

**АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/07.06.2024.Tib.95.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ЗАЙНАБИТДИНОВА САФУРА НОСИРЖОНОВНА

**COVID-19 ДАН КЕЙИНГИ ЗОТИЛЖАМНИНГ ЧЎЗИЛГАН КЕЧИШИ
БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БОЛАЛАРНИ КЛИНИК ВА ЛАБОРАТОР
АСПЕКТЛАРИ ВА ОЛИБ БОРИШ ТАКТИКАСИ**

14.00.09 – Педиатрия

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

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Зайнабитдинова Сафура Носиржоновна

Covid-19 дан кейинги зотилжамнинг чозилган кечиши билан касалланган болаларни клиник ва лаборатор аспектлари ва олиб бориш тактикаси..... 3

Зайнабитдинова Сафура Носиржоновна

Клинико-лабораторные аспекты и тактика ведения детей с внебольничной пневмонией затяжного течения после Covid -19..... 29

Zaynabitdinova Safura Nosirjonovna

Clinical and laboratory aspects and management tactics for children with prolonged community-acquired pneumonia after covid-19..... 51

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 55

**АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/07.06.2024.Tib.95.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ЗАЙНАБИТДИНОВА САФУРА НОСИРЖОНОВНА

**COVID-19 ДАН КЕЙИНГИ ЗОТИЛЖАМНИНГ ЧЎЗИЛГАН КЕЧИШИ
БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БОЛАЛАРНИ КЛИНИК ВА ЛАБОРАТОР
АСПЕКТЛАРИ ВА ОЛИБ БОРИШ ТАКТИКАСИ**

14.00.09 – Педиатрия

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

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясида B2022.4.PhD/Tib3155 рақами билан рўйхатга олинган.

Диссертация Андижон давлат тиббиёт институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Шамсиев Фуркат Мухитдинович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Рахманова Лола Каримовна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Алиев Ахмаджон Лутфуллаевич
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Етакчи ташкилот:

**Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини
ривожлантириш маркази**

Диссертация ҳимояси Андижон давлат тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/07.06.2024.Tib.95.03 рақамли Илмий кенгашнинг 2025 йил «__» _____ соат ____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 170100, Андижон шаҳри, Ю. Атабеков кўчаси, 1. Тел/факс: (+99874) 223-94-50; e-mail: info@adti.uz, Андижон давлат тиббиёт институти).

Диссертация билан Андижон давлат тиббиёт институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (____ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 170100, Андижон шаҳри, Ю.Атабеков кўчаси, 1. Тел/факс: (+99874) 223-94-50.

Диссертация автореферати 2025 йил «__» _____ куни тарқатилди.

(2025 йил «__» _____ даги _____-рақамли реестр баённомаси).

А.Ш. Арзиқулов

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

Ш.О. Тошбоев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари номзоди

О.А. Якубова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. COVID-19 пандемияси нафақат юқумли касалликлар эпидемиологияси ва вирусологияси соҳаларида, балки педиатрия, айниқса, болалар пульмонологиясида ҳам бир қатор мураккаб ва ҳал этилиши зарур бўлган муаммоларни келтириб чиқарди. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра «...ўпка тўқимасининг яллиғланиши болаларнинг биринчи беш йиллик ҳаёти даврида 10-20 фоиз ҳолларда учрайди ва болалар ўртасидаги умумий ўлим кўрсаткичининг 25 фоизини ташкил этади...»¹. Дунё миқёсида, шунингдек Ўзбекистон Республикасида ҳам болаларда зотилжамни ташхислаш ва даволашда эришилаётган ютуқларга қарамай, касалланиш, асоратлар сони ва ўлим кўрсаткичлари тобора ортиб бормоқда. Бундан ташқари, COVID-19 инфекцияни бошидан кечирган болаларда ўпка тўқимасининг шикастланиши, респиратор, иммунологик ўзгаришлар, ҳамда узоқ давом этувчи шифохондан ташқари зотилжам (ШТЗ) ҳолатларининг ортиб бориши кўпайиши кузатилмоқда. Бу эса нафақат клиник диагностика ва даволаш жараёнига, балки бутун жаҳон тиббий тизими ва соғлиқни сақлаш сиёсатининг стратегик йўналишларига жиддий таъсир кўрсатмоқда. Болаларда COVID-19 дан кейинги пневмония билан боғлиқ муаммоларни ҳал этиш учун аниқ ва ишончли ташхислаш усулларини такомиллаштириш, самарали даволаш ва реабилитация усулларини такомиллаштириш масалалари тиббиётнинг долзарб муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда.

Ҳозирда жаҳон тиббий амалиётида COVID-19 ни бошидан кечирган болаларда чўзилувчан зотилжамнинг клиник-патогенетик ва иммунологик хусусиятларини ўрганиш, унинг ташхислаш ва даволаш усулларини такомиллаштириш, шунингдек, самарали профилактика чораларини ишлаб чиқишга йўналтирилган қатор илмий тадқиқотлар долзарб бўлиб қолмоқда. Болаларда зотилжамнинг турли даражада кечиш шаклларида цитокин профилининг ўзгаришини таҳлил қилиш, шунингдек, коронавирус пандемияси шароитида шифохонадан ташқари зотилжамнинг клиник хусусиятлари ва унинг намоён бўлиш механизмини ўрганишга қаратилган илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини изчил ривожлантириш, соғлиқни сақлаш тизимини халқаро стандартлар талабларига мувофиқлаштириш ҳамда тиббий хизмат сифатини янада яхшилаш мақсадида кенг кўламли ислоҳотлар амалга оширилмоқда. Хусусан, болаларда учрайдиган турли соматик касалликларни эрта аниқлаш, юқори самарали комплекс даволаш ва профилактик тадбирларни такомиллаштиришга қаратилган мақсадли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Шу муносабат билан «...мамлакатимизда оналик ва болаликни муҳофаза қилишни кучайтириш тўғрисидаги Ўзбекистон Республикаси Президенти қарорига асосан, оналик ва болаликни муҳофаза қилиш, уларга ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатиш, гўдаклар ва

¹Pneumonia in children. WHO, 2022. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>

болалар ўлимини камайтириш...»² каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифаларни амалга ошириш, шу жумладан, болаларда COVID-19 дан кейинги даврда шифохонадан ташқари зотилжамнинг клиник-хусусиятларини ўрганиш, юқори нафас йўллари ва ичак микробиоценозининг касалликни ташхислашдаги ўрнини аниқлаш, шунингдек яллиғланиш маркерларининг диагностик ва прогностик аҳамиятини баҳолаш, даволашга янги ёндашувлар ишлаб чиқиш, ушбу патологиянинг юқори тиббий-ижтимоий аҳамияти туфайли педиатриянинг, ва умуман олганда, тиббиётнинг долзарб йўналишларидан бири ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2021 йил 28 июлдаги ПФ-5199-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасида ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатиш тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Фармони, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 25 апрелдаги ПҚ-216 сон «2022-2026-йилларда Оналик ва болаликни муҳофаза қилишни кучайтириш тўғрисида» ва 2024 йил 22 январдаги ПҚ-38 сон «Соғлиқни сақлаш соҳасида ислохотларни чуқурлаштириш бўйича кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» ги Қарорлари, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мувофиқлиги. Тадқиқот иши республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. “Тиббиёт ва фармакология” устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Шифохонадан ташқари зотилжам, айниқса, COVID-19 инфекциясини бошидан кечирган болаларда унинг чўзилган кечиши, ҳозирда жаҳон тиббиётидаги энг долзарб муаммолардан бири ҳисобланмоқда. Қатор илмий марказлар томонидан олиб борилган тадқиқотларда COVID-19 инфекциясининг болаларда нафас йўлларига таъсири, шу жумладан, ўпка тўқимасидаги яллиғланиш механизми, иммунологик ўзгаришлар ва бактериял асоратларнинг ролини ўрганишга кенг эътибор қаратилган^{3,4}. Турли ҳудудлардаги клиник текширишлар натижалари болаларда ковиддан кейинги зотилжамнинг давомийлиги ва оғир кечишининг асосий сабабларидан бири сифатида иммун тизимининг дисфункцияси ҳамда нафас ва хазм тизими микробитасидаги мувозанатининг бузилишини кўрсатмоқда⁵. Кейинги йиллардаги тадқиқотларда шифохонадан ташқари зотилжамнинг чўзилган кечишини аниқлаш ва прогнозлашда биомаркерлардан фойдаланиш бўйича изланишлар олиб борилмоқда, хусусан, С-реактив оксил, прокальцитонин, интерлейкинлар каби кўрсаткичлар яллиғланиш жараёнининг динамикасини баҳолашда муҳим аҳамият касб

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 25 апрелдаги ПҚ-216 сон «2022-2026-йилларда Оналик ва болаликни муҳофаза қилишни кучайтириш тўғрисида»ги Қарори.

³Пневмония (внебольничная)//Клинические рекомендации МЗ РФ., Москва, 2024. – 54 с.

⁴George P.M. et al. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia //Thorax.-2022.-№11.-P. 1009-1016.

⁵Dickson R. P. et al. Lung microbiota predict clinical outcomes in critically ill patients //American journal of respiratory and critical care medicine.-2020.-№5.-P.555-563.

этиши қайд этилган⁶. Бир қатор тадқиқотларда болаларда ковиддан кейинги зотилжамда юқори нафас йўллари ва ичак микробиомасининг ўзгариши ҳам алоҳида ўрганилган бўлиб, патоген флоранинг шаклланиши ва антибиотикларга чидамлилиқ даражасига таъсири таҳлил қилинган⁷. Шу билан бирга, ковиддан кейинги зотилжамнинг этиопатогенези ва клиник-морфологик хусусиятлари тўлиқ ўрганилмаган. Айниқса, COVID-19 инфекциясидан кейин болаларда зотилжамни чақирувчи бактерияларнинг патогенлик механизмлари, уларнинг фенотипик хусусиятлари ва иммун тизимига таъсир этиш механизми ҳақидаги маълумотлар чекланган. Шунингдек, антибактериал терапия тактикаларини такомиллаштириш учун антибиотикларга резистентлик маркерлари етарли даражада тадқиқ этилмаган.

Ўзбекистон олимлари томонидан болаларда атипик кечувчи пневмония, жумладан коронавирусли инфекция билан боғлиқ бўлган зотилжамнинг умумий хусусиятлари, унинг учраш даражаси, COVID-19 билан боғлиқ асоратлари ва микробиологик жиҳатлари ўрганилган, уларни даволашда янгича ёндошувлар таклиф қилинган^{8,9}. Бироқ, COVID-19 ни бошидан кечирган болаларда шифохонадан ташқари зотилжамнинг чўзилган кечиши, унинг иммунологик ва микробиологик механизмлари, цитокин статусига таъсири ва патоген флоранинг ривожланиш жараёни ҳали тўлиқ тадқиқ этилмаган.

Адабиётлар таҳлили шуни кўрсатдики, организмнинг иммунцитокин ҳолати ва тизимлар микробиоценозини ўрганиш, короновирус инфекцияси билан боғлиқ шифохонадан ташқари чўзилувчан зотилжамнинг клиник кечиши хусусиятларини аниқлаш, даволаш усулларини оптималлаштириш ва янги самарали профилактика усулларини ишлаб чиқишни тақозо қилади ва иссертация мавзусининг долзарблигини асослайди.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Андижон давлат тиббиёт институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ «Оналик ва болалик соғлигини ҳимоя қилишнинг ҳудудий хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда ташхислаш, даволаш ва профилактика чора-тадбирларини ишлаб чиқиш» мавзуси доирасида бажарилган (2021-2023 й.).

Тадқиқотнинг мақсади COVID-19 дан кейинги шифохонадан ташқари зотилжам аниқланган эрта ёшли болаларда касалликнинг чўзилувчан кечишини олдини олиш мақсадида, унинг клиник-анамнестик, биокимёвий, микробиологик ва иммунологик жиҳатларини инобатга олган ҳолда олиб бориш тактикасини такомиллаштиришдан иборат.

⁶Chen Y. et al. The value of the neutrophil to lymphocyte ratio and PLT count for the diagnosis and prediction of COVID-19 severity //PloS One.-2023.-№18(10):e0293432.

⁷Bengoechea H.A.б Bamford K.D. SARS-CoV-2, bacterial co-infections, and antimicrobial resistance: a deadly trio in COVID-19? //Juvenis Scientia.-2020.-№5.-P.42-50.

⁸Туйчиев Л. Н. ва ҳаммуалл. Частота регистрации пневмонии у детей с короновирусной инфекцией Covid-19 //Central Asian journal of medical and natural sciences.-№3.-С.96-99

⁹Шавази Н.М. ва ҳаммуалл. Совершенствование лечения пневмонии с атипичной этиологией у детей //Доктор ахборотномаси.2021-№1(2).-С.109–112

Тадқиқотнинг вазифалари:

COVID-19 дан кейинги шифохонадан ташқари чўзилувчан зотилжам аниқланган эрта ёшли болаларда ретроспектив тадқиқотлар ўтказиш ва касалликнинг ривожланиш предикторларини аниқлаш;

эрта ёшли болаларда COVID-19 дан кейинги шифохонадан ташқари чўзилувчан зотилжамнинг клиник-анамнестик хусусиятларини ўрганиш;

COVID-19 дан кейинги шифохонадан ташқари чўзилувчан зотилжам аниқланган эрта ёшли болаларда юқори нафас йўллари ва ичак микробиотаси ҳолатини ўрганиш;

COVID-19 дан кейинги шифохонадан ташқари чўзилувчан зотилжам аниқланган эрта ёшли болаларда прокальцитонин, С-реактив оксил, IL-1 β , IL-4, IL-8, TNF α , IFN γ каби яллиғланиш маркерларининг диагностик ва прогностик аҳамиятини баҳолаш;

COVID-19 дан кейинги шифохонадан ташқари зотилжамнинг чўзилувчан кечишини олдини олиш бўйича эрта ёшли болаларни олиб бориш тактикасини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Андижон вилоят болалар кўп тармоқли тиббиёт марказининг пульмонология ва Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт марказининг пульмонология ва аллергология бўлимларида 2021-2023-йиллар давомида 178 нафар шифохонадан ташқари зотилжам туфайли ётиб даволанган эрта ёшли болалар олинган.

Тадқиқотнинг предмети COVID-19 дан кейинги шифохонадан ташқари чўзилувчан зотилжам аниқланган эрта ёшли болалар қон зардобидаги цитокинлар хусусиятларини иммунологик, ҳамда халқум ва ичак шиллик қавати суртмаларини микробиологик текшириш натижаларини қиёсий жиҳатдан таҳлил қилишдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумий клиник, лаборатор, микробиологик, иммунологик ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

эрта ёшли болаларда постковид даврда шифохонадан ташқари зотилжамнинг учраш даражаси аниқланган ва унинг ривожланишида перинатал омиллар (RR=1,9), оғирлашган преморбид фон (RR=2,7), ҳамроҳ ва ўтказган касалликлари (RR=2,2) каби аҳамиятли прогностик омилларнинг роли исботланган;

шифохонадан ташқари чўзилувчан зотилжам асосий қўзғатувчиларининг макролидлар ва аминогликозидларга резистентлиги (40,0% ва 33,3% ҳолларда), III ва IV авлод цефалоспоринлар, карбопенемлар каби антибактериал препаратларга нисбатан эса юқори сезувчанлиги (85,0%, 87,5% ва 90,0% ҳолларда) аниқланган;

постковид даврда шифохонадан ташқари зотилжам аниқланган эрта ёшли болалар ичак микробиотасида стафилококклар, патоген эшерихияларнинг 2 марта кўп, энтерококкларнинг 3 марта кам аниқланиши ва лактобифидобактерияларнинг тўлиқ йўқолиши ($3,5\pm 0,9$ ва $2,0\pm 0,3$ lgКОЕ/г), шартли

патоген микрофлоранинг юқори фаоллиги билан намоён бўлувчи ичак микробиотаси дисбалансининг кўп учраши ва юқори кўлами исботланган;

постковид даврда шифохонадан ташқари зотилжам аниқланган болаларда С-реактив оқсил миқдорининг 12 баробар, прокальцитониннинг эса 42,8 марта ортиши ($p < 0,001$) билан ифодаланувчи яллиғланиш биомаркерларининг диагностик ва прогностик аҳамияти, шунингдек касалликни ташхислашда кўшимча мезон сифатида IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, TNF α фаоллигининг ортиши, IFN γ концентрациясининг пасайиши каби цитокин статусининг хусусиятлари қайд этилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

эрта ёшли болаларда COVID-19 дан кейинги шифохонадан ташқари чўзилувчан зотилжамни даволаш тактикасини оптималлаштиришга имкон берувчи клиник ва иммунологик хусусиятлари аниқланган;

постковид даврда шифохонадан ташқари чўзилувчан зотилжам касаллиги бор эрта ёшли болаларда клиник ва лаборатор кўрсаткичларнинг (СРО, ПКТ, IL-1 β , IL-8, TNF α цитокинлари миқдорининг камайиши, IFN γ нинг ортиши ва ичак микрофлораси кўрсаткичларининг яхшиланиши) хусусиятлари, ташхислаш ва даволаш тактикасини оптималлаштиришга имкон берувчи дифференциал-ташхислаш мезонлари асосланган;

COVID-19 дан кейинги шифохонадан ташқари чўзилувчан зотилжам билан касалланган эрта ёшли болаларда пробиотиклар ва иммункоррекцияловчи препаратларни қўллаш билан олиб борилувчи комплекс даволаш усулининг клиник самарадорлиги исботланган;

постковид даврда шифохонадан ташқари чўзилувчан зотилжам аниқланган эрта ёшли болаларни олиб бориш ва даволаш схемаси ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги бемор болалар ҳолатини баҳолашнинг объектив мезонлари, лаборатор ва инструментал диагностиканинг замонавий усулларида фойдаланилганлиги, услубий ёндашувлар ҳамда статистик таҳлил жамланмаларининг тўғри қўлланилганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, олинган хулосалар ва берилган тавсиялар назарий аҳамиятга эга бўлиб, эрта ёшдаги болаларда COVID-19 кейинги шифохонадан ташқари зотилжамнинг клиник ва иммунологик хусусиятларига, шунингдек, ушбу беморлар қон зардобидаги яллиғланиш биомаркерлари ва цитокинларнинг миқдорий кўрсаткичлари ҳамда нафас ва хазм тракти микробиоценозидаги динамик ўзгаришларга оид мавжуд билмиларни ривожланишига муҳим хисса қўшганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, ўтказилган клиник тадқиқотлар асосида COVID-19 дан кейинги шифохонадан ташқари чўзилувчан зотилжам касаллиги бор эрта ёшли болаларда клиник-лаборатор кўрсаткичларнинг хусусиятлари ва рационал даволаш тактикасини оптималлаштириш имконини берувчи дифференциал-ташхислаш мезонлари

асосланганлиги, касалликнинг клиник ва иммунологик хусусиятларига боғлиқ ҳолда комплекс даволаш усули таклиф этилганлиги ҳамда олиб бориш ва даволаш схемаси ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши. Ўткир герпетик стоматит касаллиги мавжуд эрта ёшдаги болаларда зотилжамни даволаш натижаларини яхшилаш бўйича олиб борилган илмий-тадқиқот натижалари асосида:

биринчи илмий янгилик: эрта ёшли болаларда COVID-19 дан кейинги шифохонадан ташқари зотилжам ривожланишида перинатал омиллар, оғирлашган преморбид фон, ҳамроҳ ва ўтказган касалликлари каби прогностик омилларнинг аҳамияти исботланганлиги Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан 2024 йил 30 январда б1-08/у сон билан тасдиқланган «Болаларда постковид даврда шифохонадан ташқари зотилжамнинг чўзилувчан кечишини ташхислаш ва даволашнинг такомиллаштириш усули» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: Ушбу янгилик Наманган вилоят болалар кўп тармоқли тиббиёт марказининг 2024 йил 3 февралдаги 155-сон ва Андижон шаҳар болалар шифохонасининг 2024 йил 2 февралдаги 98/21-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашнинг 2024 йил 22 октябрдаги 07/121-сон хулосаси). Илмий янгилик натижаларининг ижтимоий самарадорлиги: ковиддан кейинги даврда шифохонадан ташқари зотилжам аниқланган эрта ёшдаги болаларни даволашда касалликнинг клиник хусусиятларини, унинг чўзилувчан кечиши ривожланиш эҳтимолини оширувчи хавф омилларини инобатга олиш касалликнинг асоратланган шакллари улушини камайтиришга, шифохонада қолиш муддатларини қисқартиришга ва даволаш натижаларини яхшилашга имкон беради. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги: эрта ёшли болаларда COVID-19 кейинги шифохонадан ташқари зотилжамнинг чўзилувчан кечиши ривожланишига сабаб бўлувчи перинатал хавф омиллари, преморбид фон, ҳамда ҳамроҳ касалликларини баҳолашни қўллаш орқали беморларнинг стационарда бўлиш муддати 2 кунга қисқартирилди. Бунинг натижасида 1 нафар беморнинг стационарда бўлиши 1 кунлик жами харажатларининг ўртача миқдори (дори-дармонлар, текширувлар билан биргаликда) 421540 сўмни ташкил этгани ҳолда 843080 сўм бюджет маблағлари иқтисод қилинишига имкон берган. Хулоса: ушбу илмий янгиликни даволаш стандартларига киритиш ўрин-кунларни қисқартириш ҳисобига тадқиқот кўлами бўйича (n=110) 92738800 сўм бюджет маблағларини иқтисод қилиш имконини берган.

иккинчи илмий янгилик: шифохонадан ташқари чўзилувчан зотилжам асосий кўзғатувчиларининг макролидларга нисбатан 40,0%, аминогликозидларга эса 33,3% резистентлиги, III ва IV авлод цефалоспоринлар, карбопенемлар каби антибактериал препаратларга нисбатан эса мос равишда 85,0%, 87,5% ва 90,0% ҳолларда юқори сезувчанлиги қайд қилинганлиги Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан 2024 йил 30 январда б1-08/у сон билан тасдиқланган «Болаларда постковид даврда

шифохонадан ташқари зотилжамнинг чўзилувчан кечишини ташхислаш ва даволашнинг такомиллаштириш усули» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: Ушбу янгилик Наманган вилоят болалар кўп тармоқли тиббиёт марказининг 2024 йил 3 февралдаги 155-сон ва Андижон шаҳар болалар шифохонасининг 2024 йил 2 февралдаги 98/21-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашнинг 2024 йил 22 октябрдаги 07/121-сон хулосаси). Илмий янгилик натижаларининг ижтимоий самарадорлиги: эрта ёшдаги болаларда ковиддан кейинги шифохонадан ташқари зотилжамнинг чўзилувчан кечишида *St. aureus*, *pneumonia*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida* каби кўзғатувчиларини ўз вақтида этиологик тасдиқлаш, уларнинг микробиологик хусусиятларини инobatга олиш самарали антибактериал терапия усулини белгилашга, натижада асоратлар сонини камайтиришга, реабилитация муддатларини қисқартиришга ва беморларнинг ҳаёт сифатини оширишга имкон беради. Илмий янгилик натижаларининг иқтисодий самарадорлиги: ковиддан кейинги даврда чўзилувчан кечувчи шифохонадан ташқари зотилжам аниқланган болаларда антибактериал давони қўллаш учун харажатлар кунлик 228435 сўмни ташкил этиб, 190262 сўм иқтисод қилинган. Хулоса: эрта ёшли болаларда шифохонадан ташқари зотилжамнинг чўзилувчан кечишида тўғри танланган антибиотикларни қўллаш туфайли бюджет маблағларидан 16469938 сўм, бюджетдан ташқари маблағларни эса 4458882 сўмга иқтисод қилишга имкон берган.

