

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ ОЛИЙ ТАЪЛИМ, ФАН ВА
ИННОВАЦИЯЛАР ВАЗИРЛИГИ**

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

**АБДУЛЛАЕВ ДОНИЁР БАҲОДИРОВИЧ
АЛИЕВ АХМАДЖОН ЛУТФУЛЛАЕВИЧ**

**ЭРТА ЁШДАГИ ЎТКИР ГЕРПЕТИК СТОМАТИТ КАСАЛЛИГИ БОР
БОЛАЛАРДА ЗОТИЛЖАМ КЕЧИШИНИНГ КЛИНИК -
ПАТОГЕНЕТИК ХУСУСИЯТЛАРИ ВА УНИ ДАВОЛАШ**

Монография

Андижон – 2025

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

«ТАСДИҚЛАЙМАН»

Эксперт кенгаши раиси

т.ф.д., профессор

_____М. М. Мадазимов

Абдуллаев Д.Б., Алиев А.Л.

**ЭРТА ЁШДАГИ ЎТКИР ГЕРПЕТИК СТОМАТИТ КАСАЛЛИГИ БОР
БОЛАЛАРДА ЗОТИЛЖАМ КЕЧИШИНИНГ КЛИНИК –
ПАТОГЕНЕТИК ХУСУСИЯТЛАРИ ВА УНИ ДАВОЛАШ**

(Монография)

Андижон-2025

УЎК

КВК

Муаллифлар:

Абдуллаев Дониёр Баходирович – АДТИ БКП ва поликлиник педиатрия кафедраси ассистенти, PhD.

Алиев Ахмаджон Лутфуллаевич – Тошкент тиббиёт университети Факултет педиатрия кафедраси доценти, т.ф.д.

Такризчилар:

Хакимов Шаробиддин Каримович – Андижон давлат тиббиёт институти Факултет педиатрия ва неонатология кафедраси доценти, т.ф.д.;

Азизова Нигора Давлатовна – Республика ихтисослаштирилган Педиатрия илмий-амалий тиббиёт маркази пулмонология бўлими етакчи илмий ходими, профессор, т.ф.д.

Абдуллаев Д.Б.

Эрта ёшдаги ўткир герпетик стоматит касаллиги бор болаларда зотилжам кечишининг клиник-патогенетик хусусиятлари ва уни даволаш: Монография / Абдуллаев Д.Б.: - Андижон: наширёт ёзилади, 2025 – 108 б.

ISBN.....

Монография эрта ёшдаги ўткир герпетик стоматит касаллиги бор болаларда зотилжам кечишининг клиник-патогенетик хусусиятлари ва уни даволаш муаммоси бўйича энг замонавий маълумотлар мавжуд.

Монография Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги Андижон давлат тиббиёт институти Эксперт кенгаши томонидан2025-йилдаги-сон баён билан тасдиқланган ва нашрга тавсия этилган. №

УЎК.....

КВК.....

ISBN.....

МУНДАРИЖА

ҚИСҚАРТМА СЎЗЛАР.....	6
КИРИШ.....	8
I БОБ. Болаларда шифохонадан ташқари зотилжамни ташхислаш ва даволашнинг замонавий масалалари.....	12
1.1. Эрта ёшдаги болаларда зотилжам касаллигининг умумий тавсифи.....	13
1.2. Ўткир герпетик стоматит фонида зотилжамни ташхислаш.....	16
1.3. Эрта ёшдаги ўткир герпетик стоматит фонида шифохонадан ташқари зотилжам билан касалланган болаларда иммун тизимнинг ҳолати.....	24
1.4. Эрта ёшдаги болаларда ўткир герпетик стоматит фонида шифохонадан ташқари зотилжамни даволаш тамойиллари.....	27
II БОБ. Тадқиқот материаллари ва усуллари.....	42
2.1. Кузатилаётган болаларнинг умумий тавсифи.....	42
2.2. Махсус лаборатория тадқиқотлари.....	43
2.2.1. Ўткир герпетик стоматитни ташхислаш.....	43
2.2.2. Тадқиқотнинг иммунологик усуллари.....	45
2.2.3. Тадқиқотнинг статистик усуллари.....	47
III БОБ. Тадқиқотдан ўтган болаларнинг клиник-иммунологик хусусиятлари.....	48
3.1. Текширилаётган болаларнинг клиник-анамнестик хусусиятлари.....	50
3.2. Герпетик стоматит билан касалланган эрта ёшдаги болаларда шифохонадан ташқари зотилжам касаллигида маҳаллий ва тизимли цитокинли профил.....	60
3.3. Ўткир герпетик стоматит фонида зотилжам билан касалланган эрта ёшдаги болаларнинг даволашга қадар цитокинли профили.....	63
3.4. Даволашга қадар оғиз бўшлиғидаги суюқликда ТНФа ва ИЛ-10 миқдори.....	65
3.4.1. Даволашга қадар қон зардобиддаги ТНФа ва ИЛ-10 миқдори.....	69
IV БОБ. Эрта ёшдаги болаларда герпетик стоматит фонида шифохонадан ташқари зотилжамни даволаш самарадорлиги.....	73

4.1. Ўткир герпетик стоматит фонида шифохонадан ташқари зотилжам билан касалланган болаларнинг клиник-лаборатория тавсифи.....	75
4.2. Стоматит билан касалланган болаларда даволашдан кейинги цитокинли статус.....	78
4.2.1. Стоматит касаллиги фонида зотилжам билан касалланган болаларнинг оғиз бўшлиғи суюқлигидаги яллиғланиш ва яллиғланишга қарши цитокин динамикаси.....	79
4.2.2. Даволангандан кейин стоматит билан касалланган болаларда яллиғланиш ва яллиғланишга қарши цитокинлар зардобли даражалри динамикаси.....	82
ХУЛОСАЛАР.....	89
АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР.....	90
АДАБИЁТАР РЎЙХАТИ.....	91

ҚИСҚАРТМА СЎЗЛАР РЎЙХАТИ

БЗ – бактериал зотилжам
ҚИИ – қорин ичи инфекцияси
ШТЗ – шифохонадан ташқари зотилжам
ДТИС – диссеминацияланган томир ичи синдроми
ЖССТ – Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти
ДНК – дезоксирибонуклеин кислотаси
ОГВ – оддий герпес вируси
ЎГС – ўткир герпетик стоматит
ЎРК – ўткир респиратор касаллик
ЎРВИ – ўткир респиратор вирусли инфекция
ИФТ – иммунноферментли таҳлил
ИЛ -10 – интерлейкин
ЛФ – лимфоцит
МАТ – марказий асаб тизими
МКБ – касалликларнинг халқаро таснифи
МФ – макрофаглар
МДХ – мустақил давлатлар ҳамдўстлиги
НФ – нейтрофиллар
ПЗР – полимераз занжирли реакция
РРК – рекурент респиратор касалликлар
ОБС – оғиз бўшлиғи суяқлиги (сўлак)
ИФР – иммунофлюоресценция реакцияси
РИА – радио иммун таҳлил
ОБШП – оғиз бўшлиғи шиллиқ пардаси
ЭЧТ – эритроцитларнинг чўкиш тезлиги
Ig – иммуноглобулин
TNF- α – ўсимтаси некрози омили альфа
ХИИ – хомила ичи инфекцияси

АННОТАЦИЯ

Ушбу монографияда эрта ёшдаги болаларда ўткир герпетик стоматит фонунда кечувчи зотилжамнинг клиник-патогенетик хусусиятлари таҳлил қилинган ва уни даволашнинг замонавий ёндашувлари таклиф этилган.

Монографияда хавф омилларини барвақт аниқлаш ва уларнинг олдини олиш, касалликка чалинган болаларга ўз вақтида самарали тиббий ёрдам кўрсатиш усуллари ёритилган. Бу эса зотилжамнинг оғирлашуви ва бевақт ўлим ҳолатларини камайтиришда муҳим аҳамият касб этади.

Монография педиатрлар, стоматологлар, реаниматологлар ҳамда тиббиёт соҳасида фаолият олиб бораётган мутахассислар учун мўлжалланган.

АННОТАЦИЯ

В данной монографии проанализированы клинико-патогенетические особенности течения пневмонии у детей раннего возраста на фоне острого герпетического стоматита и предложены современные подходы к её лечению.

В монографии освещены методы раннего выявления факторов риска и их профилактики, а также своевременного эффективного оказания медицинской помощи заболевшим детям. Это имеет важное значение в снижении тяжести пневмонии и предотвращении преждевременной смертности.

Монография предназначена для педиатров, стоматологов, реаниматологов и специалистов, работающих в области медицины.

ANNOTATION

This monograph analyzes the clinical and pathogenetic features of pneumonia in young children with acute herpetic stomatitis and proposes modern approaches to its treatment.

The monograph highlights methods for early identification and prevention of risk factors, as well as timely effective medical care for affected children. This plays an important role in reducing the severity of pneumonia and preventing premature mortality.

The monograph is intended for pediatricians, dentists, resuscitators, and medical professionals.

КИРИШ

Мавзунинг долзарблиги. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг 2022-йилда эълон қилган маълумотларига кўра, дунёда болалар ўртасида зотилжам билан касалланган беморлар сони кейинги ўттиз йил ичида барқарор ортиб бормоқда. Сўнгги ярим асрда дунёнинг иқтисодий ривожланган давлатларида болалар ўртасида зотилжамнинг тарқалиши 30-50% га ортган ва 5 ёшгача бўлган болаларнинг 14% ида ўлим сабаби бўлиб қолмоқда, бир ёшдан беш ёшгача бўлган болалар орасида эса, барча ўлим ҳолатларининг 22% ни ташкил қилади. Бутун дунёда бўлгани каби, Ўзбекистон Республикасида ҳам болаларда зотилжамни ташхислаш ва даволашда эришилаётган ютуқларга қарамай, касалланиш, асоратлар сони ва ўлим кўрсаткичлари тобора ортиб бормоқда. Бундан ташқари педиатрия амалиётида ўткир герпетик стоматит муаммоси алоҳида ўринни эгаллайди, чунки ушбу стоматит болаларда оғиз бўшлиғи шиллиқ қаватининг барча касалликларининг 80% дан ортиғини ташкил қилади. Зотилжамнинг аҳоли, айниқса болалар орасида ортиб бориши, тез-тез қайталаниши ҳамда бошқа ҳамроҳ касалликлар билан бирга келиши касалликнинг клиник-патогенетик ва иммунологик хусусиятларини ўрганиш орқали даволаш усулларини оптималлаштириш, самарали профилактика усулларини ишлаб чиқиш ва уни амалий тиббиётга тадбиқ қилишни тақозо этмоқда. Болаларда орасида зотилжам ва ўткир герпетик стоматит билан касалланиш ҳолатларининг ортиши ҳисобига ушбу касалликлар биргаликда учраганда даволаш ва олдини олиш усулларини такомиллаштириш масалалари тиббиётнинг долзарб муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда.

Жаҳон амалиётида ҳозирги вақтда зотилжам касаллигининг клиник-патогенетик ва иммунологик хусусиятларини ўрганиш, даволаш чораларини такомиллаштириш ҳамда самарали профилактика усулларини ишлаб чиқишга йўналтирилган қатор илмий тадқиқотлар долзарб бўлиб қолмоқда, болаларда зотилжамнинг клиник ва лаборатор ташхисотининг хусусиятлари, шунингдек, замонавий шароитларда клиник ва морфологик хусусиятлари ўрганилмоқда. Болаларда зотилжамнинг турли даражада кечиш шаклларида цитокин

профилини ҳамда коронавирус пандемияси даврида шифохонадан ташқари зотилжамнинг клиник намоён бўлиши хусусиятларини, шунингдек буйракларнинг осморегулятор функцияларини ўрганиш бўйича тадқиқотлар олиб борилмоқда.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, соғлиқни сақлаш тизимини жаҳон андозалари талабларига мослаштириш борасида, жумладан, болаларда турли соматик касалликларни самарали ташҳислаш, комплекс даволаш ва олдини олишга қаратилган муайян чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Шу муносабат билан «....мамлакатимизда оналик ва болаликни муҳофаза қилишни кучайтириш тўғрисидаги Ўзбекистон Республикаси Президенти қарорига асосан, сўнгги беш йилда оналик ва болаликни тизимли равишда муҳофаза қилиш натижасида уларнинг ўлимини камайишига эришиш....» каби вазифалари белгиланган. Ушбу вазифаларни амалга ошириш, шу жумладан, ўткир герпетик стоматит фонида зотилжам билан касалланганларда иммун тизим фаолиятини ҳар томонлама аниқлаш ва даволашга янги ёндашувлар ишлаб чиқиш, ушбу патологиянинг юқори тиббий-ижтимоий аҳамияти туфайли педиатриянинг, ва умуман олганда, тиббиётнинг долзарб йўналишларидан бири ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 8 ноябрдаги ПҚ-4513-сон «Репродуктив ёшдаги аёллар, ҳомиладорлар ва болаларга кўрсатиладиган тиббий ёрдам сифатини ошириш ва кўламини янада кенгайтириш тўғрисида» ва 2022 йил 25 апрелдаги ПҚ-216 сон «2022-2026-йилларда Оналик ва болаликни муҳофаза қилишни кучайтириш тўғрисида»ги Қарорлари, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу монография муайян даражада хизмат қилади.

Жаҳонда зотилжам касаллиги замонавий тиббиётнинг муҳим муаммоси бўлиб келган ва шундай бўлиб қолмоқда. Чунки бу касаллик болаларда касалланиш ва ўлим кўрсаткичлари таркибида асосий фоизни ташкил қилади, оғир кечиши ва даволашнинг қийинлиги билан тавсифланади (Таточенко В.К. ва ҳаммуал. 2021; Тесёлкин Е.В. ва ҳаммуал. 2023; Kumar A. et al. 2020; Gan M. et. al 2024). Дунёда зотилжам ҳар йили 3 млндан ортиқ одамни йўқотиш билан аҳоли ўлимининг асосий сабаблари рўйхатида 3-ўринни эгаллайди (Yang S. et. al 2024). Герпетик инфекция энг кенг тарқалган ва назоратга олиниши қийин бўлган инфекциялар қаторига киради. Оддий герпетик вирус (ОГВ) тури аъзо ва тизимларни жароҳатлайди (тери, кўз, ошқозон-ичак тизими, жигар, асаб тизими ва бошқ.). ОГВ-инфекциясининг келиб чиқишига совуқ қотиш, кучли инсоляция, руҳий ва жисмоний зўриқишлар, турли генезли интоксикациялар монёлик қилади (Ризаев Ж.А., ва ҳамуал. 2016; Учайкин В.Ф. ва ҳаммуал. 2022). Ўткир герпетик стоматит (ЎГС) болалар инфекцион касалликлари ўртасида биринчи ўринда туради. ЎГС билан турли ёшдаги болалар касалланади, аммо у кўпинча 6 ойдан 3 ёшгача бўлган болаларда кўп учрайди. ЎГС шифохонада беморларни узок вақт қолишига, асоратлар ҳисобига беморлар ҳолатининг оғирлашишига олиб келиши мумкин (Азимбаев Н.М. 2021; Билалов Ю.А. 2022; Хадыева М.Н ва Галиуллин А.Н. 2023; Реук С.Э. ва Терехина Н.А. 2024). МДХ давлатлари олимлари томонидан ЎГС билан касалланган болаларда иммунологик реактивлик ва маҳаллий иммунитет кўрсаткичларининг пасайиши аниқланган (Суеркулов Э.С. 2020; Ибаева Р.А. ва ҳаммуал. 2021; Князева М.Н., 2022).

Ўзбекистон олимлари томонидан яллиғланишга хос ўзгаришлар, хужайра ва гуморал иммун тизими, ҳамда, генетик, иммуноглобулин Е (IgE) ва бошқа патогенетик механизмлар ўрганилган (Абдурахмонов А.И. ва ҳаммуал. 2021). Умумий IgE гиперпродукцияси фонида яллиғланишга хос (TNF α , IL-6) ва яллиғланишга қарши (IL-4, IL-10) цитокинлар миқдорининг ошиши билан тавсифланган иммуноцитокин ҳолатида зотилжам касаллиги фонида номутаносиблик аниқланган (Алиев А.Л. ва ҳаммуал. 2021; Шарипова Г.И. ва

Каримова Н.Ю. 2024). Болалар ЎГС фонида зотилжам билан касалланганда иммун статусининг ўзгаришларига оид адабиётлар жуда кам. Фақат бир нечта илмий ишлардагина ЎГС фонида зотилжам билан билан касалланган бемор болаларда иммуноморфологик реакциялар, иммун статуси супрессиялари ҳақидаги маълумотлар учрайдики (Суеркулов Э.С. 2020; Capelli B. et.al. 2019; Xudoydodova S.G. et.al. 2021; Mirzoyeva M.R., Abdurahmonovich Q.A. 2021) улар ушбу зотилжамнинг патогенези, ташхиси ва комплекс даволаш масалаларини тушунишдаги муаммоларни тўлақонли ҳал қила олмайди.

Адабиётлар таҳлили шуни кўрсатдики, ҳамроҳ касалликлар ва организмнинг иммунцитокин ҳолатини ўрганиш шифохонадан ташқари зотилжамни ЎГС билан бирга келишида клиник кечишининг хусусиятларини аниқлаш, даволаш усулларини оптималлаштириш ва янги самарали профилактика усулларини ишлаб чиқишни таъминлайди. Юқоридаги муаммолар мазкур масалани батафсил ўрганишни талаб қилади ва монография мавзусининг долзарблигини асослайди.

I БОБ. БОЛАЛАРДА ШИФОХОНАДАН ТАШҚАРИ ЗОТИЛЖАМНИ ТАШХИСЛАШ ВА ДАВОЛАШНИНГ ЗАМОНАВИЙ МАСАЛАЛАРИ

Шифохонадан ташқари зотилжам (ШТЗ) — бу болаларда учрайдиган энг кўп тарқалган ва тиббий ёрдамга мурожаат қилишга сабаб бўлувчи жиддий респиратор инфекцион касалликлардан бири ҳисобланади. Айниқса, эрта ёшдаги болалар орасида зотилжам юқори учраш частотасига эга бўлиб, унинг кечиши кўп ҳолларда оғир асоратлар ва ҳатто бевақт ўлим ҳолатлари билан ҳам тугаши мумкин. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, зотилжам ҳали ҳам болалар ўлимида етакчи сабаблардан бири бўлиб қолмоқда.

Замонавий тиббиётда зотилжам патогенезини, ташхисини ва даволаш усулларини чуқур ўрганишга катта эътибор қаратилмоқда. Бу жараёнда инфекция қўзғатувчиларининг хилма-хиллиги, касалликнинг клиник намоён бўлишидаги вариативлик, иммун тизимнинг ҳолати, яллиғланиш реакциялари ва цитокинлар мувозанати каби кўплаб омиллар ҳисобга олиниши лозим.

Айниқса, вирусли ва бактериал микст-инфекциялар, шу жумладан, герпетик инфекция фонида ривожланган зотилжам ҳолати алоҳида ўрганишни талаб этади. Герпес симплекс вируси (HSV) фонида пайдо бўлган Ўткир герпетик стоматит касалликнинг оғир кечишига, яллиғланиш реакцияларининг кучайишига ва иммун дисбалансга олиб келади. Бу эса шифохонадан ташқари зотилжамнинг ривожланишига замин яратади. Ташхис қўйишда замонавий лаборатор ва инструментал методлардан фойдаланиш, иммунологик таҳлиллар ўтказиш, яллиғланиш маркерлари ва цитокинлар даражасини баҳолаш орқали касалликнинг оғирлик даражаси ва даволаш самарадорлигини баҳолаш имкони кенгаймоқда.

Ушбу бобда болаларда шифохонадан ташқари зотилжамнинг замонавий ташхислаш усуллари, патогенез хусусиятлари ва даволаш тактикалари кенг муҳокама қилинади. Шунингдек, клиник-иммунологик кўрсаткичлар асосида даволаш самарадорлигини баҳолаш имкониятлари ҳам ёритилади.

Эрта ёшдаги болаларда зотилжамга қарши курашиш педиатриянинг энг долзарб масалаларидан биридир. Мазкур касаллик билан курашдаги катта муваффақиятларга қарамай, болалар ҳаётининг дастлабки уч йилида зотилжамга чалиниш ҳамон кенг тарқалганича қолмоқда, пневмотик жараён кўпинча оғир кечади, баъзан эса ўлим билан якунланади [17, 31, 81, 83, 103].

Сўнгги йилларда шифохонадан ташқари зотилжамни ташхислаш ва даволашда янгича ёндашиш имконини берувчи маълумотлар тўпланди. Шу билан бир вақтда кўплаб муаммолар ҳамон ечилмаган ва уларни ўрганиш зарурияти ҳануз сақланиб турибди. Халқаро эпидемиологик тадқиқотларга кўра, барча беморларнинг 25% га яқини нафас олиш органлари касалликлари билан мурожаат қилади. Замонавий педиатриянинг муҳим масалаларидан бири нафас органлари касалликлари билан оғриган болаларга ташхис қўйиш ва даволаш дастурларини индивидуаллаштиришдан иборат. Организмнинг иммунологик ва анатомик етук эмаслиги, эҳтимолий қўзғатувчиларнинг кенг қамрови нафас органлари касалликлари частотатасининг юқори даражаси сақланиб туришига сабаб бўлади. Нафас органлари касалликлари ҳаётининг биринчи йилида 1000 та боланинг 20 нафарида учрайди [66, 81, 106]. Зотилжам болалар касалликлари ичида тез-тез учрайдиган муаммолардан бўлиб, у замонавий тиббиётнинг кечиктириб бўлмайдиган вазифалари қаторига киради.

Бу патологиянинг оғир кечиши ва даволаш муддатларининг узоқлиги, ўлим ҳолатларининг юқори даражаси билан ифодаланган [17, 30]. Адабиётлар шарҳида биз тадқиқот давомида ўрганган соҳалардаги ўрганишларнинг натижалари келтирилган.

1.1. ЭРТА ЁШДАГИ БОЛАЛАРДА ЗОТИЛЖАМ КАСАЛЛИГИНИНГ УМУМИЙ ХАРАКТЕРИСТИКАСИ

Ҳозирги вақтда Каримжонов И.А. ва ҳаммуаллиф. 2023й. фикри бўйича рахит, оқсил-энергетик етишмовчилиги, камқонлик, ичаклар дисбиози, атопик

дерматит ва бошқа касалликлар фонида оғир беморлар сони ортиб бормоқда. Ҳар 2-3-20-беморда касаллик оғир кечади ва даволаш самара бермайди.

Шифохонадан ташқари зотилжам билан касалланган болаларнинг кўпчилигида 3-5 кунлик самарали антибиотик терапиядан сўнг касалликнинг клиник кўринишлари орқага қайтади. Бундай ҳолатда рентгенологик ўзгаришлар, клиник жараёнлар сақланиб қолади. Ушбу ҳолатлар шифохонадан ташқари зотилжамдан ўлим даражаси пасаймаслигининг сабаби бўлиб ноқулай фон фонида курснинг асимтоматик шакллари, шунингдек, асосий касалликнинг оғир асоратлари бўлган беморлар сони дунёда барқарор ўсиб бормоқда [3, 21, 40, 43, 120].

Муайян беморда ёндош касалликлар фонида зотилжамни нотўғри талқин қилиш шунга ўхшаш касалликларни истисно қилиш учун қўшимча текширув зарурлигини ва антибиотик терапиясининг такрорий курсларини талаб қилади, бу беморларнинг шифохонада узоқроқ қолишига ёрдам беради, балки уларни даволаш нархини сезиларли даражада оширади [4, 113, 122].

Болалик даврида шифохонадан ташқари зотилжам билан касалланган бемор болаларнинг этиологик диагностикаси муайян қийинчиликларни келтириб чиқаради [29, 31, 34, 39, 41, 84].

Даволашнинг самарасизлиги учун муҳим хавф омилларидан бири бу замонавий клиник тавсияларга жавоб бермайдиган микробларга қарши воситалардан фойдаланишдир.

Ҳозирги вақтда зотилжамнинг оғир ва мураккаб кечишининг асосий сабабларидан бири бу организмнинг иммунологик реактивлигидаги ўзгаришдир [33, 37, 48, 50]. Экологик ва ижтимоий муаммолар шароитида организмнинг иммунологик барқарорлиги ингибит қилиш, иммун танқисликнинг шаклланиши ўткир касалликларнинг тўлиқ даволанишига, уларнинг узоқ ва сурункали шаклларга айланишига, аллергологик жараёнларнинг ривожланишига ёрдам беради [40, 43, 65].

Хавф омили бўлиб хизмат қиладиган, шифохонадан ташқари зотилжам билан касалланган бемор болаларнинг иммун тизимининг хусусиятлари,

шунингдек нафас олиш тизимининг маҳаллий иммун кўрсаткичлари ва тизимли иммунитет билан боғлиқдир [23, 38, 88]. Худди шу номдаги оксил маҳсулотларини кодлайдиган цитокинларни ўрганиш алоҳида қизиқиш уйғотади [6, 33, 54]. Юқоридагилар микробларга қарши терапияни буюриш учун кўрсатмаларни аниқлашда бактериял ва вирусли инфекцияни дифференциал ташхислаш учун ушбу маркерлардан фойдаланишга ёрдам беради [140].

Эрта ёшдаги болаларда зотилжам (пневмония) ҳозирги кунда ҳам педиатрия амалиётида учрайдиган энг кўп тарқалган ва оғир кечувчи инфекцион-яллиғланишли касалликлардан бири ҳисобланади. Бу даврда болаларнинг иммун тизими тўла шаклланмаганлиги, нафас олиш йўллариининг морфофункционал ўзгаришлари ва ҳимоя механизмларининг камол топмаганлиги сабабли зотилжам тез ривожланади ва тез-тез асоратлар билан кечиши мумкин.

Эрта ёшда зотилжамнинг юқори учраш частотасига бир қатор омиллар сабабчи бўлади:

Иммунитетнинг шаклланмаганлиги: гуморал ва ҳужайравий иммун жавобнинг етарли даражада ривожланмаганлиги;

Нафас йўллари морфологияси: тор ва қисқа нафас йўллари, мукозал ҳимоянинг заифлиги;

Озиқланиш ва парвариш омиллари: нотўғри овқатланиш, гиповитаминоз, аллергия ҳолатлар;

Ижтимоий-шахсий шароитлар: яшаш шароити пастлиги, эпидемиологик муҳитнинг салбий таъсири. Зотилжам клиник манзараси болаларда кўпинча кескин бошланади.

Асосий белгилари қуйидагилардан иборат: тана ҳароратининг кўтарилиши, умумий ҳолсизлик ва интоксикация белгиларининг пайдо бўлиши, нафас олишнинг тезлашиши ва қийинлашиши (тахипноэ, диспноэ), йўтал, қийин ва сиринг нафас олиш, аускультатив ўзгаришлар (нам нафас овозлари, крепитация), лаборатория таҳлилларда лейкоцитоз, яллиғланиш

маркерларининг юқори даражада бўлиши. Эрта ёшда зотилжам патогенезида вирусли агентлар муҳим роль ўйнайди, улар орасида респиратор синцитиал вирус, парагрипп вируслари, аденовируслар, шунингдек, герпес симплекс вируси алоҳида аҳамиятга эга. Вирус инфекцияси нафас йўллариининг шиллик пардасини шикастлаб, бактериал инфекция учун "эшик очади" ва микст-инфекциялар ривожланишига шароит яратади.

Эрта ёшдаги болаларда зотилжамнинг оғир кечиши нафақат инфекцион агентлар таъсири, балки иммун тизимнинг дисфункцияси ва яллиғланиш медиаторларининг ноўртача баланслашуви билан боғлиқ. Бунда проинфламатор (TNF- α , IL-1 β , IL-6) ва антиинфламатор (IL-10) цитокинлар мувозанати муҳим роль ўйнайди. Шу сабабли, зотилжам касаллигини комплекс ўрганишда фақат клиник кўриниш эмас, балки иммунологик кўрсаткичларни таҳлил қилиш ҳам катта аҳамият касб этади.

Ушбу параграфда келтирилган умумий маълумотлар кейинги бобларда келтириладиган текширув натижалари ва таҳлилларни илмий асослашда муҳим методологик асос бўлиб хизмат қилади.

Шундай қилиб, клиник кўринишнинг ўзига хос хусусиятлари ва шифохонадан ташқари зотилжам курсининг мавжудлигига қарамай, қўшимча тадқиқот усулларида фойдаланмасдан юқори даражадаги ишончлилиқ билан прогноз қилишга имкон берадиган ҳар қандай қонуният мавжуд. Шунинг учун касалликнинг ривожланишининг замонавий диагностик ва прогностик мезонларини ҳисобга олган ҳолда қўшимча текшириш талаб қиладиган клиник хусусиятларга эҳтиёж бор.

1.2. ЭРТА ЁШДАГИ БОЛАЛАРДА ЎТКИР ГЕРПЕТИК СТОМАТИТ ФОНИДА ЗОТИЛЖАМНИ ТАШХИСЛАШНИНГ ЎЗИГА ХОС ХУСУСИЯТЛАРИ

Инсон герпетик инфекцияси ҳозирги кунда энг кўп учрайдиган инфекциялардан бири ҳисобланади. Оддий герпес вируси дунёдаги инсонларнинг 95% ида учрайди [87, 94, 143]. Оддий герпес вируси одамнинг

деярли барча орган ва тизимларини шикастлашга қодир бўлиб, бунда инфекциянинг турли клиник шакллари келтириб чиқариши мумкин. Янги туғилган даврда клиник ташхисланган бачадон ичи инфекциясининг жуда катта қисми оппортунистик (лотин тилидан *opportunis* – фойдали, қулай) кўзғатувчилар, жумладан, герпес вируслари ҳам келтириб чиқарадики, она ҳомиладорлик даврида уни юқтирган бўлса, ҳомилага вирус юқиши эҳтимоли ортади [16, 97]. Маълумки, фарзанд кўриш ёшидаги 80-90% аёллар 1 – тип оддий герпес вируси билан, 5-25% эса 2-типдаги оддий герпес вируси юқтирган.

Вируснинг организмда узок вақт қолиши уч шаклда кечиши мумкин: латент (симптомларсиз), сурункали ва аста-секин ривожланувчи шакллари, мазкур уч ҳолатда вируснинг репродукцияси ва унинг ташқи муҳитга ажралиб чиқиши юз бериши мумкин [87]. Латент вирусда вируснинг геномида структурали ўзгаришлар юзага келади. Сурункали шаклда муайян вирус турига хос бўлган у ёки бу даражада барқарор симптомлар мажмуи шакллана бошлайди, касалликнинг ривожланувчи шакли эса клиник манзаранинг бир неча ой ёки йиллар давомида аста-секин ривожланиши билан тавсифланиб, баъзи ҳолатларда ўлимга олиб келади [109]. Иммун тизимига нисбатан турли экзоген ва эндоген омиллар натижасида вирус репликациясини назорати сусаяди ва натижада шунга мос равишда рецидив ривожланиши мумкин. ОГВ-инфекция (оддий герпес вируси) рецидиви бошқа юқумли касалликлар, ҳаддан ортиқ совқотиш, ҳаддан ортиқ инсоляция (қуёш нуридан тананинг нурланиши), руҳий ёки жисмоний стресслар, турли генездеги интоксикация (заҳарланиш) кабиларни келтириб чиқариши мумкин.

Ҳомиладорларда герпетик инфекция муддатида олдин туғиш, боланинг етилмай (чала) туғилиши, унда нафас олишдаги бузилишларга олиб келиши мумкинки, булар неонатал ўлим кўрсаткичларига ҳам таъсир кўрсатади. Инфекциянинг сурункали тус олиши эҳтимоли кўп жиҳатдан кўзғатувчининг хоссаларига боғлиқ, бу инсон популяциясида кенг тарқалган, эгасининг барча

орган ва тизимларини ишдан чиқаришга қодир бўлган герпес вируслар гуруҳи учун хос бўлган хусусиятдир.

Турли типдаги герпес вируси инфекцияларининг персистенцияли микст-шакллари ёки уларнинг хужайра ичи қўзғатувчилари билан биргаликдаги шакллари ниҳоятда оғир кечиши мумкин. Сурункали герпес вирус инфекцияси оғир кечганда ОГВ моноинфекцияси бор беморлар улуши 5%, енгил кечганда 72% га етади. Касаллик оғир кечаётган ОГВ инфекцияга чалинган 95,6% беморларда бошқа герпес-гуруҳлар фаол репликацияланади, бу эса касалликнинг мазкур шаклини микст-вирусли оғир инфекция сифатида ўрганиш имконини беради [108].

