

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ  
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.30.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ  
КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**АТАХОДЖАЕВА ДИЛОРА РАХИМДЖАНОВНА**

**БОЛАЛАРДА БРУЦЕЛЛЁЗ КЛИНИК ИММУНОЛОГИК  
ҲОЛАТИНИНГ ЎЗИГА ХОСЛИГИ ВА УНИНГ КОРРЕКЦИЯСИ**

**14.00.10 – Юқумли касалликлар  
14.00.36 – Аллергология ва иммунология**

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

**ТОШКЕНТ – 2019**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**  
**Оглавление автореферата доктора философии (PhD)**  
**Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)**

<b>Атаходжаева Дилора Рахимджановна</b> Болаларда бруцеллёзнинг клиник-иммунологик ҳолатини ўзига хослиги ва уни коррекцияси .....	3
<b>Атаходжаева Дилора Рахимджановна</b> Клинико-иммунологические особенности бруцеллёза у детей и их коррекция .....	25
<b>Atakhodjayeva Dilora Rakhimdjanovna</b> Clinico-immunological features of brucellosis in children and their correction .....	47
<b>Эълон қилинган ишлар рўйхати</b> Список опубликованных работ List of published works .....	50

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ  
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.30.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ  
КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**АТАХОДЖАЕВА ДИЛОРА РАХИМДЖАНОВНА**

**БОЛАЛАРДА БРУЦЕЛЛЁЗ КЛИНИК ИММУНОЛОГИК  
ҲОЛАТИНИНГ ЎЗИГА ХОСЛИГИ ВА УНИНГ КОРРЕКЦИЯСИ**

**14.00.10 – Юқумли касалликлар  
14.00.36 – Аллергология ва иммунология**

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

**ТОШКЕНТ – 2019**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.1.PhD/Tib60 рақами билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)) жойлаштирилган.

<b>Илмий раҳбарлар:</b>	<b>Касимов Илхамджан Асамович</b> тиббиёт фанлари доктори, профессор <b>Камалов Зайнитдин Сайфутдинович</b> тиббиёт фанлари доктори, профессор
<b>Расмий оппонентлар:</b>	<b>Ибадова Гулнара Алиевна</b> тиббиёт фанлари доктори, профессор <b>Шамсутдинова Максуда Илясовна</b> тиббиёт фанлари доктори, доцент
<b>Етакчи ташкилот:</b>	<b>Бухоро давлат тиббиёт институти</b>

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.30.01 рақамли илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгашнинг 2019 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109 Тошкент шаҳри, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: +99871-150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru))

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_\_\_ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2 уй. Тел./факс: (+99871) 150-78-25.

Диссертация автореферати 2019 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ да тарқатилди.

(2019 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси)

**Л.Н. Туйчиев**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Н.У. Таджиева**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Б.М. Таджикиев**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, доцент

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

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Дунёда ҳозиргача бруцеллёз бўйича эпидемиологик ва эпизоотологик ҳолатларнинг кўп учраши айрим мамлакатлар учун жиддий ижтимоий-иқтисодий муаммо бўлиб қолмоқда. Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилотининг маълумотларига кўра, «... ҳар йили 500000 дан ортиқ бруцеллёз билан касалланган беморлар рўйхатга олинади»<sup>1</sup>. Касаллик асосан эрта баҳор-ёз ойларида, «...ҳайвонлар орасида болалаш даври тугаганидан сўнг қайд этилади ва кўпинча меҳнатга лаёқатли ёшдаги 20-40 ёшли инсонлар касалланади»<sup>2</sup>. Эндемик ўчоқли ҳудудларда беморларнинг 8-12% ни 17 ёшгача бўлган болалар ва ўсмирлар ташкил қилади. Касаллик беморларда турмуш сифатини пасайтириши, юқори даражадаги ногиронлик, жамият ва оилага сезиларли ижтимоий-иқтисодий зарар келтириши ўз навбатида, уни эрта ташхислаш ва даволаш чора-тадбирларини ишлаб чиқишни тақазо этмоқда.

Жаҳонда болалар юқумли касалликлари, жумладан бруцеллёзни турли шакллариининг клиник кўринишларини замонавий ташхислаш ва даволашнинг мос усулларини такомиллаштириш юзасидан кенг қамровли илмий тадқиқотни оширишни тақазо қилади. Бу борада аҳоли орасида бруцеллёзни эрта ташхислаш; қайд этиш даражаси ва ривожланиш омилларини аниқлаш; бруцеллёзни келиб чиқишидаги экзоген ва эндоген омилларни аниқлаш; беморларда хужайравий ва гуморал иммунитетининг кўрсаткичларини, цитокинлар фаоллигини аниқлаш; бруцеллёзнинг ўткир ва ярим ўткир шакллариининг сурункали шаклга ўтиш жараёнларининг патогенетик механизмларини аниқлаш; бруцеллёзнинг турли клиник шаклларида ичак микрофлорасининг миқдорий ва сифат ўзгаришларини аниқлаш; турли клиник шаклларида иммунокоррегирлаш усулларини ишлаб чиқиш; шифохона шароитида беморларни сифатли даволаш ва реабилитация тизимини ишлаб чиқиш; асоратларини камайтириш, касаллик профилак-тикасига тизимли ёндашиш, аҳолини турмуш тарзини яхшилашга қаратилган тадбирларни такомиллаштириш илмий-тадқиқотнинг устувор йўналиши бўлиб қолмоқда.

Бугунги кунда мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш, жумладан болаларда юқумли касалликларга эрта ташхис қўйиш, даволаш ва касалликларни олдини олиш тиббиётнинг муҳим масалаларидан бўлиб қолмоқда. 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикаси аҳолисига ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш бўйича чора-тадбирларида «...болаларнинг сифатли тиббий хизматдан фойдаланишни кенгайтириш, уларга ихтисослаштирилган ва юқори технологияларга асосланган тиббий ёрдам кўрсатиш»<sup>3</sup> вазифалари

<sup>1</sup> WHO (2016b). Newborns: reducing mortality [website]. Fact sheet no. 333. Geneva: World Health Organization. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs333/en/> (accessed 20 June 2016)

<sup>2</sup> Bozdemir S.E. QAltintop Y.A., Uytun S. Diagnostic role of platelet volume and neutrophil to lymphocyte ratio in childhood brucellosis // Korean J Intern Med. – 2017. - Nov 32 (6). – P. 1075-1081.

<sup>3</sup>Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 20 июндаги «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ–3071-сон Қарори.

белгиланган. Бундан келиб чиққан холда замонавий технологияларни қўллашни кенгайтириш орқали мамлакат аҳолисига юқори малакали ва сифатли тиббий ёрдам кўрсатиш муҳим 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 технологияларни ривожлантиришнинг асосий устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишларига мувофиқ бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Бугунги кунга қадар бруцеллёз муаммосига тааллуқли бўлган кўпгина ишлар қилинган бўлишига қарамасдан, ушбу касаллик учун муҳим бўлган, жумладан этиологик омилни, эпизоотик ва эпидемик ҳолатларни эрта аниқлаш, қиёсий ташхислаш ва патогенетик асосланган даволаш усулларини такомиллаштириш каби кўпгина масалалар ўз ечимини тўлиқ топа олмаган (Сайдалиев С.С., 2012; Бўрибоев Б.И., 2016; Курбанов К.М., 2016; Azizi F., Natami H., Janhorbani M., 2010; Dean F. et al., 2012). Сўнгги йилларда юқумли касалликларга, шу жумладан бруцеллёзга ташхис қўйишда олдиндан фойдаланиб келинаётган усуллардан ташқари, иммунологик ва генетик усулларда текширишлар ҳам қўлланилмоқда (Отарева Б.И. ва бошқалар, 2011; Тагидзе Ф.Т., 2012; Торопчин М.И. ва бошқалар, 2016; Nekmatimoghaddam S., Sadeh M, Khalili MB, Molaabedinn M. et al., 2013). Адабиётларда юқумли касалликларга қарши иммунитетнинг шаклланишида цитокинлар ва нейтрофилларнинг тутган ўрни тўғрисидаги илмий ишлар кўплаб чоп этилмоқда (Мулладжанова К.А. ва бошқалар, 2014; Bozdemir S.E. et al., 2016). Шу билан бирга, кўпчилик муаллифлар ўзлари олиб борган тадқиқотларининг натижаларига асосланиб, этиотроп даволаш билан биргаликда иммункоррекцияловчи препаратларни ҳам қўллаш зарурлигини таъкидлашмоқда (Смайлов Е.М., 2008; Кожаметова Д.К., 2008; Железняков Г.Ф., 2009; Кишкун А.А., 2009; Ниязова Т.А. ва бошқалар, 2014). Аммо иммункоррекцияловчи препаратларни қўллаш тўғрисида стандарт йўриқномалар ишлаб чиқилмаган.

Республикада бруцеллёзга қарши курашиш бўйича эришилган сезиларли муваффақиятларга қарамасдан, охириги йилларда одамлар орасида касалланишнинг кўпайишига мойиллик кузатилмоқда, айниқса чорвачилик ривожланган ва ҳар йили республикада қайд қилинаётган бруцеллёз касаллигини 70% дан кўпроғи учраётган, эндемик ўчоқли регионларда (Бухоро, Қашқада-

рё, Самарқанд, Жиззах, Тошкент вилоятлари) касаллик юқори даражадалиги-ча (шу жумладан болалар ўртасида ҳам) қолмоқда (Валиев А.А. ва бошқалар, 2010; Ниязова Т.А, Нуруллаева Р.Р., 2016; Буранов И.Б., Расулов Ш.М., 2016). Кейинги йилларда республиканинг Сурхондарё вилоятида ҳам бруцеллёз касаллиги кўпайиб бормоқда (Қосимов О.Ш., 2017).

Ҳозирги кунда болаларда бруцеллёзни эпидемиологияси ва клиникасига бағишланган бир қатор маълумотлар мавжуд (Отамурадова Н.Х., 2011; Бўрибоева Б.И. 2016;). Лекин, бу тадқиқотларда бруцеллёзнинг ўзига ҳос клиник кечиши, иммун ҳолатни ўзгариши ва уларни коррекция қилиш ҳақида маълумотлар йўқ. Адабиётларда ҳам болаларда бруцеллёзнинг кечишига бағишланган изланишлар саноклидир. Ушбу ҳолат болаларда бруцеллёзнинг кечишини ҳар томонлама чуқурроқ ўрганиш ва касалликга қарши олиб борилаётган чора тадбирларни янада кучайтиришни тақазо қилади.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ АДСС 16.23.5. «Болаларда юқумли касалликларни эрта ташхислаш ва даволаш усуллари тақомиллаштириш» (2015-2017 йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади:** болаларда бруцеллёз кечишининг клиник-иммунологик ҳолати ўзгаришларини аниқлаш ва коррекциялашдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

болалар ва ўсмирларда бруцеллёзни турли шакллари ўзига ҳос клиник кечиши ва иммунологик ўзгаришларини аниқлаш;

бруцеллёзнинг турли клиник шаклларида ичак микробиоценози ҳолати ва унинг организмни иммун тизим кўрсаткичлари билан ўзаро боғлиқлигини аниқлаш;

тажриба ҳайвонларида бифилакс иммуно ва бактоспорулин пробиотикларининг иммуотроп хусусиятларини аниқлаш;

бруцеллёзнинг турли клиник шакллари даволашда бифилакс иммуно препаратини беморларнинг клиник-иммунологик ҳолатига таъсирини баҳолаш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида Эпидемиология, микробиология, юқумли касалликлар илмий текшириш институти клиникасида назоратда бўлган бруцеллёзнинг турли клиник шакллари билан касалланган 92 нафар бемор ва 20 нафар соғлом болаларлар ҳамда тажриба учун 42 та оқ зотсиз сичқонлар олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида болалар вена қони ва зардоби иммунологик, серологик ва биокимёвий тадқиқотлар учун, нажаси бактериологик тадқиқотлар учун ҳамда сичқонларнинг қони ва иммун аъзолари иммунологик тадқиқотлар учун олинди.

**Тадқиқот усуллари.** Тадқиқотда умумклиник, эпидемиологик, иммунологик, бактериологик, серологик, биокимёвий ва статистик усуллардан фойдаланилган.

### **Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

илк бор болалар ва ўсмирларда бруцеллэзнинг ўткир ва ярим ўткир клиник шакллари сурункали шаклга ўтиб кетишида хужайравий (CD3+, CD4+) имунитет кўрсаткичлари сонининг камайиши ва гуморал (IgA, IgM) имунитет кўрсаткичлари миқдорининг ортишига боғлиқлиги исботланган;

илк бор болаларда бруцеллэзнинг турли клиник шакллари ривожланишида ИФН-γ миқдорининг кескин камайишига боғлиқ ҳолда яллиғланишга хос (IL-1β, IL-6) ва қарши (IL-4, IL-10) цитокинлар миқдори турғунлигининг бузилиши аниқланган;

илк бор бруцеллэз билан оғриган болаларда ичак микрофлорасидаги миқдорий ва сифат ўзгаришлари билан иммун тизимнинг хужайравий бўғини (CD3+, CD4+, CD8+ ва CD16+) кўрсаткичларидаги ўзгаришлар ўртасида ўзаро коррелятив боғлиқлик борлиги исботланган;

илк бор бруцеллэз билан оғриган беморлар ичак микрофлораси таркибида *S.aureus* ва *Candida sp.* миқдорининг ортиши цитокинлар миқдорининг камайишига олиб келиши исботланган.

### **Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

бошланғич мактаб ёшидаги болаларда бруцеллэзнинг ўткир ва ярим ўткир клиник шакллари катта мактаб ёшидаги болалар ва ўсмирларга нисбатан оғир кечиши асосланган;

болаларда бруцеллэзнинг турли клиник шаклларида патогенетик асосланган бифилакс иммуно билан иммунокоррегирлаш усули ишлаб чиқилган;

мактаб ёшидаги болаларда бруцеллэзни даволашда узок муддатли ремиссияни таъминловчи, касаллик асоратларини камайтирувчи усул асосланган;

тажрибада иммунотроп хусусиятлари аниқланган пробиотик бифилакс иммуно препаратининг иккиламчи иммунтанқислик ҳолатларни иммунокоррекциялаш хусусиятлари исботланган.

**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 шундаки, бруцеллэз билан оғриган болаларда иммунологик ҳолат ўзгаришларини ва ўткир, ярим ўткир шакллари-нинг сурункали шаклга ўтиш жараёнларининг патогенетик механизмларини аниқлаш республикада келажакда янада чуқурроқ тадқиқотлар олиб бориш лозимлигини тақазо этади. Беморларда бруцеллэзнинг клиник шакллари-дан қатъий назар ичак микрофлорасидаги миқдорий ва сифат ўзгаришларининг



организм иммун тизим кўрсаткичларидаги ўзгаришлар билан ўзаро боғлиқлиги ушбу касаллик патогенезининг янги жиҳатларини аниқлаб бериши билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти шундаки, болаларда бруцеллёзнинг турли клиник шакллари тавсия этилган пробиотик бифилакс иммуно препаратлари билан иммунокоррекциялаш усули мактаб ёшидаги болаларни даволашда узоқ муддатли ремиссияни таъминлайди, биокимёвий ва иммунологик кўрсаткичларни меъёрлаштиради ҳамда касаллик асоратларини ва иқтисодий харажатларни камайтириши билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Болаларда бруцеллёзнинг турли шакллари ўзига хос клиник-иммунологик ҳолатини ташхислаш ва коррекциялаш усуллари такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Бруцеллёзни даволашда самарадорликни ошириш усули» услубий тавсияномаси тасдиқлаш, (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 22 майдаги 8н-з/79-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома бруцеллёзни турли клиник шакларида беморнинг клиник, биокимёвий, бактериологик ва иммунологик кўрсаткичларини яхшилашга, даволашни такомиллаштириш орқали узоқ муддатли ремиссияга эришишга ва касаллик асоратларини камайтиришга хизмат қилган;

бруцеллёзни турли клиник шакларида болаларни иммун коррекцияловчи препаратлар билан даволаш бўйича олинган тадқиқот натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Бухоро ва Қашқадарё вилоятлари болалар юқумли касалликлари шифохоналари амалиётига тадбиқ қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 22 майдаги 8н-з/79-сон маълумотномаси). Жорий қилинган натижалар касалликнинг барча клиник шакларида ташхислаш ва даволашни самарадор усулини қўллаш орқали бруцеллез билан оғриган болаларни даволаш самарадорлигини 38,2% оширишга, стационарда даволаниш даврини 2,9 кунга қисқартиришга ва даволашга кетадиган оилавий маблағларни 1,9 марта тежашга имкон яратаган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 3 та халқаро ва 7 та республика илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 27 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 13 та мақола, жумладан, 14 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, олтита боб, хотима, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 116 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, мақсад ва вазифалари, шунингдек тадқиқотнинг объект ва предмети тасвирланган, тадқиқот ишининг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, илмий янгиликлар ва тадқиқотнинг амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти ёритилган, тадқиқот натижаларини жорий этиш, чоп этилган ишлар ва диссертация тузилиши ҳақида маълумотлар берилган.

Диссертациянинг **«Бруцеллёзнинг ҳозирги даврдаги клиник-иммунологик тавсифи»** деб номланган биринчи бобида сўнги йилларда чоп этилган адабиётлар шарҳи таҳлил қилиниб, бруцеллёз муаммосининг тиббий-ижтимоий аҳамияти акс эттирилган, бруцеллёзнинг эпидеми-ологияси, эпизоотологияси, этиологияси, патогенези, ташхиси, беморлардаги иммунитет ва ичак микробиоценози ҳолати ҳақидаги замонавий маълумотларнинг таҳлили келтирилган. Ичак микрофлораси ва иммунологик кўрсаткичлар ўртасидаги ўзаро боғлиқликга баҳо берилган. Бруцеллёз кечишидаги клиник-иммунологик ўзига хос хусусиятлар, даволашга бўлган замонавий ёндашишлар тўғрисидаги замонавий маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Болалардаги бруцеллёз инфекциясининг турли шакллари клиник-иммунологик текширишнинг методологияси»** деб номланган иккинчи бобида тадқиқот предмети, объекти ҳамда қўлланилган тадқиқот усулларига таъриф берилган. Қўйилган мақсадга эришиш учун бруцеллёзнинг турли хил клиник шакллари билан касалланган, Республиканинг эндемик ўчоқли ҳудудларида (Қашқадарё, Жиззах, Самарқанд, Тошкент, Бухоро ва бошқа вилоятлар) яшовчи ЭМЮКИТИ нинг “Бруцеллёз” бўлимига бруцеллёз ташхиси билан ётиб даволанган 7-17 ёшдаги 92 нафар болалар ва ўсмирлар текширилган. Беморлар ёшига кўра қуйидагича тақсимланди; 7-10 ёш -23 нафар (25%), 11-14 ёш -31 нафар (33,7%), 15-17 ёш -38 нафар (41,3%).

