

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.30.08.2018.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ШОАЗИЗОВ НОДИР НИГМАТИЛЛАЕВИЧ

**ТЕЗ-ТЕЗ КАСАЛЛАНАДИГАН БОЛАЛАРДА СУРУНКАЛИ СИНУСИТ
РИВОЖЛАНИШИНИНГ ИММУНОЛОГИК МЕХАНИЗМЛАРИ ВА
ИММУНОКОРРЕКЦИЯНИ АСОСЛАШ**

**14.00.36 - Аллергология ва иммунология
14.00.04 – Оториноларингология**

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

ТОШКЕНТ – 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Contents of Dissertation Abstract of the Doctor of Philosophy (PhD)

Шоазизов Нодир Нигматиллаевич Тез-тез касалланадиган болаларда сурункали синусит ривожланишининг иммунологик механизмлари ва иммунокоррекцияни асослаш	3
Шоазизов Нодир Нигматиллаевич Иммунологические механизмы формирования Хронического синусита у часто болеющих детей и обоснование к иммунокоррекции.....	27
Shoazizov Nodir Nigmatillaevich Immunological mechanisms of the formation of chronic sinusitis in often ill children and justification to immunocorrection	51
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of published works.....	55

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.30.08.2018.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ШОАЗИЗОВ НОДИР НИГМАТИЛЛАЕВИЧ

**ТЕЗ-ТЕЗ КАСАЛЛАНАДИГАН БОЛАЛАРДА СУРУНКАЛИ СИНУСИТ
РИВОЖЛАНИШИНИНГ ИММУНОЛОГИК МЕХАНИЗМЛАРИ ВА
ИММУНОКОРРЕКЦИЯНИ АСОСЛАШ**

**14.00.36 - Аллергология ва иммунология
14.00.04 – Оториноларингология**

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

ТОШКЕНТ – 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.3.PhD/Tib299 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбарлар: **Мусаходжаева Дилорам Абдуллаевна**
биология фанлари доктори

Хасанов Саидакром Аскарлович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар: **Уразметова Манса Дмитриевна**
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Шамсиев Джахангир Фазлитдинович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот: **Тошкент врачлар малакасини ошириш институти**

Диссертация ҳимояси Иммунология ва инсон геномикаси институти ҳузуридаги DSc.30.08.2018.Tib.50.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2019 йил «_____» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100060, Тошкент шаҳри, Я.Ғуломов кўчаси, 74.Тел./факс (99871) 233-08-55, e-mail: immunologiya@qip.ru).

Диссертация билан Иммунология ва инсон геномикаси институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100060, Тошкент шаҳри, Я.Ғуломов кўчаси, 74. Тел./факс (99871) 233-08-55.

Диссертация автореферати 2019 йил «_____» _____ кунни тарқатилди.

(2019 йил _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Т.У.Арипова

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

З.С.Камалов

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

А.А.Исмаилова

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

Кириш (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Сўнгги йилларда тез-тез касалланувчи болаларда сурункали риносинусит касаллигини ташхислаш ва даволаш оториноларингологиянинг долзарб масалаларидан бири ҳисобланади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, «... бурун ва бурунни ёндош бўшлиқларининг яллиғланиш касалликлари ЛОР-патологиялари структурасида 17-25% ни ташкил этмоқда ва уларнинг тез-тез такрорланиш даражасининг ортиб бориш тенденцияси сақланмоқда»¹. «ЛОР касалликлари ичида ўткир ва сурункали синуситлар улуши 70% дан ортиқни ташкил этади, ҳамда касалликлар структурасида 1-ўринни эгаллайди. Тез-тез касалланувчи болаларда бу патологиянинг юқори даражаси кам касалланувчи болаларга нисбатан 3,5 мартаба кўпроқ бўлиб, касалликнинг авжи улар ҳаётининг дастлабки 5 йилига тўғри келмоқда»². Тез-тез касалланадиган болаларда сурункали синусит билан касалланишнинг юқорилиги ўз навбатида, уни эрта ташхислаш ва даволаш чора-тадбирларини ишлаб чиқишни тақозо этмоқда.

Жаҳонда болалардаги сурункали риносинуситни комплекс ташхислаш ва самарали даволашни такомиллаштиришга йўналтирилган тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Болаларда сурункали риносинуситларни консерватив даволаш, касалликнинг олдини олишга қаратилган профилактик тадбирлар механизмини яратиш, касаллик асоратларини камайтириш ва бартараф этувчи замонавий усулларни ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади. Бу борада, болаларда сурункали риносинуситлар учраши даражаси ва ривожланиши омилларини аниқлаш, бурун ва бурун ёндош бўшлиғи шиллиқ пардаси яллиғланишида ассоциацияланган бактериял ва вирусли инфекцияларни аниқлаш, анъанавий ва дифференцирланган иммунокоррекция даволаш усуллари самарадорлигини қиёсий баҳолаш, иммун тизимда кечадиган ўзгаришларни аниқлаш, болалар ҳаёти давомийлигини ва сифатини яхшиловчи турли профилактика чора-тадбирлар самарадорлигини ошириш, янги патогенетик асосланган даволаш ва ташхислаш усулларни ишлаб чиқиш илмий-тадқиқотларнинг устивор йўналиши бўлиб қолмоқда.

Мамлакатимиз аҳолисини ижтимоий ҳимоя қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш, жумладан болаларда сурункали риносинуситлар келиб чиқиш сабабларини аниқлаш, тўғри ва эрта ташхислаш, самарали даволаш орқали асоратларини камайтиришга қаратилган чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада Ўзбекистон Республикаси Президентининг «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сон Фармонида «...соғлом турмуш тарзини шакллантириш, юқумли бўлмаган касалликлар ва уларнинг хавф омилларига қарши курашиш ҳамда олдини олиш бўйича мақсадли

¹ ЖССТнинг маълумотлари 2014 йил

² Хасанов С.А. Новые взгляды к проблеме синуситов у детей. 2008.

дастурларни ишлаб чиқиш ва жорий этиш»³ вазифалари белгиланган. Бундан келиб чиққан ҳолда аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш, болаларда сурункали риносинуситларни ташхислаш ва даволашнинг турли усуллари такомиллаштириш, айниқса уларда кузатиладиган асоратларни камайтириш алоҳида аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ва 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Болаларда синусит муаммоси бўйича хорижий тадқиқотлар ҳам, мамлакатимизда ҳам кўплаб тадқиқотлар олиб борилган (Лазарев В.Н., Скрябин А.С. 2008, Богомилский М.Р. 2013, Хасанов С.А. 2014; Джабборова К., Шамсиев Ж.Ф. 2015). Кўплаб илмий ишлар янги туғилган чақалоқлар саломатлигининг ҳолатини ўрганиш бўйича олиб борилган, ТТКБ да ҳам, эпизодик касалланувчи болаларда ҳам эрта ёш ва пубертат ёшдаги болалар саломатлиги бўйича илмий ишлар олиб борилган. (Албинский В.Б, Баранов А.А, Пуртов И.И. 2013; Самсигина Г.А. 2009; Шайхова Х.Э. 2014).

Сурункали риносинуситлар ЛОР аъзолари касалликлари ичида юқори ўринни эгаллабгина қолмасдан, балки бундай беморлар поликлиника ва шифохона оториноларингологларининг асосий объекти ҳисобланади, бироқ ҳозирги вақтда риносинуситларнинг патогенетик механизмларини ва этиологиясини аниқлашда муваффақиятларга эришилганига ва тиббиётнинг даволаш ва профилактика бўйича сўнгги фан ва технологиялари ютуқларини амалиётга жорий этилганига қарамасдан, ушбу патологиянинг 1,5-2%га ўсишига мойиллик кузатилмоқда (Карпова Е.П., 2013).

Риносинуситларни тез-тез кайталаниши ва уни сурункали формага ўтиб қолиши, патогенетик асосларини аниқлаш, ташхислашни такомиллаштириш, профилактика даво чораларини ишлаб чиқиш долзарб муаммолардан биридир (G.E. Davis, et al., 2015). Янги технологияларни фойдаланган ҳолда, эндоскопия, компьютер томография ва магнит-резонанс томографияси, акустик

³ 2018 йил 7 декабрдаги «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги ПФ–5590-сон Фармони

ринометрия ва ринонометрия бурун ва бурун ёндош бўшлиқларни юкори такомиллашган структурага эга бўлган туркум деб хисоблайди. Дунёда олимларни иммун тизимидаги цитокинлар звеносига қизиқиши ортиши, тез-тез касалланадиган болаларда антибактериал даво чораларнинг самараси етарли эмаслиги, ҳамда уларни иммунокоррекциялаш лозимлиги билан боғлиқдир (Fokkens W. J., Lund V. J., Mullol J. et al. 2012; Lethbridge-Sejku et al., 2012). Бурун, бурун ёндош бўшлиқлардаги лимфоид тукумалари гемеостаз ва иммун тизими шаклланишида асосий аҳамиятга эга, сурункали риносинуситлар тизимга етарлича тазийқ кўрсатиб, нормал функционал холатини ёмонлаштиради. Сурункали риносинуситнинг патогенетик механизмларини аниқлаш дунёдаги илмий тадқиқотларни асосини ташкил қилиб, етарли ютуқларга эгадир. Иммун тизими фаолиятини бузилиши, шиллиқ қаватининг барьер функциясини йуқотилиши, эпителияни ўтказувчанлиги ошиб бориши, антибактериал омилларни ишлаб чиқарилишини кескин камайиши хар хил турдаги сурункали холатларга олиб келмоқда. Риносинусит касалликларини камайтириш ва уларни даволаш самарадорлигини ошириш муаммоси оториноларингология ва ринологиянинг энг долзарб муаммоси бўлиб қолмоқда.

Диссертация тадқиқотиининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №01980006703 «Қулоқ, томоқ ва бурун касалликларини ташхислаш, даволаш ва реабилитация қилишнинг самарадорлигини оширишнинг замонавий йўллариини излаб топиш» (2011-2017 йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади тез-тез касалланадиган болаларда сурункали синусит ривожланишининг иммунологик механизмларини аниқлаш ва иммунокоррекция усулини асослашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

мактабгача ёшдаги тез-тез касалланувчи болаларда бурун ва бурун ёндош бўшлиқлари сурункали яллиғланиш касалликлари учраш даражаси ва клиник кечиши хусусиятларини аниқлаш;

тез-тез касалланувчи болаларда сурункали риносинусит ривожланишининг иммунологик механизмида туғма ва орттирилган иммунитет кўрсаткичлари холатини аниқлаш;

мактабгача ёшдаги сурункали риносинуситли болаларни анъанавий ва дифференцирланган иммунокоррекция даволаш усуллари самарадорлигини қиёсий баҳолаш;

болаларда сурункали риносинуситни иммунташхислаш, иммунокоррегирлаш ва профилактика қилиш усулларини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида сурункали синусит ташхиси билан Тошкент педиатрия тиббиёт институти клиникаси ЛОР-бўлимида назоратда бўлган 180 нафар бемор ва 18 нафар соғлом болалар олинди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида болалар қони ва қон зардоби ҳамда бурун ажралма суюқлиги иммунологик тадқиқотлар учун олинди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, рентгенография, компьютер томография, иммунологик ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

тез-тез касалланувчи болалар сурункали риносинуситида CD3, CD4, IgA, IgM, IL-1 β , IFN γ ва фагоцитар фаоллик даражасининг ишонarli камайиши ҳамда CD8, CD16, CD20, IgG, IL-4 миқдорининг кескин ортиши билан кечувчи иммун тизимидаги номунособиблик бўлиши исботланган;

илк бор тез-тез касалланувчи болалар сурункали риносинусити бурун ажралмасида sIgA, IL-1 β , IFN γ камайиши ва IgE, IL-4 миқдорлари ортишига боғлиқ локал иммунитет фаолиятининг ўзгариши аниқланган;

кам касалланувчи болалар сурункали риносинусити иммунологик механизмида Т-лимфоцитлар миқдорининг пасайишига тўғри пропорционал равишда фагоцитар фаоллик ва гуморал иммунитет кўрсаткичларининг ортиши аниқланган;

илк бор кам касалланувчи болалар сурункали риносинусити бурун ажралмасида sIgA, IFN γ пасайиши билан IgE, IL-1 β , IL-4 миқдорларининг ортишига боғлиқ локал иммунитет ҳолатидаги турғунликни бузилиши аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

мактабгача ёшдаги тез-тез касалланувчи болалар бурун ёндош бўшлиқлари сурункали касалликларининг тез қайталаниши касаллик кечишини оғирлаштирувчи ва даволаш натижаларини пасайтирувчи омил эканлиги исботланган;

мактабгача ёшдаги сурункали риносинуситли болаларни дифференцирланган иммунокоррекция даволаш усулининг самарадорлиги баҳоланган;

сурункали риносинуситли болаларни клиник-иммунологик ташхислаш ва каксаллик рецидивларини профилактика қилиш усуллари ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган ёндошув 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 маълумотлар билан таққосланганлиги билан асосланган, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти тез-тез касалланадиган болаларда сурункали синусит ривожланишининг иммунологик механизмларини аниқлаш ва иммунокоррекция усулини ишлаб чиқиш республикада келажакда чуқур тадқиқотлар олиб боришга замин яратади. Сурункали риносинуситларда туғма ва ортирилган иммунитет кўрсаткичлари ўзгаришлари, ҳужайравий ва

гуморал тизим фаолияти, интерлейкинлар миқдоридаги номутаносибликлари яллиғланиш жараёнига хос ўзгариши касаллик патогенезининг янги жиҳатларини аниқлаш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти мактабгача ёшдаги тез-тез касалланувчи болалар бурун ёндош бўшлиқларининг сурункали касалликларининг тез қайталаниши касаллик кечишини оғирлаштирувчи ва даволаш натижаларини пасайтирувчи омил эканлиги, ишлаб чиқилган сурункали риносинуситли болаларни самарадор дифференцирланган иммунокоррекция даволаш, клиник-иммунологик ташхислаш ва касаллик рецидивларини профилактика қилиш усуллари касаллик ривожланишини олдини олиши ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Тез-тез касалланадиган болаларда сурункали синусит ривожланишининг иммунологик механизмларини аниқлаш ва иммунокоррекция усулини асослаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Мактабгача ёшдаги тез-тез ва кам касалланадиган болаларда сурункали риносинуситни ташхислашдаги цитокинларнинг миқдорини аниқлашнинг аҳамияти» номли услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 11 февралдаги 8н-д/29-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма сурункали риносинуситга чалинган болаларда иммунитетнинг цитокинлари бўғинидаги бузилишларни эрта аниқлаш ва ўз вақтида даволашнинг оптимал усуллари танлашга ва касалликнинг олдини олишга хизмат қилган;

тез-тез касалланадиган болаларда сурункали синусит ривожланишининг иммунологик механизмларини аниқлаш ва иммунокоррекция усулини самарадорлигини ошириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш тизимига, жумладан Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт маркази ва Бухоро вилоят болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 29 майдаги 8н-з/87-сон маълумотномаси). Жорий қилинган натижалар сурункали риносинусит билан касалланган болаларда ташхислаш ва янги иммунокоррегирловчи даволаш услубини қўллаш орқали болаларда касалликни қайталаниш даражасини камайтиришга, беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга ва уларни тиббий ёрдамга муурожаатларини камайтиришга имконият яратган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқотнинг натижалари 2 та халқаро ва 6 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 13 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 4 та мақола, жумладан 1 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва замон талабига жавоб бериши асослаб берилган, мақсад ва вазифалар, шунингдек тадқиқотнинг объекти ва предмети шакллантирилган, илмий тадқиқот ЎЗР фан ва технологияларининг илғор йўналишларига мувофиқлаштирилган, тадқиқотнинг илмий янгиликлари ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалий медицинага жорий қилиш бўйича нашр этилган илмий мақолалар ва диссертация тузилиши маълумотлар берилган.

Диссертациянинг **«Тез-тез касалланувчи болалар бурун ёндош бўшлиқлари яллиғланиш касалликлари: клиникаси, ташхиси ва даволаш»** деб номланган биринчи бобида (адабиётларни умумлаштирувчи қисқача маълумот) қисмида мактабгача ёшдаги болаларнинг саломатлиги ҳолати, уларда учрайдиган юқори нафас йўллари касалликлари тузилиши ҳақида замонавий тасаввурлар таҳлил қилинган.

Диссертациянинг **«Сурункали риносинуситли беморлар тавсифи ва қўлланилган тадқиқот усуллари»** деб номланган иккинчи бобида илмий изланишнинг клиник, инструментал ва иммунологик тадқиқот усуллари тавсифланган. Тадқиқот материали тавсифланган ва характерли белгилари кўрсатиб берилган.

Клиник материал сифатида 2007-20017 йиллар давомида ТошПМИ ЛОР-клиникасида даволаш учун ётқизилган 180 нафар мактабгача ёшдаги 4 дан 7 ёшгача бўлган болаларнинг текшириш ва даволаш ҳақидаги маълумотлари ташкил қилади. Кузатув ишлари динамикада бир йил давомида амалга оширилган. Болалар касалланишининг тезлигига қараб 2 гуруҳга бўлинади: 1-гуруҳ –кам касалланувчи болалар гуруҳи – 60 та бола (ККБ); (қиёслаш гуруҳи); 2-гуруҳ – тез-тез касалланувчи болалар гуруҳи – 120 бола (ТТКБ). (асосий гуруҳ).

Кўриқдан ўтказилган болаларда ижтимоий омиллар ўрганиб чиқилди (яшаш жойи, мактабгача таълим муассасасига қатнаши), ҳаётнинг биринчи йилида овқатланиши (табiiй, аралаш, сунъий), касалликка чалиниш ҳолатлари (тез-тез касалланиш, касалликнинг оғирлиги, ҳар бир касалликка қарши қабул қилинган антибиотиклар), бошдан кечирилган касалликлар (ўтқир респиратор инфекциялар – ЎРИ, ўтқир ичак инфекциялари – ЎКИ, гастроэнтерит, бронхопневмония, вирусли гепатит, анемия, бронхит).

Оториноларингологик текшируви Ото-, рино-, фаринг-, ларинго - скопияларни ўз ичига қамраб олади. Зарур ҳолатларда касал болаларни педиатр, невропотолог, нейрохирург ва бошқа мутахассислар маслаҳат-ташхис консультациясини бердилар. Нур ёрдамида текширув рентгенография

(79 та) ва компьютер томографияси (25 та) ўтказилди. Рентгенография классик услубда бурун-даҳан проекциясида амалга оширилди. КТ текширув Siemens 2.5T аппаратида стандарт услубда акциал ва фронтал текисликда, 5мм. ҳаликдаги кесимда, томограф бўйича 5 мм. контраст моддаларни томир ичига юбормаган ҳолда бажарилди. Бунда бурун ёндош бўшлиғининг суяк ва юмшоқ тўқимали структураси визуал текширувдан ўтказилди.

144 та касал болаларда иммунологик изланишлар олиб борилган бўлиб, булар ЎзР ФА Иммунология ва инсон геномика институтида ўтказилди.

Қон зардобдаги IgG, LgA, IgM даражасини Манчини усули билан аниқланди. Цитокинлар даражаси: IL-1 β , IFN γ , IL-4, sIgA ва IgE қон зардобда ва бурун бўшлиғи суюқликлари ИФА («Цитокин» НИИ ОЧБП, СПб). Маълумотлар IBM да статистика 6 дастури ёрдамида статистик қайта ишланди. Статистика бўйича фарқланиш $P < 0,05$ ни ташкил қилади.

Корригирлаш даволаш усуллари: анъанавий давога иммуномодуляторлар рибомунил ва ликопид препаратини кўшиш.