учинчи илмий янгилик: постковид даврда шифохонадан ташқари зотилжам аниқланган эрта ёшли болалар ичак микробиотасида стафилококклар, патоген эшерихияларнинг 2 марта кўп, энтерококкларнинг 3 марта кам аниқланиши ва лакто-бифидобактерияларнинг тўлиқ йўқолиши ($3,5 \pm 0,9$ ва $2,0 \pm 0,3$ IgКОЕ/г), шартли патоген микрофлоранинг юқори фаоллиги билан намоён бўлувчи ичак микробиотаси дисбалансининг кўп учраши ва юқори кўлами ўз исботини топганлиги Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан 2024 йил 30 январда бi-08/и сон билан тасдиқланган «Болаларда постковид даврда шифохонадан ташқари зотилжамнинг чўзилувчан кечишини ташхислаш ва даволашнинг такомиллаштириш усули» номли услубий тавсиянома мазмунида ўз аксини топган. Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: Ушбу янгилик Наманган вилоят болалар кўп тармоқли тиббиёт марказининг 2024 йил 3 февралдаги 155-сон ва Андижон шаҳар болалар шифохонасининг 2024 йил 2 февралдаги 98/21-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашнинг 2024 йил 22 октябрдаги 07/121-сон хулосаси). Илмий янгилик натижаларининг ижтимоий самарадорлиги: шифохонадан ташқари чўзилувчан кечувчи зотилжам билан касалланган болаларни даволашдан олдин ва кейинги даврда ичак микробиотаси кўрсаткичларини баҳолаш натижасида шахсга йўналтирилган даво чораларини қўллаш уларни эрта реабилитация қилиш, жисмоний ва руҳий барқарорликни таъминлаш ва касалликнинг сураункали шаклига ўтиш ҳолатларини камайтириш имконини

беради. Илмий янгилик натижаларининг иқтисодий самарадорлиги: ковиддан кейинги даврда чўзилувчан кечувчи шифохонадан ташқари зотилжам аниқланган болаларда ичак микробиотаси хусусиятларига кўра шахсга йўналтирилган аниқ даволаш тактикасини белгилаш натижасида 147214 сўм иқтисод қилинган. Хулоса: эрта ёшли болаларда шифохонадан ташқари зотилжамнинг чўзилувчан кечишида ичак микробиотаси хусусиятларидан келиб чиқиб шахсга йўналтирилган даво схемаларини қўллаш орқали тадқиқот кўлами бўйича (n=110) бюджет маблағларни жами 12854000 сўмга, бюджетдан ташқари маблағларни эса 3339540 сўмга иқтисод қилишга имкон берган.

тўртинчи илмий янгилик: постковид даврда шифохонадан ташқари зотилжам аниқланган болаларда С-реактив оксил миқдорининг 12 баробар, прокальцитониннинг эса 42,8 марта ортиши билан ифодаланувчи яллиғланиш биомаркерларининг диагностик ва прогностик аҳамияти, шунингдек касалликни ташхислашда қўшимча мезон сифатида IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, TNF α фаоллигининг ортиши, IFN γ концентрациясининг пасайиши каби цитокин статусининг хусусиятларининг очиб берилганлиги Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан 2024 йил 30 январда бi-08/и сон билан тасдиқланган «Болаларда постковид даврда шифохонадан ташқари зотилжамнинг чўзилувчан кечишини ташхислаш ва даволашнинг такомиллаштириш усули» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: Ушбу янгилик Наманган вилоят болалар кўп тармоқли тиббиёт марказининг 2024 йил 3 февралдаги 155-сон ва Андижон шаҳар болалар шифохонасининг 2024 йил 2 февралдаги 98/21-сон буйруклари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашнинг 2024 йил 22 октябрдаги 07/121-сон хулосаси). Илмий янгилик натижаларининг ижтимоий самарадорлиги: ковиддан кейинги шифохонадан ташқари зотилжамда яллиғланиш биомаркерлари ва цитокинлар концентрациясини аниқлашнинг диагностик ва прогностик хусусиятларини инобатга олган ҳолда пробиотиклардан биотерол, иммунокорректор сифатида эса дефенсикан препаратини қўллаш болаларда асоратлар ривожланиш хавфини камайтириш ва танланган даволаш усулининг самарадорлигини ошириш имконини беради. Илмий янгилик натижаларининг иқтисодий самарадорлиги: ковиддан кейинги даврда шифохонадан ташқари зотилжамнинг чўзилувчан кечишини олдини олиш бўйича ишлаб чиқилган шахсга йўналтирилган даволаш схемасини қўллаш орқали эрта ёшли бемор болаларнинг шифохонада даволаниш муддати 10 кундан 8 кунгача қисқариб, шифохонада қолиш тўлови тахминан 66355 сўмга камайган, шифохонада бўлиш даврининг 2 кунга қисқариши хисобига 110 нафар беморни даволашда 14598100 сўм иқтисод қилинган. Хулоса: ковиддан кейинги даврда шифохонадан ташқари чўзилувчан зотилжам билан касалланган эрта ёшли болаларни стационар шароитда даволашда илмий янгиликдан фойдаланиш 1 нафар бемор хисобига 1 кунга 66355 сўм бюджет маблағларини иқтисод қилиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Ушбу тадқиқот натижалари 1 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий конференцияларда тақдим этилган ва маъруза қилинган.

Тадқиқот натижаларининг чоп этилиши. Диссертация мавзуси бўйича жаъми 22 та илмий иш, улардан 9 та журнал мақолалари, жумладан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссияси томонидан диссертацияларнинг асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган 7 та республика ва 2 та хорижий нашрларда, 1 та Web of Science журналида чоп этилган.

Диссертация тузилмаси ва ҳажми. Диссертация кириш, тўртта боб, хотима, хулосалар, амалий тавсиялар, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 119 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация ишининг долзарблиги асослаб берилган, тадқиқот мақсади ва вазифалари, химояга олиб чиқиладиган асосий тезислар таърифланган, натижаларнинг илмий янгилиги, илмий-амалий аҳамияти, апробация, ишнинг чоп этилган натижалари ва диссертация тузилмаси ҳақидаги маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Болалардаги ковиддан кейинги даврдаги шифохонадан ташқари чўзилган кечувчи зотилжамнинг замонавий жиҳатлари»** деб номланган биринчи бобида болалардаги ковиддан кейинги даврдаги шифохонадан ташқари чўзилган (узоқ кечувчи) зотилжамнинг муаммоси бўйича миллий ва хорижий нашрларда сўнгги йилларда чоп этилган адабиётлардаги маълумотлар тизимлаштирилган, ушбу нашрларда ковиддан кейинги асоратлар муаммоси, прокальцитонин, С-реактив оксил яллиғланиш биомаркерлари, про- ва яллиғланишга қарши цитокинларнинг аҳамияти, шунингдек юқори нафас йўллари ва ичак микробиотасининг роли батафсил баён қилинади. Ковиддан кейинги даврда ШТЗ ЧК билан оғриган болаларни ташхислашга ва даволашга бўлган ёндошувларнинг афзалликлари ва камчиликлари таҳлил қилинади.

Диссертациянинг **«Ковиддан кейинги даврдаги шифохонадан ташқари чўзилган кечувчи зотилжам билан оғриган болалардаги клиник материал ва фойдаланилган тадқиқот усулларининг тавсифи»** деб номланган иккинчи бобида клиник материал ва тадқиқотнинг лаборатор усулларининг умумий тавсифини ўз ичига олувчи маълумотлар баён этилган. Ишнинг мақсадлари ва вазифаларига мувофиқ, 2020-2023 йилларда Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт марказининг ва Андижон вилоят педиатрия тиббиёт марказининг пульмонология бўлимига ётқизилган 178 нафар болалар касаллик тарихларининг ретроспектив таҳлили, шунингдек 3 ёшгача бўлган ва бронх-ўпка патологияси бўлган 178 нафар болаларнинг проспектив тадқиқоти ўтказилди, улардан 110 нафари шифохонадан ташқари чўзилган кечувчи зотилжам ва 68 нафари

шифохонадан ташқари ўткир кечувчи зотилжам билан оғриган. Назорат гуруҳини шу ёшдаги 30 нафар амалий соғлом болалар ташкил этди.

Иш икки босқичда олиб борилди:

I босқичда Андижон вилоятларидаги бронх-ўпка патологияси бўлган болаларнинг 5620 та касаллик тарихлари ретроспектив таҳлил қилинди. Тошкент вилоятида даволанган, бронх-ўпка патологияси бўлган 3 ёшгача бўлган болаларнинг 2210 та касаллик тарихларининг таҳлили 44,5 % ҳолларда шифохонадан ташқари зотилжамни аниқлади, улардан 21,1 % да ШТЗ чўзилган кечувчи характерга эга эди. Андижон вилоятидаги болаларнинг 3410 та касаллик тарихларининг таҳлили 36,5 % ҳолларда шифохонадан ташқари зотилжамни аниқлади, улардан 32,7 % да ШТЗ чўзилган кечувчи характерга эга эди. Илгари бошдан кечирилган COVID-19 чўзилган кечишнинг асосий сабабларидан бўлди, бунинг натижасида антибиотикли терапияни асосиз қўллаш (53,7 % ва 61,2 % ҳолларда) ва антибиотикларни нотўғри танлаш (31,5 % ва 40,5 % ҳолларда) кузатилди.

Анамнестик маълумотлар таҳлили шифохонадан ташқари ўткир кечувчи зотилжам билан оғриган болаларнинг аксарият кўпчилиги (73,5 %) касаллик бошлангандан сўнг, уйдаги муваффақиятсиз даволашдан кейинги 3,5 суткада, ковиддан кейинги даврда шифохонадан ташқари чўзилган (узоқ кечувчи) зотилжам билан оғриган болаларнинг кўпчилиги (51,8 %) эса 7-9 суткада шифохонага ётқизилганлигини кўрсатди.

ШТЗ билан оғриган болаларни комплексли текшириш жараёнида тадқиқотнинг қуйидаги клиник-лаборатор усулларида фойдаланилди:

- тадқиқотнинг биокимёвий усуллари Humateх CRP реактивидан (Human GmbH., Германия) фойдаланган ҳолда қон зардобидаги С-реактив оксил (СРО) концентрациясини аниқлашни ўз ичига олди; қон зардобидаги прокальцитонин (ПКТ) концентрациясини аниқлаш ИФА-БЕСТ (А 9004) («Вектор-Бест», Россия) тест-тизимидан фойдаланган ҳолда қаттиқ фазали иммунофермент таҳлил (ИФТ) усули билан олиб борилди. Тадқиқотлар Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт марказининг биокимё лабораториясида (лаборатория мудир – т. ф. д., профессор А. Н. Арипов) олиб борилди;

- оғиздан олинган суртмаларнинг микробиологик тадқиқоти замонавий клиник микробиология стандартларига мувофиқ амалга оширилди, улар Грамм бўйича бўялди ва бактериоскопия амалга оширилди. Қўзғатувчилар сезувчанлиги диффузия усули билан агарда, «Becton Dickinson» томонидан ишлаб чиқарилган стандарт дисклардан фойдаланган ҳолда синовдан ўтказилди. Тадқиқот Ўзбекистон Республикаси Президенти Администрацияси қошидаги Санитария-эпидемиология назорати бошқармасининг бактериология лабораториясида амалга оширилди;

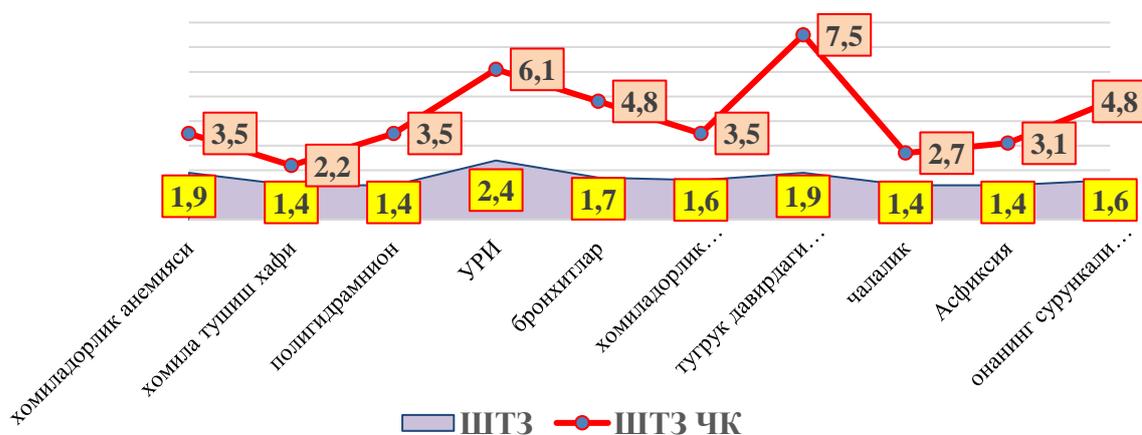
- ичак микробиотасининг микробиологик тадқиқоти бактериологик усул билан, суртмани суяқ агарлаштирилган озуқа муҳитига экиш ва ундан кейинги штаммларни изоляция қилиш, стандарт дисклардан (Россия) фойдаланган ҳолда микроорганизмларнинг морфологик, культурологик,

ферментатив ва антиген хоссаларини ўрганиш асосида уларнинг тур ва хил мансублигини идентификация қилиш орқали амалга оширилди. Тадқиқот Тадқиқот Ўзбекистон Республикаси Президенти Администрацияси қошидаги Санитария-эпидемиология нazorати бошқармасининг бактериология лабораториясида амалга оширилди;

- IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, ФНО- α ва IFN γ нинг қон зардобидаги миқдори ИФТ усули билан, «Multiskan FC» яримавтомат анализаторида (Финляндия) аниқланди. Тадқиқот Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт марказининг биокимё лабораториясида ва Ўзбекистон Республикаси Фанлар академиясининг Одам иммунологияси ва геномикаси институтида олиб борилди.

Олинган натижалар Microsoft Office Excel-2010 пакетидаги дастурда статистик ишланди. Ўртача арифметик қийматлар (M), уларнинг стандарт хатолари (m) ва Фишер-Стьюdent мезони бўйича ишончли фарқлар ҳисоблаб чиқилган ҳолда вариацион статистика усулларидадан фойдаланилди. Моделни ясаш ва омили таҳлил ўтказиш учун Кайзер мезонларини ва факторизация тўлиқлиги даражасини (Varimax normalized) ҳисобга олган ҳолда «Scree-test» усулидан фойдаланилди. Корреляцион таҳлил Спирмен (Rs) ва Пирсон (r) усулларидадан фойдаланган ҳолда олиб борилди.

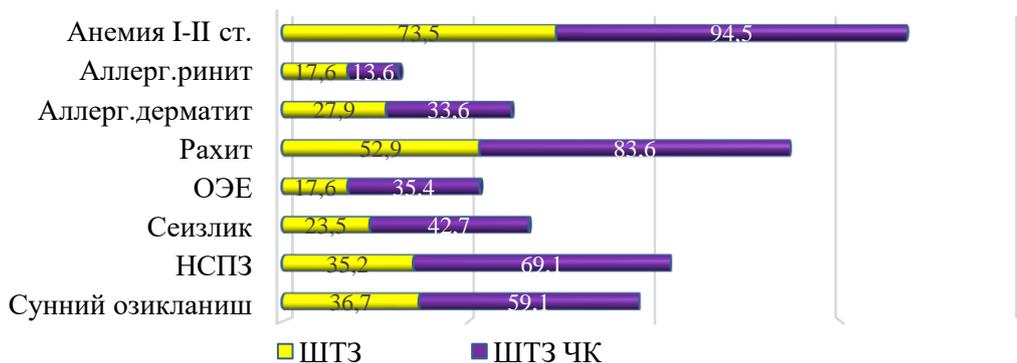
Диссертациянинг «**Болалардаги ковиддан кейинги даврдаги шифохонадан ташқари чўзилган кечувчи зотилжамнинг клиник-ташхисий жиҳатлари**» деб номланган учинчи бобида ўз тадқиқотларимизнинг натижалари таҳлил қилинган. Тадқиқот аввалида биз болалардаги ковиддан кейинги даврдаги шифохонадан ташқари чўзилган кечувчи зотилжам ривожланишининг хавф омилларини ўргандик. Текширилган болалардаги ушбу касалликнинг анамнези бўйича тўлиқ маълумотни таҳлил қилган ҳолда, биз уларда энг кўп учраган хавф омилларини ажратиб олдик (1-расм).



1-расм. Болалардаги ковиддан кейинги даврдаги шифохонадан ташқари чўзилган кечувчи зотилжам ривожланиш эҳтимоли хавфининг омилий таҳлили.

Ковиддан кейинги даврда ШТЗ ЧК билан оғриган 91,8 % болаларнинг оналари ШТУЗ билан оғриган болаларнинг оналари билан қиёслаганда ҳомиладорликнинг бутун даврида I-II даражали камқонлик билан оғригани аниқланди ($\chi^2 = 8,46$; $p < 0,001$). ШЗЧК билан оғриган беморларнинг оналарида: хомила тушиш 72,7 % ($n = 80$) ($\chi^2 = 6,26$; $p < 0,001$), кўп сувлилик – 24 % ($n = 21,8$), 89,1 % ЎРИ ($n = 98$) ($\chi^2 = 23,87$; $p < 0,001$); зотилжамлар – 55,4 % ($n = 61$) ($\chi^2 = 14,3$; $p < 0,001$); туғруқнинг патологик кечиши – 56,3 % ($n = 62$) ($\chi^2 = 30,3$; $p < 0,001$), сувларнинг барвақт кетиши 60,9 % ($n = 67$) ($\chi^2 = 13,73$; $p < 0,001$); болалар асфиксияда 29,1 % ($n = 32$) ($\chi^2 = 7,24$; $p = 0,008$), бу ўпканинг ШТЗ УК бўлган болалар гуруҳининг қийматларидан сезиларли фарқ қилади.

Боланинг касалликка қадар бўлган фон касалликлари ШТЗ ЧКга кучли таъсир кўрсатади. ШТЗ билан оғриган болалардаги фон ҳолатини омилий таҳлил қилинди (Расм.2)

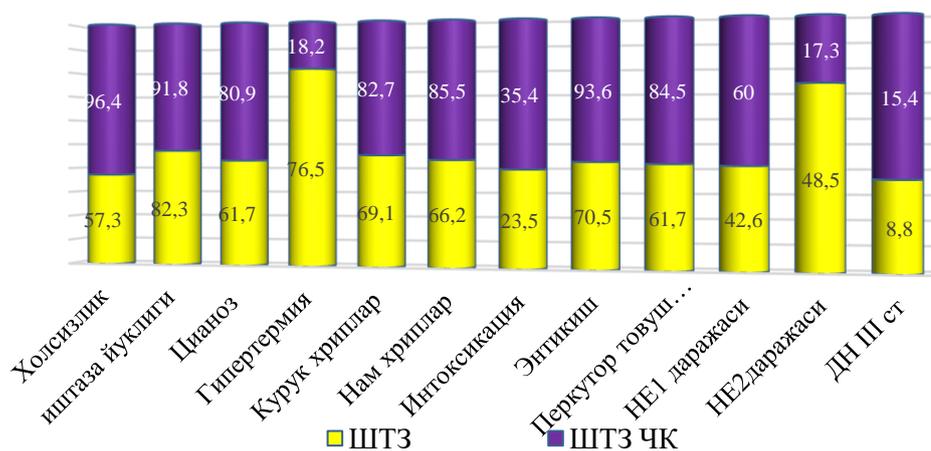


2-расм. Текширилган болалардаги фон касалликларининг таснифи, (%).

Биз кузатув гуруҳидаги ковиддан кейинги даврдаги ШТЗ ЧК 94,5 % ($n = 104$) болаларда, ШТЗ билан оғриган болалардан фарқли ўларок, I-II даражали камқонлик ($\chi^2 = 15,9$;) энг кўп кузатилганини аниқладик (2-расм). 83,6 % ($n = 92$) болаларда рахит ($\chi^2 = 19,6$), 35,4 % да ($n = 39$) ООЭЕ ($\chi^2 = 6,52$; $p = 0,01$), 42,7 % да ($n = 47$) семизлик ($\chi^2 = 6,77$;) , 69,1 % да ($n = 76$) АТПШ ($\chi^2 = 19,5$;) , сунъий озиклантириш – 59,1 % ($n = 65$), ($\chi^2 = 8,4$;) учради. ШТЗ ЧК билан оғриган беморлар гуруҳида ушбу патологиялар фақат фон тарзида мавжуд эди, асоратланиш давомида параллел асосий патологияларга айланишди.

Клиник тадқиқот давомида ШТЗ ЧК билан оғриган 110 болалар оналарининг асосий шикояти йўтал бўлди, улардан нам йўтал 85,5 % ($n = 94$) ($\chi^2 = 9,13$; $p < 0,001$); хансираш эса 103 нафар болаларда учради, бу эса 93,6 % ($\chi^2 = 17,35$; $p < 0,001$) ташкил этди, гипертермия 83 нафар болаларда учради ва 75,5 % ни ташкил этди, иштаҳанинг пасайиши 101 нафар болаларда учради

ва 91,8 % ни ташкил этди ($\chi^2 = 3,62$; $p = 0,06$); шунингдек ланжлик 96,4 % ҳолатда учради ($n = 101$) ($\chi^2 = 42,3$; $p < 0,001$) (3-расм). Ковиддан кейинги даврда ШТЗ ЧК билан оғриган болаларда интоксикация белгилари энг кўп учради – 39 нафар болада (35,4 %) ($\chi^2 = 2,8$); III даражали нафас етишмовчилиги 17 нафар (15,4 %) ($\chi^2 = 1,64$); перкутор товушнинг қисқариши 93 нафар (84,5 %) ($\chi^2 = 11,9$; $p < 0,001$); бурун-лаб учбурчаги цианози 89 нафар (80,9 %) ($\chi^2 = 13,78$;) ва аускультатив нам хириллашлар 91 нафар (82,7 %) ($\chi^2 = 11,52$;) болаларда учради (Расм. 3).



