

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ

Мелиқўзиев Ойбек Эрқўзиевич

БОЛАЛАРДА ПНЕВМОКОККЛИ ЗОТИЛЖАМДА ЭНДОГЕН
ИНТОКСИКАЦИЯНИНГ ХУСУСИЯТЛАРИ

Ташкент – 2025 г.

УДК:

ББК:

Мелиқўзиев О.Э.

**БОЛАЛАРДА ПНЕВМОКОККЛИ ЗОТИЛЖАМДА ЭНДОГЕН
ИНТОКСИКАЦИЯНИНГ ХУСУСИЯТЛАРИ.**

Рецензент:

Ушбу монография болаларда пневмококкли зотилжамда эндоген интоксикациянинг хусусиятларини ўрганишга бағишланган. Унда касалликнинг патогенези, ташхислаш усуллари, даволаш ва профилактика чоралари ҳақида батафсил маълумот берилади.

Монографияга муаллифнинг илмий ва касбий фаолияти давомида тўплаган маълумотлари киритилган. Шунингдек, унда пневмококкли зотилжам ва эндоген интоксикациянинг клиник хусусиятлари, ташхислаш ва даволаш усуллари, шунингдек, касалликнинг олдини олиш чоралари ҳақида илмий асосланган маълумотлар келтирилган.

Монография тиббиёт соҳасида фаолият юритаётган мутахассислар – инфекционистлар, педиатрлар, пулмонологлар, шунингдек, шифокор-олимлар, магистрантлар ва клиник ординаторлар учун мўлжалланган.

МУНДАРИЖА

Шартли белгилар ва атамалар рўйхати.....	5
Кириш.....	6
I БОБ. АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ. БОЛАЛАРДА S.PNEUMONIAE ЧАҚИРГАН ШИФОХОНАДАН ТАШҚАРИ ЗОТИЛЖАМДА ЭТИОПАТОГЕНЕЗ ВА ИММУН РЕАКТИВЛИКНИНГ ХУСУСИЯТЛАРИ.....	8
1.1. Эмлаш даврида болаларда пневмококкли зотилжамнинг этиологик, эпидемиологик ва клиник хусусиятлари.....	8
1.2. Болаларда пневмококкли зотилжамнинг кечишида асоратланган пневмококкли зотилжам асносида буйракнинг шикастланиши ва эндоген интоксикация синдромининг прогностик омиллари.....	11
1.3. Болаларда пневмококкли зотилжамни этиопатогенетик даволаш ва махсус профилактикаси	23
II БОБ. БОЛАЛАРДА ПНЕВМОКОККЛИ ЗОТИЛЖАМДА ЭНДОГЕН ИНТОКСИКАЦИЯНИНГ ХУСУСИЯТЛАРИНИ БАҲОЛАШ БЎЙИЧА ТАДҚИҚОТ МАТЕРИАЛЛАРИ ВА УСУЛЛАРИ.....	28
2.1. Тадқиқот объекти ва предмети.....	28
2.2. Тадқиқотга киритилган беморларнинг клиник тавсифи.....	28
2.3. Тадқиқот усуллари.....	30
2.3.1. Умумклиник усул.....	30
2.3.2. Бактериологик усул.....	31
2.3.3. Биокимёвий усул.....	31
2.3.4. Иммунохроматографик усул.....	33
2.3.5. Функционал текширувлар.....	33
2.4. Статистик усул.....	33
III-БОБ. ПНЕВМОКОКК ВАКЦИНАСИ БИЛАН ЭМЛАШ ДАВРИДА БОЛАЛАРДА ПНЕВМОКОККЛИ ЗОТИЛЖАМНИНГ ХУСУСИЯТЛАР...	35

3.1. Пневмококк вакцинаси билан эмлаш даврида болаларда шифохонадан ташқари зотилжамнинг этиологик хусусиятлари.....	35
3.2. Болаларда пневмококкли зотилжамнинг клиник хусусиятлари.....	38
IV-БОБ. ПРЕМОРБИД АСОСИГА БОҒЛИҚ ҲОЛДА БОЛАЛАРДА ПНЕВМОКОККЛИ ЗОТИЛЖАМДА ЯЛЛИҒЛАНИШНИНГ ФАОЛЛИГИ ВА ЭНДОГЕН МИКРОБЛАРГА ҚАРШИ ПЕПТИДЛАР ТИЗИМЛАРИНИНГ ҲОЛАТИ.....	46
4.1. Пневмококкли зотилжам билан касалланган болаларда эндоген микробларга қарши пептидлар тизими.....	46
4.2. Пневмококкли зотилжам билан касалланган болаларда яллиғланишнинг ўткир фазасида оқсиллар тизими.....	56
4.3. Болаларда пневмококкли зотилжамда буйракнинг ўткир шикастланиши ва эндоген интоксикация синдроми	65
Хотима.....	80
Хулоса.....	88
Амалий тавсиялар.....	91
Фойдаланилган адабиётлар.....	93

ШАРТЛИ БЕЛГИЛАР ВА АТАМЛАР РЎЙХАТИ

АБК	– альбуминни боғловчи қобиляти
АБЗ	– альбуминни боғловчи захираси
АСК	– альбуминнинг самарали концентрацияси
ДН	– дефензинлар
ИЛИ	– интоксикация лейкоцитар индекси
ИЯИ	– интоксикация ядро индекси
ИПИ	– инвазий пневмококк инфекцияси
ЖССТ	– Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти
ПИ	– пневмококк инфекцияси
ПКВ	– пневмококкга қарши вакцина
ЎММ	– ўртача молекуляр масса
ЎМП	– ўртача молекуляр пептидлар
ЎБЕ	– ўткир буйрак етишмовчилиги
КЦ	– Кателицидин
СРО	– С-реактив оқсил
ТФТ	– тугунли фильтрация тезлиги
ЭИ	– эндоген интоксикация
Lf	– Лактоферрин
KIM-1	– буйракни шикастланишини 1-типдаги молекуласи
IL	– интерлейкин
GST	– глутатион-S-трансфераза
NGAL	– желатин-ассоцияланган липокалин нейтрофиллар
BPI	– бактерицидликга эга ўтказувчанликни оширувчи оқсил

КИРИШ

Пневмония – болалар ўртасида кенг тарқалган ва юқори ўлим ҳолатларига сабабчи бўладиган инфекцион касалликлардан бири ҳисобланади. Болаларда пневмококк инфекцияси нафақат нафас йўлларининг яллиғланиши, балки жиддий асоратлар, жумладан, буйрак шикастланиши ва эндоген интоксикация ривожланиши билан кечиши мумкин. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, ҳар йили дунё миқёсида 700 000 дан ортиқ бола пневмония сабабли ҳаётдан кўз юммоқда. Бундан ташқари, пневмококк инфекцияси нафақат ўлимга олиб келиши, балки узоқ муддатли соғлиқ муаммоларига ҳам сабаб бўлиши мумкин.

Пневмококк инфекцияси турли ёшдаги болаларга таъсир кўрсатиши мумкин, аммо айниқса, иммун тизими тўлиқ шаклланмаган гўдақларда оғир кечиши билан аҳамиятлидир. Пневмококкли зотилжамнинг оғир шакллари иммун тизимининг пасайиши, яллиғланиш жараёнларининг кучайиши ва буйрак функциясининг бузилиши билан кечиши мумкин. Шунинг учун ҳам ушбу касалликни эрта аниқлаш, самарали даволаш ва унинг олдини олиш масалалари ҳозирги тиббиётнинг долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади.

ЖССТ тавсияларига кўра, пневмококк инфекциясининг олдини олиш мақсадида эмлаш дастурларини кенг жорий этиш талаб этилади. Ҳозирги кунда кўплаб ривожланган давлатларда пневмококкка қарши вакциналар мажбурий эмлаш календаридан жой олган. Масалан, АҚШ, Канада, Буюк Британия ва Европа Иттифоқи мамлакатларида пневмококк инфекциясининг олдини олиш учун Превенар 13 ва ПКВ вакциналари кенг қўлланилмоқда. Бу эса ушбу инфекция туфайли юзага келадиган касалланиш ва ўлим ҳолатларини камайтиришга ёрдам бермоқда.

Ўзбекистонда ҳам пневмококк инфекцияси билан боғлиқ касалликларни камайтириш мақсадида давлат даражасида бир қатор чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Республикадаги расмий маълумотларга кўра, болалар ўртасидаги ўлим ҳолатларининг катта қисми нафас йўллари инфекциялари,

жумладан, пневмококкли пневмония билан боғлиқ. 2022 йилда Ўзбекистонда 5 ёшгача бўлган болалар ўртасида пневмония туфайли касалланиш 1000 нафар боладан 15-20 тасини ташкил этган. Пневмококкли инфекцияларнинг олдини олиш мақсадида Ўзбекистонда болаларга Пневмококк конъюгирланган вакцинаси (ПКВ) билан эмлаш жорий этилган.

Пневмококкли инфекциянинг олдини олиш ва уни самарали даволашни такомиллаштириш бўйича бир қатор норматив-ҳуқуқий ҳужжатлар қабул қилинган. Жумладан, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида» ҳамда 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида» фармонлари шу йўналишдаги муҳим дастурий ҳужжатлар ҳисобланади.

Шунингдек, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида» ва 2018 йил 18 декабридаги 4063-сон «Юқумли бўлмаган касалликларнинг профилактикасини, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва аҳолини жисмоний фаоллиги даражасини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида» қарорлари ушбу масаланинг аҳамиятини янада оширади.

Ушбу монография пневмококкли зотилжам патогенези, клиник хусусиятлари ва даволаш усулларини чуқур таҳлил қилиш, шунингдек, замонавий профилактика стратегияларини такомиллаштиришга қаратилган.

I-БОБ

АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ

1.1. Эмлаш даврида болаларда пневмококкли зотилжамнинг этиологик, эпидемиологик ва клиник хусусиятлари. *Streptococcus pneumoniae* – граммулбат, каталаза ва оксидаза манфий, ҳаракатсиз, спора ҳосил қилмайди, аммо одам ва ҳайвон организмда капсула ҳосил қилади. Уларнинг асосий хусусияти қалин капсула ҳосил қилишдир. Пневмококкнинг асосий ҳужайра девори углеводлар, тейхоев кислотаси, липопротеин ва оксил юзалари билан пептидогликан ҳисобланади. Пневмококкнинг полисахарид капсуласи микроорганизм вирулентлиги ва патогенлигининг асосий омили саналади, антибиотиклар фаоллигини пасайтиришда ва аутолизни чеклашда муҳим аҳамият касб этади. Шу билан бир вақтда, инфекциянинг ривожланиш жараёнида, шунингдек, микроорганизмнинг полисахарид қобиклари антигенларига нисбатан эмлаш натижаларида кузатиладиган протектив ўзига хос антитанача ишлаб чиқилади [7; 6-12 б., 4; 38 б., 20; 35-41 б., 71; 235-247 б., 77 б.; 108-113 б.].

Адабиётдаги маълумотларига кўра, полисахарид капсула таркибининг турли туманлигига боғлиқ ҳолда 95 дан ортиқ *S. pneumoniae* серотиплари фарқланади. Серотипга боғлиқ ҳолда пневмококкнинг вирулентлик даражаси, антибиотикларга чидамлилиқ даражаси, касалликнинг шакли ва кечиши аниқланади. Маълумки, серотипларнинг тарқалиши беморнинг ёши, амалиётда антибиотик билан даволаш, клиник намоён бўлиши, географик жойлашиши ва фаслларга боғлиқликда ўзгариб туради. Турли давлатларда олиб борилган тадқиқот натижаларига кўра, касалликнинг 80% ортиқроқ энг оғир инвазив ҳолатларига пневмококкнинг 20 та серотипи сабаб бўлади, 13-серотипи эса 70-75% ҳолатларда касалликни келтириб чиқаради. Асосий антибактериал препаратларга 6, 19-серогуруҳлар чидамлилиқга эга [25; 11-14 б., 70; 441-446 б., 84; 736-751 б., 127; 587-595 б.].

Пневмококкнинг ягона эпидемик аҳамиятга эга резервуари одам, пневмококк инфекциясининг у ёки бу шаклига эга бемор ёки соғлом бактерия ташувчи ҳисобланади.

Пневмококк инфекциясининг патогенезини ривожланиши адгезия ва юқори нафас йўллари шиллиқ пардасига қўзғатувчининг колонизацияси саналади. Сўнгра, қон томир ўзанида микроорганизмга кириб боришда қулай шароитларда (вирус инфекцияси, асосан грипп, гипотермия, стресс ва б.қ.), инфекциянинг маҳаллий шакллари (отит, синусит, бронхит, пневмония) ривожланиши ёки асосий шакллари (бактериемия билан пневмония, менингит, сепсис) билан *S. pneumoniae* тарқалади.

Ҳозирги вақтда пневмококк инфекциясининг эпидемиологик хусусиятлари вакцинация билан боғлиқ. Мамлакатимизда пневмококк конъюгирланган вакцина билан эмлаш 2015 йилнинг ноябр ойида профилактик эмлашнинг Миллий тақвимига қиритилган [5; 24 б.].

ЖССТ маълумотларига кўра, ПИ га қарши эмлаш олди олинган энг хавфли касаллик деб тан олинган, эмлаш жорий этилгунга қадар ҳар йили 1,6 млн кишини ўлимига сабаб бўлган, улардан 0,7 дан 1 млн болалар бўлиб, 5 ёшида вафот этган болалар ўлими 40% ни ташкил этган [31; 11-18 б., 40; 1-14 б., 51; 1569-1574 б., 58; 1204 б.].

