

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАРНИ БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

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

ТАДЖИХАНОВА ДОНО ПУЛАТОВНА

**БОЛАЛАРДА ГЕРПЕСВИРУС ИНФЕКЦИЯСИ БИЛАН
АССОЦИАЦИЯЛАНГАН МИКОПЛАЗМА ЗОТИЛЖАМИНИ
ДАВОЛАШНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

14.00.09 – Педиатрия

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

ТОШКЕНТ – 2018

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Content of dissertation abstract of the doctor of philosophy (PhD)

Таджиханова Доно Пулатовна

Болаларда герпесвирус инфекцияси билан ассоциацияланган
микоплазма зотилжамини даволашни оптималлаштириш 3

Таджиханова Доно Пулатовна

Оптимизация лечения микоплазменной пневмонии, ассоциированной
с герпесвирусной инфекцией у детей..... 21

Tajikhanova Dono Pulatovna

Optimization of treatment of mycoplasma pneumonia associated with her-
pesvirus infection in children..... 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 43

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАРНИ БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.29.01
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

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

ТАДЖИХАНОВА ДОНО ПУЛАТОВНА

**БОЛАЛАРДА ГЕРПЕСВИРУС ИНФЕКЦИЯСИ БИЛАН
АССОЦИАЦИЯЛАНГАН МИКОПЛАЗМА ЗОТИЛЖАМИНИ
ДАВОЛАШНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

14.00.09 – Педиатрия

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

ТОШКЕНТ – 2018

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.1.PhD/Tib56 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати икки (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) тилда Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.tashpmi.uz) ва «Ziyonet» таълим ахборот тармоғида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Шамсиев Фурқат Мухитдинович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Шамсиев Фазлитдин Сайфутдинович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Камалов Зайнитдин Сайфутдинович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Самарқанд давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2018 й «__» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100140, Тошкент ш, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223.Тел./факс: (+99871) 262-33-14, e-mail: mail @tashpmi. uz).

Диссертацияси билан Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100140, Тошкент ш., Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223.Тел./факс: (+99871) 262-33-14).

Диссертация автореферати 2018 йил «__» _____ куни тарқатилди.
(2018 йил «__» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А. В. Алимов

Илмий даражалар берувчи илмий
кенгаш раиси тиббиёт фанлари доктори, профессор

Э. А. Шамансурова

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

Д. И. Ахмедова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда бронх-ўпка касалликлари замонавий педиатриянинг ечими топилмаган муаммолардан бири бўлиб қолмоқда. Охирги 10 йилликда ушбу касалликлар ичида зотилжам етакчи ўринларни эгаллаб турибди. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра зотилжам дунёда болалар ўлимига энг кўп сабаб бўлувчи омиллардан бири ҳисобланади, хусусан, беш ёшгача бўлган болалар ўлимида ушбу касаллик 17,5%ни ташкил этиб, ҳар йили мазкур ёш гуруҳидаги 1,1 миллион бола шу касаллик туфайли ҳаётдан кўз юмади¹. Сўнгги йилларда касалхонадан ташқарида келиб чиқувчи энг кўп тарқалган микоплазмали зотилжамнинг аралаш шакллари ортиши кузатилмоқда. Жаҳон миқёсида, болалар касалликлари, жумладан герпес-вирус инфекцияси билан ассоциацияланган микоплазма зотилжамининг клиник жиҳатдан оғир кечиши, айниқса кичик ёшдаги болалар орасида учраши, беморлар ҳаёт сифатини пасайиши муҳим тиббий ва ижтимоий муаммоларидан бирига айланди. Касалликни ташхислаш ва даволаш бўйича самарадорлигини яхшилайдиган анъанавий ёндашувларни қайта кўриб чиқиш эҳтиёжи ортиб бормоқда.

Бугунги кунда кичик ёшли болалардаги шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжамда цитомегаловирус ва оддий герпесвируси I тури билан ассоциацияланган микоплазма зотилжамини юзага келиши хусусиятларини аниқлаш; *Mycoplasma pneumoniae*нинг учраш даражаси; клиник ва лаборатор хусусиятларини аниқлаш; герпесвирус инфекцияси билан ассоциацияланган микоплазма зотилжамида азот оксиди, прооксидант ва антиоксидант тизим кўрсаткичлари ўзгаришини аниқлаш; касалликда иммунитетнинг цитокинлар ва интерферонлар ҳолати ва уларнинг ўзаро боғлиқлигини аниқлаш ва даволаш чора-тадбирларининг замонавий усуллари ишлаб чиқиш илмий-тадқиқотларнинг устивор йўналиши бўлиб қолмоқда.

Республикамизда болалар орасида соматик касалликларни эрта ташхислаш ва асоратларини камайтиришга қаратилган кенг қамровли дастурий тадбирлар амалга оширилмоқда. 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясида «оила саломатлигини мустаҳкамлаш, оналик ва болаликни муҳофаза қилиш, оналар ва болаларнинг сифатли тиббий хизматдан фойдаланишни кенгайтириш, уларга ихтисослаштирилган ва юқори технологияларга асосланган тиббий ёрдам кўрсатиш, чақалоклар ва болалар ўлимини камайтириш бўйича комплекс чора-тадбирларни янада кенгроқ амалга ошириш» вазифалари белгиланган. Бундан келиб чиққан ҳолда аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини янги босқичга кўтариш, соғлом муҳит яратиш, айниқса, кичик ёшдаги болалар орасида зотилжамни келтириб чиқарадиган кўзгатувчи вируслар, бактериялар ёки бошқа этиологиялар натижасида келиб чиқадиган аралаш инфекцияларнинг олдини

¹ЖССТ маълумот бюллетени. 2016 й, ноябрь. mediainquiries@who.int

олиш, герпесвирус инфекцияси билан ассоциацияланган микоплазма зотилжами касалликларини даволашни оптималлашган усулларини ишлаб чиқиш соҳа мутахассислари олдида турган долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2016 йил 2 ноябрдаги ПҚ–2650-сон Қарори билан тасдиқланган «2016–2020 йилларда Ўзбекистонда оналик ва болаликни муҳофаза қилиш тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон Фармони билан тасдиқланган «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ва 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон Қарори билан тасдиқланган «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Тадқиқот иши республикамизда фан ва технологияларни ривожлантиришнинг V. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишлари доирасида бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Бугунги кунга қадар айрим патологик ҳолатларда аралаш микоплазма-вирусли инфекцияларни экспериментал ва клиник натижалари келтирилган тадқиқотлар кўпчиликини ташкил қилмайди (Ханин А. Л., Чернушенко Т. И., 2011; Youn Y. S., Lee K. Y., 2012). Герпесвирусли инфекция туфайли келиб чиқувчи энг кўп тарқалган микоплазмали зотилжам, унинг аралаш шакллари аниқлаш, шубҳасиз, долзарб бўлиб қолмоқда (Рябчук Ф. И., Пирогова З. И., 2011).

Вирусларнинг узоқ давом этувчи персистенцияси вируслар фаоллигини оширувчи ва касалликни қайталантирувчи иккиламчи иммун танқислигига олиб келади. Яллиғланишга қарши цитокинлар секрецияси ва рецепцияси, маҳсулотларнинг бузилиши антиинфекция ҳимоясининг чуқур нуқсонларига ва ҳатто “иммунологик фалажлик”ни ҳам ривожлантиришга олиб келади ҳамда микроорганизмларнинг тўғридан-тўғри яллиғланиш таъсирини ва уларнинг ўпка тўқималарига токсин таъсирини чуқурлаштиради (Ключников С.О. ва бошқалар., 2010; Камалов З.С., Раҳманкулова З.Ж., 2010; Тузанкина И.А., Истомина Е. Л., 2016).

Бундай фаоллашув таъсирида вирусга қарши ҳимоя иммункомпетент ҳужайралари ва ҳужайрасиз механизмларига кислород радикаллари ва азот оксиди (NO) кўшилади (Елисеева Т. И. ва бошқалар, 2012). Индуцибел NO таъсирчанлик – синтезлар микроциркуляциянинг чуқур бузилишига, яллиғланиш сақланишига ва касалликни сурункали давом этишига имкон туғдиради (Coto-Segura P., 2011; Новиков В. Е. ва бошқалар, 2016).

Кўп йиллик кузатувларимиз шуни кўрсатдики, микоплазмали зотилжам, айниқса аралаш шаклини даволашнинг илмий асосланган ва патогенетик усулларини ишлаб чиқиш талаб этилади. Касаллик оқибатида келиб чиққан

иммунсупрессия вирус-бактериал инфекцияларнинг оғир ва атипик давомийлигига ва уларнинг генерализациясига олиб келиши мумкин. Даволашнинг комплекс антибактериал ва вирусга қарши дори воситаларини иммунмодуляторлар билан қўшиб қўллаш, самаралироқ бўлган янги усуллари ишлаб чиқиш учун муҳим аҳамият касб этади. Айнан шунинг учун тақдим этилган диссертация иши долзарб ҳисобланади ҳамда тадқиқот янги илмий натижаларга эришишга мўлжалланган, унинг жорий этилиши эса клиник вазифалар ечимига, энг аввало, герпесвирусли инфекция билан ассоциацияланган микоплазмали зотилжам давоси ва ташхисини такомиллаштиришга ёрдам беради. Ушбу муаммолар билан боғлиқ бўлган барча саволлар мавзуни батафсил ўрганишга хизмат қилади ва ушбу тадқиқотни ўтказиш заруратини кўрсатади.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасаси илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт маркази илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ ИТСС-2,3 142-сонли «TORCH–инфекциялари билан ассоциацияланган нафас олиш органлари касалликлари билан узоқ вақт оғриган болаларда клиник-иммунологик ва гемостатик паралеллар, уларнинг ташхиси, давоси ва профилактикаси» (2009-2011 йй.) мавзусидаги лойиҳа доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади болаларда герпесвирус инфекцияси билан ассоциацияланган микоплазма зотилжамлари хусусиятларини аниқлаш орқали даволашни оптималлаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

кичик ёшли болаларда герпесвирус инфекцияси билан ассоциацияланган микоплазма зотилжамининг учраш даражаси ва клиник кечиш хусусиятларини аниқлаш;

шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжамли кичик ёшдаги болаларда герпесвирус инфекцияси билан ассоциацияланган *Mycoplasma pneumoniae* аниқлаш;

кичик ёшли болаларда герпесвирус инфекцияси билан ассоциацияланган микоплазма зотилжамларида азот оксиди, липидлар перекисли оксидланиши ва антиоксидант тизими кўрсаткичлари аҳамиятини баҳолаш;

кичик ёшли болаларда герпесвирус инфекцияси билан ассоциацияланган микоплазма зотилжамларида иммунитет кўрсаткичлари ва уларнинг ўзаро боғлиқлигини аниқлаш;

кичик ёшли болаларда герпесвирус инфекцияси билан ассоциацияланган микоплазма зотилжамлари ташхиси ва давосини оптимал схемасини ишлаб чиқиш;

кичик ёшли болаларда герпесвирус инфекцияси билан ассоциацияланган микоплазма зотилжамлари дифференциал даволаш самарадорлигини узоқ муддатли кузатувлар асосида баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 205 нафар герпесвирус инфекцияси билан ассоциацияланган микоплазма зотилжамли бемор, 40 нафар герпесвирус инфекциясиз микоплазма зотилжамли бемор ва 24 нафар соғлом болалар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида болалар вена қони ва зардоби биокимёвий ва иммунологик таҳлиллар учун олинди.

Тадқиқотнинг усуллари. Умумклиник, биокимёвий, серологик, иммунологик ва статистик усулларида фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор кичик ёшли болаларда шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжамида цитомегаловирус ва оддий герпесвирусининг I тури билан ассоциацияланган *Mycoplasma pneumoniae*нинг ўзига хос клиник белгилари ва лаборатор хусусиятлари аниқланган;

болаларда герпесвирус инфекцияси билан ассоциацияланган микоплазма зотилжамида азот оксиди, прооксидант ва антиоксидант тизим кўрсаткичлари аниқланган;

болаларда герпесвирус инфекцияси билан ассоциацияланган микоплазма зотилжамида цитокинлар, интерферонлар ҳолати ва уларнинг ўзаро боғлиқлиги аниқланган;

илк бор болаларда герпесвирус инфекцияси билан ассоциацияланган микоплазма зотилжамида патогенетик асосланган оптимал даволаш усуллари ишлаб чиқилган ва уларнинг самарадорлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

болаларда герпесвирус инфекцияси билан ассоциацияланган микоплазма зотилжамида вирусга қарши ва иммункоррегрловчи даволашни танлаш учун асосланган ахборотли ташхис мезонлари таклиф қилинган;

болаларда герпесвирус инфекцияси билан ассоциацияланган микоплазма зотилжамини оптимал даволаш усуллари ишлаб чиқилган ва таклиф этилган;

кичик ёшли болаларда герпесвирус инфекцияси билан ассоциацияланган микоплазма зотилжамини ташхислаш ва даволашда узоқ муддатли ремиссияни таъминловчи, касаллик асоратларини камайтирувчи ёндашув тавсия этилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган ёндашув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлари билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундаки, герпесвирус инфекцияси билан ассоциацияланган микоплазма зотилжами бўлган беморларда касалликнинг патогенетик механизмларини аниқлаш республикада келажакда чуқур тадқиқотлар олиб боришга замин яратади. Беморлар организмида азот оксиди, прооксидант ва антиоксидант тизим ҳолати, иммунитетнинг цитокинлар ва интерферонлар ҳолати ва уларнинг ўзаро боғлиқлиги ушбу касаллик патогенезининг янги жиҳатларини аниқлаш билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти шундаки, герпесвирус инфекцияси билан ассоциацияланган микоплазма зотилжами бўлган беморлар учун ишлаб чиқилган ва тавсия этилган даволашнинг оптимал усуллари, касалликни клиник ҳолатини яхшилаши, биокимёвий ва иммунологик кўрсаткичларни меъёрлашуви, узоқ муддатли ремиссияси, касаллик асоратларини ва иқтисодий харажатларни камайтириши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Болаларда герпесвирус инфекцияси билан ассоциацияланган микоплазма зотилжамини даволашни оптималлаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Герпесвирус инфекцияси билан ассоциацияланган микоплазма зотилжами бўлган болаларни даволашда замонавий ёндашувлар» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2011 йил 22 ноябрдаги 8м/179-сонли маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома беморнинг клиник ҳолатини, биокимёвий ва иммунологик кўрсаткичларни яхшилашга, узоқ муддатли ремиссияга эришишга ва касаллик асоратларини камайтиришга хизмат қилади;

«Болаларда герпесвирус инфекцияси билан ассоциацияланган микоплазма зотилжамини даволашни оптималлаштириш усуллари» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йил 16 ноябрдаги 8п-р/180-сонли маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома болаларда герпесвирус инфекцияси билан ассоциацияланган микоплазма зотилжамини даволаш самарадорлигини оширишга ва касалликнинг қайталаниш даражасини камайтиришга имкон беради;

кичик ёшли болаларда герпесвирус инфекцияси билан ассоциацияланган микоплазма зотилжамининг вирусга қарши, антиоксидант ва иммункоррегирловчи даволаш бўйича тадқиқот натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Жиззах, Самарқанд ва Сирдарё вилоятлари болалар кўп тармоқли тиббиёт марказлари амалиётига тадбиқ қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 28 мартдаги 8н-з/38-сонли хулосаси). Жорий қилинган натижалар герпесвирус инфекцияси билан ассоциацияланган микоплазма зотилжамини ташхислаш ва даволашнинг янги услубларини қўллаш орқали касаллик билан оғриган болаларни стационарда даволаниш даврини 2 кунга камайтиришга ва ремиссия муддатини 2,4 марта узайтиришга имкон яратади.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари, жумладан 4 та халқаро ва 11 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 58 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган илмий нашрларда 24 та мақола, жумладан, 18 таси республика ва 6 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 118 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқот мақсад ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг илмий ва амалий аҳамиятлари очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, ишнинг апробацияси натижалари, эълон қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Болалардаги бронх-ўпка патологиясида герпесвирус инфекцияси билан ассоциацияланган микоплазма зотилжами ҳақидаги замонавий қарашлар»** деб номланган биринчи бобида адабиётлар шарҳи келтирилган. Маҳаллий ва хорижий адабиётлар маълумотлари герпесвирус инфекцияси билан ассоциацияланган микоплазма зотилжами муаммолари замонавий ҳолатига кўра таҳлил қилинган. Мембрана жараёнлари ҳолати, азот оксиди, ташхислашнинг иммун статуси ва муаммолари, герпесвирус инфекцияси билан ассоциацияланган микоплазма зотилжами билан оғриган беморларни даволашга дифференциал ёндашиш ҳақидаги маълумотлар акс эттирилган.