Диссертациянинг «**Бурун ёндош касалликлари билан оғриган мактабгача ёшдаги болалар клиник кўрсаткичларининг тавсифи**» деб номланган учинчи бобида касал болаларнинг диспансеризацияси ва клиник инструментал текширув тавсифи натижалари кўрсатилган. 2007-йил май, июн ойларида Тошкент шаҳрининг Мирзо Улуғбек туманидаги болалар боғчаларида болаларни диспансеризациядан ўтказилди. Диспансеризация ўтказиш учун қатор мутахассислар жалб қилинди (отоларинголог, окулист, хирург, ортопед, невропатолог, стоматолог, эндокринолог ва логопед). Бу мутахассислар Болалар консултация ва диагностика Марказидан таклиф этилди. Текширув ишлари 12 та боғчада олиб борилди. 4 ёшдан 7 ёшгача бўлган 1193 нафар бола маслаҳат-консултацияси берилди. Тор мутахассислар берган маълумотлар бўйича қуйидагилар аниқланди:

835 болада (69,9%) ЛОР-аъзолари патологияси учраши аниқланди, 42 болада (2,1%) кўзларида патология аниқланди, ортопедик касалликлари бор болалар 710(35,4%), асаб тизими патологияси бор болалар 111 (55%), оғиз бўшлиғида патологияси бор болалар 476 (23,7%), эндокрин тизими касалликлари бор болалар 93 (5,2%), хирургик касалликлари бор болалар 129 (6,4%) ни ташкил қилди. Логопедик муаммолар 15 (0,7%) ҳамда 184 болада (9%) соматик касалликлар кузатилди.

Касалликлар структурасида ЛОР-касалликлари 1-ўринни эгаллаши аниқланди, яъни сурункали риносинусит, сурункали тозиллит, танлай муртаклари гипертрофияси, фарингит, аденоидлар, бурун тўсиғининг қийшиқлиги. Диспансеризация натижаларини таҳлил қилиш шуни кўрсатадики, 1193 та тиббий текширувдан ўтган болаларда 2595 та касаллик аниқланди, яъни ҳар бир болага ўртача 2,5 нозологик бирлик тўғри келди. Баъзи бир ҳолларда 1 та болада 3-4 нозологик бирлик ЛОР-патология учраши аниқланди. Шундай қилиб, диспансеризация жараёнида текширувдан ўтган болаларда ЛОР-патологияси кўп учраши аниқланди.

ТошПМИ ЛОР-касалликлар клиникасига даволаш учун ётқизилган болалар клиник маълумотларни таҳлил қилиш шуни кўрсатадики, юқори нафас йўллари ўртасида сурункали риносинусит тез-тез учраши бўйича 1 ўринни эгаллаши маълум бўлди. Бурун тўсиғининг қийшқлиги 805 (96) – ТТКБ гуруҳида учрайди, ККБ да эса 68,3% (41) ҳолат аниқланди. Ўткир риносинусит билан 37 та бола оғриган (61,7%) – ККБ гуруҳида; 16 та бола (13,3%) – ТТКБ гуруҳида учради. Бурун халқум ва танглай муртаги гипертрофияси 68,3% (82) ҳолат асосий гуруҳ болалари ўртасида, ҳамда 38,5% (23) ҳолат қиёсий гуруҳ болалари ўртасида қайд қилинди. Танглай муртаги гипертрофияси 69% (57,5%) ТТКБ да, 21 (35%) ККБ да учради. Сурункали тозилит ва аллергик ринит 30 (25%) ва 9 (15%) ТТКБ да ҳамда 30 (25%) ва 8 (13,3%) ККБ да учраши аниқланди. Олинган натижалар шуни кўрсатадики, кам касалланувчи болаларда ҳам 168 та касаллик аниқланди, бир болага 2,8 ЛОР – патология тўғри келди, ТТКБ да эса бу кўрсаткич 3,7 ни ташкил этди.

180 та (100%) текширувдан ўтган болаларда йирингли синуситнинг аниқ клиник аломатларидан бурун ёндош бўшлиқлари прекциясини палпациясида оғриқлар сезилиши, бурундан нафас олишнинг қийинлашиши кузатилиши, риноскопик текширувида йирингли синусит белгиларидан бурун шиллик қаватининг шишиб ва қизариши, бурун йўллариининг торайиши, бурундан шиллик ёки йирингли-шиллик ажралмаларининг ажралиши, бурун ўрта йўлида кўринадиган характерли чизикча аниқланиши.

Сурункали йирингли синуситнинг куп учраши бурун тўсиғининг қийшқлиги сабаб бўлиб, ўз навбатгида бурун шиллик қаватининг шишиб кетишига, бурун йўлларида аэрация ҳолатини бузилишига олиб келади. Натижада бурун бўшлиғининг сезувчанлигига ошиб кетади, аллергик ҳолатини кучайтириб юборади. Доимий равишда бурундан суюқликнинг томоқнинг орқа қисмига оқиши бурун-халқум ва танглай муртагининг таъсирчанлиги ортишига, уларнинг ҳажми катталашиб кетишига сабаб бўлади.

Энг кўп шикоятлар: бош оғриғи, бурундан нафас олишнинг қийинлашуви, тана ҳароратининг ортиши, уйқунинг бузилиши, оғизни очиб ухлаши, оғиздан нохуш ҳид келиши. Бу шикоятлар интенсивлиги билан ўзаро фаркланади.

Асосий гуруҳдаги болаларнинг 91,3% ва қиёсий гуруҳининг 78,2% ни бурундан секреция суюқлигининг кўп оқиши билан боғлиқ. ТТКБ да суюқлик йирингли характерга эга – 49,4%, 11,1% га нисбатан, ККБ да шиллик 66,7%, йирингли характерига эга булгани тегишли равишда 32,8% нисбатни ташкил қилди.

Бурундан оқётган йирингли ажралмалар оғиздан нохуш (бадбўй ҳид келишига сабаб бўлади, асосий гуруҳдаги болаларда 93,2% ҳолатда қиёсий гуруҳга нисбатан 60,8% ($P > 0,01$), яъни 1,5 баробар юқорирок).

Сурункали заҳарланиш симптомларидан бири чарчоқ бўлиб, кўпроқ асосий гуруҳдаги болаларда қайд қилинади, ҳамда 82,6% ни ташкил этди, яъни 1,5 баробардан ортиқроқ ($P < 0,01$).

Синуситлар диагностикасининг асосини клиник кўриқдан ўтказиш ва рентген текширувидан олинган маълумотлар ташкил этади. ТТКБ нинг 120 тасидан (100%) 104 тасида (86,6%) сурункали йирингли риносинусит касаллиги қайд этилди. Улардан 79 тасида (76%) бурун ёндош бўшлиқлари рентгенограмма қилинди, ҳамда 12 тасида (11,5%) КТ- компьютер томографияси ўтказилди. ККБ нинг 60 тасидан (100%) 24 тасида (40%) бурун ёндош бўшлиқларининг рентгенограммаси ва 5 тасида (83%) КТ ўтказилди.

Қиёсий таҳлил шуни кўрсатадики, ТТКБ да бурун ёндош бўшлиқларининг барчаси зарарланиши -33% ни ташкил этса, ККБ да- 8,3% ни ташкил этган. Бу шундан далолат берадики, ККБ да бурун ёндош бўшлиқларининг бир томонлама зарарланиши кўпроқ учрайди.

Пансинусит ТТКБ да 58,5% ни ташкил қилган бўлса, ККБ да бундай ҳолат кузатилмади. Асосий гуруҳ болаларида бурун тусигини қийшиқлиги 9 (75%) ни ташкил қилса, қиёсий гуруҳда болаларда 3 (60%) ни ташкил қилди.

КТ текширувлари шуни курсатдики 58,5% ҳолатда бурун ёндош бўшлиқларининг барчаси зарарланганлиги аниқланди. РГ да эса бу кўрсаткич 32.9% ни ташкил қилди, 1.8 баробар камлигини курсатади.

Шундай қилиб, КТ текширувлари одатий рентгенграфия (РГ) усулидан авзаллигини курсатади, касалликни эрта ва аниқ ташхислашни таъминлайди.

Диссертациянинг «**Бурун ёндош бўшлиқлари касалланган мактабгача бўлган болалардаги иммун тизими курсаткичлари**» деб номланган тўртинчи бобида 144 та болаларда иммун тизим ҳолати ўрганилди: 1-гуруҳ 84 ТТКБ, 2-гуруҳ - 60 ККБ ва 18 та шу ёшдаги соғлом болалар назорат гуруҳини ташкил қилди.

Бемор болаларда иммун тизимидаги умумий узгаришлар Т-лимфоцитлар ва Т-хелперлар сонини камайиши билан боғлиқ. Мадомики, бу ҳолат бурун ёндош бўшлиқлари шамоллаган ТТКБ ларда назорат гуруҳига нисбатан чуқур дефицит ҳолати кузатилади ($P<0,01$).

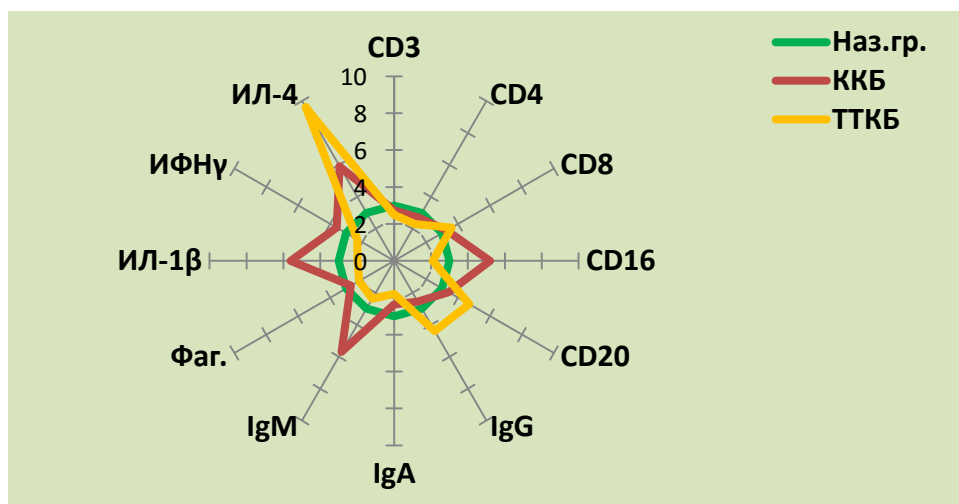
Шуни инобатга олиш керакки, CD3+-хужайра микдори ТТКБ ва ККБ орасида ишончли фарқ кузатилади ($P<0,05$). Т-лимфоцитларнинг ўта камайиб кетиши, прогностик белгиларга салбий таъсир курсатади ва Т-хужайраларнинг эффекторлик хусусиятини камайтиради. Т-супрессорларнинг ККБ ларда микдорини ошиши ($23,4 \pm 0,4\%$ нисбатан $21,4 \pm 1,1\%$ назоратдаги гуруҳ) ва ТТКБ ларда ишончли ошиши кузатилади ($25,6 \pm 0,5\%$) ($P<0,05$). Албатта, иммун тизимининг Т-звеносидаги номутаносиблик ТТКБ ларда кузатилиб, Т-лимфоцитлар ва Т-хелперларни етарлича дифицитига, CD8-позитив лимфоцитларни ошиб кетишга олиб келди ($P<0,05$).

Сурункали процессларни кайталаниши периферик кондаги актив хужайра CD20+ - лимфоцитлар сонини ошириб юборади. В-лимфоцитлар микдори ТТКБ ларда ($29,5 \pm 0,4\%$ нисбатан $18,8 \pm 0,7\%$ назорат гуруҳи, $P<0,01$), ҳамда ККБ ларда ($21,7 \pm 0,4\%$, $P<0,05$) ишончли ошиб бориши аниқ булди.

ККБ ларда IgG ($769,6 \pm 15,0$ мг/%) концентрацияси камлиги, ТТКБ ларда эса ишончли кутарилагани аниқланди $1320,6 \pm 25,1$ мг/%, ($P<0,05$). ТТКБ ларда IgG ни юкори булиши, циркуляциядаги катта қисмдаги иммуноглобулинлар

яъни, синуситларни чақирувчи кузгатувчиларга ишлаб чиқарилган махсус антителар ҳисобигадир.

ЛОР аъзолари касаллигида IgA ва sIgA етишмовчилик кузатилади. Тадқиқотимизда назорат гуруҳидаги қон зардобида IgA концентрация миқдори $145,1 \pm 4,6$ мг/% ни ташкил қилди. ККБ лардаги қон зардобидаги IgA ишончли камайганлиги $114,7 \pm 2,0$ мг/%, ТТКБ ларда эса 1,66 мартоба кам эканлиги, уртача $87,5 \pm 1,3$ мг/% ($P < 0,01$) ни ташкил қилган. IgM ни ККБ ларда ишончли ошганлиги ($P < 0,01$), ТТКБ гуруҳида эса ишончли камайганлиги аниқланди ($P < 0,01$).



1-расм. ККБ ва ТТКБ лар иммун тизим кўрсаткичлари.

ККБ ларда периферик қонда CD16⁺-хужайраси уртача $19,9 \pm 1,0\%$ ни ташкил қилиб, назорат гуруҳидан анча кўп топилди ($11,4 \pm 0,4\%$, $P < 0,01$). ТТКБ ларда бундай хужайралар назорат гуруҳидан ($8,2 \pm 0,2\%$, ($P < 0,05$)) 1,4 мартоба кам учраганлиги топилди.

ККБ ларда фагоцитоз активлиги назорат гуруҳига нисбатан камайган $53,7 \pm 1,1\%$. ТТКБ ларда эса бу кўрсаткич 1,3 мартоба назорат гуруҳига нисбатан кам булиб $43,4 \pm 0,9\%$ ($p < 0,01$) ни ташкил қилди. Албатта, ТТКБ лардаги табиий киллерларни камайиши ҳисобига фагоцитоз активлиги пасаяди.

Тадқиқот кўрсаткичларида цитокинлар синтезида ўзгаришлар аниқланди, ККБ ларда IL-1 β миқдори 1,86 мартоба назорат гуруҳидагиларга нисбатан ошганлиги ($P < 0,01$) топилди. ТТКБ ларда эса, IL-1 β цитокини миқдорини пасайганлиги аниқланди- $15,3 \pm 1,9$ пкг/мл ($P < 0,01$). Назаримизда, туғма иммун тизимидаги дефицит ҳолати, моноцитар-макрофагал системасида ишлаб чиқарадиган IL-1 β цитокини миқдорини пасайтириб юборган. ТТКБ лардаги IL-4 цитокинлар миқдори назорат гуруҳидагилардан 3,2 мартоба ва ККБ ларидаги кўрсаткичларга нисбатан 1,5 мартоба кўп аниқланди. Яллиғлиниш процессида иштирок этувчи интерферонлар (IFN-гамма ва IFN-альфа) биологик эффекторларидир. Бизнинг тадқиқотимизда ТТКБ ларда IFN γ нинг миқдори ($13,5 \pm 0,3$ пк/мл) назорат гуруҳига ($20,2 \pm 1,3$ пк/мл), ($P < 0,05$) нисбатан камайганлиги, ККБ ларда эса бу кўрсаткич $24,8 \pm 0,5$ пк/мл

($P < 0,05$) ташкил қилиб назорат гуруҳига нисбатан кўтарилганлиги аниқланади.

Махаллий иммунитетни бурун бўшлиғидан олинган суяқликларда текширув ўтказилди. Бунда sIgA даражаси ўрганилди. Маълум бўлдики, ТТКБ гуруҳи жиддий равишда издан чиққан. Бу эса бундай болаларда шиллиқ қаватнинг эрозия-ярали жароҳатларга олиб келиниши мумкин. (ТТКБ да $0,312 \pm 0,05$ г/л ва ККБ да $0,502 \pm 0,02$, $P < 0,05$ назорат гуруҳ нисбатан кўрсаткич – $0,588 \pm 0,07$ г/л).

IgE, қон зардобиди ҳам, жароҳат жойида ҳам кам миқдорда ва қисқа ҳаёт даврида мавжуд. ТТКБ гуруҳидаги барча болаларда IgE нинг локал миқдори ортиши кузатилган. ($3,29 \pm 0,5$ нг/мл – асосий гуруҳ; $1,15 \pm 0,03$ нг/мл – таққослаш гуруҳи; $P < 0,001$). Аниқланадики, IL-1 β даражаси бурун бўшлиғидан олинган суяқликда амалда соғ болаларда ўртача $2,94 \pm 0,07$ пк/мл ни ташкил этди. ККБ да эса унинг даражаси деярли 2 марта ортган. ($5,6 \pm 0,12$ пк/мл, $P < 0,01$). Аммо ТТКБ да IL-1 β даражаси ишончли равишда пасайган – $1,8 \pm 0,2$ пк/мл назорат гуруҳига нисбатан ($P < 0,05$) ККБ гуруҳига нисбатан – $P < 0,001$.

ТТКБ да организм иммунитетининг жавоби ўзига хослиги шундаки, иммун профил Th2 нинг устунлиги ҳисобланади. Бунинг натижасида ТТКБ нинг кўпчилиги бир томондан аллергик кўринишларга эга бўлса, бошқа томондан – IFN γ синтезига қобилятининг пасайиши ҳисобланади. ($1,9 \pm 0,04$ пк/мл ва $1,8 \pm 0,05$ пк/мл, унга нисбатан $4,3 \pm 0,12$ пк/мл, $P < 0,05$).

Шундай қилиб, сурункали риносинусит касаллиги билан оғриган болаларда шамоллаш цитокин IL-1 β ва IL-4 шамоллаш каршицитокинларда ўзгаришлар кузатилади. Шу муносабат билан биз бу кўрсаткичларни умумлаштирувчи индексни ҳисоблаб чиқишни лозим топдик, бунда ушбу формуладан фойдаландик:

$$ККПИ = \frac{IL-1\beta}{IL-4}$$
, бу ерда ККПИ - касаллик кечиши прогнозининг индекси.

Ҳисоб-китоблар шуни кўрсатадики, амалда соғлом болалар (назорат гуруҳи) ККПИ 1,5 га тенг бўлди. Бу кўрсаткич ККБ да ортиб борди – 1,8, ТТКБ да бу кўрсаткич 0,34 ни ташкил қилди.

Демак, IL-1 β ва IL-4 даражаларини ўрганиш бўйича тадқиқотлар ўтказилганда (бурун суяқликларида) ҳамда ККПИ ни ҳисоблаганда, бола қандай гуруҳга мансуб эканлигини башорат қилиш мумкин. Агар ККПИ $> 1,8$ ва юқори бўлса, бу ККБ, агар ККПИ $< 0,34$ ва паст бўлса, бу ТТКБ. Бу кўрсаткичлардаги ўзгаришлар болаларда такроран респиратор инфекциялар ривожланиши ва бактерияли асоратлар келтиришини кўрсатади. Даволаш стратегияси ва тактикаси яллиғланишни даволаб чиккач, иммунокоррекциялаш усули билан белгиланди.

Диссертациянинг «**Бурун ёндош бўшлиқлари касалликлари билан тез-тез касалланувчи болаларда ўтказиладиган терапияни клиник-иммунологик баҳолаш**» деб номланган бешинчи бобида ўтказилган даволаш натижаларида клиник-иммунологик текширувларини динамик ўзгаришларига бағишланган. 60 та кам касалланувчи болалар (ККБ) 2 та гуруҳга ажратилди:

биринчи кичик гуруҳ – 20 та бола, анъанавий даво муолажаларини олдилар; иккинчи кичик гуруҳ – 40 та бола, анъанавий даво муолажаларига кўшимча иммунокоррекция даво қўлланилди. (Ликопинд 1 мг.дозадан, 1 кунда 2 марта, тил остида сўришга 10 кун давомида, овқатланишдан 30 минут олдин, 1 курс дозаси – 20 мгр). Натижалар таҳлили 1 ой ва 3 ойдан сунг амалга оширилади. 84 та ТТКБ ларни 3 та кичик гуруҳга ажратилди: 1-кичик гуруҳ – 20 та бола, анъанавий даво қўлланилди, натижалар таҳлилини 1 ой ва 3 ойдан кейин амалга оширилди; 2 - кичик гуруҳ – 31 та бола, анъанавий даво + Рибомунил (йўриқномада берилган схема бўйича). Натижалар таҳлилини 3 ва 6 ойдан кейин амалга оширилди; 3 - кичик гуруҳ – 33 та бола, анъанавий даво +ликопид (1 мг дозада, 1 кунда 2 маҳал, тил остига 10 кун давомида, овқатланишдан 30 минут олдин, (1 курс дозаси 20 мг), 3 ойдан кейин – 1 мг дан кунига 1 маҳал 10 кун давомида, (1 курс дозаси – 10 мг) натижалар таҳлилини 1 ойда ва 3 ойда амалга оширилди.

