II и III поколения, защищенных цефалоспоринов III поколения были проведены эксперименты на беспородных молодых крысах с моделью пневмонии. Лечение проводилось в течение 8 дней, для оценки общего состояния животных наблюдение и взвешивание осуществлялось в течение всего эксперимента.

Экспериментальные данные показали, что в 1 контрольной группе интактных животных – отмечалось стабильное состояние у крыс. Внешний вид крысы не менялся. В 3-е сутки после ампутации интактных крыс в гистологических срезах легких микроскопически выявлялся эпителий альвеол и бронхов с гиперплазией, а также участками лимфоидных и эпителиоидных клеток. При введении 2 контрольной группе крыс штамма *Staphylococcus aureus*, на 1-3 дни температура тела животного достигала 38-39°C, появились судороги, с 4-го дня и до последнего дня замечалось болячки в глазах, температура повышалась до 39-40°C, употребляли много жидкого, шерсть стала хрупкой, животные теряли вес и начали погибать, при ампутации легких отмечалась прозрачность. На гистологических срезах легких у интактных крыс микроскопически кровеносные сосуды вокруг бронхов и бронхиол были полнокровные. Обнаруживалась гиперплазия эпителия бронхов и лимфоцитарная инфильтрация.

Наблюдение за крысами 3 (а, б, в) групп №1 введенных *Staphylococcus aureus* + аминопенициллины 25, 30 и 36°C 1-3 дни температура тела животного была 38-39°C, отмечались судороги, употребляли много жидкого, отмечался понос, в кишечнике и в желудке газы, слизь в глазах. На гистологических срезах у молодых крыс микроскопически отмечали, что бронхи и бронхиолы были в разорванном состоянии и некротизированы (рис.3). Кровеносные сосуды полнокровны с участками токсического воспаления и лимфоцитарной инфильтрацией. В отдельных местах множественный развитый фиброз, эпителий бронхов гиперплазирован. Сосуды вокруг бронхов и бронхиол полнокровны с участками воспаления, межальвеолярный отёк с участками антрокоза. 4-5 дни в группе 3б и 3в состояние животных оставался в средней тяжести, при ампутации легких

микроскопически отмечалось участки токсического воспаления и лимфоцитарная инфильтрация. В отдельных местах множественный развитый фиброз, эпителий бронхов гиперплазирован. Сосуды вокруг бронхов и бронхиол полнокровны с участками воспаления, межальвеолярный отёк с участками антропокоза, размеры сердца увеличенные, область мышц – рана после инъекции.

В 4 (а, б, в) группах вызванной штаммом *Staphylococcus aureus* получали цефалоспорины II и III поколения температурное состояние которых было 25°C. В течение всего периода наблюдения за животными в 1-3 дни температура тела животного была 38-39°C, отмечались судороги, молодые крысы употребляли много жидкого, был понос, в кишечнике и в желудке отмечались газы, также отмечалось слезь в глазах, 4-7 дни температура тела животного была 38°C. На гистологических срезах у крыс (рис.4) микроскопически бронхи и бронхиолы были в разорванном состоянии и некротизированными. Кровеносные сосуды полнокровны с участками токсического воспаления с лимфоцитарной инфильтрацией и эпителий бронхов гиперплазирован. В отдельных альвеолах обнаруживалась экссудатоподобная жидкость. В 4б (30°C) и в группе 4в (36°C) состояние животных оставался в средней тяжести, температура тела животного была 37,5-38,0°C, 6-8 дни температура тела животного была 37-37,5°C, аппетит был сниженным, употребляли много жидкого, у них отмечался понос.

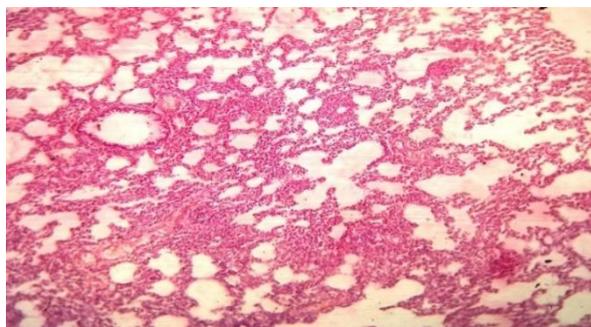


Рис.3 Гистологическая картина легких в группе животных 3 а

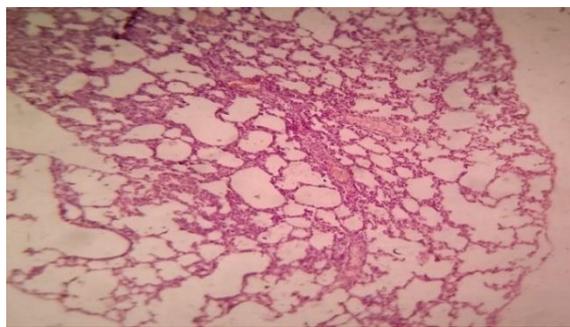


Рис.4. Гистологическая картина легких в группе животных 4 а

Сосуды вокруг бронхов и бронхиол полнокровны с участками воспаления, межальвеолярный отёк и эмфизема, с участками антропокоза.

В 5 (а, б, в) группах вызванной штаммом *Staphylococcus aureus* получали защищённые цефалоспорины III поколения температурное состояние которых было 25°C. В течение всего периода наблюдения за животными на 1-3 дни температура тела животного была 40-39°C, отмечались судороги, в кишечнике и в желудке отмечались газы, на 4-7 дни температура было 37°C. На гистологических срезах у крыс микроскопически бронхи и бронхиолы были в разорванном состоянии и некротизированы (рис.5). Кровеносные сосуды полнокровны с участками токсического воспаления с лимфоцитарной инфильтрацией. В 5б (температурное состояние которых было 30°C) и 5в (температурное состояние которых было 36°C) группах в течение всего

периода наблюдения за животными не выявлено каких-либо патологических отклонений в поведении и во внешнем виде в сравнении с контрольной группой. Симптомы интоксикации отсутствовали, животные были активны, подвижны, изменений поведенческих реакций не отмечали. Случаев гибели животных не зарегистрировано. Динамика изменения массы была положительной.