Оғиз бўшлиғи шиллиқ қаватининг касалликлари орасида герпетик табиатли патология етакчи ўринни эгаллайди. Энг кўп ташхис қўйилган ўткир герпетик стоматит (ЎГС), бу болаларда барча оғиз бўшлиғи шиллиқ қавати (ОБШҚ) касалликларининг 85% ни ташкил қилади. Герпес вирус патологияси нафақат тиббий, балки ижтимоий муаммо бўлганлиги сабабли [62, 63], шифокор педиатр ва умумий амалиёт шифокорлари учун герпес инфекцияси билан бирга кечувчи шифохонадан ташқари зотилжамни ташхислаш ва даволаш алгоритмини татбиқ қилиш касалликнинг ижобий яқунланиши ва даволаниш учун кетган харажатларни иқтисод қилиш имконини берди.

Герпетик инфекция инсонларда энг кенг тарқалган ва назорат қилиш қийин бўлган инфекция ҳисобланади. Ўткир герпетик стоматит (ЎГС) марказий ва периферик асаб тизими, жигар ва бошқа паренхиматоз органлар, кўз, тери, ошқозон-ичак йўли шиллиқ пардаси, жинсий аъзоларнинг турли хил касалликларини юзага келтиради, шунингдек, ҳомиланинг бачадон ичи патологиясида муайян аҳамият касб этади. Кўпинча герпетик инфекциянинг турли клиник аралашган шакллари кузатилади [96, 97].

Ж.3. Ризаевнинг ҳаммуаллифдаги илмий ишидаги маълумотларга кўра (2016), герпетик инфекциянинг энг кўп тарқалган турларидан бири ўткир герпетик стоматит (ЎГС) ҳисобланади. ЎГС оғиз бўшлиғи шиллиқ пардасининг барча касалликлари ичида биринчи ўринни эгаллайди ва болалар

юқумли касалликлари ичида етакчи гуруҳга киради. ЎГС билан турли ёш гуруҳидаги болалар оғрийди, аммо ЎГС энг кўп 6 ойликдан 3 ёшгача бўлган болаларда учрайди. Бунинг сабаби шундаки, 6 ойликдан 3 ёшгача бўлган даврда болаларда онадан плацента орқали ўтган антитаначалар йўқолади. Бундан ташқари, бу ёшда оғиз бўшлиғи шиллиқ пардаси тузилишининг ўзига хос хусусиятлари, гистогематогик ўтказувчанликнинг юқорилиги, эпителийнинг юпқалиги, гликоген ва нуклеин кислоталар концентрациясининг камлиги, базал мембрананинг юмшоқлиги, бириктирувчи тўқима толали структурасининг заифлиги, васкуляризация кўламининг кенглиги муҳим роль ўйнайди. Ривожланувчи организмда алоҳида иммунитет тизимининг такомиллашмагани, хужайра иммунитетининг реакциясининг заифлиги, семиз хужайралар микдорининг юқорилиги ва улар функционал фаоллигининг пастлиги хосдир.

Болаларда ўткир герпетик стоматит кўринишидаги герпетик инфекциянинг пайдо бўлиши шунингдек, тишлар чиқа бошлаши оқибатида оғиз бўшлиғи шиллиқ пардаси яхлитлигининг тез-тез табиий бузилиши билан боғлиқ. Патологик таъсирлар вирусларнинг организмга бевосита таъсири ва иммун таъсирда тўқималар шикастланишининг умумий натижаси ҳисобланади. Вирус юқиши унинг биологик муҳитда ҳаво-томчи, контакт, трансплацентар, гематотрансфузион ва жинсий йўллар билан амалга ошади [108].

ЎГС патогенези масалалари ҳанузгача тадқиқотларни давом эттиришни талаб этади. Барча ҳолатларда вирусли инфекция вирус зарраларнинг адсорбцияси ва вируснинг хужайрага киришидан бошланади. Оддий герпес вируси (ОГВ) ДНК таркибли бўлиб, нейротроп гуруҳга киради. Унинг ЎГС да организмга патологик таъсири асаб тизими интоксикацияси симптомлари кўринишида намоён бўлади: ланжлик, уйқучанлик, ёки юқори кўзгалувчанлик, безовталиқ, серзардалиқ, ҳароратнинг кўтарилиши, иштаҳа пасайиши ёки йўқолиши, бош оғриғи, мускуллар кўз косалари, йирик мушаклардаги оғриқлар, адинамия ва б.к. [15, 16].

Касаллик беш босқичда кечади: инкубацион, продромал, касалликнинг зўрайиши ва ривожланиши, унинг қайта бошлаши ва клиник соғайиш. ЎГС нинг инкубацион даври 2 кундан 26 кунгача (ўртача 6-12 кун) давом этади. Вирус юққанидан кейин бола организмда у маҳаллий хужайралар ва яқин жойлашган лимфа тўқималарида кўпая бошлайди. Бу касаллик клиник ривожланишининг ўзига хос хусусиятлари билан боғлиқ бўлиб, бунда патологик элементлар пайдо бўлишидан олдин турли даражада намоён бўладиган лимфаденит юзага келади. Регионар лимфаденит стоматит оғир ва ўртача оғир кечганда кўп кузатилади. Жараёнга одатда жағ ости лимфа тугунлари жалб этилади, аммо баъзан бўйиндаги лимфа тугунларининг яллиғланиш реакцияси пайдо бўлади. ЎГС да лимфаденит юзага келишидан олдин оғиз бўшлиғида касаллик элементлари тошма бўлиб тошади, бутун касаллик жараёнида давом этади ва элементлар тўлиқ эпителизациялангандан кейин яна 7-10 қолади [25].

Ж.А. Ризаевнинг (ҳаммуалиф. 2016), R.J. Whitley., B. Roziman. 2001. фикрига кўра: организмга кириб келган вируснинг кейинги тарқалиш йўналишлари мураккаб ва тўлиқ ўрганилмаган. Аммо, ЎГС нинг организм бўйлаб лимфоген, гематоген ва невроген йўллар билан тарқалишига оид қатор далиллар мавжуд [16]. Агар организмнинг ҳимоя кучлари қўзғатувчини енга олмаса, у ҳолда инкубацион даврда бирламчи вирусемия, яъни вируснинг қон тизимига ўтиши кузатилади. Вирус қон оқими бўйлаб барча орган ва тўқималарга тарқалади. Вируснинг муайян қисми пешоб билан чиқади. ЎГС нинг орган ва тўқималарга капиллярлар тўсиқлари орқали кириши диапедез ёрдамида амалга ошади. Жигар, қораталоқ, бошқа орган ва тўқималарга кирган вирус тезда кўпаяди. Некроз ўчоқлари каби тўқималарнинг шикастланиши юзага келади. Кўрсатилган органларда фаол кўпайгандан кейин вирус катта концентрацияларда қонга чиқарилади (генерализацияланган герпесда вирус концентрацияси 1 млн қон бирлигига 106 та инфекцион бирликкача етиши мумкин). Бу ҳолат иккиламчи вирусемия, дейилади. У касалликнинг продромал даври ва у энг чўққига кўтарилган

биринчи кунларда кузатилади. Иккиламчи вирусемияда вирус тери, шиллик пардаларга қараб интилади, у ерда унинг хужайра ичида кўпайиш жараёни бошланади. Вирусемияда ОГВ кўпроқ лейкоцитларда бўлади. Иккиламчи вирусемия даврларида интоксикация, келиб чиқиши ички органлар: жигар, қораталок, ошқозон-ичак йўли ва шу кабиларда хужайраларнинг экто-, мезо- ва энтодермал табиатга эга бўлган шикастланишлари кузатилади.

Герпетик инфекцияда гомеостазнинг қон ивиш ва ивимайдиган тизимларининг номувозанатланиши кўринишидаги бузилишлари юз беради. Бу патогенетик хусусият ўткир герпетик стоматитда оғиз бўшлиғи, милклар, баъзан бурун шиллик пардасининг қонашининг аниқ намоён бўладиган аломатларига мувофиқдир. Гомеостазнинг патологик ўзгаришлари томир ичида тромб ҳосил бўлишига олиб келиши мумкин [25].

Герпетик инфекцияда органлар ва тўқималардаги некротик соҳалар тўқималарнинг вируслар томонидан бевосита парчаланиши натижасида юзага келгани каби капилляр тромб ҳосил бўлиши натижасида ҳам юзага келиши мумкин, деб тахмин қилинади. Шиллик парда эпителийсида ретикуляр ва баллотизацияланган дегенерация ривожланадики, унинг оқибатида ички эпителиал некроз келиб чиқади. Оғиз бўшлиғида юза қисм некрози бошланган соҳаларнинг папула ёки пуфакчалар (бляшка), ичи шаффоф ёки хира суюқлик билан тўлган қисқа муддатли пуфакчалар (мураккаб некроз) кўринишидаги иштирокчилар пайдо бўлишидан олдин кўпинча геморрагия доғлари пайдо бўлади. Коллаген синтезида иштирок этадиган илдиз хужайраларнинг вирусдан шикастланиши капиллярлар деворларининг бириктирувчи тўқимасидаги бузилишлар ва герпесдан шикастланган соҳадаги геморрагик ҳолатларга боғлиқ. ЎГС организмда иммунодепрессия ҳолатларини келтириб чиқариши мумкин, у стоматит билан оғриган болалар ҳаётининг турли даврларида табиий иммунитет кўрсаткичларининг ўзгаришида намоён бўлади [62].

Янги туғилган чақалоқларда ўткир герпетик инфекция она қорнида (5%), туғруқ йўлларида (80%) ва туғруқ бўлими ходимларидан (15%) юқади. Чала

туғилган болаларда герпес инфекцияси муддатида дунёга келган янги туғилган чақалоқларга нисбатан кўпроқ учрайди ва мувофиқ равишда 11:100 ни ташкил этади [108].

И.А.Казанцевнинг 2011 фикрига кўра янги туғилган чақалоқларнинг герпетик инфекцияси маҳаллийлашган шаклда ҳам, тарқалган шаклда ҳам ривожланиши мумкин ва уларнинг ҳар бирида ОБШП нинг шикастланиши кузатилиши мумкин.

Инфекциянинг маҳаллийлашган шакли – кўзлар, тери, оғиз бўшлиғи шикастланиши ва МАТ нинг (кўпинча кўз, тери, оғиз бўшлиғи шикастланишлари билан бирга) шикастланишларидир;

Инфекциянинг тарқалган шакли:

-кўз, тери, оғиз бўшлиғи шикастланишлари: МАТ инфекцияси ва ички органларнинг шикастланиши.

Ж.А. Ризаев (2016), Е.И. Юлишнинг (2019) маълумотларига кўра, туғма герпетик инфекциянинг аломатлари чақалоқ туғилган дастлабки соатларда қайд этилади ва полиморфизм билан тавсифланади. Терининг туғилган вақтдаги герпетик шакли шикастланишлари бачадон ичи инфекциясининг муҳим белгиси ҳисобланади. Янги туғилган чақалоқларнинг перинатал герпетик инфекциясининг инкубацион даври ўртача 2-6 кун, 25-30 кун оралиғида ўзгариб туради.

ЎГС оғирлиги умумий (интоксикация даражаси) ва маҳаллий (оғиз бўшлиғи шиллиқ пардаси шикастланишларининг кучлилиги) характердаги симптомлар мажмуаси асосида баҳоланади. Умумий ҳолатнинг оғирлиги даражаси ва оғиз бўшлиғи шиллиқ пардасидаги (ОБШП) ўзгаришларининг давомийлигига боғлиқ равишда ўткир герпетик стоматитнинг енгил, ўрта оғир ва оғир шакли ажратилади.

Герпетик стоматитда болаларнинг аксариятида юмшоқ танглай ва халқумда геморрагиялар, томирлар тузилишининг кучайиши кузатилади. Оғиз бўшлиғи шиллиқ пардаси одатдаги рангда бўлган ҳолатида эпителийнинг юза усти некрози доирасимон участкаларни эгаллаб, диаметри 1 мм дан 11 мм гача

бўлади. Икки томонидан симметрик равишда қаттиқ ва юмшоқ танглай ўртасида жойлашади, кам ҳолатларда танглай гумбазининг маркази ёки бир томонида бўлади. Одатда, 2 та шикастланиш элементи, жуда кам ҳолларда 3-5 элементи кузатилади. Шикастланиш элементлари милклар шиллик пардаси, лабларнинг қизил ҳошиясида, танглай гумбази, ва жуда кам ҳолларда тил устида якка везикуляр тошмалар кўринишида жойлашшиши мумкин. Везикулалар бунда тез ёрилади ва бироз инфильтрация асосидаги майда яралар (эрозия) ҳосил қилади. Баъзан янги тошмалар чиққанини кузатиш мумкин.

ЎГС оқибати ўлим билан тугайдиган асоратларнинг ривожланиши ҳисобига беморларни махсус шифохоналарда даволаниши муддатлари узайиши, ҳолатининг оғирлашишига сабаб бўлади [63, 87].

ЎГС билан кечувчи шифохонадан ташқари зотилжам аниқланган беморларни даволашда шифокорлар самарали усуллардан фойдаланмайдиларки, бу усуллар натижаси етарли бўлмайди. Зотилжамнинг ЎГС билан бирга кечиши эрта ёшдаги болаларда нафақат касаллик кечишини оғирлаштиради, балки прогноз кўрсаткичларнинг ҳам салбий бўлишига сабаб бўлади [10].

Даволашнинг оптимал клиник самарадорлиги, прогноз кўрсаткичларининг яхшиланиши, антибиотикларга резистентлик селекцияси тезлигини камайтириш ва ножўя таъсирларни камайтиришни кўзда тутувчи оқилона антибактериал даволаш йўлини танлаш ўта муҳим ҳисобланади [1, 120, 140].

Бактериал яллиғланиш белгиларига эга бўлмаган вирусли этиологияга эга бўлган инфекцияларда антибактериал препаратларни тайинлаш частотаси (аниқса педиатрияда) ҳануз долзарблигича қолмоқда [77, 93]. Антибиотикларга резистентлик ортгани сайин кўплаб юқумли касалликларни даволаш бугунги кунда хавф остида қолмоқда — касалликларни даволаш муддатларининг чўзилиши ва кўплаб асоратларнинг юза келиши кузатилмоқда [1].

Бронхлар ва ўпка тизимида патологик жараён шаклланиши патогенези жуда мураккаб ва тизимлар фаолиятининг бузилишларини ўз ичига олади. Бироқ, ҳозирги кунга қадар бу йўналишдаги адабиётларда ушбу масала охиригача тўлиқ ёритилмаган. ЎГС фонида зотилжам касаллиги бўйича бириккита илмий ишлар мавжуд, холос. Зотилжамнинг фаоллиги даражасини баҳолаш учун мазкур кўрсаткичлар мажмуи, унинг ЎГС фонида кечишини прогнозлаш имконияти ҳақида маълумотлар кам.

Шу тарзда, касалликларни эрта ташхислаш, хавф омилларини эрта аниқлаш, ташхислаш ва даволаш алгоритмларини яратишга кўмак берувчи янги тиббий технологиялар ва ёндашувларни излаш, фойдаланиётганларини эса такомиллаштириш соғлиқни сақлаш тизимининг бирламчи бўғини ва илмий-тиббий ҳамжамияти олдида турган муҳим вазифалардан ҳисобланади.

1.3. ЭРТА ЁШДАГИ ЎТКИР ГЕРПЕТИК СТОМАТИТ ФОНИДА ШИФОХОНАДАН ТАШҚАРИ ЗОТИЛЖАМ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БОЛАЛАРДА ИММУН ТИЗИМИНИНГ ҲОЛАТИ

Тез-тез касалланган болалар гуруҳида шифохонадан ташқари зотилжам билан касалланишнинг юқори даражаси нафақат боланинг иммун тизимининг, балки депрессия, нафас олиш тизимининг маҳаллий иммунитет ва тизимли иммун кўрсаткичлари билан ҳам боғлиқ [5, 8]. Зотилжамнинг ривожланишида гуморал ва маҳаллий иммун тизимининг пасайиши муҳим рол ўйнайди. Атроф-муҳит ва ижтимоий муаммолар шароитида организмнинг иммунобиологик барқарорлигини ингибит қилиш, иммунитет танқислигининг шаклланиши ўткир касалликларнинг тўлиқ даволанишига, уларнинг узоқ ва сурункали шакллarga ўтишига, аллергия жараёнларнинг ривожланишига ёрдам беради [81, 87].

Цитокинлар иммунитет тизимининг асосан фаоллаштирилган хужайралари томонидан ишлаб чиқариладиган ўзига хос бўлмаган полипептид молекулаларидир. Цитокин миқдорини аниқлаш клиник амалиётда муҳим аҳамиятга эга, чунки цитокин даражасини аниқлаш физиологик ва патологик

жараёнлар ҳақида тушунча беради ва касалликни ташхислаш ва даволаш учун ишлатилади [64, 145].

Зотилжамдаги яллиғланиш жараёнлари билан боғлиқ цитокинлар даволаш самарадорлигини ва беморнинг умумий ҳолатини акс эттирувчи қимматли биомаркерларни исботлаши мумкин [6; 56]. Цитокин даражаси яллиғланиш жараёнининг фаоллиги, оғирлиги ва давомийлигини акс эттиради [16; 144].

Худди шу номдаги оқсил маҳсулотларини ишлаб чиқаришни кодлайдиган цитокинларни ўрганиш алоҳида қизиқиш уйғотади. Маланичева Т.Т., Агафенова Е.В. [52; 53; 121] томонидан олиб борилган тадқиқотлар шуни кўрстадики, шифохонадан ташқари зотилжам билан касалланган мактабгача ёшдаги болаларда, такрорий нафас олиш касалликлари фонида эмас, балки шифохонадан ташқари зотилжам билан касалланган болалар билан таққосланганда тананинг қаршилиги, $\text{TNF-}\alpha$, IL-1 , IL-10 ва IL-8 , $\text{IFN}\gamma$ даражасининг пасайишига олиб келади. Иммунитетнинг маҳаллий ва гуморал механизмларининг етишмаслиги ва шифохонадан ташқари зотилжам билан касалланган беморларда цитокин боғланишнинг номутаносиблиги ушбу касалликнинг оғирлигини аниқлайди. Шу билан бирга, яллиғланиш жараёнининг айрим босқичларида иммун тизимидаги бузилишларнинг табиати, омилларни ўрганилмаганлиги ва етрали даражада талқин қилинмаганлиги билан изоҳланади [114; 70].

Яллиғланишга қарши цитокинлар шу жумладан $\text{IL-1}\beta$, IL-6 , IL-8 , $\text{TNF-}\alpha$ интерферонлар яллиғланиш реакцияларни енгиллаштиради ва одатда иммунокомпонент хужайраларни рағбатлантиради. Аксинча, IL-4 , IL-6 , IL-10 , IL-11 , IL-13 каби яллиғланишга қарши цитокинлар яллиғланиш ва иммун хужайраларни ингибит қилади [33; 131; 119]. $\text{TNF-}\alpha$ яллиғланиш жараёнларида асосий деб ҳисобланган энг фаол цитокинлардан бири эканлиги маълум. Қон плазмасида ва бошқа тана суюқликларида $\text{TNF-}\alpha$ концентрацияси ҳам шифохонадан ташқари зотилжамда ҳам ортади [43; 92; 14].

“Оғир” зотилжам билан касалланган беморларни текширишда потенциал иммунологик касалликларни аниқлаш ва кейинчалик уларни тузатиш муҳимдир. Зотилжамдаги яллиғланиш жараёнлари билан боғлиқ цитокинлар қимматли биомаркерлар бўлиб, даволаш самарадорлигини ва беморларнинг умумий ҳолатини акс эттириши мумкин [92; 35; 48]. Боаларда шифохонадан ташқари зотилжам учун цитокин профиллари олдинги тадқиқотлар асосан бир нечта цитокинларни ва фақат битта ёш гуруҳидаги болаларни таҳлил қилишга асосланган эди. Баъзи цитокинларнинг профиллари фақат катталарда учрайди. Шу муносабат билан, ёндош касалликлар фонида шифохонадан ташқари зотилжам билан касалланган боаларда цитокинлар даражасини ўрганиш долзарбдир, уларнинг бир нечта таърифлари амалиётда қўлланилиши мумкин. Эҳтимол, мавжуд маркерларнинг ҳеч бири тўлиқ клиник ва диагностик тасвирни бермайди, фақат бир нечта маркерлар панели ноқулай коморбид фонида зотилжам билан касалланган болаларни кузатишда диагностикасини яхшилашга ёрдам беради.

Бироқ, ҳозирги кунда адабиётларда бу масала тўлиқ ёритилмаган. Ушбу муаммога бағишланган бир нечта адабиётлар мавжуд. Зотилжамнинг фаоллик даражасини баҳолаш, уни ЎГС фонида прогноз қилиш учун ушбу кўрсаткичлардан фойдаланиш имконияти ҳақида маълумотлар кам. Шу сабабли, эрта ташхис қўйиш ва даволаш алгоритмларини ишлаб чиқиш ва тарғиб қилиш учун янги ва қўлланиладиган технологияларни такомиллаштириш соғлиқни сақлашнинг бирламчи бўғинидаги шифокорлар ва илмий тиббиёт ҳамжамияти олдида турган муҳим вазифалар бўлиб қолмоқда. Тадқиқотчилар томонидан олинган маълумотларнинг етишмаслиги болаларда ЎГС фонида шифохонадан ташқари зотилжам учун цитокинлардан фойдаланишнинг мақсадга мувофиқлигини ишончли баҳолашга имкон бермайди. Касалликнинг сабабларини, терапиянинг фойдалилигини ва ушбу беморларни киритиш ва даволашда прогнозни фарқлайдиган яллиғланиш ва яллиғланишга қарши биомаркерларининг чегараларини янада аниқлаштириш лозим.

1.4. ЭРТА ЁШДАГИ БОЛАЛАРДА ЎТКИР ГЕРПЕТИК СТОМАТИТ ФОНИДА ШИФОХОНАДАН ТАШҚАРИ ЗОТИЛЖАМНИ ДАВОЛАШ ТАМОЙИЛЛАРИ

Замонавий болалар клиник педиатрияси асосий фанлар соҳасида эришилган энг катта ютуқларни ўзида акс эттиради. Болалар педиатриясидаги илмий муваффақиятлар назария ва амалиёт ўртасида тафовутни анча қисқартириш имконини бердики, бу билан турли этиологияли зотилжамларнинг (госпитал, шифохонадан ташқари, шу жумладан, атипик зотилжам) олдини олиш ва даволаш учун кенг имкониятлар эшиги очилди. Аммо, шу билан бирга, ушбу патология коррекциясидаги улкан фармокологик ва инструментал усуллар мавжудлигига қарамай, герпетик инфекция фонида болаларни даволаш муаммоси ҳамон ўта мурракаб охиригача ҳал қилинмаган масалалардан бири бўлиб қолмоқда. Мазкур беморларни даволашда даволашнинг максимал даражаси эрта бошланиши, даволашнинг комплекслиги каби аниқ ишлаб чиқилган мезонлар ва умумий қоидалар мавжудлигига қарамай, организмдаги барча тизимлар ҳолатини коррекция қилиш зарурати, даволаш натижалари кўп ҳолатларда қониқарсизлигича қолмоқда.

Бронхлар ва ўпка тизимида патологик жараён шаклланиши патогенези мураккаб ва организмдаги турли тизимлар фаолиятининг бузилишини ҳамда улар орасида зотилжамнинг ўзи каби унинг тез-тез такрорланиши, оғирлиги ва оғир кечишининг иммунопатологик механизмларини ўз ичига олади.

ЎГС беморларнинг махсус клиникаларда даволаниш муддатларининг чўзилиши, асоратлари ривожланиши ҳисобига бемор ҳолатининг оғирлашиши ва кўп ҳолларда ўлимга олиб келишининг сабаби ҳисобланади [145].

Ўткир герпетик стоматитни даволаш этиотроп, патогенетик, симптоматик йўналишларга эга. Гап оғиз бўшлиғида пайдо бўлувчи тизимли инфекция ҳақида кетар экан, ўткир герпетик стоматитни даволашда даволашнинг умумий восита ва усуллари каби маҳаллий восита ва усуллари (оғиз бўшлиғи учун) фойдаланилади. Боланинг индивидуал

жиҳатлари, касалликнинг ривожланиш босқичи ва йўлдош патология симптомлари мавжуд ёки йўқлиги каби омилларни ҳисобга олиш даркор. Ж.А. Ризаев ва ҳаммуал. (2016) фикрига кўра умумий даволашнинг вазифалари: 1) оддий герпес вирусининг кўпайишини тўхтатиш (организмнинг вирусдан тўлиқ ҳалос қилишнинг ҳозирча имкони йўқ); 2) интоксикация аломатларини камайтириш; 3) алмашинув жараёнларини нормаллаштириш. Касаллик ўртача оғир ва айниқса, оғир кечганида умумий даволашни шифокор педиатр ва стоматолог билан олиб бориш мақсадга мувофиқ. Маҳаллий даволаш вазифалари: 1) оғиз бўшлиғидаги оғриқ аломатларини йўқотиш ёки енгиллаштириш; 2) шикастланиш элементларининг такроран тошишининг олдини олиш; 3) патоген ассоциацияланган микрофлорага таъсир кўрсатиш; 4) шикастланиш элементлари эпителизациясини тезлаштириш.

ЎТС фонида зотилжам билан оғриган беморларни даволашда аксарият шифокорлар кўпинча қийинчиликларга дуч келишади – анъанавий усул ва воситалар етарли самара бермайди ва асосан беморларга қисқа муддатли енгиллик беради холос [10].

Адабиётлардаги маълумотларга кўра, ҳозирги кунда зотилжам билан оғриган беморларни даволашда муайян ютуқларга эришилган. Кундалик клиник амалиётда ШТЗ ни муаммоли ёки “оғир” даволаш ҳолатларини аниқ табақалаштириш лозим. Бу клиник аҳамиятга эга ва терапевтик стратегия ҳамда амалиётни белгилаб беради. Ўтказилаётган микробга қарши кимё терапияси таъсир кўрсатмаётган ҳамда секин ривожланадиган ва ривожланмайдиган зотилжамга ажратиш мақсадга мувофиқ [Ибатова Ш.М. ва ҳаммуал. 2018; Lin C.et.al. 2021]. Бундай ажратиш жуда муҳим, зеро даволаш усуллари таъсир қилмаётган зотилжам ҳолатидаги клиник вазият антибактериал терапияни модификациялашни талаб этади, йўлдош касалликлар, узоқ давом этган ШТЗ аксарият ҳолатларда микробларга қарши терапия ўтказишга мойил эмас, ва бунда зарур ташхислаш тестларини ўтказиш учун асос бўлади [23]. Қатор муаллифлар ушбу беморларни даволашда иммуномодуляторларни қўллашнинг самарасиз эканлигини таъкидлаган.

Зотилжам билан касалланган беморларни даволашга янги, патогенетик асосланган ёндашувларни излаш давом этмоқда.

Бирқанча муаллифларнинг фикрига кўра, зотилжамни даволашда асосий негиз антибиотиклар ҳисобланади. Ҳозирги вақтда цефалоспиринлардан муваффақиятли фойдаланилмоқда [2; 19; 77]. ЎГС да 68% ҳолатларда ошқозон-ичак йўлларида қайт қилиш, кекириш, ичак дисбиози ва бошқалар каби диспептик ўзгаришлар кузатилди. Бундай ҳолатларда цефалоспорин каторидаги антибиотиклар беморнинг ҳолатини оғирлаштиради [3; 19; 67].

Сўнгги йилларда ошқозон-ичак йўли микрофлорасининг ҳолати микробиолог, иммунолог, педиатр шифокорларнинг эътиборини жалб қилмоқдаки, бу организмдаги баъзи жараёнларни ўрганишда акс этмоқда. Бу микроорганизм ва макроорганизмнинг турли тизимлар ва умуман организм фаолиятига динамик ўзаро таъсири билан изоҳланади [61]. Хусусан, ичакнинг микробли флораси морфоген ва иммуноген таъсир кўрсатади, макроорганизм алмашинув жараёнларини белгилайди, озуқавий моддаларни утилизациялайди ва овқат ҳазм қилувчи суюқликлар ажратадиган биологик фаол бирикмаларни фаоллаштиради, витамин ва ферментларни синтезлайди.

Антибактериал воситаларнинг бутун арсеналидан педиатрия амалиётида юқори самарадорлиги, заҳарлилик даражаси пастлиги туфайли цефалоспоринлар гуруҳи кенг қўлланилади [3; 49; 68; 83;]. Аммо, сўнгги йилларда ЎГС билан касалланган болаларда ичакларнинг дисбиотик ҳолати, овқат ҳазм қилиш-сўрилиш функциясининг бузилиши каби ҳолатлар эрта ёшдаги болалар бронхларининг альвеоляр тизимдаги яллиғланишларнинг оғирлигини ифодалайди. ЎГС фонида кечаётган зотилжамни комплекс даволашда антибиотиклардан эҳтиёткорлик билан фойдаланиш лозим [62].

Макролитлар орасида эритромицин анча машҳур, аммо афсуски қатор салбий хусусиятларга эга бўлиб, бу кейинги йилларда уни чекланган равишда қўлланилишининг асосий сабабларидандир. Булар ушбу дори воситаси кунига 4 марта қабул қилиш зарурияти, ножўя таъсирларнинг кўплиги, беморларнинг

дорини кўтара олиш даражасининг пастлиги (25-30% гача), антибактериал таъсир кўрсатиш кўламининг нисбатан торлигидир [81].

Дисбиоз беморларнинг махсус клиникаларда даволаниш муддатларининг чўзилиши, асоратлари ривожланиши ҳисобига бемор ҳолатининг оғирлашиши ва кўп ҳолларда ўлимга олиб келишининг сабаби ҳисобланади.

Дисбиоз фонида зотилжам билан оғриган беморларни даволашда аксарият шифокорлар кўпинча қийинчиликларга дуч келишади – анъанавий усул етарли самара бермайди ва асосан беморларга қисқа муддатли енгиллик беради холос.

Пробиотик Бифолак-Нео нинг фойдали хоссалари унинг таркибидаги тирик бифидобактериялар ва лактобактерияларни белгилайдики, улар кенг кўламли патоген ва шартли патоген микроорганизмларга қарши антогонистик фаолликка эга. Препаратдаги бифидо-лактобактерияларнинг юқори миқдорий даражаси ичаклардаги микрофлорани нормаллаштириш ва шу орқали ошқозон-ичак йўли фаолиятини яхшилаш, овқат ҳазм қилиш органини, модда алмашинув жараёнларини яхшилашга ёрдам беради. Пробиотик Бифолак-Нео таркибига кирувчи бифидо- ва лактобактериялар, яллиғланишга қарши комплекс таъсирга эга, озик-овқат ва дори воситалари, антибиотикларнинг ножўя таъсирини жиловлайди, вирусга қарши ҳимояда белгиловчи омил бўлган ўз интерферонини ишлаб чиқарилишини рағбатлантиради, организмнинг иммун тизимини тиклайди, ўзи ҳам анчагина зарарсиз, аммо кучли таъсир кўрсатувчи антибиотикларга қарши моддаларни ишлаб чиқаради, ҳар қандай тиббий препаратлар билан бемалол мувофиқлаша олади [61].

Баъзи маълумотларга кўра, ШТЗ га чалинган, шифохонага жойлаштирилган, даволаш таъсир кўрсатмаган беморларда умумий ўлим ҳолатлари 49% га боради, даволаш бошланғич даврда самарасиз бўлганда эса ўлим ҳолатлари 27% ни ташкил этади. Антибактериал даволашнинг бошланғич даврида антибактериал терапиянинг самарасизлигидаги яна бир

муаммо бу даволашнинг иқтисодий таркибий қисми анчагина ортишидир. Даволашнинг самарасизлиги хавфининг муҳим омилларидан бири- бу замонавий клиник тавсияларга мувофиқ бўлмаган антимикроб препаратлардан фойдаланишдир [19; 21; 76].