Диссертациянинг **«Болаларда герпесвирус инфекцияси билан ассоциацияланган микоплазма зотилжами клиник тавсифи ва тадқиқот усуллари»** деб номланган иккинчи бобида 2009-2015 йиллар мобайнида текширилган болаларнинг умумий тавсифи келтирилган ва тадқиқотнинг махсус усуллари тасвирланган. Тадқиқотнинг мақсад ва вазифаларига мувофиқ, 1 ёшдан 3 ёшгача бўлган микоплазмали зотилжам (МЗ), герпесвирусли инфекция (ГВИ) билан ассоциацияланган 205 та бемор болаларда чуқурлаштирилган текширув ўтказилди, улардан 64 нафарда оддий герпесвируси билан ассоциацияланган (ВПГ-1) МЗ аниқланди, 67 тасида цитомегаловирус инфекцияси (ЦМВ) билан ассоциацияланган МЗ, 74 та болада герпесвирусли инфекция билан ассоциацияланган (ВПГ-1 ва ЦМВ) МЗ аниқланди. Таққослаш гуруҳига 40 нафар МЗли ГВИсиз бемор болалар бириктирилди.

ГВИ билан ассоциацияланган МЗ ташхиси, шикоятлар, анамнез маълумотлари, клиник, рентгенологик, лабораториявий, микробиологик ва иммунологик тадқиқотлар асосида белгиланди. Ташхис нафас олиш органлари касалликлари бўйича XVIII Миллий Конгресснинг махсус кенгашида маъқулланган (2009) болаларда бронх-ўпка касалликларининг асосий клиник шакллари таснифига кўра олиб борилган.

Серологик тадқиқот: ИФА ва ПЗР (ЎзРССВ РИПИАТМ) услублари билан инфекция мавжудлигида ўзига хос ташхислаш билан олиб борилди. ИФА ўзига хос вирусга қарши антитаначаларни аниқлашда (анти - IgM ва IgG) «Вектор» фирмаси (Новосибирск) тест-тизими иммунферментлари ёрдамида аниқланди: «Микоплазма Бест – IgM, IgG - стрип» тўплами

микоплазмали, герпесвирусли антиген оксилларни тозалашда асосий реагент ҳисобланади. *Mycoplasma pneumoniae* ва герпесвируслар юкумлилиги верификацияси мақсадида ДНК кўзғатувчини тасдиқлаш учун полимераз занжир реакцияси (ПЗР) усулидан фойдаланилди. Тадқиқотлар ЗАО «Илмий ишлаб чиқарувчи фирма ДНК-Технология», Москва, ОК-ПО 46482062 реагент тўплам ёрдамида олиб борилди.

Биокимёвий тадқиқот: Л. И. Андреев ҳаммуаллифлар билан, (1989) услуби бўйича малон диалдегидни (МДА) аниқлаш; В. Г. Мхитарян ва Г. Е. Бадалян, (1978) услуби бўйича организмнинг антиоксидант тизими (АОТ) функционал ҳолати тавсифи учун супероксидисмутаза (СОД) фаоллиги аниқланди ва каталаза (К) – М.А. Коралюк ва ҳаммуаллифлар, (1988) услуби бўйича аниқланди.

Азот оксиди тизимини ўрганиш: NO фаоллиги нитрат ва нитрит (NO₂ ва NO₃) метаболитлар қийматига кўра П. П. Голиков ва ҳаммуаллифлар, (2000) томонидан тасвирланган усул бўйича аниқланди.

Иммунологик тадқиқот: периферик қонда CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺, CD25⁺ ва CD95⁺ - лимфоцитлар кўрсаткичлари ООО «Сорбент» Россия маҳсулоти, Ф.Ю. Гариб ва ҳаммуаллифлар, (1995) усули бўйича моноклонал антитаначалар LT серияси ёрдамида аниқланди; иммун бошқарув индекси – CD4⁺/CD8⁺ га нисбатан аниқланди; нейтрофилларнинг фагоцитар фаоллиги (ФАН) Р. В. Петров (1988) усули бўйича аниқланди; IgG, IgA, IgM миқдорлари – G. Manchini et. al. (1965) бўйича аниқланди. TNF α , IL-1 β , IL-4, IL-8, IFN- γ цитокинлар концентрацияси ИФА (1999) усули бўйича аниқланди (ЎЗР АН Иммунология институти).

Аниқланган ўзгаришларни тузатиш мақсадида ГВИ билан ассоциацияланган МЗ бемор болаларни даволашнинг дифференциал усуллари ишлаб чиқилди ва тавсия қилинди. Шунга кўра қуйидаги гуруҳлар шакллантирилди:

I гуруҳ (назорат) – 60 та бемор (20 та бемор ВПГ-1 ли МЗ, 20та - ЦМВ ли МЗ, 20 та - ВПГ-1 ва ЦМВ ли МЗ), улар умумқабул қилинган анъанавий макролидлар, вирусга қарши, симптоматик даволаш ва физиоуолажани ўз ичига олувчи асосий терапия қабул қилишди;

II гуруҳ – 91 та бемор (44та - ВПГ-1 ли МЗ ва 47 та - ЦМВ ли МЗ), улар асосий терапия фонида глицирон (1/2 таблеткадан кунига 3 маҳал 1 ой мобайнида) қабул қилишди;

III гуруҳ – 54 та ВПГ-1 ва ЦМВ ли МЗ беморлар, улар асосий терапия фонида глицирон (1/2 таблеткадан кунига 3 маҳал бир ой давомида) + анаферон (1 таблеткадан кунига бир маҳал 3 ой давомида) қабул қилишди.

Олинган натижалар статистик таҳлили вариацион статистика усули ёрдамида таҳлил қилинди. Ўртача фарқлар ишончилиги Стьюдент (t) мезони асосида тарқалиш нормаллиги ва асосий дисперсия тенглигини (F – Фишер мезони) текширишда хатолар эҳтимолини (P) ҳисобга олиб баҳоланди. Корреляцион таҳлил Спирмен (Rs) ва Пирсон (r) услубларидан фойдаланиб олиб борилди.

Диссертациянинг «Герпесвирус инфекцияси билан ассоциацияланган микоплазма зотилжамининг клиник-ташхисий жиҳатлари» деб номланган учинчи бобида ГВИ билан ассоциацияланган МЗ бўлган илк ёшли болаларда клиник, биокимёвий ва иммунологик тадқиқотлар натижалари келтирилган.

Стационар даволанишга келган барча гуруҳдаги беморларда интоксикация ва учук тошиши, иситмали қалтираш синдромлари кузатилган. 38,0% болаларда узок вақт субфебрил иситма кузатилди. 62,0% текширилаётган беморларда иситма фебрил кўрсаткичларгача кўтарилган. ЦМВли МЗ ва ВПГ-1 ва ЦМВли МЗ кўпчилик беморларда –71,1% да ва –77,4% ида ГВИ сиз МЗ беморлар билан таққослаганда 2,4-2,6 марта кўпроқ фебрил ҳарорат кузатилган. ГВИсиз МЗ бўлган болалар учун субфебрил температура 70,0% ида қайд этилган. Интоксикация барча болаларда кузатилган ва 50,2% беморда аниқ ва 51,8% болаларда ҳолсизлик билан кузатилган. Иштаҳанинг пасайиши ВПГ-1 ва ЦМВ ли МЗ беморларда аниқланган ва 65,8% ҳолатни ташкил этади. Тез-тез, асосан нопродуктив, куруқ, хуружли йўтал бир хил частотада 82,1% ва 82,4% ЦМВ ли МЗ ва ВПГ-1 ва ЦМВ ли МЗ беморларда аниқланди. Бурун-лаб цианоз учбурчаги 59,6% беморларда кузатилди, қолган болаларда цианоз йиғлаганда, безовталанганда юзага келди. Ўпкадаги перкутор ўзгаришлар ўртача 76,7% беморларда ўпка товуш қисқариши кўринишида локал хусусият касб этади, 23,3% беморларда эса қутичали аломатлар аниқланди. Аускултацияда, асосан, 85,3% болаларда нафас олишнинг заифлашуви, 14,7% болаларда эса қаттиқ нафас аниқланди. Турли калиберли нам хириллашлар 87,3% беморларда, куруқ хириллашлар 12,6% беморларда эшитилди. Куруқ хириллашлар ЦМВ ли МЗ ва ВПГ-1 ва ЦМВ ли МЗ бўлган болаларга нисбатан кўпроқ ГВИсиз МЗ болаларда кузатилди. Тери тошмаси асосан ВПГ-1 ли МЗ бўлган болаларда 12,5% ида, ЦМВ ли МЗ болаларнинг 17,9% ида ва ВПГ-1 ва ЦМВ ли МЗ болаларда 18,9% ҳолатларда нисбатан аниқланган. Гиперемия ўртача 58,4% болаларда кузатилди. Лимфа тугунларининг чўзилиши 62,0% болаларда аниқланди. Ушбу кўрсаткич ГВИсиз МЗ болалар гуруҳида ЦМВ ли МЗ, ВПГ-1 ва ЦМВ ли МЗ гуруҳидагилар билан таққослаганда 1,5 ва 1,8 марта камроқ кузатилди. Рентгенологик тадқиқотлар ўпка тасвири тарқалишининг кучайиши ВПГ-1 ва ЦМВли МЗ болаларга хос бўлишини кўрсатди. Суратларда енгил яллиғланиш ўчоғи тарқалишини акс эттирувчи хира соялар аниқланди, шунингдек, бирламчи ёки кўплаб хиралашган ўчоқлар, нотўғри шакл ёки диффузиявий интерстициал инфилтрат ҳам аниқланди. Оғир ҳолатларда билатерал интерстициал хираланиш кўринди. Аниқ ва тез-тез ўзгариш ҳамда оғирлашиш қўш-инфекцияда, айниқса, ВПГ-1 ва ЦМВ билан МЗ беморларда кузатилди.

ИФА услуби билан қон тадқиқоти натижалари ВПГ-1 ли МЗ бўлган беморларда махсус IgG антитаначалар мавжудлигини шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжамда IgG антитаначалар миқдори нормал кўрсаткичлар билан таққослаганда, *Herpes simplex* – 3,5 мартага нисбатан *Mycoplasma pneumoniae* –3,6 марта кўпайишини кўрсатди. ЦМВ ли МЗ беморларда махсус IgG антитаначаларини ўрганиш *Cytomegalovirus* ли IgG антитаначалар миқдори нормал кўрсаткичларга қараганда 3,7 марта, *Mycoplasma pneumoniae*

ли IgG эса – 4,0 марта ошганлигини кўрсатди. Шифохонага боғлиқ бўлмаган зотилжамли беморларда махсус IgG ВПГ-1 ва ЦМВ ли МЗ (кўш-инфекция) мавжудлиги аниқланди. IgG антитанача миқдори *Herpes simplex* – 3,3 мартага нисбатан ва *Cytomegalovirus* – 2,6 мартага нисбатан *Mycoplasma pneumoniae* – 3,4 марта нормал кўрсаткичлар билан таққослаганда ошгани аниқланди, бу эса вирусли инфекциянинг сурункали давом этишини тасдиқлайди. 102 болада касал юктириш ПЗР қонда мусбат натижалар билан тасдиқланди. ВПГ-1 ли МЗда ДНК детекцияси 19,6% ҳолатларда мусбат натижа кўрсатди, ЦМВ ли МЗ гени 15,6%, ВПГ-1 ва ЦМВ ли МЗ (кўш-инфекция кўринишида) мусбат натижалар аниқланди. Бу ГВИ билан ассоциацияланган болаларни ҳар томонлама ўрганиш зарурлигини кўрсатади.

ВПГ-1 ли МЗда азот оксиди таркибини ўрганиш натижасида даволашга қадар ГВИсиз МЗ кўрсаткичлари билан таққослаганда $\text{NO}_2(\text{NO}_3)$ таркиби сезиларли ошгани аниқланди ($P < 0,05$) ва бу кўрсаткич мутлақ соғлом болалар кўрсаткичлари билан қиёслаганда 1,3 марта ошгани аниқланди. ЦМВ ли МЗ беморларда - 1,5 марта ($P < 0,01$) юқори ва ВПГ-1 ва ЦМВ ли МЗ беморларда соғлом болалар билан таққослаганда 1,6 мартага ошган ($P < 0,001$), яъни ЦМВ инфекциясида, айниқса ВПГ-1 билан бирга, азот оксиди ишлаб чиқариши сезиларли ошади.

ГВИ билан ассоциацияланган МЗ ривожланиш патогенезини ўрганиш мақсадида қиёсий гуруҳлардаги болалар қонидаги прооксидант ва антиоксидант тизим кўрсаткичлари тадқиқ қилинди. ГВИ билан ассоциацияланган МЗ беморлар қонида МДА миқдорини ўрганиш натижалари даволашга қадар ВПГ-1 ли МЗ беморлар гуруҳида МДА миқдори ГВИ сиз МЗ болалар кўрсаткичларига нисбатан қиёслаганда юқори эканлигини кўрсатди ($P < 0,05$) ва ушбу кўрсаткич мутлақ соғлом болаларга нисбатан 2,1 марта юқори бўлган. ЦМВ ли МЗ беморларда бу ошиш 2,4 марта бўлган. Барча 3 та инфекция кўшилганда беморларда ГВИсиз МЗ болалар билан қиёслаганда МДАнинг анча сезиларли ошиши аниқланди ($P < 0,001$), ушбу кўрсаткич мутлақ соғлом болаларга нисбатан 2,9 марта ўсди. Шунга кўра, ажралиб турган гиперлипипероксидация ГВИ ли МЗ беморларда кузатилди ва бошқа гуруҳларга қараганда кўрсаткичлар нисбатан 1,4 ($P < 0,01$) ва 1,2 ($P < 0,01$) марта ошган. ГВИ кўринишли МЗ асосий фармакотерапияси даволашдан кейин болалардаги МДАнинг дастлабки юқори миқдори даволашга қадар таққослаганда айрим пасайишга мос келди ($P > 0,05$). МДА таркиби ҳали ҳам норматив кўрсаткичларни 2,8 мартага оширди.

ВПГ-1 ли МЗ беморларда даволашга қадар СОД ва К миқдори ГВИсиз МЗ болалар билан таққослаганда пасайгани аниқланди ($P < 0,05$) ва ушбу кўрсаткич мутлақ соғлом болаларга нисбатан 1,4 ва 0,8 мартага пасайган. Барча 3 та инфекция кўшилганда СОД ва К ГВИ сиз МЗ болалар билан таққослаганда сезиларли пасайиши кузатилди ($P < 0,001$), ушбу кўрсаткич мутлақ соғлом болаларга нисбатан 2,5 ва 2,1 марта паст кўрсаткичда. ГВИли МЗда асосий фармакотерапия даволашгача бўлган болаларга нисбатан СОД ва К паст фаоллашувининг айрим ошишларига мос келади ($P > 0,05$).

ГВИли МЗ беморларда хужайравий иммунитет томонидан даволашга қадар CD3⁺, CD4⁺-лимфоцитлар, ФАН нисбатан ва мутлақ миқдорининг соғлом болалардаги кўрсаткичларга қараганда пасайиши аниқланди (P<0,01) ва бу кўрсаткич ГВИ сиз МЗ болаларга нисбатан 1,1 марта паст бўлган. CD8⁺, CD16⁺-лимфоцитларнинг соғлом болалар маълумотлари билан таққослаганда нисбий ва абсолют миқдори ошгани аниқланди (P<0,01) ва бу кўрсаткич ГВИсиз МЗ болалар билан таққослаганда 1,1-1,2 мартага ошди. Шунга кўра, кўш-инфекцияли беморларда лимфоцитлар миқдори даражаси пасайиши МЗ болаларга қараганда сезиларли юқори бўлган.