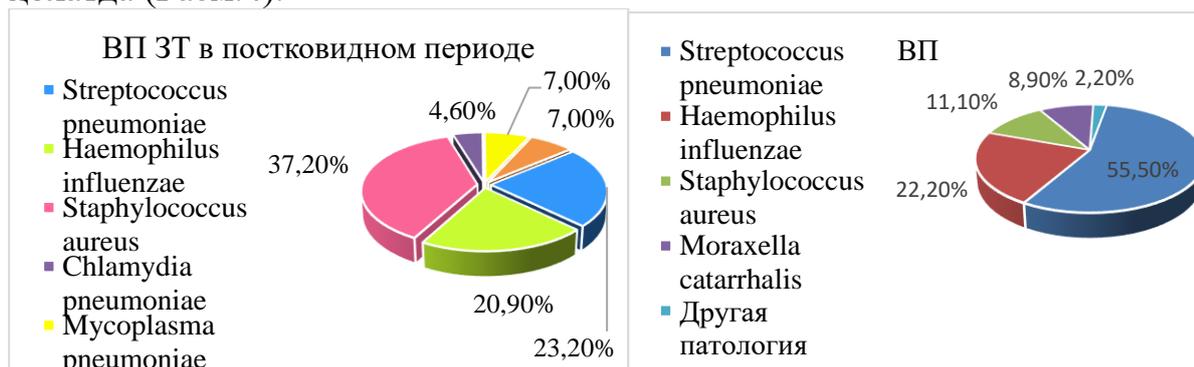
3-расм. Асосий клиник аломат тавсифи, (%)

ШТЗ ЧК билан оғриган болаларда перкутор товушнинг қисқариши $8,1 \pm 0,2$ кун давом этди, шифохонадан ташқари зотилжамда эса – $5,2 \pm 0,1$ кун, яъни 1,6 марта узокроқ. Крепитация 1,6 марта ($8,2 \pm 0,2$ ва $5,1 \pm 0,1$ кун); дағал нафас 2,2 марта ($15,2 \pm 0,2$ ва $6,8 \pm 0,1$); куруқ хириллаш 1,9 марта; нам хириллаш 1,5 марта ($4,4 \pm 0,2$ ва $3,1 \pm 0,1$ кун; $8,3 \pm 0,2$ ва $5,5 \pm 0,1$ кун); ҳансираш эса 1,7 марта ($5,2 \pm 0,1$ ва $3,0 \pm 0,1$ кун) узокроқ давом этди.

Ўпканинг рентгенограммаси кўрсаткичи: асосий гуруҳдаги болалардаги (ШТЗ ЧК) ўпканинг икки томонлама зарарланиши ШТЗ билан оғриган болалардаги 4,4 % га ($\chi^2 = 11,73$; $p < 0,001$) қарши – (26,4 %); ўпканинг инфильтрацияси – 70,0 % (77) ($\chi^2 = 83,8$; $p < 0,001$); альвеоляр инфильтрация 48,2 % (53) ҳолда учради, киёслов гуруҳидаги 10,3 % (7) ҳолатга қарши ($\chi^2 = 26,9$; $p < 0,001$). Шунингдек, ШТЗ ЧК билан оғриган болаларда перибронхиал инфильтрация кўпроқ учради – 15,4 % (17), ШТЗ билан оғриган болалардаги 13,2 % га (9) ($\chi^2 = 0,17$; $p = 0,6$) қарши учради ва асосий гуруҳда деструктив зарарланиш 17,3 % ҳолда, 19 нафар болада учради ($\chi^2 = 13,1$; $p < 0,001$).

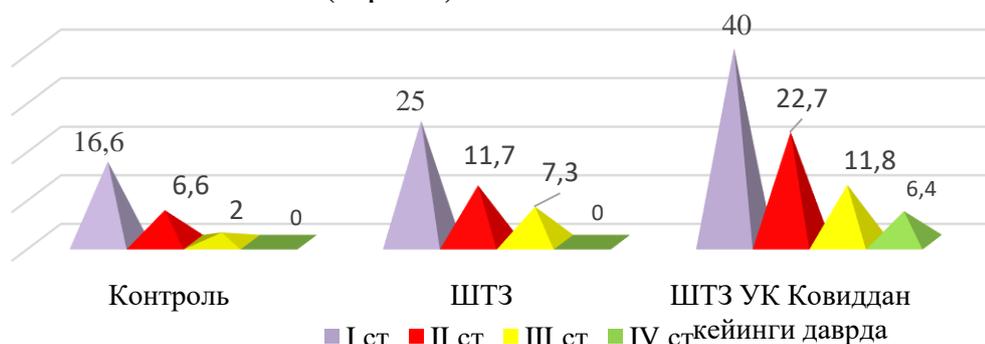
Болаларнинг оғиз микробиотасини тадқиқ этишда микроорганизмларнинг бир-, икки- ва уч компонентли ассоциациялари аниқланди. Ковиддан кейинги даврда ШТЗ ЧК билан оғриган болалардаги бир компонентли ассоциациялар орасида касаллик кўзғатувчилари учраш частотасига кўра қуйидагича тақсимланди: *St. aureus* (37,2 %) ($\chi^2 8,24$; $p = 0,005$), *St. pneumoniae* (23,2 %) ($\chi^2 9,6$; $p = 0,002$), *Haemophilus influenzae* (20,9 %), *Chlamydia pneumoniae* (4,6 %), *Mycoplasma pneumoniae* (7,0 %), бошқа патологиялар – (7,0 %) (4-расм). ШТЗ билан оғриган болаларда *St. pneumoniae* (55,5 %), *Haemophilus influenzae* (22,2 %), *St. aureus* (11,1 %), *Moraxella*

catarrhalis (8,9 %) биринчи ўринда бўлди, бошқа патология эса – (2,2 %) ҳолатда (Расм.4).



4-расм. Текширилаётган гуруҳлардаги кўзгатувчиларнинг этиологик тавсифи, (%)

Текширилган болаларнинг ичак микробиотасини ўрганиш ичак дисбиози аломатларини аниқлади Назорат гуруҳидаги 7 нафар болада (n = 30) I ва II даражали дисбактериоз аниқланди. I даражали дисбактериоз 16,6 % (5) амалий соғлом болаларда, II даражаси – 6,6 % (2) болаларда учради, ушбу болаларда дисбактериоз аломатсиз кечган (5-расм).



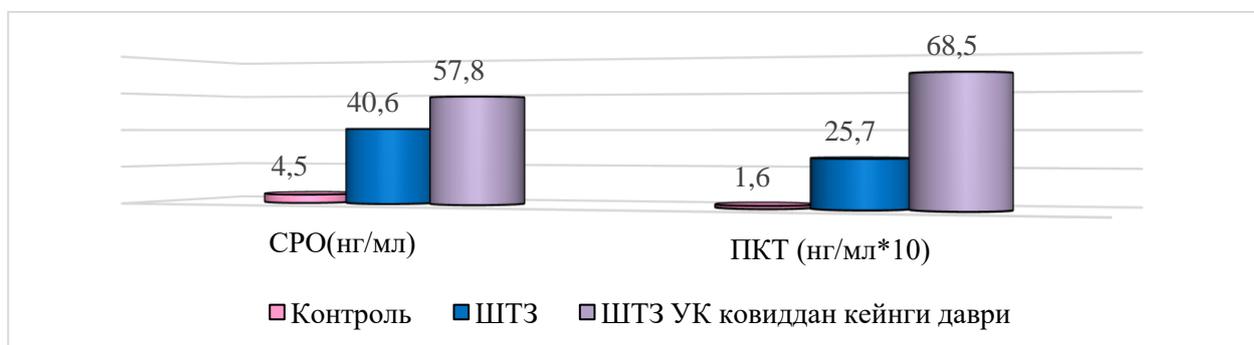
5-расм. Текширилган гуруҳлардаги болаларда ичак дисбиозининг аниқланиш частотаси, %

ШТЗ билан оғриган 30 нафар болада дисбактериоз аломатлари учради, улардан I даражали дисбиоз 25,0 % (17) нафар болада, II даражали дисбиоз 11,7 % (8) нафар болада, III даражалиси эса 7,3 % (5) нафар болада учради. Ковиддан кейинги даврда ШТЗ ЧК билан оғриган 89 нафар болада ҳам ичак дисбиози аломатлари учради, улардан I даражали – 40,0 % (44); II даражали – 22,7 % (25), III даражали – 11,8 % (13) ва IV даражали дисбиоз 6,4 % (7) ҳолатда учради.

Назорат гуруҳидаги амалий соғлом болалар билан қиёслаганда ковиддан кейинги даврда ШТЗ ЧК билан оғриган беморларда ичак микробли пейзажининг янада ёрқин бузилишлари кузатилди. Клиник аломатларнинг йўқлиги фонида бифидобактериялар сони 1,8 марта (80,0 % ва 44,6 %) ва нормал ферментатив фаолликда бўлган эшерихиялар 3,6 марта (90,0 % ва 24,6 %) ишончли тарзда камайди ($p < 0,001$). Ажралаётган энтерококklar миқдори 1,4 марта камайди (93,3 % ва 67,3 %), St. aureus миқдори ишончли тарзда 35 баравар (35,5 %) кўп бўлди ($p < 0,001$). Ковиддан кейинги даврда ШТЗ ЧК лактофлоранинг 2,2 марта пасайиши (86,6 % ва 39,1 %); лактозонегатив ичак таёқчасининг 3,7 марта камайиши (83,3 % ва 22,7 %); гемолитик фаол бўлган

ичак таёқчасининг 11 марта кўпайиши (11,8 %); Протея туридаги микробларнинг 30 баравар кўпайиши (30,9 %); Candida туридаги ачитқисимон замбуруғларнинг 8 марта кўпайиши (6,7 % ва 53,6 %) ва бошқа шартли-патоген микрофлоранинг 2,2 марта (20,0 % ва 43,6 %) кўпайиши ($p < 0,001$) каби бир қатор носпецифик ўзгаришлар аниқланди. Шартли-патоген микрофлора миқдорининг 104 дан кўпроқ, Candida туридаги ачитқисимон замбуруғлар миқдорининг 103 дан кўпроқ, ферментламайдиган бактериялар миқдорининг 104 дан кўпроқ ва Протея туридаги микроблар миқдорининг 103 дан кўпроқ ортиши биз томондан II-III даражали дисбактериоз деб баҳоланди ($p < 0,001$). 7 нафар беморда (6,36 %) ёрқин клиник аломатлар фониди (қорин дамлиги, такрорланувчи ич қотишлар ва ич кетишлар) сальмонеллалар, шигеллалар, шунингдек олтинсимон стафилококк ва Candida туридаги замбуруғларнинг ортиқча кўпайиши кузатилди ва бу биз томондан III-IV даражали дисбиоз деб баҳоланди.

C-реактив оқсил (CPO) ва прокальцитониннинг (ПКТ) яллиғланиш биомаркерларини тадқиқ этиш ковиддан кейинги даврда ШТЗ ЧК билан оғриган ва текширилган болалар гуруҳида CPO концентрациясининг энг юқори ортиш даражасини аниқлашга имкон берди, (6-расм) бунда уларнинг норматив маълумотлар ($4,5 \pm 0,9$ мг/л) билан қиёслаганда $57,8 \pm 1,9$ мг/лгача ($p < 0,001$), 12,0 баравардан кўпроқ, ШТЗ билан оғриган болалар гуруҳига нисбатан эса ишончли тарзда 1,4 мартадан ($40,6 \pm 2,15$, $p < 0,01$) кўпроқ ортиши аниқланди.

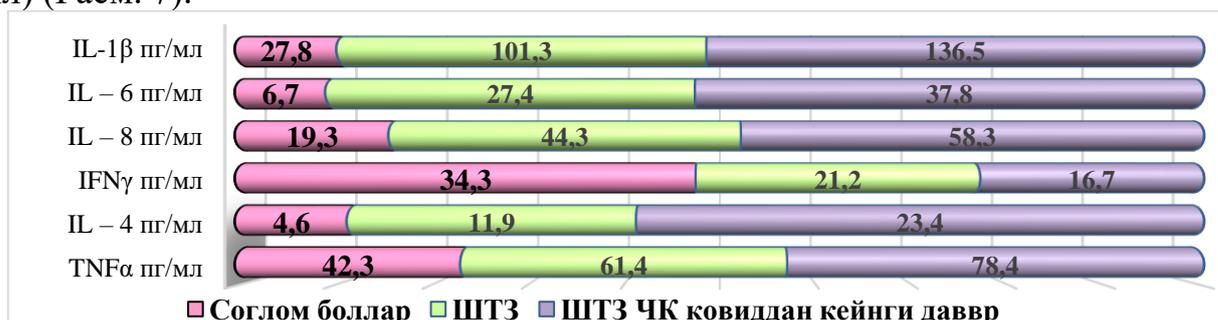


6-расм. Текширилган болалардаги CPO ва ПКТ миқдори, %

Ковиддан кейинги даврда ШТЗ ЧК билан оғриган беморлардаги ПКТ кўрсаткичининг таҳлили норматив маълумотлар билан қиёслаганда $6,85 \pm 0,33$ нг/лгача ($p < 0,001$) 42,8 баравар, ШТЗ билан оғриган болалар гуруҳига нисбатан ишончли тарзда 2,7 марта ($2,57 \pm 0,18$, $p < 0,01$) ортиши аниқланди. CPO ва ПКТ ўткир яллиғланиш маркерлари концентрациясининг энг кўп ортиши ковиддан кейинги даврда ШТЗ ЧК билан оғриган ва текширилган болаларда кузатилди.

Иммунитет цитокин параметрларининг тадқиқот натижалари 7-расмда намоиш қилинган. IL-1 β концентрацияси назорат гуруҳидагига нисбатан 5 баравар ортмоқда, бунда ўртача кўрсаткичлар $136,5 \pm 3,1$ пг/млга тенг, қиёслов гуруҳи билан таққослаганда ушбу қийматлар 1,3 баравар ортиқ ($101,3 \pm 8,7$ пг/мл). Ковиддан кейинги даврда ШТЗ ЧК билан оғриган болаларда

IL-4 яллиғланишга қарши цитокинлар кўрсаткичларини таҳлил қилганда қиёслоғ гуруҳига нисбатан (ШТЗ) 2,1 марта ($11,9 \pm 0,8$ пг/мл) ортиқ аниқланди, бу назорат қийматларидан 5,3 марта ортиқ бўлди ва ўртача $23,4 \pm 0,9$ пг/млни ташкил этди. IL-6 концентрацияси назорат гуруҳига нисбатан 5,7 баравар ортиқ, бунда ўртача кўрсаткичлар $37,8 \pm 1,3$ пг/млга тенг, қиёслоғ гуруҳидагига нисбатан мазкур қийматлар 1,4 марта ($27,4 \pm 2,1$ пг/мл) ортиқдир. Ўзгаришлар ковиддан кейинги даврда ШТЗ ЧК билан оғриган болаларда кўпроқ намоён бўлди. Текширилган беморларда IL-8 даражаси $58,3 \pm 1,4$ пг/млга тенг бўлди, назорат гуруҳига нисбатан ушбу қийматлар 1,4 баравар, қиёслоғ гуруҳидагига нисбатан эса 1,3 баравар юқоридир ($44,3 \pm 2,1$ пг/мл) (Расм. 7).



7-расм. Текширилган болалардаги иммунитет цитокинлари кўрсаткичларининг таҳлили натижалари, (%).

TNFα концентрацияси соғлом болалар билан қиёслаганда $78,4 \pm 2,6$ пг/млгача ошди, ушбу қийматлар қиёслоғ гуруҳи билан таққослаганда 1,2 марта ($61,4 \pm 3,2$ пг/мл) ортиқдир. Ковиддан кейинги даврда ШТЗ ЧК билан оғриган болаларда IFNγ ўртача концентрацияси $16,7 \pm 0,7$ пг/млга тенгдир, бу текширилаган соғлом болалардаги ($34,3 \pm 2,7$) кўрсаткичлардан 2,1 марта камдир; қиёслоғ гуруҳига нисбатан (шифохонадан ташқари зотилжам) IFNγ даражасининг 1,3 марта ($21,2 \pm 0,8$) пасайиши кузатилди. Хулоса қилиб айтганда, ковиддан кейинги даврда ШТЗ ЧК билан оғриган болалар ёшидаги шахслардаги цитокинлар мақомининг цитокинлар экспрессияда намоён бўлувчи ўзига хослиги аниқланди.

Цитокинлар кўрсаткичлари ва СРО, ПКТ ва микробиота маълумотлари ўртасидаги корреляция алоҳида қизиқиш уйғотади. ШТЗ билан оғриган беморлар ($r = +0,33; +0,39; +0,25, p < 0,01$) билан қиёслаганда СРО ва ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-8 ($r = +0,83, p < 0,001; r = +0,44, p < 0,001; r = +0,61, p < 0,001$ мос равишда) миқдори ўртасида ижобий корреляция аниқланди. ШТЗ ($+0,67, p < 0,01$) билан қиёслаганда СРО ва ИЛ-6, IFNγ ($r = -0,41, p < 0,001$) ўртасида тесқари корреляция аниқланди. Шунингдек, биз ковиддан кейинги даврда ШТЗ ЧК билан оғриган болаларда ШТЗ билан оғриган болаларга ($r = +0,22; +0,29; +0,2, p < 0,01$) нисбатан ПКТ ва ИЛ-1β ($r = +0,52, p < 0,001$), ПКТ ва ИЛ-4 ($r = +0,64, p < 0,01$), ПКТ ва ИЛ-8 ($r = +0,51, p < 0,01$) даражалари ўртасида янада ишончли ижобий корреляцияни аниқладик. ШТЗ билан оғриган болалар билан ($r = -0,2, p < 0,01$) қиёслаганда ПКТ ва IFNγ ($r = -0,47, p < 0,001$) кўрсаткичлари ўртасида сезиларли ишончли тесқари корреляция

аниқланди. ШТЗ ЧК билан оғриган беморлар гуруҳида ШТЗ билан оғриган болалар билан ($r = +0,52$, $p < 0,001$) қиёслаганда ПКТ ва $TNF\alpha$ ($r = +0,75$, $p < 0,01$) миқдори ўртасида ишончли ижобий корреляция аниқланди. Цитокинларнинг нормал ферментатив фаолликка эга бўлган ичак таёқчаси билан юқори даражали корреляцияси аниқланди. ИЛ-1 β билан корреляция қуйидагича бўлди: $r = -0,61$; ИЛ-4 $r = -0,62$; ИЛ-8 $r = -0,64$; $TNF\alpha$ $r = -0,6$; $IFN\gamma$ $r = +0,66$ ($p < 0,01$).

Протея туридаги микроблар ва ИЛ-1 β ўртасидаги корреляция $r = +0,79$; $TNF\alpha$ $r = +0,49$ ва $IFN\gamma$ $r = -0,65$ ни ташкил этди ($p < 0,01$). Энтерококклар миқдори ИЛ-1 β ўртасидаги корреляция $r = +0,68$; ИЛ-4 $r = +0,59$; ИЛ-8 $r = -0,66$; $TNF\alpha$ $r = +0,5$; $IFN\gamma$ $r = -0,5$ ни ташкил этди ($p < 0,01$). Бифидобактериялар ва ИЛ-1 β ўртасидаги корреляция $r = -0,42$; ИЛ-4 $r = +0,28$; ИЛ-6 $r = -0,39$; ИЛ-8 $r = -0,8$; $TNF\alpha$ $r = -0,65$; $IFN\gamma$ $r = +0,51$ ни ташкил этди ($p < 0,01$). Лактобактериялар ва ИЛ-1 β ўртасидаги корреляция $r = -0,62$; ИЛ-4 $r = +0,55$; ИЛ-6 $r = -0,24$; ИЛ-8 $r = -0,66$; $IFN\gamma$ $r = +0,63$ ни ташкил этди ($p < 0,01$). Шартли-патоген бактерияларнинг ИЛ-1 β билан корреляцияси қуйидагича: $r = +0,73$; ИЛ-6 $r = -0,42$; ИЛ-8 $r = -0,42$; $TNF\alpha$ $r = +0,77$; $IFN\gamma$ $r = -0,63$ ($p < 0,01$).

Дискриминант таҳлил усули билан эрта ёшдаги болалардаги ШТЗ ЧК ривожланиши хавфини прогноз қилишнинг математик модели ҳосил қилинди (математик моделнинг сезувчанлиги – 57,8 %; ўзига ҳослиги – 91,6 %). Тўғри таснифланган қийматларнинг умумий фоизи 80,4 % ни ташкил этди.

Ушбу бобда тақдим этилган тадқиқот натижаларини умумлаштирган ҳолда болалардаги ШТЗ ЧК нохуш пери – ва интранатал даврлар фониди, ирсий оғирлашган преморбид фониди, касалликнинг нохуш кечишини тақозо этувчи ҳамроҳ ва бошдан кечирилган касалликлар фониди ривожланади деб ҳулоса қилиш мумкин. Яллиғланиш биомаркерларини комплекс баҳолаш бошқа клиник-лаборатор параметрлар билан биргаликда ўпкадаги яллиғланиш жараёнларини мониторинг қилишда фойдали бўлиши ва касалликнинг дифференциал-ташхислаш мезони бўлиб ҳисобланиши мумкин. Бемор шифокор-пульмонологга дастлабки мурожаат қилганда клиник-лаборатор ва функционал белгилар жамланмаси бўйича, математик модел ёрдамида болалардаги ковиддан кейинги даврдаги шифохонадан ташқари чўзилган (узоқ) кечувчи зотилжам ривожланишининг хавф гуруҳини аввалдан аниқлаш ва янада жиддий асоратларнинг олдини олиш учун келгусида назорат қилиш ва аниқланган ўзгаришларни даволашнинг энг самарали тактикасини аниқлаш мумкин. Ушбу омил ковиддан кейинги даврдаги шифохонадан ташқари чўзилган (узоқ кечувчи) зотилжамни баҳолашни индивидуаллаштиришга имкон бердики, бу терапияни коррекциялашга муҳтож бўлган болалар гуруҳини ажратиб олган ҳолда беморларга нисбатан дифференциалланган ёндошув учун асос бўлди.

Диссертациянинг «Ковиддан кейинги даврда шифохонадан ташқари чўзилган (узоқ кечувчи) зотилжам билан оғриган болалардаги комплексли даволаш чора-тадбирларининг самарадорлиги» деб номланган тўртинчи бобида ШТЗ ЧК бўлган дифференциалланган

ёндошувлар асослаб берилган. Олинган маълумотлар асосида ковиддан кейинги даврда ШТЗ ЧК билан оғриган болаларни даволашнинг дифференциалланган схемалари ишлаб чиқилди. Қуйидаги гуруҳлар шаклантирилди: шифохонадан ташқари ўткир кечувчи зотилжам билан оғриган 68 нафар ва ковиддан кейинги даврда ШТЗ ЧК билан оғриган 110 нафар болалар. ШТЗ билан оғриган болалар 3 гуруҳга бўлинди: I гуруҳ – базавий терапия (БТ) олган 21 нафар бемор (назорат гуруҳи): ёшига монанд парҳез, антибактериал (ҳимояланган ЦС III), антигистамин препаратлар, мукорегуляторлар ва балғам кўчирувчи препаратлар, симптоматик даво ва физиотерапевтик муолажалар; II гуруҳ – БТ фонида антибиотиклар (ҳимояланган ЦС III) + Биотерол қабул қилган 22 нафар бемор ва III гуруҳ – БТ фонида антибиотиклар (ҳимояланган ЦС III) + Биотерол + Дефенсикан қабул қилган 25 нафар бемор.