Пулмонологияда дори воситаларини қўллашнинг ингаляцион йўли муҳим ўрин тутди, чунки дори бевосита шикастланган аъзога етказилади. Турли етказиш воситалари кенг қўлланилиб, уларнинг тавсифлари препаратларнинг фармокинетик хоссаларига таъсир кўрсатади. Ингаляцион даволашнинг анъанавий усуллари ҳам ўз аҳамиятини йўқотмади, жумладан, небулайзер даволаш мавжуд бўлиб, у компакт ингаляторларини қўллашдагига нисбатан муайян афзалликларга эга. “Небулайзер” лотинча “nebula” – туман, булутча маъносини билдиради. У илк бор 1872-йилда қўлланилган. Унда майда томчи суюқлик ингаляцияси учун дори аэрозолидир. Замонавий небулайзерлар ҳам сиқилган ҳаво ёки ультратовуш тўлқинлари таъсирида (компрессион небулайзер) суюқлик воситасини аэрозолга айлантиради [9].

Небулайзер билан даволаш бронхиал астма зўрайишида шошилиш даволаш воситаси сифатида, ўпканинг сурункали обструктив касалликларида бронхларни кенгайтирувчи ва балғам кўчирувчи воситалардан узоқ вақт фойдаланишда, кичик ёшдаги болалар (3-5 ёш) ва қувватсизланган беморларда бронхиал астмани режали даволашда; муковисцидоз, бронхоэктатик касалликларда альвеолаларга дори препаратлари юбориш керак бўлганда қўлланилади. Небулайзер – дозаланган ингаляторлари мавжуд бўлмаган (антибиотиклар, балғам кўчирувчи препаратлар) бошқа дори воситаларини ингаляция йўли билан юборишнинг ягона йўли ҳисобланади.

Небулайзер типигаги ингаляторларни қўллаш учун кўрсатмалар: юқори нафас йўлларининг ўткир респиратор касалликлари (ринит, фарингит, ларингит, трахеит) ва уларнинг асоратлари; зотилжам; ўпканинг сурункали обструктив касалликлари; сурункали бронхит; ўпка ва бронхлар сили; нафас олиш органларининг операциядан кейинги асоратлари профилактикаси; муковисцидоз; эмфизема; бронхоэктатик касалликлар. Бунда небулайзерлар

учун бронхолитиклар, ингаляцион кортикостероидлар, муколитиклар, антибиотиклар, антисептиклар, иммуномодуляторлар, физиологик аралашмалар, гипертоник натрий хлоридидан гипертоник аралашмалар (фақат индукцияланган балғам олиш учун) қўлланилади.

Сўнгги пайтда адабий манбаларда яллиғланишларда таъсир қилувчи моддаси декаметоксин ҳисобланган декасан антисептигини 0,02% концентрацияда маҳаллий санація учун қўллаш мумкинлиги ҳақидаги маълумотлар пайдо бўлди. Декаметоксин (декасан) юзалар учун фаол модда ҳисобланади. Унинг инсон тўқималари билан ўзаро таъсирга киришмаслиги препаратнинг ноёб хусусиятларидан ҳисобланади. Ана шу хусусияти туфайли у шиллиқ пардалар юзасида сўрилмайди, шунинг учун шиллиқ пардаларнинг ножўя таъсир остида шикастланиши юз бермайди, демакки, маҳаллий ножўя таъсирлар ҳам кузатилмайди [9]. Экспериментал тадқиқотларнинг кўрсатишича, ушбу антисептик грам-мусбат, грам-манфий ва анаэроб микрофлорага нисбатан кучли бактерицид таъсирга эга. Шунингдек, унинг фунгицид, вирусцид ва спороцид таъсири қайд этилган [27]. Клиник амалиётда декасаннинг яллиғланишга қарши самараси аниқланганки, унинг механизми серотонин маҳсулотининг хужайралар томонидан заифлаштирилиши ва экссудациянинг камайиши билан изоҳланади [28]. Яна препаратнинг десенсибиляцияловчи ва спазмолитик таъсири ҳам аниқланган. Декаметоксиннинг ижобий хоссаси унинг микроорганизмларнинг антибиотикларга нисбатан таъсирчанлигини ошириш қобилиятидир. Декаметоксиннинг суббактериостатик дозаларида канамицин, эритромицин, гентамицин, пенициллин, тетрациклин кабиларнинг таъсири кучаяди [27]. Декаметоксин йирингли яраларда, чипқон, юмшоқ тўқималар флегмонасида [28], ўпканинг сурункали обструктив касаллигида инфекцияли зўрайиш кузатилган беморларни комплекс даволашда самарали қўлланилади. Адабиётлардаги маълумотларда зотилжам билан касалланган беморларни даволашда декасаннинг самарали ингаляцион қўлланилгани тўғрисидаги маълумотлар бор [9; 46]. Ҳозирги вақтда дори воситалари ингалятор орқали

бериш нафақат нафас олиш органларининг обструктив касалликларини даволашда асосий ўринлардан бирини эгаллайди. Бундай усулда антисептик аэрозол кўринишида бевосита мўлжалланган органга тушади, бунинг оқибатида минимал қисқа муддатда максимал даволаш самарасига эришилади.

Ҳозирги кунда дори воситаларини етказишда афзал усул ингаляцион терапия ҳисобланади, бу усул болалар ва катталарда нафақат ўткир, балки сурункали, такрорланувчи респиратор касалликларни даволашда кенг қўлланилади. Кейинги бир неча йил ичида ингаляцион тизимлар жуда ривожланди. Илмий тадқиқотлар дори воситаси молекуласи ва аэрозолни генерациялаб, етказувчи аппаратнинг ўзаро ҳаракатига эътибор қаратади. Ингаляцион даволашнинг самарадорлиги кўп жиҳатдан нафақат дори воситаси, унинг таъсир этувчи моддаси, тайинланган дозасига, балки ингаляция аппаратининг параметрларига ҳам боғлиқ. Педиатрияда аксарият касалликларни даволашда ингаляция асбоблари қўлланилади, улар дори аралашмасини сифатли тайёрлаш ва сепиш имконини беради. Бундай терапиянинг афзалликлари шундаки, дори препаратининг таъсири тезда сезилади, препарат дозасини нафас олиш йўлларида бевосита катта концентрациялари яратиш ҳисобига камайтириш, тизимли ножўя таъсирлар хавфини камайтириш имкони туғилади, жигар метоболизми фаоллигига боғлиқлик бўлмайди.

Бугун педиатрия амалиётида небулайзер билан аксарият респиратор касалликларни даволашда қўлланилмоқда, дори шакллари ва комбинацияларининг ранг-баранглиги (ингаляциялар учун мўлжалланган барча стандарт аралашмалардан фойдаланиш мумкин) эса (≥ 2 дори воситалари бир вақтда қўллаш имконияти) даволаш самарадорлигини оширади [27].

Дори воситаларини юборишнинг афзал усули сифатида ингаляцион даволаш ҳозирги вақтда педиатрия амалиётида респиратор йўлларининг обструктив бронхит, бронхиал астма (БА), қайталанувчи круп (яллиғланиш шакли), муковисцидоз ва шу каби аксарият ўткир ва сурункали, қайталанувчи касалликларини даволашда фойдааланилади. Ингаляция асбоб-

ускуналарининг кенг қўлланилиши дори воситаларини бевосита мўлжалланган органга етказилиши, ўпкада дорининг юқори концентрацияларини яратишда умумий дозанинг камайтирилиши, тизимли ножўя таъсирлар хавфининг пасайиши, жигар метаболизми фаоллигида бўлиши мумкин бўлган ёшга доир ва индивидуал тафовутларнинг даволаш самарадорлигига таъсир қилмаслиги билан боғлиқ бўлган афзалликлари ифодаланади [28].

Аэрозол – икки фазага тизим бўлиб, газда муаллақ бўлган қаттиқ ва ёки суюқ зарралардан иборат, газ сифатида кўпинча ҳаво бўлади. Аэрозолнинг зарралари диаметри бўйича анча фарқ қилиши мумкин (0,001 дан 100 мкм гача). Зарраларнинг ўлчами аэрозолнинг бронхлар ва ўпка тизими билан ўзаро таъсирини белгиловчи муҳим омилдир. Йирик зарралар (>10мкм) бурун, бурун-халқум, оғиз бўшлиғи, ҳиқилдоқдаги табиий анатомик тўсиқлар билан тўқнашиш ҳисобига ҳаво оқимидан чиқарилади, майда зарралар (0,1 дан 0,5 мкм гача) эса нафас чиқарганда бирга чиқиб кетади. Ингаляцион даволаш учун зарраларнинг оптимал ўлчами 0,5 дан 7,5 мкм гача бўлиб, бунда 2 дан 5 мкм гача ўлчам бронхиал устунда чўкиши учун афзалроқ ҳисобланади. Шунингдек, ингаляцион асбоб самарадорлигининг асосий параметрларидан бири – бу ўпка депозицияси ҳисобланади, яъни ўпкага кирган препарат дозасининг (ингаляторда кўрсатилган) номинал бир марталик дозага нисбатининг кўрсаткичи. Препаратларни етказиш учун ингаляцияларда турли асбоблар қўлланилади. Аксарият болалар ва катталарда ингаляторлардан фойдаланиш бўйича қийинчиликлар юзага келади. Тўғри бажарилмаган ингаляция дори моддасининг нафас олиш йўлларида нотўғри тақсимланиши, даволаш ҳажмининг асоссиз ортиши, ножўя таъсирлар сонининг ва даволашда умумий баҳосининг ортишига олиб келади [27]. Дори воситасини етказишнинг замонавий самарали усулларига небулайзер-ингаляторни киритиш мумкин, у препаратни зарралар ўлчами 2-5 мкм (нафас йўлларида киритиш учун мақбул) бўлган нам аэрозол кўринишида пуркайди [28].

Нафас қисиши ҳисобига мувофиқ ингаляцион хатти-ҳаракатларни бажара олмайдиган болаларда (бу, табиийки, ёшидан қатъий назар, болаларнинг дозаланган аэрозолли ингаляторлардан фойдаланишини қийинлаштиради, бироқ у эрта ёшдаги болаларда қўлланилиши энг самарали) небулайзердан фойдаланиш тавсия этилади. Небулайзер билан даволашни стационарда ҳам, ота-оналар махсус ўргатилганда уйда ҳам қўлланилиши мумкин. Бундан ташқари, препаратни катта дозада етказиш ва анча қисқа давр мобайнида самара олиш имконияти, уй шароитида ҳам қўллаш учун оддий содда техника эканлиги небулайзер билан даволашнинг афзалликларидан ҳисобланади. Айни вақтда небулайзер даволаш кўплаб респиратор (стенозли ларинготрахеит, бронхиал обструкция синдроми, БА ва б.к. касалликлар), жумладан, юқори нафас йўллари касалликлари (аллергик ринит, ўткир синусит) ни даволашда қўлланилмоқда [27]. Ушбу мақсадларда кенг қўламли дори воситалари (ингаляция учун стандарт эритмалар) ва уларнинг комбинациялари (бир вақтнинг ўзида ≥ 2 дори препаратларидан фойдаланиш имконияти) дан фойдаланиш мумкин. Небулайзерлар дори воситасини алвеолаларга етказишнинг ягона воситасидир. Зарурият бўлганда узатиш контурига кислородни ўпкани сунъий шамоллатишини улаш мумкин [27].

Ҳаво оқимининг юқори тезлиги суюқлик оқими бўлади ва бирламчи генерацияланган аэрозол зарраларини шакллантиради. Кейинчалик бу зарралар тўсиққа (пластинка, отбойник ва б.к.) дуч келади, натижада иккиламчи аэрозол 0,5-10 мкм ўлчамдаги ультра майда зарралар пайдо бўлади (бирламчи аэрозолнинг тахминан 0,5%). Иккиламчи аэрозол кейин ингаляцияланади, бирламчи аэрозол зарраларининг катта улуши (99,5%) небулайзер камераси ички деворларига ўтиради ва яна аэрозол ҳосил қилиш жараёнига жалб этилади [28]. Компрессорли небулайзерлар бир неча турда бўлади. Аэрозолни узлуксиз узатиб турадиган вентиляцияланмайдиган небулайзерлар кенг тарқалган. Улар учун бемор нафас чиқарганда ёки нафасини тутиб турганда дори препаратининг йўқотилиши хосдир.

Бу турдаги асбоблардан фойдаланишда ингаляция вақти ортади, нафас йўлларидаги депозиция эса ёмонлашади.

Бинобарин, даволаш самарадорлигини ошириш учун кучли компрессорлар керак (> 6 л/мин). Нафас олишда фаоллашувчи небулайзерлар нафас чиқаргандан кўра нафас олганда катта миқдордаги аэрозолни ишлаб чиқаради. Нафас чиқаришда ҳаво оқимининг қўшимча кўпайиши юз бермайди, шунинг учун аэрозолнинг чиқиши муайян доимий даражада сақланиб туради. Нафас олишда фаоллашувчи небулайзерларнинг камчилигига уларнинг беморнинг инспиратор оқимида боғлиқлиги ва қайишқоқ эритмалардан фойдаланганда аэрозол ишлаб чиқаришнинг секинлашувини киритиш мумкин. Нафас билан синхронланадиган небулайзерлар фақат нафас олиш вақтида аэрозол ишлаб чиқаради. Нафас чиқаришда препарат йўқотилишининг камайиши дозиметрик небулайзернинг асосий ютуғи ҳисобланади.

Қимматбаҳо препаратлар билан ингаляция қилишда дозиметрик небулайзерлар қатъий афзалликларга эга, чунки улардан фойдаланганда дорининг йўқотилиш даражаси энг кам кўрсаткичга тушади. Бундай тизимларнинг камчилиги уларнинг ингаляция вақти анча узоқлиги ва нархининг баланлигидадир [28]. Ультратовушли небулайзер пьезоэлектр кристаллни тебранириш орқали аэрозол ишлаб чиқаради, натижада ультратовушли тўлқинлар суяқлик устида гетеродисперсли бирламчи аэрозол ишлаб чиқаради.

Йирикроқ зарралар ажралгандан кейин бемор найча орқали фақат нафас билан ўтадиган зарраларни тортади. Аэрозол зарраларининг парчаланиши пьезоэлектр кристалл тебранишлари частотасини ошириш орқали амалга оширилади. Ультратовушли небулайзерларнинг камчилиги небулизация вақтида ингаляцияланувчи эритма қиздирилганда дори препаратининг хоссалари ўзгариши ёки бузилиши эҳтимоли, шунингдек, аэрозолни суспензия ва қайишқоқ эритмалардан тайёрлашнинг бесамарлиги, дори қолдиғи катта ҳажмли бўлиши кабилардир [28].

Ҳозирги вақтда шубҳасиз маълумки, фундаментал ва клиник иммунологияда замонавий ютуқлардан фойдаланмасдан юқумли-яллиғланиш касалликларини даволаш муаммоларини ҳал қилишнинг деярли имкони йўқ, айниқса гап вирусли-бактериологик этиологияли инфекцияларнинг сурункали, персистенцияланувчи шаклларида (аниқса, дорига чидамли кўзгатувчилар мавжудлиги билан мураккаблашган бўлса) ва йўлдош соматик касалликларда бунинг иложи йўқ [18].

Муҳим жиҳат - юз бериши мумкин бўлган иммунологик бузилишларни аниқлаш ва келгусида уларни тузатиш (антибактериал терапия тактикасини қайта кўриб чиқиш билан бирга) дан иборат. Тўғри тайинланганда иммуномодуляторлар даволашнинг самарадорлигини орттириш имконини беради (айниқса, ўтказилаётган даволаш муолажалари таъсир кўрсатмаганда). Иммуномодуляторлар гуруҳи препаратларида риоя қилиниши керак бўлган фойдаланиш бўйича муайян кўрсатмалар бор. Уларга қуйидагилар киради: этиотроп терапия самарадорлигини ошириш ва хавф гуруҳидаги шахсларда юқумли касалликлар асоратларининг олдини олиш, қайталанувчи сурункали юқумли яллиғланиш касалликларнинг зўрайиши частотасини камайтириш, ремиссия давомийлигини узайтириш [27; 28].

Эрта ёшдаги болаларда иммунотроп воситаларни тайинлашнинг мезонларини ишлаб чиқиш қатъий равишда муҳим вазифа ҳисобланади. Болаларда иммун модуляцияловчи терапия ундан фойдаланишдаги индивидуал танлов ва изчилликка асосланиши керак, бир мақсадга йўналган, аммо турли таъсир механизмларига эга бўлган усуллар ва препаратларни қўллаш мақбул йўл ҳисобланади. Иммун танқислик аниқлангани ҳали иммуномодуляторлар тайинлаш учун асос бўла олмайди [37]. Иммунотерапияни бошлашдан олдин иммун-статусини ўрганиш керак, яъни иммунитетнинг қайси занжиридаги бузилиш касаллик ва унинг асоратларини келтириб чиқарганлигини объектив равишда аниқлаш лозим. Иммунологик тизимнинг у ёки бу занжирларига танлаб таъсир қилувчи воситалар кўп эмас, аммо биламизки, уларнинг баъзилари Т ва В лимфоцитларга, *in vitro*

макрофагларга, ёки ҳайвонларда тажриба ўтказганда тўғридан-тўғри таъсир кўрсатади. Аммо бу беморлардаги терапевтик самара бошқача эмас, айнан шундай таъсир билан шартланади, дегани эмас. Ўрганиладиган адабиётларда биз эрта ёшдаги болаларда бронхлар ва ўпка касалликларида иммунокоррекция учун турли препаратларнинг самарадорлиги ҳақидаги маълумотларни учратдик.

Касалликларни даволаш ва олдини олишда фойдаланиладиган самарали иммунокорректор воситалардан азоксимера бромид, полиоксидоний препарати ва бошқаларни кўрсатиш мумкин [77]. Юзага келган иқлим шароитларида нафас олиш тизими ЎГС фонида вирусларнинг кучли ҳужуми остида қолди.

Иммунитет функцияларининг имкониятларини аниқлаш ва иммунотерапияни тўғри тайинлаш учун болаларда туғма ва адаптив иммунитет механизмларининг етуклик даражасини билиш зарур. Бир ёшгача бўлган болаларда иммун тизими рецепторларнинг Т- ва В-лимфоцитларда етук эмаслиги, JgA ва JgG антитаналарнинг даражаси пастлигини ёдда тутмоқ лозим, антитаначалардан асосан JgM синфга мансубларигина синтезланади. 6 ёшга етгандагина комплимент тизими, лимфоцитларнинг рецептор аппарати тизими етилади, секретор JgA ишлаб чиқарилиши ортади. Зардобдаги JgA миқдори 10-12 ёшга етгандагина катталарники билан тенглашади. Иммуномодуляторларнинг таъсири анча вақт ўтгандан кейин сезилиши мумкин ёки умуман сезилмаслиги ҳам мумкин. Бундай ҳолатларда бошқа турдаги иммунотерапия қўлланилади.

Иммуномодуляция воситаларини танлаш қатор қоидаларга риоя қилишни талаб этадики, уларнинг орасида иммунологик мониторинг ва танлаб тайинлаш энг муҳим қоидалардан саналади. Сўнгги йилларда бактериал табиатли касалликлар, хусусан, шифохонадан ташқари зотилжамни комплекс даволашда вирусга қарши ҳамда иммунотроп терапиянинг мақсадга мувофиқлигини асослаб бера оладиган олимларимизнинг илмий асарлари пайдо бўлди [21; 32].

Бу борада мамлакатда ишлаб чиқариладиган Меглюмин акридонacetат препарати тадқиқотчиларнинг эътиборини тортади, чунки у вирусга қарши, иммуномодуляция қилувчи ва яллиғланишга қарши хусусиятларга эга. Вирусли инфекцияли зотилжамнинг популяциясида тарқалганлиги ва патогенетик аҳамиятини эътиборга олган ҳолда Меглюмин акридонacetатни комплекс даволаш таркибига қўшган ҳолда қўллаш ушбу касалликнинг тузалишини тезлаштириш ва унинг прогнозларини яхшилашга кўмак беради, дейишга барча асослар бор [7; 36; 47; 64].

Бронх-ўпка патологияни даволашда меглюмин акридонacetат препаратлари тавсия қилинади. Меглюмин акридонacetат интерфероннинг кам молекулали индуктори ҳисобланиб, бу ҳолат унинг кенг қўллади биологик фаоллигини белгилайди (вирусга қарши иммуномодуляцияловчи ва яллиғланишга қарши ҳамда б.). Асосий мушак тўқималари Т- ва В-лимфоцитлар ҳисобланади, улар альфа, бета- ва гамма-интерферонларнинг маҳсулотини лейкоцитлар, макрофаглар, эпителий ҳужайралари, шунингдек, қораталоқ, жигар, ўпка ва мия тўқималари билан рағбатлантиради (60-80 бир/мл ва ундан юқори). Цитоплазма ва ядро структурасига сингиб киради, интерферонларнинг синтезини фаоллаштиради, ва токсинлари камлиги, мутаген, тератоген, эмбриотоксик ва канцероген таъсирлардан холи эканлиги билан ажралиб туради. Меглюмин акридонacetат касалликларнинг сурункали шаклга ўтиб кетишига тўсқинлик қилади [64].

Меглюмин акридонacetат қабул қилингандан кейин интерфероннинг асосий ҳужайралари – бу макрофаглар, Т- ва В-лимфоцитлар ҳисобланади. Инфекциянинг турига боғлиқ равишда иммунитетнинг у ёки бу занжири фаоллашади. Препарат таркибида лимфоид элементлар бўлган органлар ва тўқималардаги (қораталоқ, жигар, ўпка) интерфероннинг юқори титрларини индукциялайди, иликнинг илдиз тўқималарини фаоллаштиради, шу орқали гранулоцитлар пайдо бўлишини рағбатлантиради. Меглюмин акридонacetат Т-лимфоцитлар ва табиий киллер-ҳужайраларни фаоллаштиради, Т-хелпер ва

Т-супрессорларнинг субпопуляциялари орасидаги мувозанатни меъёрга келтиради. Гематоэнцефалит тўсиқни енгади [64].

Меглюмин акридонацетат каналар юқтирадиган энцефалит, грипп, гепатит, герпес вируслари, цитомегаловирус, инсон иммун танқислиги вируси, папиллома вируси ва бошқа турдаги вирусларга нисбатан самарали ҳисобланади [64].

Препаратнинг ўткир ва сурункали бактериал инфекцияларни (нейроинфекциялар, хламидиозлар, бронхит, зотилжам, операциядан кейинги асоратлар, яралар) даволашда иммунотерапия компоненти сифатида юқори самараси аниқланган [7].

Шу тарзда, вирус инфекция фонида, шу жумладан, ЎГС фонида шифохонадан ташқари зотилжам замонавий клиник амалиётда муҳим рол ўйнайди. Антибактериал препаратларнинг янги авлодларини яратишда эришилаётган ютуқларга қарамай, шифокорларнинг маҳорати узлуксиз ошириб борилиши лозим.

Бу фикрларнинг барчаси ўткир герпетик стоматит фонидаги шифохонадан ташқари зотилжам бўйича кўп қиррали муаммонинг нақадар мураккаблигини акс эттиради ва ушбу касалликни ташхислаш, даволаш ва олдини олиш йўллариини излаш ва такомиллаштириш заруриятини белгилайди. Кўрсатилаётган вазият мазкур тадқиқотни амалга оширишнинг мақсадга мувофиқлиги ва долзарблигини кўрсатади, шакллантирилган мақсад ва вазифаларнинг илмий-амалий аҳамиятини таъкидлайди.

ХУЛОСА

Шундай қилиб, олинган натижалар шуни кўрсатадики, анъанавий даволанаётган ЎГС билан касалланган болалар гуруҳида статистик ишончлилиқ аниқланмаган, ва комбинацияланган иммунитетни коррекцияловчи даволанаётган гуруҳда ишончлилиқ аниқланган бўлсада, ўтказилган даволашдан сўнг IL-10 нинг ўсиши гуморал бўғин фаоллигининг ошишини, TNF- α ривожланишини чекланишини, яллиғланишга қарши реакциялари шаклланишининг қисқариши, хронизация жараёнини кўрсатади,

шунингдек, ЎГС нинг бола организмига таъсирини зарарсизлантириш қобилиятини оширади.

Олинган натижалар шуни кўрсатадики, 30 кун давом этган даволашдан сўнг, барча гуруҳларнинг кўрсаткичлари зотилжам фониди меъёрий қийматлардан юқори бўлишига қарамай, улар ижобий динамикага эга эди. Даволаш бошланганидан кейин болаларда ҳам маҳаллий, ҳам тизимли иммунитет ҳолатини ўрганиш ушбу касалликнинг характерли динамикасини аниқлашга имкон берди. ОБС ва периферик қон зардобиди аниқланган цитокин динамикасининг аниқланган хусусиятлари герпетик стоматитни комплекс даволаш схемасига меглюмин акридонидетат препаратини киритишни патогенетик жиҳатдан асосли деб ҳисоблаш имконини беради.

Шундай қилиб, олинган натижалар ушбу гуруҳга мансуб беморларда касалликни прогнозлаш ва бемор болалар ҳаёт сифатини яхшилаш учун ЎГС фониди шифохонадан ташқари зотилжам билан касалланган беморларда қон зардобидидаги IL-10 ва TNF- α даражасини таъминлаш учун меглюмин акридонидетат, бифолак-нео ва небулайзер (декаметоксин) препаратларини буюриш ҳамда, назорат қилиш зарурлигини кўрсатади.

II БОБ. ТАДҚИҚОТНИНГ МАТЕРИАЛ ВА УСУЛЛАРИ

2.1. КУЗАТИЛГАН БОЛАЛАРНИНГ УМУМИЙ ТАВСИФИ

Мазкур тадқиқот Андижон вилоят болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази болалар бўлимида ётиб даволанган зотилжам билан оғриган 6 ойликдан 3 ёшгача бўлган 92 нафар болада амалга оширилган комплекс тадқиқотларнинг (клиник-лаборатория) маълумотларига асосланган.

Бемор болалар устидан кузатувлар 2021-2023 йиллар даврида Андижон шаҳридаги вилоят болалар кўп тармоқли тиббиёт марказида ўтказилди (бош шифокор Н.Т. Норматов). Иммунологик тадқиқотлар эса Ўзбекистон Республикаси ФА Иммунология ва инсон геномикаси институтида амалга оширилди (директор, академик Т.У. Арипова). Зотилжам ташхисини қўйишда МКБ-10 (2010) таснифидан фойдаланилган. Зотилжам ташхиси беморларнинг шикоятлари, анамнез маълумотлари, клиник, рентгенологик, лаборатор ва иммунологик тадқиқотлар натижалари асосида қўйилди. Преморбид фон, бошдан кечирилган ва йўлдош касалликлар, антибиотик билан даволашнинг стационар ва амбулатор шароитларда қанча марта ўтказилгани, ушбу болага ҳомиладорлик даври ва туғруқ жараёнининг кечиши каби маълумотлар ўрганилди. Асосий гуруҳга ЎГС фонида шифохонадан ташқари зотилжам билан оғриган 60 нафар бола киритилди. Назорат гуруҳига типик бактериал зотилжам билан оғриган 32 нафар бола киритилди. Текширилган болаларнинг 58 нафари ўғил, 34 нафари қиз болалар. Қўйилган вазифаларга мувофиқ, барча бемор болалар онасининг ёши, ирсий ва акушерлик анамнези, болаларнинг преморбид ҳолати ўрганилди. Шунингдек, фон ҳолати, боланинг ўтказган касалликлари, бронхлар обструкцияси, тимомегалиянинг мавжудлиги, асаб тизимидаги салбий ўзгаришларга эътибор қаратилди. Бу кўрсаткичларнинг батафсил тавсифлари ва қиёслама таҳлили 3-бобда келтирилган.

Препаратларни дозалаш ва даволаш схемалари:

ЎГС фонидаги шифохонадан ташқари зотилжамда иммунологик реактивлик маълумотлари ЎГСни комплексли даволашда вирусга қарши,

иммуномодуляцияловчи ва яллиғланишга қарши таъсирга эга бўлган препарат - меглюмин акридонацетатни киритиш учун асос ва кўрсатма бўлди. Меглюмин акридонацетат 12,5% - 2,0 мл ли ампулаларда чиқарилади.

Кунига 6-10 мг/кг вазнга мушак орасига схема бўйича юборилди.

Биопрепарат Бифолак–Нео бир кунда бир марта 1 пакетчадан (1,5 г) овқатланишдан 30 дақиқа олдин қабул қилиш тайинланди.

Небулайзер даволашни декаметоксин эритмаси билан амалга оширилди. Небулайзер даволашда декаметоксин 0,02% ли эритмаси 2-4 мл дан кунига 1-2 марта 6-10 кун давомида назал катетер ёки маска орқали амалга оширилди.

2.2. ТАДҚИҚОТНИНГ МАХСУС ЛАБОРАТОРИЯ УСУЛЛАРИ

2.2.1. ЎТКИР ГЕРПЕТИК СТОМАТИТНИ ТАШХИСЛАШ

Ўткир герпетик стоматит ташхиси маълумотлар йиғиндиси-анамнездаги маълумотлар: -мурожаат қилинган кунда касалликнинг клиник манзараси;- *ex juvenibus* (жумладан, алоҳида герпесга қарши даволаш мобайнида) олинган клиник маълумотлар асосида қўйилади. Ташхис қўйишда инфекция тури (герпесли), унинг характери (ўткир ёки сурункали), клиник кечишининг шакли/оғирлик даражаси (енгил, ўртача оғир, оғир), касалликнинг босқичи кўрсатилади.

Ўткир герпетик стоматит (ЎГС) — бу герпес симплекс вирусининг (асосан HSV-1) илк инфицирланишидан кейин ривожланадиган оғиз бўшлиғининг яллиғланиш билан намоён бўладиган вирусли инфекциясидир. Ушбу касаллик, айниқса, эрта ёшдаги болалар орасида кенг тарқалган бўлиб, унинг ташхиси бир нечта клиник ва лаборатор белгилари асосида қўйилади.

ЎГС ташхисида асосий ўринни клиник белгилари эгаллайди:

а. Умумий интоксикация белгилари: юқори ҳарорат (38–40°С гача), ҳолсизлик, камқонлик, иштаҳанинг йўқолиши, уйқусизлик.

б. Оғиз бўшлиғидаги ўзгаришлар: оғиз шиллиқ қаватида қизариш, шишиш, оғриқ, сувчақчалар (везикулалар) ва эрозиялар ҳосил бўлиши.

с. Лимфа тугунларининг катталашиши: айниқса, бўйин ва соҳилимфа тугунлари катталашган ва оғриқли бўлади.

д. Соғлиқ умумий ҳолатининг ёмонлашиши: баланд ҳарорат узок сақланиши, оғиз бўшлиғидаги оғриқ туфайли овқатланишда қийинлашув.

Клиник тасвирда везикулёз ва эрозив жараёнлар ЎГС га хос патогномоник белги сифатида қаралади. Айнан ушбу ўзгаришлар вирусли стоматитнинг бошқа турларидан фарқлашга ёрдам беради.

Клиник ташхисни аниқлаш ва инфекция агентларини тасдиқлаш мақсадида қўшимча лаборатор таҳлиллар ўтказилади: Вирусологик таҳлиллар: оғиз бўшлиғидан олинган шиллиқ намуналарида вирусни ПЦР (полимераз занжир реакцияси) усули орқали аниқлаш. Иммунологик тестлар: қонда вирусга қарши антителоларни (IgM ва IgG) аниқлаш орқали инфекциянинг даврини баҳолаш. Клиник қон таҳлили: лейкоцитоз, лимфоцитоз, нейтропения ва ЭТТ (эритроцит тахлит тезлиги)нинг ошиши кузатилиши мумкин.

ЎГС ташхисида бошқа инфекцион ва яллиғланишли оғиз касалликлари билан фарқлаш муҳим: афтоз стоматит, энтеровирус стоматити (Кул-қўл-оғиз синдроми), кандидоз стоматити, бактериал гингивостоматитлар.

ЎГС ташхиси қуйидаги мезонлар асосида қўйилади: юқори ҳарорат ва интоксикация аломатлари мавжудлиги, оғиз бўшлиғида везикулёз ва эрозив ўзгаришлар мавжудлиги, лаборатор таҳлилларда HSV инфекцияси белгилари аниқланиши. Тошишда юқори аниқликка эга бўлган ПЦР усули ва иммунологик тестлар алоҳида аҳамият касб этади. Бу усуллар орқали герпетик стоматитни эрта босқичда аниқлаш ва мақсадли даволашни бошлаш имкони пайдо бўлади.