Болаларнинг 86 нафари (93,5%) қишлоқда яшовчилар, 6 нафари (6,5%) шаҳарда яшовчилар бўлган.

Бруцеллёз билан оғриган беморларда қон ва қон зардобини бактериологик ва серологик усулларда: Хеддельсон (ХАР) ва Райт агглютинация реакциялари (РАР), пасив гемагглютинация реакцияси (ПГАР) да текшириш ССВ нинг 2015 йил 1-майдаги 177-сонли буйруғи ("Бактериологик, вирусологик ва ўта хавфли касалликлар лабораторияларида ўтказиладиган лаборатория усулларини такомиллаштириш тўғрисида") асосида ЭМЮКИТИ нинг бактериологик лабораторияларида бажарилган. Бемор болаларда ичак микрофлорасини ҳолатини аниқлаш Мухаммедов И.М (2007) ва ҳаммуаллифлар томонидан чоп этилган монографияда келтирилган методик қўлланмалар асосида олиб борилди.

Иммун ҳолатни динамикада текшириш, периферик қондаги лимфоцитларнинг мембранали антигенлари (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+, CD23+, CD25+, CD95+) моноклонал антителолар ёрдамида

аниқланган. Иммуноглобулинлар (IgA, IgM, IgG) миқдори радиал иммундиффузия усули бўйича аниқланган (И.И. Мечников номидаги ВЗИТИ, Москва). Интерлейкинлар (ИЛ) ва интерферонлар (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-4, IL-10 ва IFN- $\gamma$ ) қон зардобида қаттиқ фазали иммунофермент таҳлили усулида аниқланди. Иммунологик тадқиқотлар Республика Иммунология марказининг “Иммунологик текширишлар” лабораториясида бажарилган.

Даволашнинг самарадорлигини аниқлаш учун назоратимиздаги беморлар 2 та катта гуруҳга ажратилди: I - гуруҳга 53 нафар ўткир ва ярим ўткир бруцеллез (ЎБ ва ЯЎБ) билан оғриган беморлар, II – гуруҳга 39 нафар бирламчи ва иккиламчи сурункали бруцеллез (БСБ ва ИСБ) билан оғриган беморлар киритилган. Беморларни турли хил усуллар билан даволаш учун иккала катта гуруҳлардаги беморлар ёши, жинси, клиник, иммунологик, биокимёвий кўрсаткичлари бўйича қиёсланадиган 2 тадан кичик гуруҳларга ажратилди. Биринчи гуруҳга антибактериал (стрептомицин, доксицилин, левомецетин) яллиғланишга қарши ностероидлар, антигистаминлар, симпто-матик препаратлар, шунингдек витаминларни ўз ичига олган, фақат базисли этиопатогенетик (анъанавий) даволаш ўтказилган беморлар киритилган. Иккинчи текширилаётган гуруҳни анъанавий даволаш фонида пробиотик бифилакс иммуно (БИ) препаратини 1 кунда битта капсуладан овқатдан кейин, камроқ суyoқлик билан қабул қилган беморлар ташкил қилган. Даволаш курсининг давомийлиги бир ой бўлган.

Пробиотик БИ ва БС препаратларнинг иммунотроп хусусиятларини ўрганиш «Дори воситаларини клиникагача ўрганиш» ва «Янги фармакологик моддаларни экспериментал (клиникагача) ўрганиш бўйича қўлланма» номли услубий тавсиялардаги кўрсатмалар асосида зотсиз оқ сичқонларда ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг таҳлили вариацион статистика усулида ўтказилган. Ўртача фарқларнинг ишончлилиги Стьюдент меъзони асосида 95% лик ишончли интервал билан баҳоланган.

Диссертациянинг «**Болалар ва ўсмирларда бруцеллезнинг клиник-иммунологик ҳолатини тавсифи**» деб номланган учинчи бобида бруцеллезнинг турли хил клиник шакллари билан оғриган болалар ва ўсмирларда ўтказилган тадқиқот натижалари келтирилган. Клиник шакллари бўйича ўткир бруцеллез (ЎБ) билан оғриганлар 35,9% ни (33), ярим ўткир бруцеллез (ЯЎБ) - 21,7% (20), бирламчи сурункали бруцеллез (БСБ) - 20,7% (19) ва иккиламчи сурункали бруцеллезда (ИСБ) - 21,7% (20) ни ташкил қилди.

ЎБ билан оғриган болаларнинг 75,8% (25) да касаллик субкомпенсация, 24,2% (8) да декомпенсация даврида кечган. Декомпенсация даври асосан 7-10 ёшдаги болаларда кузатилди. Ушбу ҳолат 7-10 ёшдаги болаларда бруцеллез оғирроқ кечганлигини кўрсатади, бу албатта организмнинг иммун ҳолатига боғлиқ бўлган. Болаларнинг ёши ошиши билан декомпенсация даври камайиб борди. Касаллик 81,8% (27) беморда бруцеллезнинг асосий белгилари (юқори ҳарорат, қалтираш, терлаш, ҳолсизлик) билан ўткир бошланган. Турли ёшдаги беморларда юқори ҳарорат ва унинг давомийлиги бир хил бўлмади. Яъни беморларнинг 33,3% (11) да ҳарорат тўлқинсимон, 36,4% (12) да доимий, 15,1%

(5) да фебрил ва 9,1% (3) да ремиттирланган кўринишда кечди. 2 нафар беморда касаллик меъёрдаги ҳарорат фонида кечди (6,1%). Ҳароратнинг доимийлиги болалар учун характерли бўлди. Беморларда периферик лимфа тугунларининг, жигар ва талокнинг катталашганлиги ҳамда сезгирлиги аниқланди.

Юрак-қон томир тизимида (ЮҚТТ) юрак тонларининг бўғиқлиги (30,3%), айрим беморларида юрак чўққисида систолик шовқин (15,1%), артериал қон босимининг пасайганлиги (30%), тахикардия (60,6%), организмнинг умумий заҳарланиши каби касалликнинг ўзига хос белгилари кузатилди.

Серологик ташхис қўйишда беморларда ХАР ва РАР 97%, ПГАР–100% мусбат бўлди. Текширилган жаъми 92 беморнинг 42 нафаридан қон олиб экилди ва 42,9% да *V.meletensis* культураси ажратилди. ЎБ да 11 нафар бемордан қон олиниб, бактериологик усулда текширилди ва 9 нафаридан (81,1%) *V.meletensis* культураси ажратилди. ЎБ да культуранинг юқори фоизда ажралиши инфекция жараённинг бутун организмда бактериемия билан кечаётганлигидан дарак берди.

Ўткир бруцеллёз билан оғриган болаларда ўтказилган комплекс иммунологик тадқиқотларда иммунитетнинг ҳужайравий тизимида ҳам, гуморал тизими кўрсаткичларида ҳам яққол намоён бўлган жуда кўп ўзгаришлар кузатилди. Бунда CD3+ ва CD4+ ҳужайраларининг ишончли равишда камайиши, CD4+/CD8+ нисбати, CD25+ сонини, CD19+ ва CD95+ ҳужайраларини статистик сезиларли ошиш фонида камайганлиги, ҳамда иммуноглобулинлар (IgA, IgM, IgG) концентрациясининг амалий соғлом болалар кўрсаткичларига нисбатан ошганлиги аниқланди (1-жадвал).

### 1-жадвал

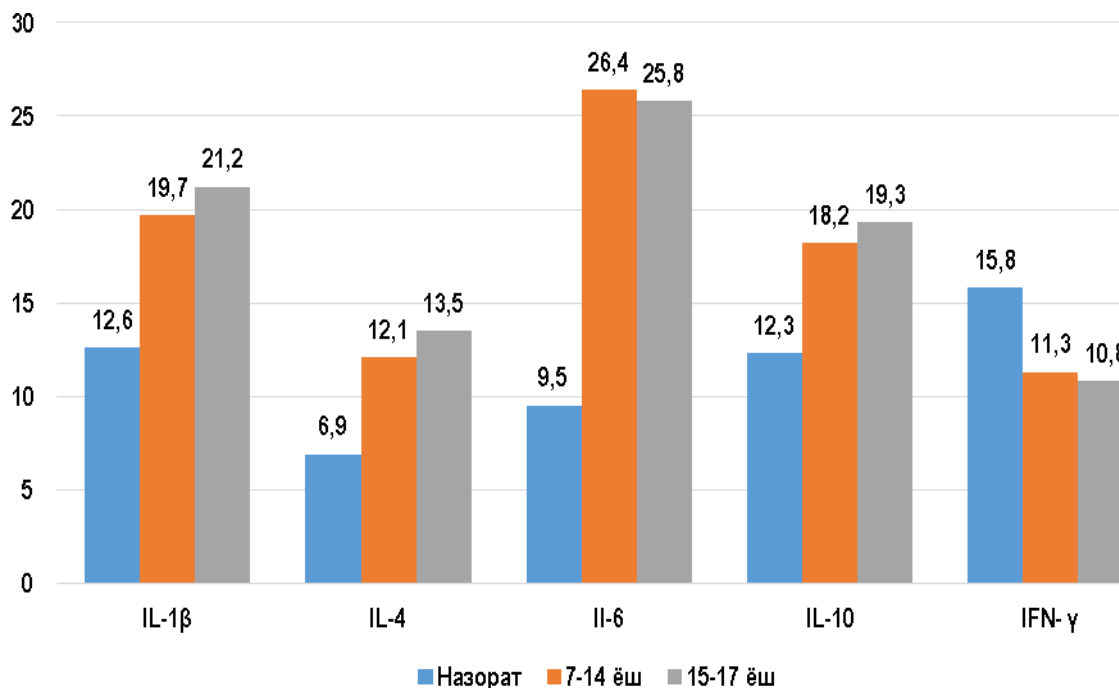
#### Ўткир бруцеллёз билан оғриган бемор болаларда иммунологик кўрсаткичларнинг қиёсий тавсифи (%)

Кўрсаткичлар	Назорат, (n=20)	7-14 ёш, (n=23)	15-17 ёш, (n=10)
Лейкоцитлар	6,9±0,24	7,8±0,3*	8,6±0,2***
Limf	32,9±0,98	39,4±0,9***	42,3±1,0***
CD3+	53,6±1,50	38,8±0,8***	36,5±1,3***
CD4+	28,2±0,4	21,9±1,0***	16,4±0,6***
CD8+	23,4±1,004	24,1±0,9	20,2±0,6**
CD16+	18,6±0,6	24,8±0,8***	26,6±1,0***
ИРИ	1,2±0,03	1,1±0,05	1,0±0,03***
CD19+	24,9±1,2	29,2±0,8**	32,3±1,2***
CD23+	25,1±1,4	31,7±1,3***	31,9±0,7***
CD25	25,6±0,8	28,4±1,4	30,1±0,9***
CD95+	23,6±0,8	18,4±0,8***	10,3±0,3***

Изоҳ: - назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарқлар аҳамиятли (\* - P<0,05, \*\* - P<0,01, \*\*\* - P<0,001)

Бруцеллёз билан оғриган болаларда цитокинлар қаторини ўрганиш, организмнинг бактерияларга қарши носпецифик резистентлигини баҳолашга имкон беради. Болаларда цитокинлар гуруҳи микдорининг таҳлили

бўйича IL-1 $\beta$ , IL-6 ва IL-4, IL-10 концентрациясини ИФН- $\gamma$  нинг камайиш негизида ишончли ошганлиги аниқланди (1-расм). Ушбу ҳолат ўткир бруцеллёз билан оғриган беморларда комбинацияланган иммун танқислик фонида цитокинлар бошқарилишининг бузилиши ривожланаётганидан дарак берди



**1- расм. Ўткир бруцеллёз бўлган болалар ва ўсмирларда цитокинлар миқдорининг қиёсий кўрсаткичлари**

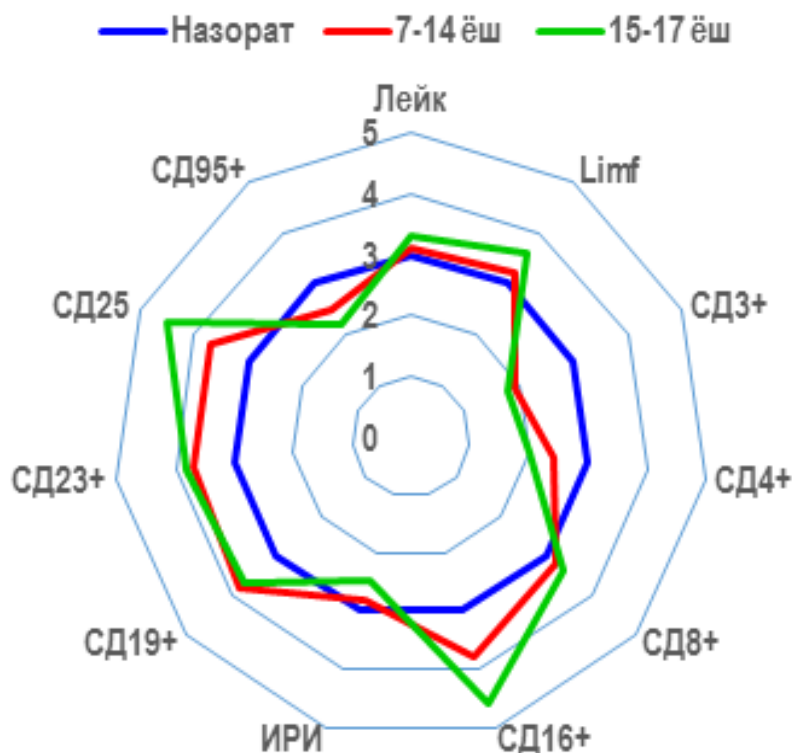
Назоратимиздаги 20 нафар ЯЎБ билан оғриган беморларнинг 50% ни 7-14 ёшдаги ва 50% ни 15-17 ёшдаги болалар ва ўсмирлар ташкил қилган. Шулардан 7-14 ёшли болаларнинг 45% да ва 15-17 ёшли ўсмирларнинг 31% да касаллик бруцеллёзга хос клиник белгилар билан ўткир бошланган. Беморларнинг 30% (6) да касаллик декомпенсация ва 70,0% (14) да субкомпенсация босқичларида кечганлиги кузатилди. Ушбу ҳолат беморларда ярим ўткир бруцеллёз ўткир бруцеллёзга нисбатан оғирроқ кечишини кўрсатган. ЯЎБ нинг клиник белгиларини ЎБ нинг клиник белгиларига ўхшаб кетиши характерлидир, аммо ЯЎБ узоқ кечиши ва таянч - ҳаракат, висцерал ва бошқа аъзолар тизимларида ўчоқлар ҳосил бўлиши билан ЎБ дан фарқ қилган.

Таянч-ҳаракат аппаратининг шикастланиши ҳам функционал, ҳам органик ўзгаришлар сифатида характерланди.

Ташхиснинг бактериологик усулда тасдиқланиши 27,8% беморда кузатилди. Серологик текширишда ХАР ва РАР 95%, ПГАР 100% беморда мусбат бўлди. Беморларнинг 27,8% да Brucella культуралари ажратилган.

ЯЎБ билан оғриган беморларда ўтказилган иммунологик тадқиқотлар лимфоцитларнинг асосий популяцияси ва субпопуляцияларида Т- лимфоцитларнинг умумий сони ишончли камайганлигини кўрсатган. Беморларда

аниқланган иммун танқислик, иммун тизимнинг CD4+ (Т-хелпер ва CD3 (Т-лимфоцитлар) сонини ишончли равишда 1,3 ва 1,1 марта мос ҳолда камайганлиги билан характерланган. Шу билан бирга, CD8+ ва CD16+ хужайралар абсолют сонининг назоратга нисбатан ишончли ошганлиги аниқланган. Демак, ЯЎБ билан оғриган беморларда иммун бошқарувчи индекс (ИБИ) ҳам ишончли равишда камайган (2-расм).



**2-расм. Ярим ўткир бруцеллёзи билан оғриган бемор болалар ва ўсмирларда хужайравий иммунитет кўрсаткичлари**

Гуморал иммун жавобнинг асосий кўрсаткичлари бўлган IgA, IgM ва IgG ларни ўрганишда ЯЎБ билан оғриган беморлар ва назорат гуруҳидагилар ўртасида IgG кўрсаткичларида ишончли фарқ борлиги аниқланди. Иммунитетнинг цитокинлар гуруҳида яллиғланишга хос ва яллиғланишга қарши цитокинларининг ИФН- $\gamma$  нинг ишончли камайиши фонида ошганлиги ва уларда номутаносиблик борлиги аниқланган (3-расм). Ушбу ҳолат яллиғланиш жараёни давом этаётганлигидан дарак бераган.

Тадқиқот ўтказилган 19 нафар БСБ билан оғриган беморлар ёшига кўра тақсимланганда 26,3% ни –7-10 ёш, 15,8% – 11-14 ёшдаги болалар ва 57,9% ни 15-17 ёшдаги ўсмирлар ташкил қилган. Беморларнинг 68,4% да касаллик субкомпенсация ва 31,6% да декомпенсация босқичларида кечган. Беморларнинг 14 нафарида касаллик аста-секин, 5 нафарида сезилмасдан бошланган.