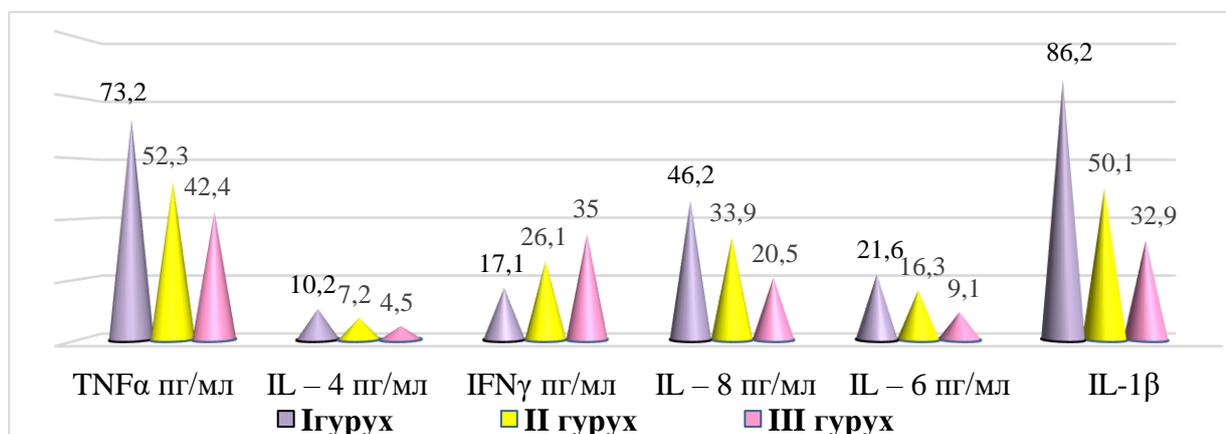
Ковиддан кейинги даврда ШТЗ ЧК билан оғриган беморлар гуруҳи ҳам 3 та эрта гуруҳга бўлинди: I гуруҳ – базавий терапия (БТ) олган 32 нафар бемор (назорат гуруҳи): ёшига монанд парҳез, антибиотиклар (ҳимояланган ЦС III), антигистамин препаратлар, мукорегуляторлар ва балғам кўчирувчи препаратлар, симптоматик даво ва физиотерапевтик муолажалар; II гуруҳ – БТ фонида антибиотиклар (ҳимояланган ЦС III) + Биотерол қабул қилган 35 нафар бемор ва III гуруҳ – БТ фонида антибиотиклар (ҳимояланган ЦС III) + Биотерол + Дефенсикан қабул қилган 43 нафар бемор.

Ковиддан кейинги даврда ШТЗ ЧК билан оғриган беморларни анъанавий терапия билан комплексда дифференциалланган даволашнинг самарадорлигини аниқлаш учун клиник аломатлар касаллик динамикасида баҳоланди. Комплек терапиянинг самарадорлигини таҳлил қилиш дифференциалланган даволаш туфайли иккинчи гуруҳ вакилларида ўртача 51,5 % ҳолларда, даволаш бошлангандан сўнг олтинчи суткага келиб ҳансирашнинг камайиши кузатилди, учинчи гуруҳ вакилларида эса I гуруҳ билан қиёслаганда 6,9 % (3) гача камайди. III гуруҳда яхшиланиш (заҳарланишнинг йўқлиги) 38 (88,4 %) нафар болаларда қайд этилдики, бу I гуруҳ билан қиёслаганда 7,9 марта кўпдир, II гуруҳда, 7 кунга келиб заҳарланиш 15 (42,9 %) нафар болада, I гуруҳдаги болаларда эса фақат 10 суткага келиб йўқолди. III гуруҳда ҳарорат 39/43 (90,7 %) нафар, II гуруҳда эса 22/35 (62,9 %) нафар болаларда нормаллашди, I гуруҳдаги дифференциалланган терапия олган 14/32 (43,7 %) нафар болада 3-4 суткага келиб иштаҳанинг кучайиши кузатилди, II гуруҳда эса ушбу кўрсаткич фақатгина 20/36 (44,4 %) нафар болада кузатилди, шу билан бир вақтда эса бу кўрсаткич I гуруҳда 24/32 (25,0 %) ни ташкил этди. Физикал кўрсаткичлар ҳам шунингдек ёрқин яхшиланишларга эга бўлди. Дифференциалланган терапия бошлангандан сўнг катарал аломатлар йўқолди, нам турдаги хириллашлар камайди. Даволашнинг дифференциалланган схемаларини қўллаш вақтида болаларнинг бирортасида ҳам ножўя таъсирлар кузатилмади.

Дифференциалланган терапия давомида С-реактив оксил ва прокальцитонин каби маркерларнинг такрорий биокимёвий тадқиқоти алоҳида илмий-амалий қизиқиш уйғотди. С-реактив оксил кўрсаткичларини

қиёслаш жараёнида биз қуйидаги фарқ қилувчи кўрсаткичларни аниқладик: учинчи гуруҳ вакилларида уларнинг даражаси I гуруҳдаги қийматларга нисбатан 5,8 баравар ва иккинчи гуруҳ қийматларига нисбатан 1,2 баравар камайган бўлди. Прокальцитонин кўрсаткичларини қиёслаш жараёнида биз қуйидаги фарқ қилувчи кўрсаткичларни аниқладик: учинчи гуруҳ вакилларида уларнинг даражаси I гуруҳдаги қийматларга нисбатан 7,2 баравар ва иккинчи гуруҳ қийматларига нисбатан 4,4 баравар камайган бўлди.

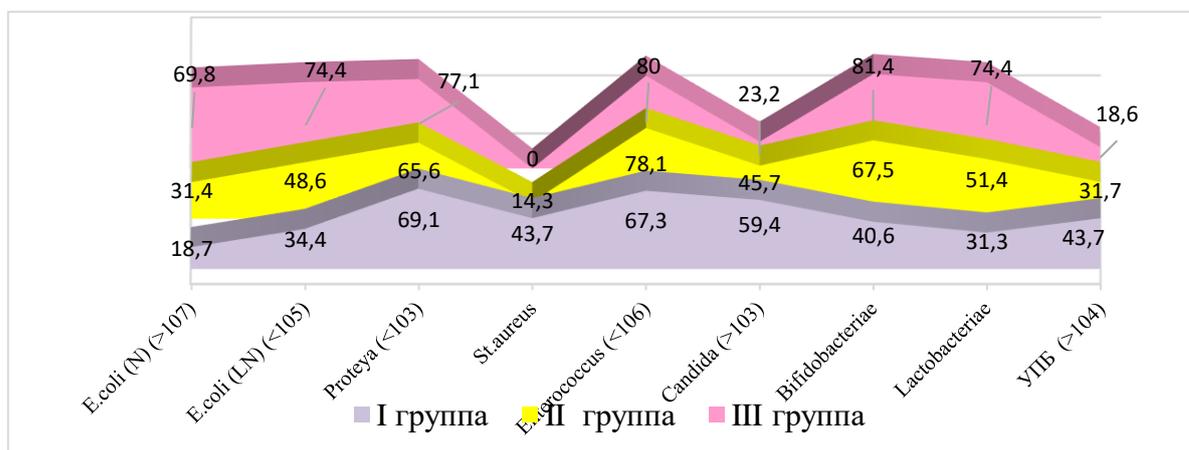
Дифференциалланган терапиянинг цитокинлар қийматига таъсирини тадқиқ этиш иккинчи ва учинчи гуруҳ вакилларида цитокинлар концентрациясининг ўзгаришлари қайд этилганини кўрсатди. IL-1β нинг иккинчи ва учинчи гуруҳ вакилларидаги концентрацияси терапия ўтказилгандан сўнг ёрқин камайишга эга бўлди ва ўртача 78,9±4,3 пг/мл ва 34,04±2,6 пг/млга тенг бўлди. IL-4 ва IL-6 нинг иккинчи гуруҳдаги даражаси ишончли тарзда 1,3 ва 1,4 марта камайди. IL-4 ва IL-6 нинг III гуруҳ болаларидаги даражаси мос равишда 2,8 ва 3,0 марта камайди (8-расм).



8-расм. Ковиддан кейинги даврда ШТЗ ЧК билан оғриган болалардаги цитокинлар кўрсаткичларининг динамикаси, (M±m)

III гуруҳ болаларидаги IL-8 даражаси ишончли тарзда 21,6±1,3 пг/млгача, I гуруҳ маълумотлари билан (57,6±2,8 пг/мл) қиёслаганда 2,7 бараваргача пасайди. Дифференциалланган давони қўллаш фониди, III гуруҳда TNFα нинг қон зардобидидаги даражаси 45,1±2,8 пг/млгача пасайди, яъни I ва II гуруҳдагидан 1,6 ва 1,3 марта пастроқ ва амалий соғлом болаларга нисбатан 1,0 баравар юқори. III гуруҳдаги IFNγ миқдори I гуруҳ билан қиёслаганда 2,0 баравар юқори.

Ковиддан кейинги даврда ШТЗ ЧК билан оғриган ва дифференциалланган терапия олган беморлар ичак микробиотаси кўрсаткичларининг динамикасини баҳолаш натижалари 9-расмда келтирилган.



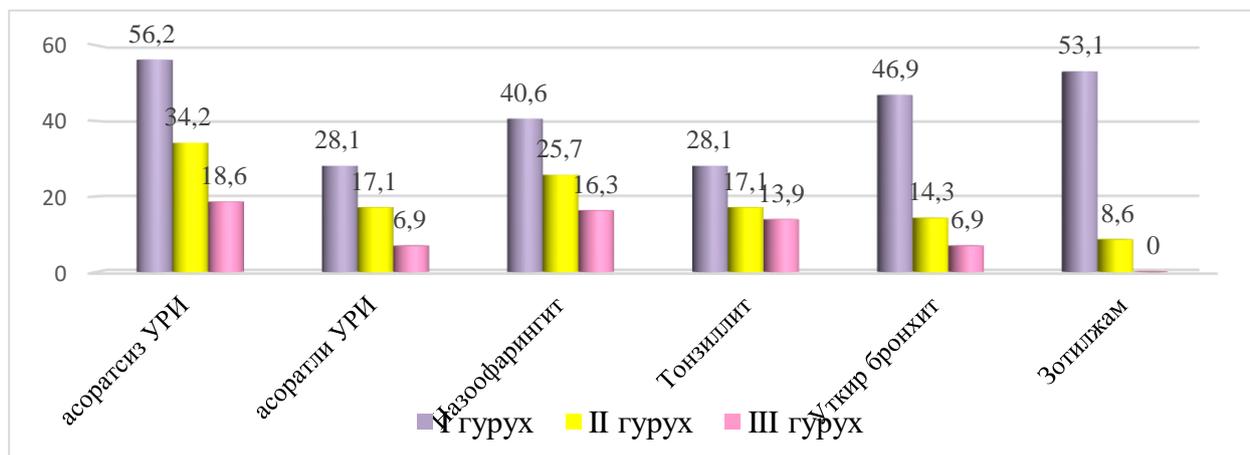
9-расм. Ичак микробиотасининг дифференциалланган даволашдан кейинги динамикаси, %

Олинган натижаларга кўра, ковиддан кейинги даврда ШТЗ ЧК билан оғриган I гуруҳдаги болаларда худди ШТЗ билан оғриган болалардаги каби ўтказилган антибиотикли терапия курсидан сўнг ичак микробиотасининг ёрқин сусайиши кузатилди. Нормал ферментатив фаолликка эга бўлган *E.coli* 1,3 марта (18,7 %) сусайди, шу билан бир пайтда эса иккинчи гуруҳда 1,3 баравар (31,4 %) кучайиш ва учинчи гуруҳда 2,8 марта (69,8 %) ўсиш кузатилди. Лактозонегатив *E.coli* нинг биринчи гуруҳда 1,2 марта (65,6 %) сусайиши кузатилди; иккинчи гуруҳда сусайиш 1,5 марта (51,4 %) ва учинчи гуруҳда 3,0 мартадан (25,6 %) кўпроқ бўлди. Даволашдан сўнг гемолитик фаолликка эга бўлган *E.coli* нинг биринчи гуруҳдаги болаларда 2,5 марта (28,1 %) ўсиши кузатилди, шу билан бир пайтда эса иккинчи гуруҳдаги сусайиш I гуруҳ билан қиёслаганда 10 мартага фарқ қилди. Учинчи гуруҳда эса гемолитик фаолликка эга бўлган *E.coli* умуман бўлмади. Даволашдан сўнг учинчи гуруҳдаги болаларда Протей туридаги микроблар ўсишининг базавий даво олган гуруҳ (34,4 %) билан қиёслаганда 1,8 марта (18,6 %), иккинчи гуруҳда эса 1,5 марта (22,9 %) сусайиши кузатилди. Шунингдек, учинчи гуруҳда *Staphylococcus aureus* ўсишининг бутунлай сусайиши кузатилди, иккинчи гуруҳда эса ўсиш 3,0 мартага камайди. Ўтказилган дифференциалланган даволашдан сўнг иккинчи гуруҳдаги болаларда энтерококкларнинг ишончли тарзда 1,2 баравар 28 (80,0 %) ўсиши кузатилди, учинчи гуруҳда эса бу ўсиш ишончли тарзда 1,3 баравар (83,7 %) бўлди. *Candida* туридаги замбуруғларнинг биринчи гуруҳда 5,8 % га патологик ўсиши кузатилди, учинчи гуруҳда эса *Candida* туридаги замбуруғларларнинг биринчи гуруҳдагига (59,4 %) нисбатан ишончли тарзда 2,6 марта (23,2 %) сусайиши кузатилди.

Бифидо- ва лактобактерияларнинг ўсишини ўтказилган дифференциалланган даволашдан сўнг ўрганиш учинчи гуруҳдаги болаларда бифидобактерияларнинг биринчи гуруҳ (40,6%) билан қиёслаганда 2,0 баравар (81,4%), лактобактерияларнинг базавий даво олган гуруҳ (31,3%) билан қиёслаганда 2,7 баравар (83,7%) ўсишини кўрсатди. Дифференциалланган даволаш иккинчи гуруҳдаги болаларда шартли-патоген

бактерияларнинг ўсишига ишончли тарзда 1,2 баравар (37,1 %) ижобий таъсир кўрсатди, учинчи гуруҳдаги болаларда эса сусайиш 2,3 баравар (18,6 %) бўлди.

Ковиддан кейинги даврда ШТЗ ЧК билан оғриган болаларни тадқиқ этишнинг узок даврдаги натижалари 12 ойдан сўнг (10-расм) дифференциалланган даво олган болаларда ЎРИ ва уларнинг асоратлари базавий терапия олган беморлар гуруҳи билан қиёслаганда сезиларли камайганлигини кўрсатди.

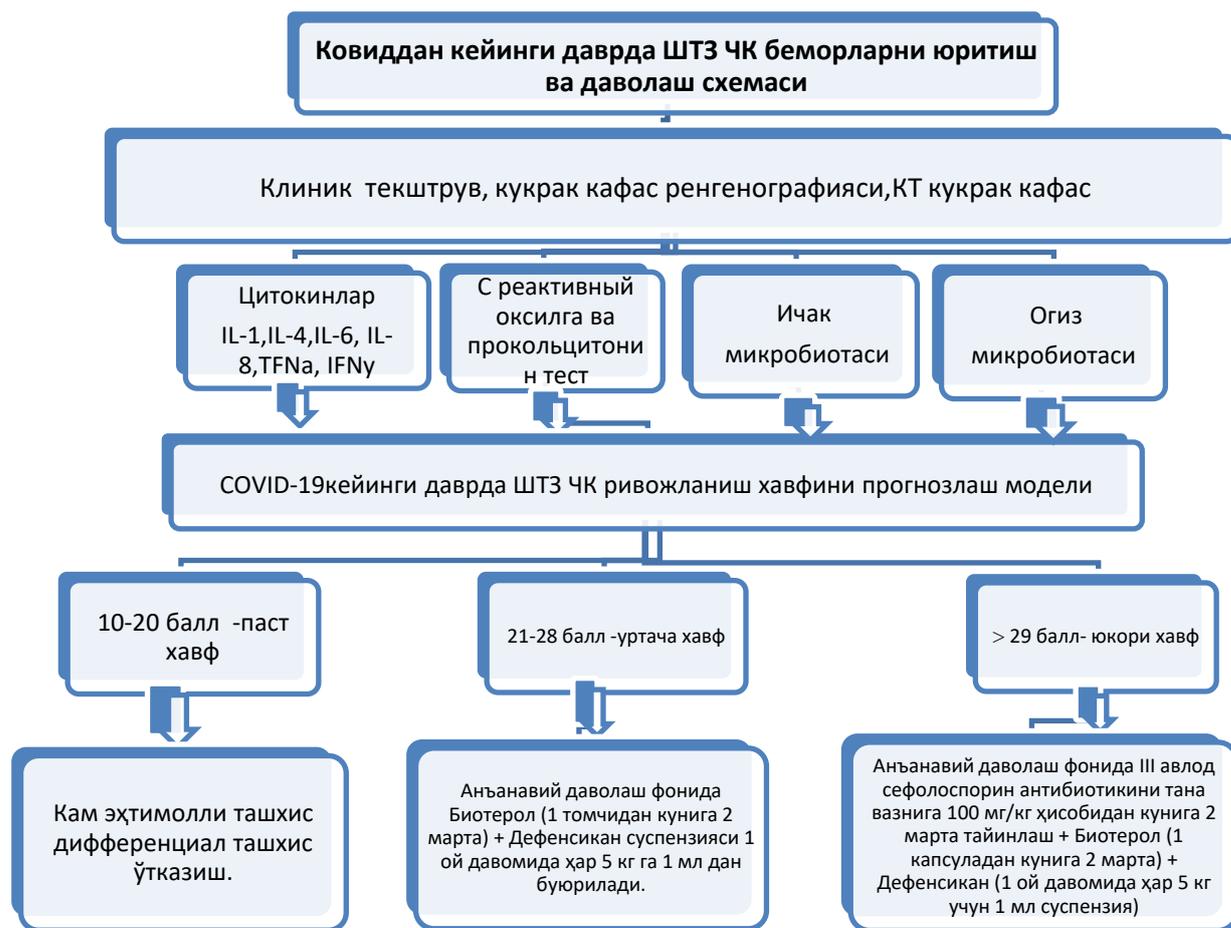


10-расм. Ковиддан кейинги даврда ШТЗ ЧК билан оғриган болалардаги ЎРИ частотаси ва унинг асоратлари 12 ойдан сўнг, %.

Даволашнинг дифференциалланган алгоритмларини қўллашда ЎРИ қайталанувлари ва уларнинг оғирлашувларининг учраши иккинчи ва III гуруҳ вакилларида I гуруҳ билан қиёслаганда тегишли эрта гуруҳларда камайди. III гуруҳдаги беморларда ўткир бронхит 6,9 % ҳолда қайд этилди, зотилжам эса бирорта ҳам ҳолатда қайд этилмади.

Дифференциалланган даволашнинг юқорида кўрсатилган натижаларини инобатга олган ҳолда, математик модел асосида ковиддан кейинги даврда ШТЗ ЧК билан оғриган болаларни юритиш ва даволаш схемаси ишлаб чиқилди (11-расм). Олинган маълумотларни умумлаштирган ҳолда шунини қайд этиш мумкинки, ковиддан кейинги даврда ШТЗ ЧК билан оғриган болаларни дифференциалланган схемалар асосида даволаш касаллик клиник аломатларининг яхшиланишига, биокимёвий, микробиологик ва иммунологик ўзгаришларни коррекция қилишга имкон беради, бу ўз навбатида даволаш тактикасини оптималлаштиришга ёрдам беради.

Даволашнинг дифференциалланган схемалари ЎРИ ва уларнинг асоратлари частотасини пасайтиради ва ушбу тадқиқотлар эрта ёшдаги болаларда ШТЗ ЧК билан оғриган беморларни юритиш ва даволаш бўйича муайян тавсияларни шакллантиришга имкон беради.



11-расм. Ковиддан кейинги даврда ШТЗ ЧК билан оғриган болаларни ишлаб чиқилган математик модел асосида юритиш ва даволаш схемаси

ХУЛОСА

1. Ковиддан кейинги ШТЗ ЧК учраш частотаси ШТЗ билан оғриган болалар умумий сонинг 21,1 % ни ташкил этади. Ретроспектив таҳлил асосида 53,7 % ҳолда АБТни асосиз қўллаш ва 31,5 % ҳолда антибиотикларни нотўғри танлаш аниқланди. Оналардаги ҳомиладорлик давридаги камқонлик (91,8 %), бошдан кечирилган ЎРИ (89,1 %) (RR = 2,44); боладаги ҳамроҳ касалликлар: камқонлик (94,5 %), рахи (83,6 %; $p < 0,001$), ООЭЕ (35,4 %; $p = 0,01$), семизлик (42,7%; $p = 0,01$), НСПБ (69,1 %; $p < 0,001$) болалардаги ШТЗ ЧК ривожланиши эҳтимолини оширувчи хавф омиллари ҳисобланади.

2. Эрта ёшдаги болаларда Covid-19 дан кейинги зотилжамнинг чозилган кечиши билан касалланган болаларни микробиологик текширувида *St. aureus* ягона микроб омили (37,2%) сифатида ҳам, бошқа кўзғатувчилар (*St.*

pneumoniae, Klebsiella pneumoniae, Candida) билан икки ва уч компонентли ассоциациялар (40,5% ва 46,7%) билан комбинациясида ҳам етакчи роль ўйнайди ($p < 0,001$). ТПВК асосий кўзгатувчиларининг макролидлар ва аминогликозидларга нисбатан антибиотикларга резистентлиги мос равишда 40,0% ва 33,3% ни ташкил этиб, III ва IV авлод сефалоспоринлари, карбопенемларга (85,0%; 87,5%; 90,0%);

3. Эрта ёшдаги болаларда Covid-19 дан кейинги зотилжамнинг чозилган кечиши билан касалланган болаларни ичак микробиологик текширувида микробиота таркибининг сезиларли номуносивблиги аниқланди, стафилококклар миқдори 2-3 баравар ошди ($7,2 \pm 1,2$ лгКОЕ/г), гемолитик фаолликка эга лактозанегатив эшерихийлар ($9,0 \pm 2,7$ лгКОЕ/г) ($8,1 \pm 1,6$ лгКОЕ/г), энтерококклар 2-3 баравар кам аниқланди ($3,4 \pm 0,9$ лгКОЕ/г), лакто-ва бифидобактерияларнинг мутлақ йўқлигининг юқори частотаси ($3,5 \pm 0,9$ ва $2,0 \pm 0,3$ лгКОЕ/г) ($p < 0,001$), ичак микробиотасининг сезиларли тажовузкорлиги UPV $6,5 \pm 0,8$ лгКОЕ/г, бу носпециффик иммун жавобни бостиришга моил.