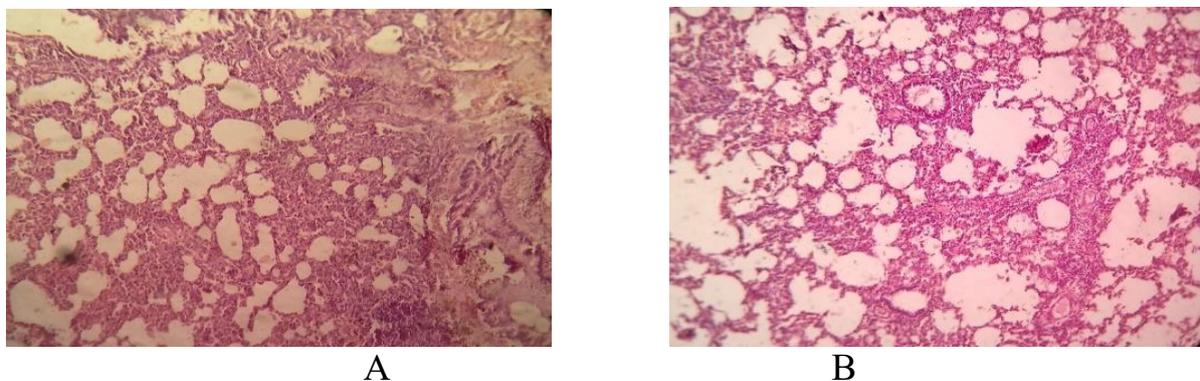


Рис.5. Гистологическая картина легких в группе животных 5

Кроме того, препарат не оказал негативного воздействия на легких подопытных. На 3-7 дни температура снизилось 36°C , состояние стабилизировалось. На гистологических срезах у крыс микроскопически эпителий бронхов гиперплазирован. В отдельных местах слаборазвитый фиброз, а в некоторых альвеолах обнаруживается экссудато-подобная жидкость. Обнаруживается гиперплазия эпителия бронхов.

Обобщая результаты исследований, представленных в настоящей главе, можно заключить: полученные и описанные выше экспериментальные данные при введении антибиотиков, нагретых до температуры 30°C , $36,0^{\circ}\text{C}$, показали эффективное купирование проявлений экспериментальной пневмонии – состояние животных стабилизировалось, температура снизилась до $37-37,5^{\circ}\text{C}$, на 6-8 дни температура тела животного была $36,6-37^{\circ}\text{C}$, аппетит нормализовался. Оценка гистологической картины у молодых крыс легких при введении антибиотиков, нагретых до 30°C , влияет на воспалительный процесс более эффективно, чем в группе, получавших антибиотики, нагретые до 25°C . Применение антибиотиков, нагретых до 36°C , влияет на воспалительный процесс более эффективно и соответственно даёт лучший терапевтический эффект в сравнении с группой, которым применялись антибиотики, нагретые до 30°C . На основании экспериментальных данных, полученных в условиях *in vitro*, установлено, что максимальной антибактериальной активностью обладают антибиотики, нагретые до температуры $36,0^{\circ}\text{C}$.

В пятой главе диссертации «**Эффективность комплексных лечебных мероприятий у обследованных больных**» показана эффективность комплексных лечебных мероприятий у обследованных больных, и описываются клинико-лабораторные данные при дифференцированной терапии. Результаты клинической эффективности дифференцированного

лечения у больных ВП в II группе в среднем у 44,7% детей на 6 сутки с начала лечения снизилась одышка, а в III группе снизилась до 2,8% по сравнению с I группой. В III группе улучшение (отсутствие интоксикации) констатировались у 14,3% детей, в 6,3 раза больше в сравнении с I группой. А во II группе на 7-й день интоксикация исчезала у 60,5% детей, а у детей I группы лишь на 10 сутки. В III группе температура нормализовывалась у 94,3% детей, чем у больных II группы –60,5%, а у детей I группы у 46,8% детей, получавших комплексное лечение, на 3-4 сутки улучшился аппетит 80,0% у детей III группы, в эти сроки улучшение аппетита наблюдалось всего лишь у 44,7% во II группе, тогда как в I группе этот показатель составил 29,8%. Физикальные данные также имели более выраженную положительную динамику. Купировались катаральные явления, уменьшились влажные хрипы после применения дифференцированного лечения.

Результаты исследований влияния дифференцированного лечения на содержание СРБ и ПКТ у детей с ВП обеих групп после лечения показало его снижение на 10-е сутки, более заметная динамика показателей выявлена у детей II и III групп после лечения, отмечалась достоверное снижение показателя СРБ в сравнении с I группой ($p < 0,01$ и $p < 0,01$). При сравнении значений данных СРБ мы обнаружили следующие особенности: у детей III группы показало более достоверное снижение их уровня по отношению значений I группы в 3,6 раза и в 2,6 раза ниже по сравнению с показателями детей II группы. Результаты анализа данных у детей II и III групп показали достоверное снижение показателя ПКТ по сравнению с показателями I группы ($p < 0,01$). При сравнении значений данных ПКТ мы обнаружили следующие особенности: у детей III группы показало более достоверное снижение их уровня по отношению значений I группы в 3,9 раза и в 2,0 раза ниже по сравнению с показателями детей II группы.

После проведенного дифференцированного лечения у детей II и III групп со стороны цитокинового статуса выявили ряд показателей, свидетельствующих о более существенной стабилизации этих параметров. Уровень ИЛ-1 β у детей II и III групп после лечения достоверно снизился по сравнению с показателями до лечения ($p < 0,01$), в то время как в I группе эти показатели не имели достоверной разницы ($p > 0,05$). Показатели ИЛ-1 β достоверно отличались в обеих группах по отношению к показателям I группы ($p < 0,01$). Так во II группе уровень ИЛ-4 и ИЛ-6 достоверно снизился в 1,5 и 1,4 раз ($p < 0,01$). У детей III группы уровень ИЛ-4 и ИЛ-6 достоверно снизился в 2,2 и 2,6 раз ($p < 0,01$) соответственно.

При анализе концентрация ИЛ-8 более выраженные положительные сдвиги установлены в III группе детей с ВП, получавших ринотин в комплексе традиционной терапии. Уровень ИЛ-8 у детей III группы достоверно снизился, в 2,3 раза ниже по сравнению с данными I группы ($p < 0,01$). В результате дифференцированного лечения в II группе у больных ВП уровень ИЛ-8 достоверно снизился, что в 1,4 раза ниже по сравнению с данными I группы ($p < 0,01$). На фоне применения лечения в III группе уровень TNF α в сыворотке крови в 1,5 и 1,3 раза ниже I и II групп ($p < 0,01$ и $p < 0,01$) и в 1,0 раза выше относительно практически здоровых детей. В III

группе IFN γ в 1,7 раза выше в сравнении с I группой ($p<0,01$). У детей II группы увеличивался IFN γ в 1,3 раза в сравнении с I группой ($p<0,05$).

Динамики показателей витамина D у больных ВП через 3 месяца, получавших терапию, в III группе детей показало достоверное повышение содержания витамина D ($p<0,01$) в 1,3 раза и приблизился к показателям практически здоровых детей. У детей II группы уровень витамина D увеличивался в 1,1 раза в сравнении с I группой ($p<0,05$).