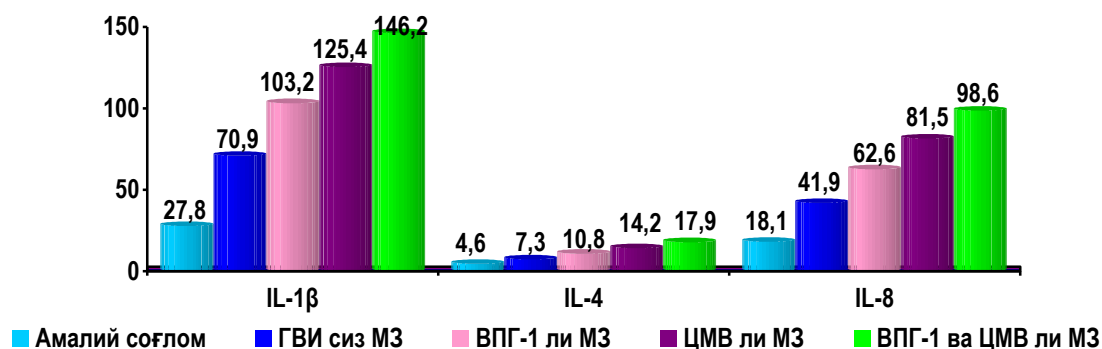
ЦМВли МЗ, ВПГ-1 ва ЦМВ инфекцияли МЗ гуруҳлардаги болалар гуруҳида CD4⁺- лимфоцитлар (P<0,001), CD4/CD8 иммунрегулятор индексининг ГВИсиз МЗ беморлар гуруҳига қараганда чуқур пасайиши аниқланди, бу CD8⁺ хужайра миқдори CD4⁺ ва ФАН билан таққослаганда сезиларли ўсиши билан боғлиқ (P<0,001) ва ушбу кўрсаткич ГВИ сиз МЗ болалар билан таққослаганда 1,2 марта паст бўлган. CD16⁺ - лимфоцитларнинг нисбий ва абсолют миқдори ошгани аниқланди (P<0,001), CD8⁺- лимфоцити ГВИсиз МЗ гуруҳдагиларга нисбатан 1,5 марта ошган кўрсаткичда бўлган. Кўш-инфекцияли беморларда НК- хужайралар таркиби ГВИсиз МЗ га нисбатан 1,1-1,3-1,5 марта юқори ва CD20⁺-лимфоцитнинг нисбий ва абсолют миқдори мутлақ соғлом болалар билан таққосланганда ошган (P<0,001), ГВИсиз МЗ гуруҳидагиларга нисбатан ушбу кўрсаткичлар 1,3 ва 1,4 мартага ошган.

ВПГ-1ли МЗ беморларда фаоллашган маркер ва апоптоз билан лимфоцитлар миқдорини ўрганиш натижалари (P<0,01) CD25⁺ иммунфенотипнинг нисбий ва абсолют миқдорини соғлом болалар билан таққослаганда пасайгани аниқланди ва ГВИсиз МЗ гуруҳдагиларга нисбатан ушбу кўрсаткич 1,3 мартага пасайган. Кўш-инфекцияли беморларда CD25⁺-лимфоцитларнинг нисбий ва абсолют миқдори соғлом болалар билан таққослаганда сезиларли пасайиши аниқланди (P<0,001), ГВИсиз МЗ гуруҳдагиларга нисбатан ушбу кўрсаткичлар 1,6 ва 1,9 мартага пасайган. ЦМВли МЗ, ВПГ-1 ли МЗ ва ЦМВ бўлган беморларда CD95⁺- лимфоцитнинг нисбий ва абсолют миқдори мутлақ соғлом болалар билан таққослаганда сезиларли ошгани аниқланди (P<0,001), ГВИсиз МЗ гуруҳдагиларга нисбатан ушбу кўрсаткичлар 1,2 ва 1,3 мартага пасайган. Улар миқдорининг энг кўп ошиши ВПГ-1 ва ЦМВли МЗ беморлар гуруҳида аниқланган.

Даволашгача цитокинлар миқдорини ўрганиш (1-расм), ВПГ-1 ли МЗда IL-1β миқдори қон зардобидида назорат гуруҳига қараганда 3,7 мартага ошганлигини кўрсатди.

Кўш-инфекцияларда эса IL-1β миқдори соғлом болалар кўрсаткичларига қараганда янада ошган (P<0,001). Қиёсий таҳлилни кўрсатишича, ЦМВ инфекциясининг кўшилиши IL-1β миқдорини 1,8 мартага оширган, ВПГ-1 ва ЦМВ ли МЗда эса ГВИ сиз МЗ болаларга қараганда 2,1 марта ошган (P<0,001). IL-4 миқдори ГВИсиз МЗ бўлган болаларда назорат кўрсаткичига қараганда 1,6 марта, ВПГ-1 ли МЗ да 2,3 марта, ЦМВ ли МЗда 3,1 марта ва ВПГ-1 ва ЦМВ ли МЗ да 3,9 марта юқори бўлган. ГВИсиз МЗ бошқа гуруҳдагилар билан

таққосланганда цитокин статусининг мавжуд фарқлари аниқланди ва сезиларли ўзгариш кўпроқ ВПГ-1 ва ЦМВ ли МЗ беморларда кузатилди.

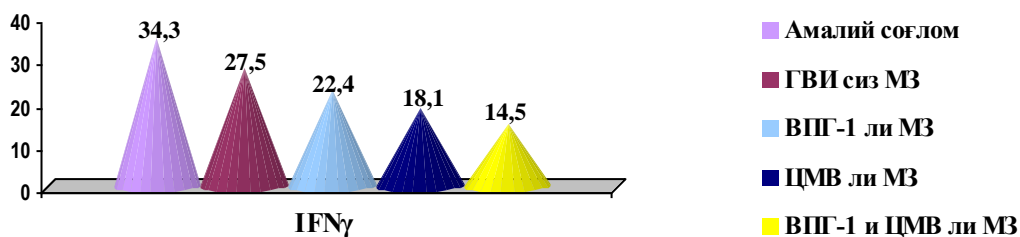


1-расм. ГВИ билан ассоциацияланган МЗ беморларда цитокинлар миқдори

ЦМВ ли МЗ, ВПГ-1 ва ЦМВ ли МЗ беморларда IL-4 миқдори мутлақ соғлом болалар маълумотлари билан таққослаганда яна юқори бўлган ($P < 0,001$). Қиёсий таҳлил кўрсатишича, ЦМВнинг кўшилиши IL-4 миқдорини 1,9 мартага, ВПГ-1 ва ЦМВ ли МЗда ГВИсиз МЗ болаларга қараганда 2,5 мартага оширади ($P < 0,01$ - $< 0,001$). МЗда IL-8 миқдори назорат гуруҳи кўрсаткичига нисбатан 2,3 марта юқори ($P < 0,01$). ВПГ-1 кўшилишида IL-8 миқдори 3,5 мартага кўпайди, ЦМВ билан ассоциацияланганда - 4,5 марта ва кўш-инфекцияда – 5,4 марта назорат гуруҳидагилар билан таққослаганда кўпайган ($P < 0,01$ - $< 0,001$). Шунингдек, IL-8 миқдори ВПГ-1 ли МЗ беморларда, ЦМВ ли МЗ, ВПГ-1 ва ЦМВ ли МЗ беморларда ГВИсиз МЗ билан таққослаганда сезиларли ошгани аниқланди ($P < 0,05$ дан $< 0,001$ гача). ИЛ-8ни ортикча синтезлаш иммун тизими регулятор функцияси бузилишини кўрсатди.

ГВИ билан ассоциацияланган МЗ беморларда даволашга қадар IFN γ миқдорини ўрганиш унинг таркибида чуқур танқисликни аниқлади (2-расм). Демак, зардобли IFN γ миқдори ВПГ-1 ли МЗ да ($P < 0,01$), кўш-инфекцияли МЗда –1,2-1,5-1,9-2,4 марта соғлом болаларга нисбатан паст кўрсаткичда ($P < 0,001$). Шунингдек, IFN γ миқдорининг микст инфекцияли МЗ беморларда ГВИсиз МЗ билан таққослаганда сезиларли пасайиши кузатилди ($P < 0,05$ - $< 0,001$).

ВПГ-1 ли МЗ беморларда даволашга қадар TNF α таркиби таҳлили мутлақ соғлом болалар маълумотлари билан таққослаганда унинг ошганини ($P < 0,01$) ва қиёсий гуруҳга нисбатан кўрсаткич 1,4 мартага кўпроқ бўлганини ($P < 0,05$) кўрсатди. ЦМВ ли МЗ, ВПГ-1 ва ЦМВ ли МЗ кўшилишида TNF α миқдори мутлақ соғлом болалар маълумотлари билан таққослаганда янада юқорилиги аниқланди ($P < 0,001$).



2-расм. ГВИ билан ассоциацияланган МЗ беморларда IFN γ миқдори, ($M \pm m$)

Шундай қилиб, болаларда герпесвирус инфекцияси билан ассоциацияланган микоплазма зотилжамини клиник кўринишларини комплексли ўзгаришлари, азот оксидининг сезиларли ошиши, липидларни перекисли оксидланиш фаоллигини антиоксидантлар таркибида давомий пасайиши фонида ортиши билан ифодаланади. Иммуно статусда ўзгаришлар аниқланиб, яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши цитокинлар ишлаб чиқарилишининг бузилиши билан намоён бўлади. Патологик жараёнлар патогенезининг мураккаблиги, амалга ошириладиган механизмларнинг хилма-хиллиги ва ўрганилаётган клиник, биокимёвий ва иммунологик маълумотларнинг чуқурлиги болалардаги герпесвирус инфекцияси билан ассоциацияланган микоплазма зотилжамида даволашга вирусга қарши ва иммункоррегратор дори воситаларини киритиш зарурлигини кўрсатади.

Диссертациянинг «**Герпесвирус инфекцияси билан ассоциацияланган микоплазма зотилжами бўлган беморларни даволаш усуллари самарадорлигини баҳолаш**» деб номланган тўртинчи бобда ГВИ билан ассоциацияланган МЗ беморлар клиник-лабораториявий кўрсаткичларига дифференциал даволаш таъсири таҳлил қилинган. Натижаларни қиёсий таҳлил қилиш, асосан, анъанавий даволаш таркибидаги глициронни ўз ичига олувчи комплекс даволашни акс эттирди (II гуруҳ).

ВГВ-1 ли МЗ II гуруҳ болаларини биокимёвий ўрганиш натижаларида азот оксиди миқдори $11,29 \pm 0,35$ мкмоль/лгача ишонарли пасайган. II гуруҳ болалар қон зардобида липидларни перекисли оксидланиши (ЛПО) текширилганда МДА миқдорининг I-гуруҳ маълумотлари билан таққослаганда сезиларли пасайганини кўрсатди ($P < 0,05$). Даволашдан сўнг МДА миқдори мутлақ соғлом болалар кўрсаткичларига нисбатан 1,6 марта юқори бўлиб қолаверди, I-гуруҳ болалари кўрсаткичлари билан таққослаганда эса 1,2 марта пастроқ бўлган. Болалардаги ВПГ-1 ли МЗда СОД ва каталазалар миқдори динамикаси I гуруҳдаги кўрсаткичлар билан таққослаганда сезиларли ошганини кўрсатди ($P < 0,05$).

II гуруҳдаги болаларда комплекс терапия таъсирида $CD3^+$ ва $CD4^+$ - лимфоцитлар нисбий миқдори таркиби I гуруҳ кўрсаткичлари билан таққослаганда сезиларли ошгани аниқланди ($P < 0,05$). $CD3^+$ ва $CD4^+$ - лимфоцитларнинг абсолют миқдори даражаси I гуруҳ маълумотлари билан таққосланганда 1,1 мартага ошган ($P < 0,05$). $CD8^+$ -, $CD16^+$ -, $CD20^+$ -лимфоцитларнинг нисбий миқдори пасайгани I гуруҳ кўрсаткичлари билан таққослаганда аниқланди ($P < 0,05$). II гуруҳ болалар ИРИси I-гуруҳдан фарқли равишда нормал кўрсаткичларга яқинлашди ($P < 0,01$) ва даволашдан кейин I-гуруҳ кўрсаткичлари билан таққосланганда кўпайгани аниқланди ($P < 0,05$). I гуруҳ кўрсаткичлари билан таққосланганда IgG, IgA миқдорининг ошиши ва IgM миқдорининг пасайиши аниқланди ($P < 0,05$). II гуруҳдаги болаларда $CD95^+$ - лимфоцит миқдори I гуруҳ кўрсаткичлари билан таққослаганда сезиларли пасайди ($P < 0,05$). $CD95^+$ - лимфоцитнинг абсолют миқдори даражаси I гуруҳ маълумотлари билан таққосланганда 1,2 мартага пасайган ($P < 0,05$). $CD25^+$ - лимфоцитнинг абсолют миқдори даражаси I гуруҳ маълумотлари

билан таққослаганда 1,2 мартага ошган, мутлақ соғлом болалар билан таққослаганда эса 1,3 марта камроқ. II гуруҳ болаларидаги цитокин статуси таҳлили ИЛ-1 миқдори I гуруҳ маълумотлари билан таққослаганда 1,2 мартага пасайган ($P < 0,05$) ва мутлақ соғлом болалар билан таққослаганда 2,8 марта кўпроқ бўлган. IL-4 ва IL-8 таркиби I гуруҳ кўрсаткичлари билан таққосланганда сезиларли пасайди ($P < 0,05$), I гуруҳ маълумотлари билан таққослаганда 1,2 марта пастроқ ва мутлақ соғлом болаларга нисбатан 1,7 ва 2,6 марта кўпроқ бўлган. TNF α миқдори I гуруҳ маълумотлари билан таққослаганда 1,2 марта пасайди ($P < 0,05$). II гуруҳ болаларида глициронни ўз ичига олган комплекс даволаш таъсирида IFN γ I гуруҳ маълумотлари билан таққослаганда 1,2 мартага ошгани аниқланди ($P < 0,05$).

ЦМВ ли МЗ II гуруҳ беморларда дифференциал даволаш таъсирида азот оксиди миқдори I-гуруҳ маълумотлари билан таққослаганда $12,64 \pm 0,46$ мкмоль/л гача пасайган ($13,96 \pm 0,44$ мкмоль/л, $P < 0,05$). Келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, II гуруҳ болаларида азот оксиди миқдори I-гуруҳ маълумотлари билан таққослаганда $12,64 \pm 0,46$ мкмоль/л гача пасайган ($13,96 \pm 0,44$ мкмоль/л, $P < 0,05$). Даволашдан кейин МДА миқдори мутлақ соғлом болалар кўрсаткичларидан фарқ қилди ва 1,7 марта юқори бўлган. II гуруҳ болаларидаги СОД ва каталазалар миқдори динамикаси таҳлили I гуруҳ кўрсаткичлари билан таққосланганда сезиларли ошганини кўрсатди ($P < 0,05$). ЦМВ ли МЗ беморлар иммун статуси кўрсаткичларига дифференциал даволаш таъсирини таҳлиллаш қўйидаги параметрларда ижобий натижани кўрсатди: CD3 $^{+}$ - ва CD4 $^{+}$ - лимфоцитларнинг мутлақ миқдорининг нисбатан ошиши аниқланди, CD8 $^{-}$, CD16 $^{+}$ - ва CD20 $^{+}$ - лимфоцитларнинг I гуруҳ кўрсаткичлари билан таққослаганда пасайиши аниқланди ($P < 0,05$). Глицирон қабул қилган беморлар гуруҳида ИРИ норматив кўрсаткичларга яқинлашган ($P < 0,01$). II гуруҳдаги болаларда комплекс даволаш ўтказилганидан сўнг ФАН I гуруҳ кўрсаткичлари билан таққослаганда кўпайган ($P < 0,05$). Иммунглобулин динамикасини ўрганишда IgG, IgA миқдори сезиларли ошгани ва IgM миқдори I гуруҳ кўрсаткичлари билан таққослаганда пасайгани аниқланди. CD95 $^{+}$ - лимфоцит миқдори динамикаси таҳлили I гуруҳ кўрсаткичлари билан таққослаганда сезиларли пасайгани аниқланди ($P < 0,05$). II гуруҳдаги ЦМВ ли МП беморларда CD25 $^{+}$ - лимфоцит таркиби I-гуруҳ кўрсаткичлари билан таққосланганда сезиларли ошган ($P < 0,05$). ЦМВ ли МЗ беморлар цитокин статуси кўрсаткичларига комплекс даволаш таъсирини таҳлиллаш қўйидаги параметрларда ижобий самарани аниқлади. II гуруҳда ИЛ-1 β миқдори I гуруҳ маълумотлари билан таққослаганда 1,2 марта пасайган ($P < 0,05$) ва мутлақ соғлом болалар билан таққослаганда 3,4 марта кўп. IL-4 миқдори комплекс даволаш натижасида I-гуруҳдагилар билан таққослаганда сезиларли пасайгани кузатилди ($P < 0,05$). IL-4 миқдори I гуруҳ маълумотлари билан таққосланганда 1,3 мартага камайган ва мутлақ соғлом болалар билан таққослаганда 2,1 марта кўп. II гуруҳдаги ЦМВ билан МЗ беморларда IL-8 миқдори I гуруҳ кўрсаткичлари билан таққослаганда сезиларли пасайган ($P < 0,05$). IL-8 миқдори I гуруҳ

маълумотлари билан таққослаганда 1,2 марта пасайган ва мутлақ соғлом болаларга нисбатан 3,3 марта кўп. Глицирон олган болалар гуруҳида TNF α миқдори динамикаси I гуруҳ маълумотлари билан таққослаганда сезиларли пасайгани аниқланди ($P < 0,05$).