4. Covid-19 дан кейинги ШТЗ ЧК билан касалланган болаларда биологик турдаги яллиғланиш кўрсаткичларининг сезиларли даражада ошиши кузатилди (CPO 12,0 марта ва ПКТ 42,8 марта $p < 0,001$). ШТЗ ЧК бўлган болаларда ситокинлар ҳолатининг ўзига хослиги аниқланди, бу ситокинлар (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, FNO- α) экспрессияси, шунингдек IFN- γ кўрсаткичларининг пасайиши билан боғлиқ бўлиб, бу касалликнинг чўзилувчан кечишини ташхислашнинг қўшимча мезони ҳисобланади.

5. Соғлиқни сақлаш амалиётига тақриф этилган ва ишлаб чиқилган даволаш мезони биотерол ва дефенсиканни қўллашни ўз ичига олган, ШТЗ ЧК профилактикасига шахсийлаштирилган ёндашувлар постковид даврда ШТЗ ЧК ни даволашда клиник ва лаборатор самарадорликни кўрсатди (CPO ва ПКТ, IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, FNO- α ва IFN- γ даражасининг пасайиши, ичакнинг нормал микробиотасини тиклаш), бу эса терапияни оқилона куллашда ёрдам берди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/07.06.2024.Tib.95.03
ПРИ АНДИЖАНСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ
ИНСТИТУТЕ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ**

АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

ЗАЙНАБИТДИНОВА САФУРА НОСИРЖОНОВНА

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ АСПЕКТЫ И ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ
ДЕТЕЙ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ ЗАТЯЖНОГО
ТЕЧЕНИЯ ПОСЛЕ COVID-19**

14.00.09 – Педиатрия

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

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии Республики Узбекистан за № B2022.4.PhD/Tib3155.

Диссертация выполнена в Андижанском государственном медицинском институте.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.adti.uz) и Информационно-образовательном портале «Ziynet» (www.ziynet.uz).

Научный руководитель: **Шамсиев Фуркат Мухитдинович**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Рахманова Лола Каримовна**
доктор медицинских наук, доцент

Алиев Ахмаджон Лутфуллаевич
доктор медицинских наук, доцент

Ведущая организация: **Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников**

Защита состоится «___» _____ 2025 г. в ___ часов на заседании Научного Совета DSc.04/07.06.2024.Tib.95.03 при Андижанском государственном медицинском институте по присуждению ученых степеней (Адрес: 170100, г. Андижан, ул. Ю. Атабекова, 1. Тел/факс: (+99874) 223-94-50; e-mail: info@adti.uz, Андижанский государственный медицинский институт).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Андижанского государственного медицинского института (зарегистрирована за №___). Адрес: 170100, г. Андижан, ул. Ю. Атабекова, 1. Тел/факс: (+99874) 223-94-50.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2025 года.
(реестр протокола рассылки № ___ от _____ 2025 года).

А.Ш. Арзикулов

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

Ш.О. Тошбоев

Ученый секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, кандидат медицинских наук

О.А. Якубова

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, доцент

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В настоящее время внебольничная пневмония (ВП) широко распространена в детской популяции, не имеет значимой тенденции к росту числа (ВПЗТ) и является актуальной проблемой современной пульмонологии. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «...встречаемость воспаления легочной ткани у лиц детского возраста в первые пять лет жизни свыше 10-20% случаев, при это доля всех летальных исходов среди всей детской смертности составляет 25%. .»¹, поэтому пневмония является ведущей патологией приводящей к летальному исходу и Глобальной плана действий по профилактике пневмонии. Полиэтиологичность, разнообразие клинических проявлений, сложность диагностики, а также различные подходы к лечению делают проблему весьма актуальной для педиатрии и требуют проведения научных исследований по этой нозологии.

Последние годы в мире изменилось клиническое течение ВП у детей, нарастает количество случаев затяжного течения пневмоний. Большое число случаев затяжного течения пневмонии обусловлено, атипичными возбудителями и неэффективностью антибактериальной терапии. Помимо этого, существует ряд причин как локальных, так и системных, придающих лёгочному воспалению характер длительно и упорно текущего процесса. Одной из возможных причин затяжного течения пневмонии является перенесенный ранее COVID-19^{2,3}.

В нашей стране реализуются комплексные меры, направленные на развитие медицинской сферы, в частности ранняя диагностика соматических заболеваний у детей с бронхолегочной патологией, совершенствование методов лечения и профилактики заболевания. В связи с этим решаются задачи по «... укреплению здоровья семьи, охрана материнства и детства, расширение использования качественных медицинских услуг матерям и детям, оказание им специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи, дальнейшей реализации комплексных мер по снижению смертности младенцев и детей»⁴. С учетом вышеизложенной основными задачами нашей работы являются изучение особенностей внебольничной пневмонии у детей раннего возраста в постковидном периоде, обоснование диагностической значимости микробиомы верхних дыхательных путей и кишечника, СРБ, ПКТ, цитокинов, цинка, разработка дифференцированных схем ведения и лечения, позволяющих улучшить состояние больных с целью снижения инвалидизации и смертности среди детского населения республики, вызванных осложнениями заболевания.

¹ Pneumonia in children [https: World Health.Organization; 2022. //www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia),

² [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/coronavirus-disease-(covid-19)) 9 августа 2023 г.

³ Stanisław Bogusławski, Agnieszka Strzelak, Kacper Gajko, Joanna Peradzyńska, The outcomes of COVID-19

⁴ Стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы” Указ президента Республики Узбекистан №УП-60 от 28 января 2022 года

Данное диссертационное исследование в определённой степени служит для выполнения задач, изложенных в Указе Президента Республики Узбекистан №УП-5199 от 28 июля 2021 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы специализированной медицинской помощи в сфере здравоохранения», Постановление № ПП-38 от 22 января 2024 года «О дополнительных мерах по углублению реформ в сфере здравоохранения» а также в других нормативно-правовых документах, связанных с этой деятельностью.

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

Степень изученности проблемы. Среди наиболее существенных факторов, влияющих на неблагоприятные исходы ВП у детей раннего возраста, следует выделить отсутствие своевременного обращения за медицинской помощью, недостаточно точную оценку состояния и прогноза у пациентов, неправильное начальное назначение антибиотиков, а также нарушения микробиома дыхательных путей и кишечника. Результаты многих исследований показывают, что *Streptococcus pneumoniae* по-прежнему остается наиболее распространенным микроорганизмом, вызывающим внебольничное пневмоническое воспаление, независимо от возраста пациентов и сопутствующих заболеваний. Этот микроорганизм отвечает за 30-50% всех случаев заболевания. Кроме того, важным патогеном, способным вызывать серьезные формы внебольничного пневмонита, является *S. aureus* (включая MRSA), грамотрицательные бактерии из кишечной группы, а в редких случаях могут быть вовлечены анаэробные микроорганизмы.^{5,6}

На данный момент мало изучены маркеры антибиотикорезистентности у бактериальных патогенов – основных возбудителей бактериальных осложнений после перенесенного COVID-19. Особое внимание уделяется на сегодняшний день комплексному использованию СРБ, ПКТ, цитокинов и других биомаркеров с целью диагностики и прогноза течения ВП затяжного течения после перенесенного COVID-19.⁷ Продолжительное и осложненное течение пневмонии сейчас часто связывается с изменением иммунологической реактивности организма. Недостаточно освящается вопрос клинико-микробиологической характеристики пациентов после перенесенного COVID-19, с глубоким изучением фенотипических маркеров патогенности выделяемых бактерий, которые являются этиопатогенетическим триггером осложненного течения COVID-19.

⁵ Клинические рекомендации – Пневмония (внебольничная) – 2022-2023-2024 (18.01.2022) – Утверждены Минздравом РФ

⁶ Zhongwei Jia, Xiangyu Yan. Comparison of Clinical Characteristics Among COVID-19 and Non-COVID-19 Pediatric Pneumonias: A Multicenter Cross-Sectional Study. doi: 10.3389/fcimb.2021.663884

⁷ Фролова Е.С., Веселовский П.П., Веселовская Н.Г., Факторы риска постковидного синдрома, Международный научно-исследовательский журнал №6(144), 2024 <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.144.49>

В настоящее время, несмотря на продолжающиеся исследования в клинической практике, ВП затяжного течения в постковидный период у детей остаются серьёзной проблемой для здравоохранения во всем мире, в том числе и для Узбекистана сохраняя свою актуальность.⁸

В настоящее время, недостаточно исследований по этому виду патологии и многие вопросы, касающиеся клинико-лабораторных особенностей течения и методов терапии внебольничной пневмонии затяжного течения в постковидный период у детей раннего возраста, остаются до конца не выясненными.⁹ В связи с этим, изучение анамнестических, клинико-лабораторных, микробиологических аспектов, цитокинового статуса у больных с внебольничной пневмонией затяжного течения в постковидном периоде 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 в постковидном периоде у детей.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационные исследования проводились согласно плана научно-исследовательских работ Андижанского государственного медицинского института №012000277 (2020-2024 годы) на тему «Новые подходы к диагностике, лечению и профилактике заболеваний почек, сердца, суставов, желудочно-кишечного тракта и органов дыхания у детей».

Цель исследования: оптимизация тактики ведения детей раннего возраста с внебольничной пневмонией после COVID-19 с целью предупреждения развития её затяжного течения, с учетом комплекса полученных клинико-анамнестических, биохимических, микробиологических и иммунологических аспектов заболевания.

Задачи исследования:

провести ретроспективные исследования и выявить предикторы развития внебольничной пневмонии у детей раннего возраста с затяжным течением после COVID-19;

изучить клинико-анамнестические особенности внебольничной пневмонии у детей раннего возраста с затяжным течением после COVID-19;

изучить состояние микробиоты верхних дыхательных путей и кишечника при внебольничной пневмонии у детей раннего возраста с затяжным течением после COVID-19;

⁸ Туйчиев Л. Н., Эралиев У. Э. Частота Регистрации Пневмонии У Детей С Коронавирусной Инфекцией Covid-19. CENTRAL ASIAN JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES Volume: 03 Issue: 03 | May- Jun 2022 ISSN: 2660-4159,

⁹ Н.М.Шавазий, М.Ф. Иброгимова. Совершенствованиелечения пневмоний с атипичной этиологией у детей. Доктор ахборотномаси №2(99)-2021. Doi:10_38095/2181-466X-2021992-108-111

оценить диагностическую и прогностическую значимость маркеров в оспаления прокальцитонина, С-реактивного белка, IL-1 β , IL-4, IL-8, TNF α , IFN γ при внебольничной пневмонии у детей раннего возраста с затяжным течением после COVID-19;

разработать тактику ведения детей раннего возраста с внебольничной пневмонией после COVID-19 для предупреждения развития её затяжного течения.

Объектом исследования послужили 178 детей с внебольничной пневмонией, находившихся на стационарном лечении в отделении пульмонологии Андиганского областного педиатрического медицинского центра.

Предметом исследования изучены цитокиновый статус, содержание С-реактивного белка, TNF α , IFN γ в сыворотке крови, а также микробиология мазков из зева и кишечника больных детей.

Методы исследования. В исследовании использовались общеклинические, лабораторные, микробиологические, иммунологические и статистические методы исследования.

Научная новизна заключается в следующем:

установлена частота встречаемости и доказана роль значимых прогностических факторов риска развития затяжного течения внебольничной пневмонии у детей в постковидном периоде: перинатальные факторы RR=1,9 отягощённый преморбидный фон RR =2,7; сопутствующие и перенесенные заболевания RR=2,2;

Установлена антибиотикорезистентность основных возбудителей внебольничной пневмонии затяжного течения к препаратам: макролиды и аминогликозиды (40,0% и 33,3%) случаев, при этом отмечается высокая чувствительность к антибактериальным препаратам группы: цефалоспорином III и IV поколения, карбопенемам (85,0%; 87,5%; 90,0%);

доказана высокая частота и глубина дисбаланса микробиоты кишечника у детей до трёх лет с ВП ЗТ в постковидном периоде. В 2 раза чаще выделяются стафилококки, лактозонегативные и гемолитические эшерихии, в 3 раза реже высевались энтерококки, достоверно полностью отсутствуют популяции лакто- и бифидобактерий (3,5 \pm 0,9 и 2,0 \pm 0,3 IgKOE/г), отмечается достаточно высокая агрессивность условно-патогенной микрофлоры.

доказана диагностическая, прогностическая значимость биомаркеров воспаления С-реактивного белка и прокальцитонина в комплексе с другими лабораторными исследованиями у больных с внебольничной пневмонией затяжного течения в постковидном периоде, выражающаяся увеличением содержания (СРБ до 12,0 раза и ПКТ до 42,8 раз $p < 0,001$), что их можно использовать при мониторинге эффективности терапии;

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

доказана 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 , улучшение показателей микрофлоры кишечника) разработанных персонафицированных подходов к профилактике затяжного течения внебольничной пневмонии в постковидном периоде, включающие биотерол и дефенсикан, что способствовало оптимизации терапии.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

выявлены особенности клинических и лабораторных показателей (СРБ, ПКТ, IL-1 β , IL-8, TNF α , IFN γ , микробиоты зева и кишечника) у больных с внебольничной пневмонией затяжного течения в постковидном периоде и предложены информативные дифференциально-диагностические критерии, позволяющие своевременно назначить рациональную терапию;

обоснована эффективность применения пробиотика биотерола и иммунокорректирующего препарата – дефенсикана у больных с внебольничной пневмонией затяжного течения в постковидном периоде и предложена схема ведения больных в зависимости от течения заболевания.

Достоверность результатов исследования подтверждается методологическими подходами и методами, совместимостью теоретических данных с полученными результатами, правильным планированием исследований, достаточным числом больных, обработанных с помощью современных, апробированных, корректных методов медицинской статистики, а также объективным сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследованиями, утверждением полученных выводов и результатов исследования уполномоченными структурами.

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 в постковидном периоде, включающее определение состояния маркеров воспаления СРБ, ПКТ, IL-1 β , IL-8, TNF α , IFN γ и микробиоты зева и кишечника позволяет обоснованно проводить коррекцию заболевания.

Разработанные и рекомендованные дифференцированные схемы ведения и лечения больных внебольничной пневмонией затяжного течения в постковидном периоде включающие пробиотик биотерол и иммуномодулятор дефенсикан, для профилактики затяжного течения, дают возможность проводить обоснованную коррекцию терапии заболевания и способствуют снижению риска развития осложнений.

Внедрение результатов исследования. На основании заключения Экспертного совета Андиганского государственного медицинского института №61-07/Х от 29.02. 2024 года (в Министерство здравоохранения направлено письмо Андиганского государственного медицинского института о внедрении научных разработок), для других учреждений здравоохранения:

первая научная новизна: доказана роль значимых прогностических факторов риска развития ВПЗТ у детей в постковидном периоде:

перинатальные факторы 89,1% (заболевания ОРВИ во время беременности, анемия I-II степени, патологическое течение родов); отягощённый преморбидный фон 94,5% (рахит, анемия, БЭНП, ожирение); сопутствующие и перенесенные заболевания 83,6% (частые ОРВИ у ребенка, тонзиллит, ринит, бронхит, пневмония); выраженность клинических симптомов (интоксикация, степень ДН), результаты были внедрены в практику в соответствии с приказом №27 от 19.02.2024 г. в детском многопрофильном медицинском центре Наманганской области и приказом №26 от 19.02.2024 г. в детской городской медицинской центре Андижанской области. Социальная эффективность научной инновации заключается в следующем: оценка предрасполагающих факторов риска в диагностике ВПЗТ в постковидном периоде даёт возможность своевременно поставить правильный диагноз, предотвратить тяжёлое течение заболевания и развитие осложнений у детей раннего возраста. Экономическая эффективность научной инновации заключается в следующем: практическое применение оценки предрасполагающих факторов риска в диагностике ВПЗТ в постковидном периоде у детей раннего возраста является составной частью разработанной схемы ведения на основе математической модели, внедрение которой позволило сэкономить 3 960 000 сум на 110 больных за счёт отсутствия необходимости в дополнительных обследованиях. *Заключение:* правильная и ранняя диагностика тяжёлого течения внебольничной пневмонии у детей позволила сэкономить бюджетные средства на 36 000 сум и внебюджетные средства на 36 000 сум за счёт 1 больного.

вторая научная новизна: в этиологической структуре при ВПЗТ в постковидном периоде у детей раннего возраста лидирующим возбудителем является *St. aureus* в 37,2% случаев, так и в комбинациях с двух- и трёхкомпонентными ассоциациями (40,5% и 46,7%) с другими возбудителями (*St.pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida*). Установлена антибиотикорезистентность основных возбудителей внебольничной пневмонии тяжёлого течения к препаратам: макролиды и аминогликозиды (40,0% и 33,3%) случаев, при этом отмечается высокая чувствительность к антибактериальным препаратам группы: цефалоспорины III и IV поколения, карбопенемам (85,0%; 87,5%; 90,0%). Применения защищенных цефалоспоринов III поколения в зависимости от возраста при лечении больных на фоне базисной терапии, было внедрено в практику в соответствии с приказом № 27 от 19.02.2024 г. в детском многопрофильном медицинском центре Наманганской области и приказом №26 от 19.02.2024 г. в детском многопрофильном медицинском центре Ферганской области. Социальная эффективность научной инновации заключается в следующем: своевременное выявление возбудителей *St.aureus*, *St.pneumonia*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida* при ВПЗТ в постковидном периоде, предложенной в зависимости от этиологической верификации, позволяет определить тактику эффективного лечения больных и правильность назначения антибактериальных препаратов. Экономическая эффективность научной инновации заключается: затраты на применение эффективных антибиотиков в лечении составили 13 200 000 сумов

на 110 больных. Заключение: применение правильно подобранного антибиотика у больных с внебольничной пневмонией, позволило сэкономить 120 000 сум бюджетных средств и 120 000 сум внебюджетных средств за счет 1 больного.

третья научная новизна: у больных с ВПЗТ в постковидном периоде определена высокая частота и глубина дисбаланса микробиоты кишечника. В 2 раза чаще выделяются стафилококки, лактозонегативные и гемолитические эшерихии, в 3 раза реже высевались энтерококки, достоверно полностью отсутствуют популяции лакто- и бифидобактерий ($3,5 \pm 0,9$ и $2,0 \pm 0,3$ lgКОЕ/г), отмечается достаточно высокая агрессивность условно-патогенной микрофлоры. Установлено, что длительное применение антибиотиков у пациентов с при ВПЗТ в постковидном периоде является значимым фактором риска нарушения микробиоты кишечника и тем самым оказывает влияние на иммунную систему организма. Полученные результаты были внедрены в практику в соответствии с приказом №27 от 19.02.2024 г. в детском многопрофильном медицинском центре Наманганской области и приказом №26 от 19.02.2024г. в детской городской медицинской центре Андижанской области. Социальная эффективность научной инновации заключается в следующем: оценка показателей микробиоты кишечника до и после лечения ВПЗТ в постковидном периоде является одним из важных методов оценки состояния заболевания у детей раннего возраста и является показателем эффективности персонифицированных методов лечения. Экономическая эффективность научной инновации заключается в следующем: практическое применение исследования микробиоты кишечника, как эффективного метода исследования при ВПЗТ в постковидном периоде позволило сэкономить 13 200 000 сум для 110 больных. Заключение: для правильной и ранней диагностики затяжного течения внебольничной пневмонии у детей позволила сэкономить бюджетные средства на 120 000 сум и внебюджетные средства на 120 000 сум за счет 1 больного.

четвертая научная новизна: у больных с ВПЗТ в постковидном периоде активность воспалительного процесса в организме показана выявлением биомаркеров воспаления С-реактивного белка и прокальцитонина, выражающаяся увеличением содержания (СРБ до 12,0 раза и ПКТ до 42,8 раз), было внедрено в практику в №27 от 19.02.2024 г. в детском многопрофильном медицинском центре Наманганской области и приказом №26 от 19.02.2024г. в детской городской медицинской 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 ВПЗТ является правильным выбором метода диагностики и служит основой для оценки эффективности персонифицированного метода 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 в постковидном периоде позволило сэкономить 25 300 000 сум для

110 больных за счет отсутствия необходимости в дополнительные обследования. Заключение: правильная и ранняя диагностика ВПЗТ у детей позволила сэкономить бюджетные средства на 230 000 сум и внебюджетные средства на 230 000 сум за счет 1 больного.

пятая научная новизна: при затяжном ВПЗТ в постковидном периоде у детей раннего возраста определение цитокинов в качестве дополнительного критерия диагностики затяжного течения заболевания доказан дисбаланс иммунной системы организма путем их активации (увеличение количества IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, TNF α в 1,3; 2,1; 1,4; 1,3; 1,2 раза) и снижением концентрации IFN γ на 2,1 раза, применения иммунокорректирующего препарата – дефенсикан в зависимости от возраста при лечении больных, было внедрено в практику в соответствии с приказом №27 от 19.02.2024 г. в детском многопрофильном медицинском центре Наманганской области и приказом №26 от 19.02.2024г. в детской городской медицинской центре Андижанской области Социальная эффективность научной инновации заключается в следующем: по результатам исследований комплексное лечение ВПЗТ в постковидном периоде с применением иммунокорректирующего препарата дефенсикана приводит к снижению уровней цитокинов в 1,4-2,6 раза и увеличение уровня IFN γ в 1,5 раза, снижает риск развития осложнений и повышает эффективность выбранного способа лечения. Экономическая эффективность научной инновации заключается в следующем: практическое применение исследования уровня цитокинов в диагностике и лечении ВПЗТ в постковидном периоде позволило сэкономить 16 500 000 сум для 110 больных за счет отсутствия необходимости в дополнительные обследования. Заключение: для ранней диагностики и лечения ВПЗТ исследование уровня цитокинов у детей позволило сэкономить бюджетные средства на 150 000 сум и внебюджетные средства на 150 000 сум за счет 1 больного.

шестая научная новизна: разработанные персонализированные схемы профилактики затяжного течения ВПЗТ в постковидном периоде, включающие пробиотик биотерол и иммуномодулятор дефенсикан, были внедрены в практику в соответствии с приказом №27 от 19.02.2024 г. в детском многопрофильном медицинском центре Наманганской области и приказом №26 от 19.02.2024г. в детской городской медицинской центре Андижанской области. Социальная эффективность научной инновации заключается в следующем: по результатам клинико-лабораторных исследований применение разработанных персонализированных подходов, включающих для лечения ВПЗТ в постковидном периоде биотерола и дефенсикана 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 , улучшение нормальной микрофлоры кишечника) и способствуют оптимизации лечения. Экономическая эффективность научной инновации заключается в следующем: пребывания больного с ВПЗТ в стационаре сократилось с 10 до 8 дней, сумма платы за пребывание в стационаре от лечения 43 больных в связи с сокращением на 2 дня время пребывания в стационаре, было сэкономлено 31 506 530,0 сумов. Заключение:

применение новых методов лечения при стационарном лечении больных ВПЗТ в постковидном периоде позволило сэкономить 366 355,0 сум бюджетных средств и 366 355,0 сум внебюджетных средств за 1 день за 1 больного.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были представлены и доложены на 1 международной и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации всего опубликовано 22 научных работ, из них 9 журнальных статей, в том числе 7 в республиканских и 2 в зарубежных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 119 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе диссертации **«Современные аспекты внебольничной пневмонии затяжного течения у детей в постковидном периоде»** систематизированы данные литературы по проблеме внебольничной пневмонии с затяжным течением у детей в постковидном периоде за последние несколько лет в отечественных и зарубежных изданиях, где подробно описывается проблема постковидных осложнений, значимость биомаркеров воспаления прокальцитонина, С-реактивного белка, про- и противовоспалительных цитокинов, а также о роли микробиоты верхних дыхательных путей и кишечника. Анализируются преимущества и недостатки подходов к диагностике и лечению детей с внебольничной пневмонией затяжного течения в постковидном периоде.