В результате применения ринотина в комплексе традиционной терапии у детей с ВП (рис.6) в III группе после 3 месяца определялось статистически более значимое увеличение концентрации в крови микроэлемента цинка в 1,6 раза по сравнению с показателями I группы ($p<0,01$).

В III группе после 3 месяца определялось статистически более значимое увеличение концентрации в крови микроэлемента селена в 1,8 и 1,3 раза по сравнению с показателями I и II группы ($p<0,01$). Результаты клинической эффективности дифференцированного лечения у больных ВП затяжного течения во II группе на фоне дифференцированной терапии в среднем у 50,0% детей на 6 сутки с начала лечения снизилась одышка, а в III группе снизилась до 5,9% по сравнению с I группой. В III группе улучшение констатировались у 11,8% детей, в 7,4 раза больше в сравнении с I группой. А во II группе на 7-й день интоксикация исчезала у 58,3% детей, а у детей I группы лишь на 10 сутки.

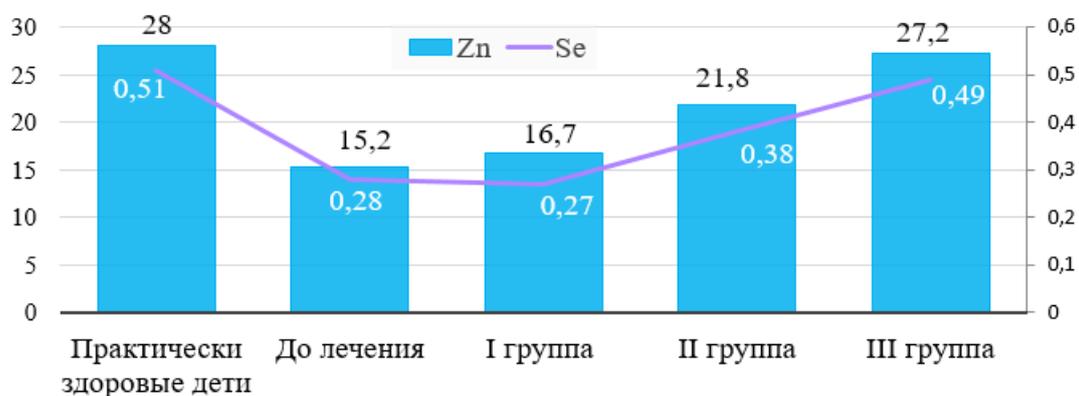


Рис.6. Динамика изученных микроэлементов у больных ВП, (M±m)

В III группе температура нормализовалась у 91,2% детей, чем у больных II группы – 61,1%, а у детей I группы у 43,7% детей, получавших дифференцированное лечение, на 3-4 сутки улучшился аппетит 73,5% у детей III группы, в эти сроки улучшение аппетита наблюдалось всего лишь у 44,4% во II группе, тогда как в I группе этот показатель составил 25,0%. Физикальные данные также имели более выраженную положительную динамику. Купировались катаральные явления, уменьшились влажные хрипы после применения дифференцированного лечения.

Результаты исследований влияния лечения на содержание СРБ и ПКТ у детей с ВП затяжного течения обеих групп после лечения показало его снижение на 10-е сутки, более заметная динамика показателей выявлена у

детей II и III групп после лечения, отмечалась достоверное снижение показателя СРБ в сравнении с I группой ($p < 0,01$ и $p < 0,01$). При сравнении значений данных СРБ у детей III группы показало более достоверное снижение их уровня по отношению значений I группы в 5,8 раза и в 3,4 раза ниже по сравнению с показателями детей II группы. Результаты анализа данных ПКТ у детей II и III групп показали достоверное снижение показателя ПКТ по сравнению с показателями I группы ($p < 0,01$ и $p < 0,001$). У детей III группы показало более достоверное снижение их уровня по отношению значений I группы в 7,2 раза и в 4,4 раза ниже по сравнению с показателями детей II группы.

После проведенного дифференцированного лечения у детей с ВП затяжного течения во II и III групп со стороны цитокинового статуса выявили ряд показателей, свидетельствующих о более существенной стабилизации этих параметров. Уровень ИЛ-1 β у детей II и III групп после лечения достоверно снизился по сравнению с показателями до лечения ($p < 0,01$), в то время как в I группе эти показатели не имели достоверной разницы ($p > 0,05$). Показатели ИЛ-1 β достоверно отличались в обеих группах по отношению к показателям I группы ($p < 0,01$). В II группе уровень ИЛ-4 и ИЛ-6 достоверно снизился в 1,3 и 1,4 раз ($p < 0,01$). У детей III группы уровень ИЛ-4 и ИЛ-6 достоверно снизился в 2,8 и 3,0 раза ($p < 0,01$) соответственно. Уровень ИЛ-8 у детей III группы достоверно снизился в 2,6 раза ниже по сравнению с данными I группы ($p < 0,01$). Уровень ИЛ-8 достоверно снизился, что в 1,6 раза ниже по сравнению с данными I группы ($p < 0,01$). На фоне применения дифференцированного лечения в III группе уровень TNF α в сыворотке крови снизился в 1,6 и 1,3 раза ниже I и II групп ($p < 0,01$ и $p < 0,01$) и в 1,0 раза выше относительно практически здоровых детей. В III группе IFN γ в 1,9 раза выше в сравнении с I группой ($p < 0,01$). У детей II группы увеличивался IFN γ в 1,3 раза в сравнении с I группой ($p < 0,05$).

Также интерес представляет анализ динамики показателей витамина D у больных ВП затяжного течения через 3 месяца, получавших дифференцированную терапию (рис.7).



Рис.7. Динамика показателей витамина D в сыворотке крови у детей с ВП затяжного течения, (M±m)

В III группе детей с ВП затяжного течения отмечалась достоверное повышение содержания витамина D в 1,6 раза по сравнению с детьми I группы и приблизился к показателям практически здоровых детей. У детей II группы уровень витамина D увеличивался в 1,2 раза в сравнении с I группой ($p < 0,01$). В результате применения холекальциферола и полиоксидония в комплексе традиционной терапии у детей с ВП затяжного течения в III группе после 3 месяца определялось статистически более значимое увеличение концентрации в крови микроэлемента цинка в 2,1 раза по сравнению с показателями I группы ($p < 0,01$). В III группе после 3 месяца определялось статистически более значимое увеличение в крови селена в 2,5 и 1,5 раза по сравнению с показателями I и II группы ($p < 0,01$).