Ноаниқ клиник ҳолатларда лаборатория тадқиқотлари олиб борилди. Лаборатория ташхиси: унда бир нечта турдаги усуллардан фойдаланилади. Лаборатория тадқиқоти натижаларини танлаш ва интерпретация қилишда биз лаборатория усулларининг таъсирчанлиги ва ўзига хослигини ўргандик. Ҳозирги вақтда герпетик инфекцияни ташхислаш учун вирусологик тадқиқот, полимераз занжирли реакция (ПЦР), генли зондлаш усули,

иммунофлюоресценция реакцияси (ИФР, ИФ), иммунфермент таҳлил (ИФА, ТФИФА, ёки ELISA), радиоиммун таҳлил (РИА), иммуноблоттинг (ИБ) каби усуллардан фойдаланилади.

Биз герпесли инфекциянинг экспресс-ташхисини муваффақиятли амалга ошириш учун аввал бир нечта шикастланиш зонасидан олинган материални турли усуллар орқали бир вақтнинг ўзида ўрганишни режалаштиргандик.

2.2.2. ТАДҚИҚОТНИНГ ИММУНОЛОГИК УСУЛЛАРИ

Иммунологик тадқиқотлар Ўзбекистон Республикаси Фанлар академиясининг Иммунология ва инсон геномикаси институтида бажарилган.

Билакдаги вена томиридан олинган қон (3 мл) 25 МКл гепарин солинган пробиркага йиғилди. Гепаринланган қондан лимфоцитларни ажратиш ва субпопуляцион таркибни белгилаш учун фойдаланилди, хужайра ва гуморал иммунитетни LT (ТОО «Сорбент», Москва, Россия) сериясидаги моноклинал антитаначалардан фойдаланган ҳолда CD₃, CD₄, CD₈, CD₁₆, CD₂₀ ларни табақалаштириш (дифференциялаш) кластерлари тўқималарининг юзасида аниқланди.

Интерлейкин – 1 β (IL-1 β), интерлейкин – 4 (IL-4), ўсимта некрози омили (ЎНОα, TNFα) (IL-4 мисолида). Инсон интерлейкини – 4 ни қаттиқ фазали иммуноферментли таҳлил усули билан тадқиқ этилаётган намуналарда аниқланди (қон зардобини).

«ИФА – 4 IL» тўплами ишлаш принципи қаттиқ фазали иммуноферментли таҳлилнинг “сэндвич” вариантыга асосланган. Бу вариантни амалга ошириш учун IL-4 га нисбатан турли тўйимлилиқ хусусиятига эга иккита моноклинал антитаначадан фойдаланилди. Уларнинг бири қаттиқ фазада иммобилизация қилинган (чуқурчаларнинг ички юзаси), иккинчиси эса пероксидаза билан конъюкцияланган. Таҳлил давомида

комбинацияланган ва ўрганилаётган намуналардаги IL-4 чуқурчаларнинг ички юзасига иммобилизация қилинган антитаначалар билан боғланади.

Аралашган конъюгат миқдори ўрганилаётган намунадаги IL-4 миқдorigа тўғри пропорционал. Субстрат аралашма билан инкубация даврида чуқурчалардаги эритма бўялади. Бўялиш даражаси белгиланган аралашган антитаначалар миқдorigа тўғри пропорционал. Чуқурчалардаги эритманинг қаттиқ зичлиги ўзгаргандан кейин аниқланаётган намуналардаги IL-4 концентрацияси калибрлаш эгри чизиги асосида ҳисобланади.

Цитокинларни аниқлаш учун тест-тизимнинг ишлаш принципи ерқаламбир пероксидазасидан индикаторли фермент сифатида фойдаланиб, қаттиқ фазада иммуноферментли таҳлилнинг “сэндвич” усулига асосланган (Санкт-Петербург, Давлат илмий тадқиқот институти, “Цитокин” ишлаб чиқариш корхонасида ишлаб чиқилган). Ишнинг асосий босқичлари тугагач, инкубация тугатишга 10-15 минут қолганда хромоген аралашма субстрати тайёрланади. Кейин ҳар бир плацента ячейкасига 300 МКл ювиш аралашмаси солиниб 3 марта ва 3-5 марта дистилланган сув билан ювилиб, раковина устида сув яхшилаб силкитиб ташланади. Барча чуқурчаларга 200 МКл субстракт-хромоген эритма аралашмаси солинади. Қоронғуликда хона ҳароратида 20 дақиқа давомида инкубацияланади. Сульфат кислота №1 нинг 50 МКл аралашмаси қўшиб, реакция тўхтатилади. Бириктирилган пероксидаза фаоллигини белгиловчи натижаларини ҳисоблашни 492 НМ тўлқин узунлиги бўйлаб микроплацентадар учун автоматик фотометрдан фойдаланган ҳолда амалга оширилади ва бунда аралашмадаги цитокин миқдори аниқланмасдан чуқурчалар бўйлаб сингиш кўрсаткичини нол ҳисобида ўрнатилади.

Натижаларнинг миқдорий баҳосини калибрлаш эгри чизигини тузиш усулидан фойдаланиб ёки “Micro plate manger” тижорат компьютер дастуридан фойдаланган ҳолда амалга оширилади. Улар қаттиқ зичликнинг стандарт антиген учун концентрацияга боғлиқлигини акс эттиради ва 5-30

пг/мл усули таъсирчанлигининг тадқиқ этилаётган намуналари билан таққослаш имконини беради.

2.2.3. ТАДҚИҚОТНИНГ СТАТИСТИК УСУЛЛАРИ

Олинган маълумотларни статистик ишлаш Фишер-Стьюдент вертацион статистика усулида ўтказилди.

Олинган маълумотлар HPentium-4 компютерида EXCEL пакетида статистик функциялар кутубхонасидан фойдаланиб, арифметик (M), ўртача квадрат оғиш (б), стандарт хато (m), нисбий катталиклар (частотаси, %), зарур ҳолатларда корреляция коэффиценти (г), Стьюдент критерийси (t) хато эҳтимоли (p) билан статистик ишланди. Ўртача катталиклар тафовутлари $p > 0,05$ қийматлилик даражасида ишончли, деб қабул қилинди. Бунда клиник ва лаборатория тадқиқотлари маълумотларини статистик ишлаш бўйича мавжуд кўрсатмаларга амал қилинди.

III БОБ. ТЕКШИРИЛГАН БОЛАЛАРНИНГ КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ

Ушбу бобда текширилган бемор болаларнинг клиник ҳолати, уларда учраган асосий симптомлар, лаборатория кўрсаткичлари, шунингдек, иммун тизим фаолиятининг (хусусан, цитокинлар профили орқали) асосий кўрсаткичлари атрофлича таҳлил қилинади. Тадқиқотда олинган натижалар беморларнинг ҳолатини баҳолаш, прогноз қўйиш ва индивидуал даволаш режасини тузишда муҳим клиник ва илмий аҳамиятга эга бўлади, унинг оқибати шу 4-бобда акс эттирилади, ўтказилган даволаш усуллариининг самарадорлиги баҳоланади.

Эрта ёшдаги болаларда иммун тизим ҳали тўла шаклланмаган ва камол топиш жараёнида бўлгани сабабли, уларда турли инфекцияларга қарши барқарор иммун жавоб шаклланиши қийин кечади. Ҳар хил инфекцион агентлар, жумладан, герпес симплекс вируси (HSV-1), организмга тушганда иммун тизимнинг мураккаб ҳимоя механизмларини фаоллаштиради. Ўткир герпетик стоматит (ЎГС) — ана шундай инфекцияларнинг бири бўлиб, болалар организмидаги иммунорегулятор тизимларни жиддий синовдан ўтказди.

Бемор болаларда ЎГС ривожланиши вируснинг оғиз бўшлиғи эпителиал ҳужайраларига биринчи марта кириб бориши ва у ерда кўпайиши орқали бошланади. Шу билан бирга, вируснинг антигенларига жавоб сифатида гумораль ва ҳужайравий иммунитет тизимлари фаоллашади. Бироқ айрим ҳолларда иммун тизимнинг камолотга етиб улгурмаганлиги сабабли иммунологик жавоб етарли даражада самарали бўлмайди ва вирусли инфекция фонида бактериал флоранинг кўшилишига, яъни шифохонадан ташқари зотилжам (ШТЗ) ривожланишига шароит яратади.

ШТЗ билан асоратланган ҳолатларда организмда яллиғланиш жараёнлари янада кучаяди ва бунинг натижасида иммун тизимнинг мувозанати янада бузилади. Бу процессда яллиғланиш медиаторлари — цитокинлар алоҳида роль ўйнайди. Цитокинлар — иммун тизимининг асосий

регулятор молекулалари бўлиб, улар хужайралар ўртасидаги алоқани таъминлайди, яллиғланишни бошқаради ва инфекцияга қарши ҳимоя реакцияларини шакллантиради.

Айниқса, TNF- α ва IL-10 каби цитокинлар ушбу жараёнларда марказий ўрин эгаллайди. TNF- α яллиғланишни рағбатлантирувчи асосий цитокин бўлиб, юқори даражада бўлганда ўпка тўқималарининг шикастланишига ва гипоксияга олиб келади. Шу билан бирга, IL-10 яллиғланишни чекловчи ва иммун тизимнинг ортиқча фаоллигини тежовчи цитокин бўлиб, унинг паст даражаси яллиғланиш жараёнининг узоқ ва оғир кечишига сабаб бўлади.

Текширув остига олинган болаларда айнан шу цитокинлар мувозанатига алоҳида эътибор қаратилди. Уларда клиник картинанинг оғирлик даражаси, яллиғланиш фаоллиги ва цитокинлар даражаси ўртасида аниқ корреляцион боғлиқлик кузатилди.

Ушбу бобда биз текширилган болаларнинг:

- а. умумий клиник ҳолати,
- б. асосий клиник белгилари,
- в. қон биокимёвий кўрсаткичлари,

г. цитокинлар профили (TNF- α ва IL-10 миқдорлари) каби кўрсаткичлари атрофлича таҳлил қилиб берамиз. Олинган натижалар иммун тизимнинг ЎГС ва ШТЗ ривожланишига қандай жавоб бераётганини тўлиқ намоён этишга хизмат қилади ва бу клиник амалиётда беморларнинг ҳолатини баҳолаш, даволаш тактикасини белгилаш ва прогнозлашда муҳим илмий асос яратади.

Ўткир герпетик стоматит (ЎГС) ва унинг асорати сифатида шифохонадан ташқари зотилжам (ШТЗ) билан касалланган эрта ёшдаги болаларда иммун тизим фаолиятининг ўзига хосликлари инфекциянинг оғирлашуви ва давомийлигига катта таъсир кўрсатади. Бу беморларда яллиғланиш, иммунорегуляция, ҳимоя функциялари ва тўқима зарарини чеклаш механизмлари ўртасидаги мувозанат мураккаб ва нозик тарзда ўзгаради. Инфекцион касалликларнинг патогенезида фақатгина касалликни

кўзгатувчи агент эмас, балки организмнинг иммун жавоб тизими ҳолати ҳам муҳим аҳамиятга эга. Айниқса, герпес вируси билан юқтирилганда иммун тизимнинг гумораль ва ҳужайравий звенолари фаолият даражаси, цитокинларнинг ишлаб чиқарилиши, яллиғланишни бошқарувчи омиллар ўзаро мураккаб алоқада бўлади.

ШТЗ ривожланган болаларда юқори яллиғланиш фаоллиги, инфекцияга қарши ҳимоя тизимининг танқислиги, вирус ва бактериялар биргаликда таъсири остида иммун тизимнинг етарли даражада самарали жавоб бера олмаслиги натижасида касаллик оғир кечади.

3.1. ТЕКШИРИЛГАН БОЛАЛАРНИНГ КЛИНИК-АНАМНЕСТИК ХУСУСИЯТЛАРИ

Текширилган болаларнинг анамнези ўрганилганда асосий гуруҳдаги 28 нафар (46,7%) ва назорат гуруҳидаги 20 нафар (62,5%) бола оғир кечган ҳомиладорлик, ҳомиладорликнинг биринчи ва иккинчи давридаги токсикозлар, бола тушиш хавфи, резус-омил бўйича низоли ҳолат, АВО, инфекцион касалликлар, ЎРК, пиелонефрит ва б., баъзи аёлларда эса компенсация босқичидаги сурункали касалликлар мавжуд бўлган шароитларда туғилганлиги аниқланди.

Мазкур 28 нафар боладан биринчи ҳомиладорликдан 6 нафар бола (0,21%), иккинчи ҳомиладорликдан 10 нафар (0,36%) ва учинчи ва ундан кейинги ҳомиладорликдан 12 нафар (0,43%) бола туғилган. Олинган маълумотлар шуни кўрсатадики, учинчи ва ундан кейинги ҳомиладорликдан туғилган болалар текширилган болаларнинг умумий сонидан ҳисоблаганда анча катта фоизда (42,9%) бўлган.

Бу ҳомиладорлик частотаси ва янги туғилган чақалоқ, бир ёшгача бўлган боланинг саломатлик индекси ўртасидаги тесқари ўзаро боғлиқлик борлигини яна бир бор тасдиқлайди.

Кузатув остидаги беморлардаги преморбид фоннинг характеристикаси
3.1 – жадвалда келтирилган.

Кузатилаётган беморларнинг онасида туғруқ фаолиятини таҳлил қилишда қуйидагилар аниқланди: 30 (0,33%) нафар бола узоқ давом этган тўлғоқдан кейин, 26 (0,28%) нафар бола тез фурсатда, асоратли туғруқда ва дефект бўлган ҳолатда 12 нафар (0,13%) бола кесарча усулда туғилган.

3.1-жадвал

Кузатув остидаги беморлардаги преморбид фоннинг характеристикаси (n-92)

Йўлдош касалликлар	Таҳлил қилинаётган белгининг частотаси	
	Асосий гуруҳ	Назорат гуруҳ
Оқсил-энергия етишмовчилиги	24 (0,40%)	10 (0,31%)
Рахит	5 (0,08%)	1 (0,03%)
Камқонлик	36 (0,60%)	11 (0,34%)
Перинатал пост гипоксикэнцефалопатия	13 (0,23%)	2 (0,06%)
Атопик дерматит	8 (0,13%)	5 (0,16%)

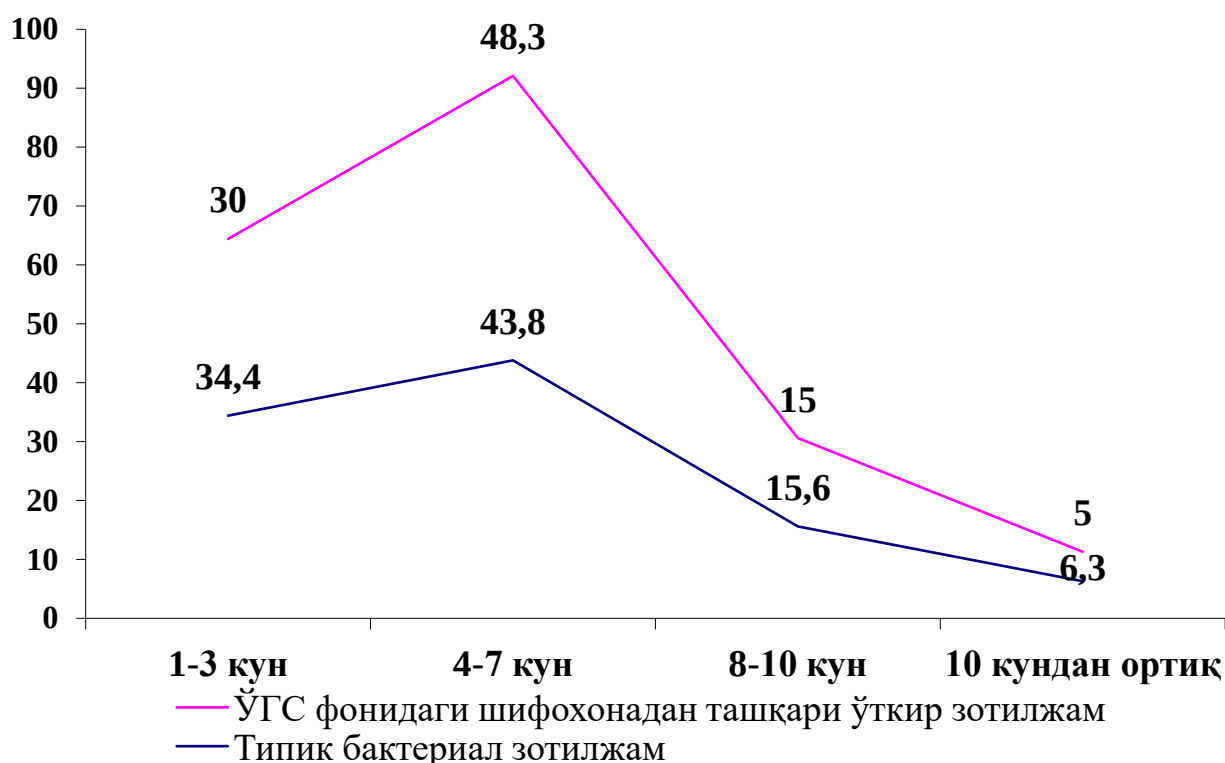
52 нафар бола асфикция билан, шундан 15 нафар болада (0,29%) 1-даражали асфикция, 33 нафар (0,64%) болада 2-даражали, ва 4 нафар (0,08%) болада 3-даражали асфикция кузатилган, 7 нафар бола (0,14%) чала туғилган. 2 кг гача тана вазни билан 4 нафар (0,04%), 2кг дан 3кг гача 21 нафар (0,23%), 67 нафар (0,73%) бола эса 3 кг дан ортиқ вазн билан туғилган.

Кузатув остидаги болаларнинг аксарияти ёш ота-онадан туғилган, оналарнинг ўртача ёши $25,3 \pm 0,51$, оталарнинг ўртача ёши $27,1 \pm 0,53$ ни ташкил қилган.

Касаллик бошланишининг турли муддатларида шифохонага ётқизилган болаларда касалликнинг оғир кечиши ва касалликнинг натижасига ўз вақтида шифохонага ётқизиш, даволаш ҳамда тиббий текширувга эса ўз вақтида шифокор ёрдами кўрсатиш катта таъсир кўрсатади. (3.1-расм.).

Масалан, 1-гуруҳдаги 30% (18) ва 2-гуруҳдаги 34,4% (11) бола касалликнинг 1-3-кунида, 1-гуруҳдаги 48,3% (29) ва 2-гуруҳдаги 43,8% (14) бола эса 4-7-кунида, мувофиқ равишда 15,0% (9) ва 15,6% (5) бола

касалликнинг 8-10-кунида ҳамда 1-гуруҳдаги 5,0% (3) ва 2-гуруҳдаги 6,3% (2) бола уйда даволаш фойда бермагандан кейин шифохонага мурожаат қилишган.

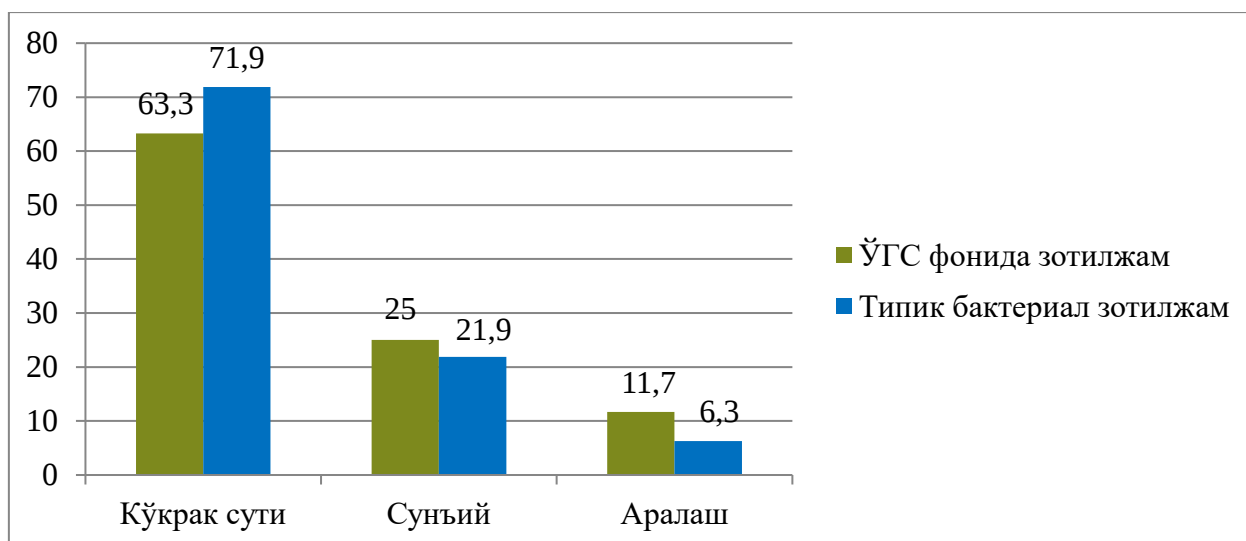


3.1-расм. Беморларнинг шифохонага келган муддати бўйича тақсимлаш (%)

Анамнез маълумотлари таҳлил қилинганда болаларни озиқлантириш характери эътиборни жалб этади. ЎГС фонида шифохонадан ташқари зотилжам билан касалланган 38 (63,3%) нафар ва типик бактериал зотилжам билан оғриган 23 (71,9%) нафар болаларнинг аксарият қисми кўкрак сути билан боқилаётган бўлган. Мувофиқ равишда 15 (25,0%) ва 7 (21,9%) нафар болалар онада сут келмагани ёки касаллиги (мастит) сабабли сунъий овқатлантириш режимда бўлган. Шунингдек 7 (11,7%) ва 2 (6,3%) нафар бола эса онада гипогалактия аниқлангани сабаб аралаш овқатланиш режимида бўлган (3.2-расм).

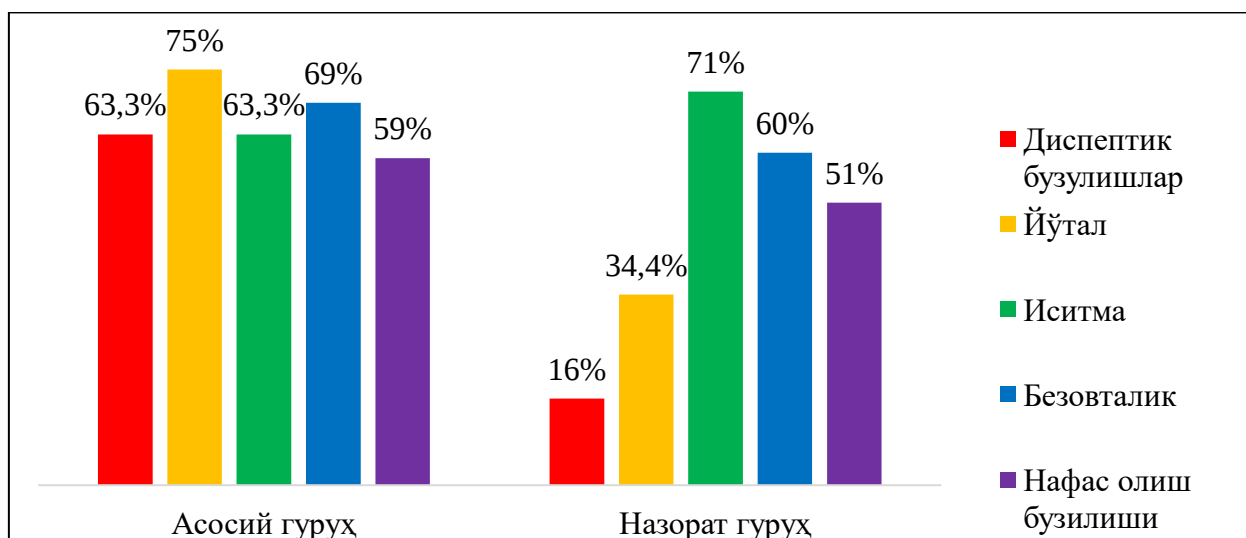
Шу тарзда, текширилган болаларнинг оналарида ўтказилган оилавий, акушерлик-соматик таҳлиллар кўрсатишича, иккала гуруҳ болаларда номақбул анамнез қайд этилган. Бунда ҳомиладорликдаги токсикозлар, камқонлик ва респиратор инфекциялар энг кўп учраган. Текширилган

болаларда шахсий анамнез таҳлили кўрсатишича, номақбул преморбид фон ЎГС фонида зотилжам билан оғриган болаларда кузатилган.



3.2-расм. Тадқиқот гуруҳларидаги 1 ёшгача бўлган болаларнинг озиқланиш табиати (%)

Стационарга келган бола тана ҳароратининг ортиши, безовталиқ, катарал ҳолатлар, йўтал, кучли холсизлик каби асосий шикоятлар мавжуд бўлган. Яна нафас қисиши, уйқусизлик, иштаҳасизлик, диспепсия қайд этилган. ЎГС билан кечувчи шифохонадан ташқари зотилжам аниқланган болаларда кўп ҳолларда субфебрил тана ҳарорати, 56,7% ҳолларда бурун ҳалқумнинг катарал ўзгаришлари— ринит, конъюнктивит, фарингит, йўтал кузатилади (3.3-рам).



3.3-расм. Шифохонага ётқизилган бемор болалар шикоятлари.

Гиперацияланган ва шишли шиллик қаватда оғиз бўшлиғи ва юз терисида, оғиз атрофи соҳасида шикастланиш элементлари пайдо бўлган болаларнинг асосий гуруҳнинг 31 та бола оғиз бўшлиғида (0,52%) 10-25 гача шикастланиш элементлари кузатилган, бу даврда 20 (0,33%) нафар болада сўлак ажралишининг кучайиши, унинг ёпишқоқ ва чўзилувчанлиги, 16 (0,27%) нафар болада аниқ яллиғланиш ва тишлар атрофида милкларнинг қонаши қайд этилган. Бироқ, тошмалар қайтарилган, бу тана ҳароратининг яна аввалги кўрсаткичгача кўтарилгани билан тўғри келган. Болаларда иштаҳа йўқолиши, уйқу бузилиши кузатилиб, интоксикация симптомлари ортиб борган. Оғиз бўшлиғи текширилганда шикастланиш элементлари кўзга ташланиб, клиник ва морфологик тошмалар 6 (0,10%) нафар болада, афта 23 (0,38%) нафар болада, эрозия 14 (0,23%) нафар болада ривожланиши турли босқичда бўлган (3.4-расм).



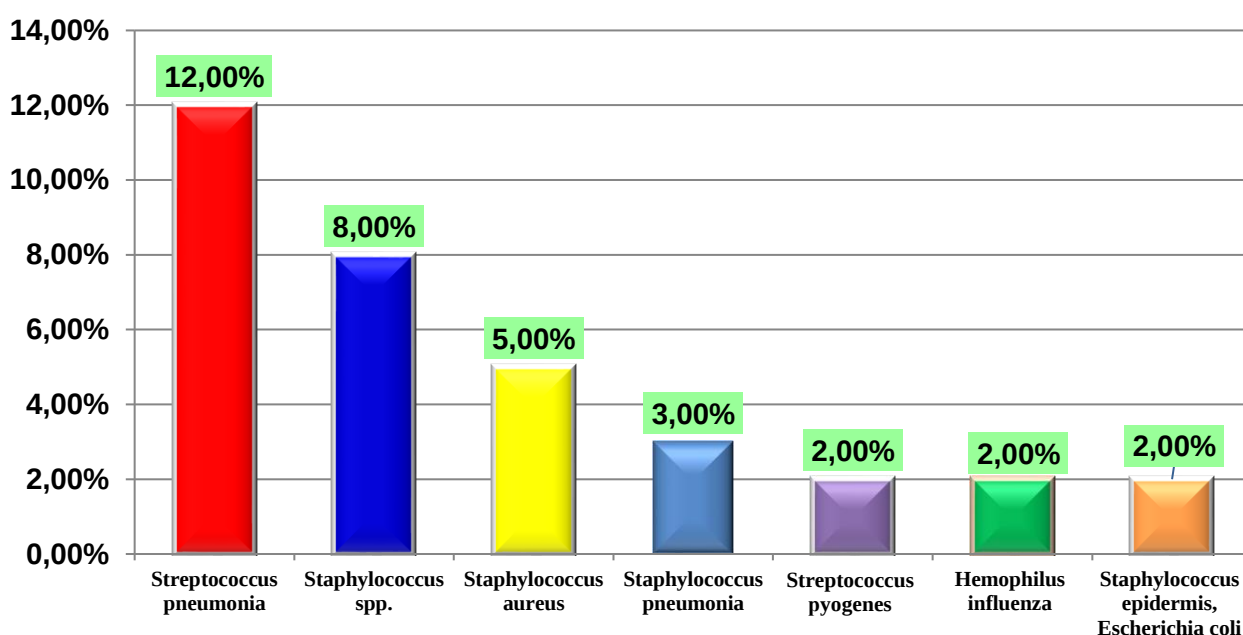
3.4-расм. Шикастланиш элементларининг хусусияти

Рентгенологик жиҳатдан узок вақт сақланиб қоладиган майда ўчоқли инфильтратив излар қайд этилди. Қонда эозинофилия, лейкоцитоз, ЭЧТнинг 15-22 мм/соатгача тезлашуви кузатилди.

Назорат гуруҳда қайд этилган синдромлар: оғиз бўшлиғида одатда 10 тадан 25 тагача шикастланиш элементлари 13 нафар (0,41%) болада, 13 нафар (0,41%) болада саливация кучайиши, 7 нафар (0,22%) болада барча тишлар соҳасида кучли яллиғланиш кузатилди. Оғиз бўшлиғи текширилганда 10

нафар (0,31%) болада тошмалар, 7 нафар болада (0,22%) афталар қайд этилган. Бу болаларда антибактериал терапия унча самара бермади.

Томокдан суртма олиниб бактериологик текширилганда 11 нафар (0,12%) болада (n=92) *Streptococcus pneumonia*, 7 нафар (0,08%) болада *Staphylococcus spp*, 5 нафар (0,05%) болада *Staphylococcus aureus*, 3 (0,03%) нафар болада *Staphylococcus pneumonia*, 2 нафар (0,02%) болада *Streptococcus pyogenes*, яна 2 нафар (0,02%) болада *Hemophilus influenza* аниқланди, аралаш флорада: 2 нафар (0,02%) болада *Staphylococcus epidermis*, *Escherichia coli* қайд этилди (3.5-расм).



3.5. Балғамни бактериал тадқиқот қилиш натижалари.

Нафас олиш органлари шикастланиш семиотикасида энг аввало, барча беморларда аралаш хусусиятли касаллик нафас қисиши билан, шунингдек болаларда нафас олиш йўллариининг қаршилиги намоён бўлди. Бунда назорат гуруҳидаги 10 (0,31%) нафар беморда нафас олиш айниқса оғирлашган, яъни кучли обструктив синдром пайдо бўлган.

12 (0,37%) нафар беморда бурун катаклари керилганда ташқи нафас олиш функциясининг бузилишлари, 7 (0,22%) нафар беморда эса кўкрак қафасининг юмшоқ соҳаларининг ботиши кузатилган.

ЎГС фонида шифохондан ташқари зотилжам билан оғриган бемор болаларнинг асосий гуруҳида обструктив синдром 10 (0,17%) нафар болада, кардиореспиратор-2 (0,03%) нафар болада, дисциркулятор-4 (0,07%) нафар болада, ДТИС синдром-2 (0,03%) нафар болади, эксикоз – 2 (0,03) нафар болада қайд этилди.

Одатда, дистал хириллашлар кузатилган. Нафас чиқариш ёрдамчи мушаклар иштирокида амалга ошган. 5 (0,08%) нафар болада безовталиқ, баъзан бронхофония, перкутор коробкасимон товуш қайд этилган. Ичаклар синдроми касаллик бошланган вақтдан ёки шифохонага ётқизилгандан кейин 2-3 кун ўтиб намоён бўлган ва бутун ўткир давр мобайнида фаол бўлган.