БСБ нинг клиникаси ўзининг ҳилма-хиллиги ва бруцеллёзнинг ўткир ва ярим ўткир шаклига нисбатан енгил кечиши билан характерланган. Беморларнинг 15 нафарида лимфа тугунлари нўхатдек бўлиб катталашгани ва

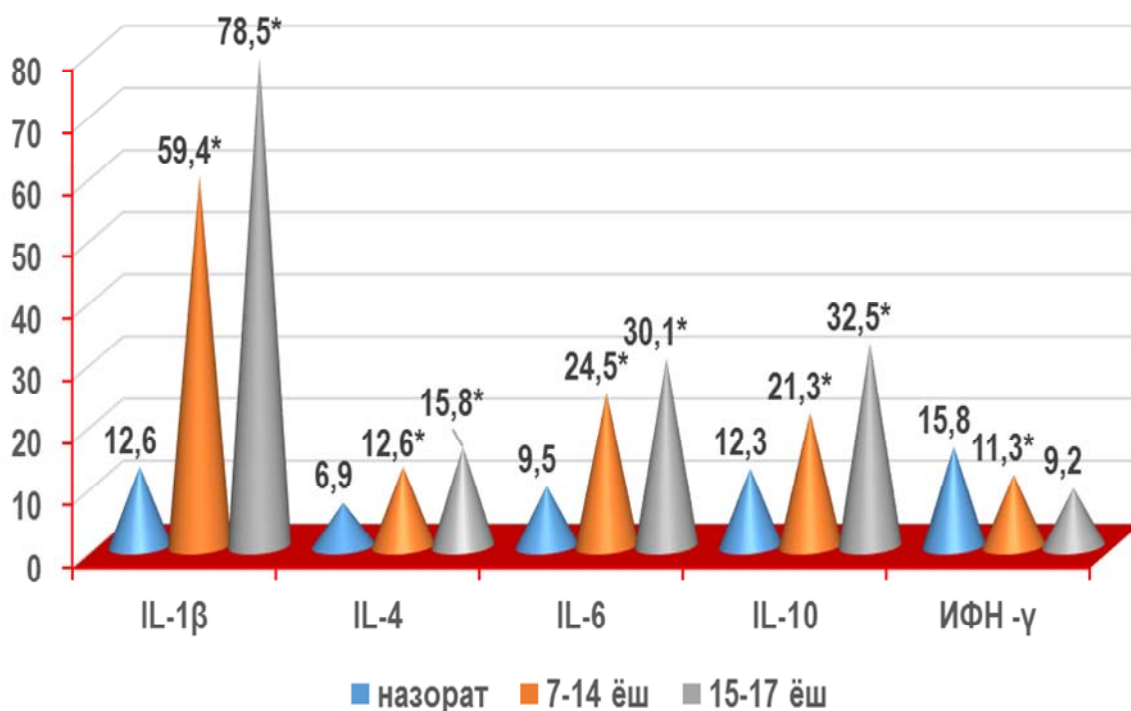
пайпаслаганда ҳаракатчанлиги аниқланган, ушбу ҳолат организмда антигенга қарши реакциянинг кучайганлигини кўрсатган. ЮТТда 7-14 ёшдаги беморларнинг 62,5% да, 15-17 ёшдаги ўсмир болаларнинг 45,4% да юрак тонлари бўғиқ бўлган. Беморларнинг 47,4% да жигарнинг, 21% да талоқнинг катталашгани аниқланган. Пайпаслаб кўрилганда жигар кам сезгир ва оғриқли бўлиб, қовурға ёйидан 0.5-1,0 см чиқиб турганлиги кузатилган. Таянч-ҳаракат тизимида 8 нафар беморда енгил бурситлар, айримларида тизза, болдир, тирсак, елка бўғимларида артритлар борлиги, ҳаракат чекланганлиги ҳамда оғриқ мавжудлиги аниқланган. Оғриқларга бўлган шикоятлар 7-14 ёшдаги беморларда кўпроқ бўлди. Периферик қон таҳлили бемор болаларнинг кўпчилигида лейкопения, нейтропения, лимфоцитоз борлигини ва ЭЧТ нинг ошганлигини кўрсатган.

Серологик ташхисда ХАР ва РАР 94,7%, ПГАР -100% беморда мусбат бўлган. Аммо серологик реакцияларнинг титрлари ЎБ ва ЯЎБ билан оғриган беморларда олинган титрлардан паст бўлган. Беморларнинг 12 нафаридан қон олиниб, бактериологик усулда текширилган ва 25,0% да *V. melitensis* культураси ажратилган.

БСБ билан оғриган беморларда иммунитетнинг ҳужайравий каторида номутаносиблик юз берган, бу ҳолатда Т- лимфоцитлари популяцияларининг назорат гуруҳига нисбатан кескин камайиб кетиши (CD3+ 2,5 марта; CD4+ 2 марта; CD8+ 1,5 марта) негизида лейкоцитлар ва лимфоцитларнинг 1,3 марта ишончли равишда ошганлиги кузатилган. Шу билан бирга, В- лимфоцитлари популяцияларининг (CD19+, CD23+, CD25+) кўрсаткичлари назоратга нисбатан камайганлиги аниқланган. CD16+нинг назоратдан 1,2 баробар ошганлиги, яллиғланиш ўчоғида антигенлар (АГ) кўпайиб кетганлиги туфайли иммун тизим уларни йўқ қилиш учун киллер ҳужайраларни кўплаб ишлаб чиқарган деб баҳоланган. Беморларда иммуноглобулинлар синфида ҳам номутаносибликлар борлиги аниқланган. Цитокинлар гуруҳида ИЛлар миқдорини назоратга нисбатан ишончли ошганлиги кузатилган. Айниқса, яллиғланишга хос цитокинлар миқдори юқори даражада ошган, яъни IL-1-β 2,4 марта, IL-6 эса 3,7 марта ошган, бунга жавобан яллиғланишга қарши цитокинлар IL-4 ва IL-10 лар 1,9 ва 2,5 мартадан мос ҳолда фаоллашган ва ушбу ҳолат беморлар организмда кучли яллиғланиш жараёни кечаётганлигидан дарак берган (3-расм). Тадқиқотимизда ИСБ билан оғриган беморлар 20 нафарни ташкил қилган. Уларнинг 15% ни 7-10 ёш, 50% ни 7-14 ёш ва 35% ни 15-17 ёшдаги ўсмир болалар ташкил қилган.

Шифохонага ётишда беморларнинг шикоятлари турлича бўлган. Уларнинг кўпчилигида ҳарорат субфебрил бўлиб, кўпинча қалтираш ва терлаш билан кечган. Периферик лимфа тугунлари 25% беморда катталашган, эластик ва ҳаракатчан бўлган. 7-14 ёшдаги болаларда қўлтиқ ости ва чов безлари, жағ ости безларига нисбатан кўпроқ шикастланганлиги аниқланган. Таянч-ҳаракат аппаратининг тизза ва ошиқ-болдир бўғимида бурсит ва артритлар 7-14 ёшли болаларда 15-17 ёшдагиларга нисбатан 1,5-2 баробар кўпроқ учраган. Беморларнинг 20% да гепатолиенал синдром аниқланган.

Касалликнинг ўткир даврида охиригача даволанмаган ўсмирларнинг айримларида орхит ва орхоэпидимитлар аниқланган. Периферик қон таҳлилида 3-5% беморда лейкопения, нейтропения, лимфоцитоз, ЭЧТ нинг тезлашганлиги ва 15-17 ёшли беморларда гипохром анемия қайд этилган.



Изоҳ: \* - назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарқлар аҳамиятли (\* - P<0,05)

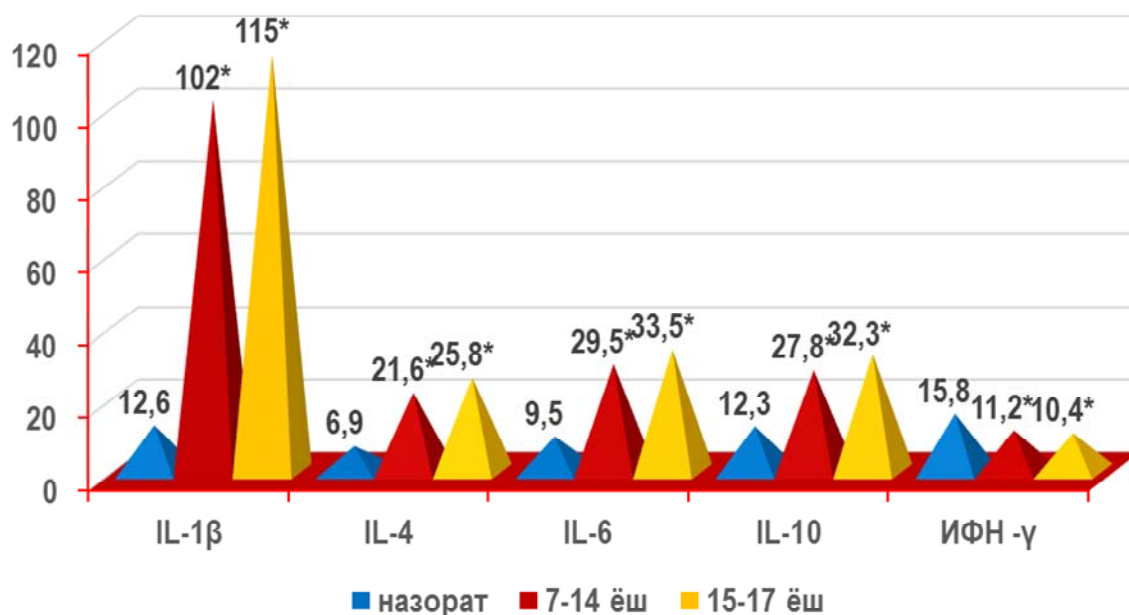
### 3 - расм. Бирламчи сурункали бруцеллёз билан оғриган бемор болалар ва ўсмирларда цитокинлар миқдорининг қиёсий тавсифи

Серологик ташхис қўйишда ХАР, РАР, ПГАР 93,7% беморда мусбат бўлди, ПГАР, айниқса РАР нинг титрлари бруцеллёзнинг ЎБ ва ЯЎБ шаклларидаги титрларга нисбатан паст бўлди. Бактериологик текширув учун ҳарорати юқори кўтарилган 4 нафар бемордан қон олинган ва 1 нафаридан *B. melitensis* культураси ажратилган.

ИСБ билан оғриган беморлар организмда иммунитетнинг Т- ва В-тизимларида номутаносиблик борлиги аниқланган ва ушбу ҳолат Т хужайравий тизимида иммун танқислик юз берганидан дарак берган. Лимфоцитларнинг миқдори меъёр даражадалигига қарамасдан В лимфоцитларнинг ҳам сезиларли даражада камайганлиги натижасида гуморал иммун кўрсаткичлари ҳам назоратга нисбатан паст даражада бўлган.

Бруцеллёзнинг ушбу шаклида беморларда цитокинлар гуруҳи кўрсаткичларида қуйидаги ўзгаришлар қайд этилган, яъни IL -1β, IL -6, IL -4, IL -10 хужайраларининг ИФНγ - хужайрасининг камайганлиги фонида назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан ишончли равишда ошган (4-расм). Ушбу ҳолат организмда кучли яллиғланиш жараёни кечаётганлигидан дарак беради.





Изоҳ: \* - назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарқлар аҳамиятли (\* -  $P < 0,05$ )

#### 4-расм. Иккиламчи сурункали бруцеллёз билан оғриган болалар ва ўсмирларда цитокинлар миқдорий кўрсаткичлари

Диссертациянинг «Бруцеллёз билан оғриган болалар ва ўсмирларда ичак микробиоценози билан клиник - иммунологик кўрсаткичлар ўртасидаги ўзаро боғлиқлик» деб номланган тўртинчи бобида бруцеллёзнинг турли шакллари билан оғриган беморларда ичак микробиоценози билан клиник иммунологик кўрсаткичлар ўртасидаги боғлиқликларни аниқлаш мақсадида тадқиқот ишлари олиб борилган. Тадқиқот натижаларининг кўрсатишича болалар ва ўсмирларнинг барчасида ичак микрофлораси таркибида ўзгаришлар борлиги аниқланган (2-жадвал).

2-жадвалдан кўришиб турганидек бруцеллёз билан оғриган болалар ва ўсмирларда облигат микрофлораларни, яъни *Bacteroides* sp., *Bifidobacterium* sp., *Lactobacterium* sp. ва лактоза мусбат *E.coli* лар назоратга нисбатан 2,1 мартадан 2,9 мартагача ишончли равишда камайган. Бир вақтнинг ўзида факультатив бактериялар, яъни *S.aureus*, *Stahylcoccus* sp. ва *Candida* sp. 1,46 мартадан 3,75 мартагача ошган. Кўришиб турганидек, факультатив аэроблар концентрацияси, йўғон ичакда уларнинг антогонистлари камайиб кетганлиги сабабли ошиб кетган. Ушбу ҳолат беморларда патологик жараённинг оғирлашишига, иммун ҳолатнинг бузилишига, тузалишнинг кечикишига ва турли хил асоратларнинг ривожланишига олиб келади.

Таъкидлаш лозимки, ичак микробиоценозидаги миқдорий ва сифат ўзгаришлар бруцеллёзнинг клиник шаклларига боғлиқлиги аниқланган. Яъни БСБ, айниқса, ИСБ билан оғриган беморлардаги ўзгаришлар ЎБ ва ЯЎБ бўлган беморлардаги ўзгаришларга нисбатан кучли бўлган. Тадқиқот маълумотларинининг таҳлили бўйича бруцеллёз билан оғриган барча болалар ва ўсмирларда касалликнинг клиник шаклидан қатъий назар

беморларнинг 19,6% да (18) I даражали, 71,7% да (66) II, ва 8.7% да (8) III даражали дисбактериоз борлиги аниқланган.

## 2-жадвал

### Бруцеллёзнинг турли клиник шакллари билан оғриган болалар ва ўсмирларда ичак микрофлораси кўрсаткичлари (M±m) Ig КХБ/г

Микроорга- низмлар	Гуруҳлар				
	Назорат n=20	ЎБ n=33	ЯЎБ n=20	БСБ n=19	ИСБ n=16
Bacteroides sp.	9,14±0,22	6,24±0,19***	6,61±0,5***	5,89±0,4***	5,4±0,2***
Bifidobacteri- um sp.	9,74±0,16	6,85±0,23***	5,78±0,4***	5,85±0,2***	4,4±0,34***
Lactobacteri- um sp.	7,71±0,37	5,6±0,13***	5,76±0,4***	5,65±0,22***	5,24±0,33***
E. coli ЛП	8,15±0,24	5,8±0,35***	6,1±0,33***	6,2±0,28***	5,41±0,17***
E. coli ЛН	2,81±0,16	5,77±0,22***	5,74±0,3***	7,1±0,1***	7,6±0,3***
Enterococcus sp.	5,44±0,32	6,9±0,31**	7,2±0,29***	7,8±0,36***	8,12±0,69***
Staphylococcus sp.	4,97±0,31	5,92±0,45	6,7±0,73*	6,92±0,95	7,52±0,55***
S. aureus	0,11±0,1	3,9±0,29***	2,89±0,34***	3,9±0,44***	4,36±0,33***
Candida sp.	1,91±0,26	5,21±0,33***	5,5±0,28***	5,85±0,42***	6,3±0,31***

Изох: - фарқлар назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (\* - P<0,05, \*\* - P<0,01, \*\*\* - P<0,001)

Бруцеллёз билан оғриган беморларда CD3+ ва ичак микрофлорасидаги (r=+ 0,21) анаэроблар ўртасида мусбат корреляцион боғлиқлик кузатилган. Яъни CD3+ кўрсаткичининг камайиши, анаэроблар миқдорини камайишига таъсир қилгани аниқланган, CD4+ тўғридан-тўғри аэробларнинг умумий миқдори билан (r=0,333) корреляцияланганлиги ва Candida (r=-0,275) билан тескари корреляцион боғланганлиги кузатилган. CD8+ ва аэробларнинг умумий миқдори (r=-0,859) ҳамда энтерококклар (r=- 0,225) ўртасида тескари кучли боғлиқлик борлиги аниқланган. CD16+ ва энтерококклар (r=-0,329) орасида ўртача тескари корреляцион боғлиқлик ва шартли патоген микроблар (r=- 0,349) ўртасида тўғри корреляцион боғлиқлик кузатилган. Шунингдек, ИФН-γ нинг лактоза мусбат E.Coli (r=+0,459) миқдори билан тўғри ва лактоза манфий E.Coli (r=-0,291) миқдори билан эса тескари корреляцион ўзаро алоқадорлик борлиги аниқланган.

Шундай қилиб, олинган маълумотлар бруцеллёз билан оғриган беморларда ичак дисбактериозининг намоён бўлиши, хужайра иммунитетининг номутаносиблигидан далолат беради. Ўтказилган тадқиқотлар асосида бруцеллёз билан оғриган беморларда ичак микрофлораси ва иммун ҳолатнинг бузилишида аниқ боғлиқлик борлиги аниқланган. Тадқиқотларимизнинг натижаси бруцеллёз билан оғриган беморларида ичак микрофлораси ва иммун ҳолатнинг бузилишини касалликда оғирлашиш бошланаётганлигидан дарак берувчи белги сифатида баҳолаш зарур деб ҳисоблаймиз.

Диссертациянинг «Тажрибада пробиотик бифилакс иммуно ва бактоспорулиннинг иммун тизимга таъсирини баҳолаш» деб номланган бешинчи бобида 18-20 граммлик 42 та оқ зотсиз сичқонларда ўтказилган тажрибанинг натижалари келтирилган. Сичқонлар 7 та гуруҳга бўлинган, ҳар бир гуруҳда 6 тадан сичқон бўлган. Биринчи гуруҳ назорат, қолганлари тажриба гуруҳлари бўлди. Сичқонларнинг барчасини қорин бўшлиғига қўй эритроцитлари (ҚЭ) юборилди. ҚЭ билан иммунизация қилинган кундан бошлаб 4 кун давомида 3 та тажриба гуруҳи сичқонларига ярим дозада – 0,0355 мл/кг, 0,071 мл/кг ва 0,142 мл/кг дозаларда БИ юборилди. Препаратга қийслаш учун қолган гуруҳ сичқонларига ҳам худди шундай дозаларда БС юборилган (3-жадвал).

3-жадвалдаги маълумотлар бўйича, иммунизация қилинган назорат гуруҳидаги сичқонларда талоқга  $12500 \pm 1206$ , 37 антитело ҳосил қилувчи ҳужайралар (АХҚХ) ва талоқнинг 1 млн ядро тутувчи ҳужайраларига (ТЯТХ)  $160,8 \pm 14,38$  АХҚХ лар йиғилган.

### 3-жадвал

#### Бифилакс иммуно ва бактоспорулинни антитело ҳосил бўлишига таъсири

Гуруҳлар	Сичқонлар сони	АХҚХ талоқга	ИА	АХҚХ 1 млн ТЯТХ	ИА
Назорат	6	$12500 \pm 1206,37$		$160,8 \pm 14,38$	
БИ 0,0355 мл/кг	6	$29600 \pm 206,66$	2,37	$370,0 \pm 29,89$	2,30
БИ 0,071 мл/кг	6	$36800 \pm 3387,22$	2,94	$435,5 \pm 28,95$	2,71
БИ 0,142 мл/кг	6	$24400 \pm 2023,86$	1,95	$309,3 \pm 22,02$	1,92
БС 0,0355 мл/кг	6	$25200 \pm 2681,29$	2,02	$290,3 \pm 14,38$	1,81
БС 0,071 мл/кг	6	$27200 \pm 1626,45$	2,18	$312,8 \pm 11,81$	1,95
БС 0,142 мл/кг	6	$24400 \pm 2023,86$	1,28	$260,8 \pm 11,81$	1,62

Шундай қилиб, текширилган пробиотиклар ҳамма синалган дозаларда иммунизация қилинган сичқонлар талоқларида антителолар ишлаб чиқариш жараёнини тезлаштирган. Бунда БИ ярим 0,0355 мл /кг дозада, БС эса - 0,071 мл/кг биологик фаол дозада жуда самарадор эканлиги аниқланган.