Пневмококк инфекциясининг инвазив шакли 100 минг аҳолига 10-100 та ча ҳолатни ташкил қилади. ИПИ ташхисининг тасдиқланиши *S.pneumoniae* культурал усул ёки аниқ вақтда ПЗР усулида қон, ликвор, плеврал, перитонеал, перикардиал, бўғимдан ажралмаларни текширишга асосланади. Бундай текширишлар мавжуд бўлмаса ИПИ нинг оғирлигини баҳолаб бўлмайди, бундай ҳолатда популяция маълумотларига, ёки касалланиш даражасини баҳолашга таяниш керак [42; 44-45 б., 43; 236 б., 46; 64 б., 75; 357-368 б., 95; 1469-1491 б.].

Инвазив шаклда касалликнинг прогнози индивидуал иммунитет, ўз вақтидаги антибиотик билан даволашга боғлиқ бўлади. Эпидемик жараён ривожланишида ижтимоий омиллар (уюшган болалар жамоаси, ҳаётнинг

паст даражаси ва бошқалар) муҳим ўрин тутди. ИПИ да ўлим кўрсаткичи ривожланган мамлакатларда менингитда 50% га, септицемияда 20% гача ўзгариб туради. Эрта ёшли болалар ва 65 ёшдан катталарлар ўртасида ўлим кўрсаткичи энг юқори бўлади [109; 1231-1238 б., 113; 1647-1654 б., 125; 560-566 б., 130; 21-25 б.].

Ўзбекистонда пневмококк инфекциясининг статистик маълумотлари касалликнинг ҳақиқий даражасини акс эттирмайди. Бирок, 20 йил давомида олиб борилган тадқиқотлар пневмококк инфекциясининг турли шакллари серотип кўриниши бир ёшли болалар ва хавфли гуруҳи беморлари вакцинацияси учун рутин иммунизацияни киритиш долзарблигини тасдиқлайди [1; 34-37 б., 2; 11-16 б.].

Сўнгги йиллардаги тадқиқотларнинг кўрсатишича, вакцинацияни кўплаб давлатларга жорий этилиши эпидемик жараённинг ўзгаришига ва болалар ўртасида пневмококк касалликларининг тарқалишига олиб келади, шунингдек, касаллик келтириб чиқарадиган пневмококкларнинг серотип тузилмасининг ўзгаришига олиб келади.

Шундай қилиб, Превенар 13-валентли вакцинация пневмококк инфекциясининг ўзига хос профилактикаси болалар ҳаётининг дастлабки тўрт йилида ўтказилиши эмлаш тақвимига мувофиқ ўтказилади. Бу касалхонадан ташқари пневмониядан (87,0%) ва ўткир отитдан (42,8 %) касалланишни самарали пасайтиради [9; 203-211 б., 72; 917-921 б., 61; 387-398 б., 97; 509-514 б.] бу эса ўз навбатида вакцинациянинг юқори самарадорлигидан далолат беради [103; 1597-1605 б., 115; 586-593 б., 122; 230 б., 137; 2552-2558 б.].

Кўпгина муаллифларнинг тадқиқотлари натижаларига кўра, касалхондан ташқари пневмониянинг этиологиясида пневмококк улуши 24,1% ни ташкил қилади, жумладан, 1 ёшгача бўлган болаларда 29,2%, 1-2 ёшли болаларда – 28,6%, 2-5 ёшли болаларда – 23,0%, 6-17 ёшли болаларда – 13,8% га тенг бўлади. Шу билан бирга, *S. pneumoniae* серотиплари болаларда касалхонадан ташқари пневмония ривожланишида 15 та серогуруҳдан 19F, 14, 9V/A,

15A/F, 6A/B/C, 3, 23F серотиплар энг аҳамиятли бўлиб, уларнинг улуши 79,97% ни ташкил қилади. Серотипларнинг аниқланиши 76,36% да ПКВ13, 67,27% да ПКВ10. Шунингдек, 6 ёшгача бўлган болаларда аниқланмаган этиологияли касалхонадан ташқари пневмонияга қарши ПКВ13 нинг эпидемиологик самарадорлиги ($KЭЭ=48,6$, $ИЭ=1,9$), натижа замонавий бошланиш ва эмлаш схемасига риоя қилишга боғлиқ. Энг юқори эпидемиологик самарадорлик (54,8%) 1 ёшгача эмланган болаларда ўз ўрнига эга бўлди [38; 3-12 б., 44; 94 б., 47; 89-92 б., 68; 1939-1945 б., 87; 3349-3354 б., 100; 272-283 б.].

Шундай қилиб, пневмококкга қарши эмлаш туфайли болаларда пневмококкли зотилжамдан касалланиш даражаси пасайди, шунингдек, КП билан болаларни касалхонага ётқизиш ва ўлим частотаси ҳам камайди. Тақдим этилган маълумотлар болаларда касалхонадан ташқари пневмониянинг этиологик омилларини чуқурроқ ўрганиш заруратини кўрсатади, булар ПИ га қарши эмлаш даврида болаларда пневмониянинг этиопатогенетик хусусиятларини ва вакцинацияни баҳолаш учун муҳим ҳисобланади.

§1.2. Болаларда пневмококкли зотилжамнинг кечишида асоратланган пневмококкли зотилжам асносида буйракнинг шикастланиши ва эндоген интоксикация синдромининг прогностик омиллари. Тадқиқотнинг гематологик, биокимёвий, иммунологик ва бошқа усуллари ёрдамида ўткир жигар шикастланиши ва эндоген интоксикацияни ташхислашнинг кўплаб усуллари мавжуд [49; 1292-1298 б., 53; 204-212 б., 64; 1006-1017 б.].

Эндоген интоксикация ташхисоти қуйидаги лаборатор кўрсаткичлар ўзгариши ва динамикасига асосланади:

1. Периферик қонда лейкоцитоз — веноз қонида лейкоцитлар миқдорининг $10^{10}/л$ дан ортиқ ошиши. Лейкоцитоз интоксикация даражасини баҳолашда касаллик давомийлиги, патологик жараённинг тарқалганлиги ҳисобга олинади.

2. Интоксикациянинг лейкоцитар индекси (ИЛИ) – меъёрий йиғиндиси 0,3-1,5 оралиғида бўлади.

3. Интоксикациянинг ядроли индекси (ИЯИ) – 0,05-0,08 бўлса, бемор ҳолати қониқарли; 0,3-1,0 – ўртача оғир даража; 1,0 ва ундан юқори – оғир даража.

Агар ИЛИ ва ИЯИ пасайса, бу детоксикация ёки қон ҳосил қилиш тизими декомпенсациясидан далолат беради. Бундай ҳолатда бир қатор токсик оқсиллар ва эндотоксинлар қонда агрегат ҳосил қилиб, умумий қон оқимиға тушади.

4. Интоксикация индекси (Гринев М. В., 1989). Агар интоксикация индекси 35 бўлса, касаллик ноҳуш прогностик кўрсаткич сифатида баҳоланади. Индекс 45 дан юқори бўлса, 100% ҳолатда ўлим кузатилади. Бу ҳолат токсик метаболитлар ва эндоген аутоксинлар даражасининг кескин ошганлигидан далолат беради.

5. Қон плазмасида умумий оқсил концентрацияси 45 г/л гача пасайса, бемор ҳолати оғир эндоген интоксикация деб баҳоланади. Бу ҳолат гепатоцитларда оқсил синтези пасайиши, шунингдек, қон томир деворларининг ўтказувчанлиги ошиши билан боғлиқ. Натижада плазма оқсиллари (айниқса, альбуминлар) тўқималарға ўтиб кетади, бу эса гипопроотеинемия ва шиш синдроми ривожланишиға олиб келади.

6. Қонда билирубин концентрациясининг 30 ммоль/л дан ошиши мембранотоксик таъсирни ривожлантиради, митохондрий липидларни шикастлайди, глюкоза ишлатилишини ингибирлайди, ионли мувозанатни бузади ва ферментлар фаоллигини пасайтиради. Бундай ҳолатларда билирубин гематоэнцефалик тўсиқни осон кесиб ўтиши мумкин, бу эса марказий нерв тизимидаги зарарланиш хавфини оширади.

Бундай ҳолатларда қон оқимида токсик оқсиллар ва эндотоксинлар йиғилиши, қон томир деворлари ўтказувчанлигининг бузилиши кузатилади. Альбумин-глобулин коэффиценти пасайиб, қон токсиклиги ортади, бу эса ўткир интоксикация ва орган етишмовчилиги хавфини кучайтиради.

7. Мочевина даражасининг 16 ммоль/л дан ортиқроқ ва креатининнинг 0,2 ммоль/л дан ошиши нейрогуморал бошқаришни бузилиши ва эндоген интоксикация ривожланишини кўрсатади. Бу ҳолат бўйрак филтрация функциясининг пасайиши, оксил алмашинуви бузилиши ва азотли токсинларнинг йиғилиши билан боғлиқ. Ушбу биокимёвий ўзгаришлар ўткир бўйрак шикастланишининг эрта белгиларидан бири сифатида баҳоланади.

8. Токсик энзимопатия – бу АЛТ, АСТ, ЛДГ (1, 2, 5 – изоферментлар) концентрациясининг ошиши билан кузатиладиган ҳолат бўлиб, ўз навбатида хужайравий мембраналар ўтказувчанлигининг бузилишидан далолат беради. Интоксикация шароитида глюконеогенез ва АТФ синтези пасаяди, бу эса хужайраларнинг энергетик етишмовчилигига олиб келади.

9. Сут кислотаси концентрациясининг ошиши (лактоацидоз) – гипоксия ва энергия танқислиги даражасини акс эттиради. Агар сут кислотаси даражаси 4 ммоль/л дан ортиқ бўлса, бу оғир эндоген интоксикациянинг прогностик нохуш белгиси ҳисобланади.

10. Ўрта молекуляр массага эга токсик метаболитлар (ЎММ) – 500-5000 Да молекуляр оғирликка эга олигопептидлар ва бошқа биологик актив бирикмалар. Улар қон плазмасига чиқиб, мембранотоксик ва нейротоксик таъсир кўрсатади. Эндоген интоксикациянинг эрта босқичида ЎММ даражаси меъёрга нисбатан 20-30% га, ўрта босқичида 100-200% га, кечки босқичида эса 300-400% га ошади.

11. Нейтрофил/лимфоцитлар коэффиценти (Н/ЛК) – иммун тизими фаолиятининг муҳим кўрсаткичи. Меъёردа 2,0 ни ташкил этади. Агар коэффицент 4,0 ёки ундан юқори бўлса, бу оғир интоксикация ва яллиғланиш реакциясининг кучайишидан далолат беради [143; 485-491 б., 146; 349-355 б., 148; 127-235 б.].

Эндоген интоксикация синдромида биокимёвий ташхисотнинг уч босқичи ажратилади: 1-босқич – ҳаёт учун муҳим моддалар (креатинин, мочевина, индикан, сийдик кислотаси) концентрациясини баҳолаш; 2-босқич – ўртача ва паст молекуляр массали моддаларни аниқлаш; 3-босқич –

яллиғланиш медиаторлари, антиоксидант химоя тизими компонентлари ва липидларнинг оксидланиш даражасини баҳолаш [120; 87 б.].

Ҳозирги вақтда бир катор тадқиқотчилар фикрича, токсемияни баҳолашда юқори ахборотли тестлар Н.И. Габриэлян методи бўйича ўрта молекуляр пептидларни аниқлаш, М.Я. Малахова бўйича ЎМП ни аниқлаш, олигопептидлар умумий даражаси ва уларнинг фракциясини аниқлаш, қон плазмаси таркибида тирозин сақловчи пептидлар таркиби, АСК, АБК аниқлаш, АБЗ аниқлаш, СРО миқдорини аниқлаш, ўзгартирилган липопротеинларни (липидтранспорт макромолекулалар) аниқлаш, В.Ш. Промыслов ва б.қ. усули бўйича ЎМП липидлар фракцияси улушини аниқлаш, иммун комплексларни аниқлаш, эндоген аутологик патогенлар миқдорини аниқлашдан фойдаланилади.

Биринчи бўлиб Д280/Д254 деб номланган коэффицентлар тақсимооти берилди. Ўз навбатида А.Н. Ковалевский ва О.Е. Нифантевлар (1989) тадқиқоти, ушбу коэффицент ҳар доим ҳам бемор ҳолати билан боғлиқ эмаслигини аниқлади. Кейин бошқа коэффицентлар: пептид-нуклеотид тақсимланиши ва ароматлилик коэффицентлари тақдим этилди. Пептид – нуклеотид коэффицент Д238/Д260 (ЎМП да пептид ва нуклеотидлар миқдорида силжишлар таъсири акс эттирилган) формуласи бўйича ҳисоблаб чиқилди. Аммо, ушбу коэффицентлар амалиётда кенг қўламда қўлланилмади [144; 1143-1150 б.].

Организм детоксикация механизмларини баҳолаш учун альбуминларнинг эндотоксинлар ва экзотоксинлар билан боғланиш даражаси, липопротеидлар улуши ва антиоксидант химоя тизими фаоллиги баҳоланади.

Аммо, ҳаёт учун хавф солувчи ЭИ асоратларини (орган етишмовчилиги, буйракни ўткир шикастланиши ва б.қ.) эрта аниқлаш, шунингдек, даволашни баҳолаш учун ҳозирги вақтда анъанавий лаборатория кўрсаткичлар етарлича ўзига хос ва сезгир эмас. Бу ҳолат янги маркерлар излашни талаб қилади.

Бугунги кунда замонавий биокимёвий маркер-предикторларнинг кўплари юқори диагностик потенциалга эга [107; 255-260 б., 116; 405 б.].