Отдаленные результаты исследования детей с ВП затяжного течения через 12 месяцев показали, что частота ОРИ и их осложнений у детей, получавших дифференцированное лечение, значительно снизились по сравнению с группой больных, получивших базисную терапию. При применении дифференцированных схем лечения частота встречаемости ОРИ и их осложнений уменьшалась у представителей второй и III группы по сравнению с I группой. У больных III группы острый бронхит и пневмония не была зарегистрирована ни в одном случае.

Обобщая результаты исследований, представленных в настоящей главе, можно заключить: разработанные и предложенные в практику здравоохранения персонализированные методы лечения у больных с внебольничной пневмонией затяжного течения, включающие холекальциферол и полиоксидоний, а также применение иммунокорректирующих, цинк и селен содержащих препаратов для профилактики затяжного течения, показали клиническую и лабораторную эффективность (снижение С-реактивного белка, прокальцитонина и уровней цитокинов IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, TNF α , повышение IFN γ , повышение Zn, Se и витамина D), что способствовало рациональной коррекции терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований диссертационной работы на тему: «Комплексный подход к профилактике и лечению детей с внебольничной пневмонией затяжного течения (клинико-экспериментальное исследование)» представлены следующие выводы:

1. Частота встречаемости внебольничной пневмонии затяжного течения составляет 11,3% от общего числа детей с внебольничной пневмонией. На основании ретроспективного анализа выявлено гипердиагностика внебольничной пневмонии в 31,3% случаев, необоснованное применение антибиотикотерапии в 34,1% случаев. Факторами риска увеличивающие вероятности развития затяжного течения внебольничной пневмонии у детей являются (перинатальные факторы (анемия I-II степени 95,1% и заболевание матери во время беременности: ОРИ 87,3%) OR=3,42-10,73; отягощенный преморбидный фон (анемия I-II степени 92,2%, ППНС 63,7%) OR=3,87-4,64; сопутствующие и перенесенные заболевания (заболевания ЛОР – органов 90,2%, ОРИ 99,0%, бронхит 79,4%, пневмония 74,5%) OR=3,34-23,9), (RR, OR>1; $p < 0,001$).

2. При микробиологическом исследовании у детей с внебольничной пневмонией затяжного течения лидирующим возбудителем является *Staphylococcus aureus* в 41,2% случаев, а при внебольничной пневмонии *Streptococcus pneumoniae* в 40,8% случаев. Установлена антибиотикорезистентность основных возбудителей внебольничной пневмонии затяжного течения к препаратам: макролиды и аминогликозиды (88,1% и 83,3%) случаев, при этом отмечается высокая чувствительность к антибактериальным препаратам группы: цефалоспорины III и IV поколения, карбопенемам (90,4%, 78,6%, 73,8%);

3. У детей с внебольничной пневмонией затяжного течения отмечается значимое повышение биомаркеров воспаления С-реактивного белка и прокальцитонина (СРБ до 13,0 раза и ПКТ до 45,0 раза $p < 0,001$). Установлены особенности цитокинового статуса у детей с внебольничной пневмонией затяжного течения, которые выразились в активации цитокинов (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, TNF α) и снижение концентрации IFN γ , являющиеся дополнительным диагностическим и прогностическим критерием затяжного течения заболевания.

4. При внебольничной пневмонии затяжного течения у детей определяется дефицит витамина D (25(OH)D) в сыворотке крови – 53,1%, недостаточность – 40,6%, а также отмечается снижение концентрации микроэлемента цинка и селена в 2,6 и 3,0 раза ($p < 0,001$) по отношению к группе сравнения, что служит неблагоприятным фактором риска заболевания.

5. Установлена положительная корреляционная взаимосвязь между показателями С-реактивного белка и цитокинов ($r = +0,577-0,709$ $p < 0,001$), ПКТ и цитокинов ($r = +0,493-0,772$ p от 0,01 до $< 0,001$), цинка и цитокинов ($r = +0,434-0,716$ p от 0,01 до $< 0,001$), селена и цитокинов ($r = +0,455-0,638$ p от 0,01 до $< 0,001$), витамина D и цитокинов ($r = +0,493-0,772$ p от 0,01 до $< 0,001$).

6. В модели экспериментальной пневмонии у молодых крыс, на основании полученных результатов обоснована максимальная антибактериальная активность антибиотиков, нагретых до температуры 36,0°C. Гистологическая картина легких показала, что при применении антибиотиков, нагретых до 36°C, влияет на воспалительный процесс более эффективно и соответственно даёт лучший терапевтический эффект в сравнении с группой, которым применялись антибиотики, нагретые 25°C-30°C, очаг воспаления остаётся мало изменённым. Полученные экспериментальные данные позволили разработать дифференцированные схемы лечения больных внебольничной пневмонией затяжного течения путем использования антибиотиков, температурное состояние которых было 36,0°C.

7. Разработанные и предложенные персонализированные подходы к профилактике затяжного течения внебольничной пневмонии, включающие ринотин (бета-глюкан, цинк, селен, витамин С, Е), для лечения больных с затяжным течением пневмонии применение холекальциферола и полиоксидония показали клиническую и лабораторную эффективность (снижение С-реактивного белка, прокальцитонина и уровней цитокинов IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, TNF α , повышение IFN γ , повышение витамина D в крови), что способствовало оптимизации терапии.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01
ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREES AT
TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE**

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

TADJIKHANOVA DONO PULATOVNA

**AN INTEGRATED APPROACH TO THE PREVENTION AND
TREATMENT OF CHILDREN WITH PROTRACTED COMMUNITY-
ACQUIRED PNEUMONIA (CLINICAL AND EXPERIMENTAL
RESEARCH)**

14.00.09 – Pediatrics

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

TASHKENT – 2023

The theme of the doctoral dissertation (DSc) was registered by the Supreme Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovations of the Republic of Uzbekistan under No.B2020.4.DSc/Tib487.

The dissertation was carried out at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at www.tashpmi.uz and on the website of “ZiyoNet” Informational and Educational Portal at www.ziyo.net.

Scientific consultant:

Shamsiev Furkat Mukhitdinovich
Doctor of Medicine, professor

Official opponents:

Aliev Akhmadjon Lutfullaevich
Doctor of Medicine, Associate Professor

Kamalov Zaynitdin Sayfutdinovich
Doctor of Medicine, professor

Khadjimetov Abdugofur Akhatovich
doctor of biological sciences, professor

Leading organization:

Tashkent Medical Academy

The defence of the doctoral dissertation will be held on « ____ » _____ 2023, at ____ at the meeting of the Scientific Council No.DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 at Tashkent Pediatric Medical Institute (Address: 223 Bogishamol str., Yunusabad district, 100140, Tashkent city. Tel./Fax: (+998) 71-262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz).

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

The abstract of the dissertation was distributed on « ____ » _____ 2023.