Анъанавий даволаниш чораларини кўрган ККБ да умумий клиник симптомлар динамикаси, комплекс даво чораларини олган болаларга нисбатан фарқ қилар эди. Болалардаги бош оғриғи 10 кундан кейин йуқолган булса, анъанавий даво билан даволанган болаларда етти маротоба кўпроқ қайд қилинди, битта касалда 30 кундан кейин шикоятти йуқолган. Бундай динамик ҳолат бошқа симптомларда ҳам кузатилади, масалан, уйқунинг бузилиши – 25%, чарчоқ - 20%, оғизни очиб ухлаш -30%. Иккита болада шикоятлари даволашнинг 30 кунда ҳам сақланиб тургани аниқланди. Худди шундай симптомлар комплекс даволашдан ўтган болаларда 1 ойдан кейин кузатилади.

Бу натижалар бўйича ўтказилган даво динамикасида текширилаётган болаларда бир-биридан фарқ қилади. Умумий симптомларда фарқли равишда, маҳаллий симптомлар 10 кунда, комплекс даволанган 5 та болада сақланиб қолди. Аммо бурундан оқаётган секретция комплекс даволанишдан 1 ойдан кейин тўхтади. Шунингдек бурундан нафас олишнинг бузилиши, тери мацерацияси ва оғиздан нохуш ҳид келиши йўқолди.

Иммунокоррекция таъсирига эга бўлган ЛИКОПИД препарати комплекс даволаш жараёнида янада самаралироқ бўлди. Бу даво чораси умумий ва маҳаллий симптомлар йўқолишига олиб келди. Шундай қилиб, даволаниш вақти пасайди, касалларнинг стационар шароитида даволаниш 3-5 кунга қисқарди. Шиллиқ қаватнинг сенсбилизацияси камайди, эпителий қоплами яхлитлиги тикланди, Респиратор трактнинг иммун ҳимояси ошди.

Базавий даволаниш чораларини олган ТТКБ да барча симптомлари терапиянинг 30- кунда ҳам сақланиб қолди. Худди шундай базавий даволаниш + Ребомунил дорисини олган касал болаларда фақат 1 та болада уйқу бузилиши кузатилган, 3 гуруҳда (базавий даволаниш+ликопид) шикоятлар қайд қилинмади. Даволанишнинг 10 кунда анъанавий даволанишдан ўтган болаларда бош оғриғи – 2,2 марта, уйқу бизилиши – 2 марта, чарчоқ – 3,8 марта, оғзини очиб ухлаш – 13,3 марта бўлган бўлса, худди шундай ҳолат базавий даво + Рибомунил олган болаларда кузатилмади.

Учинчи гуруҳда, яъни базавий даво+ ликопад олган болаларда бош оғриғи 1,2 марта, уйқу бузилиши – 1,6 марта, чарчоқ – 2,15 марта базавий даво + рибомунил олган болаларга нисбатан кам учраган.

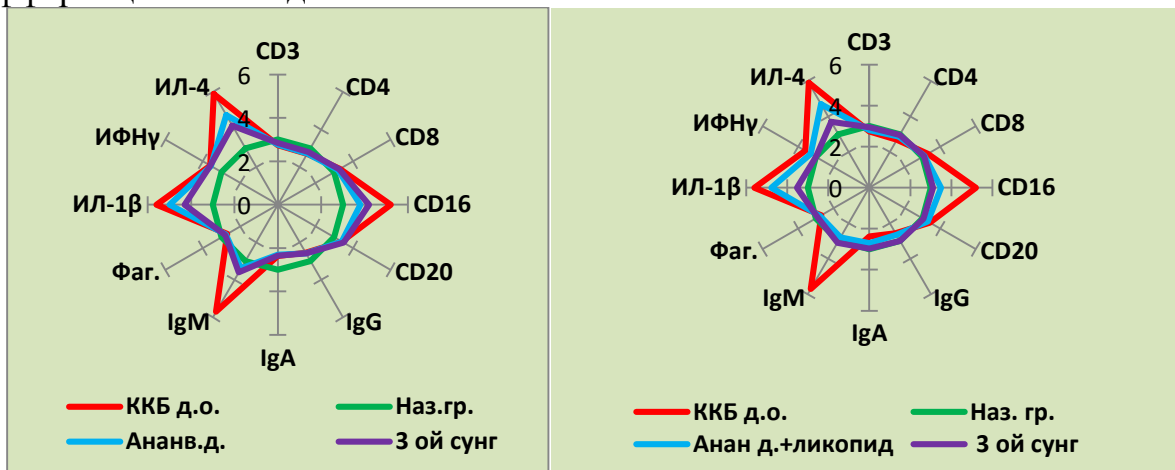
Ўтказилган керакли фонида ТТКБ да маҳаллий клиник симптомларнинг динамикасини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, базавий даво+рибомунил олган болаларда маҳаллий симптомлар даволанишнинг 30 кунида ҳам сақланиб қолган. Чунки ТТКБ ўтказилаётган терапия (даво) чоралари секинлик билан таъсир қилар эди. Терапиянинг 10 кунидан кейин ҳамбарча симптомлари сақланиб турарди.

Бурундан ажралма оқиши ва тери мацерацияси 1,8 марта, бурундан нафас олишнинг бузилиши 2,7 марта, оғиздан нохуш ҳид келиши 3,6 марта базавий даволанишдан ўтган болаларга нисбатан кўпроқ учраган.

Терапиянинг 30 кунида иккала гуруҳда ҳам тери мацерацияси кузатилган. Бироқ, бурундан нафас олиш бузилган касал болаларда бурундан ажралма оқиши ортиши 4,6 марта базавий даво + рибомунил олган болаларда кўпроқ сақланди. Учинчи гуруҳда (базавий даво+ликопад) давонинг 15 куни маҳаллий симптомлар қайд қилинади.

Шундай қилиб, анъанавий даво чоралари юқори нафас йўллари шамоллашини даволашда самарали усул ҳисобласада, ТТКБ ни даволашда етарли бўлмайди. Болаларни тез-тез ва қайта-қайта касалланиш ҳолатлари юз беришнинг сабабларидан бири бола организмни узок вақт ва кўп антиген таъсири натижаларида иммун тизими фаолиятининг бузилишига олиб келмоқда. Демак, бу касаллар контингенти кўшимча базавий даво чораларига мухтож бўлиб, унда иммунокоррекция препаратларидан фойдаланиш ўринлидир.

ККБ ни даволашда 1 ой ўтгандан кейинги иммун тизими параметрлар динамикаси бўйича маълумотларни таҳлил қилиш шуни кўрсатадики, базавий терапия иммунитет кўрсаткичлари ўзгаришига таъсир этмади. Риносинусит билан оғриган болаларнинг кўпчилигида қон циркуляцияси таркибидаги Т-лимфоцитлар ва Ig- позитив В-лимфоцитлар сони мийёрида, аммо бу В-лимфоцитлар, Ig- секретланадиган плазматик хужайраларига дифференцияланмайди.



2-расм. Базис ва комплекс давога Ликопид кўшилгандан кейинги иммунологик кўрсаткичлар

Натижада, G ва A синфининг гипоиммуноглобулинемияси кузатилади. Бунда T ва B хужайраларнинг ўзаро таъсири бузилади, яъни агар B-хужайралари T-хужайралар фаоллашувидан тегишли сигналларни қабул қилмайди, IgM гипер маҳсулоти иммунодиффецити пайдо бўлади.

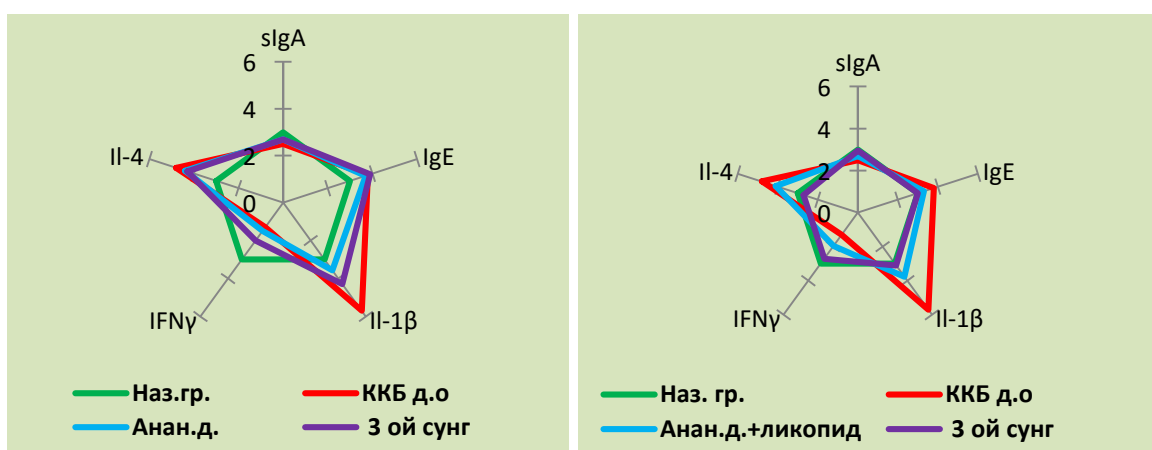
Амалда оширилган базавий терапия гуморал иммунитетнинг ўзгаришига учраган параметрларини тенденцияси тикланишига ёрдам беради. Аммо орадан 3 ой ўтгач, бу болаларда даволанишдан олдинги ўзгаришлар кузатилди.

Базавий терапия ва комплекс терапия жараёнига ликопид киритгани таъсирида иммунологик кўрсаткичлар динамикаси нопесефик химоя факторларининг таҳлили -CD16⁺ хужайраларнинг фагоцитар фаоллиги ва даражасини таҳлил қилиш даволанишнинг 1 ойидан кейин шуни кўрсатадики, базавий терапия ўрганилган параметрлар ўзгаришида ижобий тенгенция пайдо бўлишига олиб келди. Аммо, орадан 3 ой ўтгач, яна даволанишга қадар бўлган ҳолат кузатилди.

IL-1β индусибол ситокиннинг даражаси даволанишига қадар юқори бўлган (P < 0,05). Аммо, 3 ойдан кейин ўтказилган таҳлиллар шуни кўрсатдики, сетосинлар даражаси ортган, ҳамда даволанишига қадар бўлган кўрсаткичларга яқинлашган.

Шунингдек, биз базавий даво чоралари ўтказилгандан кейин, бурун бўшлиғида олишган суюқликларда ситокинлар ҳақида маълумотларни таҳлил қилдик. Базавий терапия ижобий самара берди.

ККБ да маҳаллий иммунитет кўрсаткичларининг динамикаси. Даволанишдан 1 ой ўтгандан кейин ўрганилган параметрлар тикланиши кузатилди. Аммо, орадан 3 ой ўтгандан кейин иммуне тизимининг ўрганилган параметрлари ўзгарган, даволанишдан олдинги кўрсаткичларга яқинлашган.



3-расм. ККБ ларда маҳаллий иммун тизим кўрсаткичлари.

Шундай қилиб, ККБ иммун тизими ҳолатининг натижаларини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, ижобий динамика қисқа вақт давом этди. Ваҳоланки,

клиник жиҳатдан даволанишдан 10 кун ўтгандан кейин риносинусит симптомлари камайган.

Аммо, 3 ойдан кейин касалларнинг 65% ЛОР-касалликлар кучайганлиги ҳақида шикоят қилганлар. Ўтказилган иммунологик тадқиқотлар шуни кўрсатдики, иммун тизимининг кўпгина параметрлари ишончли тарзда назорат гуруҳларнинг кўрсаткичларидан фарқ қиларди. Бу эса иммунокоррекцияланган терапия ўтказиш зарурлигидан далолат берар эди.

ККБ гуруҳидаги 40 та бола (66,7%) базавий терапия + ЛИКОПИД даво чорасини олдилар, схемаси қуйидагича:

1 мг дан кунига 2 марта, сублингвал равишда, 10 кун давомида, овқатланишдан 30 минут олдин, курс дозаси – 20 мг. Тадқиқотлар даволаниш тугагандан сўнг 1 ой ва 3 ой кейин олиб борилди.

Даволанишдан 8 ой ўтгандан кейин ўрганилган параметрлар тиклангани кузатилган. Масалан, лейкоцитлар ва Т-лимфоцитларнинг умумий пули пасайгани кузатилди. ($P < 0,01$). Т-лимфоцитларнинг субпопуляция таркиби даражаси ишончли тарзда ўзгарди, яъни даволанишгача бўлган даврга нисбатан ($P < 0,01$). Алоҳида таъкидлаш ўринлики, ижобий динамика 3 ойдан кейин ҳам кузатилади.

Т-хужайрали иммунитет тегишли белгиларини таҳлил қилиш ҳам ижобий динамика натижасини кўрсатди. $SD3+$ лимфоцитлар даражаси даволанишдан 1 ой ўтгандан кейин $52,2 \pm 0,7\%$ ни ташкил этди. 3 ойдан кейин ҳам унинг даражаси назорат белгилари доирасида бўлди – $54,6 \pm 1,1\%$ ($P < 0,05$).

Даволанишдан 1 ой ўтгандан кейин хеллор фаолликнинг ҳам ўсиш тенденцияси кузатилди – $34,6 \pm 1,1\%$, 3 ойдан кейин эса $SD+4$ хужайралар сони ишончли равишда кўтарилган – $35,7 \pm 0,81\%$ ($P < 0,05$). Гуморал иммунитетда эса, В-лимфоцитлар умумий пули пасайиш тенденцияси кузатилди – 1 ойдан кейин – $20,7 \pm 0,9\%$ ҳамда 3 ойдан кейин $19,2 \pm 1,0\%$.

Имуноглобулин даражасини таҳлил қилиш натижалари ижобий натижа кўрсатди: IgG ва IgA даражалари кўтарилди, IgM пасайди. ($P < 0,05$). Носпесифик ҳимоя параметрлари фагоситар фаоллик ва $SD16+$ хужайраларда ижобий динамика кузатилди.

2-расмдаги маълумотлардан кўриниб туриптики, $SD16+$ лимфоцитлар даражаси 3 ойдан кейин ишончли тарзда пасайган – $11,9 \pm 0,8\%$ ($P < 0,05$), фагоситар фаоллик даражаси эса ортган (даволанишга қадар – $53,6 \pm 13\%$ ($P < 0,05$) даволанишдан кейин – $56,9 \pm 1,2\%$).

Назал суюқликлардаги ситокинларнинг таҳлили қуйидагиларни кўрсатди:

ККБ гуруҳида риносинусит авж олиши натижасида ўзгарган параметрлар комплекс даво чоралари кўрилгач, 1 ой ўтгандан кейин ижобий натижа динамикасини кўрсатди. ($P \leq 0,01$) 3 ойдан кейин эса назорат гуруҳи кўрсаткичларидан деярли фарқ қилмайди.

Шундай қилиб, ККБ терапиясига ЛИКОПИД қўшилганда шу маълум бўлдики, у қоннинг иммунологик кўрсаткичларига таъсир қилар экан. (тизимли таъсир – ҳаракат) ҳамда маҳаллий иммунитет кўрсаткичларига

таъсир кўрсатар экан. (sIgA, IgE даражалари ва назал суюқликлардаги шамоллашга қарши ситокинлар).

Ликопид препарати қўллаганда, организм яхши қабул қилди. Бутун кун давомида пазивитлардан шикоят ва дорини рад қилиш ҳақида эътироз бўлмади.

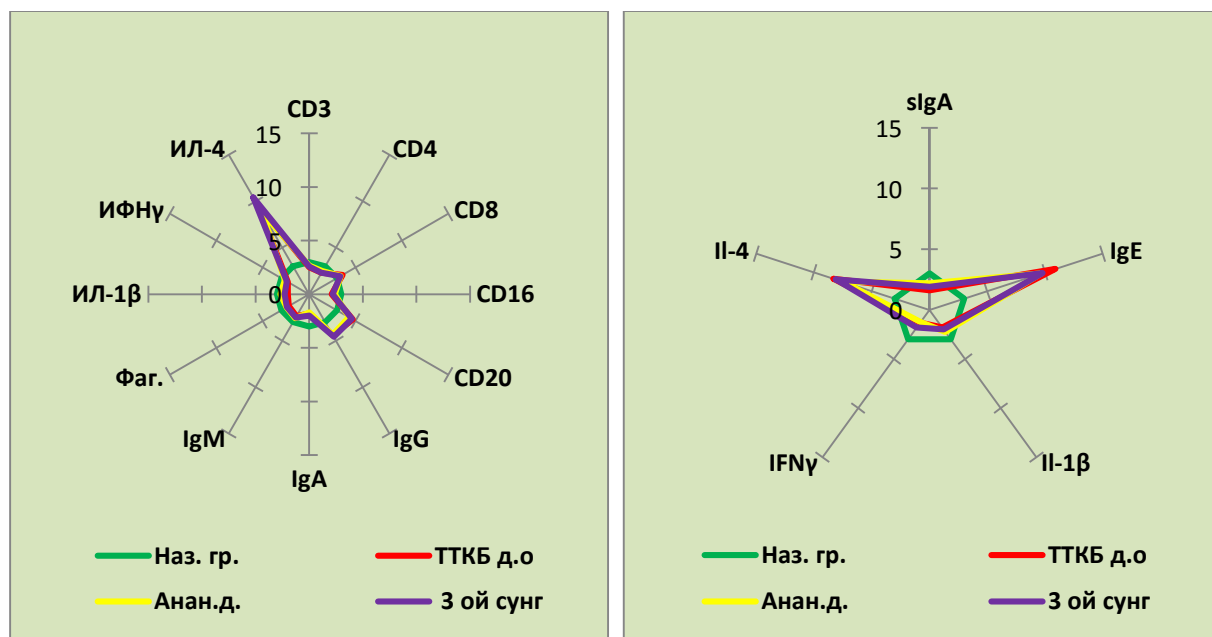
Коррекция тадбирларини амалга ошириш учун ТКБ гуруҳини биз 3 та кичик гуруҳга бўлдик: 1-гуруҳ 20 та бола, уларга базавий терапия муолажалари ўтказилди; 2-гуруҳ 29 та бола, базавий терапияга иммунокоррекция препарати РИБОМУНИЛ препарати қўшилди; 3-гуруҳ 35 та бола, уларга комплекс терапия билан бирга ЛИКОПИД препарати қўшилди.

Базавий терапия чоралари қўллангандан кейин 1 ой ўтгач, иммун тизимининг ўрганилаётган параметрлари бир мунча яхшиланди. Аммо орадан 3 ой ўтгач, ҳужайра иммунитетнинг барча ўрганилаётган параметрлари даволанишга қадар бўлган даражада эди.

Иммун жавоб медиаторларини таҳлил қилиш шуни кўрсатадики, базавий терапия таъсири остида ўрганилган цитокинлар даражаси даволаш динамикаси жараёнида кучли ўзгаришга учрамади.

ТКБ локал иммунитетини таҳлил қилиш sIgA, IL-1 β ва IFN γ (P<0,01) концентрациялари танқислигини кўрсатди.

ТКБ да базавий терапия натижаларини 1 ойдан кейин таҳлил қилинганда, sIgA даражаси ишончли тарзда кўтарилгани аниқланди, аммо назорат кўрсаткичларидан паст эди. IgE даражаси ишончли тарзда пасайди. (P<0,05). Шамоллашга қарши ситокинлар таркибининг ўзгариши тенденцияси кузатилди. Аммо 3 ой ўтгандан кейин маҳаллий иммунитетнинг барча ўрганилган параметрлари даволанишга қадар бўлган даражада эди.