Препаратни ҳужайравий иммунитетга таъсирини аниқлаш учун лимфоцитлар ва уларнинг субпопуляциялари миқдори аниқланди. Пробиотиклар таъсирида ҚЭ билан иммунизация қилинган ва интакт сичқонларда ҳам лейкоцитлар ва лимфоцитларда биров кўпайишга мойиллик аниқланди; ИКХ лари (иммун компетент ҳужайраси) рецепторлари, В- ва Т- лимфоцитлари ва уларнинг субпопуляциялари Т-хелпер ва Т-супрессорлар экспрессиясини ҳамда CD16+, табиий киллерлар (ТК) рецепторлари экспрессиясини кучайишга мойиллиги кузатилди.

Иммунизацияланган сичқонлар гуруҳида лейкоцитларнинг умумий миқдори ва иммункомпетент CD ҳужайраларнинг нисбий миқдори, назорат гуруҳида нисбатан юқори бўлган. Кўриниб турибдики, интакт сичқонларда иммун тизими ҳужайралари миқдорининг ўзгаришида ўхшаш қонуният бор,

бирок антиген билан иммунизацияланган сичқонлардагига қараганда, уларнинг сон жиҳатдан ифодаланиши бирмунча пастроқ бўлган.

Шундай қилиб, тажриба натижалари бўйича ҚЭ лари билан иммунизация қилинган сичқонларда БИ ва БС лар таъсирида барча -0,0355 мл/кг, 0,071 мл/кг ва 0,142 мл/кг дозаларда АХҚХ ни ҳосил бўлиш жараёнини рағбатланганлиги кузатилди. Аниқландики, БИ ярим дозада - 0,0355 мл/кг, БС эса биологик фаол дозада -0,071 мл/кг жуда самарадор бўлган. Ушбу пробиотиклар таъсирида лимфоид аъзоларни ҳужайравийлиги ва вазни ошган ёки ошишга мойиллиги кузатилган, яъни улар иммун тизимни рағбатлантирган ва ҳеч қандай зарарли таъсир кўрсатмаган.

Диссертациянинг **«Бруцеллёз билан оғриган бемор болалар ва ўсмирларда клиник-иммунологик ўзгаришлар коррекцияси»** деб номланган олтинчи бобида назоратимиздаги бруцеллёзнинг турлихил клиник шакллари билан оғриган 92 нафар беморларнинг комплекс даволаш натижалари келтирилган. Маълумки, назоратимиздаги беморлар ўтқир ва сурункали гуруҳларга, сўнгра хар иккала гуруҳ беморлари даволаниш усулларига кўра иккитадан кичик гуруҳларга ажратилган эди.

Ўтқир бруцеллёз гуруҳидаги (I гуруҳ) 53 нафар беморда ўтказилган давонинг клиник самарадорлиги натижалари фақат этиопатогенетик (анъанавий) даволанган беморлар натижалари билан қиёсланганда, БИ олган беморларда асосий клиник белгилар давомийлигининг ишонарли камайганлиги аниқланган. Даволашдан кейин БИ олган барча беморларда тўлиқ (100%) клиник ремиссия кузатилган, ушбу кўрсаткич анъанавий даволаш олган беморларда камроқ даражада бўлган (94,7%).

ЎБ дан кейин соғайиш БИ билан даволанган беморларда, қиёсланган гуруҳ беморларига нисбатан тезроқ бошланганлиги кузатилган (1,6 марта). Жараённинг сурункали шаклга ўтиши қиёслаш гуруҳи беморларига қараганда, БИ олган беморларда камроқ учради (44,4%; ва 31,1% мос ҳолда).

Даволаш жараёнида иммунограмма кўрсаткичларини кузатишда аниқландики, ўтказилган анъанавий даволаш, бруцеллёз билан оғриган беморларнинг иммунологик кўрсаткичларида ижобий силжишларга асос бўлди, лекин иммуотроп таъсирли препаратлар қўлланилганида ушбу силжишлар кучлироқ ифодаланди. Даволашнинг барча схемаларида иммунитет дисфункциясини (бузилишини) коррекция қилишда, айнан, Т- ва В- ҳужайравий иммунитет кўрсаткичларининг меъёрлашгани кузатилди. Айтиш лозимки, пробиотик БИ қўлланилганда CD3+, CD4+ , CD8, CD16+ ҳужайралари ва иммун бошқарувчи индексини (ИБИ) меъёр даражасига келганлиги аниқланди. Даволаш БИ қўшиб ўтказилганидан кейин CD 23+ ( $p < 0,05$ ) ва CD25+ ( $p < 0,01$ ) лимфоцитларининг нисбий концентрациясида ижобий ўзгаришлар аниқланган. БИ қабул қилган беморлар гуруҳларида ушбу кўрсаткичлардаги меъёрлашув назорат кўрсаткичлари (анъанавий даволаш кўрсаткичлари) билан тенглашди (4-жадвал).

Беморларни даволашдан кейинги ижобий ўзгаришлар, айниқса иммуотропик препаратларни қабул қилган беморларда иммунитетнинг гуморал ти-

зимида IgA, IgM, IgG лар миқдорининг меъёрлашгани кузатилди.

#### 4-жадвал

### Ўткир бруцеллёз (ЎБ, ЯЎБ) бўлган беморларда даволашгача ва даволашдан кейинги иммунологик кўрсаткичларнинг қиёсий тавсифи

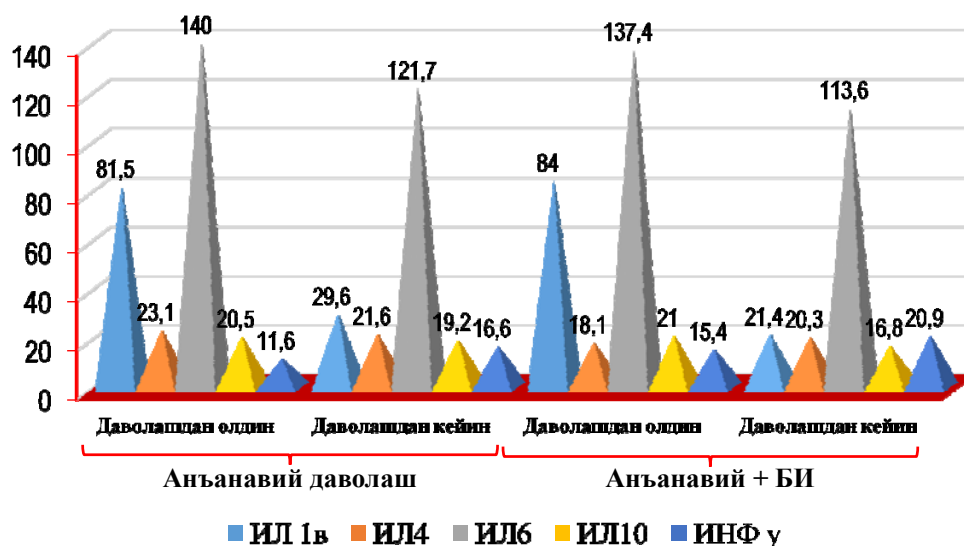
Кўрсаткичлар	Анъанавий даволаш (n=17)		Анъанавий + БИ (n = 36)	
	Даволашдан олдин	Даволашдан кейин	Даволашдан олдин	Даволашдан кейин
Ley	5,78±0,45	5,67±0,20	6,28±0,56	5,59±0,20
Limf	40,71±1,69	37,87±1,54	38,04±1,45	36,59±0,93
CD3+	39,01±1,17	46,42±1,39***	39,68±1,82	49,35±2,47** <sup>α</sup>
CD4+	24,42±2,18	27,65±1,95	25,85±2,4	32,8±1,1* <sup>^</sup>
CD8+	26,37±1,27	24,02±1,24	20,65±1,10	23,00±0,79
CD16+	18,22±1,56	16,90±1,04	18,83±1,59	15,06±0,71*
CD19+	27,0±0,74	26,32±1,11	31,93±0,43	23,88±0,74** *
CD23+	32,94±2,76	28,71±2,03	29,03±2,47	27,06±1,38
CD25	37,32±2,89	27,01±1,35**	28,6±2,0	28,12±0,62
CD95+	17,84±1,86	18,02±1,54	19,46±1,73	22,24±0,93 <sup>^</sup>
ИРИ	0,94±0,09	1,19±0,09	1,31±0,14	1,33±0,08

Изох: \* - фарқлар даволашдан олдин гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (\* - P<0,05, \*\* - P<0,01)<sup>^</sup> - фарқлар анъанавий+БИ гуруҳиники кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (<sup>^</sup> - P<0,05);

Ўткир бруцеллёз билан оғриган беморларда даволашдан кейин, айниқса БИ препаратини олган гуруҳ беморларида яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши цитокинларнинг меъёрлашгани аниқланди. Иммунотроп препаратини олган беморларда цитокинлар динамикасини ўрганиш IL -1β, IL-6, IL-4 ва ИЛ-10 ларнинг даражалари ишончли равишда пасайганини ва ИФН –γ концентрациясини меъёрлашганини кўрсатди (5-расм).

Турли хил усулларда даволаниш самарадорлиги сурункали бруцеллёз (3 гуруҳ) билан оғриган 39 нафар беморда ўтказилган. Сурункали бруцеллёз билан оғриган ва БИ қабул қилган беморларда ҳам, касалликнинг асосий белгилари бирмунча эрта муддатларда ишончли равишда йўқолиб борди ва тўлиқ клиник ремиссиянинг сони ортди. Реконвалесценция даврида тўлиқ клиник ремиссия БИ олган беморларда, ЭТПГ даволаш олган беморларга нисбатан кўпроқ кузатилди (86,7% ва 78,4% мос ҳолда).

Иммун бузилишлар коррекциясида, Т- ва В- хужайравий иммунитет-кўрсаткичларининг меъёрлашгани даволашнинг барча схемаларида кузатилган. Пробиотик БИ қўлланилган гуруҳларда CD3+, CD4+, ва CD8+, CD16+ хужайраларини, шу жумладан ИРИ ни ҳам меъёрлашганлиги аниқланган.



**5-расм. Ўткир бруцеллез билан оғриган беморларда даволашгача ва даволашдан кейинги цитокинлар миқдорининг қиёсий тавсифи**

Шу билан бирга БИ қўшиб даволанган беморларда С23+ (P<0,05) ва CD25+ (P<0,01) лимфоцитларнинг нисбий сони концентрациясида ижобий ўзгаришлар аниқланган (5-жадвал).

**5-жадвал**

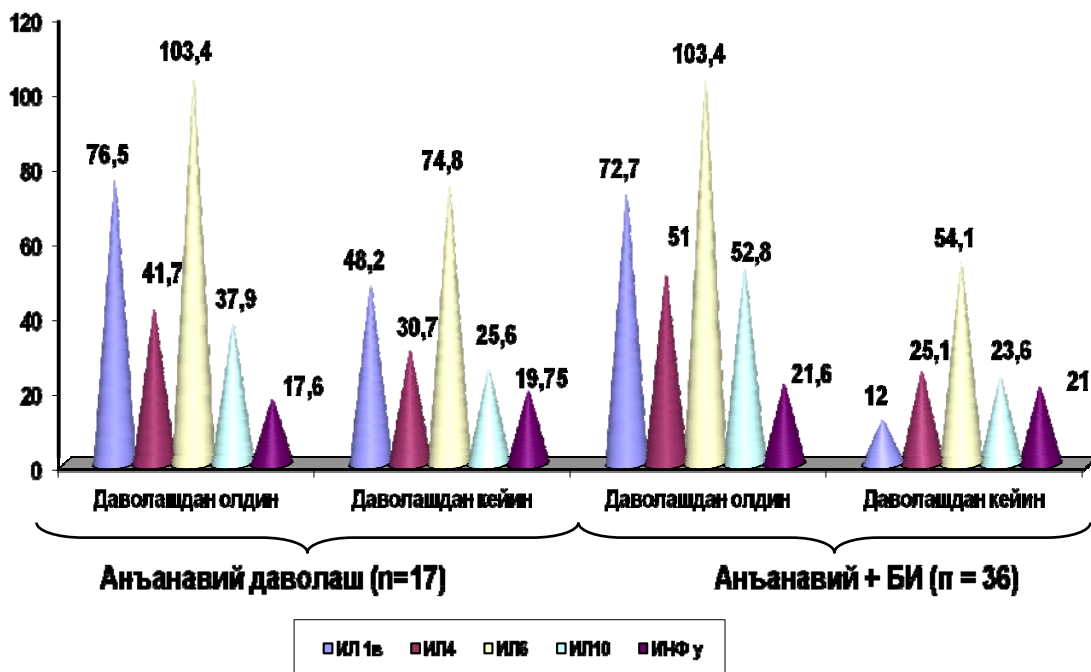
**Бирламчи ва иккиламчи сурункали бруцеллез (БСБ, ИСБ) билан оғриган беморларда даволашгача ва даволашдан кейинги иммунологик кўрсаткичларнинг қиёсий тавсифи**

Кўрсаткичлар	Анъанавий даволаш (n=17)		Анъанавий + БИ (n = 36)	
	Даволашдан олдин	Даволашдан кейин	Даволашдан олдин	Даволашдан кейин
Ley	7,65±0,76	6,7±0,76	9,2±0,63	7,3±0,38*
Limf	49,6±4,5	42,6±2,8	43,6±4,0	40,3±3,7
CD3+	19,4±0,77	21,9±0,76*	15,8±0,47	45,1±0,96***^^^
CD4+	15,9±2,0	21,1±1,8	14,5±0,67	33,2±0,59***^^^
CD8+	14,0±0,33	18,2±72,78	11,8±0,75	20,0±0,81***
CD16+	19,2±1,6	17,6±1,1	17,6±0,72	15,75±1,4
CD19+	21,3±1,2	22,3±0,60	18,8±0,97	24,6±1,3***
CD23+	22,6±1,6	23,0±0,92	21,3±1,5	25,7±0,78***^
CD25	19,9±1,3	21,1±0,97	19,1±0,95	23,9±0,39*^
CD95+	16,6±1,2	19,4±0,78	18,1±1,5	21,9±0,80*^
ИРИ	1,1±0,04	1,35±0,12*	1,29±0,09	1,55±0,05*

Изох: \* - фарқлар даволашдан олдин гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (\* - P<0,05, \*\*\* - P<0,001); ^ - фарқлар анъанавий+БИ гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (^ - P<0,05; ^^ - P<0,01; ^^ - P<0,001).

БИ қабул қилган беморлар гуруҳида даволашдан кейин ушбу кўрсаткичларнинг меъёрлашгани аниқланган ва у назорат гуруҳи қиймати билан

тенглашган. Иммуניתетнинг гуморал звеносида ҳам ҳамма даволаш гуруҳларида, айниқса иммунотроп препаратлари қўшиб даволанган беморлар гуруҳида яққол ифодаланган ижобий ўзгаришлар аниқланган. Сурункали бруцеллёз билан оғриган беморларда цитокинлар гуруҳи ўрганилганда даволашдан сўнг барча гуруҳ беморларида, айниқса БИ олган беморларда ижобий ўзгаришлар кузатилган. Цитокинлар миқдори динамикада ўрганилганда иммунотроппрепаратларини олган беморларда IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-4, IL-10 миқдорларнинг ишончли камайганлиги ва ИФН- $\gamma$  концентрациясининг меъёрлашганлиги аниқланган (6-расм).



**6-расм. Сурункали бруцеллёз бўлган беморларда даволашгача ва даволашдан кейинги цитокинлар миқдорининг қиёсий тавсифи**

Шундай қилиб, бруцеллёзнинг барча клиник шаклларида беморларни комплекс даволашга БИ препаратини киритиш иммунологик кўрсаткичлар динамикасига самарали таъсир кўрсатганлиги аниқланган, сабаби бифилакс иммуно облигат микроорганизмлар гуруҳига мансуб бўлиб, одамларнинг меъёрдаги фойдали ва организмнинг иммун тизимида фаол қатнашадиган, ИКХ ни ва цитокинлар синтезини фаоллаштирадиган хусусиятларга эга бўлган микроорганизмлардан тайёрланган.

БИ бузилган ичак микрофлорасини тиклайди ва ўз навбатида иммун танқислик ҳолатининг, инфекциядан кейинги асоратлар ҳамда ўткир ва ярим ўткир бруцеллёзнинг сурункали шаклга ўтишини ҳам бартараф этиши мумкин, шунингдек юқумли касалликлар, жумладан бруцеллёздан кейин ҳам реабилитация жараёнини тезлаштиради.

Юқорида айтилганларни инобатга олган ҳолда, Бифилакс иммуно препаратини бруцеллёзнинг барча клиник шаклларида даволаш схемасига киритиш мумкин.

## ХУЛОСА

1. Бруцеллэз билан оғриган беморларда аниқланган иммунтанқислик, иммунитетнинг хужайравий бўғини субпопуляцияларидаги номуносивлик кўринишида намоён бўлди. Бу ҳолат бруцеллэзнинг клиник шаклларида қатъий назар, инфекцияга қарши иммун жавобнинг тўлиқ шакланмаганлигидан дарак берди. Беморларда иммунитетнинг гуморал тизимида IgA ва IgM миқдори сурункали бруцеллэзда камайганлиги, аксинча ўткир ва ярим ўткир бруцеллэзда ортганлиги, IgG нинг миқдори эса бруцеллэзни барча клиник шаклларида ортиши аниқланган.

2. Бруцеллэз билан оғриган бемор болалар ва ўсмирлар иммунитетиде яллиғланишга хос (IL-1 $\beta$ , IL-6) ва яллиғланишга қарши (IL-4, IL-10) цитокинлар миқдорининг сезиларли даражада ўзгариши ҳамда касалликнинг клиник шаклидан қатъий назар ИФН- $\gamma$  миқдорининг ишончли равишда камайганлиги аниқланган.

3. Бруцеллэзнинг турли клиник шакллари билан оғриган бемор болалар ва ўсмирларнинг иммун тизими ва ичак микрофлораси ўртасида ўзаро коррелятив боғлиқлик мавжудлиги исботланди. Бруцеллэзде инфекция агент ва бошқа омиллар таъсирида йўғон ичак микрофлораси таркибида сифат ва миқдорий ўзгаришлари сабабли I, II ва III даражадаги (19,6%, 71,7% ва 8,7% мос ҳолда) дисбактериозни ривожланиши ва иммун тизимга таъсири туфайли организмдаги патологик жараённинг салбий томонга ўзгариши аниқланган.