(Registry record No. ____ dated « ____ » _____ 2023)

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

T.A. Nabiev
Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine

D.I. Akhmedova
Chairwoman of the Scientific Seminar of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

INTRODUCTION (abstract of doctoral (DSc) dissertation)

The aim of the research is to improve the methods of managing children with protracted community-acquired pneumonia through a comprehensive assessment of clinical and laboratory, microbiological aspects, cytokine status and experimental studies, followed by the development of a personalized approach to the correction of their treatment and prevention.

The object of the research were 222 children, including 120 patients with acute community-acquired pneumonia and 102 children with protracted community-acquired pneumonia, who were hospitalized at the clinic of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Pediatrics.

The scientific novelty of the research is as follows:

It has been proven that, in the etiological structure of protracted community-acquired pneumonia, the leading pathogen is *Staphylococcus aureus* in 41.2% of cases, in acute community-acquired pneumonia – *Streptococcus pneumoniae* in 40.8% of cases, and antibiotic resistance of the main pathogens of protracted community-acquired pneumonia has been revealed towards drugs: macrolides and aminoglycosides (in 88.1% and 83.3% of cases), while there is a high sensitivity to antibacterial drugs of the group: III and IV generation cephalosporins, carbapenems (90.4%, 78.6%, 73.8%);

The diagnostic and prognostic significance of inflammatory biomarkers C-reactive protein and procalcitonin has been proven in combination with other laboratory tests in patients with protracted community-acquired pneumonia, expressed by an increase in content (CRP up to 13.0 times and PCT up to 45.0 times $p < 0,001$), that they can be used in monitoring the effectiveness of therapy;

The features of the cytokine status have been proven in children with protracted community-acquired pneumonia, which were expressed in the activation of cytokines (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, TNF α), and a decrease in the concentration of IFN γ , which is an additional criterion for diagnosing a protracted course of the disease;

It has been proven that, in children with protracted community-acquired pneumonia, there is Vitamin D deficiency (25(OH)D) in the blood serum – 53.1%, insufficiency – 40.6%, and also a decrease in the concentration of the microelements zinc and selenium by 2.6 and 3.0 times ($p < 0.001$) in relation to the comparison group, which serves as an unfavorable risk factor for the disease;

The clinical and laboratory effectiveness (decrease in C-reactive protein, procalcitonin and levels of cytokines IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, TNF α , increase in IFN γ , increase in vitamin D in the blood) of the developed personalized approaches to the prevention of protracted community-acquired pneumonia, including rhinotin (beta-glucan, zinc, selenium, vitamin C, E) has been proved. The use of cholecalciferol and polyoxidonium for the treatment of patients with prolonged pneumonia has contributed to the optimization of therapy.

Implementation of the research results. Based on the conclusion No.05-09/7 of the Expert Council of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Pediatrics as of 5 September 2023 (a letter No.01/06-501 of the

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Pediatrics as of 4 September 2023 about the implementation of scientific novelties in other healthcare institutions was sent to the Ministry of Health):

the first scientific novelty: in the etiological structure of protracted community-acquired pneumonia, the leading pathogen is *Staphylococcus aureus* in 41.2% of cases, in acute community-acquired pneumonia – *Streptococcus pneumoniae* in 40.8% of cases, antibiotic resistance of the main pathogens of protracted community-acquired pneumonia has been revealed towards drugs: macrolides and aminoglycosides (in 88.1% and 83.3% of cases), while there is a high sensitivity to antibacterial drugs of the group: III and IV generation cephalosporins, carbopenems (90.4%, 78.6%, 73.8%), the use of protected III generation cephalosporins in the treatment of patients depending on age against the background of basic therapy, was introduced into practice in accordance with order No.10 as of 12.01.2021 in the Children's Multidisciplinary Medical Center of Jizzakh region and order No.163 as of 26.08.2023 in the Children's Multidisciplinary Medical Center of Andijan region. ***Social effectiveness of the scientific novelty*** is as follows: timely identification of pathogens *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* in acute and protracted community-acquired pneumonia, proposed depending on the etiological verification, makes it possible to determine the tactics of effective treatment of patients and the correct prescription of antibacterial drugs. ***Economic efficiency of the scientific novelty*** is as follows: in case of protracted community-acquired pneumonia, sensitivity to antibiotics was determined using microbiological studies, and patients were treated with effective antibacterial drugs. The costs of using effective antibiotics in treatment amounted to 2 975 000 soums for 70 patients. ***Conclusion:*** the use of a properly selected antibiotic in patients with community-acquired pneumonia allowed saving 42 500 soums of budgetary funds and 42 500 soums of extra-budgetary funds for 1 patient;

the second scientific novelty: in patients with protracted community-acquired pneumonia, the activity of the inflammatory process in the body has been shown by identifying inflammatory biomarkers C-reactive protein and procalcitonin expressed by an increase in content (CRP up to 13.0 times and PCT up to 45.0 times $p < 0.001$), was introduced into practice in accordance with order No.10 as of 12.01.2021 in the Children's Multidisciplinary Medical Center of Jizzakh region and order No.163 as of 26.08.2023 in the Children's Multidisciplinary Medical Center of Andijan region. ***Social effectiveness of the scientific novelty*** is as follows: assessment of the inflammatory biomarkers C-reactive protein and procalcitonin before and after treatment in the diagnosis of protracted community-acquired pneumonia indicates the correct choice of method for diagnosing and treating the disease and makes it possible to use an effective personalized method of treatment. ***Economic efficiency of the scientific novelty*** is as follows: in protracted community-acquired pneumonia, the practical use of C-reactive protein and procalcitonin as a simple and effective research method allowed saving 8 280 000 soums for 36 patients due to the absence of the need for additional examinations. ***Conclusion:*** the correct and early diagnosis of protracted

community-acquired pneumonia in children allowed saving 230 000 soums of budgetary funds and 230 000 soums of extra-budgetary funds for 1 patient;

the third scientific novelty: in protracted community-acquired pneumonia in children, the determination of cytokines as an additional criterion for diagnosing a protracted course of the disease has proven an imbalance of the body's immune system through their activation (an increase by 1.3-2.1 times in the amount of IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, TNF α and a decrease in the concentration of IFN γ by 1.3 times), the use of an immunocorrective drug – polyoxidonium in the treatment of patients depending on age, was introduced into practice in accordance with order No.10 as of 12.01.2021 in the Children's Multidisciplinary Medical Center of Jizzakh region and order No.163 as of 26.08.2023 in the Children's Multidisciplinary Medical Center of Andijan region. ***Social effectiveness of the scientific novelty*** is as follows: according to research results, complex treatment of protracted community-acquired pneumonia using the immunocorrective drug polyoxidonium leads to a decrease in cytokine levels by 1.3-3.0 times and an increase in the level of IFN γ by 1.9 times, reduces the risk of complications and increases the effectiveness of treatment. ***Economic efficiency of the scientific novelty*** is as follows: the stay of a patient with protracted community-acquired pneumonia in the hospital was reduced from 10 to 8 days, the amount of payment for a hospital stay from the treatment of 34 patients was reduced due to a reduction in hospital stay by 2 days, making it possible to save 4 046 000 soums. ***Conclusion:*** use of new treatment methods in the inpatient treatment of patients with community-acquired pneumonia allowed saving 119 000 soums of budgetary funds and 119 000 soums of extra-budgetary funds in 1 day for 1 patient;