Эндоген микробларга қарши пептидлар ва оксиллар организмнинг химоя тизимида муҳим аҳамият касб этади. Улар 100 тага яқин аминокислоталардан ташкил топган бўлиб, литик ферментлар ёки махсус микроб бирикишларга қарши оксиллар сифатида намоён бўлади. Эндоген микробларга қарши пептидлар оксилларга нисбатан кичик ҳажмга эга бўлиб, микроорганизмлар хужайравий мембрана тузилиши ва вазифаларини бузади. Улар эукариот туғма иммун тизими таркибида муҳим роль ўйнайди.

Микробларга қарши пептидлар эпителий хужайраларида, фагоцитар хужайраларда ва инфекция ҳамда яллиғланишга жавобан биологик суюқликларда индуцирланади. Улар бактериялар, замбуруғлар ва вирусларнинг кенг спектрига қарши самарали таъсир кўрсатиб, мослашувчан иммун тизимини бошқариш жараёнларида фаол иштирок этади [74; 613-615 б.].

Клиник лаборатория амалиётида микробларга қарши пептидлар даражасини аниқлаш инфекцион ва яллиғланиш касалликлари кечиш мониторингида нейтрофилларнинг тизимли фаоллашув маркери сифатида фойдали бўлиши мумкин.

Ҳозирги вақтда микробларга қарши препаратларнинг икки янги тизими – пептидлар ва желатинни бириктирувчи нейтрофил липокалинини танувчи пептидогликан борлиги аниқланган. Бугунги кунда одамда уч авлодга мансуб пептид-антибиотиклар – дефензинлар (ДН), кателицидин (КЦ) ва гистатинлар аниқланган.

Дефензинлар – микроорганизм хужайра мембраналари ўтказувчанлигини бузиш орқали таъсир қилувчи антимикроб катион пептидлар ҳисобланади. Одамда дефензинларнинг икки асосий гуруҳи – α -дефензинлар ва β -дефензинлар мавжуд.

α -дефензинлар фақат нейтрофилларнинг азурофил гранулаларида мавжуд бўлиб, бу хужайраларнинг ўзига хос маркерлари ҳисобланади.

Инфекцион ва яллиғланиш жараёнларида нейтрофиллар фаоллашиши α -дефензинларнинг плазмага чиқишига олиб келади.

β -дефензинлар асосан нафас йўллари эпителий хужайраларида аниқланган. Улар туғма иммунитет тизимининг ажралмас қисми бўлиб, шиллиқ парда ҳимоясида муҳим рол ўйнайди [63; 2129-2130 б.].

Кателицидин – микробга қарши оксиллар гуруҳига кириб, нейтрофилларнинг пероксидаза-манфий гранулаларида аниқланади. Одамдаги катеон антимикроб оксили (hCAP18) ҳозирги вақтда ягона идентификацияланган кателицидин ҳисобланади. У лимфоцит, моноцит, эпителий хужайраларида (оғиз, тил, қизилўнғач, бачадон бўйни, қин, ўпка тўқималари) аниқланган.

Кателицидиннинг С-якуний фрагменти (LL-37) грамманфий ва граммусбат бактериялар, замбуруғлар ва айрим вирусларга қарши кучли фаолликка эга. Бу пептид липополисахаридларни боғлаб, уларнинг эндотоксик таъсирини нейтраллаштиради, шунингдек, нейтрофиллар, моноцитлар ва Т-хужайралар учун хемотаксик агент сифатида хизмат қилади. Одатда, LL-37 нинг плазмадаги меъёрий концентрацияси 1,2-1,8 мкг/мл ни ташкил этади, аммо инфекцион ҳолатларда бу кўрсаткич ортади [102; 1012-1019 б.].

Неоптерин – нуклеотид метаболити бўлиб, у хужайравий иммун жавобнинг муҳим маркери ҳисобланади. Унинг синтези гамма-интерферон таъсирида макрофаг-моноцитар хужайралар томонидан амалга оширилади.

Неоптерин даражасининг ошиши цитотоксик иммун жавоб, вирусли инфекциялар, ўсмалар ва аутоиммун касалликларнинг фаол фазаси ҳақида маълумот беради. Бактериал инфекцияларда эса неоптерин миқдори ошмайди, шунинг учун у вирусли ва бактериал инфекцияларни ажратишда муҳим биомаркер ҳисобланади.

Қонда неоптерин даражасини аниқлаш инфекцион ҳолатларни ташхислашда С-реактив оксил ва прокальцитонин билан биргаликда аниқроқ натижалар беради. Референс қиймати 10 нмоль/л дан паст ҳисобланади.

Унинг юқори концентрацияси фаол хужайравий иммун жавобни акс эттиради [93; 73 б., 65; 1-8 б., 67; 193-212 б.].

Лактоферрин (Lf) – темир боғловчи гликопротеид бўлиб, у яллиғланиш жараёнларида муҳим роль ўйнайди. У нейтрофилларнинг махсус гранулаларида, эпителий хужайраларида ва биологик суюқликларда аниқланган.

Лактоферриннинг асосий функциялари:

- антибактериал таъсир – темир ионларини боғлаб, бактерияларнинг ўсишини ингибирлайди;
- антиоксидант ҳимоя – хужайраларни оксидланиш стрессидан ҳимоя қилади;
- иммуномодуляторлик – нейтрофиллар фаолиятини кучайтиради, яллиғланишни тартибга солади.

Лактоферриннинг даражаси нейтрофиллар фаоллиги билан боғлиқ, шунинг учун у яллиғланиш жараёнларини баҳолашда маркер сифатида ишлатилади. Ушбу оқсилнинг концентрацияси инфекцион касалликлар ва яллиғланиш ҳолатларида ортади [118; 457-462 б.].

ВРІ (бактерицидликга эга ўтказувчанликни оширувчи оқсил) – нейтрофил гранулаларида сақланувчи ва бактерияларга қарши кучли таъсирга эга оқсиллардан бири. У грамманфий бактерияларнинг ташқи мембраналарини шикастлайди, липополисахаридлар билан боғланиб, уларнинг токсиклигини пасайтиради.

ВРІ асосий хусусиятлари:

- грамманфий бактерияларга нисбатан юқори фаолликка эга;
- липополисахаридларни нейтраллаштиради ва уларнинг яллиғланиш реакциясини чақиритишини олдини олади;
- нейтрофиллар томонидан яллиғланиш ўчоғида ишлаб чиқарилади ва инфекцияга қарши ҳимояни кучайтиради.

Чақалоқларда ва катталарда ВРІ миқдори фарқ қилади – янги туғилган болаларда у камроқ, лекин сепсис ёки бактеремия шароитида даражаси тезда

ошиб, яллиғланишни кўрсатади. Шунинг учун плазмада BPI миқдорини аниқлаш сепсис ва тизимли яллиғланиш реакцияси учун маркер сифатида тавсия этилади [133; 1310-1315 б.].

Глутатион-S-трансфераза (GST) – ксенобиотиклар ва токсик моддаларни нейтраллаштирадиган ферментлар оиласига мансуб биомаркер. У эркин радикаллар, канцерогенлар ва дори воситалари метаболизмида иштирок этади.

GST асосий вазифалари:

- оксидланиш стрессини камайтириш;
- токсик моддаларни детоксикация қилиш;
- глутатион билан боғланган реакцияларни тезлаштириш.

GST бурун, ўпка, буйрак ва жигарда аниқланган. Унинг паст даражаси токсик моддаларнинг таъсирида хужайра ҳимоя механизмларининг сусайганлигини кўрсатади. Буйрак шикастланиши ва саратон хавфи юқори бўлган беморларда GST фаолияти камайган ҳолда аниқланади [62; 203-212 б.].

Ҳозирги вақтда қонда креатининни аниқлаш ўткир буйрак етишмовчилигининг ишончли белгиларидан бири ҳисобланади. Аммо, унинг даражаси ўткир буйрак шикастланишидан кейин бир неча соат ўтгач нормадан ташқарига чиқиши мумкин. Шунинг учун касалликнинг оғирлигини баҳолаш учун креатинин даражаси уч кун мобайнида доимий равишда ўлчанади.

Бу ҳолат сезиларли чеклов ҳисобланади. Креатинин концентрациясининг ошиши буйрак паренхимасининг 60% фаолияти йўқолганидан кейин 24-48 соатдан кейин кузатилади. Шу боис, бугунги кунда буйрак шикастланишини эрта аниқлаш учун сезгирроқ биомаркерлар талаб қилинади.

Цистатин С – буйрак функциясини баҳолашда креатининга муқобил биомаркер сифатида тавсия этилади. У буйракнинг гломеруляр филтрация

тезлигини баҳолашда ишончли кўрсаткич ҳисобланади ва креатининга қараганда юқори сезгирликка эга.

Тадқиқотларда цистатин С нинг даражаси креатининдан фарқли равишда, мушак массаси ва ёшга боғлиқ эмаслиги кўрсатилган. Шу сабабли, цистатин С асосида ҳисобланган тугунли фильтрация тезлиги (ТФТ) педиатрия амалиётида аниқроқ ҳисобланади [82; 1296-1305 б., 124; 229-236 б.].

George J. Schwartz (2009) бошчилигидаги АҚШлик олимлар гуруҳи болаларда (1-16 ёш) тугунли фильтрация тезлигини (ТФТ) ҳисоблаш учун қон зардобдаги цистатин С, креатинин ва мочевино даражаларини ҳисобга олган ҳолда қуйидаги формулани таклиф қилишган:

$$\text{GFR} = 39.1 \times [\text{height}/\text{Scr}]^{0.516} \times [1.8/\text{cystatin C}]^{0.294} \times [30/\text{BUN}]^{0.169} \times 1.099 \text{ (male)} \times [\text{height}/1.4]^{0.188} \text{ [89;237-б.]}$$

бунда: GFR – тугунли фильтрация тезлиги (мл/дақиқа/1.73 м²); height – бемор бўйи (м); Scr – зардобдаги креатинин (мг/дл); cystatin C – зардобдаги цистатин С (мг/л); BUN – қондаги азот мочевино (мг/дл); male – ўғил болалар учун коэффицент 1.099.

Ҳозирги вақтда цистатин С педиатрияда тугунли фильтрация тезлигини аниқлаш учун энг ишончли маркерлардан бири ҳисобланади, чунки у:

1. 1 ёшдан катта болаларда ёш ва мушак массасига боғлиқ эмас;
2. Креатининга қараганда аниқроқ ҳисобланади;
3. MDRD ва Коннахан-Бэррэтт (Counahan-Barratt) формулалари педиатрия амалиётида ишончли ҳисобланмайди.

Шунинг учун ТФТ аниқлашда цистатин С га асосланган формулалар тавсия этилади [85; 547-558 б., 114; 810-819 б.].

Педиатрияда тугунли фильтрация тезлигини (ТФТ) аниқлаш учун инулин ёрдамида ўлчанган ТФТ қийматлари цистатин С ва креатинин билан солиштирилган.

Тадқиқот натижаларига кўра:

- креатинин учун диагностик аниқлик (AUC ROC) – $0,894 \pm 0,131$;

- цистатин С учун – $0,970 \pm 0,35$.

Патологик гломеруляр филтрацияни аниқлашда цистатин С нинг чегара қиймати 1,39 мг/л ни ташкил этади. У 90% сезгирлик ва 86% специфлик кўрсатган. Бу шуни англатадики, цистатин С буйрак функцияси бузилишини эрта аниқлаш учун креатининга нисбатан аниқроқ маркер ҳисобланади.

Қонда цистатин С даражаси:

- ёш, жинс ва мушак массасига боғлиқ эмас;
- буйрак шикастланишининг эрта босқичларини аниқлаш имконини беради;
- креатининга қараганда сезгирроқ ва прогноз баҳолаш учун ишончлироқ ҳисобланади [81; 2-7 б., 111; 275-279 б., 121; 815-822 б.].

Ўткир буйрак етишмовчилиги (ЎБЕ) нинг эрта маркерлари орасида желатин-ассоциацияланган нейтрофил липокалин (NGAL) алоҳида аҳамиятга эга.

NGAL – бу буйрак шикастланишидан 2-4 соат ўтгач, пешобда юқори даражада аниқланадиган биомаркердир. У буйрак найчалари шикастланишига жавобан синтез қилинади ва шунинг учун ўткир буйрак шикастланишини эрта ташхислашда ишончли индикатор ҳисобланади.

Бошқа тадқиқотлар шуни кўрсатадики, нейтрофил желатиназа (NGAL) билан боғлиқ липокалин миқдорининг ошиши қонда цистатин С нинг кўпайишидан 10 соат олдин қайд этилади. Шунинг учун бу биомаркер буйрак шикастланишини эрта аниқлашда муҳим аҳамиятга эга [105; 1360-1370 б., 80; 401-408 б.].

Kjeldsen L. ва ҳаммуаллифлар томонидан ўтказилган тадқиқотларда соғлом инсон қонида NGAL йўқ ёки жуда паст концентрацияда бўлиши аниқланган. У фаоллашган эпителий ҳужайралари бўлган тўқималарда ва буйрак шикастланишида кескин ошади [100; 272-283 б.].

Липокалин-2 (NGAL) – бу темир-транспорт оксиди бўлиб, унинг юқори плазма концентрацияси иммун ҳужайралари (нейтрофиллар, макрофаглар)

ҳамда жигар, ўпка ва бошқа аъзолар эпителий ҳужайралари томонидан ишлаб чиқарилади [98; 1855-1863 б.].

Буйракнинг ўткир шикастланиши (БЎШ) ривожланганида:

- NGAL даражаси қонда 7-16 марта ортади [61; 387-398 б.];
- Пешобда 25-1000 марта кўтарилади [61; 387-398 б.];
- 24-48 соат ичида аниқлаш имконини беради [86; 1012-1024 б.].

Шундай қилиб, NGAL педиатрияда БЎШ нинг эрта диагностикаси учун энг ишончли биомаркерлардан бири ҳисобланади [98; 1855-1863 б., 86; 1012-1024 б., 61; 387-398 б.].