4. Оқ зотсиз сичқонларда ўтказилган тажриба натижасида бифилакс иммуно препаратининг барча синалган – 0,0355 мл/кг; 0,071 мл/кг ва 0,142 мл/кг миқдорлари ножўя таъсирга эга эмаслиги, тажриба ҳайвонларида антитело ҳосил қилувчи хужайраларнинг фаоллашиш жараёнини рағбатлантириши, лимфоид аъзоларнинг вазни ва хужайравийлигининг ортишига ҳамда мойилликни кучайтиришга таъсири аниқланган.

5. Бруцеллэз билан оғриган бемор болаларни даволашда бифилакс иммуно препаратини этиопатогенетик давога қўшиб олиб бориш иммун тизим кўрсаткичларини меъёрлаштириши, ўткир бруцеллэз жараёнини сурункали шаклга ўтишини камайтириши, сурункали бруцеллэзде ремиссия давомийлигини узайтириши ва динамикада даволашга ижобий таъсир этиши исботланди.



**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.30.01  
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ  
ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**  

---

**ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

**АТАХОДЖАЕВА ДИЛОРА РАХИМДЖАНОВНА**

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ  
БРУЦЕЛЛЕЗА У ДЕТЕЙ И ИХ КОРРЕКЦИИ**

**14.00.10 – Инфекционные болезни  
14.00.36 – Аллергология и иммунология**

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

**ТАШКЕНТ – 2019**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №В2017.1.PhD/Tib60**

Диссертация выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

**Научные руководители:**

**Касимов Илхамджан Асамович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Камалов Зайнитдин Сайфутдинович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Ибадова Гулнара Алиевна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Шамсутдинова Максуда Илясовна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая организация:**

**Бухарский государственный медицинский институт**

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г. в \_\_ часов на заседании разового Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.30.01 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел/факс: (+998 71) 1507825, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru)).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрировано за № \_\_\_\_). Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби 2. Тел/факс: (+99871) 150-78-25.

Автореферат диссертации разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г.

(протокол рассылки № \_\_\_\_ от «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г.)

**Л.Н. Туйчиев**

Председатель разового научного совета по присуждению ученых степеней, д.м.н., профессор

**Н.У. Таджиева**

Ученый секретарь разового научного совета по присуждению ученых степеней, д.м.н., доцент

**Б.М. Таджиев**

Председатель разового научного семинара при разовом научном совете по присуждению ученых степеней, д.м.н., доцент

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (PhD) диссертации.**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** В мире до сих пор встречается эпидемическое и эпизоотическое неблагополучие по бруцеллезу, которое остается серьезной социально-экономической проблемой для многих государств. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) «... ежегодно регистрируется более 500000 больных бруцеллезом»<sup>1</sup>. Заболеваемость бруцеллезом возрастает в ранний «...весенно-летний период после окотной компании среди животных и заболевают в основном лица в работоспособном возрасте – в 20–40 лет»<sup>2</sup>. В эндемичных очагах 8-12% больных составляют дети и подростки до 17 лет. Болезнь у больных характеризуется снижением качества жизни, высокой степенью инвалидности, что в свою очередь приносит ощутимые экономические затраты обществу, которые диктуют необходимость разработки методов ранней диагностики, лечения и профилактики.

В мировой практике диагностика инфекционных болезней у детей при различных клинических формах бруцеллеза, требуют усовершенствование методов лечения и диагностики. С этих позиций ранняя диагностика бруцеллеза; определение показателей клеточного и гуморального иммунитета и активности цитокинового ряда; определение степени регистрации и факторов развития; определение экзогенных и эндогенных факторов в развитии бруцеллеза; определение патогенетического механизма перехода в хроническую форму острого и подострого бруцеллеза; определение количественного и качественного изменения микробиоценоза кишечника у больных различными клиническими формами бруцеллеза; разработка иммунокорректирующих методов лечения различных клинических форм; качественное лечение больных в стационарных условиях и разработка системы реабилитации; снижение осложнений, системный подход к профилактике, усиление мероприятий по повышению качества жизни населения остаются приоритетными направлениями развитием научных исследований в этой области.

На сегодняшний день, в нашей стране совершенствование системы здравоохранения, в том числе ранняя диагностика, лечение и профилактика инфекционных заболеваний у детей, остаётся одной из важных задач медицины. Согласно стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан на 2017-2021 гг., для перехода на новый уровень оказания медицинских услуг населению «...расширению доступа детей к качественным медицинским услугам, оказанию им специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи»<sup>3</sup>. При этом, очень важно оказание высококвалифицированной, качественной медицинской помощи населению страны за счет расширения примененных

<sup>1</sup> WHO (2016b). Newborns: reducing mortality [website]. Fact sheet no. 333. Geneva: World Health Organization. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs333/en/> (accessed 20 June 2016)

<sup>2</sup> Bozdemir S.E. QAltintop Y.A., Uytun S. Diagnostic role of platelet volume and neutrophil to lymphocyte ratio in childhood brucellosis // Korean J Intern Med. – 2017. - Nov 32 (6). – P. 1075-1081.

<sup>3</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февральдаги “Ўзбекистон Республикасининг риязлаштиришнинг бешта устивор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси“ ПФ-1947-сонли Фармони

современных технологий, что позволит повысить качество жизни в различных слоях населения.

Данное диссертационное исследование, в определенной степени, способствует решению задач, отмеченных в Указах Президента Республики Узбекистан от 07.02.2017 г. № УП - 4947 «О стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годы», №5590 от 07.12.2018 г. «В Республике Узбекистан в корне усовершенствовать систему здравоохранения», в Постановлении Президента ПП 3071 от 20.06.2017 г. «О мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан в 2017-2021 годах» и в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

**Степень изученности проблемы.** До сегодняшнего дня, несмотря на проведенные многочисленные работы по изучению бруцеллеза, многие проблемы остаются нерешенными для данной патологии, в частности, раннее выявление этиологических факторов, эпизоотических и эпидемических состояний, дифференциальная диагностика, усовершенствование обоснованных методов лечения, еще не нашли своего решения (Сайдалиев С.С., 2012; Бурибоев Б.И., 2016; Курбанов К.М., 2016; Azizi F., Hatami H., Janhorban M., 2010; Dean F. et. All, 2013). В последние годы помимо традиционных методов диагностики инфекционных заболеваний, в том числе бруцеллёза, активизировались исследования иммунологических и генетических аспектов (Отарева Б.И. и другие, Тагидзе Ф.Т., 2012; Nekmatimoghaddam S, Sadeh M, Khalili MB, Molaabedinn M et al.2013). В литературе появились работы по изучению роли цитокинов и нейтрофилов, которые активно участвуют в формировании иммунитета при инфекционных заболеваниях (Мулладжанова К.А. и другие, 2014; Bozdemir S.E. et al., 2016). В связи с чем, многие авторы на основании своих многочисленных исследований утверждают о необходимости применения иммунокорректирующих препаратов на фоне этиотропной терапии (Смайлов Е.М., 2008; Кожахметова Д.К., 2008; Железняков Г.Ф., 2009; Кишкун А.А., 2009; Ниязова Т.А. и другие, 2014). Однако, не разработаны стандарты по применению иммунокорректирующих препаратов.

Несмотря на достигнутые успехи в борьбе с бруцеллезом в республике среди населения наблюдается рост восприимчивости к данной инфекции, особенно в регионах с эндемичными очагами, где ежегодно регистрируется более 70% больных из числа регистрируемых в целом по республике (Бухарская, Кашкадарьинская, Самаркандская, Джиззакская, Ташкентская области), заболеваемость остается на высоком уровне, в том числе и среди детей (Валиев А.А. и другие, 2010; Ниязова Т.А., Нуруллаева Р.Р., 2016; Буранов И.Б., Расулов Ш.М., 2016;). В последние годы наблюдается рост заболевания

бруцеллезом среди населения и в Сурхандарьинской области республики (Касимов О.Ш., 2018).

В настоящее время имеются немногочисленные работы посвященные эпидемиологии и клинике бруцеллеза среди детей (Бурибаева Б.И., 2016; Отамуратова Н.Х., 2011). Однако, в данных работах нет сведений об особенностях клинического течения бруцеллеза, нарушений в иммунном статусе и их коррекции. В литературе также имеются единичные работы, посвященные клиническому течению бруцеллеза у детей. Указанные сведения требуют всестороннего и глубокого изучения бруцеллеза у детей и разработки оптимальных вариантов лечения с иммунокоррекцией данной инфекции.

**Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с тематическим планом Ташкентского педиатрического медицинского института «Ранняя диагностика инфекционных заболеваний у детей и усовершенствование методов лечения» (2-15-2017 годы) № АДСС 16.23.5.

**Цель исследования:** определить клинико-иммунологические изменения в клиническом течении бруцеллеза у детей и их коррекция.

**Задачи исследования:**

определить особенности течения заболевания и иммунологические изменения у детей и подростков при различных клинических формах бруцеллеза;

определить состояние микробиоценоза кишечника и его взаимосвязь с показателями иммунной системы организма при различных клинических формах бруцеллеза;

определить иммуностропные свойства бифилакса иммуно и бактоспорulina в эксперименте;

оценить эффективность пробиотика бифилакса иммуно при лечении бруцеллеза с различными клиническими формами.

**Объектом исследования** явились находившиеся под нашим наблюдением в клинике НИИЭМИЗ 92 ребенка, заболевших различными клиническими формами бруцеллеза, 20 здоровых детей и 42 беспородные белые мыши, привлеченные в экспериментальное исследование.

**Предметом исследования** явились: венозная кровь, сыворотка крови, испражнения больных бруцеллезом детей, лимфоидные органы, сыворотка крови экспериментальных животных.

**Методы исследования.** Использовали общеклинические, эпидемиологические, иммунологические, бактериологические, серологические, биологические, биохимические и статистические методы исследования.

**Научная новизна исследования:**

впервые доказано, что у детей и подростков при переходе острого и подострого бруцеллеза в хроническую форму снижение показателей (CD3+, CD4+) иммунитета связано с показателям гуморального (IgA, IgM) иммунитета;

впервые при развитии различных клинических форм бруцеллеза у детей определены нарушения стойкости про- и противовоспалительных (IL-1 $\beta$  IL-6 и IL-4, IL-6) цитокинов, что было связано с резким снижением ИФН- $\gamma$ ;

впервые выявлена коррелятивная взаимосвязь между количественными и качественными изменениями микрофлоры кишечника и изменениями в показателях клеточного звена иммунной системы (CD3+, CD4+, CD8+ и CD16+) у больных детей с бруцеллезом;

впервые доказано, что у детей, больных бруцеллезом, в составе микрофлоры кишечника повышение количества *S.aureus* и *Candida sp.* приводили к снижению количества цитокинов.

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

у детей начальных классов острые и подострые клинические формы бруцеллеза протекали тяжелее, чем у детей старших классов;

для детей, больных различными клиническими формами бруцеллеза, разработан патогенетически обоснованный метод иммунокоррекции с пробиотиком бифилакс иммуно;

для лечения бруцеллеза детей школьного возраста обоснован метод, обеспечивающий длительную ремиссию и снижение числа осложнений;

доказано иммуностропное свойство пробиотика Бифилакс иммуно в эксперименте и иммунокорректирующее свойство при вторичном иммунодефиците у больных детей

**Достоверность полученных результатов исследования** обосновывается правильностью подходов к исследованиям и примененным методами, в соответствии с полученными результатами с теорией правильности проведенных исследований с практическим подходом, достаточностью количества обследованных больных, статистической обработкой полученных результатов, также обосновано сравнением полученных результатов исследования с международными и местными сведениями, подтверждением полученных результатов полномочными структурами.

#### **Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что выявлены изменения в иммунологическом состоянии у детей, больных бруцеллезом, и определен патогенетический механизм перехода в хроническую форму острого и подострого бруцеллеза. Выявленная взаимосвязь между показателями иммунной системы, количественными и качественными нарушениями микрофлоры кишечника независимо от клинической формы бруцеллеза раскрывает новые аспекты определения патогенеза данного заболевания.

Практическая значимость исследования заключается в том, что детям школьного возраста с различными клиническими формами бруцеллеза предложен метод иммунокоррекции с помощью пробиотика бифилакс иммуно, обеспечивающего длительную ремиссию, улучшение качества жизни, нормализацию биохимических и иммунологических показателей, снижение осложнений и экономических расходов на лечение.

**Внедрение результатов исследования.** На основании полученных научных результатов по определению характерных клинико-иммунологических состояний у детей с различными клиническими формами бруцеллеза, усовершенствованию методов иммунокоррекции:

утверждена методическая рекомендация «Способ повышения эффективности лечения бруцеллеза» (Заключение МЗ РУз от 22.05.2019 года за № 8н-з/79). Данная методическая рекомендация служит для улучшения клиники, биохимических, иммунологических и бактериологических показателей, достижения долгой ремиссии, снижения осложнений при различных клинических формах бруцеллеза;

полученные результаты лечения детей больных различными клиническими формами бруцеллеза с применением иммунокорректирующего препарата были внедрены в практику здравоохранения, в частности в практику инфекционных больниц Бухарской и Кашкадаринской областей (Заключение МЗ РУз от 22.05.2019 года за № 8н-з/79). В результате внедрения эффективных методов диагностики и лечения эффективность лечения повысилась на 38,2%, сократилось время нахождения в стационаре на 2,9 дня, снижены затраты на лечение в 1,9 раз.

**Апробация результатов исследования.** Результаты настоящего исследования представлены и доложены на 3-х международных и 7 республиканских научно-практических конференциях.

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 27 научных работ, из них 13 - в научных изданиях, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации, в том числе 14 статей опубликовано в республиканских и 1 статья в зарубежном научном журнале.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, шесть глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 116 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, сформулированы цели и задачи, объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, обоснована достоверность полученных данных, даны сведения по внедрению результатов исследования в практику, по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Клинико-иммунологическая характеристика бруцеллеза на современном этапе**» изложен обзор литературы, в котором приведены данные, опубликованные в научных источниках последних лет, отражающие медико-социальное значение проблемы бруцеллеза, анализ состояния эпидемиологии, эпизоотологии, этиологии, патогенеза, диагности-

ки, состояние иммунитета и микробиоценоза кишечника у больных. Дана оценка взаимосвязи между кишечной микрофлорой и иммунологическими показателями. Приведены данные о современном подходе к лечению и клинико – иммунологическим особенностям течения бруцеллеза. На основе анализа литературных данных обоснована актуальность и востребованность настоящей работы, также отмечаны нерешенные или требующие разъяснения вопросы по данной проблеме.

Во второй главе диссертации **«Характеристика больных с бруцеллезом и использованные методологии»** приведены данные по общей характеристике предмета, объекта и методов исследования. Для достижения поставленной цели обследованы 92 ребенка и подростки в возрасте 7-17 лет, проживающие в различных эндемичных по бруцеллезу очагах республики (Кашкардарьинская, Жиззахская, Самаркандская, Ташкентская, Бухарская и др. области) и поступившие в клинику НИИЭМИЗ МЗ РУз с диагнозом бруцеллез. По возрастной градации больные распределялись так: 7-10 лет -23 (25,0%), 11–14 лет –31 (33,7%), 15-17 лет -38 больных (41,3%). Из 92 больных 86 (93,5%) - проживали в кишлаке, 6 -(6,5%) в городе.

Кровь и сыворотка крови, взятые от больных бруцеллезом, исследовали бактериологическими и серологическими методами – реакция агглютинации Хеддельсона (РАХ), Райта (РАР). Реакцию пассивной гемагглютинации (РПГА) проводили на основании приказа МЗ РУз № 177 от 1-мая 2015 г.в бактериологической лаборатории НИИЭМИЗ. Состояние кишечной микрофлоры у больных детей бруцеллезом определили по методу, приведенному в монографии (2007) Мухамедова И.М. с соавторами.

Иммунологическое состояние изучалось в динамике с исследованием мембранных антигенов лимфоцитов в периферической крови (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+, CD23+, CD25+, CD95+) при помощи моноклональных антител. Количество иммуноглобулинов (Ig A, IgM, IgG) определены по методу радиальной иммунодиффузии (ВЗИТИ, им. И.И.Мечникова, Москва). Интерлейкины (ИЛ) и интерфероны (IL -1 $\beta$ , IL-6, IL-4, IL-10 и IFN- $\gamma$ ) в сыворотке крови определены твердофазным иммуноферментным анализом. Иммунологические исследования проводились в лаборатории «Иммунологические исследования» в Республиканском иммунологическом центре.

Для определения эффективности проводимого лечения больные, находящиеся под нашим наблюдением, были разделены на 2 большие группы: в I группу вошли 53 больных острым и подострым бруцеллезом (ОБ и ПОБ), II группу составили 39 больных с первичным и вторичным хроническим бруцеллезом (ПХБ и ВХБ). Далее, в зависимости от метода лечения, больные были разделены на две подгруппы, с учетом возраста, пола и соответствующих клинических, иммунологических, биохимических показателей. В I-ю группу входили больные, получающие только этиопатогенетическое (ЭТПГ) лечение, в которое были включены антибактериальные (стрептомицин, доксициклин, левомицетин), противовоспалительные нестероиды, антигистамины, симптоматические препараты и витамины. Во II-й группе больные на фоне



ЭТПГ лечения получили пробиотик Бифилакс иммуно (БИ) по 1 капсуле в день после еды, с небольшим количеством жидкости. Курс лечения составлял 1 месяц.

Изучение иммунотропности пробиотиков БИ и бактоспорулина (БС) проводили на белых мышах на основе методического пособия «Доклинические изучение лекарственных препаратов» и «Методическое пособие по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ».

Результаты исследования обработали методом вариационной статистики. Достоверность средних различий оценивали на основе критерия Стьюдента при вероятности 95% - ной достоверности интервала.

В третьей главе диссертации **«Клинико-иммунологические особенности бруцеллеза у детей и подростков»** приводятся результаты проведенных исследований у больных детей и подростков, заболевших различными клиническими формами бруцеллеза. По клиническим формам больные с острым бруцеллезом (ОБ) составили 35,9% (33), подострым бруцеллезом (ПОБ) - 21,7% (20), первично-хроническим (ПХБ) - 20,7% (19) и вторично-хроническим бруцеллезом (ВХБ) - 21,7% (20).