the fourth scientific novelty: in children with protracted community-acquired pneumonia, in comparison with the control group, a deficiency of vitamins and microelements in the body was proven and confirmed by a decrease in the level of vitamin D (25(OH)D) in the blood serum by 2.0 times, and concentration of microelements zinc and selenium by 2.6 and 3.0 times, use of rinotin for the prevention of protracted community-acquired pneumonia and cholecalciferol (aquadetrim) for the treatment of patients with protracted pneumonia depending on age, was introduced into practice in accordance with order No.10 as of 12.01.2021 in the Children's Multidisciplinary Medical Center of Jizzakh region and order No.163 as of 26.08.2023 in the Children's Multidisciplinary Medical Center of Andijan region. ***Social effectiveness of the scientific novelty*** is as follows: according to research results, a complex method of treatment with rinotin for the prevention of protracted community-acquired pneumonia increases the concentration of microelements zinc and selenium by 1.6 and 1.8 times, a complex method of treatment of children with protracted community-acquired pneumonia with cholecalciferol (aquadetrim) increases the level of vitamin D in the blood serum of the patient by 1.6 times, which reduces the risk of complications and increases the effectiveness of treatment. ***Economic efficiency of the scientific novelty*** is as follows: the stay of a patient with protracted community-acquired pneumonia in the hospital was reduced from 10 to 8 days, the amount of payment for a hospital stay from the treatment of 69 patients was reduced due to a reduction

of 2 days in time, making it possible to save 8 211 000 soums. **Conclusion:** use of new treatment methods in the inpatient treatment of patients with community-acquired pneumonia allowed saving 119 000 soums of budgetary funds and 119 000 soums of extra-budgetary funds in 1 day for 1 patient;

the fifth scientific novelty: the developed personalized schemes of using rinotin (beta-glucan, zinc, selenium, vitamin C, E) for the prevention of protracted community-acquired pneumonia, and using cholecalciferol and polyoxidonium for the treatment of patients with protracted community-acquired pneumonia, were introduced into practice in accordance with order No.48-4 as of 27.03.2023 in the Children's Multidisciplinary Medical Center of Jizzakh region and order No.53 as of 18.04.2023 in the Children's Multidisciplinary Medical Center of Andijan region. **Social effectiveness of the scientific novelty** is as follows: according to the results of clinical and laboratory studies, the use of developed personalized approaches, including rinotin for the prevention of protracted community-acquired pneumonia, and cholecalciferol and polyoxidonium for the treatment of patients with protracted community-acquired pneumonia, show their effectiveness (decrease in the level of C-reactive protein, procalcitonin and cytokines IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, TNF-a, increase in the level of IFN γ , increase in the level of vitamin D in the blood, increase in concentrations of the microelements zinc and selenium) and help optimize treatment. **Economic efficiency of the scientific novelty** is as follows: the stay of a patient in the hospital was reduced from 10 to 8 days, the amount of payment from the treatment of 105 patients was reduced due to the reduction in hospital stay by 2 days, making it possible to save 12 495 000 soums. In patients with protracted community-acquired pneumonia, personalized treatment methods reduce the frequency of ARI and its complications by 6.6 times. **Conclusion:** use of new treatment methods in the inpatient treatment of patients with community-acquired pneumonia allowed saving 119 000 soums of budgetary funds and 119 000 soums of extra-budgetary funds in 1 day for 1 patient.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation was presented on 188 pages consisting of an introduction, five chapters, conclusions, practical recommendations and a list of used literature.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (Часть I; Part I)

1. Шамсиев Ф.М., Таджиханова Д.П., Мусажанова Р.А., Азизова Н.Д., Каримова Н.И., Курбанова М.Р., Хайдарова С.Х. Проблемы и основные ошибки антибактериальной терапии в педиатрии//Научно-практический журнал Педиатрия. Ташкент, 2019. -№3. -С.215-221 (14.00.00; № 16).

2. Шамсиев Ф.М., Шавази Н.М., Таджиханова Д.П., Курбанова М.Р. Факторы риска развития затяжного течения внебольничной пневмонии у детей//Проблемы биологии и медицины. – Самарканд, 2019. -№2(109). - С. 152-154 (14.00.00; № 19).

3. Шамсиев Ф.М., Мусажанова Р.А., Азизова Н.Д., Таджиханова Д.П., Мирсалихова Н.Х. Этиологическая диагностика внебольничной пневмонии у детей//Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент, 2019. -№6. -С.72-74 (14.00.00; № 3).

4. Шамсиев Ф.М., Шавази Н.М., Таджиханова Д.П. Коррекция состояния иммунитета при внебольничной пневмонии у детей//Вестник врача – Самарканд, 2019. - №2. - С. 126-128 (14.00.00; № 20).

5. Шамсиев Ф.М., Мусажанова Р.А., Азизова Н.Д., Таджиханова Д.П., Курбанова М.Р., Арипова Ш.Х. Современные подходы к лечению детей с внебольничной пневмонией//Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент, 2019. -№6. -С.84-88 (14.00.00; № 3).

6. Таджиханова Д.П. Уровень провоспалительных цитокинов в оценке активности воспалительного процесса при внебольничной пневмонии у детей//Журнал биомедицины и практики. Ташкент, 2020. - №3. - выпуск 5. - С.34-39. (14.00.00; № 24).

7. Шамсиев Ф.М., Азизова Н.Д., Таджиханова Д.П., Каримова М.Х. Клинико-иммунологические показатели затяжного течения внебольничной пневмонии у детей//Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент, 2020. -№3. -С.135-140 (14.00.00; № 3).

8. Tadzhihanova D.P. Efficiency of using antibacterial therapy in children with community-acquired pneumonia//International Journal of Pharmaceutical Research. Apr – Jun 2020. - Vol12. - Issue2. - P.1737-1741. <https://doi.org/10.31838/ijpr/2020.12.02.223> (<http://ijpronline.com>; IF-5,8).