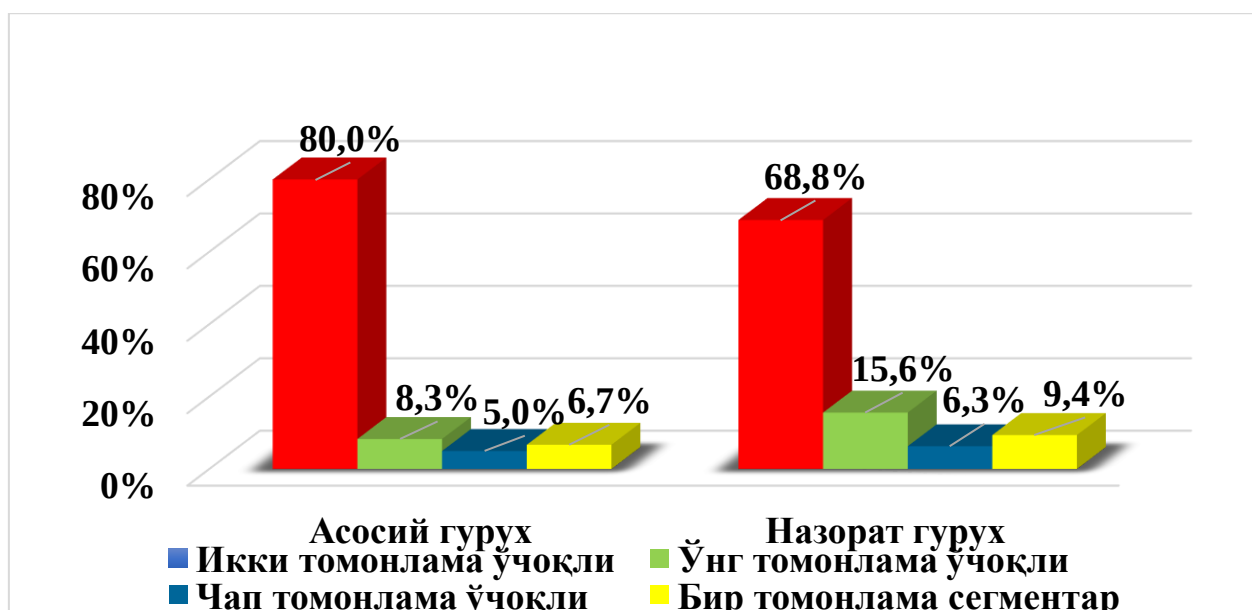
45 нафар (75%) болада ЎГС фонида шифохонадан ташқари зотилжам касаллигида қуруқ йўтал, 16 нафар (26,7%) болада нам йўтал қайд этилди. Типик бактериал зотилжам билан оғриган болаларнинг 16 нафарида (26,7%) нам йўтал, 11 нафар (34,4%) болада қуруқ йўтал қайд этилган.

Физикал текширилганда барча бемор болаларда ўпка товушининг қисқаргани кузатилган. ЎГС фонида шифохонадан ташқари зотилжам билан оғриган 14 нафар (23,3%) болада ва типик бактериал зотилжам билан оғриган 6 нафар (18,8%) болада бронхообструктив синдромли беморлар учун хос бўлган перкутор товушнинг коробкали оҳанги кузатилди. Бошқа болаларда перкутор товуш бўғиқ бўлган соҳалар аниқланган.

Қаттиқ нафас фонида аускультацияда 32 нафар (53,3%) ЎГС фонида шифохонадан ташқари зотилжам билан оғриган болаларда турли узунликдаги нам ва 28 нафар (46,7%) болада қуруқ хириллаш қайд этилган. Типик бактериал зотилжам билан оғриган 21 нафар бемор болаларда (65,6%) нам хириллаш ва фақат 11 нафар болада (34,4%) қуруқ хириллаш кузатилган. Крепитацияловчи хириллашлар кўпинча типик бактериал зотилжам билан оғриган 7 нафар (21,9%) болада кузатилди, ЎГС фонида шифохонадан ташқари зотилжам билан оғриган болаларда эса бу кўрсаткич 4 нафар (6,7%) болада қайд этилган.

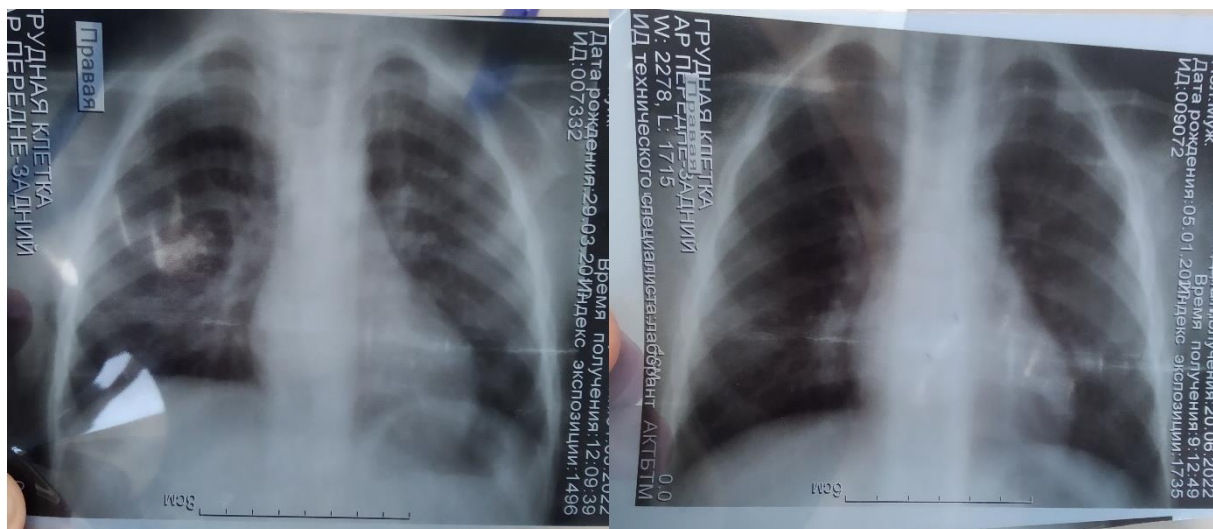
Кўкрак кафаси органлари рентгенографиясида кўплаб текширишларда юрак сояси конфигурациясида ўзгаришлар сезилмаган. Шунга қарамай, қатор ҳолатларда юракнинг томирлар тутами кенгайиши, чап бўлмача деворларининг кенгайиши кузатилган. Бу бузилишлар перкутор равишда аниқланди. Кўкрак кафаси органлари рентгенографиясида 1-гуруҳдаги 32 нафар (53,3%) ва 2-гуруҳдаги 16 нафар (50%) болада тимуснинг катталашиши аниқланган бўлиб, у иммун таъсир тизимининг инфекцион стрессга, айниқса зотилжам жараёнининг биринчи босқичида мослашув реакцияси сифатида баҳоланган.

Ўпка рентгенологик маълумотлари таҳлил қилинганда ЎГС фонида шифохонадан ташқари зотилжам билан оғриган болаларнинг аксариятида пневмотик жараённинг икки томонлама ўчоқли хусусияти 48 нафар (80%) болада, 5 нафар (8,3%) болада – ўнг томонлама, 3 нафар (5%) болада-чап томонлама, 4 нафар (6,7%) болада бир томонлама сегментар хусусиятлар аниқланган. Типик бактериал зотилжам билан оғриган болаларда рентгенологик манзара икки томонлама ўчоқли соялар 22 нафар (68,8%) болада, ўнг томонлама ўчоқли 5 нафар (15,6%), чап томонлама ўчоқли 2 нафар (6,3%), бир томонлама сегментар зотилжам 3 нафар (9,4%) болада аниқланди. (3.6-3.7-расм).



3.6-расм. Ўпка шикастланишининг солиштирма тавсифи.

Иккала гуруҳдаги аксарият бемор болаларда гемодинамик ўзгаришлар ўта рангпарлик, тери қопламанинг терлаши, тахикардия ва юрак товущининг бўғиқлиги билан характерланади.



3.7-расм. Ўпка шикастланишининг рентгенологик манзараси.

Ошқозон ичак йўлининг функционал ҳолатининг ўзгаришида қорин оғриғи, метеоризм, ич келишнинг бузилиши (аммо, ахлат экилганда патоген микроблар аниқланмади) бўлган болаларнинг баъзиларида намоён бўлди.

ЎГС фонида шифохонадан ташқари зотилжам ва бактериал зотилжам билан оғриган болаларда гематопоез ҳолатини баҳолаш учун периферик қон параметрлари ўрганилди.

Асосий ва назорат гуруҳидаги беморларда периферик қон таҳлилида қуйдагилар аниқланди: ЎГС фонида шифохонадан ташқари зотилжам билан оғриган 60% болаларда гемоглобиннинг $97,1 \pm 2,42$ г/л гача (нормада $110,3 \pm 0,2$) сезиларли даражада пасайиши аниқланди, 90% болаларда лимфоцитлар $57,2 \pm 0,93$ (норма $33,2 \pm 0,8$), 83,3% болаларда лейкоцитларни $16,2 \pm 0,41$ (норма $4,8 \pm 0,2$) гача, 68,3% болаларда ЭЧТ нинг $14,2 \pm 0,58$ га сезиларли ўсиши аниқланди ($p < 0,01$); типик бактериал зотилжам билан оғриган болаларда гемоглобиннинг сезиларли 34,4% даражада пасайиши, лейкоцитларни 28,1% $10,3 \pm 0,74$ гача (норма $4,8 \pm 0,2$), 31,3% ўртача лимфоцитоз ва 53,1% ҳолатда ЭЧТ ни сезиларли ошиши кузатилди. Эозинофиллар сони иккала гуруҳда ҳам нормада бўлди. Гемоглобин ва қизил қон ҳужайраларининг камайиши иккала

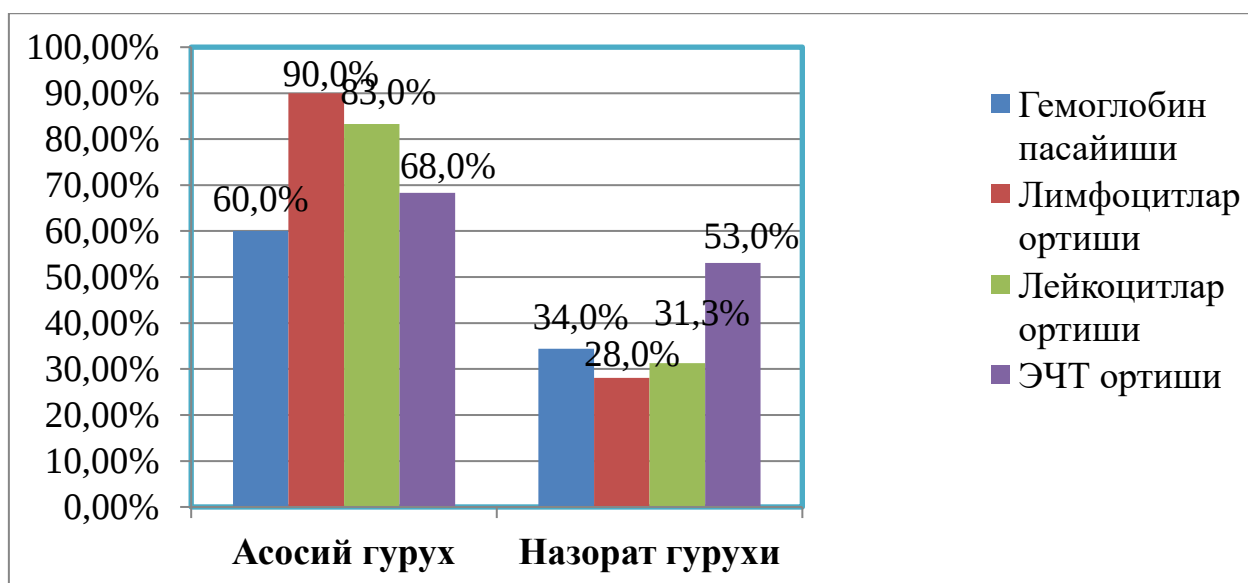
тадқиқот гуруҳида бир хил даражада содир бўлди, камқонлик кўпинча гипохром характерга эга бўлди (3.8-расм).

41 (0,45%) нафар болада гипокалемия ва 29 (0,31%) нафарида гипокальцемиа аниқланган. Гематокрит қийматининг 0,47 л/л дан ошиши 36 (0,39%) нафар болада қайд этилган.

ЎГС фонида шифохонадан ташқари зотилжамнинг оғир шакллари бўлган беморларда яллиғланиш жараёнининг фаоллиги умумий қабул қилинган биокимёвий кўрсаткичлар бўйича ҳам баҳоланди.

Шундай қилиб, қон зардобидаги умумий оқсил миқдори ўртача 4,78 г/л, албумин фракцияси-50,2% ни ташкил этди. Беморларда алфа-2-глобулин даражаси 10,3 га кўтарилди, β -глобулинлар концентрацияси нисбий қийматларда пасайди ва гипогаммаглобулинемия тенденцияси кузатилди.

Кўпроқ бемор болаларда кислота-газ алмашинуви бузилиши ҳисобига нафас олишда метоболик ацидоз, гипоксемия кузатилган. Иккала гуруҳимизда ҳам таҳлил қилинган константаларнинг бошланғич қийматлари қуйидагича бўлди: ЎГС бўлмаган бактериал зотилжамда $PO_2=10,53\pm 0,4$ кПа; $PO_2=5,78\pm 0,23$ кПа; $BE=-4,05\pm 0,12$ ммоль/л; ЎГС фонида шифохонадан ташқари зотилжам билан касалланган болаларда $PO_2=9,66\pm 0,39$ кПа; $PO_2=5,56\pm 0,22$ кПа; $BE=-7,85\pm 0,23$ ммоль/л бўлган.



3.8-расм. Периферик қон лаборатория кўрсаткичларининг таққослама баҳоси.

Ўз тадқиқотимизда биз барча шифохонадан ташқари зотилжам билан оғриган болаларни TORCH инфекцияси ҳамда, ОИВ инфекциясига текширдик. TORCH инфекциясида оддий герпес вирусини аниқладик. ОИВ инфекцияси текширувида 2 нафар болада аниқлангани учун тадқиқотимиздан чиқариб юбордик.

Шу тарзда, ЎГС фонидаги зотилжам билан оғриган эрта ёшдаги болалар учун типик бактериал зотилжам билан оғриган болалардаги каби, касалликнинг ўткир бошланиши, кучли интоксикация, гипертермия, рентгенограммада икки томонлама ўчоқли инфильтрация характерлидир. Оддий бактериал зотилжамдан фарқли ўлароқ ЎГС билан кечувчи шифохонадан ташқари зотилжам ташхисланган болаларда куруқ йўталнинг узок давом этиши, кучли диспепсия, номақбул преморбид фон, лаборатор тахлилларда лейкоцитоз, лимфоцитоз, ЭЧТ нинг тезлашуви кузатилди.

3.2. Ўткир герпетик стоматит билан касалланган эрта ёшдаги болаларда шифохонадан ташқари зотилжам ҳолатида маҳаллий ва тизимли цитокинли профили

ОГВ чақирган инфекция одамлар орасида энг кенг тарқалган инфекция ҳисобланади (аҳолининг 80-95% ушбу вируснинг бир умрлик ташувчиси ҳисобланади). Ўтказилган эпидемиологик тадқиқотлар кўрсатишича, 15 ёшга келиб 83% болалар ОГВ юқтиради, Ер юзидаги 30 ёш ва ундан катта аҳолисининг 90% у ёки бу турдаги ОГВ антитаначаларга эга [62, 109].

Болалар стоматити жуда кўп учрайдиган касаллик бўлиб, оғиз бўшлиғи шиллиқ қаватининг яллиғланиш жараёни ҳисобланади ва у хатто янги туғилган чақалоқларда ҳам учрайди. Болаларда кенг тарқалган стоматит турларидан бири оддий герпес вируси томонидан пайдо бўлади. Одатда бола ҳаво-томчи йўли орқали касалликни юқтириб олади. Кўпроқ герпетик стоматит 6 ойдан 3 ёшгача бўлган болаларда пайдо бўлади.

Эрта ёшдаги болаларда ўткир герпетик стоматит (ЎГС) фонида шифохонадан ташқари зотилжам (ШТЗ) ривожланиши иммун тизимдаги

мураккаб ўзгаришлар билан кечади. Бундай вазиятларда яллиғланиш жараёни нафақат маҳаллий, балки бутун организмни қамраб олувчи тизимли характерга эга бўлади.

Мазкур ҳолатда маҳаллий (оғиз бўшлиғи, ўпка тўқималаридаги) ва тизимли (қон зардобидидаги) цитокинлар профилини баҳолаш касаллик патогенезини тўлиқ тушуниш ва мақсадли даволаш тактикаларини ишлаб чиқиш учун муҳим аҳамият касб этади.

Маҳаллий цитокинли реакция хусусиятлари:

ЎГС бўлганда герпес симплекс вирусининг оғиз бўшлиғида кўпайиши эпителиал хужайраларнинг шикастланишига ва маҳаллий яллиғланиш медиаторларининг фаол ишлаб чиқилишига олиб келади. Бу жараёнда интерлейкинлар (IL-1 β , IL-6, IL-8), яллиғланиш оқсиллари ва химокинлар фаол иштирок этади. Шу билан бирга, маҳаллий макрофаглар ва нейтрофиллар орқали TNF- α ҳам ишлаб чиқарилади, бу эса яллиғланиш реакциясини янада кучайтиради.

ШТЗ қўшилганда, маҳаллий ўпка тўқималарида ҳам ўхшаш иммунологик реакциялар кузатилади. Ўпка альвеолаларидаги макрофаглар, нейтрофиллар ва эпителиал хужайралар вирусли ва бактериал патогенларга жавобан катта миқдорда TNF- α ва интерлейкинлар синтезини оширади. Бу патогенезнинг янада оғирлашувига, ўпка паренхимасидаги яллиғланиш, шиш ва альвеолар вентилизациясининг бузилишига олиб келади.

Тизимли цитокинли ўзгаришлар:

Яллиғланиш жараёни маҳаллий тўқималарда фаоллашганидан сўнг, унинг таъсири тизимли қон оқими орқали бутун организмга тарқалади. Бемор болаларда қон зардобидида проинфламатор (яллиғлантирувчи) ва антиинфламатор (яллиғланишга қарши) цитокинлар мувозанати сезиларли равишда бузилади.

Герпетик стоматит — ўткир юқумли касаллик бўлиб, ОГВ унинг қўзғатувчиси ҳисобланади, ОГВ табиатда кенг тарқалган, контакт ёки ҳаво-

томчи йўли билан юқади. Инфекция манбаи бемор одам ёки вирус ташувчисидир [63].

Иммунитетнинг вирусларга нисбатан ҳимоя омиллари таъсирига қарши турадиган механизмлардан бири вирусларнинг тўқималардаги перцистенцияси ҳисобланиб, улар иммун назоратда бўлмайди. Юқори иммуногенлиликка қарамай, перцистенция қобилияти шуни кўрсатадики, вирус иммун таъсирдан қочиш механизмини ишлаб чиқармоқда [30, 62].

Кўп сонли тадқиқотлар герпетик стоматит бўлган беморларда иккиламчи иммун танқислиги юзага келгани ҳақида хабар берадики, у асосан иммун тизими захираси камайгани ёки иммунореактивлик тизими компонентлари дисбаланси билан ифодаланади [82].

Ушбу йўналишдаги жуда кўплаб тадқиқотларга қарамай, бугунги кунда эрта ёшдаги болаларда ЎГС фонида шифохонадан ташқари зотилжамда иммун таъсирни амалга ошириш масаласи ҳамон очиқлигича қолмоқда.

Юқорида айтилганларга боғлиқ равишда, биз 6 ойликдан 3 ёшгача бўлган эрта ёшдаги болаларда оғиз суюқлигидаги (ОС) ҳамда периферик қон зардобидида яллиғланиш (TNF- α) ва яллиғланишга қарши (IL-10) цитокинлар миқдорини ўргандик.

Шунингдек, бундай дисбаланс беморларда шифохонада даволаниш муддатининг узайишига, асоратлар пайдо бўлиш хавфининг ошишига ҳам сабаб бўлади. Бинобарин, маҳаллий ва тизимли цитокинлар профилини баҳолаш орқали беморларнинг ҳолатини мониторинг қилиш, даволаш самарадорлигини баҳолаш ва индивидуал терапия тактикасини тузиш мумкин бўлади.

Қўйилган вазифаларга мувофиқ, болалар 2 гуруҳга ажратилди: 1-гуруҳга 60 нафар герпесли стоматит фонида шифохонадан ташқари зотилжам билан оғриган болалар киритилган, 2-гуруҳни бактериал этиологияли зотилжам билан оғриган 32 нафар бола ташкил этди. Назорат (таққослаш) гуруҳига шу ёшдаги 22 нафар соғлом болалар киритилди.

3.3. Даволанишга қадар стоматит фонида шифохонадан ташқари зотилжам билан оғриган эрта ёшдаги болаларда цитокин профили

Ўткир герпетик стоматит (ЎГС) фонида шифохонадан ташқари зотилжам (ШТЗ) билан оғриган эрта ёшдаги болаларда яллиғланиш жараёнининг патогенезида цитокинлар асосий роль ўйнайди. Цитокинлар — иммун тизим ҳужайралари томонидан ишлаб чиқариладиган кичик оқсил молекулалари бўлиб, улар яллиғланиш, инфекцияга қарши курашиш, иммун жавобни бошқариш ҳамда тўқималарни тиклаш жараёнларини бошқаришда иштирок этади.

Тадқиқот натижаларига кўра, даволашга қадар мазкур беморларда яллиғланишни бошқарувчи проинфламатор (яллиғлантирувчи) ва антиинфламатор (яллиғланишга қарши) цитокинлар ўртасида сезиларли дисбаланс мавжудлиги аниқланди. Бу дисбаланс инфекцион касалликнинг оғир кечиши, юқори яллиғланиш фаоллиги ва асоратлар хавфининг ортишига олиб келади. Беморларда (TNF- α) даражаси нормал қийматларга нисбатан бир неча марта юқори бўлган. TNF- α макрофаглар, моноцитлар ва лимфоцитлар томонидан яллиғланишга жавоб сифатида ишлаб чиқарилади ва яллиғланиш медиаторлари қаторида вирусли ва бактериал инфекцияларда марказий роль ўйнайди. TNF- α нинг юқори даражаси тана ҳарорати кўтарилиши, интоксикация, тўқималар шишиши ва органларнинг функционал бузилишларини рағбатлантиради.

IL-10 эса яллиғланиш реакциясини тежаш ва ортиқча иммун жавобни чеклаш вазифасини бажаради. Тадқиқотимизда даволашга қадар бемор болаларда IL-10 даражаси нормал кўрсаткичлардан паст бўлгани қайд этилди. Бу ҳолат яллиғланишга қарши ҳимоя механизмларининг етарли эмаслигини, яллиғланиш жараёнининг контролсиз кечаётганини ва иммунорегуляцияда мувозанатсизлик мавжудлигини кўрсатади. Цитокинлар профилидаги ушбу ўзгаришлар инфекция жараёнининг оғир кечишига сабаб бўлади. Яллиғланиш фаоллигининг ошиб кетиши ўпка тўқималарининг яллиғланишини, шишишини ва гипоксияни кучайтиради. Шу сабабли, TNF- α ва IL-10

ўртасидаги мувозанатнинг бузилиши клиник манзара оғирлашувига тўғридан-тўғри таъсир кўрсатади. Ушбу маълумотлардан келиб чиқиб, даволаш тактикасида иммуномодулятор ва яллиғланишни тежовчи усуллардан фойдаланиш муҳим аҳамият касб этади.

Инсоннинг иммун тизими, унинг инсон саломатлигида тутган ўрни ва саломатликка таъсири генетик жиҳатдан дастурланган. Организм иммун тизимининг ривожини бутун болалик даври мобайнида давом этади. Боланинг иммун тизими ривожланиш жараёнида “оғир” даврлар, яъни иммун тизими функцияларининг етишмаслиги билан боғлиқ бўлган юқумли касалликларнинг максимал ривожланиш даври ажратилади.

Биринчи оғир давр бола ҳаётининг дастлабки 28 кунигача бўлган давр, иккинчиси 4-6 ойликкача бўлган давр, учинчиси 2 ёшгача бўлган давр, тўртинчиси 4-6 ёшгача бўлган давр, бешинчиси 12-15 ёшгача бўлган даврни ўз ичига олган [71]. Биз танлаб олинган болалар гуруҳи II ва III оғир даврга тўғри келади:

Иккинчи оғир давр онадаги антитаначаларининг парчаланиши билан ифодаланади. Инфекция кириб келишига биринчи иммун таъсир M синфига мансуб иммуноглобулинлар синтези ҳисобига ривожланади ва иммунологик хотира қолдирмайди. Маҳаллий иммунитет тизимининг етишмаслиги тақрорий ЎРВИ, ичак инфекциялари ва дисбиоз, тери касалликларида намоён бўлади. Болалар респиратор цитициал вирус, ротавирус, парагрипп вируслари, аденовирусларга нисбатан (нафас органларининг яллиғланиш жараёнлари, ичак инфекцияларига юқори даражада мойиллиги) ўта юқори таъсирчанлик билан ажралиб туради.

Учинчи оғир давр. Боланинг ташқи олам билан алоқалари анча кенгаяди (ҳаракатланишдаги эркинлик, ижтимоийлашув). Кўплаб антигенларга бирламчи иммун таъсир (IgM синтези) сақланиб қолади. Шу билан бирга, иммун реакцияларнинг IgG синфи антитаначаларини ҳосил қилишга ўтиши бошланади. Маҳаллий иммунитет тизими етук бўлмаган ҳолда қолади. Шунинг учун болалар вирусли ва микробли инфекцияларга нисбатан

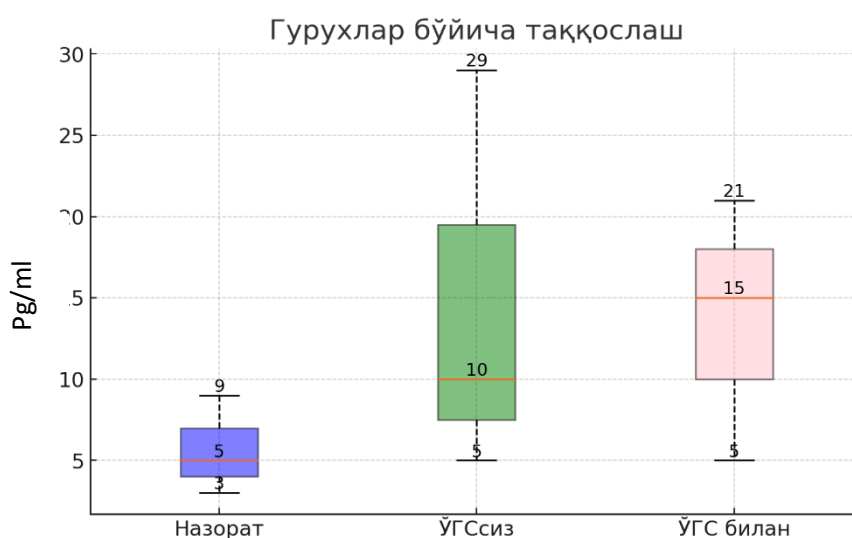
таъсирчанлигича қолади. Болалар нафас олиш органлари, ЛОР-органларнинг вируслар қайталаши ва микробли яллиғланиш касалликларига мойил бўлади [71]. Аксарият одамлар вирус билан эрта болалик даврида тўқнашади. Бирламчи герпетик инфекциянинг намоён бўлиши кўпинча 6 ойликдан 3 ёшгача бўлган болаларда тез-тез учрайдиган ўткир герпетик стоматитдир (ЎГС) [62]. Бу онадан плаценталараро қабул қилинган антитаначаларнинг йўқолиши, оғиз бўшлиғи шиллиқ қаватининг структуравий хусусиятлари, гистогематологик тўсиқларнинг юқори ўтказувчанлиги, маҳаллий иммунитетнинг етарли даражада фаоллиги, шунингдек, тишлар чиқиши ҳамда микротравмалар туфайли шиллиқ қават яхлитлигини тез-тез табиий равишда бузилиши билан боғлиқ [30]. Герпес инфекциясининг пайдо бўлиши ва табиатида иммунитет тизимининг ҳолати катта рол ўйнайди. Яллиғланишга қарши цитокинларнинг (интерферонлар, интерлейкинлар) ишлаб чиқарилиши ва секрецияси ЎГС инфекцияси давридаги энг эрта ҳодисалардан бири бўлиб, кейинги ўзига хос иммунитет реакциясига таъсир қилади [62].

3.4. Даволашга қадар оғиз суюқлигида $TNF-\alpha$ ва $IL-10$ динамикаси

Бир турдаги Т-хелперлар томонидан ишлаб чиқарилган цитокинларнинг бошқа турдаги Т-хелперлар томонидан цитокинларни ишлаб чиқаришга ўзаро ингибитив таъсири кенг маълум (масалан, Th1 цитокинлари Th2 цитокинларининг шаклланишини бостиради; Th1 ва Th2 цитокинлари Th17 цитокинларининг синтезини ингибиция қилади) [116]. Тананинг вирусга қарши иммунитетни икки фазадан иборат бўлиб, бунда тегишли равишда Th1/Th2 фаоллаштирилган ҳужайралар иштирок этади. Биринчи босқичда интерферонларнинг ишлаб чиқарилиши рағбатлантирилади, табиий киллер ҳужайралар ва бошқа иммунокомпетент ҳужайралар фаоллашади. Макрофаглар иммунитетни ҳимоя қилишда марказий рол ўйнайди ва ЎГС инфекциясига қарши ўзига хос бўлмаган иммун жавобларда иштирок этади. Улар вирусли инфекцияларга яллиғланишга қарши цитокинларни жадал чиқариш билан жавоб беради. Уларнинг қаторига дастлабки ҳимоя учун

муҳим аҳамиятга эга бўлган альфа (TNF- α) ўсимта некрози омили ҳам киради. Асосий маҳсулотлари макрофаглари, аммо, яллиғланишда бошқа ҳужайралар, масалан, нейтрофиллар ҳам TNF- α чиқариши мумкин.

(ЎНО- α ёки TNF- α) ўсимта некрози омили — иммунологик аҳамиятли оқсилларнинг бошқа оиласи вакилидир. TNF- α нинг асосий маҳсулотлари моноцитлар ва макрофаглари ҳисобланади. Уларни шунингдек, яллиғланиш жараёнига жалб этилган нейтрофиллар, эндотелиал ва эпителиал ҳужайралар, эозинофиллар, семиз ҳужайралар, В- ва Т- лимфоцитлар ҳам чиқаради. TNF- α қон оқимида яллиғланишга қарши цитокинларни ҳаммадан олдин – яллиғланиш индукциялангандан 20-30 дақиқадан кейинроқ аниқлайди, бу ҳужайралар томонидан молекуланинг мембранали шаклининг “ташланиши”, эҳтимол, гранулалар таркибидаги TNF- α ни ташлаши билан боғлиқдир. TNF- α адгезия молекулалари экспрессияси, яллиғланишга қарши цитокин ва хемокинлар синтези, ўткир фазадаги оқсиллар, фагоцитар ҳужайралар ферментлари ва шу кабиларни кучайтиради. TNF- α яллиғланишнинг барча маҳаллий, шунингдек, баъзи тизимли аломатлари шаклланишида иштирок этади. У эндотелиал ҳужайраларни фаоллаштиради, ангиогенезни рағбатлантиради, миграцияни кучайтиради ва лейкоцитларни фаоллаштиради [5].



3.9-расм. Барча гуруҳлардаги стоматит билан оғриган болаларнинг оғиз суякчилигида даволашга қадар TNF- α миқдори

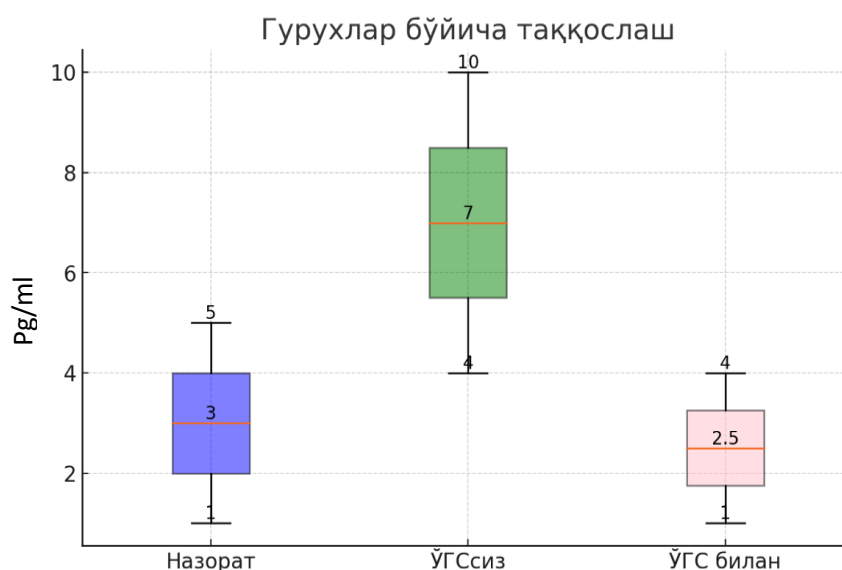
Барча гуруҳдаги болаларда TNF- α миқдори таҳлили стоматит этиологиясидан қатъий назар ишончли равишда юқори экспрессияси аниқланди (3.9-расм). Масалан, ЎГС бўлмаган 1-гуруҳдаги болаларда TNF- α миқдори назорат кўрсаткичларидан 2,3 баробар юқори бўлган, бунда ўртача кўрсаткич $13,14 \pm 1,24$ пг/мл ($P < 0,001$), 2-гуруҳдаги ЎГС бўлган болаларда концентрация 2,2 баробар юқори бўлиб, ўртача қиймат $12,39 \pm 0,58$ пг/мл ($P < 0,001$) ни кўрсатган, соғлом болалар гуруҳида эса ушбу кўрсаткич $5,64 \pm 0,40$ пг/мл ни ташкил этган.