При ОБ у 75,8%(25) больных наблюдалась фаза субкомпенсации, а у 24,2%(8) - фаза декомпенсации. Декомпенсация, в основном, наблюдалась у детей школьного возраста 7-10 лет. Следовательно, у детей в возрасте 7-10 лет бруцеллез протекает сравнительно тяжелее, что связано с иммунным состоянием организма. Чем старше возраст детей, тем меньше наблюдалась фаза декомпенсации. У 81,8% (27) больных болезнь начиналась остро с основными клиническими симптомами бруцеллеза (слабость, лихорадка, озноб, потливость). У больных различного возраста высокая температура и её продолжительность были неодинаковыми. Отмечалась волнообразная температура у 33,3% (11), постоянная 36,4% (12), фебрильная у 15,1% (5), и ремиттирующая у 9,1%(3). У 2-х больных болезнь протекала на фоне нормальной температуры (6,1%). Для детей была характерна постоянная температура. У больных также отмечалось увеличение и чувствительность периферических лимфатических узлов, печени и селезенки.

В сердечно сосудистой системе (ССС) наблюдалась приглушенность тонов сердца (30,3%), у некоторых шум на верхушке (15,1%), гипотония (30%), тахикардия (60,6%) общая интоксикация организма, являющиеся характерными особенностями при бруцеллезе у детей.

При серологической диагностике реакции Хеддельсон и Райта были положительными у 97%, а РПГА у 100% больных. Из числа 92 больных с различными клиническими формами бруцеллеза у 42 больных взяли кровь на гемокультуру, у 42,9% выделена культура *B.melitensis*. Самый высокий процент культуры выделялся от больных с острым бруцеллезом, так как при посеве крови от 11 больных, у 9 (81,1%) была выделена культура, что свидетельствует о генерализованной бактериемии в организме больных.

В ходе проведенных комплексных иммунологических исследований установлено, что у детей с острым бруцеллезом наблюдаются выраженные и множественные изменения показателей как клеточного, так и гуморального звеньев иммунной системы. Наблюдалось достоверное снижение содержания CD3+ и CD4+ клеток, соотношения CD4+/CD8+, CD25+ на фоне статистически значимого повышения CD19+ и CD95+, а также концентрации иммуноглобулинов (А,М,Г) в отличие от показателей практически здоровых детей (табл. 1).

**Таблица 1**

**Характеристика иммунологических показателей у больных острым бруцеллезом (%)**

Показатели	Контроль, (n=20)	7-14 лет, (n=23)	15-17 лет, (n=10)
Лейкоциты	6,9±0,24	7,8±0,3*	8,6±0,2***
Limf	32,9±0,98	39,4±0,9***	42,3±1,0***
CD3+	53,6±1,50	38,8±0,8***	36,5±1,3***
CD4+	28,2±0,4	21,9±1,0***	16,4±0,6***
CD8+	23,4±1,004	24,1±0,9	20,2±0,6**
CD16+	18,6±0,6	24,8±0,8***	26,6±1,0***
ИРИ	1,2±0,03	1,1±0,05	1,0±0,03***
CD19+	24,9±1,2	29,2±0,8**	32,3±1,2***
CD23+	25,1±1,4	31,7±1,3***	31,9±0,7***
CD25	25,6±0,8	28,4±1,4	30,1±0,9***
CD95+	23,6±0,8	18,4±0,8***	10,3±0,3***

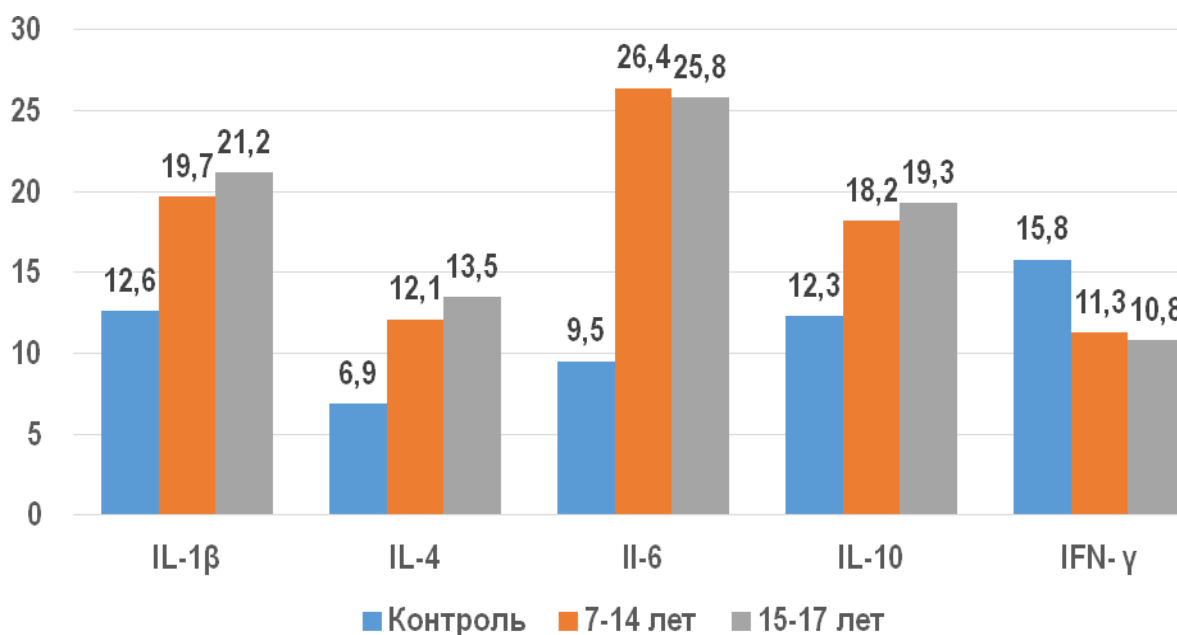
Примечание: \* - различия относительно данных контрольной группы значимы (\* - P<0,05, \*\* - P<0,01, \*\*\* - P<0,001)

Изучение цитокинового звена иммунитета у детей с бруцеллезом позволяет оценить неспецифическую антибактериальную защиту организма. Анализ полученных данных содержания цитокинов у детей с бруцеллезом показал достоверное повышение концентрации ИЛ1-β, ИЛ-6 и ИЛ-4, ИЛ-10 на фоне снижения ИФН-γ (рис. 1).

Полученные данные свидетельствует о развитии нарушения в цитокиновой группе на фоне комбинированного иммунодефицита у больных острым бруцеллезом.

Среди 20 больных детей и подростков с подострым бруцеллезом (ПОБ) 50% (10) больных были в возрасте 7-14 лет и 50% (10) больных в возрасте 15-17 лет. У 45% детей 7-14 лет и у 31% - подростков 15-17 лет болезнь начиналась остро с характерными симптомами бруцеллеза у 30% (6). Среди больных детей 7-14 лет - у 50% и подростков 15-17 лет - у 10% болезнь протекала в фазе декомпенсации. В целом у 30% (6) больных наблюдали фазу декомпенсация и у 70% (14) фазу субкомпесации. Фаза декомпенсации в основном наблюдалась у детей 7-10 лет. Сходства клинических симптомов острого и подострого бруцеллеза является характерным, однако, ПОБ с длительным течением и появлением очагов в

опорно–двигательных, висцеральных и других органах отличается от острого бруцеллеза.



**Рис. 1. Показатели уровня цитокинов в сравнительном аспекте у детей и подростков острым бруцеллезом.**

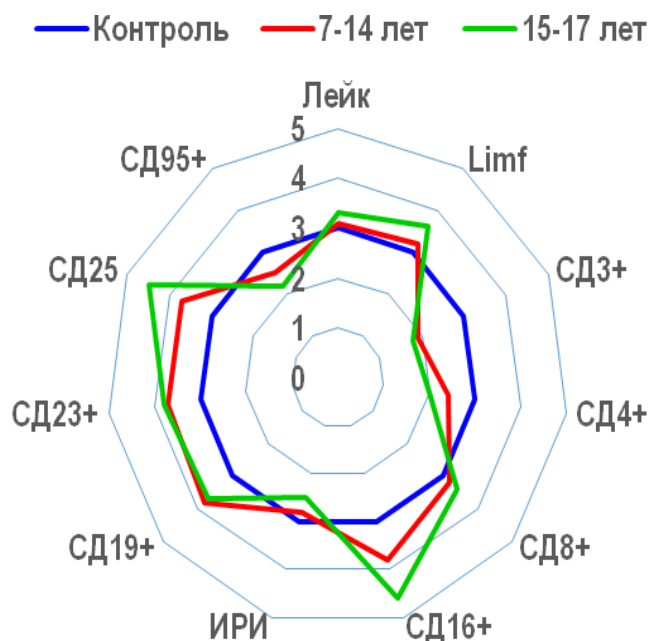
Поражение опорно-двигательных аппаратов характеризовалось функциональными и органическими изменениями.

В серологических исследованиях реакция ХАР и РАР у 95%, а РПГА у 100% больных были положительными. При бактериологическом исследовании у 27,8% больных результаты были положительными.

У всех больных детей с ПОб проводили иммунологические исследования. Изучение основных популяций и субпопуляций лимфоцитов показало достоверное подавление общего числа Т-лимфоцитов. Выявленный иммунодефицит у больных подострым бруцеллезом характеризовался наличием достоверного подавления CD3<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup> (Т-хелперов/индукторов) у больных ПОб в 1,3 и в 1,1 раза, соответственно. Также выявлено достоверное повышение относительного числа CD8<sup>+</sup> и CD16<sup>+</sup> клеток по сравнению с контрольной группой. Следовательно, ИРИ был достоверно подавлен у больных с ПОб (рис. 2).

В изучении основных показателей иммунного ответа IgA, IgM, и IgG определена достоверная разница между больными ПОб и контрольной. В цитокиновой группе выявлена достоверное снижение про- и противовоспалительных цитокинов на фоне достоверного снижения ИФН $\gamma$ . Данное явление указывает на продолжение воспалительного процесса.

У обследованных нами 19 больных с первично-хроническим бруцеллезом (ПХБ) 26,3% составляли больные 7-10 лет, 15,8% – 11-14 лет и 57,9% - подростки 15-17 лет. У 68,4% больных болезнь протекала в фазе субкомпенсации и у 31,6% в фазе декомпенсации. Болезнь начиналась у 14 больных постепенно, у 5 - незаметно.



**Рис. 2. Показатели клеточного иммунитета в сравнительном аспекте у детей и подростков с подострым бруцеллезом**

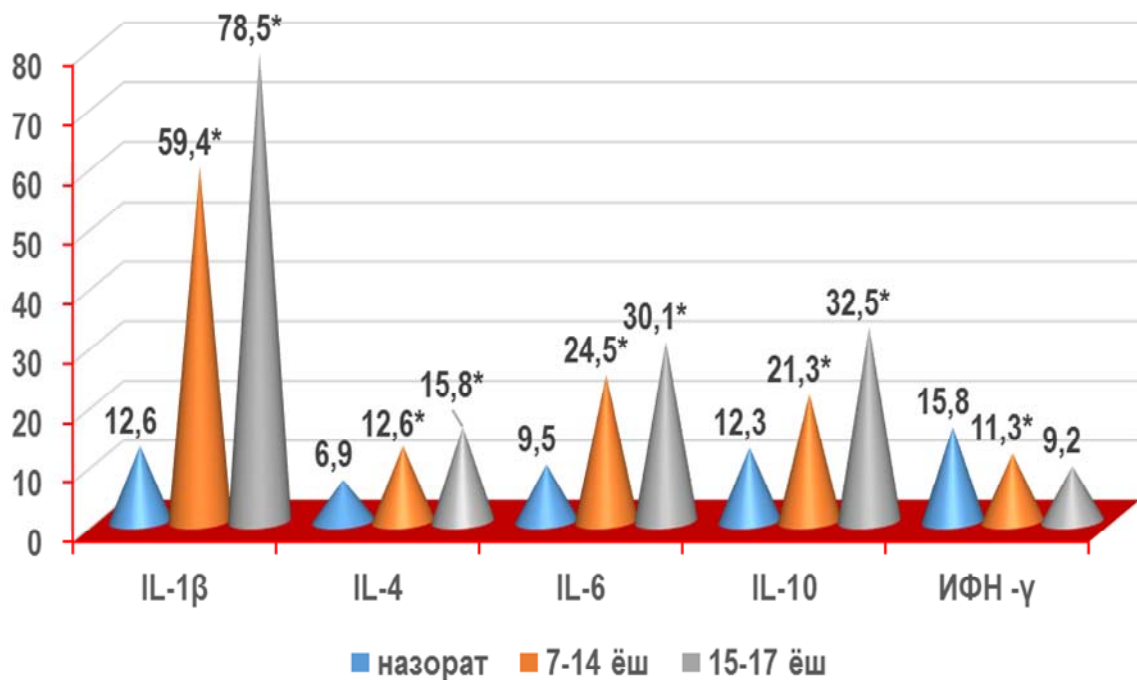
Клиника ПХБ характеризуется своим разнообразием и более легким течением по сравнению с ОБ и ПОБ. У 15 больных наблюдалось увеличение различных лимфатических узлов величиной до горошины и при пальпации были подвижными. Данное явление свидетельствует об усилении реакции организма против антигенов. В ССС у 62,5% больных 7-14 лет и у 45,4% в возрасте 15-17 лет выявлена приглушенность тонов сердца. Наблюдали увеличение печени у 47,4% и селезенки у 21% детей. При пальпации печень была болезненной, средней плотности и выступала из под реберной дуги на 1-1,5 см.

В опорно-двигательной системе у 8 больных выявляли легкие бурситы, у некоторых артриты в коленном, голеностопном, локтовом и плечевом суставах, движение было ограниченным и болезненным. На боли в основном жаловались дети 7-14 лет. При исследовании периферической крови у большинства больных наблюдалась лейкопения, нейтропения, лимфоцитоз и повышение СОЭ.

При серологических исследованиях РАХ и РАР у 94,7%, РАР у 89,5% и ПГАР у 100% больных были положительными. Однако титры РАР и РПГА были низкими по сравнению с титрами у больных с ОБ и ПОБ. Бактериологические исследования крови проводили у 12 больных; у 25% был выделен возбудитель бруцеллеза *B. melitensis*.

При определении иммунологических показателей у больных ПХБ установлен дисбаланс в клеточном звене иммунитета, при этом наблюдали, что по сравнению с контролем на фоне резкого снижения популяции Т-лимфоцитов (CD3+ в 2,5 раза; CD4+ в 2 раза; CD8+ в 1,5 раза), лейкоциты и лимфоциты в 1,3 раза достоверно повышались. Также определили снижение субпо-

пуляции В- лимфоцитов (CD19+, CD23+, и CD25+) по сравнению с контролем. Повышение концентрации CD16+ в 1,2 раза по сравнению с контролем оценили как результат из-за увеличения концентрации антигенов (АГ) в очаге воспаления, в следствия чего иммунная система увеличила синтез киллеров CD16+ для уничтожения этих антигенов. У больных в гуморальной системе иммунитета также наблюдалось несоответствие. В цитокиновой группе иммунитета также наблюдался дисбаланс. Особенно в высокой степени повышались провоспалительные цитокины, так ИЛ-1 $\gamma$  в 2,4 раз, ИЛ-6 3,23 раз и в ответ к ним активировались противовоспалительные цитокины – ИЛ-4 в 1,9 раз, ИЛ-10 2,5 раз, и это свидетельствовало о развитии и усилении воспалительного процесса в организме больных (рис.3).



Примечание: \* - различия относительно данных контрольной группы значимы (P<0,05)

**Рис. 3. Показатели цитокинового статуса в сравнительном аспекте у детей и подростков с первично хроническим бруцеллезом.**

В нашей работе больные с вторично-хроническим бруцеллезом (ВХБ) составили 20 детей и подростков, из которых 15% были в возрасте 7-10 лет, 50,0% -11-14 лет и 35,0% -15-17 лет.

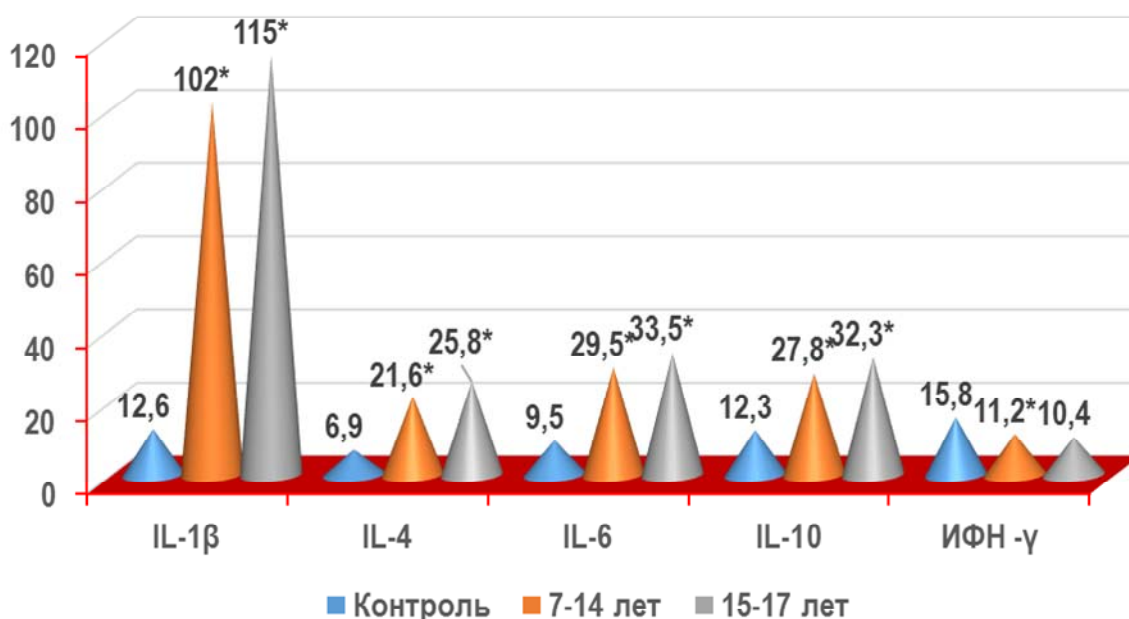
При поступлении в стационар у больных были различные жалобы. У большинства больных температура была субфебрильная и протекала с ознобом и потливостью. Периферические лимфоузлы у 25,% больных были увеличены, при пальпации эластичные, подвижные. У больных детей в возрасте 7-14 лет, подмышечные и паховые лимфоузлы поражались в 1,5-2 раза чаще по сравнению с подчелюстными. У 20% больных наблюдали гепатолиенальный синдром. В опорно-двигательном аппарате в коленном и

голеностопном суставах выявляли бурситы и артриты, причем у детей 7-14 лет встречались в 1,5 -2 раза чаще, чем у детей-подростков 15-17 лет. У 20% больных выявляли гепатолиенальный синдром. У некоторых подростков не вылеченных до конца в остром периоде болезни выявляли орхит и орхоэпидидимиты. При исследовании периферической крови наблюдали лейкопению, нейтропению, лимфоцитоз, ускорение СОЭ и гипохромную анемию у больных 15-17 лет.