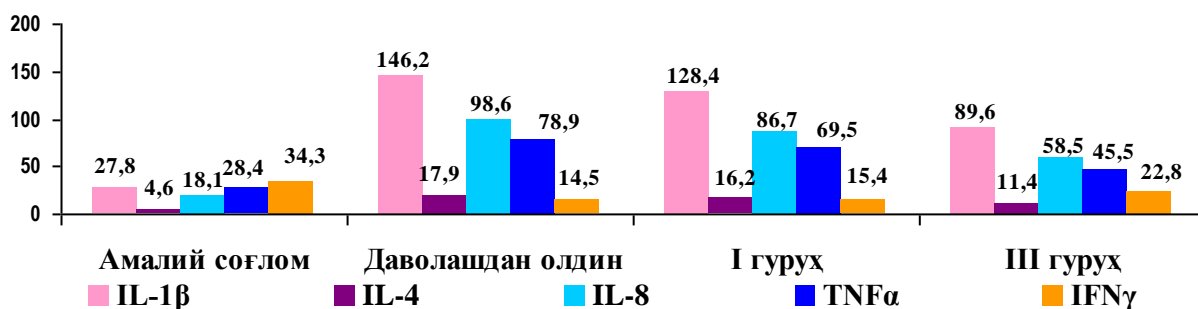
ВПП-1 ва ЦМВ ли МЗ (III гуруҳ) беморлардаги дифференциал даволаш таъсирида биокимёвий кўрсаткичлар таҳлили қуйидаги параметрларда ижобий натижаларни аниқлади. Азот оксиди миқдорининг I гуруҳ маълумотлари билан таққослаганда сезиларли пасайиши аниқланди ($P < 0,01$). МДА миқдори даражаси таққосланганда қуйидаги ўзига хосликлар аниқланди: III гуруҳдаги болаларда МДА миқдори I гуруҳ маълумотлари билан таққосланганда сезиларли пасайиш аниқланди ($P < 0,01$). Дифференциал даволашдан кейин МДА миқдори 2,2 марта юқори ва асосий даволанган болалар кўрсаткичлари билан таққослаганда 1,3 марта паст. III гуруҳдаги СОД ва каталаза миқдори динамикаси таҳлили I гуруҳ кўрсаткичлари билан таққосланганда сезиларли ошгани аниқланди ($P < 0,01$).

ВПП-1 ва ЦМВ ли МЗ беморлар иммун статуси дифференциал даволашдан сўнг қуйидаги параметрларда ижобий динамика кўрсатди. III гуруҳдаги болаларда CD3⁺- ва CD4⁺- лимфоцитлар миқдори I гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан ошгани аниқланди ($P < 0,01$). CD3⁺- ва CD4⁺- лимфоцитлар мутлақ миқдори даражаси I гуруҳ маълумотлари билан таққослаганда 1,2 ва 1,4 марта ошган ($P < 0,01$). III гуруҳ болалардаги CD8⁺, CD20⁺- ва CD16⁺- лимфоцитлар миқдори динамикаси I гуруҳ кўрсаткичлари билан таққосланганда кўрсаткичлар пасайганини кўрсатди ($P < 0,01$). Ушбу даражада CD20⁺- лимфоцитнинг абсолют миқдори 1,3 марта пасайди ($P < 0,01$), CD16⁺- лимфоцитлар I гуруҳ маълумоти билан таққослаганда 1,4 марта пасайган ($P < 0,01$). Комплекс даволашдан кейинги ИРИ динамикаси таҳлили I гуруҳ кўрсаткичларидан фарқли равишда уларнинг ошганини кўрсатди ($P < 0,01$). Иммуноглобулин миқдорини ўрганишда I гуруҳ кўрсаткичлари билан таққослаганда IgG, IgA ва IgM кўрсаткичларининг ижобий динамикаси аниқланди. CD95⁺- лимфоцитлар миқдори даражаси I гуруҳ маълумотлари билан таққослаганда 1,2 мартага пасайган ($P < 0,01$). III гуруҳдаги ВПП-1 ли МЗ беморларда CD25⁺- лимфоцитлар таркиби I гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан сезиларли ошган ($P < 0,01$).

ВПП-1 ва ЦМВ ли МЗ беморларда цитокин статуси кўрсаткичларига дифференциал даволаш таъсирини таҳлиллаш қуйидаги параметрларда (3-расмда) ижобий натижаларни аниқлади.

III гуруҳда ИЛ-1 β миқдори I гуруҳ маълумотлари билан таққосланганда 1,4 марта пасайган ($P < 0,01$) ва мутлақ соғлом болаларга нисбатан 3,2 марта кўпроқ. III гуруҳдаги болаларда зардобли ИЛ-4 миқдори I гуруҳ кўрсаткичлари билан таққослаганда $11,4 \pm 0,6$ пг/мл гача сезиларли пасайди (1,4 марта) ($P < 0,01$) ва мутлақ соғлом болаларга нисбатан 2,5 марта кўпроқ.

III гуруҳдаги болаларда зардобли ИЛ-8 миқдори I гуруҳ кўрсаткичлари билан таққослаганда $58,5 \pm 2,7$ пг/мл гача сезиларли пасайди (1,5 марта) ($P < 0,01$) ва мутлақ соғлом болаларга нисбатан 3,2 марта кўпроқ бўлди.



3-расм. ВПГ-1 ва ЦМВ ли МЗ беморларда цитокинлар миқдори динамикаси, (M±m)

III гуруҳ болаларда TNFα миқдори динамикаси таҳлили I гуруҳ маълумотларига нисбатан таққослаганда кўрсаткичлар $45,5 \pm 1,9$ пг/млгача сезиларли пасайганини кўрсатди (1,5 марта) ($P < 0,01$) ва мутлақ соғлом болаларга нисбатан 1,6 марта кўпроқ бўлди. III гуруҳ болаларида комплекс даволаш таъсирида зардобли IFNγ таркиби I гуруҳ маълумотлари билан таққослаганда 1,5 марта ошгани аниқланди ($P < 0,01$).

Шундай қилиб, ГВИ билан ассоциацияланган МЗ беморлар дифференциал этиопатогенетик терапияси касалликни клиник ҳолатини яхшилашга, биокимёвий ва иммунологик кўрсаткичларни нормаллаштиришга, касалликнинг қайталаниш даражасини камайтиришга, узок муддатли ремиссияга эришишга йўналтирилган.

Барча гуруҳлардаги болаларда 12 ой мобайнида катамнез кузатув ГВИ билан ассоциацияланган МЗ беморларни даволашда дифференциал усулнинг етарлича юқори самарадорлигини кўрсатди. ИФА маълумотлари динамикаси ўрганишда II гуруҳдаги ВПГ-1 ли МЗ беморларда специфик IgG антитанача мавжудлиги 6 ва 12 ойдан сўнг IgG антитанача миқдори I гуруҳ кўрсаткичлари билан таққослаганда *Mycoplasma pneumoniae* да 7,5 ва 9,1 мартага, *Herpes simplex* билан 6,5 ва 10,2 мартага пасайгани аниқланди. II гуруҳдаги ЦМВ ли МЗ беморларда IgG антитанача миқдори I гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан *Mycoplasma pneumoniae* да 2,6 ва 7,1 марта, *Cytomegalovirus* билан 2,5 ва 7,0 марта пасайганини кўрсатди. III гуруҳдаги ВПГ-1 ва ЦМВ ли МЗ беморларда IgG антитанача миқдори I гуруҳ кўрсаткичлари билан таққосланганда *Mycoplasma pneumoniae* да 2,2 ва 3,4 марта, *Herpes simplex* билан 1,8 ва 2,7 марта, *Cytomegalovirus* билан 2,1 ва 2,5 марта пасайганини кўрсатди. Кўрсатилган дифференциал даволаш усулларида фойдаланиш унинг самарадорлигини, бронх-ўпка тизими касалликларини қайталаниш даражасини камайганини кўрсатди. 6 ва 12 ойдан сўнг ўтказилган иммунологик тадқиқот дифференциал даволашнинг юқори самарасини кўрсатди. II ва III гуруҳлардаги болаларда ҳужайравий ва гуморал иммунитет кўрсаткичлари томонидан ишончли динамика кузатилди. Шунингдек, цитокин статусида ҳам ижобий динамикалар аниқланди. Цитокин статусининг нормаллашган кўрсаткичлари (12 ойдан сўнг) ўтказилган даволаш ишларига тўғри ёндашилганини исботлайди.

Хулоса қилиб айтиш мумкинки, болалардаги герпесвирус инфекцияси билан ассоциацияланган микопlasма зотилжамида дифференциал даволашни

олиб боришда, стационардан чиқарилгандан 6 ва 12 ой ўтиб, ОРИ ва уларнинг асоратлари ҳамда касалликнинг қайталаниш даражасини учрашини камайиши, биокимёвий, иммун ва цитокин кўрсаткичларини меъёрлашуви натижасида фойдаланилган вирусга қарши ва иммункоррегирловчи дори воситалари таъсири узок муддатли ремиссияга эришишга ва даволаш профилактика чоратadbирларини оптималлаштиришга олиб келди.

ХУЛОСА

1. Касалхонадан ташқарида бўлган зотилжамли кичик ёшли болаларда *M. pneumoniae* учраши 11,0% ни ташкил этди. Тадқиқотнинг серологик усули ёрдамида 26,1% ҳолатларда ВПГ-1, 27,3% да ЦМВ, 30,2% да ВПГ-1 ва ЦМВ аниқланди. Герпесвирусли инфекция (ВПГ-1 ва ЦМВ) билан ассоциацияланган микоплазмали зотилжамда ўзига хос клиник хусусиятлар қуйидагилардан иборат: якқол захарланиш (66,2%), тана ҳароратини кўтарилишини давомийлиги (63,7%), қуруқ хуружли йўтал (82,4%), лимфоаденопатия (78,4%), МНСнинг перинатал яллиғланиши (95,9%) ва оксил-энергетик танқислик (63,5%).

2. Герпесвирус инфекцияси билан ассоциацияланган микоплазма зотилжами билан оғриган болаларда NO- тизимда дисбаланс ўрнатилди. Аниқ ўзгаришлар яллиғланиш жараёни фаоллашуви ва тарқалиши билан тавсифланувчи ВПГ-1 ва ЦМВ ли МЗ беморларда кузатилди. МДА миқдорининг ошиши, СОД ва каталазалар миқдорининг, хусусан ВПГ-1 ва ЦМВ ли МЗ беморларда пасайиши аниқланди, бу эса қонда яширин прооксидант устунлик кўринишида антиоксидант хоссалари пасайишини исботлайди.

3. Кичик ёшли болалардаги герпесвирус инфекцияси билан ассоциацияланган микоплазма зотилжамда $CD3^{+}$, $CD4^{+}$ - лимфоцитлари миқдори пасайиши, ФАН, $CD8^{+}$, $CD16^{+}$, $CD20^{+}$ - лимфоцитларининг ошиши, ($CD95^{+}$) ҳужайравий апоптознинг фаоллашуви, ($CD25^{+}$) пролифератив лимфоцитларнинг супрессияси ва IgA, M, G ўзгариши билан юзага келувчи иммун статусда чуқур ўзгаришлар билан кузатилади. $IL-1\beta$, $IL-8$, $IL-4$, $TNF\alpha$ миқдорининг ошиши, $IFN\gamma$ концентрацияси пасайиши билан акс этувчи, вирусли инфекцияларнинг узок вақтли фаоллашув персистенциясига кўмаклашувчи цитокин статус дисбаланси аниқланган.

4. Кичик ёшли болаларда герпесвирус инфекцияси билан ассоциацияланган микоплазма зотилжамда вирусга қарши, антиоксидант ва иммункоррегирловчи дори воситаларини қўллаш, касалликнинг клиник кечишига ижобий таъсир кўрсатади ҳамда биокимёвий (азот оксиди, ЛПО ва АОТ гиперпродукциясини олдини олиш), иммунологик кўрсаткичларнинг нормаллашувига, даволаш самарадорлигини ошишига ва касаллик қайталаниш даражасини камайишига ёрдам берувчи дифференциал даво ишлаб чиқилган ва соғлиқни сақлаш тизими амалиётига таклиф қилинган.

5. Кичик ёшли болаларда герпесвирус инфекцияси билан ассоциацияланган микоплазма зотилжамда дифференциал этиопатогенетик даво самараси баҳоланган, узок муддатли ремиссияга эришилган ва касаллик оқибатини яхшиланиши катамнез кузатувлар натижасида тасдиқланган.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.29.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ
ПЕДИАТРИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

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

ТАДЖИХАНОВА ДОНО ПУЛАТОВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ МИКОПЛАЗМЕННОЙ
ПНЕВМОНИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ГЕРПЕСВИРУСНОЙ
ИНФЕКЦИЕЙ У ДЕТЕЙ**

14.00.09 – Педиатрия

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

ТАШКЕНТ – 2018

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №В2017.1.PhD/Tib56.

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

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.tashpmi.uz) и информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziynet.uz).

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

Официальные оппоненты: **Шамсиев Фазлитдин Сайфутдинович**
доктор медицинских наук, профессор
Камалов Зайнитдин Сайфутдинович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Самаркандский государственный
медицинский институт**

Защита диссертации состоится «__» _____ 2018 г. в «__» час. на заседании Научного совета по присуждению ученых степеней DSc.27.06.2017.Tib.29.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте (Адрес:100140, г.Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, 223.Тел./факс: (+99871) 262-33-14, e-mail: mail @tashpmi. uz).

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

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2018 год.
(Протокол рассылки № __ от _____ 2018 года).

А. В. Алимов

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

Э. А. Шамансурова

Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д. И. Ахмедова

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире бронхолегочные заболевания остаются одной из нерешенных проблем современной педиатрии. В последние 10 лет пневмония занимает ведущее место среди этих заболеваний. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) пневмонии является наиболее частой причиной смерти детей в мире, в частности, в структуре смертности детей до 5 лет она составляет 17,5%, ежегодно унося жизни примерно 1,1 миллиона детей этой возрастной группы². Все большее значение среди этиологических факторов внебольничной пневмонии, в последние годы, придается возбудителям атипичных пневмоний, прежде всего *Mycoplasma pneumoniae*. В мире заболевания детей, в том числе микоплазменная пневмония, ассоциированная с герпесвирусной инфекцией, отличаются тяжёлым клиническим течением, особенно среди детей раннего возраста, что снижает качество их жизни, являясь одной из основных медицинских и социальных проблем. Возрастает необходимость пересмотра традиционных подходов к диагностике заболевания и повышению эффективности лечения.

На сегодняшний день основным направлением научных исследований является определение особенностей возникновения микоплазменной пневмонии, ассоциированной с цитомегаловирусом и вирусом простого герпеса I типа у детей раннего возраста, больных внебольничной пневмонией; определение частоты встречаемости, клинических и лабораторных особенностей *Mycoplasma pneumoniae*; определение изменения показателей оксида азота, перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы при микоплазменной пневмонии, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией у детей раннего возраста; определение цитокинового и интерферонового состояния иммунитета, их взаимосвязи и разработка современных методов лечебно-профилактических мероприятий.

В нашей Республике важную роль играет осуществление комплексной программной деятельности, направленной на раннюю диагностику и сокращение осложнений соматических заболеваний. Согласно Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан на 2017–2021 годы, для дальнейшего улучшения оказания медицинской помощи населению поставлены важные задачи, направленные на «укрепление здоровья семьи, защиту матери и ребенка, оказание высококвалифицированной технологической медицинской помощи матери и ребенку, внедрение комплексных мер по снижению младенческой и детской смертности». Исходя из этого, для решения актуальных проблем специалистов в этой области необходимо поднять на новый уровень качества оказания медицинской помощи населению, создание здоровой среды, предупреждение пневмонии, вызванной микст-инфекцией, вирусной, бактериальной или другой этиологии, особенно среди детей раннего

³ Информационный бюллетень ВОЗ. Ноябрь 2016 г. mediainquiries@who.int

возраста, разработка оптимальных методов лечения микоплазменной пневмонии, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит реализации задач, предусмотренных в Постановлениях Президента Республики Узбекистан: №ПП – 2650 от 2 ноября 2016 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы охраны материнства и детства в Узбекистане на 2017–2020 годы», №УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», №3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. До настоящего времени в единичных работах представлены результаты исследований по экспериментальному и клиническому изучению смешанных микоплазмовирусных инфекций при некоторых патологических состояниях (Ханин А. Л., Чернушенко Т. И., 2011; Youn Y. S., Lee K. Y., 2012). Становится бесспорной актуальность изучения микоплазменной пневмонии, особенно смешанных форм, обусловленных широко распространенными патогенами, в частности, герпесвирусной инфекцией (Рябчук Ф. И., Пирогова З. И., 2011).