Шунингдек, янги туғилган чақалоқларнинг пешобида NGAL даражасини аниқлаш орқали буйракнинг ўткир шикастланишини (БЎШ) эрта ташхислаш мумкин.

Тадқиқотлар шуни кўрсатадики:

- болалар пешобида NGAL нинг энг юқори чегара қиймати 100-135 нг/мл [59; 129-140 б.];

- NGAL даражаси буйрак шикастланиши билан боғлиқ равишда ортгани қайд этилган;

- NGAL қон зардобидоги креатининдан ҳам эртароқ ошади, бу эса уни БЎШ нинг тезкор маркери сифатида қўллаш имконини беради.

М. Naase (2009) тадқиқотига кўра, буйрак шикастланиши даражаси пасайиши билан NGAL концентрацияси ҳам камаяди, шу сабабли ушбу маркер терапия самарадорлигини кузатиш учун ҳам фойдали ҳисобланади [59; 129-140 б., 86; 1012-1024 б.].

ЎБЕ (ўткир буйрак етишмовчилиги) нинг эрта аниқлаш ва даволаш самарадорлигини баҳолаш учун KIM-1 (kidney injury molecule-1) маркери муҳим аҳамиятга эга.

KIM-1 – бу буйрак тубулалари эпителий ҳужайраларида шикастланишга жавобан ишлаб чиқиладиган оксилдир. Унинг даражаси буйрак тўқималарининг ишемик ёки токсик шикастланишларида тез ошади [54; 994-1001 б, 57; 260 б.].

КІМ-1 нинг диагностик аҳамияти:

- у буйрак найчалари шикастланишида пешобга чиқарилади;
- бу буйрак ишемик шикастланишлари учун хос биомаркер ҳисобланади;
- КІМ-1 нинг юқори даражаси буйрак шикастланиши ва унинг оқибатларини баҳолаш учун ишончли кўрсаткичдир [54; 994-1001 б., 57; 260-б., 79; 72-б., 91; 2089-2095 б.].

Агар пешобда КІМ-1 ва NGAL бир вақтнинг ўзида ошса, бу ўлим хавфини баҳолаш ва диализ зарурлигини аниқлаш учун муҳим прогноз белгиси ҳисобланади [52; 308-314 б., 60; 127 б., 79; 72 б., 91; 2089-2095 б.].

Нефротоксик омиллар таъсирига жавобан ишлаб чиқариладиган яллиғланишга хос цитокинлар қаторига ІІ-18 ҳам киради.

ІІ-18 – бу яллиғланиш реакциясида иштирок этувчи цитокин бўлиб, у буйрак шикастланишининг эрта маркерларидан бири ҳисобланади [14; 143-147 б., 24; 39-41 б.].

Буйрак шикастланиши эрта босқичида (4-6 соат, авжи 12 соат) ІІ-18 пешобда юқори даражада аниқланади [18; 70 б.]. Бу кўрсаткич:

- ўткир буйрак етишмовчилигининг оғирлигини баҳолашда муҳим аҳамиятга эга;
- оғир ҳолларда ўлим хавфининг ошишини кўрсатиши мумкин.

Шунингдек, ІІ-18 ташхисда паст сезгирликка, лекин юқори специфликка эга, шу сабабли унинг бошқа биомаркерлар билан биргаликда қўлланилиши тавсия этилади [21; 9-11 б., 136; 827-859 б.].

Муаммонинг ҳозирги ҳолатини таҳлил қилиш пневмококк вакциналар билан эмлаш пайтида болаларда пневмониянинг эпидемиологик хусусиятларини ўрганиш зарурлигини кўрсатади.

Шунингдек, тезкор текшириш усуллари ёрдамида ташхис қўйиш ва микробларга қарши терапияни ўз вақтида бошлаш каби масалалар ҳам долзарб ҳисобланади.

Болаларда пневмония фонида эндотоксикоз ва буйракнинг ўткир шикастланиши (БЎШ) патогенезининг хусусиятларини ўрганиш муҳим

аҳамиятга эга. Бунда организмнинг ҳимоя тизимлари шаклланишининг ёшга боғлиқ хусусиятларини ҳисобга олиш керак.

Пневмония билан боғлиқ буйрак шикастланиши ва эндоген интоксикация механизмларини чуқурроқ ўрганиш, шунингдек, янги диагностик ва терапевтик ёндашувларни ишлаб чиқишга эҳтиёж бор.

§1.3. Болаларда пневмококкли зотилжамни этиопатогенетик даволаш ва махсус профилактикаси. Пневмония антибиотик билан даволашни эрта бошлаш учун мутлақ кўрсаткич ҳисобланади. Бунда микробларга қарши препаратларни танлаш пневмониянинг этиологиясига боғлиқ бўлиши керак. Ҳозирги вақтда *S. pneumoniae* нинг антибиотикларга чидамлилиги глобал муаммо сифатида қаралади, бу эса:

- пневмококк инфекциясини даволашни мураккаблаштиради;
- иккинчи ва учинчи қатордаги микробларга қарши препаратларни қўллашни талаб қилади;
- касалхонада даволаниш муддатини узайтиради ва даволаш харажатларини оширади.

Пневмококкнинг антибиотикларга чидамли хусусиятлари унинг бегона генларни қабул қилиш қобилияти билан боғлиқ. Кўпинча чидамли пневмококклар отит, синусит ва баъзан бактеремия ҳолларида аниқланади [132; 5-17 б., 139; 7-12 б.].

Турли йилларда ўтказилган тадқиқотлар пневмококк штамmlарининг антибиотикларга чидамлилигини қуйидагича баҳолаган:

✓ 2004-2005 йилларда пневмококкнинг чидамли штамmlари умумий тарқалиши 9,6% ни ташкил қилган, шундан:

- 11% пенициллинларга;
- 7% макролидларга чидамли бўлган;
- Ко-тримоксазол (40,8%) ва тетрациклин (29,6%) га чидамли штамmlар кўп учраган.

✓ 2011 йилги тадқиқотлар *S. pneumoniae* штамmlарининг:

- 29% пенициллинга паст сезгир ёки чидамли;

- 26% макролидларга;
- 50% ко-тримоксазолга чидамли эканлигини кўрсатган.
- ✓ 2011-2014 йилларда Москвада ўтказилган кузатувлар
- *S. pneumoniae* нинг пенициллинга сезгир бўлмаган штаммлари 37% дан 48% гача ошган;
- кўп антибиотикларга чидамли штаммлар 25% дан 37% гача ортган;
- *S. pneumoniae* циркуляция қилувчи штаммларининг макролид антибиотикларга чидамлилиги 30% ни ташкил қилган;
- клиндамицинга чидамлилик 31-32% даражада қолган, аммо амоксициллинга юқори сезгирлик сақланган [33; 11-18 б., 90; 100-121 б.].

Ҳозирги вақтда антибиотикларга чидамлилиги ошган серотиплардан 6А ва 19А ни ажратиш муҳим аҳамиятга эга. Шунингдек, пневмококкли отит ҳолларида (11-14%) кўп учрайдиган 3-серотип ҳам клиник аҳамиятга эга [34; 3-10 б., 39; 3-10 б.].

Антибиотикларга чидамли пневмококк инфекциялари билан боғлиқ муаммоларни ҳал қилиш учун эмлаш энг самарали ёндашувлардан бири ҳисобланади.

Эмлаш ва антибиотикотерапияни биргаликда олиб бориш:

- пневмококкнинг чидамли штаммлари тарқалишини чеклайди;
- касалликнинг оғир шакллари ривожланиш эҳтимолини камайтиради;
- болаларда антибиотикларга қарамликни пасайтиради [12; 240 б., 22; 65-72 б.].

Пневмонияни ўз вақтида ва етарлича даволамаслик жиддий асоратларга олиб келиши мумкин.

- пневмосклероз ривожланиши ва зарарланган ҳудудда бронхларнинг деформацияси кузатилиши мумкин;
- реконвалесценция (тўлиқ тикланиш) даврида ўпкада деформация сақланиши мумкин, бироқ бу ҳолат, компьютер томографиясида склеротик ўзгаришларга ўхшаш кўринишига қарамай, кўшимча даволашни талаб қилмайди;

- айрим болаларда пневмония сўрилиш жараёнида нафас олиш функциясида обструктив бузилишлар кузатилиши мумкин, лекин бу ҳолат 1-2 ойда ўз-ўзидан йўқолади.

- 3 ёшгача деструктив зотилжамни бошидан ўтказган болаларда, зарарланган ўпка ҳудудида қон оқимининг барқарор пасайиши сақланиб қолиши мумкин [15; 101-105 б., 36; 280 б., 86; 1012-1024 б.].

Пневмококк инфекциясига қарши эмлаш ушбу касалликни олдини олишда энг самарали усул ҳисобланади, чунки у пневмониядан касалланиш ва ўлим ҳолатларини камайтиришга ёрдам беради. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) ва UNICEF пневмококкли конъюгирланган вакциналарнинг хавфсизлиги ва самарадорлигини тасдиқлаган ҳолда, ушбу вакциналарни барча миллий эмлаш дастурларига киритишни тавсия этади. Шу билан бирга, юқори ҳимоя самарадорлигига эришиш учун нафақат хавф гуруҳига кирувчи болалар, балки 2 ёшгача бўлган барча болалар мунтазам эмланиши керак [9; 203-211 б., 1; 34-37 б., 5; 24 б.].

Функционал ёки анатомик аспленияга эга бўлган болалар, шунингдек, спленэктомиядан кейинги ҳолатда бўлган, интенсив химиятерапия ёки цитостатик даволашни қабул қилаётган беморлар учун антибиотик профилактикаси тавсия қилинади. Бу ҳолатда пенициллин G ёки V қўлланилади. Шунингдек, иммун танқислиги (ОИВ-инфекцияси) мавжуд бўлган болалар ёки йил давомида икки ёки ундан ортиқ оғир инфекцияларни (бактеремия, менингит, пневмония) ўтказган болалар учун пассив иммунопрофилактика сифатида иммуноглобулинлар мушак орасига ёки томир ичига юборилади [50; 1730-1754 б., 69; 1866-1872 б.].

Пневмококк инфекциясининг умумий профилактикасида ўткир респиратор инфекцияларнинг олдини олиш ва уларни ўз вақтида даволаш муҳим аҳамиятга эга. Пневмококк инфекциясининг ўчоғида эпидемиологик текширув ўтказилиши, инфекция кўзғатувчисининг манбаларини аниқлаш ва юқиш хавфи юқори бўлган шахслар доирасини белгилаш талаб этилади [19; 35-41 б.].

Тиббий текширувлар давомида болалар жамоасида маҳаллий йирингли-септик инфекция (бронхит, отит, синусит ва бошқалар) белгилари аниқланган ҳолларда, ушбу шахслар яшаш жойидаги даволаш-профилактика муассасаларига йўналтирилади. Бунда бактериологик текширув ўтказилмайди. Шунингдек, пневмококк инфекциясига чидамли шахслар учун махсус профилактик чоралар қўлланилади. Мактабгача таълим муассасалари ва болалар уйларида 5 ёшдан кичик болалар хавф гуруҳига киритилади. Шу боис, пневмококк инфекциясига чалинган болалар алоҳидаланади ва 10 кун давомида янги ёки вақтинчалик мавжуд бўлмаган болаларни гуруҳга қабул қилиш тавсия этилмайди [10; 278 б., 13; 42 б.].

Шундай қилиб, касалхонадан ташқари пневмония болалар ўртасида кенг тарқалган ва ҳаётга хавф солувчи касалликлардан бири бўлиб қолмоқда. Антибактериал терапия мазкур касалликни даволашда асосий аҳамиятга эга ҳисобланади, антибиотикларни танлаш эса биринчи навбатда пневмониянинг этиологияси, бемор ҳолатининг оғирлиги, дори воситаларига аллергик реакция мавжудлиги ёки йўқлигига боғлиқ. Бундан ташқари, болаларда пневмонияни олдини олишда энг самарали усул пневмококк инфекциясига қарши эмлаш ҳисобланади. Тадқиқотлар шуни кўрсатадики, профилактик эмлаш миллий тақвимида пневмококк вакцинаси киритилганидан сўнг, 2 ёшгача бўлган болалар ўртасида пневмониядан ўлим ҳолатлари 1/3 маротаба камайган, шунингдек, ўткир ўрта отитдан касалланиш даражаси пасайган.

2015 йил ноябридан бошлаб мамлакатимизда пневмококкка қарши эмлаш қамрови 90% га етган. Бироқ, аксарият болалар ўз вақтида эмланмаган, бу эса вакцинация имкониятларидан тўлиқ фойдаланилмаганлигини кўрсатади. Шунинг учун эмлаш билан юқори даражада қамраб олишни таъминлаш, асоссиз тиббий муолажалар ва вакцинациядан бош тортишни камайтириш бўйича чора-тадбирларни ишлаб чиқиш зарур. Касалхонадан ташқари пневмонияни лаборатория усулларида аниқлаш ва назорат қилиш тизимини такомиллаштириш орқали пневмококк инфекциясига қарши эмлаш самарадорлигини ошириш мумкин.

Пневмококкли зотилжамни ўрганиш бўйича илмий тадқиқотлар шуни кўрсатадики, бу касаллик кўпинча ички аъзолар, хусусан буйраклар фаолиятининг бузилиши билан кечади. Буйрак шикастланиши пневмококк инфекцияси давомида пешобда оқсил, лейкоцитлар ва шиллик пайдо бўлиши билан намоён бўлиши мумкин. Шу сабабли, пневмококк инфекцияси ва эндоген интоксикация билан боғлиқ буйрак шикастланишининг механизмларини чуқурроқ ўрганиш зарур [73; 1-10 б., 78; 5883-5891 б., 119; 3690 б.].