9. Tadzhihanova D.P., Shamsiev F.M. Factors influencing the development of the prolonged current of nonsocial pneumonia in children according to the data of retrospective studies//Journal of research in health science. Health Science Israel, Yashresh. - 2020. - Vol.5-6 (issue 4). <http://journal of research. org DOI10.37057/2523-1251> (<http://journal of research. org />; SJIF – 6,124).

10. Шамсиев Ф.М., Таджиханова Д.П., Курбанова М.Р., Каримова М.Х. Информативность изменения С-реактивного белка в диагностике

внебольничной пневмонии затяжного течения у детей//Новый День в Медицине. Бухара, 2020. - №4(34). -С.409-412 (14.00.00; № 22).

11. Шамсиев Ф.М., Мусажанова Р.А., Таджиханова Д.П., Курбанова М.Р., Каримова М.Х. Оптимальный выбор антибактериальной терапии при внебольничной пневмонии у детей//Научно-практический журнал Педиатрия. Ташкент, 2020. - №4. - С.94-101 (14.00.00; № 16).

12. Азизова Н.Д., Шамсиев Ф.М., Мирсалихова Н.Х., Таджиханова Д.П. Клиническая характеристика и факторы риска развития затяжного течения внебольничной пневмонии у детей//Научно-практический журнал Педиатрия. Ташкент, 2020. - №4. - С.12-16 (14.00.00; № 16).

13. Шамсиев Ф.М., Хайдарова М.М., Каримова Н.И., Таджиханова Д.П., Курбанова М.Р. Особенности формирования антибиотикорезистентности возбудителей внебольничной пневмонии у детей//Научно-практический журнал Педиатрия. Ташкент, 2020. - №4. - С.72-75 (14.00.00; № 16).

14. Shamsiev F.M., Tadzhikhanova D.P. Differentiated approaches to the therapy of children with prolonged community-acquired pneumonia//Journal of Natural Remedies (JNR). - 2021. - Vol.21. - №12(1). P.7-11. (<https://informatics.journals.com>; ISSN 0972-5547; Scopus – 0,8 - 2021).

15. Таджиханова Д.П. Показатели иммунного статуса и биомаркёров воспаления у детей с внебольничной пневмонией затяжного течения//Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент, 2021. - №4. - С.95-98 (14.00.00; № 3).

16. Таджиханова Д.П. Сравнительная оценка клинико-микробиологические данные внебольничной пневмонии затяжного течения у детей //Новый День в Медицине, Бухара.- 2021.-№6(38/1). -С.72-75 (14.00.00; № 22).

17. Таджиханова Д.П. Рациональный выбор антибиотиков при лечении детей с внебольничной пневмонией затяжного течения//Инфекция, иммунитет и фармакология. Ташкент, 2022. - №1. -С.221-227 (14.00.00; №15).

18. Таджиханова Д.П. Проблемы и перспективы повышения эффективности антибиотиков, и иммунодиагностика внебольничной пневмонии затяжного течения//Инфекция, иммунитет и фармакология. Ташкент, 2022. - №3. -С.223-229 (14.00.00; №15).

19. Таджиханова Д.П. Применение витамина D в комплексной терапии внебольничной пневмонии затяжного течения у детей//Научно-практический журнал Педиатрия. Ташкент, 2022. - №4. - С.102-105 (14.00.00; № 16).

20. Таджиханова Д.П. Влияние профилактических мероприятий на частоту развития внебольничной пневмонии затяжного течения у детей //Инфекция, иммунитет и фармакология. Ташкент, 2023. - №1. -С.235-240 (14.00.00; № 15).

II бўлим (Часть II; Part II)

21. Шамсиев Ф.М., Хайдарова М.М., Асадова Г.У., Таджиханова Д.П., Курбанова М.Р. Анализ биомаркёра воспаления для прогнозирования

затяжного течения заболевания внебольничной пневмонии //Республиканский научный журнал Вестник Южно – Казахстанской медицинской академии. - 2019.- Том I.- №1(85). - С.135.

22. Шамсиев Ф.М., Хайдарова М.М., Таджиханова Д.П. Определить факторы риска развития затяжного течения внебольничной пневмонии у детей//Материалы VIII съезда педиатров Узбекистана «Оказание медицинской помощи детям на этапе реформирования системы здравоохранения республики Узбекистан». Ташкент, 2019. -С.109-110.

23. Шамсиев Ф.М., Мусажанова Р.А., Азизова Н.Д., Таджиханова Д.П. Изменение клинико-лабораторных показателей внебольничной пневмонии у детей//Материалы VIII съезда педиатров Узбекистана «Оказание медицинской помощи детям на этапе реформирования системы здравоохранения республики Узбекистан». Ташкент, 2019. -С.107-109.

24. Шамсиев Ф.М., Таджиханова Д.П., Курбанова М.Р., Хайдарова С.Х. Роль цитокинов в развитии внебольничной пневмонии у детей//VIII Международный молодежный медицинский конгресс «Санкт-Петербургские научные чтения-2019». Санкт-Петербург, 2019.-С. 382.

25. Таджиханова Д.П., Шамсиев Ф.М., Мусажанова Р.А., с соавт. Микробиологический мониторинг возбудителей внебольничной пневмонии у детей//Материалы VIII съезда педиатров Узбекистана «Оказание медицинской помощи детям на этапе реформирования системы здравоохранения республики Узбекистан». Ташкент, 2019.-С.63-64.

26. Шамсиев Ф.М., Азизова Н.Д., Мусажанова Р.А., Таджиханова Д.П. Прогнозирование затяжного течения внебольничной пневмонии у детей //Периодический научно-практический медицинский журнал «Здоровье матери и ребёнка». Бишкек, Кыргызистан, 2020.- Том 12.-№3-4.- С.61-64.

27. Tadzhihanova D.P., Shamsiev F.M. Analysis of the effectiveness of antibiotic treatment schemes in children with extra-hospital pneumonia //International Scientific and practical conference “Cutting-Edge science shawnee”, Usa. 2020. -P.56.

28. Таджиханова Д.П., Шамсиев Ф.М., Каримова М.Х. Клинико-иммунологическая характеристика внебольничной пневмонии у детей//XVI mezinardni vedecko-prakticka konference “Dny Vedy” 27 brezna - 05 dubna, Praha, 2020, Volume 11.-P.42.

29. Shamsiev F.M., Tadzhihanova D.P. Clinical anamnesnic characteristics and risk factors the development of a prolonged current of community-acquired pneumonia in children//International scientific and practical conference «Modern views and reseach». Egham, England, 2020. - P.31.

30. Азизова Н.Д., Шамсиев Ф.М., Мусажанова Р.А. Таджиханова Д.П. Иммунологические показатели затяжного течения внебольничной пневмонии у детей//Республика илмий-амалий анжумани «Профилактик тиббиётда юкори инновацион технологияларни қўллаш». Андижон, 2020. -Б.391.