Длительная персистенция вирусов приводит к вторичному иммунодефициту, который обуславливает активацию вирусов и частые рецидивы заболевания. Нарушение продукции, секреции и рецепции, противовоспалительных цитокинов приводит к глубоким дефектам антиинфекционной защиты, вплоть до развития «иммунологического паралича», и усугубляет прямое повреждающее действие микроорганизмов и их токсинов на легочную ткань (Ключников С. О. и др., 2010; Камалов З. С., Рахманкулова З. Ж., 2010; Тузанкина И. А., Истомина Е. Л., 2016).

Вследствие такой активации иммунокомпетентных клеточных и неклеточных механизмов в противовирусную защиту вовлекаются радикалы кислорода и окись азота (NO) (Елисеева Т. И. и др., 2012). Экспрессия индуцибельной NO⁻ синтазы способствует глубоким нарушениям микроциркуляции, поддержанию воспаления и хронизации течения заболевания (Coto-Segura P., 2011; Новиков В. Е. и др., 2016).

Наши многолетние наблюдения показали, что, особенно при смешанных формах микоплазменной пневмонии, требуется разработка научно-обоснованных и патогенетических методов лечения. Вирусиндуцированная иммуносупрессия может привести к тяжелому и атипичному течению бактериальных инфекций, их генерализации. Разработка новых методов лечения с учетом подбора наиболее эффективных комплексов антибактериальных, противовирусных препаратов в сочетании с иммуномодуляторами приобретает

особую значимость. Именно поэтому, представленная работа, является актуальной, так как исследование ориентировано на достижение новых научных результатов, а их внедрение будет способствовать решению клинических задач, прежде всего, совершенствованию диагностики и лечения микоплазменной пневмонии, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией. Эти вопросы, связанные с данной проблемой, заслуживают детального изучения, что и обусловило проведение настоящего исследования.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре педиатрии МЗ РУз и прикладного гранта ИТСС-2,3 №142 в 2009-2011гг. «Клинико–иммунологические и гемостатические параллели у длительно болеющих детей при заболеваниях органов дыхания, ассоциированных с TORCH –инфекцией, их диагностика, лечение и профилактика».

Цель исследования изучить особенности микоплазменной пневмонии, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией у детей раннего возраста, для оптимизации лечения.

Задачи исследования:

установить частоту встречаемости и особенности клинического течения микоплазменной пневмонии, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией у детей раннего возраста;

выявить инфицированность *Mycoplasma pneumoniae*, ее ассоциацию с герпесвирусной инфекцией у детей раннего возраста при внебольничной пневмонии;

оценить значимость показателей оксида азота, перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы при микоплазменной пневмонии, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией у детей раннего возраста;

определить показатели иммунитета и их взаимосвязь при микоплазменной пневмонии, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией у детей раннего возраста;

разработать оптимальные схемы диагностики и лечения микоплазменной пневмонии, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией у детей раннего возраста;

оценить эффективность дифференцированного лечения микоплазменной пневмонии, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией у детей раннего возраста путем катанестических исследований.

Объектом исследования явились 205 детей больных микоплазменной пневмонией, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией, 40 детей, больных микоплазменной пневмонией без герпесвирусной инфекции и 24 практические здоровые дети.

Предметом исследования явились кровь и сыворотка крови детей для проведения биохимических и иммунологических исследований.

Методы исследований. Были использованы общеклинические, биохимические, серологические, иммунологические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые получены данные о *Mycoplasma pneumoniae*, ассоциированной с цитомегаловирусом и вирусом простого герпеса I типа у детей раннего возраста, больных внебольничной пневмонией, выявлены наиболее характерные клинические проявления и лабораторные особенности;

определены параметры оксида азота, прооксидантной и антиоксидантной систем у больных микоплазменной пневмонией, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией;

выявлены особенности цитокинового, интерферонового статуса больных микоплазменной пневмонией, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией и определена их взаимосвязь;

впервые у больных микоплазменной пневмонией, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией, разработаны патогенетически обоснованные оптимальные методы лечения и доказано их эффективность.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

предложены информативные диагностические критерии микоплазменной пневмонии, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией у детей, способствующие обоснованному выбору противовирусной и иммунокорригирующей терапии;

разработаны и предложены оптимальные методы лечения микоплазменной пневмонии, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией у детей;

предложены подходы к диагностике и лечению детей раннего возраста при микоплазменной пневмонии, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией, обеспечивающие достижение длительной ремиссии, улучшение исходов заболевания.

Достоверность результатов исследования подтверждается использованными в исследовании современными, апробированными взаимодополняющими клиническими, лабораторно-инструментальными и статистическими методами, достаточным количеством больных, адекватностью полученных результатов теоретическим и практическим выкладкам, сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследованиями, заключением, подтверждением полученных результатов полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов работы заключается в том, что определение патогенетических механизмов развития микоплазменной пневмонии, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией у детей, могут быть основой для проведения в Республике глубоких исследований в будущем.

Состояние оксида азота, прооксидантной и антиоксидантной систем организма больных, цитокинового и интерферонового состояния иммунитета и их взаимосвязи объясняются новыми аспектами патогенеза заболевания.

Практическая значимость исследования заключается в том, что, разработанные и рекомендованные оптимальные методы лечения микоплазменной пневмонии, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией у детей, определяется улучшением клинического состояния, нормализацией биохимических и иммунологических показателей, удлинением ремиссии, улучшения исходов заболевания и снижению экономических затрат.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по оптимизации лечения микоплазменной пневмонии, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией у детей:

утверждены методические рекомендации «Современные подходы к лечению микоплазменной пневмонии, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией у детей» (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8 м/179 от 22.11.2011г.). Данные методические рекомендации способствуют клиническому улучшению состояния, нормализации биохимических и иммунологических показателей, позволяют достигнуть длительной ремиссии и улучшения исходов заболевания;

утверждены методические рекомендации «Способы оптимизации терапии детей с микоплазменной пневмонией, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией» (заклучение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8п-р/180 от 16.11.2016г.). Внедрение методических рекомендаций предусматривает эффективность лечебных мероприятий и уменьшить частоту повторных случаев заболевания;

результаты научных исследований по противовирусной, антиоксидантной и иммунокорригирующей терапии при микоплазменной пневмонии, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией у детей раннего возраста, внедрены в практическое здравоохранение, в частности, областных многопрофильных детских медицинских центров Джизакской, Самаркандской и Сырдарьинской областей (Заклучение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан 8н-з/38 от 28.03.2018г.). Результаты внедрение с использованием новых методов диагностики и лечения микоплазменной пневмонии, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией у детей, позволили сократить стационарное лечение на 2 дня и способствовали удлинению ремиссии в 2,4 раза.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были представлены и доложены на 4 международных и 11 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 58 научных работ. 24 работ в рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, из них 18 в республиканских и 6 в зарубежных научных изданиях.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 118 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи, характеризуется объект и предмет изучения, приведено соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрывается значимость полученных результатов. Приведены данные по внедрению результатов исследования в практику здравоохранения, представлены сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе **«Современные представления о микоплазменной пневмонии, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией при бронхолегочной патологии у детей»** диссертации приводится обзор литературы. Проанализированы данные отечественной и зарубежной литературы по современному состоянию проблемы микоплазменной пневмонии, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией. Отражены данные о состоянии мембранных процессов, метаболитов оксида азота, иммунного статуса и вопросы диагностики, дифференцированного подхода к лечению больных микоплазменной пневмонией, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией.

Во второй главе **«Характеристика клинического материала и методов исследования у детей с микоплазменной пневмонией, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией»** диссертации дана общая характеристика обследованных детей за период 2009-2015 гг. и описаны специальные методы исследования. В соответствии с целями и задачами работы проведено углубленное обследование 205 детей в возрасте от 1 года до 3-х лет, больных микоплазменной пневмонией (МП), ассоциированной с герпесвирусной инфекцией (ГВИ), из них у 64 выявлена МП, ассоциированная с вирусом простого герпеса (ВПГ-1), у 67 – МП, ассоциированная с цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВ), у 74 детей – МП, ассоциированная с герпесвирусной инфекцией (ВПГ-1 и ЦМВ). В группу сравнения вошли 40 детей, больных МП без ГВИ.

Диагноз МП, ассоциированной с ГВИ, устанавливали на основании жалоб, данных анамнеза, результатов клинических, рентгенологических, лабораторных, микробиологических и иммунологических исследований. Верификация диагноза проводилась по классификации основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей, одобренной на специальном заседании XVIII Национального Конгресса по болезням органов дыхания (2009).

Серологические исследования: проводилась специфическая диагностика на наличие инфекций методом ИФА и ПЦР (РСНПМЦП МЗРУз). ИФА на выявление специфических противовирусных (анти - IgM и IgG) антител определяли с помощью иммуноферментной тест-системы фирмы «Вектор» (Новосибирск): «Микоплазма Бест – IgM, IgG - стрип», представляющий собой набор, основным реагентом которого являются очищенные белковые микоплазменные, герпесвирусные антигены. С целью верификации инфицирования *Mycoplasma pneumoniae* и герпесвирусов использован метод полиме-

разной цепной реакции (ПЦР) для подтверждения ДНК возбудителя. Исследования проводили с помощью набора реагентов ЗАО «Научно-производственная фирма ДНК-Технология», Москва, ОК-ПО 46482062.

Биохимические исследования: определение малонового диальдегида (МДА) по методу Андреева Л.И. с соавт, (1989); для характеристики функционального состояния антиоксидантной системы (АОС) организма определены активности супероксиддисмутазы (СОД) – по методу Мхитаряна В.Г. и Бадалян Г.Е., (1978) и каталазы (К) – по методу Коралюка М.А. с соавт., (1988).

Изучение системы окиси азота: активность NO определяли по сумме метаболитов нитратов и нитритов (NO_2 и NO_3) по методике, описанной П. П. Голиковым и соавт. (2000).

Иммунологические исследования: определение показателей CD3^+ , CD4^+ , CD8^+ , CD16^+ , CD20^+ , CD25^+ и CD95^+ - лимфоцитов в периферической крови с помощью моноклональных антител серии LT производства ООО «Сорбент», Россия по методу Ф.Ю. Гариба с соавт. (1995); определение индекса иммунной регуляции – соотношении $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$; фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН) определяли по методике Р.В.Петрова (1988); определение уровня IgG, IgA, IgM – по G. Manchini et. al. (1965). Концентрацию цитокинов - $\text{TNF}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL-4 , IL-8 , $\text{IFN-}\gamma$ определяли методом ИФА (1999) (Институт иммунологии АН РУз).

С целью коррекции выявленных изменений разработаны и предложены дифференцированные схемы лечения детей, больных МП, ассоциированной с ГВИ. При этом были сформулированы следующие группы:

I группа (контрольная) – 60 больных (20 больных МП с ВПГ-1, 20 - МП с ЦМВ, 20 - МП с ВПГ-1 и ЦМВ), получавших общепринятую традиционную базисную терапию, в которую входили макролиды, противовирусные, симптоматическое лечение и физиопроцедуры;

II группа – 91 больных (44 - МП с ВПГ-1 и 47 - МП с ЦМВ), получавших на фоне базисной терапии глицирон (по 1/2 таблетке x 3 раза в день в течение 1 месяца);

III группа – 54 больных МП с ВПГ-1 и ЦМВ, получавших на фоне базисной терапии глицирон (по 1/2 таблетке x 3 раза в день в течение 1 месяца) + анаферон (по 1 таблетке 1 раз в день в течении 3 месяцев).

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью методов вариационной статистики. Достоверность различий средних оценивалась на основе критерия Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения и равенства генеральных дисперсий (F – критерий Фишера). Корреляционный анализ проводился с использованием методов Спирмена (R_s) и Пирсона (r).

В третьей главе **«Клинико-диагностические аспекты микоплазменной пневмонии, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией»** диссертации проанализированы результаты клинических, биохимических и им-

мунологических исследований детей раннего возраста при МП, ассоциированной с ГВИ.

При поступлении в стационар для всех групп больных был характерен выраженный синдром интоксикации и лихорадка. У 38,0% детей в течение длительного времени отмечалась субфебрильная температура. У 62,0% обследованных больных температура повышалась до фебрильных цифр. Большинство больных МП с ЦМВ и МП с ВПГ-1 и ЦМВ – у 71,1% и – у 77,4% соответственно, имели фебрильную температуру, которая в 2,4-2,6 раза наблюдалась чаще по сравнению с больными МП без ГВИ. Для детей с МП без ГВИ была характерна субфебрильная температура, зарегистрированная – у 70,0%. Интоксикация наблюдалась у всех детей и была, выраженной у 50,2% больных и у 51,8% детей сопровождалась вялостью. Снижение аппетита более выражено у больных МП с ВПГ-1 и ЦМВ и составило 65,8% случаев. Частый, преимущественно непродуктивный, сухой приступообразный кашель отмечался с одинаковой частотой у 82,1% и 82,4% больных МП с ЦМВ и МП с ВПГ-1 и ЦМВ. Цианоз носогубного треугольника наблюдались у 59,6% больных, у остальных детей цианоз возникал при плаче, беспокойстве. Перкуторные изменения в легких в среднем у 76,7% больных имели локальный характер в виде укорочения легочного звука, у 23,3% определялся коробочный оттенок. При аускультации в основном, определялось ослабленное дыхание у 85,3% детей, жесткое дыхание – у 14,7%. Разнокалиберные влажные хрипы прослушивались у 87,3% больных, сухие хрипы прослушивались у 12,6%. Сухие хрипы были более характерны для детей с МП без ГВИ, чем у больных МП с ЦМВ и МП с ВПГ-1 и ЦМВ соответственно. Сыпь на коже отмечалось, в основном, у детей МП с ВПГ-1 – у 12,5%, МП с ЦМВ – у 17,9% и МП с ВПГ-1 и ЦМВ – у 18,9% случаях соответственно. Выраженная гиперемия наблюдалась в среднем у 58,4% детей. Увеличение лимфатических узлов определялось у 62,0% детей. Данный показатель в группе детей с МП без ГВИ в 1,5 и в 1,8 раза реже наблюдался по сравнению с МП с ЦМВ, МП с ВПГ-1 и ЦМВ. Рентгенологические исследования показали, что распространенное усиление легочного рисунка было характерно для детей, больных МП с ВПГ-1 и ЦМВ. На снимках определялись расплывчатые тени, обозначающие рассеянные очаги воспаления в легких, также выявлялись единичные или множественные очаговые затемнения округлой, неправильной формы или диффузный интерстициальный инфильтрат. В тяжелых случаях были видны билатеральные интерстициальные затемнения. Более выраженные и частые изменения, а также осложнения были зарегистрированы при микст-инфекции, особенно у больных МП с ВПГ-1 и ЦМВ.

Результаты исследования крови методом ИФА на наличие специфических IgG антител у больных МП с ВПГ-1, при ВП показало существенное увеличение титра антител IgG к *Mycoplasma pneumoniae* – в 3,6 раза, с *Herpes simplex* – в 3,5 раза по сравнению с нормальными значениями. Изучение специфических IgG антител у больных МП с ЦМВ, показало увеличение титра антител IgG к *Mycoplasma pneumoniae* – в 4,0 раза, с *Cytomegalovirus* – в 3,7

раза по сравнению с нормальными значениями. На наличие специфических IgG антител у больных МП с ВПГ-1 и ЦМВ (микст-инфекция), при ВП. Выявляется существенное увеличение титра антител IgG к *Mycoplasma pneumoniae* – в 3,4 раза, с *Herpes simplex* – в 3,3 раза и *Cytomegalovirus* – в 2,6 раза по сравнению с нормальными значениями, что подтверждает хроническое течение вирусной инфекции. У 102 детей инфицирование было подтверждено положительными результатами ПЦР крови. Детекция ДНК при МП с ВПГ-1 была положительной в 19,6% случаев, геном МП с ЦМВ в 15,6% случаев и у 38,2% случаев положительный результат на МП с ВПГ-1 и ЦМВ (в виде микст-инфекции). Это указывает на необходимость всестороннего изучения детей с МП, ассоциированной с ГВИ.