4-расм. ТКБ ларда базис даволашдаги умумий ва маҳаллий иммун тизим кўрсаткичлари.

Шундай қилиб, ТКБ иммун тизими ҳолатини ўрганиш бўйича ўтказилган тадқиқотлар базавий терапия динамикасида шуни кўрсатадики, ўтказилган даволаш муолажалари натижасида шамоллаш касалликларининг клиник параметрлари ижобий томонга ўзгаради. Аммо иммун тизимнинг параметрларига таъсир этмайди. Шунинг учун иммун танқислик ҳолати сақланади.

Микроорганизм инфекция билан яна учрашганда, шамоллаш жараёни янгиланади. Бизнинг тадқиқотларимизнинг кейинги босқичи, ТТКБ иммун тизими ҳолатини комплекс терапияга иммунокоррекция препаратларини қўшган ҳолатда тадқиқотни амалга оширишдан иборат эди.

Рибомунил иммунокоррекция препаратини танлашдан мақсадимиз шу эдики, бу дори спесифик нонспесифик иммунитет коррексиялари қаторига киради, ЛОР-органлар ва нафас йўлларида кўп тарқалган инфекциялар ичида рибосомал-протеогликан комплекс ҳисобланади. Рибомунил таркибига кирувчи рибосомалар бактериялар юзаки антигенларига ўхшаш антигенларни сақлайди ва организмга тушганда бу инфекция чакирувчиларга нисбатан махсус антителая пайдо қилади.

ТКБ гуруҳидан 31 та болага комплекс терапия билан бирга Рибомунил қўшилди. Дозаси – 1 марта суткада, оч қоринга. Ёшидан қатъий назар, 1 марталик доза 3 таб, 0,25 мг дан (дозанинг 13 қисми).

Ўки 1 таб 0,75 мг дан (1 та доза), ўки 1 пакетчадаги гранулалар (хона ҳароратидаги қайнатилган сувдаги эритма). Биринчи ойда Рибомунил ҳар ҳафтанинг 4 кунда кунда, 4 ҳафта давомида қабул қилинди. Кейинги 5 ой давомида ҳар ойнинг бошидаги 4 кунда дори қабул қилинди.

Рибомунил таъсирида бўлган иммун тизими ҳолати 1 ойдан кейин ҳамда 6 ойдан кейин таҳлил қилинди.

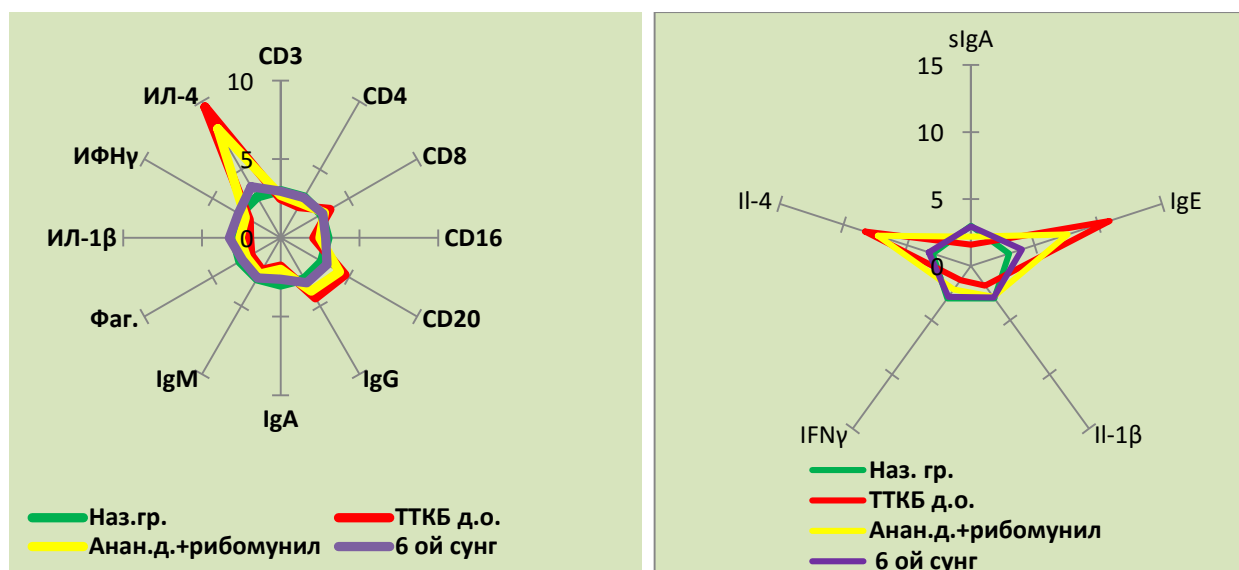
1 ойдан кейин кузатилган ижобий натижалар иммун тизими ўрганилган параметрларидаги ўзгаришлар давом этди, 6 ойдан кейин деярли ўрганилган барча параметрларнинг ишончли динамикаси кузатилди.

Т-лимфоцитлар ва унинг субпопуляцияси–Т-хелперлар ва Т-супрессорлар бир ойдан кейин камайди ($P<0,05$). Бундай ҳолат CD16+ лимфоцитлар ва В-лимфоцитларнинг умуй тудасида кузатилди ($P<0,05$). Маълум бўлдики 6 ойдан сўнг иммун тизимидаги хўжайрали звеносида кўрсаткичлар назорат гуруҳидаги кўрсаткичга яқинлашиб колди. ($P<0,05$).

Рибомунил гранулоцит ва макрофагларни фагоцитоз фаолиятини кучайтириб, шамоллашни кўзгатувчиларини кўпайишига ва тилла стафилакокклар, гемолитик стрептококлар, замбуруглар ва бошқаларни бартараф қилишни тامينлайди. Ножуа таъсири жуда кам булгани учун педиатрия соҳасида қўллаш ас қотади.

Рибомунил бошқа иммунномодуляторладан фарқли улароқ юқори иммуноген ҳисобланиб ва туғма иммунитетини стимуллади. Препарат таркибидаги *K. pneumoniae* нинг протеогликанлари нейтрофилларни, моноцитларни, тукима макрофагларини ва дендрит хужайраларини, хаттоки

табий киллерларни иш фаолиятини кучайтиради. Тадқиқотимизда CD16+ хўжайралари назорат кўрсаткичлари миқдорига яқинлашди.



5-расм. ТТКБ ларда комплекс давога Рибомунил қўшилганида умумий ва маҳаллий иммун тизим кўрсаткичлари.

ТТКБ ларни комплекс давога Рибомунилни қўшилиши умумий иммун тизимидаги кўрсаткичларни ижобий томонга ўзгартирди. Даволанишдан олдинги IgG нинг баланд кўрсаткичлари, 6 ойдан кейин ишончли пасайган ($P < 0,01$), IgA ва IgM нинг миқдорлари эса ишончли кўтарилган ($P < 0,05$). Цитокинлар мўтадиллаштирувчи молекулалар бўлиб, эффектор ва регулятор хужайралар томонидан ишлаб чиқарилади. Тадқиқотимизда қон зардобидаги цитокинларнинг миқдори ижобий томонга ўзгарган. ТТКБ ларни даво муолажаларига қўшилган Рибомунил, 6 ойдан сўнг цитокин статусига ижобий таъсир кўрсатиб, иммуноцитлар томонидан интерферон- γ ишлаб чиқаришни кучайтирди, шамоллаш чақирувчи - (IL-1 β) ва шамоллашга қарши цитокинлар (IL-4) синтезини камайтирди.

Шуни айтиш жоизки, бутун бир системада бўлган ўзгаришлар, маҳаллий иммун тизимига ижобий таъсир кўрсатди. Рибомунил препаратини комплекс давога қўшилгани бактерия ва вируслардан иммун тизимини биринчи ҳимоя чизиғини эффеktivлигини кучайтиради. Таркибида *Str. pneumoniae*, *Str. pyogenes*, *H. influenzae*и *K. pneumoniae* туркумидаги рибосомал фракциясини ўзида ушлаган препарат, респиратор тракт шиллиқ қаватини эффеktiv маҳсус иммун ҳимоя тизимини таъминлаб, пневмококк, йирингли стрептококк, гемофил таёкчали ва клебсиеллардан ҳимоя қилади. Бу эса шиллиқ қаватидаги плазмоцитлар томонидан *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*и *K. pneumoniae* ларга қарши ишлаб чиқариши кучаяди ва юқори нафас йулларидаги секретларида sIgA концентрацияси ошди (5-расм).

ТТКБ ларга ташки муҳитнинг таъсирида (бактериал, вирус, паразитлар, ва бошқалар) бола организмнидаги IgE миқдори ошиб кетиши кузатилди. Маълумки, IgE молекуласи бурун шиллиқ қаватидаги базофиллар (семиз

хужайралар) танасида ёпишиб туради. Патоген таначаларни қайта таъсирида организмда тукима базофилларга ёпишган IgE молекуласи билан бирикиб хужайрани дегрануляция, яъни хужайрани ёрилиб кетишига олиб келиб, гистамин, лейкотриен, простагландин, брадикинин, тромбоцит-активловчи фактор ва бошқа моддалар ташқарига чиқади. Барча медиаторлар яллиғланишни ривожлантиради. Патоген агент Th-2 хужайрани IL-4 ни ишлаб чиқаришга ундайди, бу эса эозинофилларни активлашиб бурун шиллик қаватини инфилтрациясини оширади. Бу холда яллиғланишни чақирувчи цитокинлар ишлаб чиқарилади ва сурункали риносинуситларни ланж симптомларини пайдо қилади. Рибомунилни комплекс даво чораларига қўшилагани макрофагал звеносини кучайтириб носпецифик ҳимояни мустаҳкамлайди, антигенмаҳсус оқсилларни IgA, sIgA ва IFN γ ишлаб чиқаришни оширади, ҳамда IgE ва IL-4(P<0,01) миқдорини камайтириб, иммун тизимини Th1/Th2 жавоб балансини сақлайди

Шундай қилиб, сурункали риносинусит билан оғриган ТТКБ ларда Рибомунил бактериал иммуномодуляторни комплекс давога қўлланилиши, касалланиш частотасини камайишига, касалликни оғир ва узок ўтказишини камайтиради, маҳаллий ва умумий иммун тизимини мўтадиллаштиради.

Бизнинг тадқиқотимизнинг кейинги босқичи ТКБ да сурункали риносинуситни комплекс даволашда Ликопид иммуноррекция қилувчи препаратнинг таъсирини ўрганиш бўйича натижаларни таҳлил қилишдан иборат бўлди.

Юқорида айтилганидек, (ККБ қаранг) Ликопид бактериал хужайраларнинг фаол фрагменти бўлиб, у барча бактерияларни иммуностимуллаш учун масъул ҳисобланади. Олимлар шуни исбот қилишдики, Ликопид иммунитетнинг табиий регулятори эвомация жараёнида ишлаб чиқилган экан. Ликопид антибиотиклар замбуруғга қарши ва вирусга қарши воситалар билан бир вақтда қўлланиладиган. Бу ерда шуни таъкидлаш жойизки, якуний натижа хужайрадан ташқари ва хужайра ичидаги микроблар ҳалок бўлиши фагоцитар хужайраларда юз беради: нейтрофиллар ва макрофагалларда. Антибиотик ва Ликопидни бир вақтда қўлланганда вирус кўзғатувчига нисбатан “Икки баравар” зарба берилади: антибиотик вирус кўзғатувчининг функционал фаоллигини сезиларли даражада пасайтиради, ҳамда фагоцитнинг киллерлик сезувчанлиги ортади.

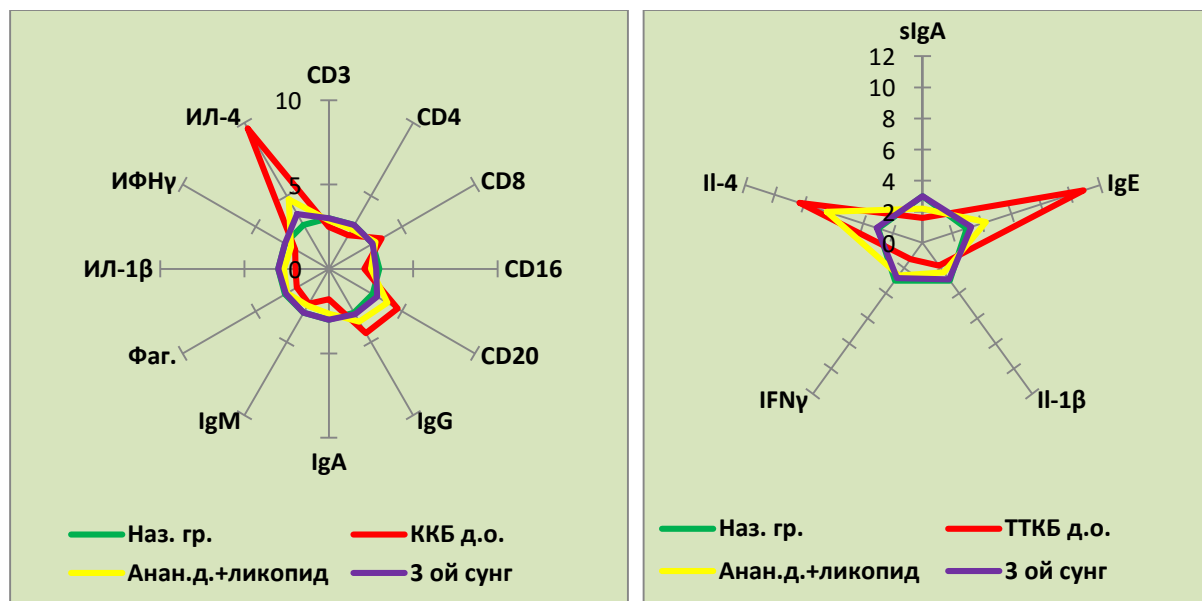
Ликопид эса фагоцитнинг функционал фаолигини яна ҳам оширади, унинг вирус кўзғатувчини ютиб ва парчалаш қобилиятини оширади.

ТТКБ да иммун тизимининг ўрганилган параметрларида даволашдан 1 ой ўтгандан кейин ижобий ўзгаришлар содир бўлди.

Лимфоцитларнинг Т-системаси тегишли белгилари таҳлил қилинганда аниқландики, CD3+ хужайраларнинг даражаси 1,12 марта ортган (даволашга қадар бўлган кўрсаткичга нисбатан) (P< 0,05).

3 ойдан кейин CD3+ лимфоцитлар сони назорат белгилари даражасида бўлди. Худди шундай динамика қуйидаги ҳолатда: CD4+ хужайралар субпопуляциятаркиби таҳлил қилинганда кузатилди. Уларнинг даражаси

даволашдан 1 ой ўтгандан кейин кўтарилди, 3 ойдан кейин норматив (меъерий) белгилар даражасига етди ($P < 0,01$), Т – супрессорлар даражаси эса пасайди ($P < 0,05$).



6-расм. ТТКБ ларда комплекс давога Ликопидни қўшилганида умумий ва маҳаллий иммун тизим кўрсаткичлари.

Гуморал иммунитетнинг кўрсаткичларининг таҳлили ҳам ижобий динамикани кўрсатади. В- лимфоцитларнинг умумий кўп даражаси орадан 1 ой ўтгандан кейин ишончили тарзда пасайди, 3 ойдан кейин эса назорат белгилари даражасида бўлди ($P < 0,01$). IgC нинг юқори даражаси даволанишдан олдин ишончли пасайди ($P < 0,05$), 3 ойдан кейин эса назорат кўрсаткичлари даражасида пасайди ($P < 0,01$). IgA ва IgM даражалари кўтарилган, 3 ойдан кейин эса янада сезиларли ўзгариш бўлган ($P < 0,01$). Фагоцитар ва киллер фаоллик таркибида ҳам ижобий динамик кузатилан ($P < 0,05 - 0,001$).

Шундай қилиб Ликопид иммунитетнинг 3 та асосий бўғинга таъсир кўрсатди: Фагоцитар активлиги, хужайра ва гуморал. Бундай механизм ҳисобига ЛИКОПИД иммунокоррекция, инфекцияга қарши, шамоллашга қарши таъсирга эга бўлди. Ликопид қўшилган комплекс терапия таъсирида шамоллашга қарши цитокинлар даражаси назорат белгисигача тикланиши кузатилди ($P < 0,001$).

ТТКБда Ликопид қўшилган комплекс терапия таъсирида организмнинг иммун жавоби Th2 дан Th1 турга ўзгаради, бунда ИЛ-4 даражаси пасайди ($P < 0,001$). Гамма – интерферонинг даражаси ишончили тарзда кўтарилди ($P < 0,05$).

Сурункали риносинусит касаллиги бор болаларда маҳаллий иммунитетни таҳлил қилиш шуни кўрастдики, ўзгарган кўрсаткичлар тикланиш локал даражада ҳам юз берди.

Шундай қилиб, иммуномодуляторининг иммуотроп фаолигини иммун тизими функцияларининг тикланишига ва организмни зарур иммун ҳимоя билан таъминлаш локал ва тизимли равишда юз берди. Демак, хулоса қилиш мумкинки, иммуномодуляторни комплекс терапия жараёнига қўшилганда ўткир ва сурункали вирус ўчоқ-ўткир ва сурункали вирус ўчоқлари йўқ бўлишига хизмат қилади.

Шамоллашга қарши терапия ўтказилганига қарамасдан, сурункали йирингли синусит касаллиги бор болаларда 2 ойдан ортиқ вақт давомида шилиқ қавати нотекислиги сақланди. Ҳатто структураси бир хиллиги сақланган ҳолда узок вақт камайади.

Биз томонимиздан консервативдаволаш ўтказилгандан кейин (томирларни торайтирувчи томчилар, Проец усули билан бурунни ювиш ва дори киритиш, пешона ва асосий бўшларни зондлаш, зарур ҳолда, юқори жағ бўшлиқларини пункция қилиш, дезинтоксикацион, симптоматик, антигистамин ва антибактериал даво чоралари) орадан 3-4 ой ўтгандан кейин 12 (100%) ТТКБ да назорат КТ текширув ўтказилди.

Комплекс даволашдан кейин ҳар иккала кичик гуруҳда ҳам ижобий натижага эришилди. Йирингли жараёнинг клиник симптомлари йўқолди, КТ ўтказилганда барча бўшлиқларда аралаш жароҳатлар кузатилмади.

Шундай қилиб, Рибомунил қўшилган комплекс давода 58,1 % натижа берди. Ликопид қўшилган комплекс терапия 72,8% натижа берди. ТТКБ гуруҳида базавий терапия 3 ой ўтгандан кейин 65% бола рецидив билан муурожаат қилди.

Шу аниқ бўлдики, Рибомунил қўшилган комплекс даво ўтказилган гуруҳда турли сабабларга кўра, 41,9% да тўлиқ ҳажмда даволаш ўтказилмаган.

ХУЛОСА

1.Диспосер кузатуви натижаларига кўра ҳар бир болага ўртача 2,5 та касаллик ҳолати тўғри келади, 2 гуруҳ болалари 1 гуруҳдан кўра 4,7 марта устун келди. Умумий касалланиш тизимида 1чи ўринни ЛОР-патология эгаллайди, уларнинг 86,6 % да сурункали риносинусит ташкил қилади.

2.Сурункали риносинусит касаллигида компьютер томографиясини ўтказиш, анъанавий РГ диагностикасидан кўпроқ ва эрта, ишончли диагностика қилишга имкон яратади.

3.ТТКБ да сурункали риносинусит кучайганда туғма иммунитет кўрсаткичлари – нейтрофиллар фагоцитар фаоллиги ва киллер фаолигини пасайганлиги, ваҳоланки ККБ да киллер фаолиги ортганлиги нейтрофилларнинг фагоцитар фаолиги эса пасайганлигини кураамиз.

4.ТТКБ да адаптив иммунитет кўрсаткичллари пасайиши кузатилган Т-лимфоцитлар ва Т-хелперлар; Т-супсессторларва В-лимфоцитлар кўтарилган, ККБ да Т- лимфоцитлар ва Т-хелперлар даражаси пасайиши характерлидир.