31. Мусажанова Р.А., Шамсиев Ф.М., Таджиханова Д.П., с соавт. Некоторые прогностические аспекты больных с внебольничной пневмонией//Детская медицина Северо-Запада «Здоровые дети - будущее страны». Санкт – Петербург, 2020. - Т.8. №1.-С.236.

32. Шамсиев Ф.М., Мусажанова Р.А., Азизова Н.Д., Таджиханова Д.П., Курбанова М.Р. Оценка состояния иммунной системы у детей с внебольничной пневмонией//Детская медицина Севера-Запада «Здоровые дети - будущее страны». Санкт – Петербург, 2020. -Т.8. -№1. - С.378.

33. Tadzhihkanova D.P. On the issue of pathogenetic mechanisms of community acquired pneumonia in children with prolonged course//International Conference «Europe, science and we evropa, veda a my». Praha, Czech Republic, 2020. -P.30.

34. Shamsiev F.M., Tadzhihkanova D.P. The problem of immunocytokin status in children with community aquired pneumonia with a prolonged current//International Conference «On medical education, health sciences and patient care». New Delhi, India, 2020.- P.24.

35. Tadzhihkanova D.P. Compensatory reaction of the immune system with community acquired prolonged pneumonia in children//Международная научно практическая конференция «Integration into the world and connection of sciences». Baku, Azerbaijan republic, 2020. -С.81.

36. Таджиханова Д.П., Шамсиев Ф.М. Определение уровня провоспалительных цитокинов при затяжном течением внебольничной пневмонии у детей//Республиканская научно-практическая On-line конференция «Инновационные подходы в улучшении здоровья детей и снижении детской смертности». Ташкент, 2020. -С.46-47.

37. Шамсиев Ф.М., Мусажанова Р.А., Таджиханова Д.П., с соавт. Иммунокоррегирующая терапия при затяжном течении внебольничной пневмонии у детей//Республиканская научно-практическая On-line конференция «Инновационные подходы в улучшении здоровья детей и снижении детской смертности». Ташкент, 2020. -С.58-59.

38. Шамсиев Ф.М., Таджиханова Д.П. Современные подходы терапии внебольничной пневмонии затяжного течения у детей//Международная научно-практическая конференция «Современные научные решения актуальных проблем». Россия, 2020. -С.52-53.

39. Shamsiev F.M., Tadzhihkanova D.P. Comparative immunological assessment in community-acquired pneumonia of a protracted course in children//International Multidisciplinary Scientific Conference on the «Dialogue between sciences arts, religion». Canberra, Australia, 2021. -P.17.

40. Шамсиев Ф.М., Мусажанова Р.А., Таджиханова Д.П., с соавт. Методы диагностики и лечения детей с внебольничной пневмонией затяжного течения//Методическая рекомендация. - 2021.-16с.

41. Таджиханова Д.П. Совершенствование клинико-лабораторных подходов в диагностике внебольничной пневмонии затяжного течения у детей//Журнал кардиореспираторных исследований. Ташкент, 2021. -№1. - С.82-84.

42. Шамсиев Ф.М., Таджиханова Д.П. Нарушение клинико-лабораторных показателей внебольничной пневмонии затяжного течения у детей//Республика илмий-амалий анжумани «Профилак тиббиётда юқори инновацион технологияларни қўллаш». Андижон, 2021. -Б.523-524.

43. Шамсиев Ф.М., Мусажанова Р.А., Таджиханова Д.П., Шамсиева Л.А. Клиническое проявление внебольничной пневмонии затяжного течения у детей//XIII Всероссийский форум «Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения». Санкт-Петербург, 2021. -С.229.

44. Шамсиев Ф.М., Таджиханова Д.П., Шамсиева Л.А. Возбудители внебольничной пневмонии затяжного течения у детей, совершенствование лечения//Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Оказание медицинской помощи детям в первичном звене здравоохранения и вопросы здорового питания детей в республики Узбекистан». Ташкент, 2021. -21 октября. -С.51-53.

45. Shamsiev F.M., Musajanova R.A., Tadzhihanova D.P. Clinical aspects of community-acquired pneumonia of a protracted course in children//Medicine and health sciences Barcelona, Spain. - 2021. -P.5.

46. Таджиханова Д.П., Шамсиев Ф.М. Клинические особенности С-реактивного белка внебольничной пневмонии затяжного течения у детей//Научно-практическая (On-line) конференция с международным участием «Инновационные подходы к диагностике, лечению и профилактике туберкулеза и неспецифической респираторной патологии у взрослых и детей». Ташкент, 2021. -С.144-145.

47. Шамсиев Ф.М., Таджиханова Д.П., Шамсиева Л.А. Клинико - диагностические особенности внебольничной пневмонии затяжного течения у детей//Национальный конгресс с международным участием «Здоровые дети – будущее страны», Санкт Петербург, 1-3 июня 2022. - Том 5.-С.473.

48. Шамсиев Ф.М., Мусажанова Р.А., Таджиханова Д.П., с соавт. Современные диагностические аспекты затяжного течения внебольничной пневмонии у детей//Республика илмий-амалий анжумани «Профилактик тиббиётда юкори инновацион технологияларни кўллаш». Андижон, 2022. - 10-11 июнь. -Б.1192-1193.

49. Шамсиев Ф.М., Таджиханова Д.П. Оптимальный выбор профилактических мероприятий внебольничной пневмонии затяжного у детей//Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы оказания медицинской помощи детям на современном этапе реформирования системы здравоохранения». Ташкент, 2022. - 20 октября. - С.55-57.

50. Шамсиев Ф.М., Таджиханова Д.П. Особенности течения внебольничной пневмонии затяжного течения у детей на фоне вторичных иммунодефицитных состояний//XXXII Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Россия, 2022. -18-21 октября.-С.69.

51. Шамсиев Ф.М., Таджиханова Д.П. Иммунодефицитные состояния при внебольничной пневмонии затяжного течения у детей//Журнал гепатогастроэнтерологических исследований. Ташкент, 2022. -С.31-33.

52. Шамсиев Ф.М. Таджиханова Д.П., Мусажанова Р.А., с соавт. Способы дифференцированной терапии внебольничной пневмонии затяжного течения у детей//Методическая рекомендация. - 2023.-14с.

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

1715



Босишга рухсат этилди: 27.10.2023 йил
Бичими 60x84 ¹/₁₆. «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулда чоп этилди.
Шартли босма табағи 4,25 Адади 100. Буюртма № 138

**“Fan va ta’lim poligraf” MChJ босмахонасида чоп этилди.
Тошкент шаҳри, Дўрмон йўли кўчаси, 24-уй.**