II БОБ. БОЛАЛАРДА ПНЕВМОКОККЛИ ЗОТИЛЖАМДА ЭНДОГЕН ИНТОКСИКАЦИЯНИНГ ХУСУСИЯТЛАРИНИ БАҲОЛАШ БЎЙИЧА ТАДҚИҚОТ МАТЕРИАЛЛАРИ ВА УСУЛЛАРИ

§2.1. Тадқиқотнинг объекти ва предмети. Тадқиқотнинг объекти сифатида 2018-2022 йиллар давомида Тошкент тиббиёт академияси шифохонасининг Болалар пульмонология бўлимида ва 1-сонли Тошкент шаҳар болалар клиник шифохонасида зотилжам ташхиси билан даволанган 1-7 ёшли 365 нафар болалар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида зотилжам билан касалланган бемор болаларда қатор лаборатория текширувлари ўтказилган. Бунда томоқдан суртмалар, балғам, қон ва пешоб намуналари олинган. Текширувларда бактериологик ва иммунохроматографик тезкор тест усулларида фойдаланилган.

Лаборатория текширувларининг мақсади пневмококк инфекциясини аниқлаш, зотилжамнинг микробиологик хусусиятларини баҳолаш ҳамда эндоген интоксикация даражасини баҳолашдан иборат бўлган.

§2.2. Тадқиқотга киритилган беморларнинг клиник тавсифи. Тадқиқотга Тошкент тиббиёт академияси клиникаси ва 1-сонли Тошкент шаҳар болалар клиник шифохонасининг пульмонология бўлимида стационар даволанган, касалхонадан ташқари пневмония ташхиси қўйилган 365 нафар бола (242 нафар ўғил бола, 66,3%) жалб этилди. Ташхис клиник симптомлар, кўкрак қафаси рентгенографик кўрсаткичлари ва балғамнинг бактериологик текшируви асосида тасдиқланган. Пневмониянинг этиологияси, асоратларининг мавжудлиги ва уларнинг тузилиши таҳлил қилинди. Шунингдек, беморларнинг преморбид фони, яъни перинатал церебрал патология, анемия ва гижжа инвазияси каби ҳолатлар тиббий ҳужжат ва анамнез маълумотлари асосида баҳоланди.

Тадқиқотдаги беморлар зотилжамнинг этиологик хусусиятларига асосан икки асосий гуруҳга ажратилди: пневмококкли зотилжам (200 нафар бола,

54,8%) ва бошқа бактериал агентлар келтириб чиқарган зотилжам. Ҳар иккала гуруҳда болаларнинг ўртача ёши ўхшаш бўлиб, пневмококкли зотилжам кузатилган беморларнинг ёши $2,65 \pm 0,16$ ёш, бошқа бактериал зотилжам кузатилган болаларда эса $2,84 \pm 0$ ёшни ташкил этди. Пневмококк инфекциясини тасдиқлаш учун биологик материал сифатида беморларнинг пешобидаги пневмококк антигенини аниқлаш мақсадида иммунохроматографик тест (Streptotest-Binax), шунингдек, бурун ҳалқум шиллиғидан бактериологик текширув ўтказилди.

Пневмококкли зотилжам билан касалланган болалар ёшига қараб 4 гуруҳга ажратилди: 1 ёшгача бўлган 18 нафар (9,00%), 1-2 ёшли 86 нафар (43,00%), 3-5 ёшли 52 нафар (26,00%) ва 5-7 ёшли 44 нафар (22,00%). Ҳар бир ёш гуруҳида пневмония асоратлари мавжуд ёки мавжуд эмаслиги асосида қўшимча таҳлил ўтказилди. Тадқиқот давомида аниқланган маълумотлар 2.1 жадвалда келтирилган.

2.1 жадвал

Тадқиқотга киритилган пневмококкли зотилжам билан касалланган беморларнинг ёш бўйича тақсимооти

Ёш бўйича	Зотилжамнинг асорати қайд этилган бемор болалар сони, м.р.	Зотилжамнинг асорати қайд этилмаган бемор болалар сони, м.р.	Соғлом болалар, м.р.
Бир ёшгача	10	8	10
1-2 ёшлилар	50	52	10
3-5 ёшлилар	28	26	10
5-7 ёшлилар	14	12	10

Тадқиқотга юрак қон томир тизими фонли патологияси (туғма юрак пороги, ритм бузилишлари, миокардитлар), буйрак касалликлари (пиелонефрит, гломерулонефрит), вирусли гепатитлар, марказий нерв тизими ва юқумли касалликлар билан касалланган беморлар киритилмади. Назорат гуруҳи сифатида 40 нафар соғлом болалар танлаб олинди, улар ҳар бир ёш гуруҳидан бир хил сонидан бўлинди.

Зотилжам клиник таснифи турли мезонларга асосан амалга оширилди. Биринчи навбатда, рентгенологик белгилар бўйича ўчоқли, ўчоқли-аралаш, бўлакли (зардоб йиғилиши), сегментар ва интерстициал пневмония турлари ажратилди. Клиник маълумотлар асосида эса «типик» (кокк флораси ёки *Haemophilus influenzae* келтириб чиқарган) ва «атипик» (микоплазма, хламидия ва бошқа агентлар сабабли) пневмониялар ажратилди. Бу таснифлаш антибиотиклар билан этиотроп терапияни самарали танлаш имконини беради.

Пневмония оғирлигига кўра қуйидаги турларга бўлинди: ўта оғир (ҳаётга хавф солувчи симптомлар мавжудлигида), оғир (асосан асоратланган ҳоллар) ва оғир бўлмаган (асоратсиз кечган пневмония). Шунингдек, касаллик келиб чиқишига қараб, касалхонадан ташқари ва касалхона ичи пневмониялари фарқланди. Бундан ташқари, чақалоқлар пневмонияси, бачадон ичида шаклланган (туғилгандан кейинги дастлабки 72 соат ичида намоён бўладиган) пневмония, шунингдек, иммун танқислиги бўлган болаларда учрайдиган пневмония ҳам алоҳида таснифланди.

Шу тариқа, тадқиқот давомида болаларда пневмококкли зотилжамнинг клиник ва рентгенологик хусусиятлари аниқланди, касалликнинг оғирлик даражаси, асоратлар мавжудлиги ва уларнинг тарқалиш хусусиятлари баҳоланди. Олинган маълумотлар асосида пневмонияни ўз вақтида ташхислаш ва самарали даволаш стратегияларини ишлаб чиқиш имкони яратилди.

§2.3. Тадқиқотнинг усуллари.

§2.3.1. Умумий клиник усул. Зотилжам ташхиси умумқабул қилинган мезонларга асосланиб қўйилди. Текширувлар беморларнинг шикоятлари, анамнез маълумотлари, клиник белгилари, рентгенологик ва лаборатор кўрсаткичлари, биокимёвий ва бактериологик таҳлиллар, шунингдек, иммунохроматографик текширув натижалари асосида амалга оширилди. Барча текширувлар бемор касалхонага ётқизилган биринчи кунларида ўтказилди.

Умумклиник текширув режаси асосида, шифохонага қабул қилинган барча беморларда умумий ҳолат баҳоланди, ташқи кўрик, нафас олиш тизими фаолияти, юрак-қон томир тизими ҳолати аниқланди. Ташхисни тасдиқлаш ва даволаш самарадорлигини баҳолаш мақсадида периферик қон таҳлили амалга оширилди.

§2.3.2. Бактериологик усул. Тадқиқотда бактериологик таҳлил пневмококк инфекциясини аниқлаш ва антибиотикларга сезгирликни баҳолаш учун ишлатилди. EUCAST (2017) тавсияларига мувофиқ, беморлардан ҳалқум шиллиғи ва балғам намуналари олиниб, озуқа муҳитларига экилди. Ҳалқумдан материал олиш стерил тампон ва бир марталик шпател ёрдамида амалга оширилди. Намуналар нейтрал агар ва 5% қонли агарли Петр чашкасига экилди.

Колонияларнинг морфологик хусусиятлари ва Грамм бўйича бўйаш натижалари таҳлил қилинди. Шунингдек, 10% дезоксихолат натрийда лизис тести ва оптохинга сезувчанлик текширилди. Микроорганизмларнинг антибиотикларга сезгирлиги Becton Dickenson (АҚШ) ишлаб чиқарган катионга мувозанатлаштирилган Мюллер-Хилтон бульонида микро ажратиш усулида баҳоланди. Бунда қуйидаги антибиотиклардан фойдаланилди: пенициллин, амоксициллин, ампициллин, цефтриаксон, азитромицин, хлорамфеникол, эритромицин, ко-тримоксазол, ципрофлоксацин.

Олинган натижалар асосида беморларда пневмококк инфекциясини тасдиқлаш ва унинг антибиотикларга чидамлилиқ даражасини баҳолаш имконияти яратилди.

§2.3.3. Биокимёвий усул. Тадқиқот давомида беморларда пневмококкли зотилжамда биокимёвий ўзгаришларни аниқлаш мақсадида бир қатор лаборатория усулларида фойдаланилди. Қонда В-пропердин миқдори «Mindray» (Хитой) биокимёвий анализатор ёрдамида, «HUMAN» фирмаси реактив тўпламларидан фойдаланган ҳолда аниқланди. Натижалар ишлаб чиқарувчининг йўриқномасига асосан баҳоланди. Шунингдек, қонда неоптерин, дефензин, кателицидин ва полисахаридга боғловчи оқсил

концентрацияси «IBL» ва «HBT» тизимлари тести орқали ҳамда иммунофермент таҳлил анализаторида баҳоланди.

Тадқиқот жараёнида қонда трансферрин ва церулоплазмин миқдорий таркиби ҳам «Mindray» (Хитой) биокимёвий анализатори ва «HUMAN» фирмаси реактивлари ёрдамида ўлчанди. Шунингдек, С-реактив оксил концентрацияси «IBL» ва «HBT» тест тизимлари ҳамда иммунофермент таҳлил анализатори орқали баҳоланди. Қон плазмасида фибриноген концентрацияси Рутберг (1961) методикасига кўра аниқланди.

Пешоб таҳлиллари ҳам муҳим аҳамият касб этиб, улар орқали организмдаги интоксикация даражаси баҳоланди. Ўртача молекуляр пептидлар (ЎМП) концентрацияси Габриэлян И.И. ва Гудин В.И. (1984) тавсиялари бўйича 254 нм (ЎМП 254) ва 280 нм (ЎМП 280) тўлқин узунликларида аниқланди. Шунингдек, аланин ва аспартатаминотрансфераза миқдорий таркиби «Mindray» (Хитой) биокимёвий анализаторида, «HUMAN» фирмаси реактивларидан фойдаланган ҳолда баҳоланди.

Липокалин концентрацияси «Bio Vendor» компаниясининг тижорат тўпламидан фойдаланган ҳолда иммунофермент таҳлил усулида аниқланиб, намуналарнинг оптик зичлиги 450 нм тўлқин узунлигида планшет ридери ёрдамида баҳоланди. Пешобда α - ва π -глутатион-S-трансфераза (нг/л) миқдори «Biotrin» тўпламида миқдорий иммунофермент таҳлил усулида баҳоланиб, 450/630 нм оптик зичлик ўзгариши орқали баҳоланди.

Беморларда цистатин С концентрацияси «BCD Diagnostics» тижорат тўпламидан фойдаланиб, иммунофермент таҳлил усулида аниқланди. Натижалар қон зардобидagi креатинин таркибига нисбатан қайта ҳисобланиб, умумий цистатин С концентрацияси шаклида тақдим этилди. Шунингдек, пневмококкли зотилжамга чалинган барча бемор болаларда ҳимоя механизмлари фаолияти ва аутоинтоксикация даражаси Чистякова Г.Н. ва ҳаммуаллифлари (2005) томонидан тавсия этилган интеграл гематологик индекс асосида баҳоланди.

§2.3.4. Иммунохроматографик усул. Тадқиқотда пневмококкли зотилжам ташхисини аниқлаш мақсадида иммунохроматографик усул қўлланилди. Барча беморларнинг пешобида эрувчан пневмококк антигени (С-полисахарид) аниқланиб, бу жараён BinaxNOW – Streptococcus pneumonia Test тўпламидан фойдаланиб ўтказилди. Тест 6, 14, 19 ва 23 серогуруҳлар антигенларига йўналтирилган бўлиб, болалар касалхонага келган биринчи куни, антибиотик терапия бошланганидан аввал амалга оширилди.

Тест усулининг ахборотлилиги (сезувчанлиги ва ўзига хослиги) балғам ва бурун ҳалқум шиллиғидан олинган намуналарни бактериологик текшириш натижалари билан солиштирилиб баҳоланди.

§2.3.5. Функционал текширувлар. Пневмококкли зотилжам ташхисини тасдиқлаш, ўпкада шикастланиш ўчоқларини аниқлаш ва касаллик асоратларини баҳолаш мақсадида барча беморларга кўкрак қафаси рентгенологик текшируви ўтказилди. Рентгенография тўғри проекцияда амалга оширилиб, 34 нафар беморнинг (13%) ҳолатида ёнбош проекцияда қўшимча тасвир олинди. Шунингдек, тиббий кўрсатмалар асосида электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), буйрак ва жигарнинг биокимёвий таҳлили, метаболик ҳолати, кислотали-ишқорли мувозанати ҳамда қон электролит таркиби баҳоланди.

Олинган натижалар пневмококкли зотилжамда кечаётган патологик жараёнларни тўлиқ баҳолаш ва касаллик динамикасини назорат қилиш имконини берди.

§2.4. Статистик усул. Тадқиқот натижалари ишончлилигини таъминлаш мақсадида барча олинган маълумотлар Microsoft Excel эркин жадвалли редакторига киритилди ва статистик таҳлил амалга оширилди. Йиғинди тавсифий статистика сифатида ўртача арифметик катталиқ ва уларнинг стандарт хатолари ҳисоблаб чиқилди.