Во второй главе диссертации **«Характеристика клинического материала и использованных методов исследования у детей с внебольничной пневмонией затяжного течения в постковидном периоде»** описаны сведения, включающие общую характеристику клинического материала, лабораторных методов исследования. В соответствии с целями и задачами работы было проведено ретроспективный анализ истории болезни за период 2020-2023 гг., госпитализированных в отделении пульмонологии ОДММЦ Андижанской области, а также проспективное исследование 178 детей с бронхолегочной патологией в возрасте до 3 лет, из них 110 больных с внебольничной пневмонией (ВП) затяжного течения и 68 детей с внебольничной пневмонией острого течения (ВП) (группа сравнения).

Контрольную группу составили 30 практически здоровых детей аналогичного возраста.

Работа проводилась в двух этапах:

На I этапе был проведен ретроспективный анализ 3410 историй болезни детей с бронхолегочной патологией в Андижанской областях. Анализе 3410 историй болезни детей Андижанской области выявил ВП у 36,5%, из которых у 32,7% ВП имела затяжное течение. Перенесенный ранее COVID-19 являлся одной из основных причин затяжного течения, в результате которого отмечалось необоснованное применение АБТ (в 53,7% и 61,2% случаев) и неправильный выбор антибиотиков (в 31,5% и 40,5% случаев).

Анализ анамнестических данных показал, что подавляющее большинство детей с ВП острого течения (73,5%) были госпитализированы на 3,5 сутки, большинство детей с ВП ЗТ в постковидном периоде были госпитализированы на 7-9 сутки (51,8%) от начала заболевания после безуспешного лечения на дому.

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

- биохимические методы исследования включали определение концентрации 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 МЗ РУз (зав. лабораторией – д.м.н., проф. А.Н. Арипов).

- микробиологическое исследование мазков из зева осуществлялись в соответствии со стандартами современной клинической микробиологии, которые окрашивались по Грамму и осуществлялась бактериоскопия. Чувствительность возбудителей тестировали методом диффузии в агаре с использованием стандартных дисков, производства «Becton Dickinson». Исследование осуществлялось в бактериологической лаборатории УСЭН ГМУ при АПРУз.

- микробиологические исследования микробиоты кишечника исследовали бактериологическим методом посева мазка на жидкие агаризованные питательные среды с последующей изоляцией штаммов и идентификацией родовой, видовой и типовой принадлежности микроорганизмов на основании изучения морфологических, культурных, ферментативных и антигенных свойств с использованием стандартных дисков. (Россия). Исследование осуществлялось в бактериологической лаборатории УСЭН ГМУ при АПРУз.

- 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 МЗ РУз и Институте иммунологии и геномики человека АН 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 в постковидном периоде» проанализированы результаты собственных исследований. В начале исследования нами были изучены факторы риска развития внебольничной пневмонии затяжного течения у детей в постковидном периоде. Анализируя полную информацию по анамнезу настоящего заболевания обследованных детей, мы выделили факторы риска, которые встречались у них наиболее часто (рис. 1).

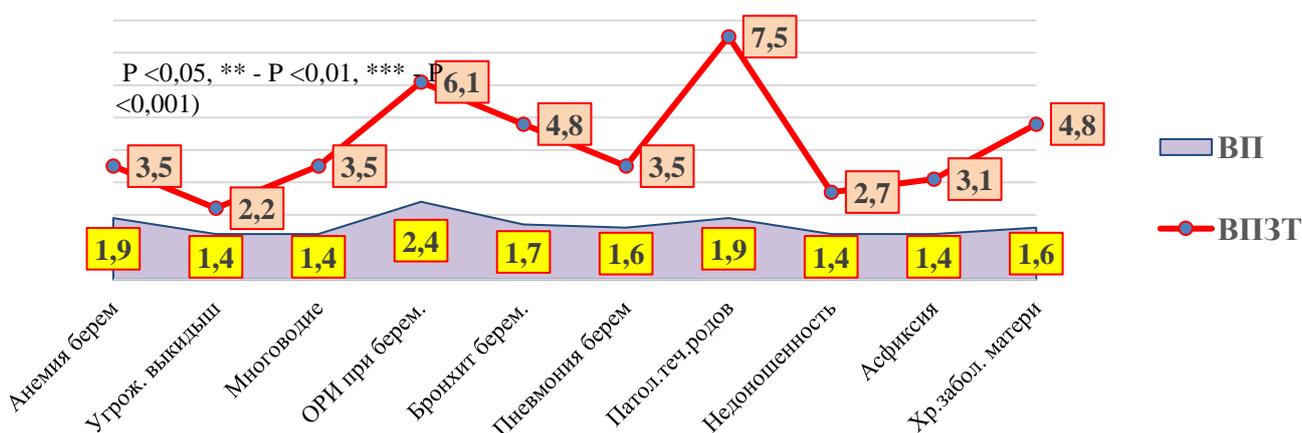


Рис. 1. Анализ факторов риска развития внебольничной пневмонии затяжного течения в постковидном периоде у детей, (OR)

Было обнаружено, что матери 91,8% детей с ВП затяжного течения в постковидном периоде в сравнении с детьми с ВП острого течения на протяжении всей беременности имели анемию I-II степени ($\chi^2=8,46$; $p<0,001$). У матерей больных с ВП затяжного течения наблюдалась угрожающий выкидыш в 72,7% ($n=80$) ($\chi^2=6,26$; $p<0,001$), многоводие – 24% ($n=21,8$) периоде, в период беременности подверглись ОРИ в 89,1% ($n=98$) случаев ($\chi^2=23,87$; $p<0,001$), пневмонии 55,4% ($n=61$) ($\chi^2=14,3$; $p<0,001$), патологическое течение родов в 56,3% ($n=62$) ($\chi^2=30,3$; $p<0,001$), преждевременное излитие вод 60,9% ($n=67$) ($\chi^2=13,73$; $p<0,001$), родились в асфиксии 29,1% ($n=32$) ($\chi^2=7,24$; $p=0,008$), что заметно расходится от значений группы детей с наличием внебольничного воспаления легких.

На выраженность внебольничного воспаления легочной ткани у лиц детского возраста сильно оказывает эффект тяжелое состояние ребенка до болезни. Проведя факторный анализ фонового состояния у детей с наличием

ВП, мы выяснили, что в группе наблюдения (ВП ЗТ в постковидном периоде) наиболее часто, у 94,5% (n=104) детей наблюдалась анемия I - II степени ($\chi^2=15,9$; $p<0,001$) в отличие от больных с ВП (рис.2).

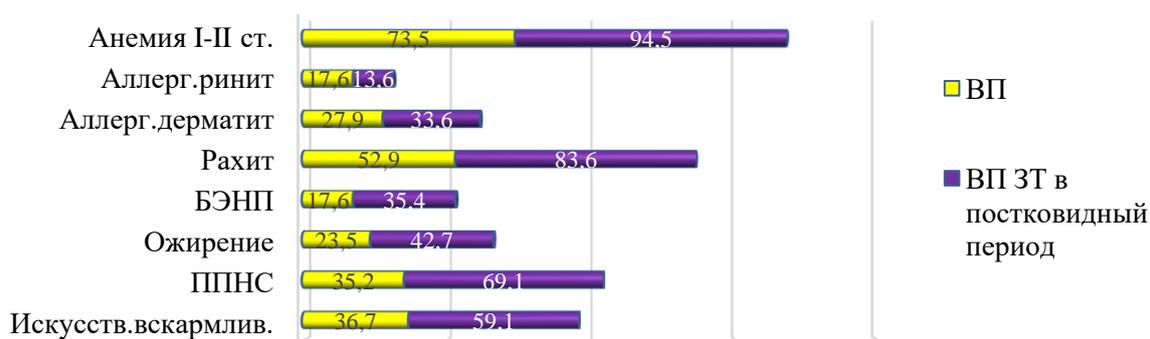


Рис. 2. Характеристика фоновых заболеваний у обследованных детей (%)

У 83,6% (n=92) детей встречался рахит ($\chi^2=19,6$; $p<0,001$), у 35,4% (n=39) БЭНП ($\chi^2=6,52$; $p=0,01$), у 42,7 (n=47) ожирение ($\chi^2=6,77$; $p<0,01$), у 69,1% (n=76) ППНС ($\chi^2=19,5$; $p<0,01$). В группе ВП ЗТ данные патологии имели лишь фоновое присутствие в ходе осложнения стали параллельно текущими самостоятельными патологиями.

В ходе клинического исследования выявлено, что основными жалобами родителей детей с ВП ЗТ был кашель у всех 110 детей, из них влажный кашель был у 85,5% детей (n=94) ($\chi^2=9,13$; $p<0,001$), (рис.3).

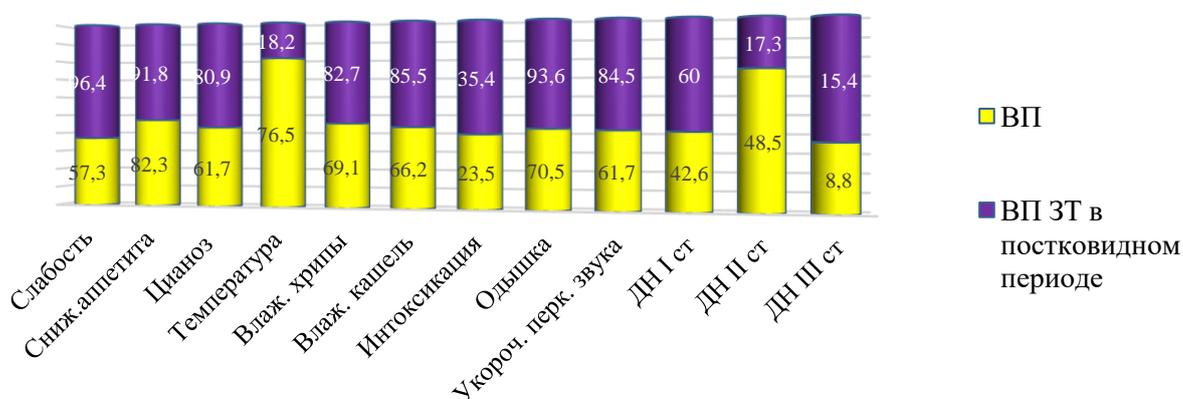


Рис. 3. Характеристика основных клинических симптомов (%)

Одышка отмечалась у 103 детей, что составляет 93,6% ($\chi^2=17,35$; $p<0,001$), гипертермия отмечалась у 83 детей, что составляет 75,5%, уменьшение аппетита отмечалось у 101 ребенка, что составляет 91,8% ($\chi^2=3,62$; $p\geq 0,06$), а также вялость 96,4% (n=101) ($\chi^2=42,3$; $p<0,001$) (рис.3). У детей с ВП ЗТ в постковидном периоде наиболее часто встречались признаки выраженной интоксикации у 39(35,4%) ($\chi^2=2,8$; $p>0,09$) признаки ДН III степени у 17 (15,4%) ($\chi^2=1,64$; $p>0,2$), укорочение перкуторного звука у 93 (84,5%) пациентов ($\chi^2=11,9$; $95\% p<0,001$), аускультативно- влажные хрипы у 91 (82,7%) пациентов ($\chi^2=11,52$; $p>0,05$).

Укорочение перкуторного звука у детей с ВП ЗТ длилось $8,1\pm 0,2$ дней, а при ВП $5,2\pm 0,1$ день, что в 1,6 раз дольше. Крепитация выслушивалась в 1,6

раз дольше ($8,2\pm 0,2$ и $5,1\pm 0,1$ день), жесткое дыхание в 2,2 раза дольше ($15,2\pm 0,2$ и $6,8\pm 0,1$), сухие хрипы в 1,9 раз, влажные хрипы в 1,5 раз дольше ($4,4\pm 0,2$ и $3,1\pm 0,1$ день; $8,3\pm 0,2$ и $5,5\pm 0,1$ день), одышка в 1,7 раз ($5,2\pm 0,1$ и $3,0\pm 0,1$ день).

Рентгенологическое исследование лёгких показало, что у детей основной группы (ВП ЗТ) чаще отмечалось двустороннее поражение лёгких (26,4%), против 4,4% у детей с ВП ($\chi^2=11,73$; $p<0,001$), сливная инфильтрация лёгкого – 70,0% (77) ($\chi^2=83,8$; $p<0,001$), с неоднородной альвеолярной инфильтрацией у 48,2% (53), против 10,3% (7) у детей в группе сравнения ($\chi^2=26,9$; $p<0,001$). Также у детей с ВП ЗТ чаще встречалась перибронхиальная инфильтрация – 15,4% (17) против 13,2% (9) у ВП ($\chi^2=0,17$; $p=0,6$), и деструктивные поражения в 17,3% (19) у детей основной группы ($\chi^2=13,1$; $p<0,001$).

При исследовании микробиоты мазка из зева у детей определились одно- двух- и трёх компонентные ассоциации микроорганизмов. Среди однокомпонентных ассоциаций у детей с ВП ЗТ в постковидном периоде, возбудители заболевания по частоте встречаемости распределились следующим образом: *St. aureus* (37,2%) (χ^2 8,24; $p=0,005$), *St.pneumoniae* (23,2%) (χ^2 9,6; $p=0,002$), *Haemophilus influenzae* (20,9%), *Chlamydia pneumoniae* (4,6%), *Mycoplasma pneumoniae* (7,0%), другая патология (7,0%) (рис. 4). У детей с ВП на первом месте был *St. pneumoniae* (55,5%), *Haemophilus influenzae* (22,2%), *St. aureus* (11,1%), *Moraxella catarrhalis* (8,9%), другая патология (2,2%)(Рис.4).

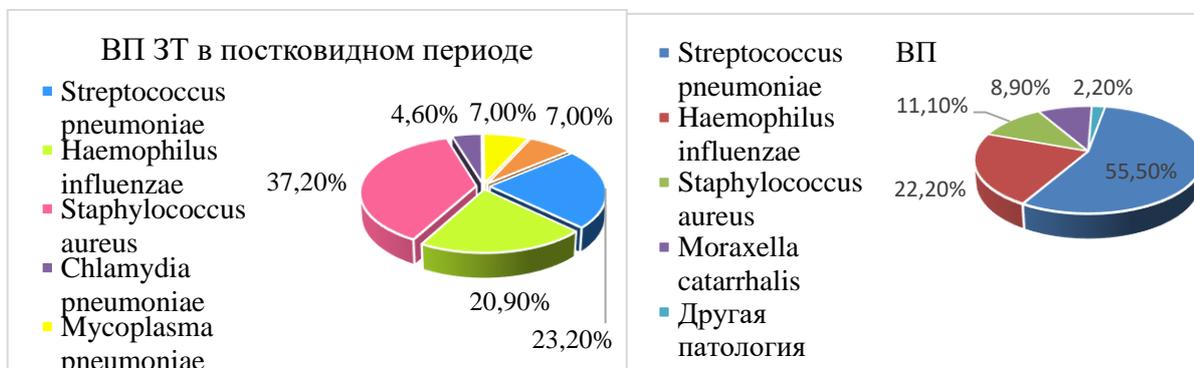


Рис.4. Этиологическая характеристика возбудителей обследуемых групп, (%)

Изучение микробиоты кишечника у обследованных детей выявило признаки кишечного дисбиоза (рис.5). У 7 детей из группы контроля ($n=30$) был выявлен дисбактериоз I и II степени. I степень встречалась у 16,6% (5) практически здоровых детей, II степень – у 6,6% (2) детей, у которых дисбактериоз протекал бессимптомно (Рис.5).

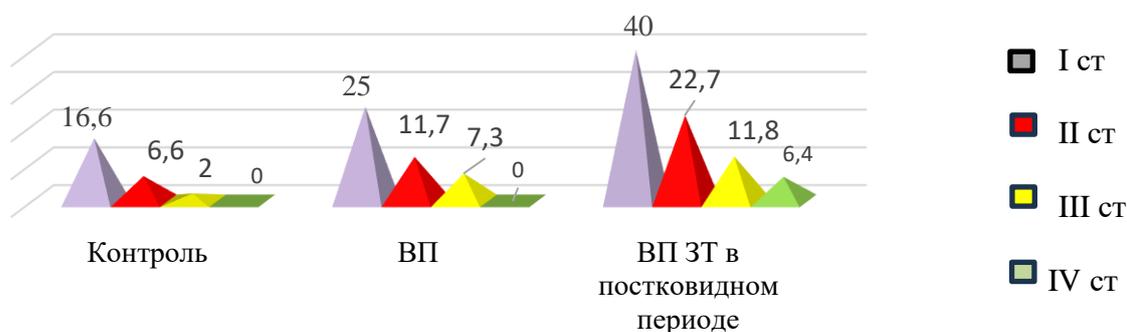


Рис.5. Частота выявления кишечного дисбиоза у детей обследованных групп, %

У 30 детей с ВП встречались проявления дисбактериоза, из них I степень дисбиоза встречалась у 25,0% (17) детей, II степень дисбиоза встречалась у 11,7% (8) детей, III степень у 7,3% (5) детей. У 89 детей из группы ВП 3Т в постковидном периоде встречались проявления дисбиоза кишечника, из них I степень – у 40,0% (44), II степень – 22,7% (25), III степень – 11,8% (13), IV степень – 6,4% (7).

У пациентов с ВП 3Т в постковидном периоде, по сравнению с контрольной группой практически здоровых детей, отмечены более выраженные нарушения микробного пейзажа кишечника. На фоне отсутствия клинических симптомов было достоверно снижено содержание бифидобактерий в 1,8 раз (80,0% и 44,6%) и эшерихии с нормальной ферментативной активностью в 3,6 раз (90,0% и 24,6%) ($p < 0,001$). Количество выделяемых энтерококков в 1,4 раз снижено (93,3% и 67,3%), а вот содержание *St. aureus* достоверно превышает допустимые нормативы в 35 раз (35,5%) ($p < 0,001$). При ВП3Т в постковидном периоде обнаружили ряд неспецифических изменений, как снижение лактофлоры в 2,2 раза (86,6% и 39,1%), уменьшение лактозонегативной кишечной палочки в 3,7 раз (83,3% и 22,7%), повышение кишечной палочки с гемолитической активностью в 11 раз (11,8%), микробов рода *Протея* в 30 раз (30,9%), увеличение дрожжеподобных грибов рода *Candida* в 8 раз (6,7% и 53,6%), увеличение другой условно-патогенной микрофлоры в 2,2 раза (20,0% и 43,6%) ($p < 0,001$). Увеличение количества условно-патогенной микрофлоры более 10^4 , дрожжеподобных грибов рода *Candida* более 10^3 , неферментирующих бактерий более 10^4 , микробов рода *Протея* более 10^3 нами было расценено как дисбактериоз II-III степени ($p < 0,001$). У 7 больных (6,36%) отмечались сальмонеллы и шигеллы, а также избыточный рост золотистого стафилококка и грибов рода *Candida* на фоне выраженной клинической симптоматики (вздутие кишечника, повторяющиеся поносы и запоры, урчание) нами расценивалось как дисбиоз III - IV степени.

Исследование биомаркеров воспаления С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина (ПКТ) позволило выявить наибольшее повышение концентрации СРБ было в группе обследованных детей с ВП 3Т в постковидном периоде, при этом отмечалось достоверное их повышение до $57,8 \pm 1,9$ мг/л ($p < 0,001$) более чем в 12,0 раз по сравнению с нормативными

данными ($4,5 \pm 0,9$ мг/л), по отношению к группе детей с ВП в 1,4 раза ($40,6 \pm 2,15$, $p < 0,01$) (рис.6).

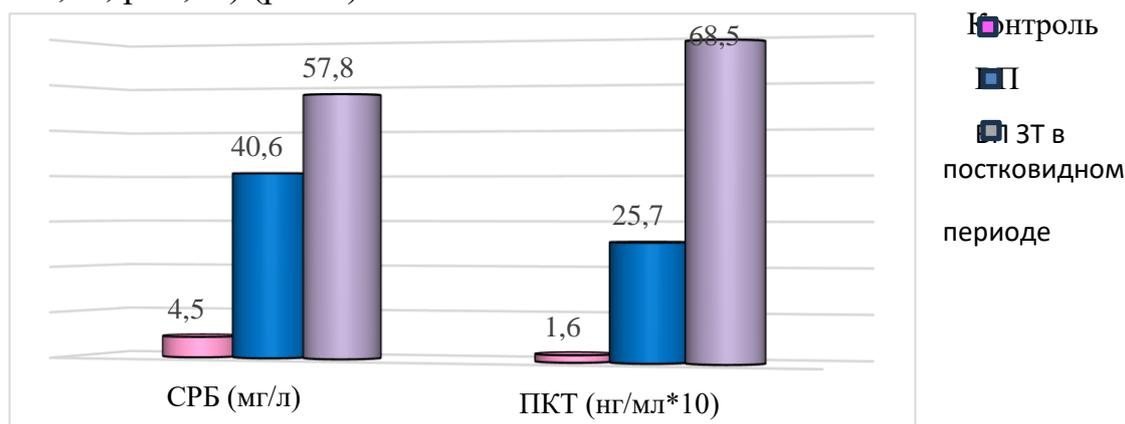


Рис. 6. Содержание СРБ и ПКТ у обследованных детей, %

Результаты анализа показателя ПКТ у больных ВП ЗТ в постковидном периоде показало достоверное повышение до $6,85 \pm 0,33$ нг/л ($p < 0,001$) в 42,8 раза по сравнению с нормативными данными, по отношению к группе детей с ВП 2,7 раза ($2,57 \pm 0,18$, $p < 0,01$). Наибольшее повышение концентрации маркёров острого воспаления СРБ и ПКТ наблюдалось в группе обследованных детей с ВП ЗТ в постковидном периоде.