Серологические реакции ХАР, РАР и РПГА были положительными у 93,7% больных. Титры РПГА, особенно при РАР были низкими по сравнению с таковыми титрами больных ОБ и ПОБ. Для бактериологических исследований у 4-х больных на фоне высокой температуры взяли кровь на гемокультуру, у одного высевалась культура *V.meletensis*.

У больных с ВХБ в клеточном и гуморальном звене иммунитета, наблюдали дисбаланс, который свидетельствовал о развитии иммунодефицита в Т- клеточной системе иммунитета. Несмотря на то, что общее количество лимфоцитов находилось на уровне нормы, у В-лимфоцитов также выявлено заметное снижение, которое являлось причиной снижения уровня показателей гуморального иммунитета.

У больных с ВХБ наблюдалось достоверное повышение уровня ИЛ1-β, ИЛ-6 и ИЛ-4, ИЛ-10 на фоне снижения показателя ИФН-γ (рис.4).



Примечание: \* - различия относительно данных контрольной группы значимы (P<0,05)

**Рис.4. Показатели цитокинового статуса в сравнительном аспекте у детей и подростков с вторично-хроническим бруцеллезом**

Такое явление свидетельствует о продолжении воспалительного процесса в организме больных.

В четвертой главе диссертации «**Взаимосвязь между кишечным микробиоценозом и клинико-иммунологическими показателям у детей и подростков больных бруцеллезом**» приведены результаты исследования взаимосвязи между кишечным микробиоценозом и клинико-иммунологическими показателями у больных, находящихся под нашим наблюдением. При изучении микробиологических показателей толстого кишечника у детей и подростков были установлены нарушения в составе микрофлоры (табл. 2). Как видно из таблицы, у больных детей и подростков с бруцеллезом наблюдается достоверное снижение количества облигатной микрофлоры, как *Bacteroides* sp., *Bifidobacterium* sp., *Lactobacterium* sp. и лактозо положительные (ЛП) *E.coli* от 2,1 до 2,9 порядка по сравнению с контролем. Одновременно наблюдалось достоверное повышение показателей факультативных бактерий, как *S.aureus*, *Stahylcoccus* sp. и *Candida* sp. от 1,46 до 3,75 порядков. Как видно, концентрация факультативных аэробов из-за снижения количества в просвете толстого кишечника их антогонистов резко увеличивалась, что отягощает паталогический процесс, нарушается иммунный статус у больного, что замедляет процесс выздоровления и способствует развитию различного рода осложнений.

Следует отметить, что количественное и качественное изменение кишечного микробиоценоза зависело от клинической формы бруцеллеза. Так, у детей и подростков, больных ПХБ, особенно с ВХБ бруцеллезе выраженность изменений в показателях микрофлоры кишечника достоверно выше, чем при острой и подострой форме (табл.2).

**Таблица 2**

**Микрофлора кишечника у детей и подростков с различными клиническими формами бруцеллеза (M±m) Ig КОЕ/г**

Микроорганизмы	Группы				
	Контроль n=20	ОБ n=33	ПОБ n=20	ПХБ n=19	ВХБ n=16
<i>Bacteroides</i> sp.	9,14 ±0,22	6,24±0,19***	6,61±0,5***	5,89±0,4***	5,4±0,2***
<i>Bifidobacterium</i>	9,74±0,16	6,85±0,23***	5,78±0,4***	5,85±0,2***	4,4±0,34***
<i>Lactobacterium</i> sp.	7,71±0,37	5,6±0,13***	5,76±0,4***	5,65±0,22***	5,24±0,33***
<i>E. coli</i> ЛП	8,15±0,24	5,8±0,35***	6,1±0,33***	6,2±0,28***	5,41±0,17***
<i>E. coli</i> ЛН	2,81±0,16	5,77±0,22***	5,74±0,3***	7,1±0,1***	7,6±0,3***
<i>Enterococcus</i> sp.	5,44±0,32	6,9±0,31**	7,2±0,29***	7,8±0,36***	8,12±0,69***
<i>Staphylococcus</i> sp.	4,97±0,31	5,92±0,45	6,7±0,73*	6,92±0,95	7,52±0,55***
<i>S. aureus</i>	0,11±0,1	3,9±0,29***	2,89±0,34***	3,9±0,44***	4,36±0,33***
<i>Candida</i> sp.	1,91±0,26	5,21±0,33***	5,5±0,28***	5,85±0,42***	6,3±0,31***

Примечание: \* - различия относительно данных контрольной группы значимы (\* - P<0,05, \*\* - P<0,01. \*\* - P<0,001)

Анализ полученных данных показал, что у всех больных детей и подростков, независимо от клинической формы бруцеллеза выявлялся

дисбактериоз I степени - у 19,6% (18), II степени - у 71,7% (66) и III степени - у 8,7% (8).

Прослеживается положительная корреляционная связь между CD3+ и содержанием анаэробов в микрофлоре кишечника ( $r=+0,21$ ) у больных бруцеллезом, т.е. снижение показателя CD3+ влияет на снижение анаэробов. CD4+ непосредственно коррелировала с общим количеством аэробов ( $r=-0,333$ ) и содержанием протей ( $r=-0,275$ ). Выявлена обратная корреляционная связь между CD8+ и общим количеством аэробов ( $r=-0,859$ ), а также с энтерококками ( $r=-0,255$ ). Средняя обратная корреляционная связь была установлена между CD16+ и содержанием энтерококков ( $r=-0,329$ ), прямая корреляционная связь наблюдалась с условно патогенной микрофлорой ( $r=+0,349$ ). Так же прослеживается прямая корреляционная взаимосвязь ИФН- $\gamma$  с количеством лактоза положительных E.Coli ( $r=+0,459$ ) и обратная - с лактоза отрицательными E.Coli ( $r=-0,291$ ).

Таким образом, на основании проведенного корреляционного анализа была выявлена четкая связь между нарушениями в кишечном микробиоцинозе и показателями иммунного статуса у больных с бруцеллезом. Результаты наших исследований показали, что нарушения микрофлоры и иммунного статуса у больных бруцеллезом необходимо рассматривать как пусковой момент развития тяжести заболевания. Это взаимосвязь требует комплексного подхода к терапии бруцеллеза, связанных с дисбактериозом и иммунодефицитами.

В пятой главедиссертации «**Оценка влияния пробиотиков бифилакс иммуно и бактоспорулина на иммунную систему в эксперименте**» приводятся результаты эксперимента, проведенного на 42 беспородных белых мышах весом 18-20 гр. Мышей разделили на 7 групп (в каждой группе по 6 мышей). Первая группа контрольная, остальные опытные. Мышам внутрибрюшинно вводили эритроциты барана (ЭБ). В течение четырех дней, начиная со дня иммунизации ЭБ, мышам трех опытных групп ежедневно внутривентрикулярно вводили три разные дозы бифилакс иммуно (БИ) (0,071мл/кг, 0,0355 мл/кг и 0,142 мл/кг). В качестве препарата сравнения использовали пробиотик бактоспорулин (БС) (табл. 3).

**Таблица 3**

**Влияние Бифилакс иммуно и Бактоспорулина на антителообразование**

Группа	Кол-во мышей	АОК на селезенку	ИА	АОК на 1 млн ЯСКС	ИА
Контроль	6	12500±1206,37		160,8±14,38	
БИ 0,0355 мл/кг	6	29600±206,66	2,37	370,0±29,89	2,30
БИ 0,071 мл/кг	6	36800±3387,22	2,94	435,5±28,95	2,71
БИ 0,142 мл/кг	6	24400±2023,86	1,95	309,3±22,02	1,92
БС 0,0355 мл/кг	6	25200±2681,29	2,02	290,3±14,38	1,81
БС 0,071 мл/кг	6	27200±1626,45	2,18	312,8±11,81	1,95
БС 0,142 мл/кг	6	24400±2023,86	1,28	260,8±11,81	1,62



По данным таблицы, в контрольной группе и у иммунизированных мышьях накапливаются  $12500 \pm 1206,37$  антителобразующие клетки (АОК) на селезенке и  $160,8 \pm 14,38$  АОК на 1 млн ядросодержащих клеток селезенки (ЯСКС).

Таким образом, исследованные пробиотики во всех испытанных дозах стимулируют процесс выработки антител в селезенках иммунизированных мышьях. При этом БИ наиболее эффективен в половинной дозе 0,0355 мл/кг, а БС – в активной дозе – 0,071 мл/кг. Для оценки влияния препарата на клеточный иммунитет проводили количественное определение лимфоцитов и их субпопуляций.

Под влиянием пробиотиков у иммунизированных ЭБ и у интактных мышьях наблюдается небольшая тенденция к повышению содержания лейкоцитов и лимфоцитов; отмечается тенденция к усилению экспрессии рецепторов иммунокомпетентных клеток – В-лимфоцитов, Т- лимфоцитов и их субпопуляции Т-хелперов и Т-супрессоров, а также тенденция к усилению экспрессии рецепторов CD16+ -естественных киллеров (ЕК).

В группах иммунизированных мышьях общее содержание лейкоцитов и относительное содержание иммунокомпетентных CD клеток была выше по сравнению с контрольной группой. Видно, что у интактных мышьях в изменении количества клеток иммунной системы имеются схожие закономерности, однако, в сравнении с иммунизированными антигенами мышьях их количественные проявления были несколько ниже.

Таким образом, в результате экспериментов установлено, у иммунизированных ЭБ мышьях под влиянием БИ и БС во всех дозах - 0,0355 мл/кг, 0,071 мл/кг и 0,142 мл/кг, наблюдается стимуляция процессов выработки АОК у мышьях. Отмечено, что БИ наиболее эффективен в половинной дозе – 0,0355 мл/кг, а БС – в биологически активной дозе – 0,071 мл/кг. Под влиянием этих пробиотиков наблюдается увеличение или тенденция к увеличению массы и клеточности лимфоидных органов, то есть они стимулируют иммунную систему и не оказывают токсического действия.

В шестой главе диссертации **«Коррекция клинико-иммунологических нарушений у детей и подростков больных бруцеллезом»** приводятся результаты, полученные при комплексном лечении 92 больных с различными клиническими формами бруцеллеза. Как было указано во второй главе, больные находящиеся под нашим наблюдением были разделены на группы – острого (53 больных с ОБ и ПОБ) и хронического (39 б-ых с ПХБ и ВХБ) бруцеллеза, затем для лечения различными методами каждую группу разделили на 2 подгруппы.

Сравнительный анализ клинической эффективности в группе остро бруцеллеза выявил достоверное уменьшение продолжительности основных клинических симптомов, получавших Бифилакс иммуно (БИ) по сравнению с больными, принимавших только этиопатогенетическое (ЭТПГ) лечение. Полная клиническая ремиссия после лечения наблюдалась у всех больных,

получавших БИ (100%), тогда как при ЭТПГ лечении она отмечалась реже (94,7%).

Выздоровление после острого бруцеллеза отмечалось чаще у больных, принимавших БИ (в 1,6 раза), чем в группе сравнения, т.е. хронизация процесса наступала реже у 31,1%, чем у пациентов группы сравнения - 44,4%.

Наблюдение за показателями иммунограммы в процессе лечения показало, что проведенное традиционное лечение способствовало положительным сдвигам в иммунологических показателях у больных бруцеллезом, но при включении препаратов иммуностропного действия эти сдвиги были выраженнее. Коррекция иммунных дисфункций, а именно нормализация показателей Т- и В-клеточного звена иммунитета наблюдалась при всех схемах лечения. Следует отметить, что при применении пробиотика БИ определялась нормализация содержания CD3+, CD4+ клеток, CD8+ и CD16+ и иммунорегуляторного индекса (ИРИ). Отмечена положительная динамика концентрации относительного числа лимфоцитов CD23+ ( $P \leq 0,05$ ) и CD25+ ( $P \leq 0,01$ ) после лечения с включением БИ (табл. 4)

**Таблица 4**

**Сравнительный анализ иммунологических показателей больных острым бруцеллезом (ОБ и ПОБ) в сравнительном аспекте до и после лечения**

показатели	Традиционное лечение (n=17)		Традиционное + БИ (n = 36)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Ley	5,78±0,45	5,67±0,20	6,28±0,56	5,59±0,20
Limf	40,71±1,69	37,87±1,54	38,04±1,45	36,59±0,93
CD3+	39,01±1,17	46,42±1,39***	39,68±1,82	49,35±2,47** <sup>α</sup>
CD4+	24,42±2,18	27,65±1,95	25,85±2,4	32,8±1,1* <sup>^</sup>
CD8+	26,37±1,27	24,02±1,24	20,65±1,10	23,00±0,79
CD16+	18,22±1,56	16,90±1,04	18,83±1,59	15,06±0,71*
CD19+	27,0±0,74	26,32±1,11	31,93±0,43	23,88±0,74***
CD23+	32,94±2,76	28,71±2,03	29,03±2,47	27,06±1,38
CD25	37,32±2,89	27,01±1,35**	28,6±2,0	28,12±0,62
CD95+	17,84±1,86	18,02±1,54	19,46±1,73	22,24±0,93 <sup>^</sup>
ИРИ	0,94±0,09	1,19±0,09	1,31±0,14	1,33±0,08

Примечание: \* - различия относительно данных группы до лечения значимы (\* -  $P < 0,05$ , \*\*\* -  $P < 0,001$ ); ^ - различия относительно данных группы традиционное+БИ значимы (^ -  $P < 0,05$ , ^^ -  $P < 0,001$ )

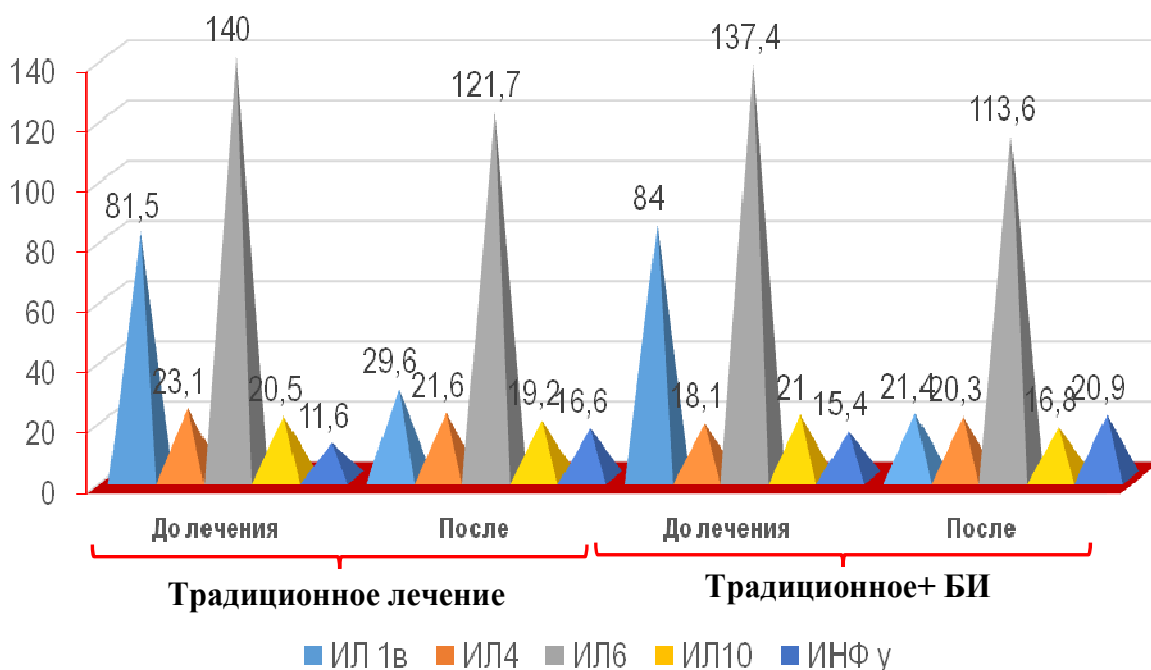
В гуморальном звене иммунитета также отмечается положительная динамика во всех лечебных группах, особенно выраженная при включении препаратов иммуностропного действия, которое подтверждалось нормализацией показателей IgG, IgM, IgA в группе больных острым бруцеллезом.

При изучении содержания про- и противовоспалительных цитокинов у больных бруцеллезом после лечения отмечается нормализация показателей при назначении препаратов БИ. Изучение динамики цитокинов у больных бруцеллезом, получавших БИ, показало достоверное снижение уровней ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-10 и нормализацию концентрации ИФН  $\gamma$  (рис. 5).

Оценка эффективности различных методов лечения была определена среди 39 больных в группе хронического бруцеллеза.

У больных хроническим бруцеллезом, получавших БИ, также достоверно в более ранние сроки исчезали основные симптомы болезни, и увеличивалось (особенно у больных с ВХБ) число случаев с полной клинической ремиссией (соответственно 86,7% и 86,7%). В период реконвалесценции полная клиническая ремиссия отмечалась чаще у больных, получавших БИ, чем у больных, принимавших этиопатогенетическое лечение.

При хроническом бруцеллезе нормализация показателей Т- и В-клеточного звена иммунитета при коррекции иммунных дисфункций, наблюдалась при всех схемах лечения. При применении пробиотика БИ определялась нормализация содержания CD3+, CD4+, CD8+ и CD16+, в том числе ИРИ.



**Рис.5. Анализ уровней цитокинов у больных с острым бруцеллезом (ОБ и ПОБ) в сравнительном аспекте до и после**

Также отмечена положительная динамика концентрации относительного числа лимфоцитов CD23+ ( $P < 0,05$ ) и CD25+ ( $P < 0,01$ ) после лечения с включением БИ (табл.5).