5.ТТКБ да риносинусит касаллиги зўрайганда IgG кўтарилганлиги натижасида IgA ва IgM даражаси пасайган. ККБ да IgG ва IgA концентрацияси пасайиши характерлидир, бунда IgM даражаси ортган.

6.Сурункали риносинусит SIgA ва IFNy локал даражалари пасайиши билан харакатланади. (ТТКБ да ҳам, ККБ да ҳам). IL-1B даражаси ККБ да ортган, ТТКБ да пасайган.

7.Касалликнинг давом этиш индекси ишлаб чиқилган, IL-1 β ва IL-4 даражаларни аниқлашга асосланган. Аниқландики, амалга соғлом болаларда касалликларнинг давом этиш прогнози индекси 1,5 ИПТЗ < 1 ни ташкил этади. Бу кўрсаткич болаларни ККБ да гуруҳига кириш учун диагностик критерий ҳисобланади.

8.Сурункали синуситда иммунитет параметрларини аниқлашда, бурундан олинган ажралмаларда аниқландики, улар ҳам худди шундай йўналишга эга (тизимли иммунитетдаги каби). Аммо ноинвазивусул сурункали риносинусит иммунодиагностикасининг қулай усули деб ҳисобланади.

9.Сурункали риносинусит билан касаланган болаларда иммунокоррекция давоси комплекси ишлаб чиқилди. Бунда даволаш таркибига Ликопид ва Рибомунил препаратлари киритилди. Улар организм умумий ҳолати яхшиланиши ва иммун тизимининг издан чиққан бўғинларининг тикланишига ёрдам берди.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПРИ НАУЧНОМ СОВЕТЕ ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ DSc.30.08.2018.Tib.50.01 ПРИ
ИНСТИТУТЕ ИММУНОЛОГИИ И ГЕНОМИКИ ЧЕЛОВЕКА**

ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

ШОАЗИЗОВ НОДИР НИГМАТУЛЛАЕВИЧ

**ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ
ХРОНИЧЕСКОГО СИНУСИТА У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ И
ОБОСНОВАНИЕ К ИММУНОКОРРЕКЦИИ**

**14.00.36 - Аллергология и иммунология
14.00.04 - Оториноларингология**

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

ТАШКЕНТ – 2019

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2017.3.PhD/Tib299

Диссертация выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте.

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

Научные руководители:	Мусаходжаева Дилорам Абдуллаевна доктор биологических наук
	Хасанов Саидакром Аскарлович доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	Уразметова Манса Дмитриевна тиббиёт фанлари доктори, профессор
	Шамсиев Джахангир Фазлитдинович тиббиёт фанлари доктори, профессор
Ведущая организация:	Ташкентский институт усовершенствования врачей

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2019 г. в «_____» час. на заседании Научного совета по присуждению ученых степеней DSc.30.08.2018.Tib.50.01 при Институте иммунологии и геномики человека (Адрес:100060, г.Ташкент, ул. Я Гулямов, 74.Тел./факс (99871) 233-08-55, e-mail: immunologiya@qip.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Институте иммунологии и геномики человека (зарегистрирована за №____), (Адрес:100060, г.Ташкент, ул. Я Гулямов, 74.Тел./факс (99871) 233-08-55).

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2019 год.

(Протокол рассылки № _____ от _____ 2019 года).

Т.У. Арипова

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

З.С. Камалов

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

А.А. Исмаилова

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. В последнее время у оториноларингологов одной из важных проблем является диагностика и лечение хронического риносинусита у часто болеющих детей. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «...заболевания носа и околоносовых пазух (ОНП) воспалительного характера в структуре ЛОР-патологии составляют 17-25% и тенденция к увеличению их частоты сохраняется»¹. «Острые и хронические синуситы составляют более 70%, занимая первое место в структуре ЛОР-заболеваний. Уровень этой патологии в детском возрасте в 3,5 раза чаще регистрируется у часто болеющих детей (ЧБД), чем среди эпизодически болеющих, а пик его приходится на первые 5 лет жизни»². Повышенное рецидивирование хронического риносинусита у часто болеющих детей обосновывает необходимость совершенствования диагностики и лечебных мероприятий.

В мире для улучшения диагностики и усовершенствования лечения риносинуситов у детей проводятся комплексные исследовательские мероприятия. Консервативное лечение при риносинусите у детей направлено на разработку механизмов профилактики, что является важным моментом в уменьшении осложнений заболевания и разработка современного средства для их ликвидации. Важной опорой в научно-исследовательских разработках, для улучшения качества жизни детей, является определение степени встречаемости хронического риносинусита, ассоциированного бактериальной и вирусной инфекцией, выявление воспаления слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, оценка методов традиционного лечения и дифференцированной иммунокоррекции, определение изменений в состоянии иммунной системы, разработка новой патогенетической диагностики и профилактических мероприятий.

Социальная защита и система здравоохранения нашего населения направлена на улучшение выявлений причин развития хронического риносинусита у детей, правильную и раннюю диагностику, проведение мероприятий по улучшению лечения для снижения осложнений. В целях «...совершенствование механизмов организации и управления профилактики неинфекционных заболеваний, формирования здорового образа жизни повышения уровня физической активности населения»³, а также в соответствии с Указом президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года № УП-5590, «О комплексных мерах покоренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан». В повышении степени оказания медицинской помощи населению, улучшении диагностики и лечения хронического риносинусита у детей, особенно важное значение имеет уменьшение побочных эффектов.

¹ ЖССТнинг маълумотлари 2014 йил

² Хасанов С.А. Новые взгляды к проблеме синуситов у детей. 2008.

³ 2018 йил 7 декабрдаги «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги ПФ-5590-сон Фармони

Данное диссертационное исследование направлено на реализацию задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», Постановлениям Президента Республики Узбекистан №ПП-2650 от 20 ноября 2016 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы охраны материнства и детства в Узбекистане на 2016-2020 годы» и №ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», а также будет в определенной мере служить выполнению задач, предусмотренных в других нормативно-правовых актах, соответствующих данной отрасли.

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

Степень изученности проблемы. Проблеме синуситов у детей посвящены много исследований, как зарубежных, так и отечественных авторов (Лазарев В.Н., Скрябин А.С. 2008, Богомильский М.Р. 2013, Хасанов С.А. 2014, Джабборов А.К., Шамсиев Ж.Ф.2015). Много работ по изучению состояния здоровья новорождённых детей, в раннем и пубертатном возрастах как у часто, так и у эпизодически болеющих детей (Альбицкий В.Б., Баранов А.А., Пуртов И.И. 2013, Самсыгина Г.А. 2009, Шайхова Х.Э. 2014).

Несмотря на это, хронический риносинусит занимает высокий уровень в ЛОР патологии, больные являются основным объектом оториноларинголога в поликлиниках и стационарах, но на сегодняшнее время, не смотря на патогенетический механизм развития риносинусита и успешного определения этиологии, а также последние успехи в медицине по лечению и профилактике, применяемые последние научные и технологические разработки, продолжает увеличиваться на 1,5-2 % (Карпова Е.П., 2013).

Частое рецидивирование риносинусита и переход его в хроническую форму, обосновывает необходимость изучения патогенетических особенностей этих процессов, для совершенствования диагностики, лечения и разработки профилактических мероприятий (G.E. Davis, et al., 2015). Использование новых технологий, таких как эндоскопия, компьютерная и магнитно-резонансная томография, акустическая ринометрия и риноманометрия, позволили рассматривать околоносовые пазухи как сложную высокодифференцированную структуру, функционирующую как единое целое. Рост интереса к цитокиновому звену иммунного ответа у часто болеющих детей в большинстве стран мира связан с недостаточной протективной эффективностью антибактериальной терапии, а также с возможностями медикаментозной иммунокоррекции (Fokkens W. J., Lund V. J., Mullol J. et al. 2012; Lethbridge-Sejku et al., 2012). Нос, околоносовые пазухи и связанные с ними лимфоидные ткани играют важную роль в гомеостазе и иммунитете, и хронический риносинусит значительно ухудшает эти

нормальные функции. Патогенные механизмы хронического риносинусита стал и предметом интенсивных исследований во всем мире и был достигнут значительный прогресс. Нарушения иммунной системы, потеря защитных свойств слизистой оболочки, повышение проницаемости эпителия, резкое уменьшение антибактериальных факторов приводит к появлению различных хронических форм. Снижение заболеваемости риносинуситом и повышение качества лечения является основной проблемой в оториноларингологии и ринологии.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в рамках плана научно-исследовательских работ Ташкентского педиатрического медицинского института №01980006703 на тему «Изучение современных методов для улучшения диагностики, лечение и реабилитации заболеваний уха, горла и носа» (2011-2017 гг.)

Цель исследования: изучить иммунологические механизмы развитие хронического риносинусита у часто болеющих детей и обоснования метода иммунокоррекции.

Задачи исследования:

изучить степени проявления и клинические особенности течения хронических воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух у часто болеющих детей дошкольного возраста;

выявить иммунологические механизмы развития хронического риносинусита у часто болеющих детей дошкольного возраста в показателях врожденного и адаптивного иммунитета;

оценить сравнительную эффективность традиционной и дифференцированной иммунокорректирующей терапии при хронических риносинуситах у детей дошкольного возраста;

разработать методы иммунодиагностики, иммунокоррекции и профилактики хронических риносинуситов у детей.

Объектом исследования были 180 больных детей с диагнозом хронический риносинусит наблюдаемые ЛОР отделением в клинике ТашПМИ и 18 здоровых детей.

Предметом исследования служила периферическая кровь и ее сыворотка, а также носовые смывы для иммунологического анализа.

Методы исследования. Использовались общеклинические, рентгенологические, компьютер томографические, иммунологические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказано, что дисбаланс в иммунной системе заключается для часто болеющих детей с хроническим риносинуситами характерным достоверное снижение уровня CD3+, CD4+, фагоцитарной активности, IgA, IgM, IL-1 β , IFN γ и резкое повышение CD8+, CD16+, CD20+, IgG, IL-4;

впервые показано, что характерными особенностями локального иммунитета для ЧБД с хроническим риносинуситом является - снижение уровней sIgA, IL-1 β , IFN γ и повышение IgE и IL-4;

показано, что характерными особенностями состояния системного иммунитета у РБД с хроническим риносинуситом является количественное снижение Т-лимфоцитов в иммунологических механизмах, пропорциональное снижение активности фагоцитоза и повышение уровня гуморального иммунитета;

выявлено, что особенностью состояния локального иммунитета у РБД с хроническим риносинуситом является снижение уровня sIgA, IFN γ и повышение IgE, IL-1 β и IL-4 в смывах носа.

Практические результаты исследования:

на основе полученных результатов исследования показаны основные факторы риска, приводящие к снижению эффективности лечения хронических заболеваний околоносовых пазух у ЧБД дошкольного возраста;

разработана оценка лечебно-дифференцированной иммунокоррекции детей дошкольного возраста с хроническим риносинуситом;

создан метод клиническо иммунологической диагностики и профилактические мероприятия рецидивов хронического риносинусита у детей.

Достоверность результатов исследования объясняется использованными подходами и методами, соответствием теоретических данных с полученными результатами, правильностью исследований с точки зрения методологии их ведения, достаточным количеством пациентов, обработкой результатов исследования методом статистического анализа, а также, сопоставлением результатов с зарубежными и отечественными данными, подтверждением выводов и полученных результатов полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследований. Полученные результаты дают развитие в республике определению иммунологических механизмов в разработке новых методов иммунокоррекции хронического риносинусита у детей. Выявленные изменения показателей врожденного и приобретенного иммунитета, роль системы клеточного и гуморального звена, изменение специфических маркеров интерлейкинового статуса во время воспалительного процесса даёт новые ветви для дальнейшего исследования патогенезов заболеваний у детей с хроническим риносинуситом.

Практическая значимость результатов исследований состоит в том, что заболевание околоносовых пазух у ЧБД дошкольного возраста является основным фактором риска перехода в хронические заболевания носа и околоносовых пазух, приводящих к снижению эффективности лечения и в этом плане, разработанная дифференциальная иммунокоррекция улучшает лечение хронического риносинусита у детей, клиническо-иммунологические

методы диагностики и профилактики рецидивов болезни даёт возможность предотвращения осложнений и улучшения качества жизни.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по определению иммунологических механизмов развития хронического риносинусита у часто болеющих детей и обоснование методов иммунокоррекции составлено:

утвержденная методическая рекомендация на тему «Диагностическое значение определения уровня некоторых цитокинов при хронических синуситах у часто и длительно болеющих детей дошкольного возраста» (заключения Министерства здравоохранения 8н-д/29 от 11 февраля 2019 года). Настоящая методическая рекомендация служит для ранней диагностики цитокиновых нарушений и своевременного выбора метода лечения и профилактики детей с хроническими риносинуситами;

полученные научные результаты по определению иммунологических механизмов и методов иммунокоррекции у часто болеющих детей с хроническими риносинуситами были внедрены в систему здравоохранения, в том числе в Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр Педиатрии и Бухарский областной многопрофильный медицинский детский центр (заключения Министерства здравоохранения 8н-з/87 от 29 мая 2019 года). Внедрения методов диагностики и новых иммунокорректирующих методов лечения хронического риносинусита у детей привели к предпосылке снижения рецидивов, улучшения качества жизни и уменьшению посещаемости медицинских учреждений.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 2 международных и 6 республиканских научно-практических конференций.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации всего опубликовано 13 научных работ, из них 4 журнальных статей в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации, в частности, 1- в республиканских и 3 – в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти разделов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 страницы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИЯ

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, сформированы цель и задачи, а также объект и предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов,

даны сведения по внедрению результатов исследований в практическую медицину, по опубликованным работам и о структуре диссертации.

В первой главе **«Воспалительные заболевания околоносовых пазух у часто болеющих детей: клиника, диагностика и лечение»** диссертации проанализированы современные представления о состоянии здоровья и структуры заболеваний верхних дыхательных путей у детей дошкольного возраста. Проанализированы данные по функционированию иммунной системы при заболеваниях верхних дыхательных путей у детей дошкольного возраста, а также принципы иммунокоррекции и лечения заболеваний околоносовых пазух.

Во второй главе **«Клиническая характеристика обследованных больных и примененные методы исследования»** диссертации описаны клинические, инструментальные и иммунологические методы исследования, которые были использованы в работе. Описан и охарактеризован материал исследования, представлена статистическая обработка результатов.

Клинический материал составили данные обследования и лечения 180 детей дошкольного возраста от 4 до 7 лет, госпитализированных в ЛОР-клинику ТашПМИ за период 2007-2017 года. Наблюдение велось в динамике в течение одного года. В зависимости от частоты заболеваемости дети были подразделены на 2 группы: 1-ю группу составил и 60 редко болеющих детей (группа сравнения) (РБД). 2-ю группу составили 120 часто болеющих детей (основная группа) (ЧБД). У обследованных детей были изучены социальные факторы (место жительства, посещение ДДУ), характер вскармливания на первом году жизни (естественное, смешанное, искусственное), заболеваемость (частота, тяжесть, прием антибактериальных средств при каждом заболевании) и перенесенные заболевания (ОРИ, ОКИ, гастроэнтерит, бронхопневмония, вирусный гепатит, анемия, бронхит).

Оториноларингологическое обследование включало ото-, рино-, фаринго- и ларингоскопию. При необходимости больных детей консультировали педиатр, невропатолог, нейрохирург и другие специалисты. Лучевое исследование включало рентгенографию (79 исследований) и компьютерную томографию (25 исследований). Рентгенография выполнялась в классической носа-подбородочной проекции. КТ исследование проводилась на аппарате Simens 2.5 T по стандартной методике в аксиальной и фронтальной плоскостях, при толщине среза 5 мм, шаге томографа 5мм, без внутреннего введения контрастных веществ. При этом были визуализированы костные и мягкотканые структуры придаточных пазух носа.

У 144 больных детей были проведены иммунологические исследования, которые проводились в Институте иммунологии и геномики человека АН РУз. Изучали содержание лимфоцитов в периферической крови с фенотипом CD3+, CD20+, CD4+, CD8+, CD16+ с помощью моноклональных антител серии LT (ТОО “Сорбент”, Москва) по методу Гариба Ф.Ю. с соавт. (1995). Уровень IgG, IgA, IgM в сыворотке крови определяли по методу Mancini. Уровень цитокинов: IL-1 β , IFN γ , IL-4, sIgA и IgE определяли в сыворотке крови и

носовых смывах методом ИФА («Цитокин» НИИ ОЧБП, СПб). Статистическая обработка проведена на IBM с помощью программы STATISTICA 6. Статистически значимыми считали различия при $P < 0,05$.

Методы корригирующей терапии: традиционная терапия, Рибомунил, Ликопид.

В третьей главе «Характеристика клинических параметров детей дошкольного возраста с заболеваниями околоносовых пазух» диссертации показаны результаты диспансеризации и клинико-инструментальная характеристика больных детей. В мае-июне 2007 года была проведена диспансеризация детей по детским садам Мирзо-Улугбекского района г.Ташкента. К проведению диспансеризации были подключены ряд специалистов (оториноларинголог, окулист, хирург, ортопед, невропатолог, стоматолог, эндокринолог и логопед) городского детского консультативно-диагностического центра. Обследование проводили по 12 детским садам, было проконсультировано 1193 детей в возрасте от 4 до 7 лет. По данным узких специалистов было выявлено, что 835 детей (69,9 %) страдали патологией ЛОР – органов, 42 (2,1%) ребенка были с патологией глаз, с ортопедическими заболеваниями – 710 (35,4%) детей, с патологией нервной системы – 111 (5,5 %), с патологией полости рта – 476 (23,7%), заболевания эндокринной системы наблюдались у 93 (5,2%) детей, хирургические болезни были у 129 (6,4%) детей. С логопедическими проблемами выявлено-15 (0,7%) детей и у 184 детей (9,0%) наблюдались соматические заболевания.

Выявлено, что в структуре заболеваемости ЛОР - патология занимает первое место, т.е. хронический риносинусит, хронический тонзиллит, гиперплазия миндалин, фарингит, аденоидиты, искривление носовой перегородки.

Анализ результатов диспансеризации показал, что у обследованных 1193 детей выявлено 2595 заболевание, т.е. на каждого ребёнка приходилось в среднем 2,5 нозологические единицы. В некоторых случаях были выявлены 3-4 нозологические единицы у одного ребёнка по ЛОР патологии.

Таким образом, в процессе диспансеризации выявлен большой процент заболеваемости у обследованных детей, в частности ЛОР патологии.

Анализ клинических данных больных детей, госпитализированных в клинику ЛОР-болезней ТашПМИ показал, что в структуре заболеваемости верхних дыхательных путей первое место по частоте встречаемости занимает хронический риносинусит. Искривление перегородки носа встречалось в 80% случаев (96) в группе ЧБД, а в группе РБД - в 68,3% случаев (41). Острым риносинуситом страдали 37 детей (61,7%) в группе РБД и 16 детей (13,3%) из группы ЧБД. Гипертрофия носоглоточных миндалин встречалась в 68,3% (82) случаев у детей основной группы 82 (68,3%) и у 38,5% (23) случаев у детей группы сравнения. Гипертрофия небных миндалин была у 69 (57,5%) ЧБД и 21 (35%) у РБД. Хронический тонзиллит и аллергический ринит составили 30 (25%) и 9 (15%) среди ЧБД и 30 (25%) и 8 (13,3%) среди РБД. Полученные результаты указывают на то, что даже у редко болеющих детей

выявлено 168 заболеваний и на одного ребёнка приходится 2,8 ЛОР патологии, а у ЧБД этот показатель составил 3,7.

У всех 180 (100%) обследованных определялась достаточно чёткая клиническая картина гнойного синусита. Выявлялись болезненность при пальпации в области передних стенок пазух, стойкое затруднение носового дыхания. Риноскопическая картина была характерна для гнойного синусита (отёк и гиперемия слизистой носа, сужение носовых ходов, гнойные или слизисто-гнойные выделения из носа, определяемые при передней риноскопии в виде характерной полоски в среднем носовом ходе).