Гуруҳлараро кўрсаткичлар ишончлилиги Стьюдент мезони орқали баҳоланди, бунда Бонферрони тузатмаси қўлланди. Гуруҳлар ўртасидаги ишончли тафовут 95% ($p < 0,05$) ишонч даражасида баҳоланди. Учта гуруҳ

орасидаги тафовутлар ишончилиги Бонферрони тузатмасига мувофиқ баҳоланиб, Т мезони 0,0167 дан кам бўлган ҳолларда ишончи деб қабул қилинди. Ишончилик 99% ёки ундан юқори даражада баҳоланганда, Т мезони 0,0033 дан кам бўлиши лозим деб белгиланди.

Тўртта гуруҳ таққосланган ҳолатда (6 гуруҳлараро таққослаш) Бонферрони тузатмаси бўйича ишончилик даражалари қуйидагича баҳоланди:

- 95% ишонч даражаси учун $T \leq 0,0083$,
- 99% ишонч даражаси учун $T \leq 0,00167$,
- 99,9% ишонч даражаси учун $T \leq 0,000167$ деб қабул қилинди.

Шунингдек, нопараметрик маълумотлар таҳлили учун хи-квадрат мезони қўлланиб, жадвалдан фойдаланган ҳолда уларнинг ишончилиги баҳоланди.

Тадқиқот натижалари ўртасидаги боғлиқликни баҳолаш учун корреляцион таҳлил Пирсон корреляция коэффиценти асосида ўтказилди [15; 319 б.].

Олинган натижаларнинг статистик ишончилиги касалликнинг турли гуруҳлардаги намоён бўлиш хусусиятларини баҳолаш ва пневмококкли зотилжам патогенезини тўлиқ таҳлил қилиш имконини берди.

III БОБ. ПНЕВМОКОКК ВАКЦИНАСИ БИЛАН ЭМЛАШ ДАВРИДА БОЛАЛАРДА ПНЕВМОКОККЛИ ЗОТИЛЖАМНИНГ ХУСУСИЯТЛАРИ

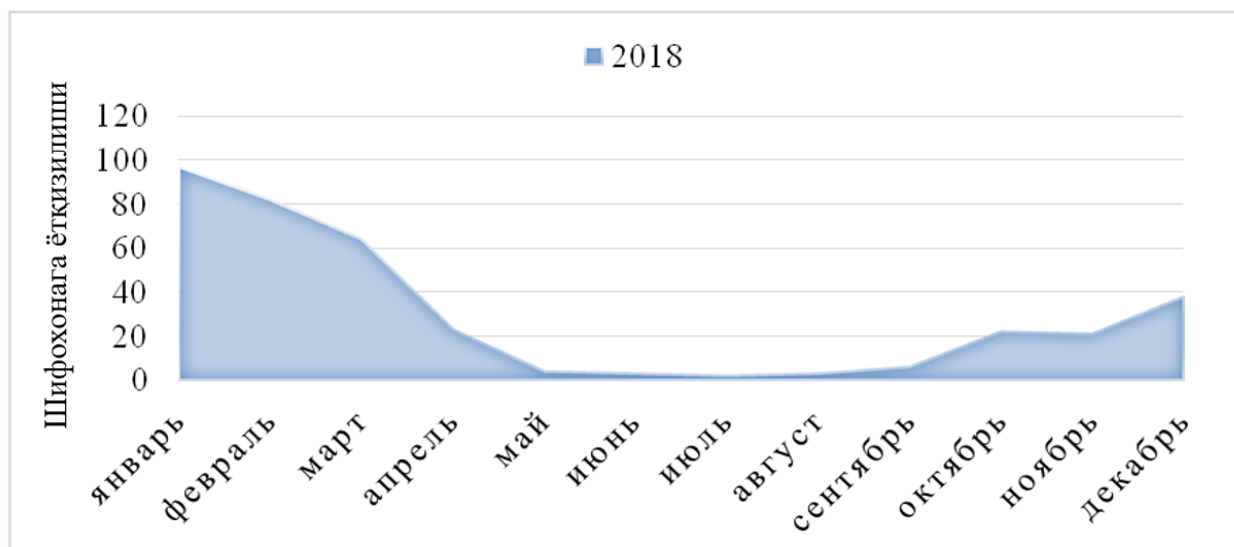
§3.1. Пневмококк вакцинаси билан эмлаш даврида болаларда шифохонадан ташқари зотилжамнинг этиологик хусусиятлари. Тадқиқот давомида касалхонадан ташқари пневмония ташхиси қўйилган ва текширилган 365 нафар бемор боланинг 200 нафарида *S. pneumoniae* аниқланган. Бу касаллик ҳолатлари, асосан, 1-2 ёшли болалар гуруҳида кўп учраган (43%), бу эса боланинг ташқи муҳит билан алоқасининг ошиши, она антитаначаларининг йўқолиши ва иммун тизимнинг ҳали тўлиқ шаклланмагани билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Пневмококкли зотилжамни аниқлашдаги муаммолардан бири бу гиподиагностика, яъни касалликни аниқлашдаги қийинчиликлардир. Бу ҳолат кўпинча антибиотикотерапияни эрта бошлаш ёки бактериологик ва серологик текширувларнинг паст даражада олиб борилиши билан изоҳланади. Антибиотиклар таъсирида пневмококклар намуналарда йўқолиши мумкин ва бу шартли патоген флора ўсиш имкониятини оширади [7; 6-12 б.].

Тадқиқот давомида касалхонадан ташқари пневмония ҳолатлари ноябрдан мартгача кескин ошгани кузатилди (3.1 расм). Бу эса минтақамиздаги ўткир респиратор вирусли инфекциялар (ОРВИ) билан боғлиқ эпидемиологик кўтарилиш билан мос келади. Аксарият ҳолатларда пневмония ОРВИ асорати сифатида ривожланади ва шунинг учун ҳам унинг мавсумийлиги юқори. Грипп вируси нафас йўллариининг шикастланишига олиб келиб, пневмококкларнинг пастки нафас йўлларига тушиши ва зотилжам ривожланишига сабаб бўлиши мумкин [8; 209 б, 29; 98-99 б.].

Барча 365 бемор боланинг бурун халқум шиллиғидан олинган намуналар бактериологик жиҳатдан текширилди. 200 нафар беморда (54,8%) *S. pneumoniae* аниқланди. Шунингдек, 43 (11,8%) ҳолатда *Staphylococcus*

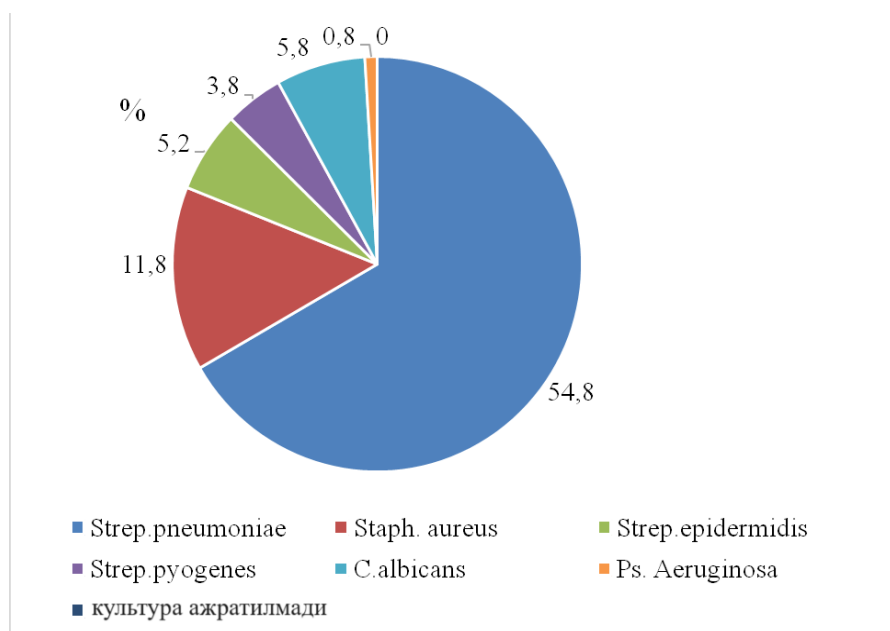
aureus, 26 (7,1%) ҳолатда *Klebsiella pneumoniae*, 21 (5,8%) ҳолатда *Candida albicans*, 14 (3,8%) ҳолатда *Streptococcus pyogenes*, 19 (5,2%) ҳолатда *Staphylococcus epidermidis* ва 3 (0,8%) ҳолатда *Pseudomonas aeruginosa* аниқланди. Бошқа ҳолатларда (39/10,7%) бактериологик усулда патогенлар аниқланмаган (3.2 расм).



3.1 расм. Касалхонадан ташқари зотилжам аниқланган беморларни касалхонага ётқизилишининг бир йиллик тақсимоти, n=365 (2018 йил январ – 2018 йил декабр)

Пневмококкли зотилжам ташҳисини такомиллаштириш мақсадида барча бемор болалар BinaxNOW – *Streptococcus pneumoniae* Test тўпламидан фойдаланиб, иммунохроматографик тест орқали пневмококк антигенини аниқлаш учун текширилди. Ушбу тестнинг юқори сезгирлиги ва ўзига хослиги уни тез ва аниқ ташҳис қўйиш учун самарали воситага айлантиради.

Ёш бўйича таҳлил шуни кўрсатдики, 1-2 ёшли болалар орасида пневмококкли зотилжам энг кўп учрайди (86/43%), бу эса туғма иммун ҳимоясининг сусайиши ва боланинг ташқи муҳитдаги инфекцияларга дучор бўлиш эҳтимолининг ошиши билан боғлиқ. 3-5 ёшли ва 5-7 ёшли гуруҳлар орасида бундай ҳолатлар тенг тақсимланган (52/26% ва 44/22%). 1 ёшгача бўлган болалар эса 9% ни ташкил этади (3.1 жадвал).



3.2 расм. Касалхонадан ташқари зотилжам кузатилган беморлар бурун халқумидан олинган шиллиқнинг бактериологик текшириш натижалари (n=365)

3.1 жадвал

Пневмококкли зотилжамга чалинган текширилган беморларнинг ёш тавсифи

Беморларнинг ёши								Жами	
1 ёшгача		1 - 2 ёш		3 - 5 ёш		5 - 7 ёши			
м.р.	%	м.р.	%	м.р.	%	м.р.	%	м.р.	%
18	9	86	43	52	26	44	22	200	100,0

Бемор болалар орасида мактабгача таълим муассасалари ва мактабга қатновчилар 27 (13,5%) ҳолатни ташкил этди. Бир қатор тадқиқотлар боланинг сурункали касалликлар мавжудлиги пневмококкли инфекция ривожланиш хавфини оширишини кўрсатади [2; 11-16 б, 20; 70-72 б.].

Текширилган беморлар орасида:

- 123 нафар (61,5%) бир йилда 4 ва ундан кўп марта юқори ва пастки нафас йўллари инфекциялари билан касалланган;
- 15 нафар (7,5%) бир ёшгача бўлган болаларда марказий асаб тизими перинатал шикастланиши мавжуд;

- 63 нафар (31,5%) болада атопик касалликлар (атопик дерматит, аллергик ринит, бронхиал астма) қайд этилган;
- 96 болада (48,0%) анемия аниқланган;
- 11 нафар (5,5%) сурункали тонзиллит билан касалланган;
- 11 нафар (5,5%) кичик ёшли болаларда қалқонсимон без гиперплазияси мавжуд;
- 23 нафар (11,5%) бир ёшгача бўлган болаларда рахит белгилари кузатилган;
- 36 нафар (18,0%) 2 ёшгача бўлган болаларда оксил-энергетик етишмовчилиги аниқланган.

Пневмококк инфекциясига қарши эмлаш ҳолати бўйича таҳлил шуни кўрсатдики: 68 (34,0%) бола ПКВ-10 вакцинаси билан 2 марта эмланган; 22 (11,0%) бола тўлиқ 3 мартали вакцинация курсини олган; 17 (8,5%) боланинг ота-онаси эмлаш ҳақида аниқ маълумотга эга эмас.

Шу сабабли, пневмококкли инфекциянинг олдини олишда эмлаш муҳим аҳамият касб этади. Бироқ, тадқиқот шуни кўрсатадики, эмлаш тўлиқ амалга оширилмаган болаларда пневмония кўпроқ учрайди. Шунингдек, пневмококк бурун халқум шиллиғида ташувчилик қилиши мумкин, бу эса келгусида зотилжам ривожланиши учун хавф омилларидан бири бўлади.

§3.2. Болаларда пневмококкли зотилжамнинг клиник хусусиятлари.

Тадқиқотга пневмококкли этиологияга эга бўлган касалхонадан ташқари зотилжам ташхиси қўйилган 200 нафар бола киритилди. Уларнинг клиник ва лаборатор кўрсаткичлари таҳлил қилиниб, касаллик кечишининг асосий хусусиятлари аниқланди.

Тадқиқотда қатнашган болаларнинг 116 нафари (58,0%) ўғил болалар, 84 нафари (42,0%) қиз болалар эди ($P>0,05$). Уларнинг 126 нафарида (85,7%) касаллик ўткир респиратор вирусли инфекция фонида ёки унинг асорати сифатида ривожланган бўлиб, катарал симптомлар билан намоён бўлган. 67 (33,5%) ҳолатда пневмония бронхообструктив синдром билан бирга кечган.

Беморларнинг шифокорга мурожаат қилиш муддати касаллик бошланганидан сўнг ўртача $5,6 \pm 4,8$ кунни, стационарга ётқизилган муддати эса $6,3 \pm 5,6$ кунни ташкил этди.