TNF- α юқори маҳаллий ишлаб чиқарилишида тўқималарнинг шикастланиш жараёнлари кўпаяди, улар геморрагик некроз ривожланишида намоён бўлади [25]. Унинг болалар гуруҳларида юқори миқдорда бўлиши шу билан изоҳланадики, оғиз бўшлиғидаги иммунитет тизими бошқарилишининг асосий бўғинларидан бири ОБШС цитокинлар ҳисобланади ва улар муайян даражада оғиз бўшлиғининг бактериял ва вирусли инфекцияларга чидамлилиги, ҳамда, шиллиқ қаватдаги моноцитар-макрофагал тузилманинг фаоллигини белгилайди. Афтидан, шунинг учун ҳам ЎГС бўлмаган болалар гуруҳида ҳам, зотилжам фонида ЎГС бўлган болалар гуруҳида ҳам TNF- α нинг юқори даражали синтези аниқланган.

Иммун таъсирнинг иккинчи фазасида бутун бир қатор иммун реакциялар ишга тушади: гуморал ўзига хос антитаначалар, (бошқа хужайраларнинг функцияларини кучайтирувчи ёки бостирувчи) Т-хужайралар, хужайравий иммунитет реакциялари ишлаб чиқарила бошлайди, шунинг учун тадқиқотимизнинг кейинги босқичи барча болалар гуруҳларида яллиғланишга қарши IL-10 даражасини ўрганишдан иборат бўлди.

Яллиғланишга қарши цитокинлар ўзининг физиологик хоссалари билан “супрессор цитокинлар” номини олган, улар учун ингибирловчи таъсирларнинг рағбатлантирувчи таъсирлардан устунлиги хосдир. Улардан энг машҳури IL-10 бўлиб, у иммун таъсирни чеклашга катта ҳисса қўшади, бунда унинг таъсири клон-ўзига хос бўлмайди [102].

Интерлейкин 10 – (ИЛ-10 ёки IL-10) Th1-хужайралар фаоллиги ингибитори сифатида таърифланган. IL-10 нинг яллиғланишга қарши асосий таъсири макрофаглар ва Т-лимфоцитлар фаоллигини бостириш – аввало шу хужайралар билан яллиғланишга қарши цитокинларни синтез қилиш орқали амалга оширилади. Асосан моноцитлар билан, камроқ ҳолда лимфоцитлар, яна Th2, семиз хужайралар, CD4+CD25+Foxp3+ регулятор Т- хужайралар ва фаоллаштирилган Т- ҳамда В-лимфоцитларнинг баъзи субпопуляциялари томонидан ишлаб чиқарилади. IL-10 гуморал иммун таъсир ривожланишига ёрдам беради; у В-хужайраларга таъсир қилган ҳолатда ИЛ-4 нинг синергисти бўлиб хизмат қилиб, уларни апоптоздан ҳимоя қилади, уларнинг антитаначалар ҳосил қилувчи хужайраларга пролиферацияси, дифференцировкасини, улар томонидан IgM ва IgA синтезини кучайтиради [102].



3.10-расм. Барча гуруҳлардаги стоматит билан оғриган болаларнинг оғиз суюқлигида даволашга қадар IL-10 концентрацияси

IL-10 миқдори стоматит бўлган болаларнинг барча гуруҳларида турли йўналишли табиатга эга бўлган. Тадқиқот натижаларига кўра, ЎГС бўлмаган болаларнинг 1-гуруҳида IL-10 концентрацияси $7,61 \pm 0,33$ пг/мл ни ташкил этди, бу назорат қийматлари $3,27 \pm 0,28$ пг/мл ($p < 0,001$) дан 2,3 баробар катта, индивидуал қамров 4 дан 10 пг/мл гача.

ЎГС бўлган болаларнинг 2-гуруҳида синтез ўртача $2,24 \pm 0,13$ пг/мл ($p < 0,01$) қиймат билан 31,5% га камайган, ва соғлом болалар назорат гуруҳидаги $3,27 \pm 0,28$ пг/мл га нисбатан 1 дан 4 пг/мл қамровга эга бўлган. (3.10-расм.).

Олинган натижалар ЎГС бўлган болалар гуруҳида IL-10 ишлаб чиқарилиши кескин ортган, афтидан, бу Th1/Th2 тизмида дисбалансга олиб келган макрофаглар гиперфункциясига иммун тизимларнинг ҳали унчалик фаол бўлмаган қаршилиги бўлиши мумкин.

3.4.1. Даволашга қадар қон зардобидagi TNF- α ва IL-10 миқдори

Таърифланган таъсир механизмларига мувофиқ равишда яллиғланишга қарши цитокинлар асосан маҳаллий таъсир кўрсатади, аммо циркуляцияга иммун таъсирнинг секрецияланадиган яллиғланишга қарши медиаторлари ортиқча миқдорда келиб тушганда, цитокинларнинг юқорида тавсифланган хусусиятлари яллиғланишнинг тизимли оқибатлари намоён бўлишига сабаб бўлади, шунингдек, яллиғланиш ўчоғидан узоқдаги хужайралар томонидан цитокинлар ишлаб чиқарилишини рағбатлантиради.

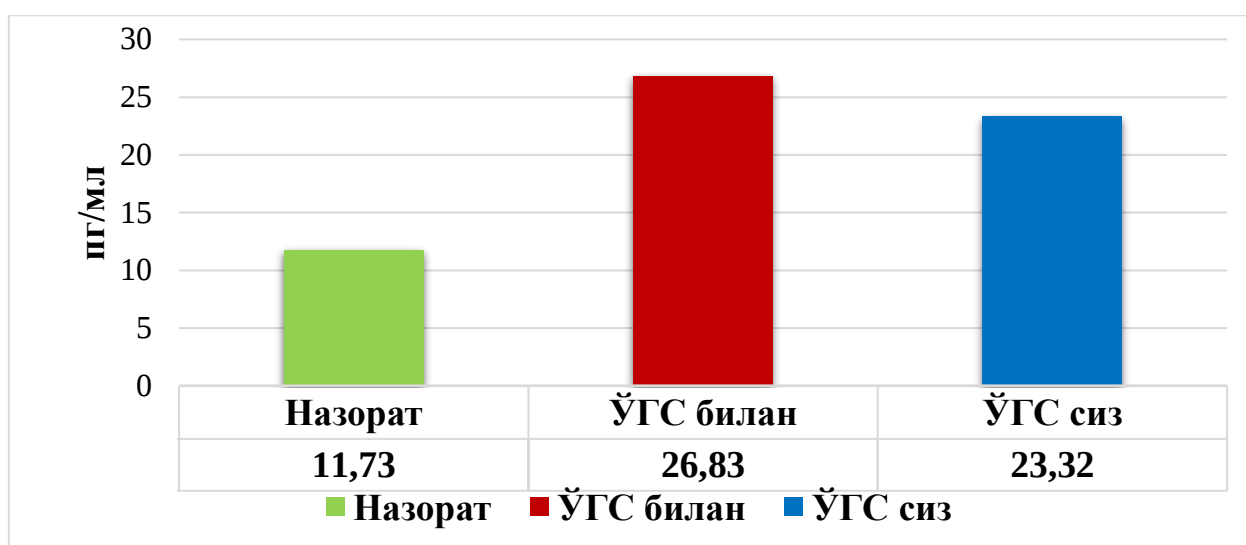
Яллиғланишга қарши цитокинлар тизимли даражада ўткир фазадаги оксиллар ишлаб чиқарилишини рағбатлантиради, тана ҳарорати кўтарилишига сабаб бўлади, эндокрин ва асаб тизимига таъсир кўрсатади, катта дозаларда эса патологик натижалар ривожланишига олиб келади (септик шокка ўхшаш шок ҳолатларига ҳам) [102].

Герпетик стоматитдаги патогенез ҳақидаги ҳозирги тасаввурлар эрта ёшдаги болалардаги ўрганилаётган патологиянинг пайдо бўлиши ва клиник манифестациясидаги цитокин профилининг сезиларли дисбалансини қайд этади.

Ўтказилган тадқиқоти доирасида бемор ва соғлом болаларда қон зардобидagi яллиғланиш билан курашувчи ва яллиғланишга қарши цитокинлар миқдорини баҳолашда стоматит билан касалланган болаларда

цитокинли профилнинг ўзгаришлари кузатилган. Унинг натижалари қуйидаги 3.11- ва 3.12-расмларда келтирилган.

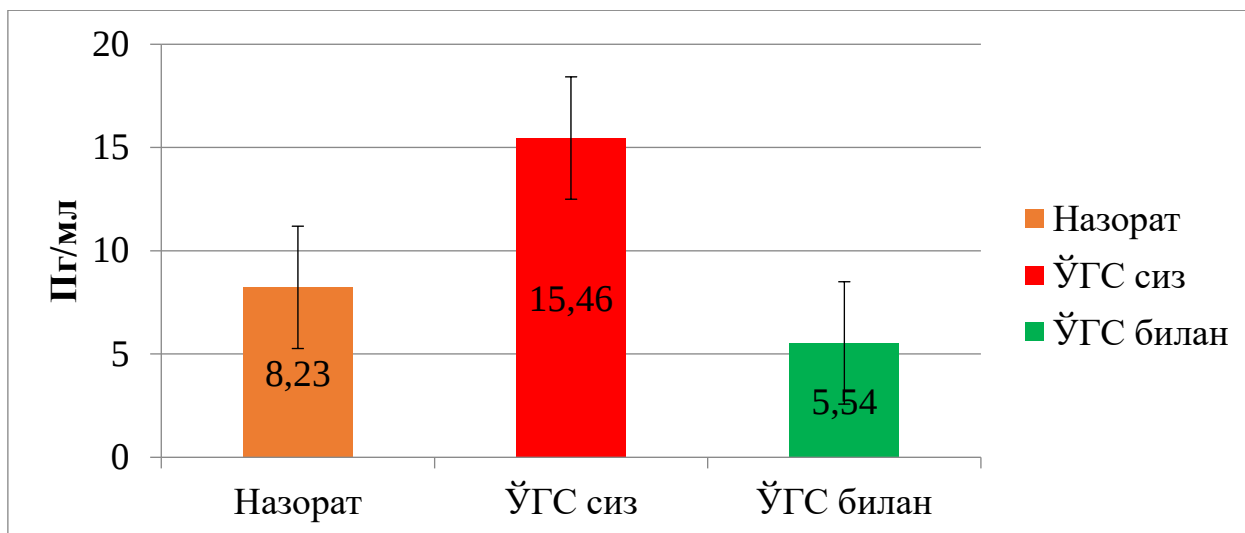
Эрта ёшдаги болаларнинг барча гуруҳларида TNF- α нинг ортиқча зардоб кўрсаткичлари аниқланган. Масалан, ЎГС бўлмаган болалар гуруҳида ўртача қийматли $23,32 \pm 1,05$ пг/мл ($P < 0,001$) 14 дан 31 пг/мл диапазонлардаги тебранишлари аниқланган, бу деярли 2 баробар, ЎГС билан оғриган болалар гуруҳида эса тебранишлар диапазони 17 дан 39 пг/мл бўлиб, ўртача қиймати $26,83 \pm 0,94$ пг/мл ($P < 0,001$) ташкил этди, бу назорат қийматларидан 2,3 баробар юқори $11,73 \pm 0,57$ пг/мл (3.11-расм).



3.11-расм. Барча гуруҳларда стоматит билан оғриган болаларда периферик қон зардобда TNF- α концентрацияси

Яллиғланишга қарши TNF- α цитокиннинг юқори концентрациялари стоматит билан оғриган бемор болаларнинг йўлдош зотилжам касаллиги фонида ҳолати оғирлашувини ифодалаши мумкин, кахексиқ миқдорининг ортиши эса клиник белгилар ва хронизация жараёнининг ўткирлик даражаси тўғрисида ҳақида хабар беради.

3.12-расмдан кўриниб турибдики, зардоб даражасидаги тадқиқот давомида ОС даги каби ўткир стоматит фонидаги зотилжам билан оғриган бемор болаларнинг барча гуруҳларида IL-10 нинг турли йўналишдаги синтези аниқланган.



3.12-расм. Барча гуруҳларда стоматит билан оғриган болаларда даволашга қадар қон зардобида IL-10 миқдори

Масалан, типик бактериал зотилжам билан оғриган болаларда IL-10 даражаси кўрсаткичларидан назорат гуруҳидаги соғлом болалар билан таққослаганда деярли 1,8 баробар ортди ($15,46 \pm 0,77$ пг/мл га нисбатан $8,23 \pm 0,38$ пг/мл) ($p < 0,001$). ЎГС бўлган болаларда соғлом болаларнинг назорат гуруҳига нисбатан яллиғланишга қарши IL-10 нинг анча паст миқдори аниқланди (мувофиқ равишда $5,54 \pm 0,31$ пг/мл ва $8,23 \pm 0,38$ пг/мл) ($p < 0,001$).

Ўйлашимизча, ЎГС бўлган болаларда IL-10 миқдори камлиги сабабли яллиғланишга қарши таъсир таъминлашга қурби етмайди, бунинг натижасида яллиғланиш янада кенгроқ тарқалиш ва жадаллашишга мойил бўлиб, маҳсулотни бошқа асосий яллиғланишга қарши цитокинларни ингибициялаш ҳамда патоген агентларни мўътадиллаштириш имкони заифлашади. Эҳтимолки, шу билан бирга ЎГС бўлган болаларда IL-10 нинг назорат гуруҳидаги болаларга нисбатан кам миқдори гуморал бўғиннинг фаоллигини ифодалайди, яллиғланиш билан курашувчи реакциялар ва хронизация жараёнининг ривожланишига кўмак беради.

Шу тарзда, олинган маълумотлар таҳлили Th1/Th2 цитокинлар синтезида дисбаланс борлигини кўрсатди. Аралаш инфекция мавжуд бўлганда, хусусан ЎГС бўлган болалар гуруҳида TNF- α ҳам маҳаллий, ҳам тизимли тарзда 1,5-2 баробар ортади, бу афтидан, бир нечта антигенларнинг

энди шаклланаётган иммун тизимига таъсири остида бир вақтнинг ўзида таъсир кўрсатиши билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Шунингдек, хатто ЎГС бўлмаган бактериал зотилжам билан оғриган болаларда ҳам IL-10 нинг кучли гипосекрецияси аниқланди, бу иммун тизими гуморал бўғини яхши етилмаганлигини кўрсатади. Профилдаги ўзгаришлар ва яллиғланишга қарши цитокинлар маҳсулотида аниқланган бузилишлар инфекцияга қарши ҳимоянинг заифлашуви ва инфекциянинг кучайишига олиб келади.

Юқорида келтирилганлардан келиб чиқиб айтиш мумкинки, бактериал (зотилжам фонида) ва вирусли (герпетик) стоматит бўлган болаларда маҳаллий даражада ҳам, тизимли даражада ҳам цитокинли профилнинг ўзгаришлари кузатилади. Цитокинли профилдаги ўзгаришлар яллиғланишга қарши цитокинлар концентрациясининг иккала гуруҳда ҳам ортиши билан характерланадики, улар бемор боланинг ҳолатининг оғирлиги, клиник белгилар кучлилиги ва хронизация жараёнининг кучлиликлари даражасини ифодалайди.

IV БОБ. ЭРТА ЁШДАГИ БОЛАЛАРДА ЎТКИР ГЕРПЕТИК СТОМАТИТ ФОНИДА ШИФОХОНАДАН ТАШҚАРИ ЗОТИЛЖАМНИ ДАВОЛАШ САМАРАДОРЛИГИ

Болаларда зотилжам терапиясининг этиологик омили замонавий тушунчаларга асосланади. Бронх-ўпка тизимида патологик жараённинг шаклланиш патогенези мураккаб бўлиб, организмнинг турли хил тизимларининг ишлашини бузилишини ўз ичига олади, улар орасида зотилжам етакчи рол ўйнайди ҳамда, унинг тез-тез кучайиши, оғирлиги ва мураккаб кечиши каби иммунопатологик механизмларга тегишлидир.

Адабиётлардаги маълумотларга кўра, ҳозирги вақтда зотилжам билан касалланган беморларни даволашда маълум муваффақиятлар қайд этилган. Бир қатор муаллифлар [33, 37, 38, 86] ушбу беморларни даволашда иммуномодуляторлардан фойдаланиш самарали эканлигини кўрсатади. Зотилжам билан касалланган беморларни даволашда янги патогенетик асосланган ёндашувларни излаш давом этмоқда.

Ҳозирги вақтда иммунитетни коррекцияловчи препаратларнинг таъсир механизмлари ва уларнинг болалар зотилжамида самарадорлиги тўғрисида аниқ фикр йўқ. Бу иммунотерапияни тайинлаш мезонлари ва унинг самарадорлигини баҳолаш усуллариининг йўқлиги билан боғлиқ. Ушбу мезонлар иммунорегулятор ҳужайралар ва биомедиаторларнинг касалликнинг динамикасида ва турли терапевтик аралашувлар таъсирида фаоллигини ҳисобга олган ҳолда, уларнинг тизимли ва маҳаллий бузилишларини таҳлил қилишга асосланган бўлиши керак. Шунинг учун зотилжам билан касалланган болалар учун иммунитетни коррекцияловчи терапияни тайинлашда қўллаш учун кўрсатмаларни аниқлаш, препаратни танлашни, унинг кунлик ва курс дозасини асослаш ва иммунитет тизими кўрсаткичларини кузатиш керак.

Сўнгги йилларда ошқозон-ичак трaкти микрофлорасининг ҳолати микробиологлар, иммунологлар, педиатрларнинг эътиборини тортди, бу организмдаги баъзи физиологик жараёнларни ўрганишдан иборат. Бу микроорганизм ва макроорганизм ўртасидаги бутун организмнинг дастлабки

тизимларининг ишлашидаги динамик алоқаси билан изоҳланади [33]. Хусусан, ичак микрофлораси морфо- ва иммуноген таъсирга эга бўлиб, макроорганизмнинг алмашинув жараёнларининг ҳолатини аниқлайди, овқат ҳазм қилиш шарбатлари билан ажралиб чиқадиган биологик фаол бирикмалардан фойдаланади, витаминлар ва ферментларни синтез қилади [26, 57]. Ҳозирги вақтда пулмонологияда дориларни ингаляция йўли билан юбориш етакчи рол ўйнайди, чунки дорилар бевосита зарарланган органга етказилади. ЎГС фонида шифохонадан ташқари зотилжам билан касалланган болаларда иммунитет жавоби меъёрдан сезиларли оғишларни ҳисобга олган ҳолда, биз даволаш чора-тадбирлари мажмуасининг бир қисми сифатида иммунитетни коррекцияловчи терапиянинг турли усуллариининг самарадорлигини таҳлил қилдик. Шу мақсадда зотилжам билан касалланган барча болаларни даволаш 3 гуруҳга бўлинди.

1-гуруҳнинг 20 нафар бемор анъанавий даволанди (антибактериал, дезинтоксикацион ва симптоматик терапия). Антибактериал терапия кўпинча 2- ва 3-авлод цефалоспоринлари (цефазолин, цефотаксим, цефтриаксон), шунингдек уларнинг аминогликозидлари (амикацин, меркацин) билан биргаликда амалга оширилди.

2-гуруҳнинг 20 нафар бемори анъанавий даво, базис терапия ва пробиотик (Бифолак – Нео) (БИОТАСТ МЧЖ томонидан ишлаб чиқарилган)) қабул қилди.

3-гуруҳдаги 20 нафар ЎГС фонида шифохонадан ташқари зотилжам билан касалланган болаларга анъанавий даво, базис терапия ва небулайзер терапияси буюрилган.

Меглюмин акридоацетат цитоплазма ва ядро тузилмаларига кириб боради, "эрта" интерферонларнинг синтезини фаоллаштиради, вирусга қарши, иммуномодуляцион, яллиғланишга қарши таъсир кўрсатади ва паст токсиклик билан ажралиб туради. 12,5% – 2,0 мл ампулаларда ишлаб чиқарилади. 1 кг тана вазнига 6-10 мг дан кунига мушак ичига 1 марта схема бўйича буюрилади.

Пробиотик (Бифолак – Нео) биопрепарати кунига 1 маҳал овқатдан 30 дақиқа олдин 1 пакетчадан (1.5 г) буюрилади.

Небулазер терапиясида 0,02% декаметоксин эритмаси 2-4 мл дан 1-2 маҳал бурун катетери ёки нискоб орқали 6-10 кун давомида буюрилади.

4.1. Ўткир герпетик стоматит фонида шифохонадан ташқари зотилжам билан касалланган бемор болаларнинг клиник-лаборатория тавсифи

Ўткир герпетик стоматит (ЎГС) фонида шифохонадан ташқари зотилжам (ШТЗ) ривожланиши эрта ёшдаги болалар орасида клиник амалиётда кенг учрайдиган ва оғир кечувчи қўшма патология ҳисобланади. Бундай ҳолатларда беморларда яллиғланиш жараёнининг юқори фаоллиги, иммун тизимининг издан чиқиши ва умумий аҳволнинг тез ёмонлашиши кузатилади. Тадқиқот натижаларига кўра, ЎГС фонида ШТЗ билан касалланган болаларда касалликнинг клиник белгиларини қуйидагича таснифлаш мумкин: умумий заифлик, уйқучанлик, тез чарчаш, тана ҳароратининг кўтарилиши ($38-39,5^{\circ}\text{C}$), оғиз бўшлиғида герпетик везикула ва эрозив элементлар, оғриқли чайнш ва гапириш қийинлиги; регионар лимфа тугунларининг катталашиши (лимфаденопатия), қийинлашган нафас олиш, гургиллаш, ҳириллаш овозлари, тез нафас олиш (тахипноэ), юрак уриши тезлашиши (тахикардия). Шу билан бирга, лаборатория таҳлиллари яллиғланиш жараёнининг юқори фаоллигини намоён қилди: лейкоцитоз (лейкоцитлар сони $13-20 \times 10^9/\text{л}$), нейтрофилоз ва лимфопения, ЭЧТнинг юқори даражаси (30–55 мм/соат).

Цитокинларнинг зардобли даражалари айниқса аҳамиятли кўрсаткич сифатида қайд этилди. Яллиғланиш медиаторларидан бири бўлган TNF- α миқдори беморларда назорат гуруҳига нисбатан 2-3 марта юқори бўлди. TNF- α нинг юқори даражаси яллиғланиш жараёнининг систем характер касб этганлигини ва вирусли ҳамда бактериал инфекцияларнинг айна бир вақтда кучайганини кўрсатади. TNF- α нафақат яллиғланиш жараёнини стимуллаш,

балки қон томир деворларининг ўтказувчанлигини ошириш, тўқима шишиши ва оғриқ рецепторларини сезгирлигини ҳам кучайтириши билан танилган. Шу билан бирга, яллиғланишга қарши механизмларни акс эттирувчи IL-10 даражаси эса, аксинча, бемор болаларда пасайган ҳолда аниқланди. IL-10 яллиғланиш жараёнини тежаш, иммун тизимдаги ортиқча реакцияларни чеклаш ва тўқима зарарини камайтиришда иштирок этади. Унинг паст даражаси яллиғланишга қарши ҳимоя механизмларининг камайганлигини ва иммунорегулятор тизимда мувозанатсизлик мавжудлигини кўрсатади.

Рентгенологик текширувларда ўпкада перибронхиал инфильтрациялар, сегментар ва лобар хиралашувлар, баъзи беморларда интерстициал ўзгаришлар қайд этилди.

Шундай қилиб, ЎГС фонида шифохонадан ташқари зотилжам билан касалланган болаларда касалликнинг клиник-лаборатория манзараси яллиғланиш жараёнининг юқори фаоллиги, TNF- α ва IL-10 цитокинларининг дисбаланси билан характерланади. Бу ҳолат даволаш тактикасини шакллантиришда иммуномодулятор терапияни қўшиш зарурлигини ҳам кўрсатади. ЎГС фонида шифохонадан ташқари зотилжам билан касалланган беморлар учун тавсия этилган терапия самарадорлигини аниқлаш учун касалликнинг динамикасида клиник тестлар баҳоланди. Бунда касалликнинг оғирлигига, физикал ҳодисаларга, нафас олиш етишмовчилигига, қоннинг умумий кўрсаткичларига ва ЭЧТ га эътибор қаратилди. ЎГС фонида шифохонадан ташқари зотилжам алоҳида белгилари ва синдромларини бартараф этиш динамикаси бўйича тавсия этилган даволаш схемасининг клиник самарадорлиги натижалари 4.1-жадвалда келтирилган.

Юқоридаги маълумотлардан кўриниб турибдики, патологиянинг пульмонал ва экстрапульмонал кўринишлари, шунингдек, оғиз бўшлиғидаги тошмаларнинг патологик элементлари болаларда умумий организм даражадасида меглюмин акридонацетат ва пробиотик (бифолак – нео) препаратини қўллаганда анъанавий терапия самарадорлиги билан солиштирганда қисқароқ вақт ичида йўқолади (барча фарқлар юқори

статистик ишончли). Алоҳида клиник ҳолатларда бизнинг даволаш схемаларимиз нафас қисилишини йўқотишда, юрак ритмларини барқарорлаштиришда ва ҳароратнинг таъсирига сезгирликда жуда муҳим. Даволаш муолажаларидан кейин оғиз бўшлиғидаги патологик ўзгаришлар 3-4 кунларданок самарасини кўрсатди, аксарият симптом ва белгилар бўйича анъанавий даволаш усуллари, шунингдек, оғиз бўшлиғининг патологик элементлари даволашнинг анча узоқроқ давом этишига таъсир кўрсатади.

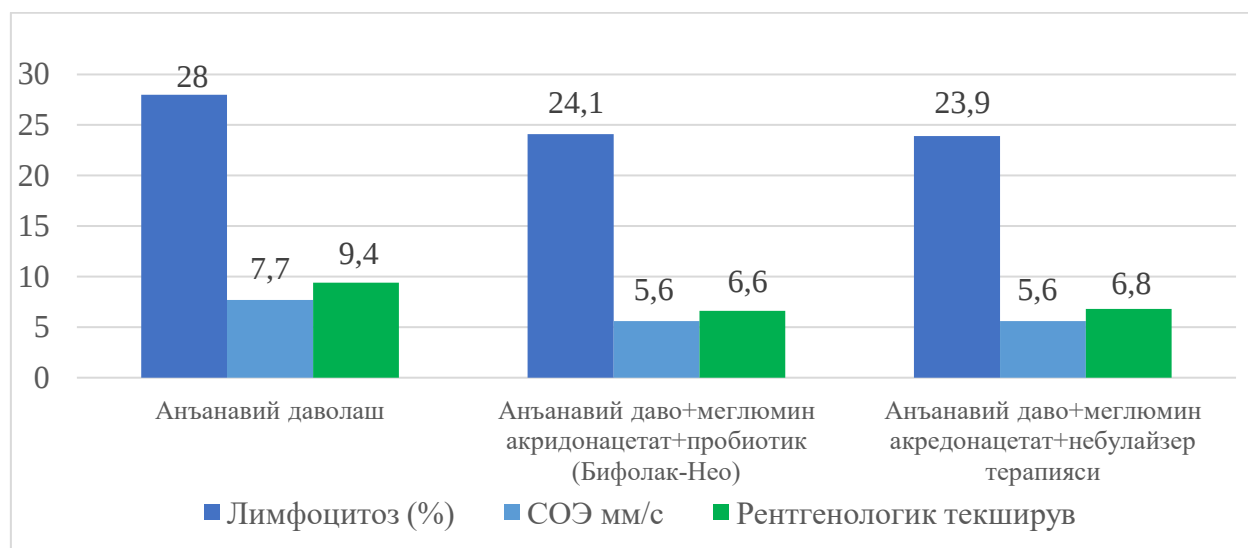
4.1-жадвал

Тавсия этилган даволаш таъсири остида эрта ёшдаги болаларда шифохонадан ташқари зотилжамни клиник белгиларини бартараф этиш динамикаси (n-92)

Таҳлил қилинаётган белгилар Давомийлиги (кун)	Таҳлил қилинаётган белгиларнинг мутлақ қийматлари		Фарқларнинг ишончилиги коэффициенти $P < 0,001$
	Аосий гуруҳ беморлари	Назорат гуруҳ беморлари	
Цианоз (кун)	4,4±0,28	8,0±0,36	$P < 0,001$
Тахикардия (кун)	7,55±0,34	12,53±0,53	$P < 0,001$
Диспептик ўзгаришлар (кун)	5,3±0,25	12,3±0,5	$P < 0,001$
Иситманинг узоқ сақланиб туриши	1,83±0,12	13,1±0,6	$P < 0,001$
Юрак уриш товушларининг заифлиги (кун)	7,0±0,22	13,1±0,6	$P < 0,001$
Қуруқ хириллашларнинг намоён бўлиши	8,0±0,37	11,5±0,64	$P < 0,001$
Оғиз бўшлиғидаги зарарланиш элементлари	5,1±0,25	6,8±0,34	$P < 0,001$

2- ва 3-гуруҳларда зотилжамнинг аускултатив белгиларининг регрессияси 6,6±0,29 ва 6,8±0,32, 1-гуруҳда 9,4±0,41 кунларда кузатилди. 2- ва 3-гуруҳлардаги болаларда касалликнинг радиологик ҳодисалари ҳам тезроқ тўхтади. Бундан ташқари, 2- ва 3-гуруҳ беморларида периферик қон параметрлари қисқа вақт ичида барқарорлашди: шифохонадан чиқаришда 1-гуруҳ беморларида лимфоцитларнинг 28,0±0,75 гача пасайиши кузатилди. 2 ва

3-гурух беморларида мос равишда $24,1 \pm 0,51$ га ва $23,9 \pm 0,45$ га пасайди. Шунингдек, 2- ва 3-гурух болаларида анъанавий даволанган гуруҳ билан таққослаганда мос равишда $5,6 \pm 0,28$ ва $5,6 \pm 0,24$ гача пасайгани аниқланди $7,7 \pm 0,33$; ($P < 0,01$). 2- ва 3-гурух беморларида касалликнинг клиник-лаборатория кўринишларини барқарорлаштириш жараёнининг тезлашиши туфайли шифохонада қолиш муддати 15% га қисқарди.



4.1-расм. Ўткир герпетик стоматит фонида шифохонадан ташқари зотилжам билан касалланган эрта ёшдаги болаларнинг лаборатория параметрларининг динамикаси

Шундай қилиб, меглюмин акридонат ва пробиотик (бифолак-нео) препаратини комплекс терапиясига киритиш, шунингдек небулайзер терапияси ЎГС фонида зотилжам билан касалланган болаларнинг қонида лимфоцитлар даражаси ва ЭЧТ ни нормаллаштиришга олиб келади.

4.2. Ўткир герпетик стоматит билан касалланган болаларда даволашдан кейинги цитокинли статус

Эрта ёшдаги болаларда вирусли ва /ёки бактериал этиологияли юқумли ва яллиғланиш касалликларининг юқори даражаси умуман иммунитет тизимининг ривожланишининг ўзига хос хусусиятлари билан боғлиқ.

Моно ва аралаш инфекциялар учун тўғри танланган даволаш тактикаси барқарор ремиссияга эришишга имкон беради.

4.2.1. Стоматит касаллиги фонида зотилжам билан касалланган болаларнинг оғиз бўшлиғи суюқлигида яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши цитокин динамикаси

Халқаро протоколларга кўра, герпетик стоматитни даволаш этиотропик, патогенетик ва симптоматик воситаларни тайинлашни ўз ичига олади. Герпес инфекциясини даволашнинг ўз самарадорлигини кўрсатган бир нечта схемалари мавжуд.