Результаты исследования цитокиновых параметров иммунитета представлены на рисунке 7. Концентрация ИЛ-1 β увеличивается в 5 раз относительно группы контроля, при это средние показатели равны в среднем $136,5 \pm 3,1$ пг/мл, в сравнении с группой сравнения данные значения выше в 1.3 раза ($101,3 \pm 8,7$ пг/мл). При анализе показателей противовоспалительного цитокина ИЛ-4 у детей, больных ВП ЗТ в постковидном периоде нами было выявлено более выраженное повышение по отношению к группе сравнения (ВП) в 2,1 раза ($11,9 \pm 0,8$ пг/мл) и были выше контрольных значений в 5,3 раза, что составило в среднем $23,4 \pm 0,9$ пг/мл. Концентрация ИЛ-6 увеличивается в 5.7 раз относительно группы контроля, при это средние показатели равны в среднем $37,8 \pm 1,3$ пг/мл, в сравнении с группой сравнения данные значения выше в 1,4 раза ($27,4 \pm 2,1$ пг/мл). Изменения были более выраженными у детей с ВП ЗТ в постковидном периоде. У обследованных больных уровень ИЛ-8 была равен $58,3 \pm 1,4$ пг/мл в сравнении с группой контроля данные значения выше в 1,4 раза, при этом в сравнении с группой сравнения данные значения выше в 1,3 раза ($44,3 \pm 2,1$ пг/мл) (Рис.7).

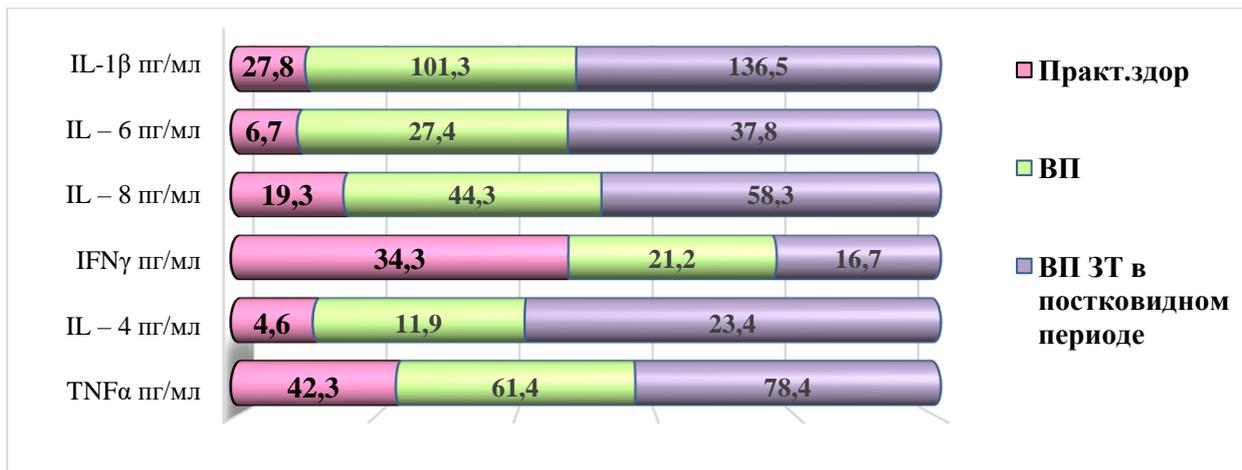


Рис. 7. Показатели результатов цитокинового иммунитета у обследованных детей (%)

Концентрация TNFα повышается до $78,4 \pm 2,6$ пг/мл, при сопоставлении со здоровыми лицами детского возраста, в сравнении с группой сравнения данные значения выше в 1,2 раза ($61,4 \pm 3,2$ пг/мл). У детей с ВП ЗТ в постковидном периоде средняя концентрация IFNγ равна – $16,7 \pm 0,7$ пг/мл, что в 2,1 меньше данных показателей у здоровых исследуемых ($34,3 \pm 2,7$), по отношению к группе сравнения (ВП) отмечалось снижение уровня IFNγ в 1,3 раза ($21,2 \pm 0,8$). По итогу, обнаруженная специфичность статуса цитокинов у лиц детского возраста с наличие ВП ЗТ в постковидном периоде проявляющаяся в экспрессии цитокинов.

Особый интерес представляет характер корреляционных взаимосвязей между показателями цитокинов и данными СРБ, ПКТ, микробиоты кишечника. Обнаружена положительная корреляция между содержанием СРБ и ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-8 ($r=+0,83$, $p<0,001$; $r=+0,44$, $p<0,001$; $r=+0,61$, $p<0,001$ соответственно), в сравнении с пациентами с ВП ($r=+0,33$; $+0,39$; $+0,25$, $p<0,01$). Выявлена обратная корреляция между СРБ и ИЛ-6, IFNγ ($r=-0,41$, $p<0,001$), в сравнении с ВП ($+0,67$, $p<0,01$). Также нами установлена более значимая достоверная положительная корреляция у детей, больных ВП ЗТ в постковидном периоде между уровнями ПКТ и ИЛ-1β ($r=+0,52$, $p<0,001$), ПКТ и ИЛ-4 ($r=+0,64$, $p<0,01$), ПКТ и ИЛ-8 ($r=+0,51$, $p<0,01$) по сравнению с детьми ВП ($r=+0,22$; $+0,29$; $+0,2$, $p<0,01$). Отмечалась существенная обратная достоверная корреляционная связь между показателями ПКТ и IFNγ ($r=-0,47$, $p<0,001$) по сравнению с детьми ВП ($r=-0,2$, $p<0,01$). В группе больных ВП затяжного течения определяется достоверная положительная корреляция между содержанием ПКТ и TNFα ($r=+0,75$, $p<0,01$), у детей с ВП ($r=+0,52$, $p<0,001$). Определялась высокая взаимосвязь цитокинов с кишечной палочкой с нормальной ферментативной активностью. Взаимосвязь с ИЛ-1β была $r=-0,61$; ИЛ-4 $r=-0,62$; ИЛ-8 $r=-0,64$; TNFα $r=-0,6$; IFNγ $r=+0,66$ ($p<0,01$). С микробами рода Протея была выявлена взаимосвязь с ИЛ-1β была $r=+0,79$; TNFα $r=+0,49$; IFNγ $r=-0,65$ ($p<0,01$). С содержанием энтерококков: с ИЛ-1β была $r=+0,68$; ИЛ-4 $r=+0,59$; ИЛ-8 $r=-0,66$; TNFα $r=+0,5$; IFNγ $r=-0,5$ ($p<0,01$). Взаимосвязь с ИЛ-1β бифидобактерий была $r=-0,42$; ИЛ-4 $r=+0,28$; ИЛ-6 $r=-$

0,39; ИЛ-8 $r=-0,8$; TNF α $r=-0,65$; IFN γ $r=+0,51$ ($p<0,01$). Взаимосвязь лактобактерий с ИЛ-1 β была $r=-0,62$; ИЛ-4 $r=+0,55$; ИЛ-6 $r=-0,24$; ИЛ-8 $r=-0,66$; IFN γ $r=+0,63$ ($p<0,01$). Взаимосвязь условно-патогенных бактерий с ИЛ-1 β была $r=+0,73$; ИЛ-6 $r=-0,42$; ИЛ-8 $r=-0,42$; TNF α $r=+0,77$; IFN γ $r=-0,63$ ($p<0,01$).

Методом дискриминантного анализа получена математическая модель прогноза риска развития затяжного течения внебольничной пневмонии у детей раннего 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 $p<0,001$ у детей развивается на фоне неблагоприятного пери – 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 мониторинге легочного воспалительного процесса и может явиться дифференциально-диагностическим критерием 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 в постковидном периоде и своевременно выбрать наиболее эффективную тактику дальнейшего наблюдения и лечения выявленных изменений для предотвращения формирования более серьезных осложнений

В четвертой главе диссертации **«Эффективность комплексных лечебных мероприятий у детей с внебольничной пневмонией затяжного периода в постковидном периоде»** обоснованы дифференцированные подходы к лечению больных с внебольничной пневмонией затяжного периода. На основании полученных данных были разработаны дифференцированные схемы лечения детей с ВП ЗТ в постковидном периоде. Были сформулированы следующие группы: 68 детей с ВП острого течения и 110 детей с ВП ЗТ в постковидном периоде.

Группа детей с ВП ЗТ после в постковидном периоде были также разделены на 3 подгруппы: I группа – 32 больных, получавших базисную терапию (БТ) (контрольная группа): соответствующая возрасту диета, антибиотики (защищенные ЦС III), антигистаминные препараты по показаниям, мукорегуляторы и отхаркивающие препараты, симптоматическое лечение и физиопроцедуры; II группа – 35 больных, получавших на фоне БТ антибиотики (защищенные ЦС III) + Биотерол; III группа – 43 больных, получавших на фоне БТ антибиотики (защищенные ЦС III) + Биотерол + Дефенсикан.

Для определения эффективности дифференцированного лечения в комплексе традиционной терапии больных с ВП ЗТ в постковидном периоде у детей проводилась оценка клинических симптомов в динамике заболевания.

Анализ клинической эффективности комплексной терапии показал, что у представителей второй группы в силу проведения дифференцированного лечения в среднем в 51,5% случаев, к наступлению шестых суток с момента начала терапии отмечалось уменьшение одышки, а у представителей третьей группы снизилась до 6,9% (3) по сравнению с I группой. В III группе улучшение (отсутствие интоксикации) констатировались у 38 (88,4%) детей, в 7,9 раза больше в сравнении с I группой, во II группе на 7-й день интоксикация исчезала у 15 (42,9%) детей, а у детей I группы лишь на 10 сутки. В III группе температура нормализовалась у 39/43 (90,7%) детей, чем у больных II группы – 22/35 (62,9%), а у детей I группы у 14/32 (43,7%), проходивших дифференцированную терапию к наступлению 3-4 суток отмечалось повышение аппетита 9/34 (73,5%) у представителей третьей группы данные показатели отмечались лишь у 20/36 (44,4%) во II группе, тогда как в I группе этот показатель составил 24/32 (25,0%). Физикальные показатели также имели выраженные улучшения. Пропали катаральные проявления, снизились хрипы влажного типа после начала дифференцированной терапии. Ни у одного ребенка во время применения дифференцированных схем лечения не отмечалось побочных эффектов.

Особый научно-практический интерес представляло повторное биохимическое исследование маркеров как С-реактивного белка и прокальцитонина при дифференцированной терапии. В ходе сопоставления показателей С-реактивного белка мы выявили такие отличительные показатели как: у представителей третьей группы было значительное уменьшение их уровня по отношению значений I группы в 5,8 раз и в 1,2 раза меньше относительно данных значений у представителей второй группы. В ходе сопоставления показателей прокальцитонина мы выявили такие отличительные черты как: у представителей третьей группы обнаружено выраженное уменьшение их уровня по отношению значений I группы в 7,2 раза и в 4,4 раза меньше относительно данных значений у представителей второй группы. Исследование эффекта дифференцированной терапии на значения цитокинов показало, что у представителей второй и третьей группы были зарегистрированы изменения в концентрации цитокинов (рис.8).

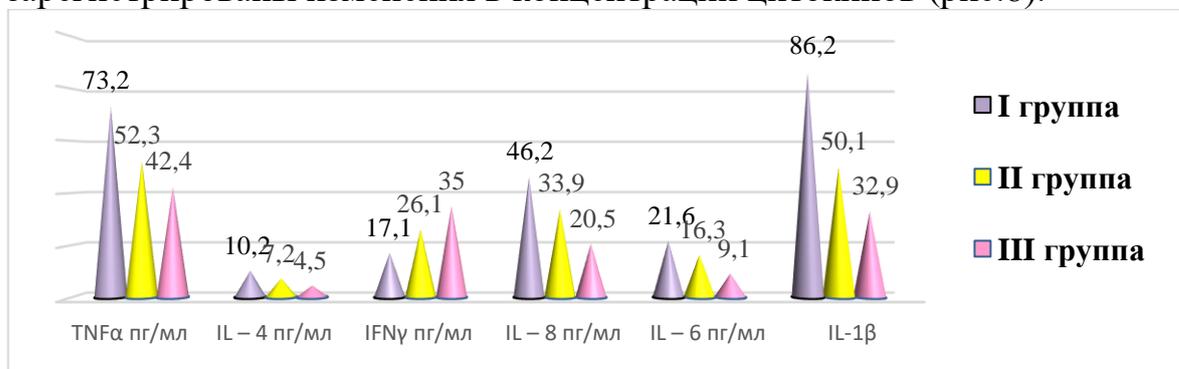


Рис.8. Динамика показателей цитокинов у детей с ВП затяжного течения в постковидном периоде, (M±m)

Концентрация IL-1β у представителей второй и третьей группы после проведения терапии имело выраженное уменьшение, и равнялось в среднем

78,9±4,3 пг/мл и 34,04±2,6 пг/мл. Во II группе уровень IL-4 и IL-6 достоверно снизился в 1,3 и 1,4 раз. У детей III группы уровень IL-4 и IL-6 достоверно снизился в 2,8 и 3,0 раза соответственно.

Уровень IL-8 у детей III группы достоверно снизился до 21,6±1,3 пг/мл, в 2,7 раза ниже по сравнению с данными I группы (57,6±2,8 пг/мл). На фоне применения дифференцированного лечения в III группе уровень TNFα в сыворотке крови снизился до 45,1±2,8 пг/мл, т.е. в 1,6 и 1,3 раза ниже I и II групп и в 1,0 раза выше относительно практически здоровых детей. В III группе IFNγ в 2,0 раза выше в сравнении с I группой (32,5±1,3 пг/мл против 17,1±0,9 пг/мл).

Оценка динамики показателей микробиоты кишечника у больных ВП затяжного течения в постковидном периоде через 1 месяц, получавших дифференцированную терапию представлена на рис. 9. Согласно полученным результатам у детей I групп с ВП ЗТ в постковидном периоде отмечалось также выраженное угнетение кишечной микробиоты после проведенного курса антибиотикотерапии, как и у детей с ВП. *E.coli* с нормальной ферментативной активностью угнетается в 1,3 раза (18,7%), тогда как во второй группе было усиление в 1,3 раза (31,4%), а в третьей группе отмечался рост в 2,8 раза (69,8%). Отмечалось незначительное угнетение лактозонегативной *E.coli* в первой группе в 1,2 раза (65,6%), во второй группе угнетение было в 1,5 раз (51,4%), а в третьей группе угнетение было более чем в 3,0 раза (25,6%). После лечения отмечался рост патологической *E.coli* с гемолитической активностью в 2,5 раза (28,1%) у детей первой группы, тогда как во второй группе было подавление в почти в 10 раз по сравнению с I группой. А в третьей группе *E.coli* с гемолитической активностью не было совсем. У детей третьей группы после лечения отмечалось угнетение роста микробов рода Протей в 1,8 раза (18,6%) по сравнению с группой, получавшей базисное лечение (34,4%), а во второй в 1,5 раз (22,9%). Также в третьей группе отмечалось полное угнетение роста *St. aureus*, а во второй группе рост уменьшился в 3,0 раза. После проведенного дифференцированного лечения у детей второй группы отмечался достоверный рост энтерококков в 1,2 раза 28 (80,0%), а в третьей группе этот рост был достоверным в 1,3 раза (83,7%). Патологический рост грибов рода *Candida* отмечался в первой группе на 5,8%, в третьей группе отмечалось достоверной угнетение грибов рода *Candida* в 2,6 раз (23,2%) по сравнению с первой группой (59,4%). Изучение роста бифидо- и лактобактерий после проведенного дифференцированного лечения показало рост бифидобактерий у детей третьей группы в 2,0 раза (81,4%) по сравнению с первой группой (40,6%), рост лактобактерий был в 2,7 раз (83,7%), по сравнению с группой, получавшей базисное лечение (31,3%). Дифференцированное лечение оказало положительное достоверное влияние на угнетение роста условно-патогенных бактерий у детей второй группы в 1,2 раза (37,1%), а у детей третьей группы угнетение было в 2,3 раза (18,6%) (Рис.9).

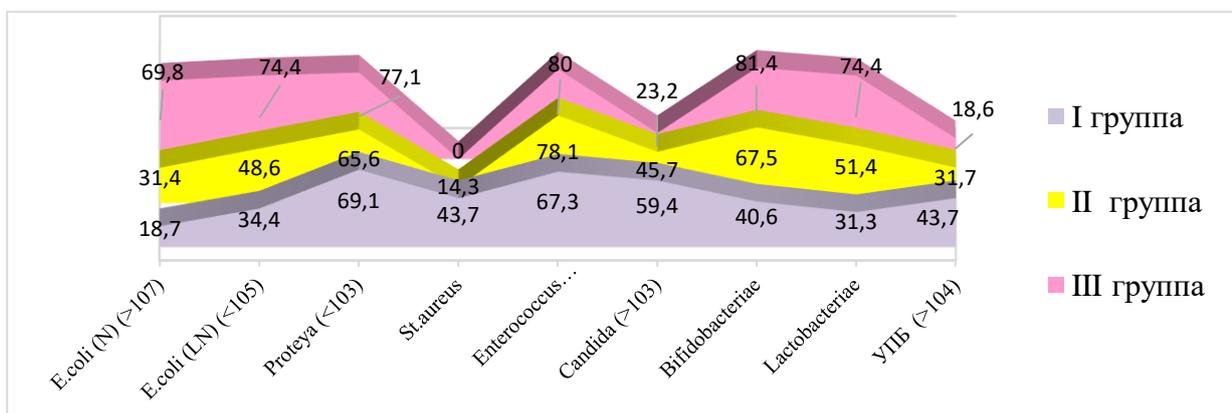


Рис. 9. Динамика микробиоты кишечника после дифференцированного лечения, %

Отдаленные результаты исследования детей с ВПЗТ в постковидном периоде через 12 месяцев показали (рис. 10), что частота ОРИ и их осложнений у детей, получавших дифференцированное лечение, значительно снизились по сравнению с группой больных, получивших базисную терапию.

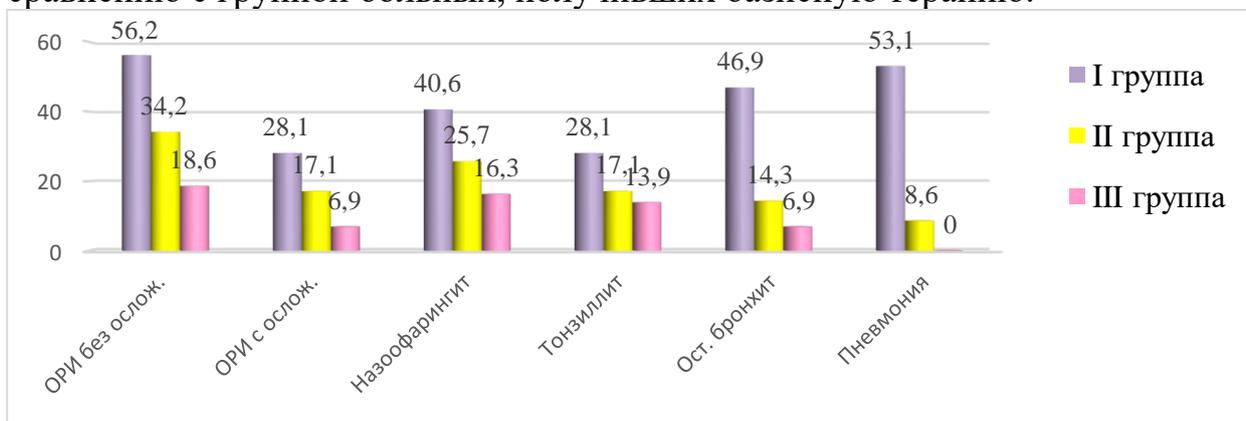


Рис.10. Частота ОРИ и ее осложнения у детей с ВП затяжного течения в постковидном периоде, через 12 месяцев, %

При применении дифференцированных алгоритмов лечения встречаемость рецидивов ОРИ и их отягощений уменьшалась у представителей второй и III группы по сравнению с I группой в соответствующих подгруппах. У больных III группы острый бронхит был зарегистрирован в 6,9%, а пневмония не была зарегистрирована ни в одном случае.

Обобщая полученные данные, можно констатировать, что проведение дифференцированных схем лечения у больных с внебольничной пневмонией затяжного течения в постковидном периоде приводит к улучшению клинических проявлений заболевания, коррекции биохимических, микробиологических и иммунологических изменений, что способствовало оптимизации лечебной тактики. Дифференцированные схемы лечения снижают частоту ОРИ и их осложнений, и данные исследования позволят сформулировать конкретные рекомендации по ведению и лечению больных с внебольничной пневмонией затяжного течения у детей раннего возраста. (рис.11).



Рис.11 Схема ведения и лечения детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Частота встречаемости ВП ЗТ в постковидном периоде составляет 21,1% от общего числа детей с внебольничной пневмонией. На основании ретроспективного анализа выявлено необоснованное применение АБТ в 53,7% и неправильный выбор антибиотиков в 31,5%. Факторами риска, увеличивающие вероятность развития ВПЗТ у детей, являются анемия беременных (91,8%), ОРИ (89,1%) сопутствующие заболевания ребёнка как анемия (94,5%), рахит (83,6%; $p < 0,001$), БЭНП (35,4%; $p = 0,01$), ожирение (42,7%; $p = 0,01$), ППНС (69,1%; $p < 0,001$).

2. При микробиологическом исследовании верхних дыхательных путей (ВДП) у детей с ВП ЗТ в постковидном периоде, ведущая роль принадлежит *St. aureus*, как единственный микробный фактор (37,2%), так и в комбинациях с двух- и трёхкомпонентными ассоциациями (40,5% и 46,7%) с другими возбудителями (*St. pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida*) ($p < 0,001$). Установлена антибиотикорезистентность основных возбудителей ВПЗТ к макролидам и аминогликозидам в 40,0% и 33,3% соответственно, при этом

отмечали высокая чувствительность к цефалоспорином III и IV поколения, карбопенемам (85,0%; 87,5%; 90,0%);

3. При микробиологическом исследовании кишечника у детей с ВПЗТ в постковидном периоде выявлен существенный дисбаланс состава микробиоты, в 2-3 раза было увеличено содержание стафилококков ($7,2 \pm 1,2$ lgКОЕ/г), лактозонегативных эшерихий ($9,0 \pm 2,7$ lgКОЕ/г) с гемолитической активностью ($8,1 \pm 1,6$ lgКОЕ/г), в 2-3 раза меньше обнаружено энтерококков ($3,4 \pm 0,9$ lgКОЕ/г), отмечалась высокая частота абсолютного отсутствия лакто- и бифидобактерий ($3,5 \pm 0,9$ и $2,0 \pm 0,3$ lgКОЕ/г) ($p < 0,001$), весомая агрессивность кишечной микробиоты УПБ $6,5 \pm 0,8$ lgКОЕ/г, что и предрасполагает к угнетению неспецифического иммунного ответа.

4. У детей с ВПЗТ в постковидном периоде отмечается значимое повышение воспалительных показателей биологического типа (СРБ в 12,0 раз и ПКТ в 42,8 раз $p < 0,001$). Выявлена специфичность состояния цитокинов у детей с ВПЗТ, которое заключается в экспрессии цитокинов (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, ФНО- α), а также уменьшения показателей IFN- γ , что является дополнительным критерием диагностики затяжного течения заболевания.