Большой процент хронического гнойного синусита объясняется наибольшей встречаемостью искривление носовой перегородки, что в свою очередь увеличивало отечность слизистой оболочки носа, приводящее к нарушению аэрации в носовых ходах и в конечном итоге, приводила к аллергизации носовой полости. Постоянные выделения из носа с последующим затеканием в заднюю стенку глотки и раздражение носоглоточной и небной миндалины, приводило к увеличению размеров последних.

Наиболее частыми жалобами были головные боли, нарушение носового дыхания, повышение секреции из носа, повышение температуры тела, нарушение сна, сон с открытым ртом и неприятный запах изо рта. Эти жалобы различались по интенсивности.

У 91,3% детей основной группы и 78,2% детей группы сравнения была жалоба на повышение секреции из носа. У ЧБД выделения из носа чаще были гнойного характера- 49,4%, против 11,1%, тогда как у РБД -слизисто- гнойного характера, составляющее 66,7%, против 32,8% соответственно.

Гнойные выделения из носа сопровождалось неприятным запахом изо рта, у детей основной группы – 93,2% случаев по отношению к группе сравнения – 60,8%, ($P < 0,01$), т.е.в 1,5 раза чаще.

Одним из симптомов хронической интоксикации является утомляемость, которая чаще регистрировалась у детей основной группы 82,6% и превышала на 1,5 раза ($P < 0,01$).

Основу диагностики синуситов составляют клинический осмотр и данные рентгенологического исследования. Из 120 (100%) ЧБД у 104 (86,6%) детей был диагностирован хронический гнойный риносинусит. Из них 79 (76%) проведена рентгенограмма околоносовых пазух и 12 (11,5%) - компьютерная томография. Из 60 (100%) РБД у 24 (40%) было проведена рентгенограмма околоносовых пазух и у 5 (8,3%) компьютерная томография.

Сравнительный анализ показывает, что у ЧБД чаще встречается поражение всех околоносовых пазух - 33%, тогда как у РБД- 8,3%. Это свидетельствует о том, что у РБД чаще встречается одностороннее поражение околоносовых пазух (ОНП).

Пансинусит встречался в 58,5% случаев только у ЧБД, а у РБД не выявлено. У детей основной группы искривление перегородки носа зарегистрировано в 9 (75%) случаях, тогда как у детей группы сравнения – в 3 (60%) случаях.

Проведенное КТ исследование показало в 58,5% случаев поражения всех околоносовых пазух, тогда как при РГ исследовании этот показатель выявлен в 32,9% случаев, что на 1,8 раза меньше.

Таким образом, диагностическая эффективность КТ исследования превышает традиционные РГ методы исследования, способствуя ранней и достоверной диагностике.

В четвертой главе «Показатели иммунной системы детей дошкольного возраста с заболеваниями околоносовых пазух» диссертации показаны результаты исследования по изучению состояния иммунной системы у 144 детей: 1-я группа 84 ЧБД, 2-я группа - 60 РБД. 18 практически здоровых детей того же возраста составили контрольную группу.

Общими чертами в иммунном статусе у больных детей являются снижение относительного числа Т-лимфоцитов и Т-хелперов (рис.1). Однако, более глубокий дефицит наблюдался у часто болеющих детей с заболеваниями околоносовых пазух ($P < 0,01$) по сравнению с данными контрольной группы. Необходимо отметить, что достоверная разница наблюдалась в содержании CD3+-клеток между группами больных детей ЧБД и РБД ($P < 0,05$). Низкий уровень Т-лимфоцитов служит неблагоприятным прогностическим признаком, свидетельствующим о снижении эффекторной функции Т-клеток.

Наблюдается тенденция к повышению уровня Т-супрессорову редко болеющих детей ($23,4 \pm 0,4\%$ против $21,4 \pm 1,1\%$ в контроле) и достоверно повышен у часто болеющих детей ($25,6 \pm 0,5\%$) ($P < 0,05$). Следовательно, в Т-звене иммунной системы у ЧБД обнаруживается дисбаланс, который проявляется значительным дефицитом Т-лимфоцитов и Т-хелперов, а также достоверным ростом CD8-позитивных лимфоцитов, ($P < 0,05$).

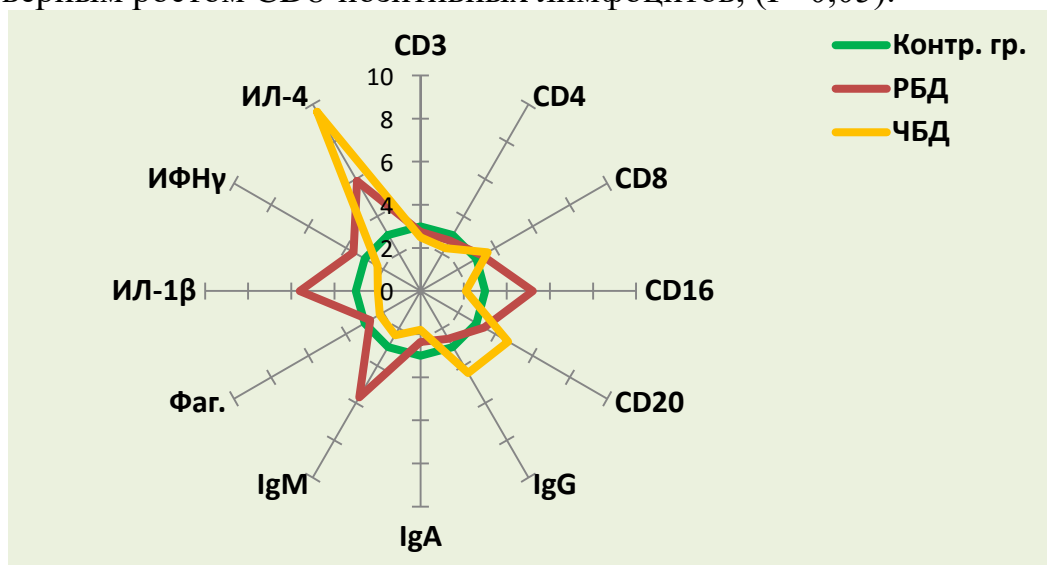


Рис.1. Показатели иммунитета у часто и редко болеющих детей.

Частое обострение хронического процесса сопровождается увеличением доли активированных клеток в периферической циркуляции, в том числе и CD20+-лимфоцитов. Было выявлено, что уровень В-лимфоцитов, был достоверно повышенным как у часто болеющих детей ($29,5 \pm 0,4\%$ против $18,8$

$\pm 0,7\%$ в контроле, $P < 0,01$), так и у РБД ($21,7 \pm 0,4\%$, $P < 0,05$). У РБД концентрация IgG достоверно снижена ($769,6 \pm 15,0$ мг/%), а у ЧБД – по сравнению с показателями РБД – достоверно повышено – $1320,6 \pm 25,1$ мг/%, ($P < 0,05$).

Более высокий уровень IgG у ЧБД, возможно связано с тем, что большая часть циркулирующего пула иммуноглобулинов являются специфическими антителами против возбудителя, вызывающего синусит.

При заболеваниях ЛОР-органов наблюдается дефицит IgA и sIgA. В наших исследованиях у детей контрольной группы уровень IgA в сыворотке крови составил в среднем – $145,1 \pm 4,6$ мг/%. В сыворотке периферической крови РБД концентрация IgA достоверно снижена – $114,7 \pm 2,0$ мг/%, а у ЧБД наблюдалось более выраженное снижение, в 1,66 раза, что в среднем составило $87,5 \pm 1,3$ мг/% ($P < 0,01$).

Уровень IgM в группе редко болеющих детей был достоверно повышенным, ($P < 0,01$), а в группе ЧБД достоверно сниженным, ($P < 0,01$).

У РБД в периферической крови CD16+-клеток содержалось в среднем $19,9 \pm 1,0\%$, что достоверно выше значений контрольной группы ($11,4 \pm 0,4\%$, $P < 0,01$). В то время как у ЧБД число данных клеток было снижено в 1,4 раза относительно данных контрольной группы и составило в среднем $8,2 \pm 0,2\%$, ($P < 0,05$).

У РБД фагоцитарная активность несколько снижена – $53,7 \pm 1,1\%$ по сравнению с данными контрольной группы. А у ЧБД этот показатель был в 1,3 раза ниже контрольных значений и составил в среднем $43,4 \pm 0,9\%$ ($p < 0,01$). Следовательно, у ЧБД выявлено значительное подавление фагоцитарной активности нейтрофилов на фоне снижения числа натуральных киллеров.

Нами было проведено исследование по изучению уровня про- (IL-1 β и IFN γ) и противовоспалительного (IL-4) цитокинов у обследованных детей в сыворотке периферической крови.

Анализ результатов показал неоднозначные изменения в синтезе данного цитокина, у РБД уровень IL-1 β повысился в 1,86 раз по сравнению с данными контрольной группы, ($P < 0,01$). А у ЧБД уровень IL-1 β был достоверно сниженным – $15,3 \pm 1,9$ пкг/мл ($P < 0,01$). По всей видимости, дефицит параметров врожденного иммунитета, снижение клеток моноцитарно-макрофагальной системы, сказалось и на уровне IL-1 β , так как они являются продуцентами этого цитокина. Уровень IL-4 у ЧБД был в 3,2 раза выше контрольных значений и 1,5 раза выше, чем у редко болеющих детей. Участие в воспалительном процессе интерферонов (IFN-гамма и IFN-альфа) определяется их биологическими эффектами. В наших исследованиях концентрация IFN γ у ЧБД была достоверно снижена ($13,5 \pm 0,3$ пк/мл) по сравнению с данными контрольной группы ($20,2 \pm 1,3$ пк/мл), ($P < 0,05$). В то время как у РБД уровень IFN γ был достоверно выше контрольных значений – $24,8 \pm 0,5$ пк/мл ($P < 0,05$).

Было проведено исследование местного иммунитета (в носовых смывах) в обследованных группах по изучению уровня sIgA. Как оказалось, этот

процесс в группе ЧБД существенно нарушен, что может служить причиной нередких эрозивно-язвенных поражений слизистой у таких детей ($0,312 \pm 0,05$ г/л у ЧБД и $0,502 \pm 0,02$ у РБД, $P < 0,05$ против значений контрольной группы – $0,588 \pm 0,07$ г/л).

IgE, как в сыворотке крови, так и местно, содержится в очень небольших количествах и с коротким периодом жизни. У всех детей из группы часто болеющих, отмечено повышение локального количества IgE ($3,29 \pm 0,5$ нг/мл – в основной группе; $1,15 \pm 0,03$ нг/мл – в группе сравнения; $P < 0,001$). Выявлено, что уровень IL-1 β в носовых смывах практически здоровых детей составил в среднем $2,94 \pm 0,07$ пк/мл. А у РБД его уровень был повышенным почти в 2 раза ($5,6 \pm 0,12$ пк/мл, $P < 0,01$). Однако, у ЧБД уровень IL-1 β был достоверно сниженным – $1,8 \pm 0,2$ пк/мл, как по отношению к данным контрольной группы ($P < 0,05$), так и по отношению к группе РБД – $P < 0,001$.

Особенностью иммунного ответа у часто болеющих детей является преобладание Th2-типа иммунного профиля, вследствие этого большинство ЧБД имеют с одной стороны аллергические проявления, с другой – сниженную способность к синтезу IFN γ ($1,9 \pm 0,04$ пк/мл и $1,8 \pm 0,05$ пк/мл, против $4,3 \pm 0,12$ пг/мл, $P < 0,05$).

Таким образом, у детей с хроническим риносинуситом наблюдаются изменения в содержании провоспалительного цитокина IL-1 β и противовоспалительного цитокина IL-4. В связи с этим мы сочли целесообразным рассчитать индекс, объединяющий в себе эти показатели, по следующей формуле:
$$\text{ИПТЗ} = \frac{\text{IL-1}\beta}{\text{IL-4}}$$
 где ИПТЗ – индекс прогноза течения заболевания.

Расчеты показали, что у практически здоровых детей (контрольная группа) ИПТЗ был 1,5. Этот показатель возрастал у редко болеющих детей – 1,8, а у часто болеющих этот индекс составил 0,34.

Следовательно, при проведении исследований по изучению уровня IL-1 β и IL-4 в носовых смывах и просчитав ИПТЗ, можно прогнозировать к какой группе относится больной ребенок. Если ИПТЗ $> 1,8$ и выше, это редко болеющий ребенок, а если ИПТЗ $< 0,34$ и ниже, это часто болеющий ребенок. Эти сдвиги обуславливают повышенную склонность детей к развитию повторных респираторных инфекций и бактериальных осложнений. Это обстоятельство следует учитывать при определении стратегии и тактики лечения. Методом выбора в этой системе является комплексная противовоспалительная и иммунокорригирующая терапия.

В пятой главе «**Клинико-иммунологическая оценка эффективности проводимой терапии у часто болеющих детей с заболеваниями околоносовых пазух**» диссертации приведены результаты динамики клинико-иммунологических параметров проведенной терапии. 60 редко болеющих детей (РБД) были разделены на 2 подгруппы: 1-я подгруппа – 20 детей, получали традиционное лечение; 2-я подгруппа – 40 детей, к традиционному лечению подключали иммунокорригирующую терапию (ликопид в дозе 1 мг, 2 раза в день, сублингвально в течение 10 дней, за 30 мин до еды, курсовая доза – 20 мг).

Анализ результатов проводили через 1 и 3 месяца. 84 часто болеющих детей (ЧБД) составили 3 подгруппы: 1-я подгруппа группа - 20 детей, традиционная терапия. Анализ результатов проводили через 1 и 3 месяца. 2-я группа - 31 ребенок, традиционная терапия + Рибомунил (по схеме, данной в инструкции) анализ результатов проводили через 3 и 6 месяцев. 3-я группа - 33 ребенка, традиционная терапия + ликолипид (в дозе 1 мг, 2 раза в день, сублингвально в течение 10 дней, за 30 мин до еды, (курсовая доза- 20 мг), затем, через 3 месяца – по 1 мг 1 раза в день в течение 10 дней, (курсовая доза- 10 мг). Анализ результатов проводили через 1 и 3 месяца.

У РБД, получавших традиционное лечение, динамика общих клинических симптомов отличалась от детей получавших комплексное лечение. Головная боль через 10 дней после лечения регистрировалась на 7 раз чаще у детей, получивших традиционное лечение, у 1 больного на 30-й день. Такая же динамика наблюдалась и с другими симптомами, как нарушение сна- 25,0% случаев, утомляемость- 20,0%, сон с открытым ртом – 30,0 %. У 2-х больных жалобы сохранялись и через месяц после лечения. Эти же симптомы у детей, получивших комплексное лечение, через месяц не регистрировались.

По данным результатов местные симптомы в динамике проводимой терапии отличались у обследованных детей. В отличие от общих симптомов, местные симптомы сохранялись к 10 дню у 5 детей, получивших комплексное лечение. Носекреции из носа через месяц после лечения отсутствовали у детей, получивших комплексное лечение, так же, как и нарушение носового дыхания, мацерации кожи и неприятный запах изо рта.

Более эффективным оказалось комплексное лечение с включением иммунокорректирующего препарата Ликолипид, которое приводило к быстрому исчезновению как общих, так и местных симптомов. При этом снижались расходы на проводимое лечение, сокращалось пребывание больных в стационаре на 3-5 дней. Происходило уменьшение сенсibilизации слизистой оболочки, восстановление целостности эпителиального покрова и повышение местной иммунной защиты респираторного тракта.

У ЧБД, получивших базисное лечение, все симптомы сохранялись на 30-й день терапии, тогда как у детей, получивших базисное лечение + рибомунил (2-я группа), только у одного больного зарегистрировано нарушение сна, а в третьей группе (базисное лечение + ликолипид) зарегистрировано не было. На 10-й день терапии у детей, получивших традиционное (базисное) лечение, головная боль в 2,2 раза, нарушение сна - 2 раза, утомляемость- 3,8 раза и сон с открытым ртом в 13,3 раза превышали, таковое у детей получившие базисное лечение + рибомунил.

А третьей группе, получившие базисное лечение + ликолипид, симптомы как головная боль в 1,2 раза, нарушение сна – 1,6 раза, утомляемость - 2,15 раза уменьшились чем у детей, получившие базисное лечение + рибомунил.

Анализ динамики местных клинических симптомов у часто болеющих детей на фоне проводимой терапии показал, что дети, получившие базисное лечение + рибомунил, местные симптомы в большом проценте сохранялись и

на 30-й день заболевания, т.к. ЧБД медленно поддавалась проводимой терапии. На 10-й день после начала терапии регистрировались все симптомы. Повышение секреции из носа и мацерация кожи в 1,8 раза, нарушение носового дыхания в 2,7 и неприятный запах изо рта в 3,6 раза сохранялись больше, чем у детей, получивших только традиционное(базисное) лечение. На 30-й день терапии мацерация кожи не регистрировалась в обеих подгруппах, тогда как повышение секреции из носа с нарушением носового дыхания в 4,6 раза больше сохранялся у детей, получивших базисное лечение + рибомунил. Так как в третьей группе (базисное лечение + ликолипид) на 15 –й день терапии местные симптомы зарегистрировано не было.

Таким образом, хотя комплексное лечение является эффективным методом терапии воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, оно не может быть достаточным при лечении часто болеющих детей. Одной из причин повторных и столь частых простудных заболеваний у этих детей является нарушение функционирования иммунной системы в результате длительного и массивного антигенного воздействия на организм ребенка. Следовательно, этот контингент нуждается в дополнении базисной терапии иммунокорригирующими препаратами.

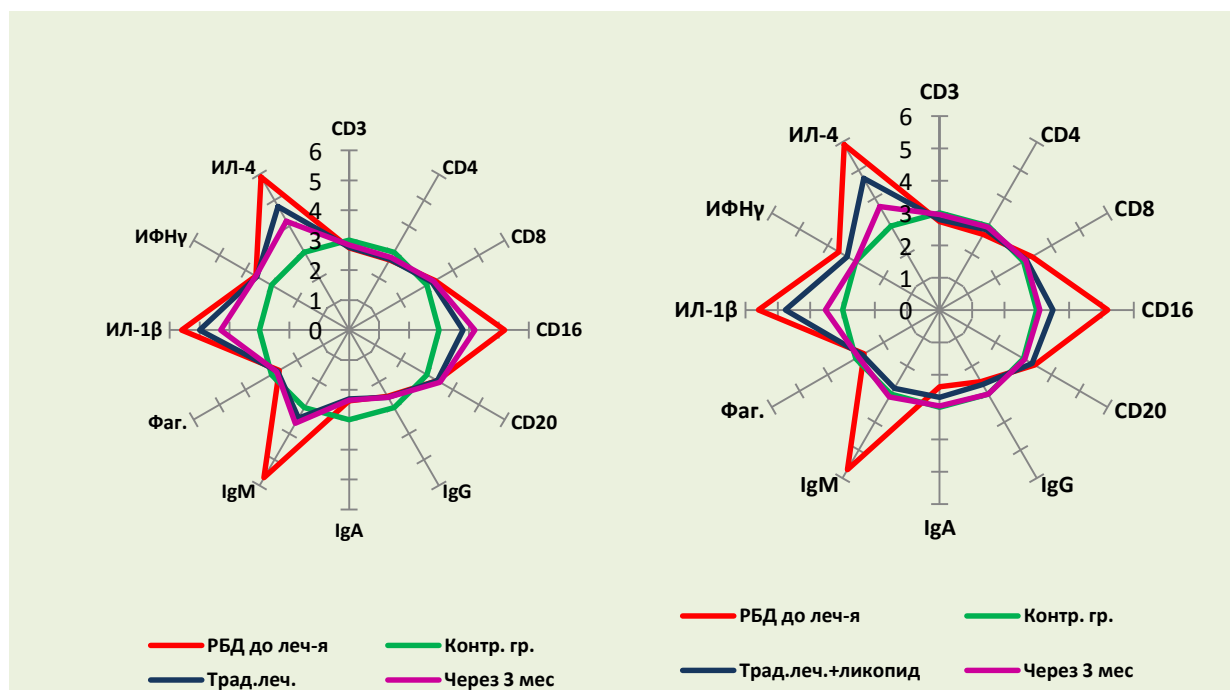


Рис.2. Динамика иммунологических показателей под влиянием базисной терапии и комплексной терапии с включением Ликолида

Анализ данных по динамике параметров иммунной системы через 1 месяц после лечения у РБД показал, что базисная терапия не оказала влияния на измененные показатели иммунитета, (рис.2). Уровень общего пула Т-лимфоцитов достоверным изменениям не подверглись. Необходимо отметить, что большинство детей из группы редко болеющих, больных риносинуситом, имеют нормальное количество циркулирующих в крови Т-лимфоцитов и Ig-

позитивных В-лимфоцитов, но эти В-лимфоциты не способны дифференцироваться в Ig-секретирующие плазматические клетки. Вследствие чего, наблюдается гипои иммуноглобулинемия класса Ги А. В результате нарушения взаимодействия Т- и В-клеток, т. е. если В-клетки не получают соответствующие сигналы активации от Т-клеток, возникает иммунодефицит с гиперпродукцией IgM. Проведенная базисная терапия способствовала тенденции к восстановлению измененных параметров гуморального иммунитета, однако, через 3 месяца у этих детей наблюдались изменения, которые были до лечения.