Касалликнинг оғирлик даражасига кўра, 94 (47%) болада ўртача оғирликда, 106 (53%) болада эса оғир кечиш кузатилди. Оғир ҳолат интоксикация синдромининг ифодаланганлиги (гипертермия, овқатланишдан бош тортиш, ҳолсизлик, тери оқариши, тахикардия), нафас йўлларида яллиғланиш белгилари (йўтал, ринорея) ва нафас етишмовчилиги (қисқа нафас, носогуб тригонуснинг цианози, ёрдамчи мускулларнинг нафас олишда иштирок этиши) билан тавсифланди.

Пневмония ташхиси қўйидаги мезонлар асосида қўйилди:

- интоксикация синдроми ва нафас етишмовчилиги мавжудлиги;
- локал аускультатив ўзгаришлар;
- кўкрак қафаси рентгенограммада яллиғланиш ўчоқларининг аниқланиши.

Пневмококкли зотилжамнинг асосий клиник кўринишлари:

- умумий ҳолатнинг ёмонлашиши;
- гипертермия (168 нафар болада – 84%);
- умумий ҳолсизлик ва иштаҳанинг пасайиши;
- йўтал (194 нафар беморда – 97%);
- нафас етишмовчилиги белгиларининг кузатилиши;
- катта ёшдаги болаларда кўкракда оғриқ (89 нафар бемор – 44,5%).

Аускултатив маълумотлар:

- 165 (82,5%) болада локал аускультатив ўзгаришлар кузатилган;
- 126 (63%) болада перкутор овознинг қорайиши;
- 103 (51,5%) болада шикастланган зоналарда нафаснинг сусайиши;
- 50 (25%) болада қаттиқ нафас эшитилган;
- 127 (63,5%) болада локал нам хусхуш ва крепитация мавжуд бўлган.

Пневмококкли зотилжам бўлмаган беморлар гуруҳида физик ўзгаришлар фақат 38 болада кузатилган бўлиб, бу пневмококкли зотилжам билан солиштирилганда анча кам (58,46% фарқ, $\chi^2 = 15,81$, $p < 0,001$).

Рентгенологик текширув натижаларига кўра, 96 (48%) беморда ўпка тўқимасининг шикастланиши қайд этилган, уларнинг 36 (18%) нафарида ўчоқли, 68 (34%) нафарида эса сегментар ўзгаришлар аниқланган. Бошқа инфекциялар билан боғлиқ пневмонияга эга беморларда эса кўпроқ ўчоқли шакл (42 нафар бемор – 64,62%) учраган, бўлакли форма 18 болада (27,69%), сегментар шакл эса 5 болада аниқланган ($\chi^2 = 17,19$, $p < 0,001$).

Шикастланиш локализацияси бўйича:

- ўнг ўпка пастки бўлаги – 64 нафар (32%);
- чап ўпка пастки бўлаги – 48 нафар (24%);
- ўрта бўлак шикастланиши – 38 нафар (19%);
- юқори бўлак шикастланиши – 32 нафар (16%);
- чап ўпканинг тўлиқ шикастланиши – 18 нафар (9%).

Пневмококкли зотилжам бўлмаган беморларда юқори бўлак шикастланиши 29 болада, ўрта бўлак шикастланиши 15 болада, пастки бўлак шикастланиши 21 болада қайд этилган ($\chi^2 = 12,23$, $p < 0,01$).

3.2 жадвал

Пневмококкли зотилжам кузатилган мактабгача таълим ёшдаги болаларда преморбид фон

Преморбид патология	1 ёшгача (n=18)		1-2 ёш (n=102)		2-5 ёш (n=54)		5-7 ёш (n=26)	
	асорат+ (n=10)	асорат- (n=8)	асорат+ (n=50)	асорат- (n=52)	асорат+ (n=28)	асорат- (n=26)	асорат+ (n=14)	асорат- (n=12)
Церебрал патология (n=56)	5 (50%)	1 (12,5%)	24 (48%)	4 (7,6%)	16 (57,1%)	2 (7,7%)	3 (21,4%)	1 (8,3%)
камқонлик (n=72)	5 (50%)	3 (37,5%)	24 (48%)	10 (19,2%)	17 (60,7%)	6 (23%)	4 (28,5%)	3 (25%)
Гижжа инвазия (n=104)	0	0	44 (88%)	12 (23%)	29 (53,7%)	8 (30,7%)	8 (57%)	3 (25%)
Атопик ҳолат (n=88)	11	2 (25%)	35 (70%)	8 (15,3%)	21 (75%)	5 (19,2%)	5 (35,7%)	1 (8,3%)

Изоҳ: Преморбид ҳолатининг учраш даражаси ёш категорияси орасидаги фарқлари ишончсиз.

Барча беморларда умумий қон таҳлили натижалари аниқланди. Тадқиқот натижаларига кўра, пневмококкли зотилжам билан касалланган беморларда лейкоцитлар миқдори ўртача $15,2 \pm 3,1 \times 10^9/\text{л}$ ни ташкил этган. Оғир ҳолатдаги беморларда эса бу кўрсаткич $18,5 \pm 4,2 \times 10^9/\text{л}$ га етган ($p < 0,01$). Лейкоцитоз даражасига қараб, интоксикациянинг оғирлиги баҳоланди.

Нейтрофилларнинг умумий миқдори ўртача $72,4 \pm 4,8\%$ ни ташкил этган бўлиб, оғир кечиш ҳолатларида $78,6 \pm 5,3\%$ гача ошган ($p < 0,01$). Шу билан бирга, лимфоцитлар даражаси $18,5 \pm 3,2\%$ га пасайган. Бу ҳимоя механизмларининг сусайиши ва яллиғланиш жараёнининг кучайганини кўрсатади.

Пневмококкли зотилжам билан касалланган болаларда гемоглобин даражаси $112,5 \pm 5,4$ г/л ни ташкил қилган. Камқонлик (гемоглобин < 110 г/л) 96 (48%) беморда аниқланган. Бошқа этиологияли зотилжамда эса бу кўрсаткич $128,3 \pm 6,2$ г/л ни ташкил қилган ($p < 0,01$).

3.3 жадвал

Эмлаш ҳолатига боғлиқ ҳолда беморларда пневмококкли зотилжам асоратларининг мавжудлиги

Ёш	Пневмококк инфекциясига қарши эмлаш ҳолати							
	2-марта эмланган, n=68		3-марта эмланган, n=22		эмланмаган, n=93		эмланганлиги аниқ бўлмаган, n=17	
	асоратли	асоратсиз	асоратли	асоратсиз	асоратли	асоратсиз	асоратли	асоратсиз
1 ёшгача (n=18)	5 (7,3%)	4 (5,8%)	3 (13,5%)	4 (18,2%)	2 (2,2%)	0	0	0
1-2 ёшлилар (n=86)	13 (19,2%)	34 (50%)	9 (41%)	6 (27,3%)	17 (18,2%)	7 (7,5%)	0	0
3-5 ёш (n=52)	5 (7,3%)	4 (5,8%)	0	0	21 (22,6%)	10 (10,7%)	12 (70,6%)	0
5-7 ёш (n=44)	1 (1,5%)	2 (3,1%)	0	0	27 (29,1%)	9 (9,7%)	3 (17,6%)	2 (11,8%)
жами (n=200)	24 (35,3%)	44 (64,7%)	12 (54,5%)	10 (45,5%)	67 (72,1%)	26 (27,9%)	15 (88,2%)	2 (11,8%)

C-реактив оксил (CPO) даражаси пневмококкли зотилжамда сезиларли ошган. Беморларда бу кўрсаткич $46,8 \pm 8,5$ мг/л ни ташкил қилган. Бу яллиғланиш жараёнининг юқори фаоллиги ва эндоген интоксикация кучайганини билдиради.

3.4 жадвал

Мақтабгача таълим ёшидаги бемор болаларнинг ёшига боғлиқ ҳолда пневмококкли зотилжамни асоратларининг тузилиши

Асоратлари	1 ёшгача (n=10)	1-2 ёшгача (n=50)	3-5 ёш (n=28)	5-7 ёш (n=14)
Эксудатив плеврит (n=40)	2	10	6	2
Нафас етишмовчилиги (n=40)	2 (20%)	22 (44%)	10 (35,7%)	6 (42,8%)
Юрак-қон томир етишмовчилиги (n=16)	1 (10%)	8 (16%)	6 (21,4%)	1 (7,1%)
Ўткир буйрак етишмовчилиги (n=8)	4 (40%)	4 (8%)	0	0
Хи квадрат=5,34 (p>0,05)				

Пневмококкли зотилжамда асоратлар 76 (38%) беморда аниқланган. Энг кўп учрайдиган асоратлар экссудатив плеврит (14,5%), бронхообструктив синдром (33,5%), ўткир респиратор дистресс-синдром (12,5%) ва септик ҳолат (5%) бўлган.

3.5 жадвал

Пневмококкли зотилжам билан касалланган болаларнинг ёшига ва касалликни асоратлари мавжудлигига боғлиқ ҳолда иситмалаш (кунлари) давомийлиги

Ёш бўйича	жами (n=200)	асоратли + (n=102)	асоратсиз - (n=98)	Ишончли (P)
1 ёшгача (n=18)	18,33±1,96	25,00±1,19	10,00±0,42	2,4377Б-08 ***
1-2 ёш (n=102)	15,45±0,51	18,00±0,78	13,00±0,47	4,0552Б-07 ***
3-5 ёш (n=54)	16,15±0,69	20,00±0,73	12,00±0,45	9,2935Б-13 ***
5-7 ёш (n=26)	16,38±1,13	21,00±0,88	11,00±0,51	7,742Б-10 ***
1ёшгача- 1-2ёш	0,160084921	3,32612Е-05***	4,88589Б-05***	
1 ёшгача -2-5ёш	0,2927224	0,001035979*	0,003402826*	
1 ёшгача -5-7ёш	0,384418592	0,007813*	0,147367386	
1-2 - 2-5	0,417075284	0,058065311	0,123754619	
1-2 - 5-7	0,44963081	0,01106791	0,006515471*	
2-5 - 5-7	0,85699819	0,354786337	0,149468372	

Текширилган беморларнинг 82% фаол антибактериал терапия олганидан сўнг бир ҳафта ичида нормал ҳолатга келган. Аммо, асоратли пневмония ҳолатида антибиотикотерапия курсини узайтириш ва иложи борида патогенетик терапия қўшиш талаб этилган.

Касалхонада даволаниш муддати болаларнинг ёши билан тўғридан-тўғри боғлиқ бўлмади, бироқ барча ёш гуруҳларида асоратлар билан кечган зотилжам ҳолатлари анча кўп учради (3.6 жадвалга қаранг).

3.6 жадвал

Пневмококкли зотилжам билан касалланган болаларни ёшига ва асоратларнинг мавжудлигига боғлиқ ҳолда шифохонада даволаниш кунлари

Ёш бўйича	Жами (n=200)	асорат+ (n=102)	асорат- (n=98)	Ишончли (P)
1 ёшгача (n=18)	10,89±0,91	14,00±0,53	7,00±0,27	4,02585E-09****
1-2 ёшгача (n=102)	10,45±0,39	13,00±0,56	8,00±0,27	1,23035E-11***
3-5 ёш (n=54)	10,63±0,54	14,00±0,42	7,00±0,26	5,46177E-19****
5-7 ёш (n=26)	10,69±0,57	13,00±0,42	8,00±0,35	1,25405E-09****
1 гача- 1-2	0,656194241	0,179505787	0,013197922	
1 гача -2-5	0,804459384	1	1	
1 гача -5-7	0,852998588	0,11912673	0,035147902	
1-2 - 2-5	0,788450363	0,149377445	0,007678971*	
1-2 - 5-7	0,72621888	1	1	
2-5 - 5-7	0,935947607	0,082215313	0,029591577	

Касалхонадан ташқари зотилжамга чалинган беморлар учун антибактериал терапия ҳал қилувчи аҳамиятга эга бўлиб, даволашда кўпинча пневмония қўзғатувчиларидаги антибиотикларга сезгирлик даражасини ҳисобга олиш зарур. Тадқиқот натижаларига кўра, беморлардан ажратилган *S. pneumoniae* штаммларининг антибиотикларга сезгирлигини баҳолашда пенициллин гуруҳи антибиотикларига 89% ҳолатда юқори сезгирлик, 11% ҳолатда эса чидамлилиқ қайд этилди (3.7 жадвал).

Таҳлилларга кўра, *S. pneumoniae* штаммларининг макролидлар гуруҳига (азитромицин, эритромицин) сезгирлиги 31% ташкил этган бўлиб, чидамлилиқ ҳолатлари 69% ни ташкил қилди. Шунингдек, фторхинолонлар,

хлорамфеникол ва цефалоспоринлар гуруҳларига *S. pneumoniae* 100% сезгирлиги аниқланди.

3.7 жадвал

***S. pneumoniae* штамmlарининг антибактериал дори воситаларига сезгирлигини таҳлили натижалари**

Антибактериал дори воситаси	Сезгирлиги	Ўта паст сезгирлиги	Чидамлилиги
Пенициллин	162 (81%)	25 (12,5%)	13 (6,5%)
Ампициллин	18 (9%)	56 (28%)	126 (63%)
Амоксициллин	198 (99%)	2 (1%)	0
Цефтриаксон	190 (95%)	4 (2%)	6 (3%)
Азитромицин	186 (93%)	4 (2%)	10 (5%)
Хлорамфеникол	187 (93,5%)	0	13 (6,5%)
Эритромицин	189 (94,5%)	2 (1%)	9 (4,5%)
Ципрофлоксацин	184 (92%)	14 (7%)	2 (1%)
Ко-тримоксазол	123 (61,5%)	44 (22%)	33 (16,5%)
Тетрациклин	150 (75%)	5 (2,5%)	45 (22,5%)

Бу ҳолат касалхонадан ташқари пневмонияга чалинган беморларни макролидлар билан эмпирик антибактериал даволаш самарали бўлмаслиги мумкинлигини кўрсатади. Шу сабабли, пенициллин ва цефалоспорин антибиотиклари биринчи даражали танлов сифатида тавсия этилади.