5. Разработанные и предложенные в практику здравоохранения персонализированные подходы к профилактике ВПЗТ, включающие применение биотерола и дефенсикана, в лечении ВПЗТ в постковидном периоде показали клиническую и лабораторную эффективность (снижение СРБ и ПКТ, уровней IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, ФНО- α и IFN- γ , восстановление нормальной микробиоты кишечника), что способствовало рациональной коррекции терапии.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/07.06.2024.Tib.95.03
AT THE ANDIJAN STATE MEDICAL INSTITUTE
ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREES**

ANDIJAN STATE MEDICAL INSTITUTE

ZAYNABITDINOVA SAFURA NOSIRJONOVNA

**CLINICAL AND LABORATORY ASPECTS AND MANAGEMENT
TACTICS FOR CHILDREN WITH PROLONGED COMMUNITY-
ACQUIRED PNEUMONIA AFTER COVID-19**

14.00.09 – Pediatrics

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

ANDIJAN–2025

Subject of dissertation (PhD) is registered in the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for the B2022.4.PhD/Tib3155.

The dissertation is carried out at the Andijan State Medical Institute.

An abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) is available on the website of the Scientific Council (www.adti.uz) and on the Information and Educational Portal «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Scientific supervisor: **Shamsiyev Furkat Muxitdinovich**
doctor of medical sciences, professor

Official opponents: **Raxmanova Lola Karimovna**
doctor of medical sciences, docent

Aliyev Axmadjon Lutfullayevich
doctor of medical sciences, docent

Leading organisation: **Center for the development of professional qualifications of medical workers**

The dissertation will be defended on «____» _____ 2025 at ____ p.m. hours at the meeting of the Scientific Council DSc.04/07.06.2024.Tib.95.03 at the Andijan State Medical Institute (Address: 170100, Andijan c., Y. Atabekov str. 1; Phone/fax: (+998) 74-223-94-50; e-mail: info@adti.uz).

The dissertation is available in the Information Resource Center of the Andijan State Medical Institute (Registration number №____) (Address: 170100, Andijan c., Y. Atabekov str. 1; Phone/fax: (+998) 74-223-94-50).

Abstract of the dissertation sent out on «____» _____ 2025.
(mailing report №____ of _____ 2025).

A.Sh. Arzikulov
Chairman of the scientific council on award
of scientific degrees, doctor of medical
science, professor

Sh.O. Toshboev
Scientific secretary of the scientific council
on award of scientific degrees,
candidate of medical science

O.A. Yakubova
Chairman of the scientific seminar at the
scientific council for the awarding of academic
degrees, doctor of medical sciences, docent

INTRODUCTION (abstract of doctoral (PhD) dissertation)

Purpose of the study: Optimization of tactics for the management of young children with community-acquired pneumonia after COVID-19 in order to prevent the development of its protracted course, taking into account the complex obtained clinical and anamnestic, biochemical, microbiological and immunological aspects of the disease.

Research objectives: Conduct retrospective studies and identify predictors of the development of community-acquired pneumonia in young children with a prolonged course after COVID-19;

Study clinical and anamnestic peculiarities community-acquired pneumonia in young children with a protracted course after COVID-19;

Study the state of the microbiota of the upper respiratory tract and intestines during community-acquired pneumonia in young children with a protracted course after COVID-19;

Evaluate the diagnostic and prognostic significance of markers in inflammation procalcitonin, C-reactive protein, IL-1 β , IL-4, IL-8, TNF α , IFN γ with community-acquired pneumonia in young children with a protracted course after COVID-19;

To develop tactics for the management of young children with community-acquired pneumonia after COVID-19 to prevent the development of its protracted course, taking into account the complex of received clinical and anamnestic, biochemical, microbiological and immunological aspects of the disease.

Object of study served 178 children with community-acquired pneumonia who were on inpatient treatment in the pulmonology department Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Pediatrics of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan.

Subject of research venous blood and serum general clinical and biochemical studies, as well as a smear from the throat and intestines of patients.

Research methods. The study used general clinical, laboratory, microbiological, immunological and statistical research methods.

Scientific novelty is as follows:

The frequency of occurrence has been established and the role of significant prognostic risk factors for the development of a protracted course of community-acquired pneumonia in children in the post-Covid period has been proven: perinatal factors RR-OR=1.9-7.49; burdened premorbid background RR-OR=2.7-6.24; concomitant and previous diseases RR-OR=2.2-5.1;

It has been proven that in microbiological studies of children with CAP PC in the post-Covid period in children under 3 years of age, the leading role belongs to *Staphylococcus aureus*. It occupies a leading place as a single microbial factor (37.2%), and in combinations with two- and three-component associations (40.5% and 46.7%) with other pathogens (*Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida*). ($p < 0.001$). Antibiotic resistance of the main pathogens of community-acquired pneumonia of a protracted course to drugs has been established: macrolides and aminoglycosides (40.0% and 33.3%) of cases, while high sensitivity to antibacterial drugs of the group is noted: third and fourth generation cephalosporins, carbapenems (85.0%; 87.5%; 90.0%);

Proven high frequency and depth of intestinal microbiota imbalance in children under three years of age with CAP PC in the post-Covid period. Staphylococci, lactose-negative and hemolytic Escherichia were isolated 2 times more often, enterococci were shown 3 times less often, populations of lacto- and bifidobacteria were reliably completely absent (3.5 ± 0.9 and 2.0 ± 0.3 lgCFU/g), there is a fairly high aggressiveness of opportunistic microflora. In 60% of children, a mixed type of intestinal dysbiosis with leading opportunistic enterobacteria and fungi of the genus Candida predominates. Long-term use of antibiotics in patients with CAP PC in the post-Covid period is a significant risk factor for disruption of the intestinal microbiota and thereby influences the course and outcome of the underlying disease.

The diagnostic and prognostic significance of inflammatory biomarkers C-reactive protein and procalcitonin in combination with other laboratory tests has been proven in patients with community-acquired pneumonia of a prolonged course in the post-Covid period, expressed by an increase in content (CRP up to 12.0 times and PCT up to 42.8 times $R < 0.001$) that they can be used in monitoring the effectiveness of therapy;

features of cytokine status in children with community-acquired pneumonia of a protracted course in the post-Covid period, which was 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 in the post-Covid period;

clinical and laboratory effectiveness has been proven (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 , improvement in intestinal microflora) of the developed personalized approaches to the prevention of protracted community-acquired pneumonia in the post-Covid period, including bioterol and defensican, which contributed to the optimization of therapy.

Practical results of the study are as follows:

features of clinical and laboratory parameters were identified (CRP, PCT, IL-1 β , IL-8, TNF α , IFN γ , pharynx and intestinal microbiota) in patients without-of-hospital pneumonia of a prolonged course in the post-Covid period and informative differential diagnostic criteria were proposed, allowing timely prescription of rational therapy;

the effectiveness of the use of the probiotic bioterol and the immunocorrective drug defensican in patients with long-term community-acquired pneumonia was substantiated in the post-Covid period and a scheme for managing patients depending on the course of the disease is proposed.

Reliability of research results confirmed by methodological approaches and methods, compatibility of theoretical data with the results obtained, correct planning of studies, a sufficient number of patients treated using modern, proven, correct methods of medical statistics, as well as an objective comparison of the results obtained with foreign and domestic studies, approval of the conclusions obtained and research results by authorized structures.

Scientific and practical significance of the research results.

The obtained scientific results of the study are important for theoretical medicine, since the comprehensive approach to the diagnosis of community-acquired pneumonia of a protracted course in the post-Covid period, including determination of the state of inflammatory markers CRP, PCT, IL-1 β , IL-8, TNF α , IFN γ and microbiota of the pharynx and intestines allows for reasonable correction of the disease.

Developed and recommended differentiated management and treatment regimens for patients with prolonged community-acquired pneumonia in the post-Covid period including the probiotic bioterol and the immunomodulator defensican, for the prevention of a protracted course, make it possible to carry out reasonable correction of the treatment of the disease and help reduce the risk of complications.

Implementation of research results. Based on the conclusion of the Expert Council of the Andijan State Medical Institute № 6i-07/X dated 29.02. For other healthcare institutions:

first scientific novelty: the role of significant prognostic risk factors for the development of a protracted course of community-acquired pneumonia in children in the post-Covid period has been proven: perinatal factors RR-OR=1.9-7.49 (ARI diseases during pregnancy, degree I-II anemia, threatened miscarriage, polyhydramnios); aggravated premorbid background RR-OR=2.7-6.24 (rickets, anemia, BENP, obesity); concomitant and previous diseases RR-OR=2.2-5.1 (frequent acute respiratory infections in a child, tonsillitis, rhinitis, bronchitis, pneumonia); severity of clinical symptoms (intoxication, degree of DN), the results were introduced into practice in accordance with order №. 27 of 02/19/2024 in the children's multidisciplinary medical center of the Namangan region and order No. 26 of 02/19/2024 in the children's city medical center of the Andijan region. The social effectiveness of scientific innovation is as follows: assessment of predisposing risk factors in the diagnosis of the protracted course of community-acquired pneumonia in the post-Covid period makes it possible to make a correct diagnosis in a timely manner, prevent the protracted course of the disease and the development of complications in young children. The economic efficiency of scientific innovation is as follows: the practical application of assessing predisposing risk factors in the diagnosis of the protracted course of community-acquired pneumonia in the post-Covid period in young children is an integral part of the developed management scheme based on a mathematical model, the implementation of which made it possible to save 3,960,000 soums for 110 patients due to the absence of the need for additional examinations.

Conclusion: Correct and early diagnosis of the protracted course of community-acquired pneumonia in children allowed saving budget funds by 36,000 soums and extra-budgetary funds by 36,000 soums at the expense of 1 patient.

second scientific novelty: in the etiological structure in case of community-acquired pneumonia of a prolonged course in the post-Covid period in young children, the leading pathogen is Staphylococcus aureus in 37.2% of cases, It occupies a leading place as a single microbial factor (37.2%), and in combinations with two- and three-component associations (40.5% and 46.7%) with other pathogens (Streptococcus pneumoniae, Klebsiella pneumoniae, Candida). Antibiotic

resistance of the main pathogens of community-acquired pneumonia of a protracted course to drugs has been established: macrolides and aminoglycosides (40.0% and 33.3%) of cases, while high sensitivity to antibacterial drugs of the group is noted: third and fourth generation cephalosporins, carbapenems (85.0%; 87.5%; 90.0%). The use of protected cephalosporins of the third generation, depending on age, in the treatment of patients against the background of basic therapy, was introduced into practice in accordance with order No. 27 dated 02/19/2024 in the children's multidisciplinary medical center of the Namangan region and order No. 26 dated 02/19/2024 in children's multidisciplinary medical center in Fergana region. The social effectiveness of scientific innovation is as follows: timely detection of pathogens *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* Candida in case of protracted course of community-acquired pneumonia in the post-Covid period, proposed depending on the etiological verification, allows us to determine the tactics of effective treatment of patients and the correctness of prescribing antibacterial drugs. The economic efficiency of the scientific innovation is as follows: in case of protracted course of community-acquired pneumonia in the post-Covid period, sensitivity to antibiotics was determined using microbiological studies, and effective antibacterial drugs were used for patients. The costs of using effective antibiotics in treatment amounted to 13,200,000 soums for 110 patients. Conclusion: the use of a properly selected antibiotic in patients with community-acquired pneumonia allowed saving 120,000 soums of budgetary funds and 120,000 soums of extra-budgetary funds due to 1 sick.

third scientific novelty: at patients with community-acquired pneumonia of a protracted course in the post-Covid period is determined high frequency and depth of intestinal microbiota imbalance. *Staphylococci*, lactose-negative and hemolytic *Escherichia* were isolated 2 times more often, enterococci were sown 3 times less often, populations of lacto- and bifidobacteria were reliably completely absent (3.5 ± 0.9 and 2.0 ± 0.3 lgCFU/g), oThere is a fairly high aggressiveness of opportunistic microflora. In 60% of children, a mixed type of intestinal dysbiosis with leading opportunistic enterobacteria and fungi of the genus *Candida* predominates. It has been established that long-term use of antibiotics in patients with EP ST in the post-Covid period is a significant risk factor for disruption of the intestinal microbiota and thereby influences the body's immune system, and this, in turn, influences the course and outcome of the underlying disease. Results were introduced into practice in accordance with order No. 27 of 02/19/2024 at the children's multidisciplinary medical center of the Namangan region and order No. 26 of 02/19/2024. at the children's city medical center of Andijan region. The social effectiveness of scientific innovation is as follows: assessment of intestinal microbiota indicators before and after treatment of a protracted course of community-acquired pneumonia is one of the important methods for assessing the state of the disease in young children in the post-Covid period and is an indicator of effectiveness personalized method treatment. The economic efficiency of scientific innovation is as follows: the practical application of the study of intestinal microbiota, as an effective research method for the protracted course of community-

acquired pneumonia in the post-Covid period, saved 13,200,000 soums for 110 patients.

Conclusion:for the correct and early diagnosis of the protracted course of community-acquired pneumonia in children, it saved budgetary funds by 120,000 soums and extra-budgetary funds by 120,000 soums at the expense of 1 patient.

fourth scientific novelty:atpatients with community-acquired pneumonia of a protracted course in the post-Covid periodthe activity of the inflammatory process in the body is shown by identifying biomarkers of inflammationC-reactive protein and procalcitonin, expressed by an increase in content (CRP up to 12.0 times and PCT up to 42.8 times),was introduced into practice in No. 27 dated 02.19.2024 in the children's multidisciplinary medical center of the Namangan region and by order No. 26 dated 02.19.2024. in the children's city medical center of the Andijan region.The social effectiveness of scientific innovation is as follows:assessment of inflammatory biomarkers C-reactive protein and procalcitonin before and after treatment in the diagnosis of protracted community-acquired pneumoniais the correct choice of diagnostic method and serves as the basis for assessing effectivenesspersonalized methodtreatment. The economic efficiency of scientific innovation is as follows: the practical use of C-reactive protein and procalcitonin as a simple and effective research method for the protracted course of community-acquired pneumonia in the post-Covid period allowed saving 25,300,000 soums for 110 patients due to the absence of the need for additional examinations. Conclusion:Correct and early diagnosis of the protracted course of community-acquired pneumonia in children allowed saving budgetary funds by 230,000 soums and extra-budgetary funds by 230,000 soums at the expense of 1 patient.

fifth scientific novelty:during the protracted course of community-acquired pneumonia in the post-Covid period in young children, the determination of cytokines as an additional criterion for diagnosing the protracted course of the disease has proven an imbalance of the body's immune system through their activation (increased amounts of IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, TNF α 1.3; 2.1; 1.4; 1.2 times) and a decrease in the concentration of IFN γ by 2.1 times.–defensican, depending on age in the treatment of patients, was introduced into practice in accordance with the orderNo. 27 dated 02/19/2024 in the children's multidisciplinary medical center of the Namangan region and order No. 26 dated 02/19/2024. at the children's city medical center of Andijan regionThe social effectiveness of scientific innovation is as follows:According to research results, complex treatment of the protracted course of community-acquired pneumonia in the post-Covid period with the use of the immunocorrective drug defensican leads to a decrease in cytokine levels by 1.4-2.6 times and an increase in the level of IFN γ by 1.5 times, reduces the risk of complications and increases the effectiveness of the chosen method treatment. The economic efficiency of scientific innovation is as follows:the practical application of the study of cytokine levels in the diagnosis and treatment of protracted community-acquired pneumonia in the post-Covid period allowed saving 16,500,000 soums for 110 patients due to the absence of the need for additional examinations.Conclusion:for early diagnosis and treatment of the protracted course of community-acquired pneumonia, the study of cytokine levels

in children allowed saving budgetary funds by 150,000 soums and extra-budgetary funds by 150,000 soums at the expense of 1 patient.

sixth scientific novelty: developed personalized schemes for the prevention of protracted course of community-acquired pneumonia in the post-Covid period, including the probiotic bioterol and the immunomodulator defensican, were put into practice in accordance with order No. 27 dated 02.19.2024 in the children's multidisciplinary medical center of the Namangan region and order No. 26 dated 02.19.2024. in the children's city medical center of the Andijan region. The social effectiveness of scientific innovation is as follows: based on the results of clinical and laboratory studies, the use of developed personalized approaches including bioterol and defensican for the treatment of protracted community-acquired pneumonia in the post-Covid period show their effectiveness (decrease in the level of C-reactive protein, procalcitonin and cytokines IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, TNF- α , increased levels IFN γ , improvement of normal intestinal microflora) and help optimize treatment. The economic efficiency of scientific innovation is as follows: the stay of a patient with a protracted course of 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 43 patients due to a reduction in hospital stay by 2 days, 31,506,530.0 soums were saved. Conclusion: the use of new treatment methods in the inpatient treatment of patients with protracted community-acquired pneumonia in the post-Covid period allowed saving 366,355.0 sum of budget funds and 366,355.0 sum of extra-budgetary funds for 1 day for 1 patient.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; Part I)

1. Зайнабитдинова С.Н., Шамсиев Ф.М., Каримова Н.И. Индикаторная роль маркеров воспаления в диагностике затяжного течения пневмонии у детей //Педиатрия -2022.-№ 4. -С. 23-28 (14.00.00; № 16).

2. Зайнабитдинова С.Н., Шамсиев Ф.М., Каримова Н.И. Клинико-иммунологические и микробиологические особенности затяжного течения внебольничной пневмонии у детей после перенесенного COVID-19 //Вестник Ташкентской медицинской академии. -2023.-№10.-С.51-55 (14.00.00; № 13).

3. Зайнабитдинова С.Н., Шамсиев Ф.М. Клинико-anamnestические особенности внебольничной пневмонии затяжного течения у детей //Педиатрия. -2023.-№ 1.-С.74-78 (14.00.00; № 16).

1. 4. Shamsiev F. M., Karimova N. I., Zaynabitdinova S.N. Modern possibilities of immunoprophylaxis of prolonged course of community-acquired pneumonia in children // Science Asia.-2022.-V.48-№6.-P.-180-182 (SCOPUS. Cite score – 1,7).

5. F.M.Shamsiev, N.I.Karimova, S.N.Zaynabitdinova Modern Possibilities of Immunoprophylaxis of Prolonged Course of Community-Acquired Pneumonia in Children// ACMR (Advances in Clinical Medical Research), V.3-2022.-P:2635-0815 P. 9-11

II бўлим (II часть; Part II)

6. Шамсиев Ф.М., Зайнабитдинова С.Н. Способ оптимизации диагностики и лечения затяжного течения внебольничной пневмонии у детей в постковидном периоде //Методические рекомендации.-Андижан 2024. – 24 с.

7. Шамсиев Ф.М., Таджиханова Д.П., Зайнобитдинова С.Н. Результаты иммунологических исследований внебольничная пневмония затяжного течения у детей //Вестник ассоциации пульмонологов центральной азии.-2022. Выпуск 20.-№3-4.-С.132

8. Zaynabitdinova S.N., Shamsiev F.M., Karimova N.I. Clinical, immunological, and microbiological characteristics of prolonged community-acquired pneumonia in children after COVID-19 //BioGecko A Journal for New Zealand Herpetology -2023.-V.12-№03 -P. 6398-6403

9. Зайнабитдинова С.Н., Шамсиев Ф.М., Каримова Н.И. Значимость маркёов воспаления в развитии затяжного течения ВП у детей //Республиканская научно-практическая конференция с международным участием “Актуальные вопросы оказания медицинской помощи детям на современном этапе реформирования системы здравоохранения”, Ташкент.-2022.-С.56-57.

10. Зайнабитдинова С.Н., Шамсиев Ф.М. Клинико-биохимические особенности внебольничной пневмонии затяжного течения у детей //Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные проблемы диагностики и лечения детей с редкими (орфанными) и другими наследственногенетическими заболеваниями», Ташкент.-2023. -С.19.

11. Зайнабитдинова С.Н., Шамсиев Ф.М., Каримова Н.И. Роль маркёв воспаления в развитии затяжного течения ВП у детей //Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные проблемы диагностики и лечения детей с редкими (орфанными) и другими наследственногенетическими заболеваниями», Ташкент. -2023.-С.20

12. Зайнабитдинова С.Н., Шамсиев Ф.М. Рациональный выбор антибактериальной терапии при затяжном течении внебольничной пневмонии у детей //Республиканская научно-практическая конференция с международным участием “Application of high innovative technologies in preventive medicine”, Андижан. – 2023. - С.1539

13. Зайнабитдинова С.Н., Шамсиев Ф.М. Иммунологические особенности затяжного течения внебольничной пневмонии у детей после перенесенного COVID-19 //Республиканская научно-практическая конференция с международным участием “Application of high innovative technologies in preventive medicine”, Андижан – 2023. - Р.1540

14. Зайнабитдинова С.Н. Современные аспекты диагностики и лечения затяжного течения внебольничной пневмонии у детей //Республиканская научно-практическая конференция с международным участием “Application of high innovative technologies in preventive medicine”, Андижан-2023.- Р.1541

15. Шамсиев Ф.М., Зайнабитдинова С.Н., Алимбобоев С.К. Характеристика иммунного статуса при затяжном течении внебольничной пневмонии у детей после перенесенного COVID-19 //Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Научные и практические аспекты в области охраны здоровья детей» (РСНПМЦП) Ташкент.–2023.-С.25-26

16. Шамсиев Ф.М., Каримова Н.И., Зайнабитдинова С.Н. Основные параметры иммунного статуса при затяжном течении ВП у детей //Scientific and international conference “Using innovative technologies in improving the efficiency of education: problems and solution”, Батуми.-2022.-С. 23-24

17. Шамсиев Ф.М., Каримова Н.И., Зайнабитдинова С.Н. Особенности клеток и гумораль иммунитет при затяжном течении ВП у детей //Сборник трудов XXXII Национального Конгресса по болезням органов дыхания с международным участием, Москва. -2022.С.- 23

18. Зайнабитдинова С. Н., Шамсиев Ф. М., Каримова Н. И. Пневмония затяжного течения у детей и роль маркеров воспаления в ее развитии //Сборник тезисов I Всероссийского междисциплинарного конгресса по непрерывному профессиональному образованию работников здравоохранения, Москва.-2022.-С.- 89

19. Зайнабитдинова С.Н., Шамсиев Ф.М. Иммунопрофилактика при затяжном течении внебольничной пневмонии у детей //Российский педиатрический журнал, Москва.-2023.- С.-36

20. Зайнабитдинова С.Н., Шамсиев Ф.М. Особенности клинических и иммунных нарушений при затяжном течении внебольничной пневмонии у детей после перенесённого COVID-19 //Российский педиатрический журнал, Москва.-2023.-С.-37

21. Зайнабитдинова С.Н., Шамсиев Ф.М. Особенности С-реактивного белка при внебольничной пневмонии зтяжного течения у детей //XXXIV Национальный конгресс по болезням оргонов дыхания с международным участием, Москва.-2024.-С.-43

22. Шамсиев Ф.М., Зайнабитдинова С.Н., Жуманиёзов Н. Б. Клинико-лабороторные особенности зтяжного течения внебольничной пневмонии у детей //Azerbaijan Pediatrics journal, Азарбейжан.-2024.-№1-С.-90-91

23. Шамсиев Ф.М., Зайнабитдинова С.Н., Жуманиёзов Н. Б. Клинико-лабороторные особенности зтяжного течения внебольничной пневмонии у детей //Azerbaijan Pediatrics journal, Азарбейжан.-2024.-№1-С.-177