Исследование содержания оксида азота при МП с ВПГ-1 до лечения выявило достоверное повышение содержания $\text{NO}_2(\text{NO}_3)$ по сравнению с показателями при МП без ГВИ ($P < 0,05$) и этот уровень возрастал в 1,3 раза по сравнению с показателями практически здоровых детей. У больных МП с ЦМВ – в 1,5 раза ($P < 0,01$) выше и у больных МП с ВПГ-1 и ЦМВ возрастал в 1,6 раза по сравнению со здоровыми детьми ($P < 0,001$), т.е. при ЦМВ инфекции, особенно в сочетании с ВПГ-1, существенно повышается выработка оксида азота. Исследование в динамике заболевания у больных МП с ВПГ-1 после проведенного базисного лечения (I группа) показало тенденцию к снижению высокого уровня NO в 1,1 раза ($P > 0,05$).

С целью изучения патогенеза развития МП, ассоциированной с ГВИ, нами проведено исследование показателей прооксидантной и антиоксидантной систем крови у детей в сравниваемых группах. Результаты изучения уровня МДА в крови у больных МП, ассоциированной с ГВИ до лечения показали, что в группе больных МП с ВПГ-1 уровень МДА статистически выше по сравнению с показателями детей МП без ГВИ ($P < 0,05$) и данный показатель в 2,1 раза был выше относительно значений практически здоровых детей. При МП с ЦМВ это повышение было более значимым – в 2,4 раза. При сочетании всех 3-х инфекций у больных отмечалось более достоверное повышение МДА по сравнению с детьми МП без ГВИ ($P < 0,001$), данный показатель возрастал в 2,9 раза относительно значений практически здоровых детей. При этом наиболее выраженная гиперлипเปอร์оксидация была отмечена у больных МП с ГВИ, достоверно превышая показатели других групп в 1,4 ($P < 0,01$) и 1,2 ($P < 0,01$) раза соответственно. Базисная фармакотерапия МП на фоне ГВИ после лечения способствовала лишь некоторому снижению исходно высоких значений МДА по сравнению с детьми до лечения ($P > 0,05$). Содержание МДА все еще достоверно превышало нормативные значения в 2,8 раза.

У больных МП с ВПГ-1 до лечения выявлено снижение уровня СОД и К по сравнению с детьми МП без ГВИ ($P < 0,05$) и данный показатель был снижен в 1,4 и 0,8 раза относительно значений практически здоровых детей. При сочетании всех 3-х инфекций отмечалось более значительное достоверное снижение СОД и К по сравнению с детьми МП без ГВИ ($P < 0,001$), данный

показатель был ниже в 2,5 и 2,1 раза относительно значений практически здоровых детей. Базисная фармакотерапия МП на фоне сочетания ГВИ способствовала лишь к некоторому повышению низкой активности СОД и К по сравнению с детьми до лечения ($P > 0,05$).

Со стороны клеточного иммунитета у больных МП с ГВИ до лечения выявлены достоверное снижение относительного и абсолютного числа $CD3^+$, $CD4^+$ - лимфоцитов, ФАН по сравнению с данными практически здоровых детей ($P < 0,01$) и данный показатель был снижен в 1,1 раза по сравнению с детьми МП без ГВИ. Выявлено увеличение относительного и абсолютного числа $CD8^+$, $CD16^+$ -лимфоцитов по сравнению с данными практически здоровых детей ($P < 0,01$) и эти показатели возрастали в 1,1-1,2 раза по сравнению с детьми МП без ГВИ. При этом, у больных с микст - инфекцией степень снижения уровня лимфоцитов была достоверно выше, чем у детей с МП.

По сравнению с больными МП без ГВИ в группах детей МП с ЦМВ, МП с ВПГ-1 и ЦМВ инфекциями до лечения выявлено глубокое снижение $CD4^+$ - лимфоцитов ($P < 0,001$), иммунорегуляторного индекса $CD4/CD8$, что связано с более значимым возрастанием количества $CD8^+$ клеток в сравнении с $CD4^+$ и ФАН ($P < 0,001$) и данный показатель был снижен в 1,2 раза по сравнению с детьми МП без ГВИ. Выявлено увеличение относительного и абсолютного числа $CD16^+$ - лимфоцитов ($P < 0,001$), $CD8^+$ - лимфоцитов по отношению к группе МП без ГВИ данные показатели были повышены в 1,5 раза. У больных с микст-инфекцией содержание НК-клеток было достоверно выше, чем при МП без ГВИ в 1,1-1,3-1,5 раза соответственно и определялось значительное увеличение относительного и абсолютного числа $CD20^+$ - лимфоцитов по сравнению с практически здоровыми ($P < 0,001$), по отношению к группе МП без ГВИ данные показатели были повышены в 1,3 и 1,4 раза.

Результаты исследования уровня лимфоцитов с маркером активации и апоптоза у больных МП с ВПГ-1 до лечения показали достоверное ($P < 0,01$) снижение относительного и абсолютного числа иммунофенотипа $CD25^+$ по сравнению с практически здоровыми и по отношению к группе МП без ГВИ данный показатель был снижен в 1,3 раза. У больных микст-инфекцией определялось значительное снижение относительного и абсолютного числа $CD25^+$ - лимфоцитов по сравнению с практически здоровыми ($P < 0,001$), по отношению к группе МП без ГВИ данные показатели были снижены в 1,6 и 1,9 раза. У больных МП с ЦМВ и МП с ВПГ-1 и ЦМВ определялись значительное повышение относительного и абсолютного числа $CD95^+$ - лимфоцитов по сравнению с данными практически здоровых детей ($P < 0,001$), по отношению к группе МП без ГВИ данные показатели были снижены в 1,2 и 1,3 раза. Наиболее выраженное повышение их количества было выявлено в группе больных МП с ВПГ-1 и ЦМВ.

Исследование цитокинов до лечения показало (рис.1), что при МП с ВПГ-1 уровень $IL-1\beta$ в сыворотке крови повысился в 3,7 раз по сравнению с данными контрольной группы. А при сочетанной инфекции уровень $IL-1\beta$ был еще выше по сравнению с данными практически здоровых детей ($P < 0,001$).

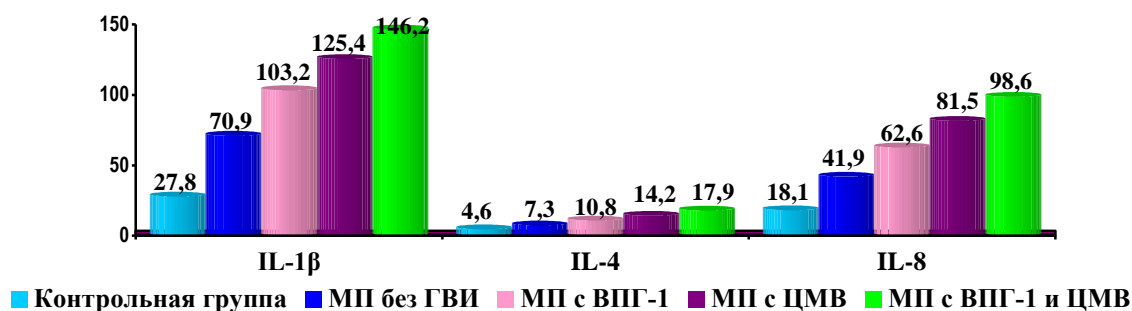


Рис. 1. Уровень цитокинов у больных МП, ассоциированной с ГВИ, (M \pm m)

Сравнительный анализ показал, что присоединение ЦМВ инфекции повышает уровень IL-1 β в 1,8 раз, при МП с ВПГ-1 и ЦМВ в 2,1 раз по сравнению с данными детей МП без ГВИ ($P < 0,001$). Уровень IL-4 у детей, больных МП без ГВИ был выше контроля в 1,6 раза, при МП с ВПГ-1 в 2,3 раза, при МП с ЦМВ в 3,1 раза и МП с ВПГ-1 и ЦМВ в 3,9 раза выше контрольных значений.

При сравнении МП без ГВИ с остальными группами также отмечалась существенная разница цитокинового статуса, более выраженные изменения наблюдались у больных с МП с ВПГ-1 и ЦМВ. У больных МП с ЦМВ, МП с ВПГ-1 и ЦМВ уровень IL-4 был еще выше по сравнению с данными практически здоровых детей ($P < 0,001$).

Сравнительный анализ показал, что присоединение ЦМВ повышает уровень IL-4 в 1,9 раза и при МП с ВПГ-1 и ЦМВ в 2,5 раза по сравнению с данными детей МП без ГВИ ($P < 0,01 - < 0,001$). При МП уровень IL-8 в 2,3 раза выше показателей контрольной группы ($P < 0,01$). При присоединении ВПГ-1 уровень IL-8 увеличился в 3,5 раза, при ассоциации с ЦМВ - в 4,5 раза и при микст - в 5,4 раза по сравнению с детьми контрольной группы ($P < 0,01 - < 0,001$). Также отмечено достоверное повышение уровня IL-8 у больных МП с ВПГ-1, МП с ЦМВ, МП с ВПГ-1 и ЦМВ по сравнению с МП без ГВИ (P от $< 0,05$ до $< 0,001$). Избыточный синтез ИЛ-8 свидетельствовал о нарушении регуляторной функции иммунной системы.

Изучение уровня IFN γ больных МП, ассоциированной с ГВИ до лечения выявило глубокий дефицит в его содержании (рис. 2). Так, уровень сывороточного IFN γ при МП с ВПГ-1 ($P < 0,01$), МП с микст - в 1,2-1,5-1,9-2,4 раза ниже значений практически здоровых детей ($P < 0,001$). Также отмечено достоверное снижение уровня IFN γ у больных МП с микст-инфекцией по сравнению с МП без ГВИ ($P < 0,05 - < 0,001$).

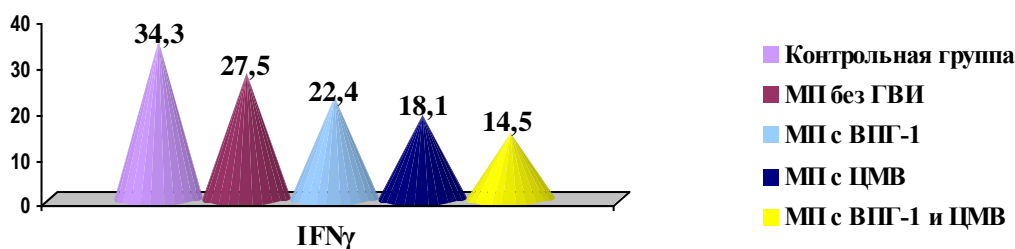


Рис. 2. Уровень IFN γ у больных МП, ассоциированной с ГВИ, (M \pm m)

При анализе содержания TNF α у больных МП с ВПГ-1 до лечения выявлено его увеличение по сравнению с данными практически здоровых детей ($P < 0,01$) и по отношению к группе сравнения показатель повысился в 1,4 раза ($P < 0,05$). А при сочетании МП с ЦМВ, МП с ВПГ-1 и ЦМВ уровень TNF α был еще выше по сравнению с данными практически здоровых детей ($P < 0,001$).

Таким образом, микоплазменная пневмония, ассоциированная с герпесвирусной инфекцией у детей, характеризуется комплексом клинических проявлений, значимым увеличением продукции окиси азота, повышением активности показателей перекисного окисления липидов на фоне продолжающегося снижения содержания антиоксидантов. Определяются выраженные изменения в иммунном статусе, которые проявляются нарушением продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Сложность патогенеза, каскадность патологических процессов, многообразие механизмов реализации, а также глубина изученных клинических, биохимических и иммунологических данных указывают на необходимость включения в терапию препаратов с иммунокорригирующими и противовирусными эффектами у детей с микоплазменной пневмонией, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией.

В четвертой главе «**Оценка эффективности методов лечения больных микоплазменной пневмонией, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией**» диссертации проанализировано влияние дифференцированного лечения на клинико-лабораторные показатели больных МП, ассоциированной с ГВИ. Сравнительный анализ результатов показал, преимущество комплексного лечения, включающего глицирон в состав традиционной терапии (II группа).

В биохимических исследованиях у детей II группы при МП с ВПГ-1 достоверно снижается уровень оксида азота до $11,29 \pm 0,35$ мкмоль/л. Исследование перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сыворотке крови у детей II группы показало достоверное снижение уровня МДА по сравнению с данными I группы ($P < 0,05$). После лечения уровень МДА продолжал оставаться повышенным в 1,6 раза по сравнению со значениями практически здоровых детей, и был в 1,2 раза ниже по сравнению с показателями детей I группы. Динамика уровня СОД и Каталазы при МП с ВПГ-1 у детей II группы указывала на достоверное повышение по сравнению с показателями I группы ($P < 0,05$).

У детей II группы под влиянием комплексной терапии содержание относительного числа CD3⁺- и CD4⁺ - лимфоцитов достоверно повышалось по сравнению с показателями I группы ($P < 0,05$). Уровень абсолютного значения CD3⁺- и CD4⁺ - лимфоцитов достоверно повышен в 1,1 раза по сравнению с данными I группы ($P < 0,05$). Отмечалось снижение относительного числа CD8⁺-, CD16⁺-, CD20⁺- лимфоцитов по сравнению с показателями I группы ($P < 0,05$). ИРИ детей II группы приближался к нормативным показателям, в отличие от показателей I группы ($P < 0,01$) и после лечения выявлено увеличение по сравнению с показателями I группы ($P < 0,05$). Отмечалось повышение уровней IgG, IgA и снижение IgM по сравнению с показателями I группы ($P < 0,05$). Уровень CD95⁺ - лимфоцитов у детей II группы достоверно снизил-

ся по сравнению с показателями I группы ($P < 0,05$). Уровень абсолютного значения $CD95^+$ - лимфоцитов достоверно снизился в 1,2 раза по сравнению с данными I группы ($P < 0,05$). Уровень абсолютного значения $CD25^+$ - лимфоцитов повысился в 1,2 раза по сравнению с данными I группы и в 1,3 раза меньше по сравнению с практически здоровыми детьми. При анализе цитокинового статуса детей II группы показало, что уровень ИЛ-1 β был снижен в 1,2 раза по сравнению с данными I группы ($P < 0,05$) и в 2,8 раза больше по сравнению с практически здоровыми детьми. Содержание ИЛ-4 и ИЛ-8 достоверно снизился по сравнению с показателями I группы ($P < 0,05$), в 1,2 раза ниже по сравнению с данными I группы и в 1,7 и 2,6 раза больше по сравнению с практически здоровыми детьми. Уровень TNF α снизился в 1,2 раза по сравнению с данными I группы ($P < 0,05$). Под влиянием комплексного лечения с включением глицирона у детей II группы отмечено повышение IFN γ в 1,2 раза по сравнению с данными I группы ($P < 0,05$).

Результаты влияния дифференцированного лечения у больных МП с ЦМВ во II группе показало достоверное снижение уровня оксида азота до $12,6 \pm 0,46$ мкмоль/л по сравнению с данными I группы ($13,9 \pm 0,4$ мкмоль/л, $P < 0,05$). После лечения уровень МДА отличался от значений практически здоровых детей и был в 1,7 раза выше. Анализ динамики уровня СОД и каталазы у детей II группы показало достоверное повышение по сравнению с показателями I группы ($P < 0,05$). Анализ влияния дифференцированного лечения на показатели иммунного статуса у больных МП с ЦМВ выявил положительный эффект в исследуемых параметрах: отмечалось повышение относительного абсолютного числа $CD3^+$ - и $CD4^+$ - лимфоцитов, снижение $CD8^+$ -, $CD16^+$ - и $CD20^+$ - лимфоцитов по сравнению с показателями I группы ($P < 0,05$). ИРИ в группе больных, получивших глицирон, приближался к нормативным показателям ($P < 0,01$). У детей II группы после проведенного комплексного лечения ФАН увеличивался по сравнению с показателями I группы ($P < 0,05$). При изучении динамики иммуноглобулинов, выявлено достоверное повышение уровня IgG, IgA и снижение IgM по сравнению с показателями I группы. Анализ динамики уровня $CD95^+$ - лимфоцитов выявил достоверное снижение по сравнению с показателями I группы ($P < 0,05$). У больных МП с ЦМВ во II группе содержание $CD25^+$ - лимфоцитов достоверно повысилось по сравнению с показателями I группы ($P < 0,05$). Анализ влияния комплексного лечения на показатели цитокинового статуса у больных МП с ЦМВ выявил положительный эффект в исследуемых параметрах. Во II группе уровень ИЛ-1 β был снижен в 1,2 раза по сравнению с данными I группы ($P < 0,05$) и в 3,4 раза больше по сравнению с практически здоровыми детьми. Уровень ИЛ-4 в результате комплексного лечения достоверно снизился по сравнению с показателями I группы ($P < 0,05$). Значение ИЛ-4 снизилось в 1,3 раза по сравнению с данными I группы и в 2,1 раза больше по сравнению с практически здоровыми детьми. У больных МП с ЦМВ во II группе уровень ИЛ-8 достоверно снизился по сравнению с показателями I группы ($P < 0,05$). Значение ИЛ-8 снизилось в 1,2 раза по сравнению с данными I группы и в 3,3

раза больше по сравнению с практически здоровыми детьми. Динамика уровня TNF α в группе детей, получавших глицирон, показал достоверное снижение показателей по сравнению с данными I группы (P<0,05).