Анализ неспецифических факторов защиты – фагоцитарной активности и уровня CD16+-клеток через 1 месяц после лечения показал, что базисная терапия способствовала положительной тенденции в изменении изученных параметров, однако, через 3 месяца наблюдалась картина, которая была до лечения.

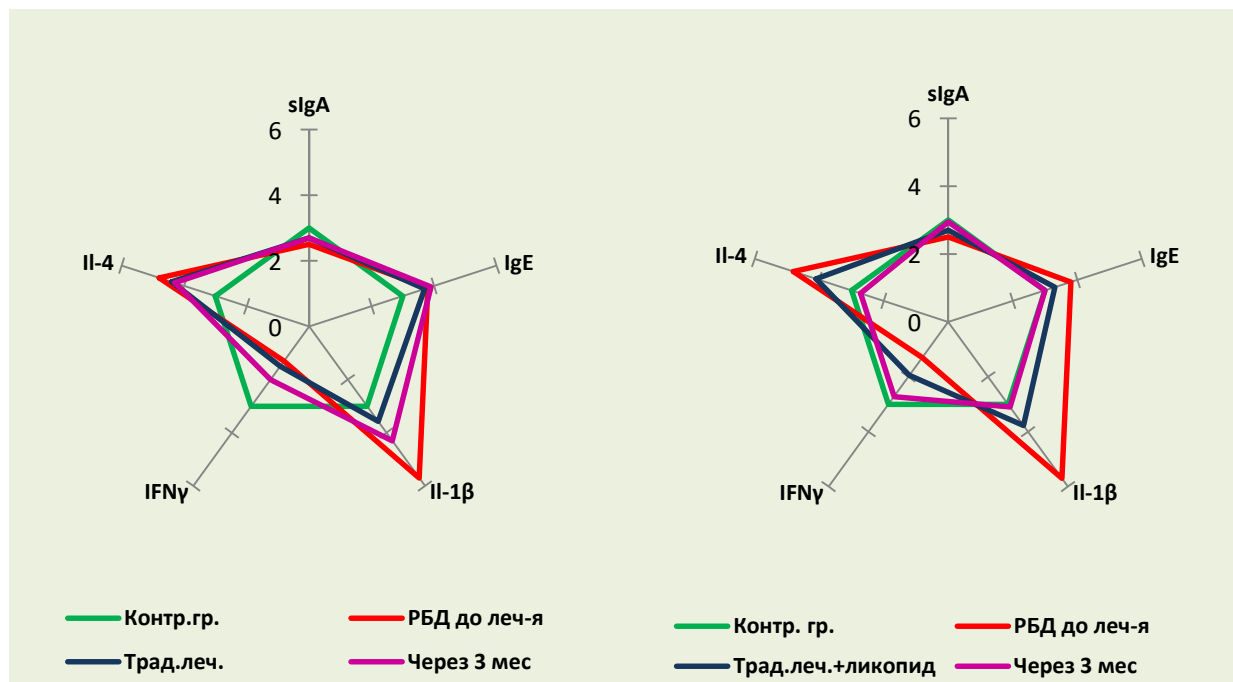


Рис.3. Динамика показателей местного иммунитета у РБД

Уровень индуцибельного цитокина - IL-1 β до лечения был повышенным ($P < 0,05$). Через 1 месяц после проведенной терапии, было зафиксировано, что уровень изученных цитокинов достоверно снизился ($P < 0,05$). Но анализы, проведенные через 3 месяца, показали, что уровень этих цитокинов был повышенным и приближался к значениям до лечения.

Нами, также были проанализированы данные цитокинов в носовых смывах после проведенного базисного лечения. Базисная терапия оказала положительный эффект.

Через 1 месяц после лечения наблюдалось восстановление изученных параметров, которые достоверно отличались от данных группы до лечения.

Однако, через 3 месяца изученные параметры иммунной системы претерпели изменения, приближаясь к показателям до лечения.

Таким образом, анализ результатов исследования динамики состояния иммунной системы у редко болеющих детей в период обострения риносинусита в результате базисного лечения показал, что положительная динамика наблюдается непродолжительное время. Хотя, клинически через 10 дней после лечения симптомы риносинусита купировались. Но, однако, через 3 месяца 65% больных (13) жаловались на обострение ЛОР-заболеваний. А проведенные иммунологические исследования показали, что многие параметры иммунной системы достоверно отличались от показателей контрольной группы, что свидетельствовало о необходимости включения иммунокорригирующей терапии.

40 (66,7%) детей из группы редко болеющих получили базисную терапию + Ликопид по схеме: 1 мг х 2 раза в день, сублингвально в течение 10 дней, за 30 мин до еды, курсовая доза – 20 мг. Исследование проводили через 1 месяц и через 3 месяца после окончания лечения.

Через 1 месяц после лечения, наблюдалось восстановление изученных параметров. Так, наблюдалось снижение общего пула лейкоцитов и Т-лимфоцитов ($P < 0,01$). Уровень субпопуляционного состава Т-лимфоцитов достоверно снизился по сравнению с данными до лечения ($P < 0,01$). Положительная динамика наблюдалась и относительно киллерной активности и уровня В-лимфоцитов ($P < 0,01$). И, что самое примечательное, положительная динамика наблюдалась и через 3 месяца.

Анализ относительных значений Т-клеточного иммунитета также показал положительную динамику. Уровень CD3+-лимфоцитов составил в среднем через 1 месяц после лечения $52,2 \pm 0,7\%$, а через 3 месяца его уровень был в пределах контрольных значений $54,6 \pm 1,1\%$ ($P < 0,05$).

Через 1 месяц после лечения наблюдалась тенденция к повышению и хелперной активности $34,6 \pm 1,1\%$, а через 3 месяца число CD4+-клеток достоверно повысился до $35,7 \pm 0,81\%$ ($P < 0,05$). Что касается гуморального иммунитета, то можно отметить тенденцию общего пула В-лимфоцитов к снижению – через 1 месяц – $20,7 \pm 0,9\%$ и через 3 месяца $19,2 \pm 1,0\%$. Анализ результатов уровня иммуноглобулинов показал положительную динамику: уровень IgG и IgA повысился, IgM снизился ($P < 0,05$). Положительная динамика наблюдалась и относительно параметров неспецифической защиты – фагоцитарной активности и CD16+-клеток.

Как видно из данных рисунка 2, уровень CD16+-лимфоцитов через 3 месяца достоверно снизился – $11,9 \pm 0,8\%$ ($P < 0,05$), а уровень фагоцитарной активности повысился ($56,9 \pm 1,2\%$ по сравнению с данными до лечения – $53,6 \pm 1,3\%$), ($P < 0,05$).

Динамика цитокинов в назальных смывах показала, что измененные параметры вследствие обострения риносинусита в группе редко болеющих детей, после применения комплексной терапии через 1 месяц наблюдалась

положительная динамика ($P < 0,01$). А через 3 месяца не наблюдалось достоверных отличий от показателей контрольной группы.

Таким образом, включение Ликопида в комплексную терапию РБД показало, что он влияет на иммунологические показатели крови (системное действие) и показатели местного иммунитета (уровень sIgA, IgE и про- и противовоспалительные цитокины в назальных смывах).

Переносимость препарата Ликопид была хорошей. Ни один из пациентов не отказался от приема препарата в течение всего курса.

Для проведения корригирующих мероприятий группу ЧБД мы разделили на 3 подгруппы: 1- подгруппу составили 20 детей, которым была проведена базисная терапии. 2-ю подгруппу составили 29 детей, к базисной терапии которых был подключен иммунокорригирующий препарат Рибомунил. 3-ю подгруппу составили 35 детей, которым в комплексную терапию добавили препарат Ликопид.

Через 1 месяц после базисной терапии несколько улучшились изученные параметры иммунной системы. Однако, через 3 месяца все изученные параметры клеточного иммунитета были на уровне показателей до лечения (рис.4).

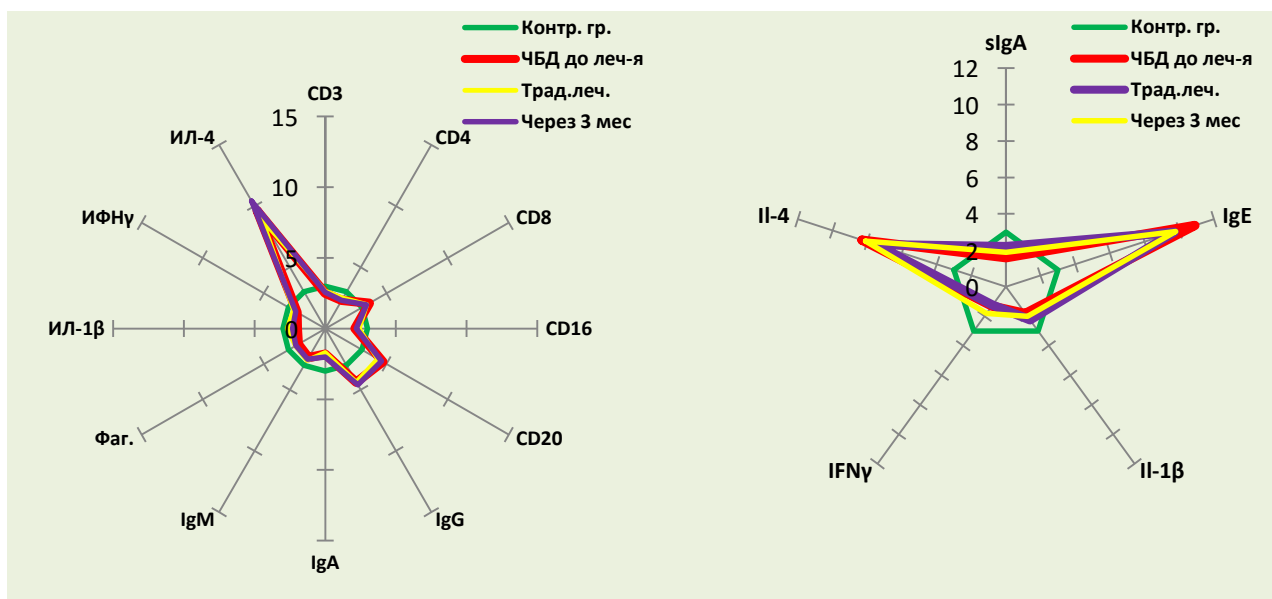


Рис.4. Динамика системных и локальных параметров иммунитета у ЧБД в результате базисной терапии

Анализ медиаторов иммунного ответа показал, что уровень изученных цитокинов в динамике лечения не подверглись сильным изменениям под влиянием базисной терапии. Анализ данных локального иммунитета у ЧБД показал дефицит концентрации sIgA, IL-1 β и IFN γ ($P < 0,01$). Анализ данных через 1 месяц после базисной терапии у ЧБД выявил, что уровень sIgA достоверно повысился, оставаясь, однако, ниже контрольных значений, а уровень IgE достоверно снизился ($P < 0,05$).

Наблюдалась тенденция к изменению содержания про- и противовоспалительных цитокинов. Но через 3 месяца все изученные параметры местного иммунитета были на уровне показателей до лечения. Таким образом, проведенные исследования по изучению состояния иммунной системы у ЧБД в динамике базисной терапии показали, что проведенное лечение способствует положительной динамике клинических параметров воспалительных заболеваний, однако, не влияет на параметры иммунной системы. Поэтому иммунодефицитное состояние сохраняется. И при следующей встрече макроорганизма с инфекцией возобновляется воспалительный процесс.

Следующим этапом наших исследований было изучение состояния иммунной системы у ЧБД в динамике комплексной терапии с включением иммунокорректирующих препаратов.

Имунокорректирующий препарат Рибомунил являясь рибосомально-протеогликановым комплексом из наиболее распространенных возбудителей инфекций ЛОР-органов и дыхательных путей, при попадании в организм вызывают образование специфических антител к этим возбудителям [67, С.49-57].

Из группы ЧБД, 31 ребенку в комплексное лечение рекомендовали добавлять препарат Рибомунил в дозировке 1 раз/сут утром натощак. В первый месяц лечения Рибомунил принимали ежедневно первые 4 дня каждой недели в течение 4 недель. В последующие 5 месяцев первые 4 дня каждого месяца. Через 1 месяц и через 6 месяцев проводили контрольный анализ состояния иммунной системы.

Положительная динамика изученных параметров иммунной системы, наблюдавшаяся через 1 месяц, продолжалась, и через 6 месяцев наблюдалась достоверная динамика почти всех изученных параметров (рис.5). Уровни Т-лимфоцитов и его субпопуляций – Т-хелперов и Т-супрессоров через 1 месяц, достоверно снизились ($P < 0,05$). Такая же динамика наблюдалась и относительно значения CD16+-лимфоцитов и общего пула В-лимфоцитов ($P < 0,05$). А через 6 месяца наблюдения было выявлено, что значения клеточных звеньев иммунитета приближались к значениям контрольной группы ($P < 0,05$).

Стимулируя фагоцитарную активность гранулоцитов и макрофагов, Рибомунил подавляет размножение и способствует эрадикации таких микроорганизмов как золотистый стафилококк, гемолитический стрептококк, грибы и др. Преимуществами его является минимальное количество побочных эффектов и возможность применения в педиатрической практике.

Рибомунил в отличие от других бактериальных иммуномодуляторов выделяется более высоким стимулятором врожденного иммунитета. Входящие в состав препарата протеогликаны, активируют нейтрофилы, моноциты, тканевые макрофаги, дендритные клетки и натуральные киллеры.

Анализ результатов показал, что число CD16+-клеток было на уровне контрольных значений. Показатели гуморального иммунитета также

претерпели позитивные изменения под воздействием Рибомунила. Повышенный уровень IgG до лечения, через 6 месяцев после лечения достоверно снизился ($P < 0,01$), а уровень IgA и IgM достоверно повысился ($P < 0,05$).

Важными регуляторными молекулами в секретах являются цитокины, которые вырабатываются как эффекторными, так и регуляторными клетками. Анализ данных синтеза сывороточных цитокинов показал положительную динамику. Через 6 месяцев после лечения с включением Рибомунила были выявлены позитивные сдвиги со стороны цитокинового статуса организма ЧБД, которые характеризовались усилением синтеза иммуноцитами интерферона- γ и снижением продукции про- ($IL-1\beta$) и противовоспалительных цитокинов ($IL-4$).

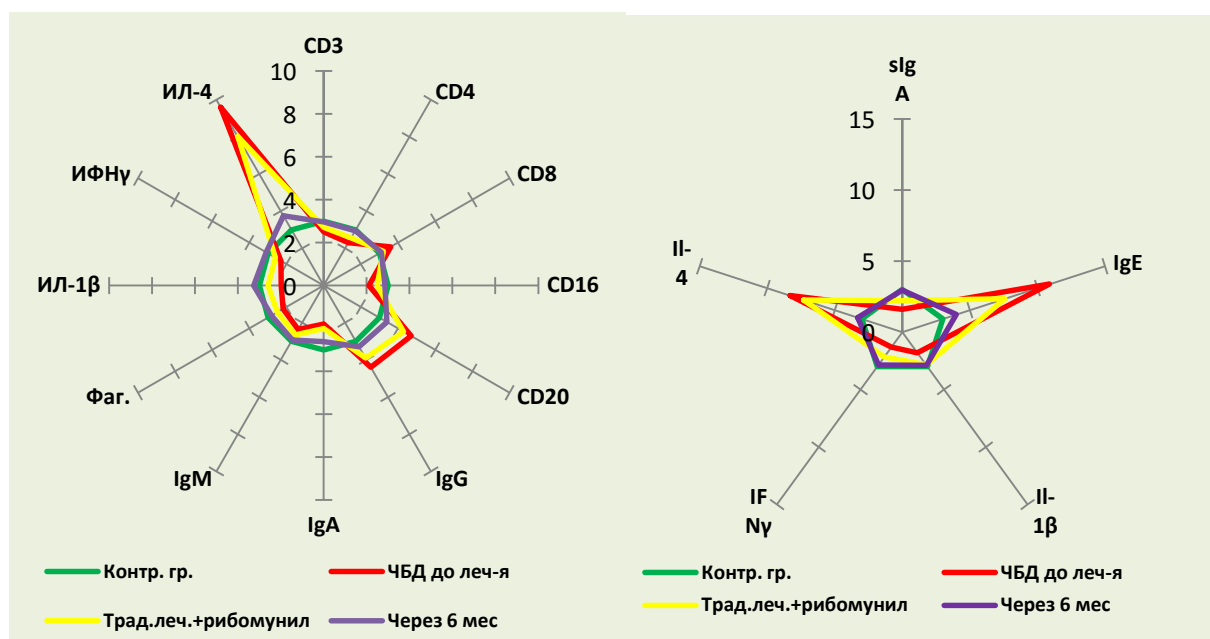


Рис.5. Динамика системных и локальных иммунологических показателей у ЧБД в результате комплексной терапии с включением Рибомунила

Необходимо отметить, что, наряду с системными изменениями, наблюдалась положительная динамика и параметров локального иммунитета. При включении в комплексную терапию препарата Рибомунил повысилась эффективность первой линии иммунной защиты организма как от бактериальных, так и от вирусных возбудителей. Наличие в составе препарата рибосомальных фракций против пневмококка, пиогенного стрептококка, гемофильной палочки и клебсиеллы в слизистой оболочке респираторного тракта формирует эффективную специфическую иммунную защиту (рис.5).

Уровень IgE у часто болеющих детей был повышенным в силу воздействия на организм ребенка различных факторов (бактериальных, вирусных, паразитарных и т.д.). Как известно, молекулы IgE фиксируются на

базофилах (тучных клетках), локализирующихся в слизистой оболочке носа. При повторном попадании патогена в организм наступает его связывание с IgE, фиксированном на тканевых базофилах, развивается их дегрануляция с высвобождением гистамина, лейкотриенов, простагландинов, брадикинина, тромбоцит-активирующего фактора и др. Выделившиеся медиаторы способствуют развитию симптомов риносинусита. Под воздействием патогена активируются Th-2 типа, продуцирующие IL-4, под влиянием которого наступает активация эозинофилов, инфильтрирующих слизистую носа. При этом выделяется целая серия провоспалительных цитокинов, которые приводят к развитию и персистенции симптомов хронического риносинусита. Включение иммунокорригирующего препарата Рибомунил в комплексную терапию способствовало усилению макрофагального звена и повышению неспецифической резистентности, повышению антигенспецифической продукции IgA – sIgA и IFN γ , а также снижению уровня IgE и IL-4 ($P < 0,01$), что отражает процессы нормализации баланса Th1/Th2 типа иммунного ответа.

Таким образом, эффективность использования бактериального иммуномодулятора Рибомунил в комплексном лечении ЧБД и страдающих хроническим риносинуситом, заключалась в снижении частоты, тяжести и продолжительности заболевания и корригирующем влиянии на показатели системного и локального иммунитета.