4.2-жадвал

Стоматит билан касалланган болалар гуруҳида даволашдан кейин ОБС да TNF-α динамикаси

Цитокинлар	Назорат n=22	ЎГС билан касалланмаган		
		Даволашдан олдин n=28	Анъанав. даво. 14 кун. кейин n=25	Анъанав. даво. 30 кун. кейин n=23
TNF-α	5,64±0,40	13,14±1,24*	10,68±0,42*	9,17±0,35*
		ЎГС билан касалланган		
		Даволашдан олдин n=54	Анъанав. даво. 14 кун.кейин n=25	Анъанав. даво. 30 кун.кейин n=23
		12,39±0,58*	10,32±0,34*	8,74±0,55*
		ЎГС билан касалланган		
		Даволашдан олдинn=54	Иммун.кор. даво. 14 кун.кейин n=28	Иммун.кор. даво. 30 кун.кейин n=26
		12,39±0,58*	10,75±0,43*	7,85±0,55**

Эслатма: P – кўрсаткичлар фарқи ишончилиги: *p <0,001; ** - p <0,01; ***p <0,05.

ЎГС билан касалланмаган болалар гуруҳидаги ОБС даги TNF- α даражасини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, анъанавий даволашдан 14 кундан кейин синтез бошланғич қийматларга ($p>0,05$) нисбатан ўртача $10,68\pm0,42$ пг/мл қиймат билан 18,7% га ишончли бўлмаган даражада пасайди, даволаш бошланганидан 30 кун ўтгач, динамика ўртача $9,17\pm0,35$ пг/мл қиймати билан даволашдан олдинги маълумотларга ($p<0,01$) нисбатан 30,2% га сезиларли даражада камайди.

ЎГС билан касалланган болалар гуруҳида ОБС даги кахексин миқдорини баҳолаш шуни кўрсатдики, анъанавий даволанган болаларда 14 кундан кейин экспрессия даражаси даволашдан олдинги маълумотлар ($p<0,01$) билан таққослаганда ўртача қиймати $10,32\pm0,34$ пг/мл билан 16,7% га камайди, аммо даволаш бошланганидан 30 кун ўтгач динамика бошланғич қийматларга нисбатан ($p<0,001$) ўртача $8,74\pm0,55$ пг/мл қиймати билан 29,5% га пасайди.

ЎГС билан касалланган болалар гуруҳида ОБСда TNF- α концентрациясини ўрганиш шуни кўрсатдики, комбинацияланган иммунитетни коррекцияловчи даволаганда 14 кундан кейин синтез бошланғич қийматларга нисбатан ($p<0,05$) ўртача $10,75\pm0,43$ пг/мл қиймат билан 13,2% га пасайди ва даволаш бошланганидан 30 кун ўтгач 36,6% га пасайди, бу даволаш бошланишидан олдинги маълумотларга нисбатан ($p<0,001$) ўртача $7,85\pm0,55$ пг/мл қийматни ташкил этди.

Тадқиқотнинг кейинги босқичи яллиғланишга қарши цитокин IL-10 ни ўрганиш эди. Олинган натижалар қуйидаги 4.3-жадвалда келтирилган.

ЎГС билан касалланмаган болалар гуруҳида ОБСда яллиғланишга қарши IL-10 даражасини ўрганиш шуни кўрсатдики, анъанавий даволаганда 14 кундан кейин синтез бошланғич қийматлар ($p>0,05$) билан солиштирганда ўртача $6,36\pm0,49$ пг/мл қиймат билан 16,4% га пасайди, даволаш бошлангандан 30 кундан сўнг, синтез даволанишдан олдинги маълумотларга нисбатан ($p<0,001$) ўртача $5,17\pm0,28$ пг/мл қиймат билан 32% га пасайди.

**Стоматит билан касалланган болалар гуруҳларида даволашдан кейин
ОБСда IL-10 нинг динамикаси**

Цитокинлар	Назорат n=22	ЎГС билан касалланмаган		
		Даволашдан олдин n=28	Анъанав. Даво. 14 кун. Кейин n=25	Анъанав. Даво. 30 кун. Кейин n=23
IL-10	3,27±0,28	7,61±0,33*	6,36±0,49*	5,17±0,28*
		ЎГС билан касалланган		
		Даволашдан олдин n=54	Анъанав. Даво. 14 кун. Кейин n=25	Анъанав. Даво. 30 кун.кейин n=23
		2,24±0,13*	2,52±0,19***	2,70±0,21***
		ЎГС билан касалланган		
		Даволашда н олдин n=54	Иммун.корр. даво. 14 кун.кейин n=28	Иммун.корр. даво. 30 кун.кейин n=26
		2,24±0,13*	2,57±0,15*	2,96±0,26***

Эслатма: Р – кўрсаткичлар фарқи ишончилиги *- p <0,001; ** - p <0,01; *** - p <0,05; *p >0,05.

ЎГС билан касалланган болалар гуруҳида ОБСда IL-10 микдорини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, анъанавий даволаганда 14 кундан кейин экспрессия даражаси даволашдан олдинги маълумотлар (p>0,05) билан солиштирганда ишончли бўлмаган даражада ўртача 2,52±0,19 пг/мл қиймат билан 12% га ошди, лекин даволаш бошланганидан 30 кундан кейин унинг даражаси бошланғич кўрсаткичларга (p<0,05) нисбатан ўртача 2,70±0,21 пг/мл қиймат билан 0,20 % га ўсди.

ЎГС билан касалланган болалар гуруҳида ОБСда IL-10 концентрациясини баҳолаш шуни кўрсатдики, комбинацияланган

иммунитетни коррекцияловчи даволанганда 14 кундан кейин синтез бошланғич қийматларга нисбатан ($p>0,05$) ўртача $2,57\pm 0,15$ пг/мл қиймат билан 14,7% га ошди, даволаш бошланганидан 30 кун ўтгач, синтез даволашдан олдинги кўрсаткичлар ($p<0,01$) билан солиштирганда ўртача $2,96\pm 0,26$ пг/мл қиймат билан 32% га ўсди.

4.2.2. Даволангандан кейин стоматит билан касалланган болаларда яллиғланиш ва яллиғланишга қарши цитокинлар зардобли даражалари динамикаси

Олиб борилган тадқиқотларда стоматит билан касалланган болаларда даволашдан сўнг яллиғланиш ва яллиғланишга қарши цитокинлар — хусусан, TNF- α ва IL-10 — нинг зардобли даражалари таҳлил қилинди. Бу кўрсаткичлар яллиғланиш жараёнларининг фаоллигини ва даволаш самарадорлигини баҳолашда муҳим иммунологик биомаркерлар сифатида қаралди.

Даволашдан аввал касалланган болаларда TNF- α концентрацияси назорат гуруҳи болаларига нисбатан сезиларли даражада юқори бўлди. Бу ҳолат яллиғланиш жараёнининг фаоллигидан далолат беради. TNF- α касаллик патогенезида марказий роль ўйнайди: вирусли инфекцияга қарши ҳимоя реакцияларини стимуллаш, лейкоцитларнинг хемотаксиси, адгезия молекулаларининг экспрессиясини ошириш ва яллиғланиш медиаторларининг ишлаб чиқарилишини рағбатлантиради. Аммо унинг юқори даражада узок сақланиши тўқималарнинг шикастланиши ва клиник симптомларнинг оғирлашувига сабаб бўлиши мумкин. Даволаш курсини ўтгандан сўнг TNF- α даражасида кескин пасайиш қайд этилди ($p<0,05$). Бу даволашнинг самарадорлигини ва яллиғланиш жараёни босқичма-босқич барқарорлашганини кўрсатади.

Шу билан бирга, IL-10 — яллиғланишга қарши цитокин сифатида — даволашдан олдин паст даражада бўлган. Бу яллиғланишга қарши ҳимоя механизмларининг етарли даражада фаоллашмаганлигини ва иммун тизимида мувозанатсизлик мавжудлигини кўрсатади. IL-10 макрофаг ва Т-

хужайраларда яллиғланиш медиаторларининг секрециясини тежаш орқали яллиғланиш реакциясини бошқаради.

Даволашдан кейин IL-10 даражаси анча юқори даражага кўтарилди ($p < 0,05$), бу эса яллиғланишнинг чекланиши ва тўқималарнинг қайта тикланиш жараёнларининг фаоллашганидан далолат беради. IL-10 нинг кўтарилиши шунингдек, даволаш натижасида яллиғланиш ва иммунорегулятор тизим ўртасидаги мувозанат тикланганини тасдиқлайди.

Клиник кузатишларда цитокинлар даражасининг ўзгариши касалликнинг симптомларида ҳам акс этди: оғиз бўшлиғидаги гиперемия, шиш ва эрозив элементларнинг резорбцияси тезлашди, оғриқ синдроми камайди, умумий интоксикация белгилари бартараф этилди.

Баъзи ҳолатларда TNF- α даражаси даволашдан кейин ҳам юқори бўлиб қолиши қайд этилди, бу эса баъзи беморларда яллиғланиш реакциясининг тўлиқ барқарорлашмаганлигини ва даволашдан кейинги даврда қўшимча назорат ва реабилитация тадбирлари олиб бориш зарурлигини кўрсатади.

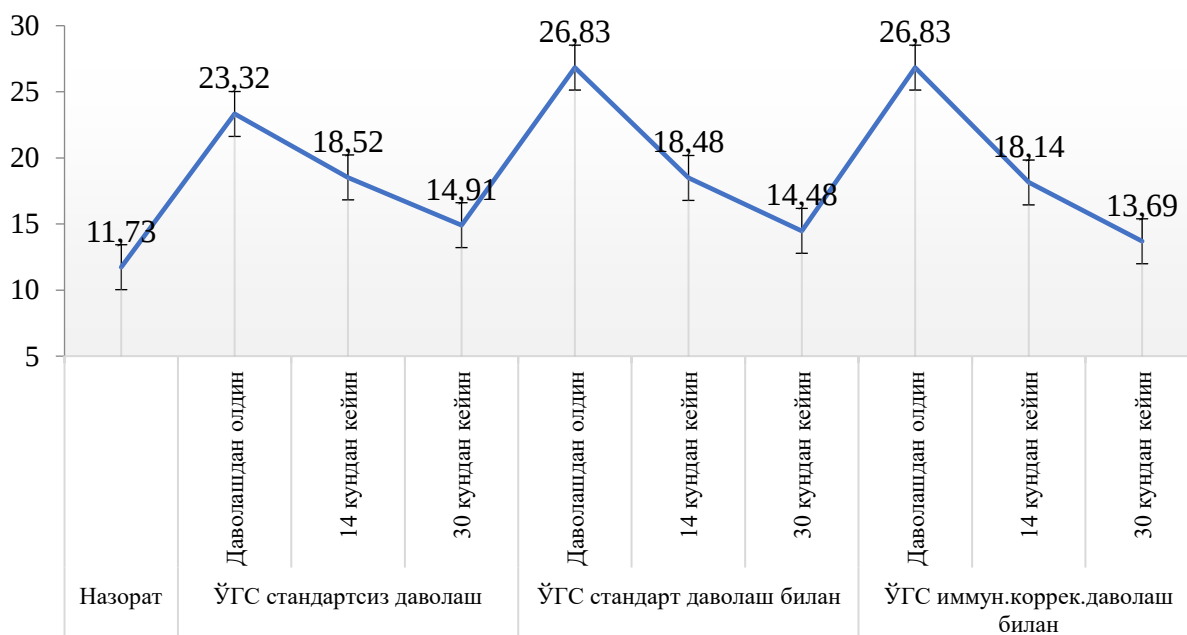
Умуман олганда, олинган натижалардан келиб чиқиб хулоса қилиш мумкинки, TNF- α ва IL-10 цитокинларининг ўзаро динамикаси стоматит билан касалланган болаларда даволаш жараёнида яллиғланиш ва яллиғланишга қарши механизмларнинг самарали бошқарилишига хизмат қилади. Цитокинларни мониторинг қилиш эса клиник амалиётда индивидуал терапия тактикаларини танлашда ва прогнозлашда муҳим аҳамият касб этиши мумкин.

Иммун тизимининг эндоген ва экзоген зарар етказувчи омиллар таъсирига юқори сезувчанлик даврлари (критик даврлар) ва бола организми иммун тизимининг тузилиши, ривожланиши ва ишлашини ўзига хос хусусиятларини билиш болалар касалликларининг кенг доирасини етарли даражада ташхислаш, даволаш ва олдини олиш учун зарурдир [71].

Белгиланган вазифаларга кўра, стоматит билан касалланган болалар гуруҳларида зотилжамни даволаш учун ўтказилган стандартлаштирилган ва комбинацияланган терапиядан сўнг, даволаш натижаси тизимли цитокин

профилининг кўрсаткичлари динамикаси бўйича баҳоланди. Бемор ва соғлом болаларнинг қон зардобидаги яллиғланиш ва яллиғланишга қарши цитокинлар миқдорини қиёсий баҳолашда цитокин профилидаги ўзгаришлар аниқланди (4.1-расм).

ЎГС билан касалланмаган болалар гуруҳидаги периферик қон зардобидаги TNF- α даражасини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, анъанавий даволашда 14 кундан кейин у бошланғич қийматларга ($p>0,05$) нисбатан ўртача $18,52\pm 1,28$ пг/мл қиймат билан 20,5% га пасайди, даволаш бошланганидан 30 кун ўтгач эса, синтез даволашдан олдинги маълумотлар ($p<0,001$) билан солиштирганда ўртача $14,91\pm 0,69$ пг/мл қиймат билан 36% га пасайди.

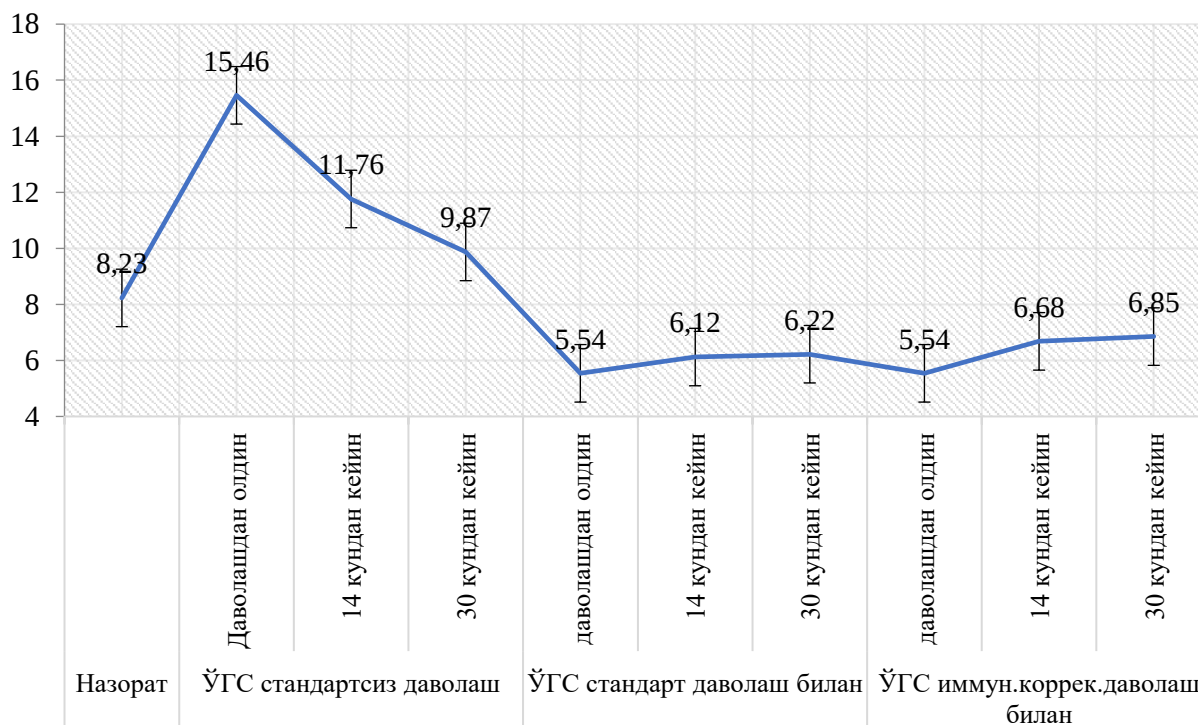


4.2-расм. Даволашдан олдин ва кейин болалар гуруҳларида қон зардобидаги TNF- α динамикаси

ЎГС билан касалланган болалар гуруҳида TNF- α миқдорини баҳолаш шуни кўрсатдики, анъанавий даволанган чақалоқларда 14 кундан кейин экспрессия даражаси даволанишдан олдинги маълумотлар ($p<0,001$) билан таққослаганда ўртача $18,48\pm 1,02$ пг/мл қиймати билан 31,1% га пасайди, даволаш бошланганидан 30 кун ўтгач эса унинг даражаси бошланғич қийматларга ($p<0,001$) нисбатан ўртача $14,48\pm 0,74$ пг/мл қиймати билан 46%

га пасайди. ЎГС билан касалланган болалар гуруҳида TNF- α концентрациясини ўрганганда аниқландики, комбинацияланган иммунитетни коррекцияловчи даволаш 14 кундан кейин синтезни бошланғич кўрсаткичларга ($p<0,001$) нисбатан ўртача $18,14\pm0,69$ пг/мл қиймат билан 32,4% га пасашийига олиб келди, даволаш бошлангандан 30 кун ўтгач эса экспрессия даволашдан олдинги маълумотлар ($p<0,001$) билан солиштирганда ўртача $13,69\pm0,79$ пг/мл қиймат билан қарийб 49% га пасайди.

IL-10 зардобининг таркибини ўрганиш қуйидаги ўзгаришларни аниқлади, улар 4.2-график расмида келтирилган. ЎГС билан касалланмаган болалар гуруҳидаги яллиғланишга қарши цитокин даражаларини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, анъанавий даволаганда 14 кундан кейин экспрессия бошланғич қийматларга ($p>0,01$) нисбатан ўртача $11,76\pm0,67$ пг/мл қиймат билан деярли 24% га ишончли пасайди, даволаш бошланганидан 30 кун ўтгач, синтез даволашдан олдинги маълумотлар билан солиштирганда ўртача $9,87\pm0,31$ пг/мл ($p<0,001$) қиймат билан 36% га пасайди.



4.3-расм. Даволашдан олдин ва кейин болалар гуруҳларида зардобли IL-10 динамикаси

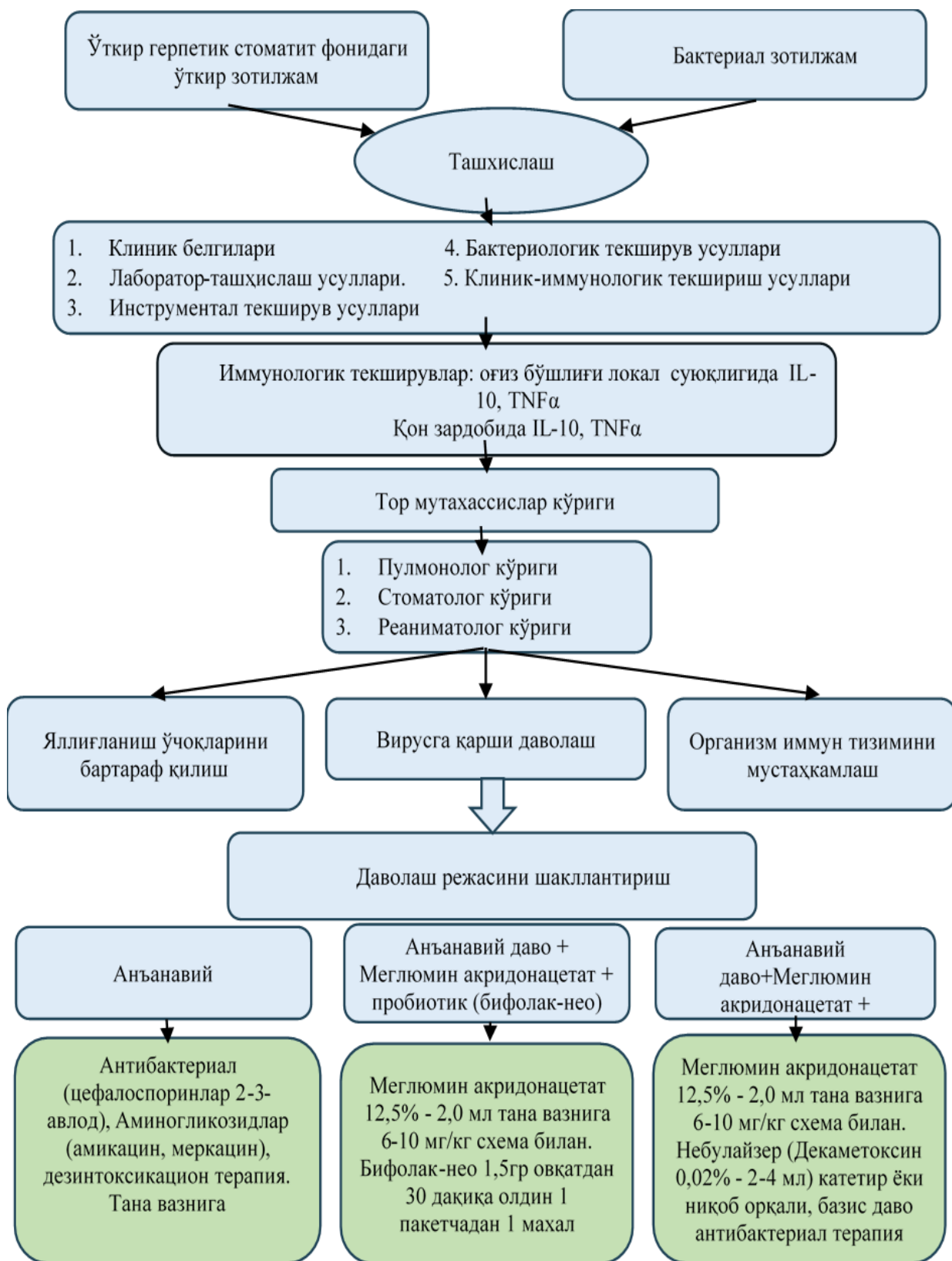
Анъанавий даволанаётган ЎГС билан касалланган болалар гуруҳидаги IL-10 таркибини таҳлил қилиш ишончли бўлмаган, аммо ижобий динамика ва клиник кўринишларга эга ўзгаришларни аниқлади. Шундай қилиб, ушбу цитокин концентрацияси 14 кундан кейин даволанишдан олдинги маълумотлар билан таққослаганда ($p>0,05$) ўртача $6,12\pm 0,31$ пг/мл қиймати билан ошди, ва даволаш бошланганидан 30 кун ўтгач, IL-10 даражаси дастлабки кўрсаткичлар билан солиштирганда ($p>0,05$) ўртача $6,22\pm 0,41$ пг/мл қийматга ошди.

Комбинацияланган иммунитетни коррекцияловчи терапия олаётган ЎГС билан касалланган болалар гуруҳидаги IL-10 зардоб концентрациясини баҳолаш шуни кўрсатдики, 14 кундан кейин чақалоқлар гуруҳининг кўрсаткичлари дастлабки қийматлар билан солиштирганда ($p>0,01$) ўртача $6,68\pm 0,34$ пг/мл қиймат билан ишончли даражада ошган, даволаш бошланганидан 30 кундан кейин эса синтез даволаш бошланишидан олдинги кўрсаткичларга нисбатан ($p<0,01$) ўртача $6,85\pm 0,48$ пг/мл қиймат билан ошди.

Олинган натижалар шуни кўрсатадики, анъанавий даволанаётган ЎГС билан касалланган болалар гуруҳида статистик ишончлилиқ аниқланмаган, ва комбинацияланган иммунитетни коррекцияловчи даволанаётган гуруҳда ишончлилиқ аниқланган бўлсада, ўтказилган даволашдан сўнг IL-10 нинг ўсиши гуморал бўғин фаоллигининг ошишини, TNF- α ривожланишини чекланишини, яллиғланиш олди реакциялари шаклланишининг қисқариши, хронизация жараёнини кўрсатади, шунингдек, ЎГС нинг бола организмга таъсирини зарарсизлантириш қобилиятини оширади.

Шундай қилиб, олинган натижалар шуни кўрсатадики, 30 кун давом этган даволашдан сўнг, барча гуруҳларнинг кўрсаткичлари зотилжам фониди меъёрий қийматлардан юқори бўлишига қарамай, улар ижобий динамикага эга эди. Даволаш бошланганидан кейин болаларда ҳам маҳаллий, ҳам тизимли иммунитет ҳолатини ўрганиш ушбу касалликнинг характерли динамикасини аниқлашга имкон берди. ОБС ва периферик қон зардобиди аниқланган цитокин динамикасининг аниқланган хусусиятлари герпетик стоматитни

комплекс даволаш схемасига меглюмин акридонацетат препаратини киритишни патогенетик жиҳатдан асосли деб ҳисоблаш имконини беради.



4.4-расм. ЭРТА ЁШДАГИ ЎТКИР ГЕРПЕТИК СТОМАТИТ КАСАЛЛИГИ БОР БОЛАЛАРДА ШИФОХОНАДАН ТАШҚАРИ ЗОТИЛЖАМНИНГ ТАШХИСОТ ВА ДАВОЛАШ САТАНДАРТЛАРИ АЛГОРИТМИ

ХУЛОСАЛАР

1. Эрта ёшдаги болаларда ўткир герпетик стоматит фонида шифохонадан ташқари зотилжам касаллигининг клиник хусусиятилари оғир ва узоқ кечиши билан тавсифланади. Касалликни оғир кечишига болани она сути билан озиқланишига тўсқинлик қилувчи оғиз бўшлиғидаги тошмалар, ошқозон-ичак тизимидаги ўзгаришлар сабаб бўлади. Рентгенологик ўзгаришлар (икки томонлама ўчоқли-қўшилувчан инфильтратив яллиғланиш) ЎГС фонидаги зотилжамда 80,0% ва ЎГС сиз зотилжамда 68,8% ҳолатларда аниқланди.

2. Олинган маълумотларнинг таҳлили цитокинларнинг Th1/Th2 синтезидаги номуносивбликни аниқлади. Аралаш инфекция мавжуд бўлганда, хусусан, зотилжам билан оддий герпес вируси бўлган болалар гуруҳида TNF- α даражаси маҳаллий ва тизимли равишда 1,5-2 баравар ошади, бу бир вақтнинг ўзида бир нечта антигенларнинг фақат ривожланаётган иммунитет тизимига таъсири билан боғлиқ. Шунингдек, ЎГС фонида зотилжам билан касалланмаган болаларда IL-10 гиперсекрецияси аниқланди, ЎГС фонида зотилжам билан касалланган болалар гуруҳида эса IL-10 нинг гипосекрецияси аниқланди, бу иммунитетнинг гуморал бўғинининг етук эмаслигини кўрсатади. Яллиғланиш ва яллиғланишга қарши цитокинларни ишлаб чиқаришда аниқланган номуносивблик инфекциянинг ривожланишига олиб келади.

3. Ўткир герпетик стоматит фонида шифохонадан ташқари зотилжам билан касалланган эрта ёшдаги болаларда меглюмин акридонацетат, пробиотик (бифолак-нео) ва небулайзер терапияси билан биргаликда қўллаш юқори клиник ($p > 0,05$) самара беради. Бу анъанавий даволашга нисбатан патологиянинг асосий кўринишларини эртароқ тўхтатишга ($p < 0,01$) имкон бериши тасдиқланди.

4. Ўткир герпетик стоматит фонида шифохонадан ташқари зотилжам билан касалланган болалар организмнинг клиник-иммунологик хусусиятларидан келиб чиқиб, базис терапия, пробиотик (бифолак-нео) ва

небулайзер терапияси билан биргаликда қўлланилган даволаш иммунитетни иммунотроп рағбатлантириш таъсири сабабли умумий ва маҳаллий резистентлигини оширишга имкон беради, ҳамда инфекцияни генерализациясини камайтиради.

АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР

1. Ўткир герпетик стоматит фонида шифохонадан ташқари зотилжам билан касалланган эрта ёшдаги болаларда иммунитет ҳолати кўрсаткичларининг аниқланган ўзгаришлари базис терапия ва Бифолак-Нео препарати билан иммунитетни коррекциялашнинг мақсадга мувофиқлиги учун асос бўлиб хизмат қилди, бу касалликнинг кечиши ва натижасига ижобий таъсир кўрсатади.

2. Ўткир герпетик стоматит фонида шифохонадан ташқари зотилжам билан касалланган эрта ёшдаги болаларда комплекс терапияга базис терапия ва пробиотик (бифолак – нео) препаратини киритиш тавсия этилади.

Даволаш схемаси:

12,5% ли меглюмин акридоацетат – тана вазнига 6-10 мг/кг мушак ичига схема билан.

Пробиотик (Бифолак-Нео) биопрепарати (1,5 г) кунига 1 пакетчадан 1 маҳал овқатдан 30 дақиқа олдин буюрилади.

3. Амалий пульмонологияда ўткир герпетик стоматит фонида шифохонадан ташқари зотилжам билан касалланган беморларни даволаш усули сифатида базис терапия ва небулайзер терапиясидан фойдаланиш мумкин, бу ҳозирги тадқиқотлар натижалари бўйича тўлиқ асосланган. Небулайзер терапиясидан фойдаланиш, айниқса ўртача оғир ҳолатларда 0,02% ли Декаметоксин эритмаси билан биргаликда (2-4 мл дан 1-2 маҳал 6-10 кун давомида бурун катетери ёки ниқоб орқали) тавсия этилади.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Авдеев С.Н., Белобородов В.Б., Белоцерковский В.З., с соавт. Тяжелая внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов России. //Анестезиология и реаниматология. 2022; 1:6-35.
2. Авдеев С.Н., Белоцерковский В.З., Дехнич А.В. с соавт. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: обзор литературы. //Вестник интенсивной терапии им. А.И. Солтенова. 2021; 3:27-46.
3. Авдеев С.Н., Дехнич А.В., Зайцев А.А., с соавт. Внебольничная пневмония: Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. //Пульмонология, 2022; 32 (3):295-355.
4. Азизова Н.Д., Шамсиев Ф.М., Мирсалихова Н.Х., Тоджиханова Д.П. Клиническая характеристика и факторы риска развития затяжного течения внебольничной пневмонии у детей. //Научно-практический журнал Педиатрия, 2020. -№4. -С. 12-16.
5. Азизова Н.Д., Шамсиев Ф.М., Мусажанова Р.А., Таджиханова Д.П. Иммунологические показатели затяжного течения внебольничной пневмонии у детей. //Республика илмий-амалий анжуман «Профилактик тиббиётда юқори инновацион технологияларни қўллаш», Андижон, 2020, Б, 391.
6. Алибекова М.Б., Мухамедова Х.Т., Камалов З.С. и соавт. Клинико-иммунологические особенности микоплазменной пневмонии у детей раннего возраста. // Вестник экстренной медицины. -Ташкент, 2012, -№4.-С.86-88.
7. Алибекова М.Б., Мухамедова Х.Т., Камалов З.С. и соавт. Изменение некоторых показателей иммунного статуса при микоплазменной пневмонии у детей раннего возраста. Иммунокоррекция меглюмина акридоната. //Физиология и патология иммунной система. Иммунофармокогеномике. -Москва, 2010, -№2, -С.34-38.

8. Алиев А.А., Ахрорхонов Р.А. Клинико-патогенетические особенности течения тяжелых пневмоний и их лечение у детей раннего возраста на фоне врождённых расщелин верхней губы и нёба. -2024. -№1. -С.25-30.

9. Алиев А.Л., Тураева Ю.Ш., Мирзамахмудова Ш.М. Небулайзерная терапия в комплексном лечении при тяжелых пневмониях у детей раннего возраста на фоне экссудативного катарального диатеза. Сб. статей по материалам VI международной научно-практической конференции. Современная медицина новые подходы и актуальные исследования. Москва 2017; 6.: -С.53-56.

10. Алиев А.Л., Кузиев Д.В. Анализ исходов острых пневмонии у детей раннего возраста //Журнал медицина и инновации. -2024. -№2. -С.9-13.

11. Ахрорхонов Р.А., Алиев А.Л., Акмалова Н.А., Бекдиллаева Н.А., Абитова Ф.А. Характерные особенности течения тяжелых пневмоний у детей раннего возраста на фоне с врожденными аномалиями расщелины верхней губы и нёба //“Allergic diseases in children: interdisciplinary issues and comprehensive solutions III international scientific and practical conference of children’s allergists” November 22-23, 2024. -P.80-82.

12. Бажанова Е.Д. Меглюмин акридонацетат: механизм действия, функции и применение. Экспериментальная и клиническая фармакологии. -2012. -Т.75. -№7. -40-4.