Анализ влияния дифференцированного лечения на показатели биохимических данных у больных МП с ВПГ-1 и ЦМВ (III группа) выявил положительный эффект в исследуемых параметрах. Выявлено достоверное снижение уровня оксида азота по сравнению с данными I группы (P<0,01). При сравнении значений уровня МДА мы обнаружили следующие особенности: у детей III группы отмечалось достоверное снижение уровня МДА по сравнению с данными I группы (P<0,01). После дифференцированного лечения уровень МДА был в 2,2 раза выше и в 1,3 раза ниже по сравнению с показателями детей, получавших базисное лечение. Анализ динамики уровня СОД и Каталазы у детей III группы показало достоверное повышение по сравнению с показателями I группы (P<0,01).

Иммунный статус у больных МП с ВПГ-1 и ЦМВ после применения дифференцированного лечения показал положительную динамику в исследуемых параметрах. У детей III группы отмечалось повышение относительного числа CD3⁺- и CD4⁺- лимфоцитов по сравнению с показателями I группы (P<0,01). Уровень абсолютного значения CD3⁺- и CD4⁺- лимфоцитов повышен в 1,2 и 1,4 раза по сравнению с данными I группы (P<0,01). Динамика уровня CD8⁺, CD20⁺- и CD16⁺- лимфоцитов у детей III группы показала снижение показателей по сравнению с показателями I группы (P<0,01). При этом уровень абсолютного значения CD20⁺- лимфоцитов снизился в 1,3 раза (P<0,01), CD16⁺- лимфоцитов в 1,4 раза по сравнению с данными I группы (P<0,01). Анализ динамики ИРИ после проведенного комплексного лечения показал их повышение в отличие от показателей в I группы (P<0,01). При изучении уровней иммуноглобулинов выявлено положительная динамика показателей IgG, IgA и IgM по сравнению с показателями I группы. Уровень значения CD95⁺- лимфоцитов снизился в 1,2 раза по сравнению с данными I группы (P<0,01). У больных МП с ВПГ-1 в III группе содержание CD25⁺-лимфоцитов достоверно повысилось по сравнению с показателями I группы (P<0,01). Анализ влияния дифференцированного лечения на показатели цитокинового статуса у больных МП с ВПГ-1 и ЦМВ выявил положительный эффект в исследуемых параметрах, результаты представлены на рисунке 3.

Как видно из рисунка, содержание сывороточного ИЛ-1 β после лечения снизилось у больных обеих групп, составляя в среднем 128,4 \pm 7,9 пг/мл и 89,6 \pm 6,4 пг/мл по сравнению с показателями до лечения (P>0,05 и P<0,01).

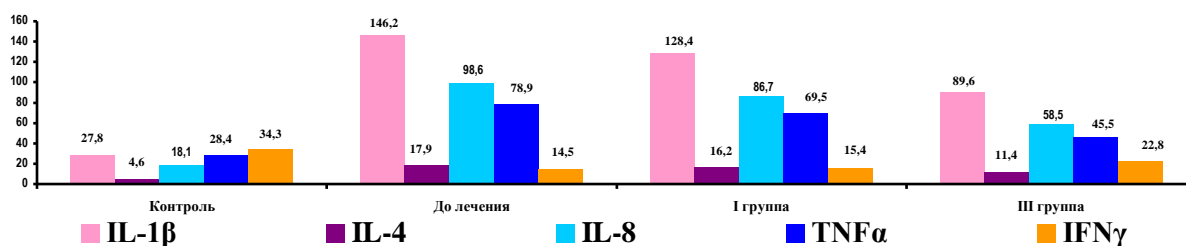


Рис. 3. Динамика уровней цитокинов у больных МП с ВПГ-1 и ЦМВ, (M \pm m)

В III группе уровень ИЛ-1 β был снижен в 1,4 раза по сравнению с данными I группы ($P<0,01$) и в 3,2 раза больше по сравнению с практически здоровыми детьми. Уровень сывороточного ИЛ-4 у детей III группы достоверно снизился (в 1,4 раза) до $11,4\pm 0,6$ пг/мл по сравнению с показателями I группы ($P<0,01$) и в 2,5 раза больше по сравнению с практически здоровыми детьми.

У детей III группы уровень сывороточного ИЛ-8 достоверно снизился до $58,5\pm 2,7$ пг/мл (в 1,5 раза) по сравнению с показателями I группы ($P<0,01$) и в 3,2 раза больше по сравнению с практически здоровыми детьми. Анализ динамики уровня сывороточного TNF α у детей III группы показал достоверное снижение показателей до $45,5\pm 1,9$ пг/мл (в 1,5 раза) по сравнению с данными I группы ($P<0,01$) и в 1,6 раза больше по сравнению с практически здоровыми детьми. У детей III группы отмечено повышение содержания сывороточного IFN γ в 1,5 раза по сравнению с данными I группы ($P<0,01$).

Таким образом, направленная дифференцированная этиопатогенетическая терапия больных МП, ассоциированной с ГВИ, способствует клиническому улучшению состояния, нормализации биохимических и иммунологических показателей, позволяющих достигнуть длительной ремиссии с уменьшением частоты повторных заболеваний.

Катамнестическое наблюдение в течение 12 месяцев за детьми всех групп показало достаточно высокую эффективность дифференцированных схем лечения больных МП, ассоциированной с ГВИ. При изучении динамики данных ИФА на наличие специфических IgG антител у больных II группы МП с ВПГ-1 через 6 и 12 мес. показало существенное снижение титра антител IgG к *Mycoplasma pneumoniae* в 7,5 и 9,1 раза, *Herpes simplex* в 6,5 и 10,2 раза по сравнению с показателями I группы. У больных II группы МП с ЦМВ показало снижение титра антител IgG к *Mycoplasma pneumoniae* в 2,6 и 7,1 раза, *Cytomegalovirus* в 2,5 и 7,0 раза по сравнению с показателями I группы. У больных III группы МП с ВПГ-1 и ЦМВ показало снижение титра антител IgG к *Mycoplasma pneumoniae* в 2,2 и 3,4 раза, *Herpes simplex* в 1,8 и 2,7 раза, *Cytomegalovirus* в 2,1 и 2,5 раза по сравнению с показателями I группы. При использовании предложенных дифференцированных схем терапии наблюдалось уменьшение частоты повторных заболеваний бронхолегочной системы, характеризующие эффективность лечения. Иммунологические исследования через 6 и 12 месяцев показали эффективность предложенного дифференцированного лечения. У детей II и III групп наблюдалась достоверная динамика со стороны показателей клеточного и гуморального иммунитета. Также отмечается положительная динамика цитокинового статуса. Нормализации показателей цитокинового статуса (через 12 месяцев) свидетельствует о правильном подходе к проводимой терапии.

Подводя итог, можно заключить, что при проведении дифференцированного лечения больных МП, ассоциированной с ГВИ, спустя 6 и 12 месяцев после выписки из стационара, приводило к снижению частоты ОРВИ и их осложнений, частоты повторных заболеваний, стабилизации биохимических, иммунологических показателей и цитокинового статуса за счет иммуномодулирующего и противови-

русного эффекта использованных препаратов, что позволяет достигнуть длительной ремиссии и оптимизировать лечебно-профилактические мероприятия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У детей раннего возраста с внебольничной пневмонией частота *M. pneumoniae* составила 11,0%. Методами серологических исследований в 26,1% случаев выявлены ВПГ-1, в 27,3% - ЦМВ, в 30,2% - сочетание ВПГ-1 и ЦМВ. Характерными клиническими особенностями течения микоплазменной пневмонии, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией (ВПГ-1 и ЦМВ), являются: выраженная интоксикация (66,2%), длительная лихорадка (63,7%), сухой приступообразный кашель (82,4%), лимфаденопатия (78,4%), перинатальное поражение ЦНС (95,9%) и белково-энергетическая недостаточность (63,5%).

2. У больных микоплазменной пневмонией, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией, установлен дисбаланс в NO-системе, сопровождающийся увеличением NO₂(NO₃). Выраженные изменения наблюдались у больных МП с ВПГ-1 и ЦМВ, которые характеризуют активность и распространенность воспалительного процесса. Выявлено повышение уровня МДА, снижение уровней СОД и каталазы, наиболее выраженные у больных МП с ВПГ-1 и ЦМВ, что свидетельствует о существенном снижении антиоксидантных свойств крови на фоне преобладания прооксидантных потенциалов.

3. Микоплазменная пневмония, ассоциированная с герпесвирусной инфекцией у детей раннего возраста, сопровождается более глубокими изменениями в иммунном статусе, проявляющиеся снижением количества CD3⁺, CD4⁺ - лимфоцитов, ФАН, повышением CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺ - лимфоцитов, активацией клеточного апоптоза (CD95⁺), супрессией пролиферативных лимфоцитов (CD25⁺) и изменениями IgA, M, G. Выявлен дисбаланс цитокинового статуса, выражающийся повышением уровней IL-1β, IL-8, IL-4, TNFα, снижением концентрации IFNγ, что способствует длительной активной персистенции вирусной инфекции.

4. Разработаны и предложены в практику здравоохранения схемы дифференцированной терапии микоплазменной пневмонии, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией у детей раннего возраста, с включением противовирусных, антиоксидантных и иммунокорректирующих препаратов, оказывающих положительное влияние на клиническое течение заболевания, нормализацию биохимических (предотвращая гиперпродукцию оксида азота, ПОЛ и АОС) и иммунологических показателей, позволяющих повысить эффективность лечения и уменьшить частоту повторных случаев заболевания.

5. Оценена эффективность дифференцированной этиопатогенетической терапии при микоплазменной пневмонии, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией у детей раннего возраста, выразившаяся достижением длительной ремиссии, улучшением исходов заболевания и утверждена катамнестическими наблюдениями.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.27.06.2017.Tib.29.01 ON AWARD OF
SCIENTIFIC DEGREES AT TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL
INSTITUTE**

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

TADJIKHANOVA DONO PULATOVNA

**OPTIMIZATION OF TREATMENT OF
MYCOPLASMA PNEUMONIA ASSOCIATED WITH
HERPESVIRUS INFECTION IN CHILDREN**

14.00.09 — Pediatrics

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

TASHKENT – 2018

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) on medical sciences was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2017.1.PhD/Tib56.

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

The abstract of the dissertation was posted in two (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at (www.tashpmi.uz) and on the website of “ZiyoNet” information-educational portal at (www.ziyo.net).

Scientific chief:	Shamsiev Furkat Muxitdinovich Doctor of Medicine, Professor
Official opponents:	Shamsiev Fazlitdin Sayfutdinovich Doctor of Medicine, Professor Kamalov Zaynitdin Sayfutdinovich Doctor of Medicine, Professor
Leading organization:	Samarkand State Medical Institute

The defence of the dissertation will be held on “___” _____ 2018, at ___ at the meeting of the Scientific Council DSc.27.06.2017.Tib.29.01 at Tashkent Pediatric Medical Institute (Address: 223 Bogishamol str., Yunusabad district, 100140 Tashkent. Tel./Fax (+99871) 262-33-14), e-mail: mail@tashpmi.uz).

The dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent Pediatric Medical Institute (registered under No.____). Address: 223 Bogishamol str., Yunusabad district, 100140 Tashkent. Tel./Fax (+99871) 262-33-14.

The abstract of dissertation was distributed on “___” _____ 2018.
(Registry record No. ____ dated “___” _____ 2018.)

A.V. Alimov

Chairman of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

E. A. Shamansurova

Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

D. I. Akhmedova

Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the research is to study the features of Mycoplasma pneumonia associated with herpesvirus infection in young children for the optimization of the treatment.

The tasks of the research are:

establishing the frequency of occurrence and features of the clinical course of Mycoplasma pneumonia associated with herpesvirus infection in young children;

revealing the infection of Mycoplasma pneumonia, and its association with herpesvirus infection in young children with community-acquired pneumonia;

assessing the importance of indicators of nitric oxide, lipid peroxidation and serum antioxidant system in Mycoplasma pneumonia associated with herpesvirus infection in young children;

determining the indicators of immunity and their relationship in Mycoplasma pneumonia associated with herpesvirus infection in young children;

developing optimal schemes for diagnosis and treatment of Mycoplasma pneumonia associated with herpesvirus infection in young children;

assessing the effectiveness of differentiated treatment of Mycoplasma pneumonia associated with herpesvirus infection in young children through follow-up studies.

The object of the research were 205 children suffering from Mycoplasma pneumonia associated with herpesvirus infection, 40 children suffering from Mycoplasma pneumonia without herpesvirus infection and 24 completely healthy children.

Scientific novelty of the research consists of the following:

For the first time, data have been obtained on the frequency of Mycoplasma pneumonia associated with cytomegalovirus and herpes simplex virus type I in young children with community-acquired pneumonia, and their clinical and laboratory features have been revealed;

The parameters of nitric oxide, prooxidant and antioxidant systems in patients with Mycoplasma pneumonia associated with herpesvirus infection has been determined;

The features of cytokine and interferon status of patients with Mycoplasma pneumonia associated with herpesvirus infection have been revealed and their interrelation has been determined;

For the first time, pathogenetically substantiated optimal therapy regimens have been developed for patients with Mycoplasma pneumonia associated with herpesvirus infection, and their effectiveness have been improved.

Implementation of the research results. On the basis of the obtained scientific results on the optimization of treatment of children with Mycoplasma pneumonia associated with herpesvirus infection:

methodological recommendations “Modern approaches to the therapy of children with Mycoplasma pneumonia associated with herpesvirus infection” have

been approved (Conclusion No.8m/179 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan of 22 November 2011). These methodological recommendations contribute to the clinical improvement of the condition and the normalization of biochemical and immunological parameters, as well as allow achieving a long-term remission and improvement of the outcomes of the disease;

methodological recommendations “Methods of optimization of the therapy of children with Mycoplasma pneumonia associated with herpesvirus infection” have been approved (Conclusion No.8p-r/180 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan of 16 November 2016). The introduction of methodological recommendations provides for the effectiveness of treatment measures and reduce the incidence of repeated cases of the disease;

The results of the scientific researches on differentiated therapy of Mycoplasma pneumonia associated with herpesvirus infection in young children, including antiviral, antioxidant and immunocorrecting drugs, have been introduced into practical health care, in particular, in the regional multi-field children’s medical centers of Jizzakh, Samarkand and Syrdarya regions (Conclusion No.8n-z/38 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan of 28 March 2018). The results of the introduction with the use of new methods of diagnosis and treatment of Mycoplasma pneumonia associated with herpesviral infection in children allowed to reduce inpatient treatment for 2 days and contributed to prolong the remission by 2.4 times.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation was presented on 118 pages consisting of an introduction, four chapters, a conclusion, practical recommendations and a list of references.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; Part I)

1. Таджиханова Д. П. Значение уровня провоспалительных цитокинов в оценке активности воспалительного процесса у детей с пневмонией //Патология. - 2009. - №4. - С. 57-59 (14.00.00., № 13).

2. Шамсиев Ф. М., Мирсалихова Н. Х., Таджиханова Д. П. Клинико-иммунологическая характеристика детей с респираторным микоплазмозом //Физиология и патология иммунной системы. Иммунофармакогеномика. Москва, 2009. - №11. - С. 26-31 (14.00.00., № 146).

3. Шамсиев Ф. М., Таджиханова Д. П., Мирсалихова Н. Х., Сагатова М. К., Мухамедов Ф. Н. Иммунологический статус у детей с микоплазменной пневмонией //Научно-практический журнал дерматовенерологии и эстетической медицины. - 2010. - №3. - С. 74-76 (14.00.00., № 1).

4. Шамсиев Ф. М., Сагатова М. К., Мирсалихова Н. Х., Таджиханова Д. П., Алимова К. И. Иммунокорригирующая терапия у детей при бронхолегочной патологии с герпесвирусной инфекцией //Журнал Теоретической и клинической медицины. - 2010. - №5. - С. 68-70 (14.00.00., № 3).