Следующим этапом наших исследований был анализ результатов по изучению влияния иммунокорригирующего препарата Ликопид в комплексном лечении хронического риносинусита ЧБД.

Как уже было сказано выше (см. РБД), Ликопид представляет собой активный фрагмент бактериальных клеточных стенок, ответственный за иммуностимулирующий эффект целых бактерий. Ученые доказали, что Ликопид является природным регулятором иммунитета, выработанным в процессе эволюции. Ликопид применяли одновременно с антибиотиками, противогрибковыми и противовирусными средствами. Антибиотик существенно подавляет функциональную активность возбудителя и делает его более чувствительным к киллерному эффекту фагоцита, а Ликопид существенно повышает функциональную активность фагоцита, повышая его способность поглощать и убивать возбудителя.

Изученные параметры иммунной системы у часто болеющих детей через 1 месяц после лечения подвергались положительному изменению (рис.6). При анализе относительных значений Т-системы лимфоцитов было выявлено, что уровень CD3+-клеток повысился в 1,12 раз по сравнению с показателем до лечения ($P < 0,05$). А через 3 месяца число CD3+-лимфоцитов было на уровне контрольных значений. Такая же динамика наблюдалась при анализе субпопуляционного состава – CD4+-клеток, уровень которых повысился через 1 месяц после лечения и достиг нормативных значений через 3 месяца ($P < 0,01$), а уровень Т-супрессоров снизился ($P < 0,05$).

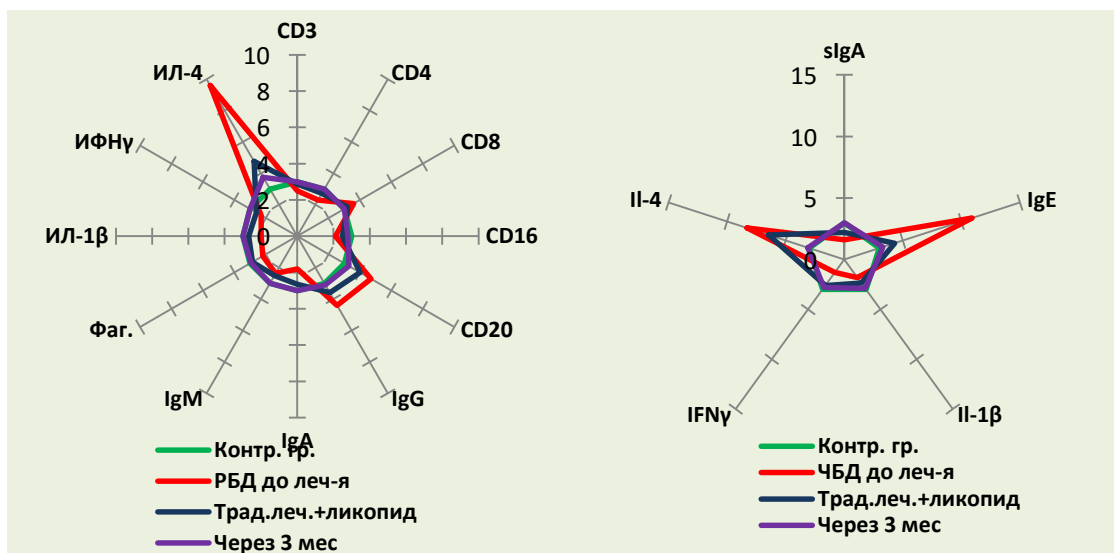


Рис.6. Динамика системных и локальных показателей иммунитета в результате комплексной терапии с включением Ликопида у ЧБД

Анализ показателей гуморального иммунитета также выявил положительную динамику. Уровень общего пула В-лимфоцитов через 1 месяц после лечения достоверно снизился ($P < 0,05$), а через 3 месяца был на уровне контрольных значений ($P < 0,01$). Повышенный уровень IgG до лечения, через 1 месяц после лечения достоверно снизился ($P < 0,05$), а через 3 месяца после лечения наблюдалось снижение до контрольных значений ($P < 0,01$). Уровень IgA и IgM повысился, причем значительно через 3 месяца ($P < 0,01$). Положительная динамика наблюдалась и в содержании фагоцитарной и киллерной активности ($P < 0,05 - 0,001$).

Таким образом, Ликопид оказал воздействие на три основных звена иммунитета: фагоцитарное, клеточное и гуморальное. За счет такого механизма Ликопид обладает иммунокорректирующим, противоинфекционным и противовоспалительным действием. Под воздействием комплексной терапии с включением Ликопида наблюдалось восстановление до контрольных значений уровня провоспалительных цитокинов ($P < 0,001$).

У ЧБД под влиянием комплексного лечения с включением Ликопида наблюдалось переключение иммунного ответа с Th2 типа на Th1, при этом уровень ИЛ-4 снизился ($P < 0,001$), а уровень интерферона-гамма достоверно повысился ($P < 0,05$).

Анализ параметров локального иммунитета у детей с хроническим риносинуситом показал, что восстановление измененных показателей произошло и на локальном уровне (рис.6).

Таким образом, иммуностропная активность иммуномодулятора Ликопид способствовал восстановлению функций иммунной системы и обеспечению должной иммунной защиты организма. Причем, восстановление происходит как системно, так и на локальном уровне. Следовательно, можно констатировать, что проведение комплексной терапии с включением

иммуномодулятора способствует устранению острых и хронических очагов инфекции.

Несмотря на проводимую противовоспалительную терапию в течение более двух месяцев у детей с хроническим гнойным синуситом оставалось не только неравномерность утолщения слизистой, но и отсутствие её уменьшения длительное время с сохранением однородности структуры. После проведенного нами консервативного лечения (смазывание сосудосуживающими каплями, перемещение лекарств по методу Проэца, зондирование лобных и основных пазух, в необходимых случаях пункция верхнечелюстной пазухи, дезинтоксикационная, симптоматическая, антигистаминная и антибиотикотерапия) после 3-4 месяца у 12 (100%) ЧБД было проведено контрольное КТ исследование.

После проведенного комплексного лечения в обеих подгруппах был положительный результат. Исчезли клинические симптомы гнойного процесса и при КТ не обнаружено сочетанного поражения всех пазух.

Таким образом, комплексная терапия с включением Рибомунила дала 58,1% результативности, комплексное лечение с включением Ликопида - 72,8% результативности. Через 3 месяца из группы ЧБД, которым проводили базисную терапию с рецидивом обратились 65% детей. Было выявлено, что в группе, где проводилась комплексная терапия с включением Рибомунила, по разным причинам, лечение у 41,9% детей проведено не в полном объеме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. По результатам диспансерного наблюдения на каждого ребенка приходится в среднем 2,5 случаев заболевания. Дети со II-ой группой здоровья в 4,7 раза превалируют над детьми I группы. В структуре общей заболеваемости первое место занимает - ЛОР патология, среди них - 86,6% хронический риносинусит.

2. Проведение компьютерно-томографического исследования при хронических риносинуситах превышает диагностическую эффективность традиционной РГ, способствуя ранней и достоверной диагностике.

3. При обострении риносинусита у ЧБД показатели врожденного иммунитета – фагоцитарная активность нейтрофилов и киллерная активность снижена, в то время как у РБД киллерная активность повышена, а фагоцитарная активность нейтрофилов снижена.

4. У ЧБД наблюдается снижение показателей адаптивного иммунитета – Т-лимфоцитов и Т-хелперов и повышение Т-супрессоров и В-лимфоцитов. Для РБД характерно сниженный уровень Т-лимфоцитов и Т-хелперов.

5. При обострении риносинусита у ЧБД уровень IgA и IgM снижен на фоне повышенного уровня IgG. Для РБД характерно снижение концентрации IgG и IgA, при этом уровень IgM повышен.

6. Хронический риносинусит характеризуется сниженным локальным уровнем sIgA и IFN γ и повышенным уровнем IL-4, как у ЧБД, так и у РБД. А уровень IL-1 β повышен у РБД и снижен у ЧБД.

7. Выведен индекс прогноза течения заболевания, основанный на определении уровня IL-1 β и IL-4. Установлено, что у практически здоровых детей индекс прогноза течения заболевания составляет 1,5. ИПТЗ < 1 является диагностическим критерием определения детей в группу часто болеющих.

8. При определении параметров иммунитета при хроническом синусите в носовых смывах выявлено, что они имеют такую же направленность, как и в системном иммунитете, но являются более удобным, неинвазивным методом иммунодиагностики хронического риносинусита.

9. Разработана схема иммунодиагностики хронического риносинусита у детей для своевременного адекватного и дифференцированного лечения и профилактики осложнений, что позволяет повысить качество жизни данного контингента больных детей.

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL AT THE SCIENTIFIC COUNCIL ON
THE ADMISSION OF SCIENTIFIC DEGREES DSc.30.08.2018.Tib.50.01
AT THE INSTITUTE OF IMMUNOLOGY AND HUMAN GENOMICS**

TASHKENT PEDIATRIC MEDICALINSTITUTE

SHOAZIZOV NODIR NIGMATILLAYEVICH

**IMMUNOLOGICAL MECHANISMS OF THE FORMATION OF
CHRONIC SINUSITIS IN OFTEN ILL CHILDREN AND JUSTIFICATION
TO IMMUNOCORRECTION**

**14.00.30 - Allergy and immunology
14.00.04 –Otorinolaringology**

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

TASHKENT - 2019

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 B2017.3.PhD/Tib299

Dissertation has been carried out in Tashkent pediatric medical institute
Abstract of the thesis in two languages (Uzbek, Russian, English (summary)) on web page to address (www.immunology.uz) and information-educational portal "ZiyoNet" to address (www.ziynet.uz)

Scientific chiefs: **Musakhodjaeva Diloram Abdullaevna**
doctor of Biological Sciences

Khasanov Saidakrom Askarovich
doctor of Medical Sciences, professor

Official opponents: **Urazmetova Maisa Dmitrievna**
doctor of Medical Sciences, professor

Shamsiev Djahongir Fazlitdinovich
doctor of Medical Sciences, professor

Leading organization: **Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education**

Protection will be held " ____ " _____ 2019 at ____ o'clock at the meeting of the scientific council DSc.30.08.2018.Tib.50.01 at the Institute of immunology and human genomics (Address: 100060, Tashkent, str. Academician Y. Gulyamov, 74. Tel / Fax: (99871) 233-08-55, e-mail: immunologiya@qip.ru)

With dissertation is available at the Information Resource at the Institute of immunology and human genomics (registered for the number ____) (Address: 100060, Tashkent, str. Academician Y.Gulyamov, 74. Tel / Fax: (99871) 233-08-55)

Abstract of the thesis sent out on " ____ " _____ 2019 y.

(Mailing report number ____ on " ____ " _____ 2019 y).

T.U. Aripova

Chairman of the scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences, professor, academician

Z.S. Kamalov

Scientific secretary of the scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

A.A. Ismailova

Chairman of scientific seminar under scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, doctor of medical sciences

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the research to study the immunological mechanisms of the development of chronic rhinosinusitis in frequently ill children and the rationale for the method of immunocorrection.

Tasks of the research are:

to study the incidence and clinical features of the course of chronic inflammatory diseases of the paranasal sinuses in frequently ill children of preschool age;

to identify the nature of changes in the indicators of innate and adaptive immunity in chronic rhinosinusitis in frequently ill children of preschool age;

to evaluate the comparative clinical and immunological efficacy of differentiated immunotherapy in chronic rhinosinusitis in preschool children;

on the basis of the results obtained, develop methods for immunodiagnostics, immunocorrection and prevention of chronic rhinosinusitis in children.

The object of the study was 180 sick children with a diagnosis of chronic rhinosinusitis observed by the ENT department in the clinic TashPMI and 18 healthy children.

The subject of the study was peripheral blood and its serum, as well as nasal washings for immunological analysis.

Research methods. General clinical, radiological, computer tomographic, immunological and statistical methods of research were used.

The scientific novelty of the research is as follows:

it has been proved that the imbalance in the immune system is for frequently ill children with chronic rhinosinusitis, a significant decrease in the level of CD3 +, CD4 +, phagocytic activity, IgA, IgM, IL-1 β , IFN γ and an increase in CD8 +, CD16 +, CD20 +, IgG, IL-4;

for the first time, it has been shown that the characteristic features of local immunity for FIC with chronic rhinosinusitis are - a decrease in sIgA, IL-1 β , IFN γ levels and an increase in IgE and IL-4;

it is shown that the characteristic features of the state of systemic immunity in OIC with chronic rhinosinusitis is a quantitative reduction of T-lymphocytes in immunological mechanisms, a proportional decrease in the activity of phagocytosis and an increase in the level of humoral immunity;

it was revealed that the peculiarity of the state of local immunity in OIC with chronic rhinosinusitis is a decrease in sIgA, IFN γ levels and an increase in IgE, IL-1 β and IL-4 in nasal washings.

Practical results of the study: on the basis of the obtained results of the study, the main risk factors that lead to a decrease in the effectiveness of the treatment of chronic diseases of the paranasal sinuses in pre-school age FICs are shown;

an assessment of treatment-differentiated immunocorrection of pre-school children with chronic rhinosinusitis has been developed;

a method of clinical and immunological diagnosis and prophylactic measures for the relapse of chronic rhinosinusitis in children has been created.

The introduction of research results. On the basis of the obtained scientific results for the determination of the immunological mechanisms for the development of chronic rhinosinusitis in frequently ill children and the rationale for the methods of immunocorrection, the following has been compiled:

approved methodical recommendation on the topic “Diagnostic value of determining the level of some cytokines in chronic sinusitis in often and long-term ill children of preschool age” (reference of the Ministry of Health, dated February 11, February 11, 8n-d/ 29). This methodical recommendation serves for the early diagnosis of cytokine disorders and the timely selection of the method of treatment and prevention of children with chronic rhinosinusitis;

the obtained scientific results on the determination of immunological mechanisms and methods of immunocorrection in frequently ill children with chronic rhinosinusitis were introduced into the health care system, including the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics and the Bukhara Regional Multidisciplinary Medical Center for Children (Ministry of Health, 2019, 29 May, February 8n-z / 87). Introduction of diagnostic methods and new immunocorrective methods of treatment of chronic rhinosinusitis children led to the premise of reducing recurrence and improving the quality of life and reduce visits to medical facilities.

The structure and scope of the thesis. The thesis consists of an introduction, five sections, summary, conclusions, practical recommendations and a list of references. The volume of the thesis is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙЎХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Шоазизов Н.Н., Хасанов С.А., Жураева З.Я. Структура заболеваемости верхних дыхательных путей и состояние иммунной системы у часто и длительно болеющих детей дошкольного возраста // Физиология и патология иммунной системы ежемесячный теоретический и научно-практический журнал. - Москва, 2010.- Том 14, №3.- С.32-37.(14.00.00. №146)
2. Шоазизов Н.Н. Рентгенологическое исследование околоносовых пазух у часто болеющих детей.//Stomatologiya.- Ташкент, 2010.-№ 3-4.- С.152-154.(14.00.00.№12)
3. Шоазизов Н.Н. Уровень цитокинов у детей дошкольного возраста с хроническим риносинуситом // Физиология и патология иммунной системы ежемесячный теоретический и научно-практический журнал. - Москва, 2011.- Том 15, №9. – С.19-23.(14.00.00.№146)
4. Shoazizov N. N. Levels of cytokines in children of preschool age with chronic rhinosinusitis. // European journal of Pharmaceutical and medical research, EJPMR, 2017, -P.24-28. (№23). Scientific Journal IF. 3.628.

II бўлим (II часть; II part)

1. Жураева З.Е, Шоазизов Н.Н. Распространённость заболеваний придаточных пазух носа у часто болеющих детей (ЧБД).// Тезислар туплами: Республика илмий-амалий конференция (28-29 сентябрь 2006). - Тошкент, 2006.- С.78-79.
2. Шоазизов Н.Н. Микробный спектор острых риносинуситов у часто болеющих детей // Тезислар туплами. Республика илмий-амалий конференция (28-29 сентябрь 2006). -Тошкент, 2006.- С.136-137.
3. Шоазизов Н.Н., Жураева З.Е Показатели клеточного иммунитета у часто болеющих детей страдающих риносинуситами // Материалы научно – практической конференции “Патология уха и верхних дыхательных путей”. - Бухоро, 2007.- С.156-157.
4. Шоазизов Н.Н., Жураева З.Е Показатели гуморального иммунитета у часто болеющих детей страдающих риносинуситами // Материалы научно-практической конференции “Патология уха и верхних дыхательных путей”. - Бухоро, 2007.- С.158-159.
5. Шоазизов Н.Н. Содержание цитокинов у часто болеющих детей дошкольного возраста, страдающих воспалительными заболеваниями придаточных пазух носа // Тезислар туплами. Республика илмий-амалий конференция. Узбекистон педиатрияси: ислохот қилиш ва тараққёт стратегияси” (4-6 октябрь, 2007). – Тошкент. -С.305-306.

6. Шоазизов Н.Н. Частота ЛОР патологии по данным диспансерного осмотра детей дошкольного возраста. // Тезислар туплами. Республика илмий-амалий конференция. Узбекистон педиатрияси: ислохот килиш ва тараккият стратегияси” (4-6 октябрь, 2007). – Тошкент. -С.306-307.
7. Шоазизов Н.Н., Жураева З.Я., Мусаходжаева Д.А. Иммунологические аспекты воспалительных заболеваний придаточных пазух носа у детей. // Сборник тезисов. XIII Международный конгресс по реабилитации в медицине и иммунореабилитации (26-29 апреля, 2008). Аллергология и иммунология. Москва, 2008.- Том 9.- №1. –С.134.
8. Шоазизов Н.Н. Иммунологические аспекты воспалительных заболеваний респираторного тракта у детей // V Марказий Осиё пульмонологларининг халқаро конгресси. Конгресснинг натижалари туплами (5-7 май) –Тошкент, 2008. – С.58.
9. Хасанов С.А., Шоазизов Н.Н. Структура заболеваемости верхних дыхательных путей у часто и длительно болеющих детей дошкольного возраста // Оториноларингологиянинг назарий ва амалий долзарб муаммолари илмий-амалий конференцияси. Тошкент, 2008. -С.149-150.
10. Хасанов С.А., Шоазизов Н.Н., Жураева З.Ё. Иммунокорректирующая терапия часто болеющих детей дошкольного возраста с хроническими гнойными синуситами // «Современные аспекты диагностики, лечения и профилактики врождённых и приобретённых патологий в детской оториноларингологии» сборник тезисов, II Научно-практическая конференция, Ташкент, 2012.-С.48-50.
11. Хасанов С.А., Шоазизов Н.Н., Жураева З.Ё. Структура заболеваемости верхних дыхательных путей и состояние иммунной системы у часто и длительно болеющих детей дошкольного возраста // «Современные аспекты диагностики, лечения и профилактики врождённых и приобретённых патологий в детской оториноларингологии» сборник тезисов, II Научно-практическая конференция, Ташкент, 2012.-С.180-181.
12. Шоазизов Н.Н., Хасанов С.А. Клинико-патогенетические особенности течения хронического синусита у часто болеющих детей // «Актуальные вопросы медицины» сборник конференции, Баку, 2016. -С. 29-30.
13. Мусаходжаева Д.А., Хасанов С.А., Шоазизов Н.Н. Диагностическое значение определения уровня некоторых цитокинов при хронических синуситах у часто и длительно болеющих детей дошкольного возраста // Методические рекомендации, Ташкент, 2018. -20 с.

Автореферат «Nazariy va klinik tibbiyot jurnali» журнали таҳририятида
таҳрирдан ўтказилди

Босишга рухсат этилди: 28.06.2019
Бичими: 60x84 1/8 «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулда босилди.
Шартли босма табағи 3,5. Адади: 100. Буюртма: № 42

100060, Тошкент, Я. Ғуломов кўчаси, 74.

«TOP IMAGE MEDIA»
босмаҳонасида чоп этилди.