13. Богданова Н.М., Чернова Т.М. Функциональные нарушения органов пищеварения у младенцев. //Журнал Медицинский совет. №2, 2018. - С.150-154.

14. Билалов Ю.А. Современное представление о диагностике, клинике и лечении герпетической инфекции полости рта //Известия ВУЗов Кыргызстана. 2021. № 6. С. 45-51.

15. Гуревич К.Г., Никонов Е.Л., Заборова В.А., Шелехова Т.Ю., Зольникова О.Ю. Применения пробиотиков в составе комплексной терапии дисбиотических нарушений при некоторых заболеваниях кишечника. //Журнал Вопросы питания. Том 88, №1, 2019. -С.77-84.

16. Гуменюк Н.И., Гуменюк Г.Л., Опимах С.Г. Эффективность декамтоксина против сложных вирусов, независимо от их антигенного строения: перспективы использования при современных вирусных заболеваниях дыхательных путей. Актуальная инфектология. 2020;8(1):25-33.

17. Геппе Н.А. Респираторные инфекции, проблемы и перспективы VIII Съезд педиатров Узбекистана “Оказание медицинской помощи детям на этапах реформирования системы здравоохранения Республики Узбекистан” Ташкент 2019.

18. Геппе Н.А., Малахов А.Б., Воинов И.К., Козлова Л.В., Драпов И.А. К вопросу о дальнейшем развитии научно-практической программы по внебольничной пневмонии у детей. // Р.М.Ж. -2019. -№3. -С.188-193.

19. Геппе Н.А., Малахов А.Б., Дронов И.А., Хабибулина Е.А. Внебольничная пневмония у детей: проблемы диагностики, лечения и профилактики. //Доктор. Ру, 2015; -№13. -С.28-30.

20. Геппе Н.А., Малахов А.Б., Кондюрина Е.Г., Дронов И.А. Рациональная антибактериальная терапия при инфекциях дыхательных путей у детей в аспекте предупреждения антимикробной резистентности. Вопросы практической педиатрии. -2019; 14(3). -С.73-80. DOI: 10.20953/1817-7646-2019-3-73-80.

21. Дворецкий Л.И., Яковлев С.В., Карнеушкина М.А. Внебольничная пневмония. Клинические рекомендации. Вчера, сегодня, завтра. (круглый стол: терапевт, пульмонолог, клинический фармаколог). //Consillum Medicum. 2019; 21(3): 9-14.

22. Евсеева Г.П., Холодок Г.Н., Пичугина С.В., Супрун С.В., Галянт О.И., Лебедько О.А. Клиническое значение цитокиновых маркеров при различном течении внебольничной пневмонии у детей. //Вопросы практической педиатрии. -2020. Т. 15. -№5. -С.18-23.

23. Зайцева С.В., Зайцева О.В., Локшина Э.Э. Актуальные вопросы этиологии, диагностики и терапии внебольничной пневмонии у детей. //Фарматека. -2020. Т. 27. -№1. -С.46-54.

24. Ибатова Ш.М., Маматкулова Ф.Х., Эргашев А.Х., Суваннусова А.И. Пневмонии у детей раннего возраста. //Биология ва тиббиёт муаммолари. -2018. -№3(102), -С.169-173.
25. Исаков В.А., Романцов М.Г., Каболова И.В., Ерофеева М.К., Водейко Л.И., Смагина А.Н. Эффективность Меглюмина акридонацетата в терапии и профилактике гриппа и ОРЗ. Русский медицинский журнал. -2011; 23:1-8.
26. И.М. Лысенко, Г.К. Баркун, Л.Н. Журавлева, О.В. Матющенко, В.Е. Потапова. //Этиопатогенетические аспекты терапии заболеваний респираторного тракта у детей и подростков. Охрана материнства и детства (2016) №2 (28). -С.35.
27. Игнатьева В.И., Гуменюк Т.Л., Катитон Т.Б. «Эффективность антисептика Декосана в комплексном лечении больных с обострением хронического полипозного-гнойного гайморитомодита. Украинский химио терапевтический журнал. -2010; 1-2; -С.54-56.
28. Игнатьева В.И. «Эффективность антисептика декасана в комплексном лечении больных с обострением хронического обструктивного заболевания лёгких. //Украинский пульмонологический журнал. Киев. -2010. -№3. -С.125.
29. Изможерова Н.В., Попов А.А., Прокопьева Э.Р., с соавт. Клинико-эпидемиологические особенности внебольничной пневмонии в период эпидемии респираторных вирусных инфекций. //Пульмонология. -2021; - №31(4). -С.490-498.
30. Казанцева, И. А. "Особенности клинического течения острого и рецидивирующего герпетического стоматита у детей". Волгоградский научно-медицинский журнал. -2011. -№2. -С.40-42.
31. Каримжонов И.А., Газиева А.С., Тогаев М.К. Внебольничная пневмония у детей (литературный обзор). //Евроазиатский журнал медицинских и естественных наук, 2023. -3 (Pert). С. 34-41.

32. Каримжонов И.А., Исканова Г.Х., Исраилова Н.А., Диагностика и лечения внебольничной пневмонии у детей. //Здоровья ребенка. -2016. - №1(69), -С.133-138.
33. Каримжонов И.А., Мадрахимов П.М. Характеристики иммунологических сдвигов при внебольничной пневмонии у часто болеющих детей. // Re-health journal -2021. -1(9), -С.126-129.
34. Карпин В.А., Шуволова О.И. Этиологический портрет пневмонии XXI века // Материалы научн. конф. ГНИИ «Нау развития», г. Санкт-Петербург сб. избран. Ст. СПб., 2020. С. 125-128.
35. Коровкина Е.С., Костинов М.П. Иммунопатологические механизмы внебольничной пневмонии и хронической обструктивной болезни легких, обусловленные инфекционной патологией этих заболеваний, и пут возможной иммунокоррекции. //Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. -2019. -№2. -С.100-109.
36. Корниенко Е.А. Применения индукторов интерферона-меглумин акридонатет при эредикационной терапии у детей. //Вестник Санкт-Петербургской мед. академии им. И.И. Мечникова. -2012. -№1-2. С. 120-123.
37. Каримджанов И.А., Мадрахимов П.М. Характеристики иммунологических сдвигов при внебольничной пневмонии у часто болеющих детей // Re-health Journal. 2021. №1(9). С.126-129.
38. Костинов М.П., Гайнитдинова В.В., Кажарова С.В. с соавт. Влияния иммуномодуляторов на различные маркеры острой фазы воспаления у больных с нетяжелой внебольничной пневмонией // Туберкулёз и болезни легких. -2021.- Т.99, №4. -С. 36-43.
39. Кашкерина Е.А., Ковшине Д.В., Широкова И.Ю. Клинико-эпидемиологические и иммунологические характеристики микоплазменных пневмоний (анатомический обзор) Журнал эпидемиология -2019. №1(23). -С. 7-18.

40. Кузиев Д.В., Алиев А.Л. Клинико-анамнестические особенности течения тяжёлых пневмоний у детей раннего возраста на фоне инфекционного токсикоза //Тиббиётда янги кун. -2022. -№3(41). -С.127-129.
41. Конеева А.А., Боканбаева С.Д., Джанабилова Г.А., Насретдинов Ф.Р. Этиологическая структура внебольничных пневмоний у детей раннего возраста. // Современные проблема науки и оброзования. -2021. -№3; VRL <https://Science-education.ru/ru/ar-tide /vienc?id=30897>.
42. Круглянова Л.В., Нарышкина С.В., Одиреев А.Н. Современные аспекты внебольничной пневмонии // Бюллетень. 2019. -Выпуск 71. -С.120-134.
43. Кузиев Д.В., Алиев А.Л. Роль ИЛ-10 у детей раннего возраста с тяжелой пневмонией и осложнениями //Тиббиётда янги кун. -2023. -№4(54). - С.608-610.
44. Қўзиев Д.В., Алиев А.Л. Асоратланган ёшдаги болаларда касалхона зотилжамининг ўзига хос кечиши //Педиатрия. -2024. -№1. -С.30-34.
45. Лим М.В., Джураева М.С., Абдурахимова А.Ф. Эффективность небулайзерной терапии гиалуроновой кислотой у детей с бронхообструктивным синдромом. Журнал гепато-гастроэнтерологических исследований. 2023;4(3).
46. Мирзамахмудова Ш.М., Алиев А.Л., Хакимова У.Р. Опыт применения небулайзеров при бронхолегочных заболеваниях у детей. Сб. статей III Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения. Том II 3-5 апреля 2018 г. Екатеринбург. -С.56-60.
47. Мирхаликова Д.И., Алиев А.Л., Икрамова Д.Т. Влияние меглюмина акридонацетата на течение внутрибольничных пневмоний у детей первого года жизни. // Сб. трудов конгресса XXV Национальный Конгресс по болезням органов дыхания 13-16-октября 2015 года. г. Москва. -С.97.
48. Макаров Д., Мазнева А. Устойчивость микробов к антибиотикам – глобальная проблема человечества. (Электронный ресурс.) URL:

<http://vgnki.ru/ustojchivost-mikrobov-k-antibiotikamglobalnaya-problema-chelovechestva.html> (дата обращения: 20.12.2022).

49. Мавлонова Ш.С. Внутрибольничная пневмония у детей раннего возраста (диагностики, клиника и лечения автореферат докторской (DSc) диссертации по медицинским наукам Ташкент 2021г. С. 27-57.

50. Мавлонова Ш.С., Шамсиев Ф.М., Мусажанова Р.А. и др. Состояние иммунитета у детей с внутрибольничной пневмонией. //Педиатрия 2012. №3-4. –С.141-143.

51. Мавлонова Ш.С. Лечение детей с нозокомиальной инфекцией. // Педиатрия -2020.-№3.-С.126-130.

52. Маланичева Т.Г., Агафонова Е.В. Эффективность иммуномодулирующей терапии внебольничной пневмонии у часто болеющих детей. // Детские инфекции. 2018; 17(4): 38-42.

53. Маланичева Т.Г., Агафонова Е.В. Дисбаланс про – и противовоспалительных цитокинов у детей с внебольничной пневмонией, протекающей на фоне сниженной резистентности организма и возможность его коррекции. // Педиатрия, 2017; 5: 90-96.

54. Мелехина Е.В., Преображенская Д.В., Музыка А.Д., Солдатова Е.Ю., Горелов А.В. Рецидивирующие респираторные заболевания и активные герпесвирусные инфекции у детей: проблемы и варианты их решения. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023; 7(11); 704-712. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-11-2.

55. Мухамедова Х.Т., Алибекова М.Б., Исмоилова Г.Х., Монеурова Ф.З. Особенности иммунного статусе при микоплазменной пневмонии у детей раннего возрасте «Достижения, проблемы и перспективы охраны здоровья детей и подростков: Материалы Респуб.науч. практ. конф.-Ташкент, -2010. - С.68-70.

56. Мусажонова Р.А., Шамсиев Ф.М., Таджихонова Д.П., с соавт. Некоторые прогностические аспекты больных с внебольничной пневмонией. //

Детская медицина Северо-западе «Здоровые дети-будущее страны» Санкт-Петербург. 2020. -Т. 8, №1. -С.236.

57. Михайлова Е.В., Левин Д.Ю., Сердюков А.Ю., Матвеева М.А., Железников П.А. Эффективность противовирусной терапии в комплексном лечении острой респираторной вирусной инфекции у детей. Вопросы практической педиатрии. 2019;14(4):68-72.

58. Прожерина Ю. Противовирусные и иммуномодулирующие препараты в профилактике и лечении простуды и гриппа. Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. 2016(6):21-26.

59. Протасова И.К., Перьяпова О.В., Ильенкова Н.А. Этиологическая пневмонии у детей // Пульмонология. -2014. -№5. -С. 78-82.

60. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Омариёв З.М. Эпидемиология и профилактике внебольничных пневмоний. // Инфекционные болезни: Новости, мнения, обучения. -2019. Т.8, -№2. -С.43-48.

61. Пулатов Д.Ф., Абдуганиева С.Р., Абдурахимова Д.А., Ибрагимов Ж.М. «Сравнительная оценка эффективности применения Бифолак-Нео для профилактики диареи при адъювантной поли химиотерапии пациенток с раком молочной железы». // Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент. -2015; 5, -С.94-95.

62. Реук С.Э., Терехина Н.А. Биохимический анализ ротовой жидкости в оценке степени тяжести герпетического стоматита у детей // В сборнике: Актуальные вопросы педиатрии. Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. Пермь, -2024. -С.121-124.

63. Ризаев Ж.А., Хайдаров А.М., Ризаев Э.Ф. «Герпетический стоматит у детей, причины, симптомы, лечение». // Журнал Здоровье Узбекистана. Ташкент, -2016, 4; -С.30-35.

64. Романцов М.Г., Мельникова И.Ю., Смагина А.Н., Шульдяков А.А. Эффективность меглюмина акридоната и оценка его безопасности при

респираторных вирусных инфекциях у детей. // Фундаментальные исследования. -2012. -№2. -С.208-214.

65. Соатова Г.М., Михайлова В.В., Кабаева Д.Д. Факторы риска развития осложнений при пневмонии у детей. // Бюллетень науки и практики. - 2020. -Т. 6. -№12. -С.241-247.

66. Савш П.А., Зокиров Д.Р., Саитов А.Р., Аремнина О.Л. Внебольничная пневмония в современных условиях. // Вестник СурГУ. Медицина. 2021. №47. -С. 16-21.

67. Семерник О.Е., Лебеденко А.А., Тюрина Е.Б., Луспекаев С.Х. Анализ течения внебольничных пневмоний у детей г. Ростов – на Дону // Сечеповский вестник. 2019; 10 (1). 52-56.

68. Синопальников А.И. Внебольничные инфекции нижних дыхательных путей: подходы к рациональной антибактериальной терапии // Consilium Medicum. 2017; 19(11.1) Болезнь органов дыхания; 45-51.

69. Совалкин В.И., Помаргайло Е.Г., Собитова О.Н., Педгурская Е.П. Комплексная оценка клинических особенностей и роли полиморфизма гена интерлейкина -10 G— 1082 А в развитии медленно разрешающегося течения ВП // Казанский медицинский журнал. -2013. -Том 94. -№4. -С. 438-444.

70. Савенкова М.С. Меглюмина акридоацетата в клинической практике (обзор литературы). Практика педиатра. -2020. -№3. -С.6-11.

71. Суеркулов Э.С. Клинико-лабораторные показатели комплексного лечения стоматитов у детей. Бишкек, -2020. -С.39.

72. Таджиханова Д.П. Уровень противовоспалительных цитокинов в оценке активности воспалительного процесса при внебольничной пневмонии у детей // Журнал биомедицины и практики. Ташкент, 2020. -№3. -Выпуск 5. -С. 34-39.

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

74. Таджиханова Д.П. Сравнительная оценка клинико-микробиологические данные внебольничной пневмонии затяжного течения у детей // Новый день в Медицине, Бухара. -2021. -№638(1). -С. 72-75.
75. Таджиханова Д.П. Совершенствования клинико-лабораторных подходов в диагностике внебольничной пневмонии затяжного течения у детей // Журнал кардиореспираторных исследований. Ташкент, 2021. -№1. -С. 82-84.
76. Таджиханова Д.П. Рациональный выбор антибиотиков при лечении детей с внебольничных пневмоний затяжного течения // Инфекция, иммунитет и фармакология. Ташкент, 2022. -№1. -С. 221-227.
77. Таджиханова Д.П. Проблемы и перспективы повышения эффективности антибиотиков и иммунодиагностика внебольничной пневмонии затяжного течения // Инфекция, иммунитет и фармакология. Ташкент, 2022. - №3. С. 223-229.
78. Таджиханова Д.П. Влияние профилактических мероприятий на частоту развития течения пневмонии у детей // Инфекция, иммунитет и фармакология. Ташкент, 2023. -№1. -С. 235-240.
79. Ткачева А.А., Полякова А.С., Бакрадзе М.Д., Таточенко В.К., Ясаков Д.С. Внебольничная пневмония у детей // Фарматека. -2021. -Т.28. - №1. -С.68-75.
80. Таточенко В.К., Захарова И.А. Дифференциальная диагностика острых инфекций дыхательных путей у детей. Руководство по инфекционным болезням у детей. -2018. -С.360-383.
81. Таточенко В.К. Внебольничные пневмонии у детей – проблемы и решения. //Российский вестник перинатологии и педиатрии.-2021.-№1.-С.9-21.
82. Таточенко В.К. Острая пневмония у детей. Руководство по инфекционным болезням у детей. -2018. -С.343-360.
83. Тесёлкин Е.В., Лавренова Д.С., Кривицкая Л.В. Пневмонии у детей первого года жизни // Международный научный журнал «Вестник науки». - 2023. №1(58). -Т.2. -С. 298-302.

84. Хадыева М.Н., Галиуллин А.Н. Характеристика распространенности заболеваний слизистой оболочки рта у детей дошкольного возраста в зависимости от типа семьи и морфофункционального развития ребенка // Проблемы стоматологии. 2023. Т. 19. № 3. С. 96-102.
85. Харитонов Л.А., Григорьева К.И. Микробиота человека: как новая научная парадигма меняет медицинскую практику // Журнал Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.-2019.-№1.55-63.
86. Учайкин Ф.М., Шамшева О.В. Инфекционные болезни у детей, учебник М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. -800с.: ил. Заболевания, вызываемые вирусами семейства герпеса. С.219
87. Учайкин В.Ф. Герпесвирусные гепатиты у детей. / А.В. Смирнов, С.Б. Чуглов, А.Л. Россине // Педиатрия -2022. -Т.91. №3. -С. 136-141.
88. Чуйкин С.В., Мухаметова С.М., Акатьева Г.Г. Иммунологические аспекты острого герпетического стоматита у детей. Бишкек, -2018. -С.23-27.
89. Чучалина А.Г. Затяжная пневмония // Терапевтический архив. - 2015. -№3. С. 4-9.
90. Шамсиев Ф.М., Мусажанова Р.А., Азизова Н.Д., Таджиханова Д.П., Курбанова М.Р., Арипова Ш.Х. Современные подходы к лечению детей с внебольничной пневмонией // Журнал теоретический и клинический медицины. Ташкент, 2019. -№6. -С. 84-88.
91. Шамсиев Ф.М., Мусажанова Р.А., Таджиханова Д.П., с соавт. Методы диагностики и лечения детей с внебольничной пневмонией затяжного течения // Методическая рекомендация. -2021. -С.16.
92. Шамсиев Ф.М., Таджиханова Д.П. Особенности течения внебольничной пневмонии затяжного течения у детей на фоне вторичных иммунодефицитных состояний // XXX. Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Россия, 2022. -18-21 октября. -С.69.
93. Шамсиев Ф.М., Таджиханова Д.П., Мусажанова Р.А., с соавт. Способы дифференцированной терапии внебольничной пневмонии затяжного течения у детей // Методическая рекомендация. -2023. - С.14.

94. Шарипова Г.И., Каримова Н.Ю. Этиопатогенез герпетического стоматита у детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией. Амалий ва тиббиёт фанлари илмий журнали. -2024. -№10. -С.75-79.

95. Шульшенко А.Е. Современные подходы к диагностике и лечению герпесвирусной инфекции. / А.Е. Шульшенко, И.Н. Зуйнова // Дерматология. - 2007. -№5. С. 17.

96. Юлиш Е.И., Гадсукая С.Г., Баличевуева И.В., Ярашенко С.Я., Абилова Е.И. Этиопатогенетическая терапия рекуррентных респираторных заболеваний у детей раннего возраста при различном течении персистирующих инфекций. // Методические рекомендации. -Донецк, -2019. -С.52.

97. Юлиш Е.И. Персистирующие герпес вирусные инфекции и их роль в заболеваемости детей из группы часто и длительно. // Режим доступа: <http://www.mifna.Cem/archive/article/37383>.

98. Юлиш Е.И., Чернышева О.Е., Кривущев Б.И., Ярошенко С.Я., Абилова Е.И. Противовирусные средства в лечении и профилактика острых респираторных заболеваний у часто и длительно болеющих детей. // Здоровье ребёнка. -2011. -№6(33). -С.95-99.

99. Цой С.П., Толипов П.К., Азимова С.Б. Гўдак ёшдаги болаларда нафас тизими касалликларига пребиотикларнинг ахамияти. Журнал. Инфекция, иммунитет и фармакология. Ташкент.2011; 7; С. 74-76.

100. Ярилин А.А. –Москва: ГЭОТАР Медиа, 2010 –С.746.

101. XXV Национальный Конгресс по болезням органов дыхания 13-16 октября 2015 года, г.Москва. Сб.трудов Конгресса под редакцией акад. Чучалина А.Г. г. Москва, -2015: е. -С.10-15.

102. Acoste P.L., Byrne A.B., Hijano D.R., Talarico L.B. Human Type I interferon antiviral effects in respiratory and reemerging viral infections. J. Immunol. Res., 2020, no. 8. Pp. 1372-1394.

103. Abu-Helalah M, Al-Mnayyis A, Alzoubi H, Al-Abdullah S, Jdaitawi H, Nafi O, Abu-Sal K, Altawalbeh A, Khlaifat A, Al-Zayadneh E, Almaaitah I, Borghol I, Batarseh F, Okkeh O, Dalal A, Alhendi A, Almaaitah M, Al-Lahham A, Gazo M,

Abu Ekteish F, Elnasser Z. //Epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* Serotypes in Jordan Amongst Children Younger than the Age of 5: A National Cross-Sectional Study // Vaccines (Basel). 2023 Aug. 22; 11 (9):1396. Doi: 10.3390/vaccines11091396.

104. Aliev A.L., Akhrarkhanov R.A. Some indicators of immune status in severe pneumonia in young children due to congenital cleft lip and palate //International scientific journal, Volume 3, Issue 5 may 2024. -P.4-8.

105. Bhuiyan M.V., Snelling T.L., West R. et al. The contribution of viruses and bacteria to community – acquired pneumonia in vaccinated children: a case control study. Thorax. 2019; 74; 261-269.

106. Boyler T.H., Brink A, Colligero G.L., et al. South African Thoracic Society; Federation of Infectious Diseases Societies of Southee Africa. South African guideline for the management of community – acquired pneumonia in adults. Journal of Thoracic Disease -2017 Jun, 9(6): -P.146-502.

107. Babyluv A.A., Rachine S.A., Avdeev N, Karlov R.S., Dekhnich N.N. Community – acquired pneumonia in elderly and very elderly patients. Russian Pulmonology 2015; 25(3): 261-276.

108. Bradley J. Langford, Miranda So, Raybardhan S., et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with Covid-19; a living rapid review and meta-analysis. Clin. Microbiol Infect. 2020; 26(12): 1622-9.

109. Calabro GE, Vitale F, Rizzo C, Pugliese A, Boccalini S, Bechini A, Panatto D, Amicizia D, Domnich A, Amodio E, Costantino C, DI Pietro ML, Salvati C, D'Ambrosio F, Orsini F, Maida A, Domonici A, Clemente D, Cecci M, Pellacchia A, DI Serafino F, Bakker K, Malik TM, Sharomi O, Belluzzo M. //The new 15-valent pneumococcal conjugate vaccine for the prevtion of *S. pneumoniae* infections in pediatric age: a Health Technology Assessment. //J Prev Med Hyg. -2023.-29;64 (1 Suppl 1): E160.

110. Cleland D, Eranki A. Prolongation. Stat. Pearls; [Internet] Treasn re island (FL): Stat Pearls Publishing: 2020. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539794>. Accesseeol: 22.04.2020.

111. Dirnagl U, Hakim A, Macleod M, Fisher M, Howells D, Alan S.M., Steinberg G, Planas A, Boltze J. A Concerted appeal for international cooperation in preclinical stroke research. *Stroke*. 2013; 44(6):1754-1760.
112. Esposito S, Jones M.H., Feleszko W., et al. Prevention of new respiratory episodes in children with recurrent respiratory infections: an expert consensus statement from the world Association of Infections Diseases and Immunological Disorders (WA idid). *Microorganisms*, 2020, Vol.8, Issue:11, 1810. <https://hdl.handle.net/10923/19725>
113. Emgard M, Andersson M, Gonzales-Siles L, Msuya SE, Nyombi BM, Norden R, Muro F, Lindh M, Andersson R, Skovbjerg S. //Co-occurrence of bacteria and viruses and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* in the nasopharynx of Tanzanian children below 2 years of age following introduction of the PCV13. //Front Public Health. 2024 Jan 22; 12:1298222. Doi: 10.3389/fpubh.1298222.
114. Espinoza R, Lapa e Silva J.R., Bergmann A. et al Factors associated with mortality in Severe community – acquired pneumonia: A multicenter cohort Study. *J. Crit Care* 2019 Apr; 50:82-86.
115. Fernandez C.D., Arriaga M.B., Costa M.C.M, et al. Host inflammatory biomarkers of disease severity in pediatric community – acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Open Forum infects. Dis.*,2019, V1.6, №12, 520.
116. Gajdacs M, Szabo A. Orvosok antibiotikumfelhasználással és rezisztenciával kapcsolatos vélemények vizsgálatá Magyarorszag délkeleti reszen OH. 2020; 161(9): 330-339.
117. Gan M, Zhang Y, Yan G, Wang Y, Lu G, Wu B, Chen W, Zhou W. //Antimicrobial resistance prediction by clinical metagenomics in pediatric severe pneumonia patients. //Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2024 April 15;23(1):33.
118. Hurst JH, Shaik-Dasthagirisahab YB, Truong L, Boiditswe SC, Patel SM, Gilchrist J, Maciejewski J, Luinstra K, Smieja M, Steenhoff AP, Cunningham CK, Pelton SI, Kelly MS. //Serotype epidemiology and antibiotic resistance of pneumococcal isolates colonizing infants in Botswana (2016-2019). //PLOS One. 2024 May 24;19(5): e0302400. Doi: 10.1371/journal.pone.0302400.

119. Junqi Z, Jie C, Jinglin W, Jinmiao L, Guoping L, Yi W, Zhiping L. A retrospective study of the efficacy and safety of levofloxacin in children with severe infection. //Front Pediatr. 2024 Apr. 5; 12:1381742.
120. Karimjonov I.A., Fayzieva V.R. Genetic Predisposition to Out-of Hospital Pneumonia in Children: A. Modern Interpretation of the program. The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research -2021.-3(05)-P.51-57.
121. Lanks C.W., Musani A.I., Hsia D.W. Community-acquired Pneumonia and Hospital-acquired Pneumonia. //Mad Clin North Am. -2019. №103(3). -P.487-501. DOI: 10.1016/j.mcna.2018.12.008.
122. Lin C., Chu D., Kalantar – Zadeh K., George J., Yong H.A., Lin G. Cytokines: From Clinical Significance to Quantification. Adv Sci (Weinh) 2021 Aug; 8 (15): e2004433.
123. Majumder S, Li P, Das S, Nafiz TN, Kumar S, Bai G, Dellario H, Sui H, Guan Z, Curtiss R 3rd, Furuya Y, Sun W. // A bacterial vesicle-based pneumococcal vaccine against influenza-mediated secondary Streptococcus pneumoniae pulmonary infection. //Mucosal Immunol. 2024 April 17(2):169-181.
124. Poojan Shrestha, Ben S. Cooper, Joanna Coast, et al. Enumerating the economic cost of antimicrobial resistance per antibiotic consumed to inform the evolution of interventions affecting their use. Antimicrobial Resistance Infection Control. 2018; 7(1) 98.
125. Pessoa e Costa T., Duarte B., Zoo AL., Coelho M., Farmiga A., Pinto M., Neves J. Multidrug – resistant bacteria in diabetic foot infections: Experience from a Portuguese tertiary Centre. Int Wound J. -2020; 17: -P.1835-1839.
126. Phodha T., Riewpaiboon A, Malathum K, Coyte P.C. Annual relative increased in inpatient mortality from antimicrobial resistant nosocomial infections in Thailand. Epidemiol Infect. -2019 Jan:147: -P.133
127. Ramesh V Matur, Subhash Thuluva, Subbareddy Gunneri, Vijay Yerroju, Rammohan Reddy Mogulla, Kamal Thammireddy, Piyush Paliwal, Niranjana S Mahantshetty, Mandyam Dhati Ravi, S Prashanth, Savita Verma, Jai

Prakash Narayan //National Library of Medicine//Immunogenicity and safety of a 14-valent pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (PNEUBEVAX 14) administered to 6-8 weeks old healthy Indian Infants: A single blind, randomized, active-controlled, Phase-III study // 2024 May 10;42(13):3157-3165.

128. Sadikov N.I., Aliyev A.L., Kuziyev D.V., Akhrorkhonov R.A. Immunological status in acute pneumonia in children under 2 years old with atopic dermatitis: A parallel group clinical trial. //European journal of pd online Pediatric Dermatology. Vol. 33, 2/2023. -P.77-80.

129. Sari RF, Fadilah F, Maladan Y, Sarassari R, Safari D.Clin Exp //A narrative review of genomic characteristics, serotype, immunogenicity, and vaccine development of *Streptococcus pneumonia* capsular polysaccharide //Vaccine Res. 2024 April, 13(2):91-104. Doi:10.7774/cevr.2024.13.2.91.

130. Stine Klindt – Toldam, Susanne K. Larsen S., Saaby, Lasse, Louse R. Olsen et al Survival of Lactobacillus acidophilus NCFM (R) and Bifidobacterium lactis HNO19 encapsulated in chocolate during in vitro simulated passage of the upper gastrointestinal treat. LWT – Food Science and Technology. 2016; 74:404-410.

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

132. Schuetz P, Beishuizen A, Broyles M, Ferrer R, Gavazzi G, Gluck E.H., et al. Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic Stewardship: an international experts Consensus on optimized clinical use. Clin Chem Lab Med. 2019.- 57 (9): 1308-1318.

133. Tadjikhanova D.P. Efficiency of using antibacterial therapy in children with community-acquired pneumonia //International Journal of Pharmaceutical Research. (09752366), 2020, Vol 12, Issue 2, p1737.

134. Tadjikhanova D.P., Shamsiev F.M. Factors influencing the development of the prolonged current of nonsocial pneumonia in children according to the date of retrospective studies // Journal of research in health science. Volume 5-6 issue. 4 2020, pp. 66-70 ISSN 2523-1251 (Online) ISSN 2523-1243

135. Tamai N, Shinjoh M, Oikawa H, Hamada R, Morio T, Koinuma G, Takahashi T. Radiol Case //Invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine Streptococcus pneumonia serotype 24B in an immunocompetent child. //Rep. 2024 Feb 3;19(4):1642-1645.
136. Wald A, Zeh J., Selke S, Warren T., Ryncarz A.J., Ashley R., Krieger J.N., Corey L. Reactivation of genital herpes simplex virus types infection in asymptomatic seropositive persons. N. Engl. J. Med -2000 Mar. 342: -P.844-850.
137. Wayne. P.A: Clinical and Laboratory Standard Institute; 2013; Melese A, Genet Ch, Andualem T. Prevalence of Vancomycin resistant enterococci (VRE) in Ethiopia: a systematic review and-analysis. BMC infect Dis. -2020, -№20(1): -P.124.
138. Webale M.K., Wanjala Ch., Guyah B., et al Epidemiological patterns and antimicrobial resistance of bacterial diarrhea among children in Nairobi City, Kenya. Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench. -2020 -№13(3): -P.238-246.
139. World Health organization. WHO'S first global report on antibiotic resistance reveals Series, Worldwide threat to public health. April 30. 2014. Available at; 2020. -P. 2758.
140. Whitley R.J., Roizman B. Herpes Simplex virus infection//Lancet. 2001 May. 12:357(9267): -P. 1513-1518.
141. Yangzom T., Tsering D.Ch. Antimicrobial Susceptibility Trends among Pathogen Isolated from Blood: A 6-yr Retrospective Study from a Tertiary Care Hospital in East Sikkim, India. Y.Lab. Physicians. -2020 12(1):3-9.
142. Zalewska A., Wilson J., Kennedy Sh., Lockhart M., Epidemiological Analysis of Antimicrobial Resistance in Staphylococcus epidermidis in Scotland, 2014-2018. Microbial drug resistance (Larchmont, N.Y.) -2020:27(4): -P.485-491.
143. Zain S., Williams D.J., Arnold SR, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization Among U.S. children. WITH Engl J. Med -2015; 372: -P.835-845.
144. Zin H.L., Zhan L., Mei S.F., Shao Z.Y. Serum cytokines and FeNO in School-aged children with mycoplasma pneumonia. // Med. Sci Monit., Vol.26., e 923 449.