5. Шамсиев Ф.М. Таджиханова Д. П. Пути коррекции микоплазменной пневмонии, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией у детей //Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2010. - №3. - С. 56-58 (14.00.00., № 3).

6. Таджиханова Д. П. Частота встречаемости и особенности течения микоплазменной инфекций у детей с бронхолегочной патологией //Физиология и патология иммунной системы. Иммунофармакогеномика. Москва, 2010. - №9. - С. 14-18 (14.00.00., № 146).

7. Таджиханова Д. П. Эффективность комплексной терапии у детей с микоплазменной пневмонией, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией //Журнал Цитокины и воспаление. Санкт-Петербург, 2010. – Том 9, №4. - С. 41-46 (14.00.00., № 164).

8. Мирсалихова Н. Х., Шамсиев Ф. М., Сагатова М. К. Таджиханова Д.П. Совершенствование лечения микоплазменной пневмонии, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией у детей //Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2011. - №4. - С. 37-39 (14.00.00., № 3).

9. Таджиханова Д. П. Основные параметры иммунного статуса у детей с острой пневмонией, ассоциированной с герпесвирусной и микоплазменной инфекциями //Инфекция, иммунитет и фармакология. - 2011. - №8. - С. 157-160 (14.00.00., № 15).

10. Шамсиев Ф. М., Таджиханова Д. П. Основные параметры иммунного статуса у детей с микоплазменной пневмонией, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией //Педиатрия. – Ташкент, 2012. - № 3-4. - С. 160-162 (14.00.00., № 16).

11. Таджиханова Д. П. Коррекция состояния иммунитета при микоплазменной пневмонии, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией у детей //Инфекция иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2013. - С. 111-113 (14.00.00., № 15).

12. Таджиханова Д. П. Патогенетические подходы в терапии детей с микоплазменной пневмонией, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией //Педиатрия. - Ташкент. - 2013. -№ 3-4. - С. 37-41 (14.00.00., № 16).

13. Шамсиев Ф. М., Умарназарова З. Е., Таджиханова Д. П. Роль оксида азота в патогенезе микоплазменной пневмонии, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией у детей раннего возраста // Педиатрия. - 2014. - №3-4. - С. 255-258 (14.00.00., № 16).

14. Таджиханова Д. П. Взаимосвязь уровня оксида азота и провоспалительных цитокинов у детей с микоплазменной пневмонией //Журнал теоретической и клинической медицины. - 2014. - №3. - С. 194-196 (14.00.00; 3).

15. Таджиханова Д. П. Особенности изменений перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у детей микоплазменной пневмонией, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией //Педиатрия. - 2015. - №3. - С. 186-188 (14.00.00., № 16).

16. Таджиханова Д. П. Особенности клинического течения микоплазменной пневмонии, ассоциированной с микст-инфекцией, у детей //Журнал теоретической и клинической медицины. - 2015. - №4. - С. 196-198 (14.00.00., № 3).

17. Шамсиев Ф. М., Умарназарова З. Е., Таджиханова Д. П. Эффективность применения глицерона при микоплазменной пневмонии с герпесвирусной инфекцией у детей раннего возраста //Журнал теоретической и клинической медицины. - 2015. - №4. - С. 263-264 (14.00.00., № 3).

18. Таджиханова Д. П. Нарушение окислительного метаболизма при микоплазменной пневмонии у детей //Журнал теоретической и клинической медицины. - 2016. - №3. - С. 120-122 (14.00.00., № 3).

19. Таджиханова Д. П. Компенсаторные реакции антиоксидантной системы у детей с микоплазменной пневмонией в сочетании с герпесвирусной инфекцией в процессе лечения //Вестник Ташкентской Медицинской Академии. - 2016. - №2. - С. 88-90 (14.00.00., № 13).

20. Таджиханова Д. П. Дифференцированная терапия микоплазменной пневмонии у детей с микст – инфекцией //Медицинские новости. - 2016. - №7. - С. 71-73 (14.00.00., № 82).

21. Tadjixanova D. P. Peculiarities of the changes of the values of nitric oxide system in children with Mycoplasma pneumonia associated with Herpes viral in-

fection //European science review. – Austria, 2015. - №7-8. - С.105-107 (14.00.00., № 19).

22. Tadjixanova D. P. Indicators nitroxide ergic system at mycoplasma pneumonia in combination with her pes infection in children with immunotherapy//European science review. – Austria, 2016. - № 1-2. - P.103-105 (14.00.99., № 19).

23. Таджиханова Д. П. Роль окислительного стресса в затяжном течении микоплазменной пневмонии, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией у детей //Педиатрия.-2016.-№4.-С.116-118 (14.00.00., № 16).

24. Таджиханова Д. П., Шамсиев Ф. М., Мирсалихова Н. Х. Комплексный анализ иммуноцитокинового статуса микоплазменной пневмонии, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией у детей //Педиатрия. - 2017.-№4.- С. 83-86 (14.00.00., № 16).

II бўлим (II часть; Part II)

25. Умарназарова З.Е., Таджиханова Д.П. Комплексная терапия детей с герпесвирусной инфекцией при микоплазменной пневмонии //Российский иммунологический журнал. - 2013. - Том 7. - №2-3. - С.285.

26. Шамсиев Ф. М., Таджиханова Д. П. Особенности иммунного статуса микоплазменной пневмонии у детей, ассоциированной с микст – инфекцией //Материалы Республиканской научно-практической конференции «Достижения, проблемы охраны здоровья детей и подростков»: Сб. статей. - Ташкент, 2010. - С.149-153.

27. Шамсиев Ф.М., Мирсалихова Н.Х., Сагатова М.К., Таджиханова Д.П. Новый подход в лечении детей, больных острой пневмонией, ассоциированной герпесвирусной инфекцией //Сборник статей «Медико-организационные аспекты оказания помощи детям и подросткам» Материалы Республиканской научно-практической конференции 23 марта. - 2011. - С. 99-101.

28. Таджиханова Д. П. Изменение биохимических показателей при микоплазменной пневмонии в сочетании с герпесвирусной инфекцией у детей //Международная мультидисциплинарная конференция «Актуальные проблемы науки XXI века» Сб. статей.- Москва, 19 сентябрь, 2015.- С. 97-102.

29. Шамсиев Ф. М., Таджиханова Д. П., Мирсалихова Н. Х., Сагатова М. К. Иммунологическая реактивность у детей с микоплазменной пневмонией //Материалы Республиканской научно-практической конференции «Здоровая мать – здоровый ребенок. Новые подходы к восстановлению и укреплению здоровья детей», 29 июня 2009. - С. 37-38.

30. Таджиханова Д. П. Диагностическое значение определения цитокинов у детей с пневмониями, вызванных *m.pneumoniae* //Материалы Республиканской научно-практической конференции «Здоровая мать – здоровый

ребенок. Новые подходы к восстановлению и укреплению здоровья детей». 29 июня 2009. - С. 54-55.

31. Шамсиев Ф. М., Мирсалихова Н. Х., Таджиханова Д. П. Клинико-иммунологические нарушения у детей при микоплазменной пневмонии //Материалы Республиканской научно практической конференции «Здоровая мать – здоровый ребенок. Новые подходы к восстановлению и укреплению здоровья детей». 29 июня 2009. - С. 62-64.

32. Таджиханова Д. П. Оценка состояния иммунной системы у детей с микоплазменной пневмонией //Сборник тезисов VI съезда педиатров Республики Узбекистан. - Ташкент, 5-6 ноябрь, 2009. - С. 415.

33. Шамсиев Ф. М., Таджиханова Д. П. Клинико-иммунологическая характеристика детей с микотической пневмонией в сочетании с герпесвирусной инфекцией // Сборник тезисов VI съезда педиатров Республики Узбекистан. - Ташкент, 5-6 ноябрь, 2009. - С. 508.

34. Шамсиев Ф. М., Мирсалихова Н. Х., Таджиханова Д. П., Сагатова М. К. Клинико-иммунологические особенности течения острой пневмонии у детей с микоплазменной инфекцией // V-Международная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы диагностики, лечения и профилактики инфекционных и паразитарных заболеваний». - Ташкент, 2009. - С. 146.

35. Шамсиев Ф. М., Сагатова М. К., Мирсалихова Н. Х., Таджиханова Д.П. Состояние иммунного ответа у детей при острой пневмонии с герпесвирусной инфекцией // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Достижения, проблемы и перспективы охраны здоровья детей и подростков». - 25 марта 2010. - С. 203-204.

36. Таджиханова Д. П., Шамсиев Ф. М. Особенности иммунного ответа при герпесвирусной инфекции у детей с микоплазменной пневмонией //Научно-практическая конференция «Клиническая иммунология и иммуногенетика междисциплинарных проблем» с международным участием, посвященная 25-летию института иммунологии АНРУз. - 11-12 октября, 2010. - С.105.

37. Шамсиев Ф. М., Таджиханова Д. П., Мирсалихова Н. Х., Сагатова М.К. Динамика субпопуляционного состава лимфоцитов у детей с микоплазменной пневмонией, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией под влиянием корригирующей терапии //Научно-практическая конференция «Клинической иммунологической иммуногенетики междисциплинарных проблем» с международным участием, посвященная 25-летию института иммунологии АНРУз. 11-12 октября, 2010.- С.-129-130.

38. Шамсиев Ф. М., Таджиханова Д. П., Мирсалихова Н. Х., Сагатова М. К. Complex assessment of the immune status in children with mycoplasmal pneumonia associated with mixed infection // Abstract book. The tenth Turkish world congress of pediatrics. Astana, Kazakhstan, September - 2010. - С. 245-246.

39. Таджиханова Д. П., Шамсиев Ф. М. PP-098-10 Features of the immune response in herpetic infection in children with mycotic pneumonia // 14th International Congress of Immunology Kobe, Japan. - 2010. - Day3(3/5) Wednesday, August 25. - С. 177.

40. Мирсалихова Н. Х., Шамсиев Ф. М., Сагатова М. К., Таджиханова Д. П. Оптимизация лечебной тактики детей, с острой пневмонией ассоциированной микст-инфекцией // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Медико-организационные аспекты оказания помощи детям и подросткам» 23 марта. - 2011. - С. 199.

41. Мирсалихова Н. Х., Шамсиев Ф. М., Сагатова М. К., Таджиханова Д. П. Анализ частоты встречаемости и обращаемости детей с микст-инфекциями // Научно-практическая конференция «Новые технологии в диагностике и лечении инфекционных заболеваний». – Ташкент, 2011. - С. 94-95.

42. Шамсиев Ф.М., Мухамедов У.Б., Мирсалихова Н.Х., Сагатова М.К., Таджиханова Д. П. Значение иммунного статуса в развитии микоплазменной пневмонии, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины»: Сб. тезисов. - Андижан, 2012. - С.471.

43. Шамсиев Ф. М., Таджиханова Д. П. Тактика лечения микоплазменной пневмонии, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией у детей раннего возраста // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Состояние и перспективы развития специализированной помощи детям в Республике Узбекистан»: Сб. тезисов. - Ташкент, 2012. - С. 141-143.

44. Шамсиев Ф. М., Таджиханова Д. П. Состояние иммунного ответа у детей при микоплазменной пневмонии в сочетании с герпесвирусной инфекцией // Республиканской научно-практической конференции «Достижения и перспективы педиатрии в Республике Узбекистан», Ташкент.- 2012.-С.112.

45. Таджиханова Д. П., Мухамедов Ф. Н. Комплексный подход к лечению детей, больных микоплазменной пневмонией, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией // Научно-практическая конференция, посвященная 50-летию кафедры «Инфекционные болезни детского возраста» ТашИУВ «Инновационные и интеграционные процессы при изучении инфекционных и паразитарных болезней», Сб. тезисов.- Ташкент, 2013. - С.89-90.

46. Таджиханова Д. П., Алиева Н. Р. Оценка эффективности лечения микоплазменной пневмонии у детей // Научно-практическая конференция, посвященная 50-летию кафедры «Инфекционные болезни детского возраста» ТашИУВ «Инновационные и интеграционные процессы при изучении инфекционных и паразитарных болезней», Сб. тезисов.- Ташкент, 2013.-С.14.

47. Шамсиев Ф.М., Таджиханова Д.П. Особенности течения атипичной пневмонии у детей, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией на фоне вторичных иммунодефицитных состояний // Научно-практическая конференция, посвященная 50-летию кафедры «Инфекционные болезни детского воз-

раста» ТашИУВ «Инновационные и интеграционные процессы при изучении инфекционных и паразитарных болезней», Сб. тезисов.- Ташкент, 2013.- С.116-117.

48. Умарназарова З. Е., Шамсиев Ф. М., Таджиханова Д. П. Клинико-иммунологические аспекты микоплазменной пневмонии с микст-инфекцией //Актуальные проблемы педиатрии и детской хирургии «XIII Конгресс педиатров Тюркского мира и стран Евразии» Кыргызстан, 2013.-С.127-128.

49. Умарназарова З. Е., Таджиханова Д. П. Особенности иммунной системы детей с микоплазменной пневмонией //Республиканская научно-практическая конференция.- «Olima»: Сб. тезисов. – Ташкент.-2013.-С.213-214.

50. Умарназарова З.Е., Рахманова Д.С., Таджиханова Д.П. Эффективность антибиотиков при микоплазменной пневмонии // Республика илмий-амалий анжуман материаллари «Болалар саломатлигини муҳофаза қилиш муаммолари ва уларнинг келгусидаги ечимлари»: Сб тезисов.- Урганч, 2013.-С.33-34.

51. Шамсиев Ф. М., Умарназарова З. Е., Таджиханова Д. П. Изменения цитокинового спектра и оксид азота у детей при микоплазменной пневмонии, ассоциацией с герпесвирусной инфекцией у детей //Республиканской научно-практической конференции «Модернизация педиатрической службы – как основа повышения качества оказания медицинской помощи и улучшения здоровья детей», Ташкент.-2013.-С.110-112.

52. Шамсиев Ф. М., Умарназарова З. Е., Таджиханова Д. П. Иммунокорригирующая и противовирусная терапия персистирующей герпетической инфекции у детей раннего возраста // Республика илмий-амалий анжуман материаллари «Болалар саломатлигини муҳофаза қилиш муаммолари ва уларнинг келгусидаги ечимлари»: Сб тезисов.- Урганч, 2013.С.54-55.

53. Умарназарова З. Е., Таджиханова Д. П. Диагностика и лечение микоплазменной пневмонии в сочетании герпесвирусной инфекции у детей раннего возраста//Материалы Республиканской научно-практической конференции «Новое в эпидемиологии, диагностике и лечении инфекционных заболеваний»: Сб. тезисов. - Ташкент, 2013. - С.106-107.

54. Умарназарова З. Е., Шамсиев Ф. М., Таджиханова Д. П. Состояние цитокиновой системы у детей, больных микоплазменной пневмонией, ассоциированной с микст-инфекцией // Конгресс педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания», 9-10 октября, 2014. - С.144-145.

55. Шамсиев Ф. М., Умарназарова З. Е., Таджиханова Д. П. Клеточные и гуморальные параметры иммунной системы у детей при микоплазменной пневмонии в ассоциации с герпесвирусной инфекцией // Актуальные задачи санаторно-курортного оздоровления и медицинской реабилитации детей с респираторными заболеваниями. Международный семинар. – Ташкент, 11 октября, 2014. - С. 56-57.

56. Шамсиев Ф. М., Умарназарова З. Е., Таджиханова Д. П. Роль перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у детей с микоплазменной пневмонией, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией // Международная конференция «Достижения и перспективы специализированной медицинской помощи детям». - Ташкент, 2015. - С. 96.

57. Умарназарова З. Е., Таджиханова Д. П. Иммунокорректирующая терапия у детей с микоплазменной пневмонией, ассоциированной герпесвирусной инфекцией // Medical review. - Ваку, 2016. – Vol. 3. - P. 95.

58. Tadjixanova D., Akhmedova D. Immunodiagnosis of mycoplasma in children with herpes virus // International Congress of Pediatrics 2016 (ICP). The 28th Congress of the International Pediatric Association. Abstract – N. 2403. - P.643.

Автореферат «Til va adabiyot ta'limi» журналі тахририятида тахриридан
ўтказилди. (12.02.2018 йил).

Босишга рухсат этилди: 07.04.2018 йил
Бичими 60x45 ¹/₁₆, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табағи 5. Адади: 100. Буюртма: №41

100060, Тошкент, акад. Я.Фулумов кўчаси, 74

«TOPIMAGEMEDIA»
босмахонасида босилди.