Таблица 5

**Сравнительный анализ иммунологических показателей больных с хроническим бруцеллезом (ПХБ и ВХБ) в сравнительном аспекте до и после лечения**

показатели	Традиционное лечение (n=13)		Традиционное + БИ (n = 26)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После леч-я
Ley	7,65±0,76	6,7±0,76	9,2±0,63	7,3±0,38*
Limf	49,6±4,5	42,6±2,8	43,6±4,0	40,3±3,7
CD3+	19,4±0,77	21,9±0,76*	15,8±0,47	45,1±0,96***^^^
CD4+	15,9±2,0	21,1±1,8	14,5±0,67	33,2±0,59***^^^
CD8+	14,0±0,33	18,2±2,78	11,8±0,75	20,0±0,81***
CD16+	19,2±1,6	17,6±1,1	17,6±0,72	15,75±1,4
CD19+	21,3±1,2	22,3±0,60	18,8±0,97	24,6±1,3***
CD23+	22,6±1,6	23,0±0,92	21,3±1,5	25,7±0,78*^
CD25	19,9±1,3	21,1±0,97	19,1±0,95	23,9±0,39***^^
CD95+	16,6±1,2	19,4±0,78	18,1±1,5	21,9±0,80*^
ИРИ	1,1±0,04	1,35±0,12	1,29±0,09	1,55±0,05*

Примечание: \* - различия относительно данных группы до лечения значимы (\* - P<0,05, \*\*\* - P<0,001); ^ - различия относительно данных группы традиционное+БИ значимы (^ - P<0,05, ^^ - P<0,01, ^^ - P<0,001)

В группах больных, принимавших БИ после лечения, отмечалась нормализация данного показателя, которая достигала контрольных значений. Такая же положительная динамика после лечения больных, особенно с применением иммуностропных препаратов отмечалось и в гуморальном звене иммунитета.

При изучении содержания про- и противовоспалительных цитокинов у больных хроническим бруцеллезом после лечения во всех группах отмечается нормализация показателей. Изучение динамики цитокинов у больных бруцеллезом, получавших иммуностропные препараты показало достоверное снижение уровней ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-10 и нормализацию концентрации ИФН-γ (рис.6)

Таким образом, введение в комплексную терапию БИ при всех клинических формах бруцеллеза положительно влияет на динамику иммунологических показателей, благодаря наличию содержания групп облигатных микроорганизмов, полезных для человека и активно участвующих в иммунной системе и в синтезе иммунокомпетентных клеток и цитокинов.

БИ восстанавливает нарушенный микробиоценоз кишечника, что в свою очередь ведет к невилерованию иммунодефицитных состояний, может предотвращать различные постинфекционные осложнения, он предотвращает один из факторов способствующий развитию хронизации при острой и подострой форме бруцеллеза, что в свою очередь ведет к ускорению процессов реабилитации. С учетом вышеизложенного мы пришли к выводу, что БиФилакс иммуно свободно можно включить в схему лечения всех клинических форм бруцеллеза для любого возраста.

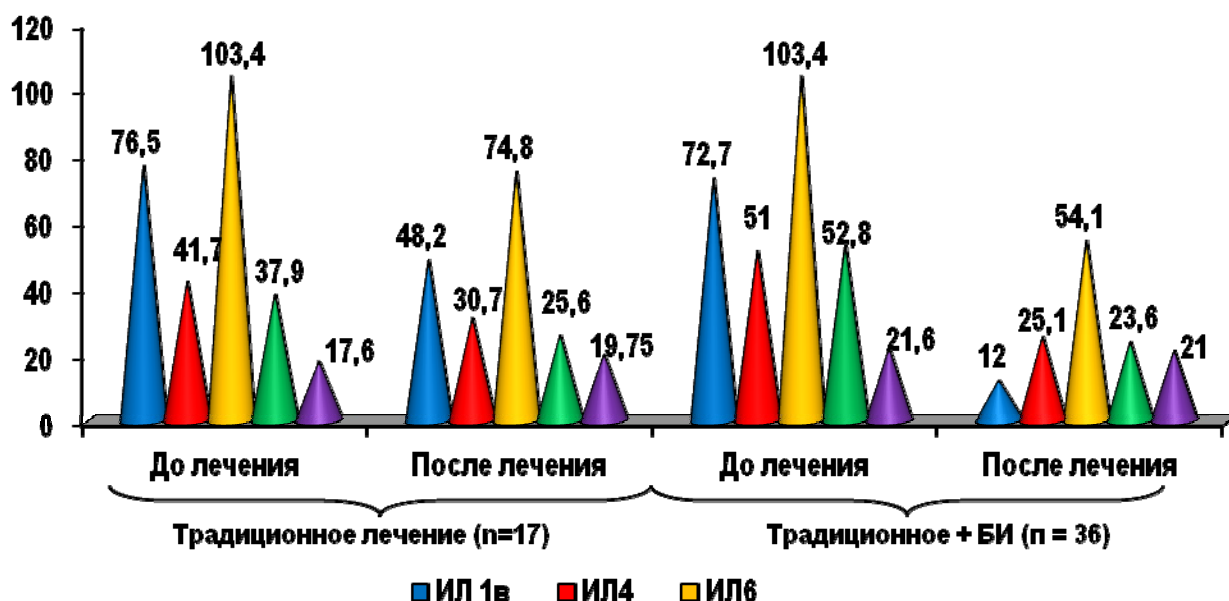


Рис.6. Сравнительный анализ уровня цитокинов у больных хроническим бруцеллезом (ПХБ и ВХБ) в сравнительном аспекте до и после лечения

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Выявленный иммунодефицит у детей с бруцеллезом проявляется в виде несоответствия на уровне клеточной субпопуляции. Данное явление свидетельствует о неполноценности иммунного ответа против инфекции, независимо от клинической формы бруцеллеза, Выявлено, что уровень IgA и IgM, снижается у больных хроническим бруцеллезом, активизируется у больных острым и подострым бруцеллезом, а уровень IgG активизируется во всех клинических формах бруцеллеза.

2. Установлено, что для иммунокоррекции при бруцеллезе характерно изменение уровня провоспалительных (IL-1β, IL-6) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов, которое независимо от клинических форм болезни выражается на фоне достоверного снижения ИФН-γ.

3. В организме больных детей и подростков с различными клиническими формами бруцеллеза, между иммунной системой и микрофлорой кишечника выявлена взаимообусловленность. В связи с этим у больных бруцеллезом, под влиянием инфекционного агента и других факторов в микрофлоре толстого кишечника происходят качественные и количественные изменения и развивается дисбактериоз I, II и III степени (19,6%, 71,7% и 8,7%) в результате чего в патологическом процессе отмечается сдвиг в отрицательную сторону.

4. В результате проведенного эксперимента выявлено, что под влиянием бифилакс иммуно во всех апробированных дозах - 0,0355 мл/кг; 0,071 мл/кг и 0,142 мл/кг, у экспериментальных животных, происходит образование

антител, массы лимфоидных органов и клеточность или восприимчивость к повышению, что обоснует активацию иммунной системы, и доказывает отсутствие токсических действий.

5. При лечении больных детей с бруцеллезом с помощью бифилакса иммуно в сочетании с этиопатогенетическим лечением доказано улучшение показателей иммунной системы, снижение перехода острого и подострого бруцеллеза в хроническую форму, удлинение ремиссии при хроническом бруцеллезе, также повышение положительного действия в настоящем и будущем.

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING  
SCIENTIFIC DEGREE OF DOCTOR OF SCIENCES  
DSc.27.06.2017.Tib.30.01 AT TASHKENT MEDICAL ACADEMY  
TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE**

**ATAKHODJAEVA DILORA RAKHIMDJANOVNA**

**CLINICO-IMMUNOLOGICAL FEATURES OF BRUCELLOSIS IN  
CHILDREN AND THEIR CORRECTION**

**14.00.10 – Infectious diseases  
14.00.36 - Allergy and immunology**

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD) ON MEDI-  
CAL SCIENCES**

**TASHKENT-2019**

**The theme of doctoral dissertation is registered at Higher Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number B2017.1.PhD/Tib60.**

The doctoral dissertation is carried out in the Tashkent Pediatric Medical Institute.

The abstract of the dissertation is posted in three languages (Uzbek, Russian and English (resume)) in placed on the website of the Scientific Council ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) and informative-educational portal «ZiyonNet» ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)).

**Scientific leader:** **Kasimov Ilkhamdjan Asamovich**  
Doctor of medical sciences, professor

**Kamalov Zaynitdin Sayfutdinovich**  
Doctor of medical sciences, professor

**Official opponents:** **Ibadova Gulnara Alievna**  
Doctor of medical sciences, professor

**Shamsutdinova Maksuda Ilyasovna**  
Doctor of medical sciences, docent

**Leading organization:** **Bukhara state medical institute**

Defense will take place «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019, at \_\_: \_\_ at the meeting of a one-time scientific council on the basis of the Scientific Council 27.06.2017.Tib.30.01 at the Tashkent medical academy (Address: 100109, Tashkent, Faraby, 2. Tel./fax: (+998 71) 150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru)).

It is possible to review with doctoral dissertation in the informative-resource center of Tashkent medical academy (it is registered with № \_\_\_\_), (Address: 100109, Tashkent, Almazar district, Faraby 2. Tel./ fax: (+99871) 150-78-25).

Abstract of dissertation sent out " \_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 2019.  
(Protocol of maining № \_\_\_\_ from " \_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 2019).

**L.N. Tuychiev**

Chairman of one-time scientific council on the basis of the scientific council on awarding academic degrees, doctor of medicine, professor

**N.U. Tadjieva**

Scientific secretary of one-time scientific council on the basis of the scientific council on awarding academic degrees, doctor of medicine, docent

**B.M. Tadjiev**

Chairman of one-time scientific seminar on awarding academic degrees, doctor of medicine, docent



## INRODUCTION (Abstract of PhD thesis)

**The aim of the research work** is study clinical and immunological manifestations in various clinical forms of brucellosis in children and adolescents, taking into account changes in the immunological status and to develop optimal variants of immunocorrection.

**The object of the research** is 92 children and adolescents who fell ill with various clinical forms of brucellosis, 20 healthy volunteers and 42 mongrel white mice involved in experimental studies.

**Scientific novelty of the research** consists of the following:

Early school-aged children with acute and semi-sharp forms of brucellosis are more susceptible to illness in adolescents;

it was proven that in children and adolescents transition to acute and semi-articular forms of brucellosis, CD3 +, CD4 + decreased, IgA and IgM increased;

the development of clinical forms of brucellosis in children and the existence of a correlation between changes in immune system status indicators;

For the first time in children with brucellosis it has been proven that there is a correlation between quantitative and qualitative changes in intestinal microflora, changes in immune system changes in CD3 +, CD4 +, CD8 + and CD16 +;

For the first time in the treatment of children with various clinical forms of brucellosis, a method of immunoassaying with bifilacus immuno-preparations was developed.

**Implementation of the research results.** On the basis of scientific findings on improvement of methods of diagnostics and correction of specific clinical-immunological status of various forms of brucellosis in children:

The methodological recommendation "Methods of increasing efficiency in the treatment of brucellosis" has been developed and introduced into healthcare practice (Ministry of Health, May 22, 2018, 8n-z/ 79). This manual has been used to improve the clinical, biochemical, bacteriological and immunological parameters of the patient in various clinical forms of brucellosis, and contribute to long-term remission and improvement of the disease;

The results of the study on the treatment of children with various immunosuppressive drugs in various clinical forms of brucellosis have been applied to health practices, including the practice of infectious pediatric clinics in Bukhara and Kashkadarya regions (Ministry of Health, May 22, 2018, 8n-z/ 79). As a result, treatment of children with brucellosis has led to a 38.2% increase in the efficiency of the treatment, a decline in hospitalization by 2.9 days, and a cost-recovery of 1.9 times.

**The structure and volume of the dissertation.**

The introduction of the dissertation consists of six chapters, conclusions, conclusions, practical recommendations, and a list of publications. The volume of dissertation was 116 pages.

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

**I бўлим (Ичасть; PartI)**

1.Атаходжаева Д.Р., Мирзаева М.А. Эпидемиологические особенности бруцеллеза на современном этапе // Журнал «Инфекция, иммунитет и фармакология». - Ташкент, 2011. - № 4-5. -С.36-38 (14.00.00; №15).

2. Клинико-иммунологическая характеристика острого бруцеллеза у детей // Запорожский медицинский журнал. - Украина, 2013. - №6, - С. 6-9 (1.07.2011 №34).

3.Атаходжаева Д.Р., Мирзаева М.А. Эпидемиологические особенности бруцеллеза в республике Узбекистан//Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2014. - Том 1, № 3. -С.285-290 (14.00.00; №15).

4.Атаходжаева Д.Р., Касымов И.А. Клинико-иммунологическая характеристика бруцеллеза в зависимости от формы заболевания//Инфекция, иммунитет и фармакология. - Ташкент, 2014. - Том 1, №3. -С.67-73. (14.00.00; №15).

5.Атаходжаева Д.Р., Азимов Ш.Р. Значение интерлейкина 1 $\beta$  при различных клинических формах бруцеллеза //Теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2014. - № 3. -С.19-20 (14.00.00; №3).

6.Атаходжаева Д.Р., Камалов З.С. Подострый бруцеллёз и его клиника-иммунологическая характеристика //Теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2014. - № 3. -С.39-43 (14.00.00,№3).

7. Атаходжаева Д.Р., Азимов Ш.Р. Клинико-иммунологическая эффективность различных методов лечения больных острым бруцеллёзом // Инфекция, иммунитет и фармакология. - Ташкент, 2014. - №4. -С.36-39. (14.00.00; №15).

8.Атаходжаева Д.Р. Клинико-иммунологическая эффективность различных методов лечения больных подострым бруцеллёзом //Инфекция, иммунитет, фармакология. - Ташкент, 2014. - №5. -С.34-39 (14.00.00; №15).

9.Атаходжаева Д.Р., Алимова М.Т., Камалов З.С. Влияние пробиотика Бифилакс иммуно на антителообразование и клеточность лимфоидных органов в эксперименте // Теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2015. - №4, -С.55-57 (14.00.00; №3).

10.Атаходжаева Д.Р., Алимова М.Т., Камалов З.С. Оценка влияние пробиотика Бифилакс иммуно на иммунокомпетентные клетки мышей в эксперименте //Теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2015. - №4. - С.62-64 (14.00.00; №3).

11.Атаходжаева Д.Р. Эндемик ўчоқларда иккиламчи сурункали бруцеллез кўрсаткичларининг клиник-иммунологик ўзига хослиги // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2015. - №5. -С.48-52. (14.00.00; №15).

12. Атаходжаева Д.Р. Клинико-иммунологические показатели первично-хронического бруцеллёза у детей // Новый день в медицине. – Ташкент, 2019. - № 1. – С. 72-75 (14.00.00; №25)
13. Атаходжаева Д.Р. Иммунологический статус у детей больных острым бруцеллёзом // Журнал «Инфекция, иммунитет и фармакология». - Ташкент, 2019. - № 2. -С. 25-30 (14.00.00; №15).

## II бўлим (II часть; Part II)

14. Atakhodjaeva D.R. Clinical – pathogenic characteristics of primary chronic brucellosis//European journal of natural history. - Англия, 2013. - №5.-Р.3-5.

15. Атаходжаева Д.Р., Азимов Ш.Р. Характерные особенности клинико-иммунологических признаков больных острым бруцеллезом // Журнал инфекционной патологии. – Иркутск, 2014. - Том 21. - С. 24-28.

16. Атаходжаева Д.Р. Подострый бруцеллез, и его клинико-иммунологическая характеристика // Электронный научно-образовательный вестник. Здоровье в XXI веке. – Россия, 2013. - Том 6, -С.6-9.

17. Атаходжаева Д.Р., Мирзаева М.А. Особенности клинико-иммунологических показателей вторично-хронического бруцеллеза в эндемических очагах //Международная научно-практическая конференция «Естественные и медицинские науки: научная дискуссия». - Украина, Киев. 2014, №4. -С.48-52.

18. Атаходжаева Д.Р., Мирзаева М.А. Биологические свойства бруцелл, измененных под влиянием антибиотиков //Республиканская научно-практическая конференция «Медико-биологические основы формирования здоровья детей и подростков». Сборник тезисов, - Ташкент, 2008, -С.173-174

19. Атаходжаева Д.Р., Мирзаева М.А. К вопросу о методах идентификации бруцелл выделенных от больных бруцеллезом //Тезисы докладов V-съезда микробиологов Узбекистана. - Ташкент, 2012. -С.122-123.

20. Атаходжаева Д.Р., Касымов И.А. Клиника первично-хронического бруцеллеза в эндемичных регионах Республики Узбекистан // «Успехи в борьбе и профилактике особо опасных инфекций». Научно-практическая конференция. Сборник тезисов. – Ташкент, 2012. -С.16

21. Атаходжаева Д.Р. Особенности иммунологических показателей при остром бруцеллезе у детей //Педиатриянинг долзарб муаммолари. Республика илмий-амалий конференцияси. Тезислар тўплами. - Ташкент, 2013. -С.35-36.

22. Атаходжаева Д.Р., Камалов З.С., Мирзаева М.А. Характеристика острого бруцеллеза детей, проживающих в эндемических очагах инфекции//Актуальные проблемы педиатрии и детской хирургии. XIII Конгресс педиатров тюркского мира и стран Евразии. Сборник тезисов. - Иссык-Куль, 2013. - С. 2.

23. Атаходжаева Д.Р., Мирзаева М.А., Азимов Ш.Р. Влияние дисбиотических изменений на иммунологических показателей больных бруцеллезом

//X Международная научно-практическая конференция «Экология, радиация, здоровья» имени Б.Атчабарова. – Семей, 2014. - С.64.

24.Атаходжаева Д.Р., Камалов З.С. Оценка влияние пробиотика Бифилакс иммуно и Бактоспорулина на иммунную систему в эксперименте //Международный Симпозиум «Микроорганизмы и биосфера» MICROBIOS - 2015 Материалы симпозиума. - Ташкент, 2015. -С.182.

25.Атаходжаева Д.Р., Мирзаева М.А. К вопросу об эпидемиологии бруцеллёза в Республике Узбекистана //Международный Симпозиум «Микроорганизмы и биосфера», MICROBIOS-2015 Материалы симпозиума. – Ташкент, 2015. -С.194-195.

26.Атаходжаева Д.Р., Мирзаева М.А. Особенности течения острого бруцеллеза у детей //«Современная инфектология: новые подходы к лечению кишечных, вирусных и паразитарных болезней».- Ургенч, 2016. -С.33-34.

27.Касымов И. А., Атаходжаева Д.Р. Способ повышения эффективности лечения бруцеллеза. Методические рекомендации. – Ташкент, 2015. – 20 с.

Автореферат “Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси” журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилди ва ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнларини мослиги текширилди.

Бичими 60x84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Рақамли босма усули. Times гарнитураси.  
Шартли босма табағи: 3. Адади 100. Буюртма № 83.

Гувоҳнома reestr № 10-3719  
“Тошкент кимё технология институти” босмаҳонасида чоп этилган.  
Босмаҳона манзили: 100011, Тошкент ш., Навоий кўчаси, 32-уй.