Антибактериал дори воситалари билан бирга, даволаш жараёнида патогенетик (дезинтоксикацион, йўталга қарши, муколитик ва мукокинетиклар, нестероид ва стероидли яллиғланишга қарши воситалар) ҳамда симптоматик терапия усулларидадан фойдаланилди.

1. Пневмококкли зотилжам 54,8% ҳолатда аниқланган бўлиб, бу энг кенг тарқалган касалхонадан ташқари пневмония сабаби эканлигини тасдиқлайди.

2. Кўп ҳолларда 1-2 ёшли болалар (пневмококкли зотилжам ташхиси қўйилган барча беморларнинг 51%) касалхонага ётқизилган.

3. Касалхонада даволаниш муддати асоратли кечган ҳолатларда узайган ва бу ҳолат пневмониянинг оғир кечишига боғлиқ бўлган.

4. Пневмококкли зотилжамнинг клиник белгилари ўпкадаги ва ўпкадан ташқари аломатлар, жумладан, иситмалаш синдроми билан намоён бўлган.

Иситмалаш давомийлиги ва даволаниш муддати асоратлар мавжуд бўлган ҳолатларда узоқроқ кечган.

5. Вакцинациянинг аҳамияти: пневмококк инфекциясига қарши тўлиқ эмланмаган ва оғир преморбид фонидаги болаларда асоратлар тез-тез учраган.

6. Эрта ташхислаш усуллари: пешобда эрувчан антигенни иммунохроматографик усулда аниқлаш, пневмококкли пневмонияни тезкор аниқлаш имкониятини беради.

7. Антибиотик танлови: пневмококкли зотилжамни даволашда пенициллин ва цефалоспоринлар гуруҳига тегишли антибиотиклар тавсия этилади, чунки *S. pneumoniae* макролидлар гуруҳига нисбатан юқори чидамлилиikka эга.

IV БОБ. ПРЕМОРБИД АСОСИГА БОҒЛИҚ ҲОЛДА БОЛАЛАРДА ПНЕВМОКОККЛИ ЗОТИЛЖАМДА ЯЛЛИҒЛАНИШНИНГ ФАОЛЛИГИ ВА ЭНДОГЕН МИКРОБЛАРГА ҚАРШИ ПЕПТИДЛАР ТИЗИМЛАРИНИНГ ҲОЛАТИ

§4.1. Пневмококкли зотилжам билан касалланган болаларда эндоген микробларга қарши пептидлар тизими. Микробларга қарши ҳимоя механизмининг ажралмас қисми сифатида эндоген микробларга қарши пептидлар муҳим роль ўйнайди. Улар туғма иммунитет тизимининг таркибий қисмларидан бири бўлиб, кичик оксил молекулаларидан ташкил топган. Ушбу пептидларнинг асосий вазифаси бактерия деворларини полисахаридлар билан боғлаш, ион каналларини шакллантириш, хужайра мембраналарининг ўтказувчанлигини ошириш ва уларнинг барьер функциясини сусайтиришдан иборат. Шу билан бирга, эндоген микробларга қарши пептидлар бактериал токсинлар таъсирини пасайтириб, инфекцион-токсик шокнинг олдини олишга ёрдам беради.

Тадқиқотимиз натижаларига кўра, пневмококкли зотилжам билан оғриган болаларнинг қон зардобиди пропердин В концентрацияси соғлом болаларникига нисбатан анча юқори эканлиги аниқланди (98,80%, $p<0,001$). Асосан, касаллик асоратли кечган беморларда ушбу кўрсаткич энг юқори даражада бўлиб, назорат гуруҳидан 316,88% юқори эканлиги кузатилди. Бундай фарқ пневмония асоратли ва асоратсиз кечган ҳолатларида ишончли бўлиб, $p<0,001$ деб баҳоланди (4.1 жадвал).

4.1 жадвал

Пневмококкли зотилжам билан касалланган бемор болалар қон плазмасида эндоген микробларга қарши пептидлар концентрацияси

Кўрсаткичлар	Беморлар (n=200)	асорат + (n=102)	асорат- (n=98)	Соғлом (n=40)
пропердин В, мг/дл	38,62 ±1,26	53,88 ±1,08	22,73 ±0,57	12,93 ±0,25
Неоптерин, нмоль/л	45,32 ±1,76	67,35 ±1,39	22,39 ±0,49	5,73 ±0,15

Дефензин, нг/мл	187,36 ±3,91	221,67 ±4,43	151,65 ±4,12	35,90 ±0,54
Кателицидин, нг/мл	4,05 ±0,13	5,68 ±0,10	2,35 ±0,06	1,58 ±0,03
липополи сахарид билан боғланган оқсил, мг/дл	44,88 ±1,82	68,00 ±1,36	20,82 ±0,46	1,58 ±0,03

4.1 жадвалнинг давоми

Кўрсаткичлар	асорат+\ асорат-	соғлом+\ асорат	соғлом-/асорат
пропердин В, мг/дл	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Неоптерин, нмоль/л	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Дефензин, нг/мл	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Кателицидин, нг/мл	p<0,001	p<0,001	p<0,001
липополи сахарид билан боғланган оқсил, мг/дл	p<0,001	p<0,001	p<0,001

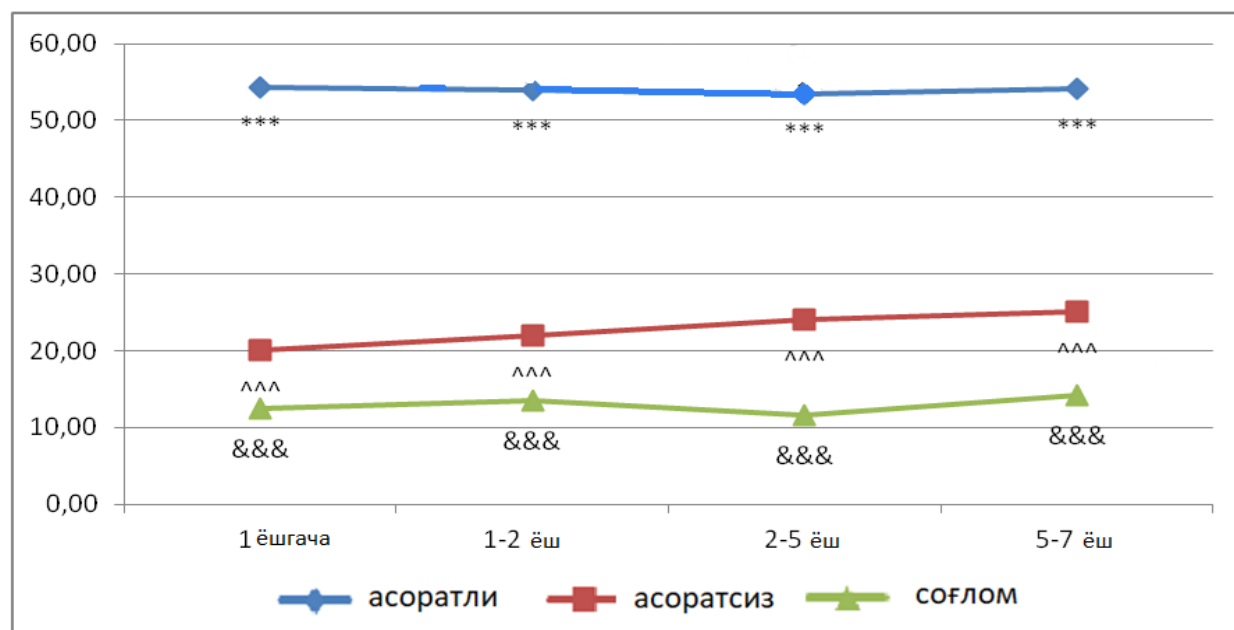
Пропердин – иммунитет тизимининг муҳим таркибий қисмларидан бири бўлиб, у антигенларни аниқлаш ва иммун жавобни бошқаришда қатнашади. У комплемент тизими билан ҳамкорликда ишлаб, патогенларга қарши фагоцитоз жараёнини рағбатлантиради. Ушбу тадқиқотда пропердин В нинг юқори даражада бўлиши пневмококкли зотилжамда иммун тизими фаоллашганлигини кўрсатади.

Ёш тоифаси бўйича таҳлил шуни кўрсатдики, касаллик асоратли кечган болаларда пропердин концентрацияси юқори бўлди. Соғлом болаларда эса бу кўрсаткич 1-2 ва 5-7 ёш гуруҳларида нисбатан юқори бўлиб, бу ёшда иммунитет тизими ҳали ривожланиш босқичида эканлиги билан изоҳланади (4.1 расмга қаранг).

Пропердин иммунитет тизимида фаол иштирок этиб, комплемент C3b оқсил билан бирга ишлайди. У комплемент тизими фаоллашувини таъминлаб, яллиғланиш реакциялари фаоллигини оширади. Тадқиқотда пневмония билан касалланган беморларда пропердин даражасининг ошиши кузатилди. Бу эса организмда инфекцияга қарши ҳимоя механизмининг кучайганлигидан далолат беради.

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, касаллик асоратли кечган болаларда пропердин даражасининг ошиши хужайравий иммун жавобнинг кучайиши билан боғлиқ. Шу билан бирга, пневмококк антигенлари

яллиғланиш реакциясини кучайтириб, иммун тизимни хаддан ташқари фаоллаштириши мумкин.



Изоҳ: клиник гуруҳлар ўртасидаги фарқнинг ишончилиги: *-асоратли+ва асоратсиз- гуруҳлар орасида; ^-асоратли+ва соғлом болалар орасидаги фарқ, &-асоратли-ва соғлом болалар орасида фарқ; **- $p < 0,01$, ***- $p < 0,001$.

4.1 расм. Пневмококкли зотилжам билан касалланган бемор

болаларнинг ёшига ва касалликнинг асоратлари мавжудлигига боғлиқ ҳолда ҳамда соғлом болалар қонида пропердин В нинг концентрациясини таҳлил натижалари (мг/дл да)

4.2 жадвал

4.1 расмда берилган гуруҳлараро кўрсаткичларининг ишоччилик жадвали (Стьюдентнинг Т- мезони ва Бонферрон тузатишининг ҳисоби билан фарқлар ишончилиги)

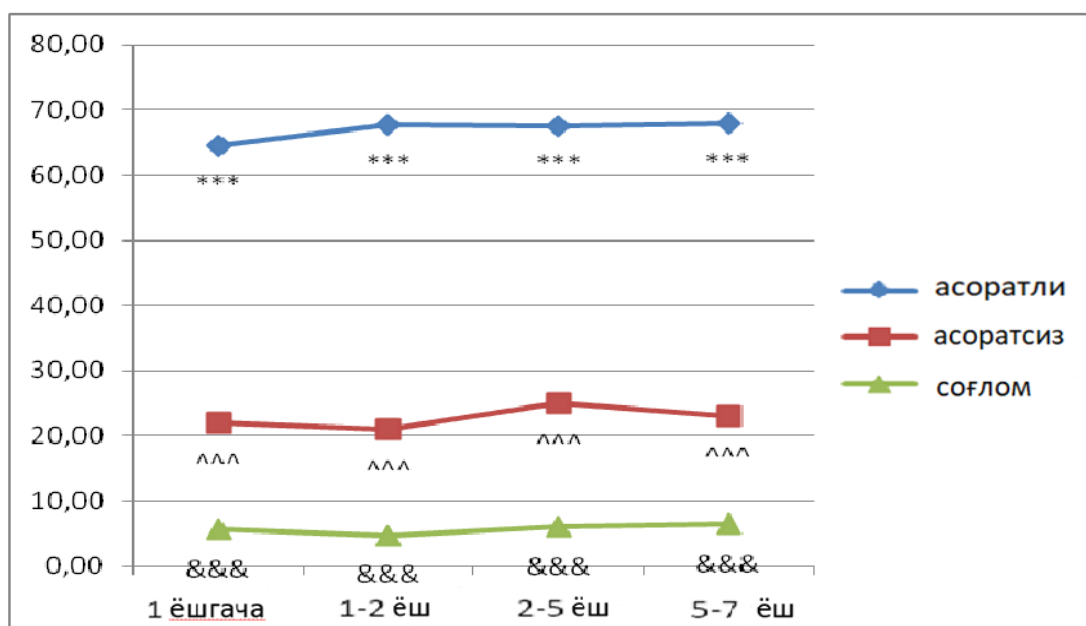
Клиник гуруҳлар	1/1-2 гача	1 /2-5 гача	1/5-7 гача	1-2 / 2-5	1-2 / 5-7	2-5 / 5-7
асоратли+ (n=102)	0,832849	0,757391	0,920464	0,898393	0,926563	0,840894
асоратсиз- (n=98)	0,095668	0,000483**	0,001092**	0,096717	0,045739	0,44789
Соғлом (n=40)	0,072326	0,143968	0,005797*	0,003249*	0,265153	0,000199**

Изоҳ: *клиник гуруҳлар орасида ёш гуруҳларидаги фарқнинг ишончилиги - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$.

Неоптерин – иммун тизими хужайралари томонидан ишлаб чиқиладиган муҳим биомаркер бўлиб, у яллиғланиш жараёнларининг фаоллиги ва хужайравий иммун жавобини баҳолашда қўлланилади. Унинг юқори концентрацияси организмда инфекцияга қарши кураш жараёни жадал кечаётганидан далолат беради. Тадқиқот натижаларига кўра, пневмококкли зотилжамда неоптерин концентрацияси соғлом болаларникидан 7-8 баробар юқори эканлиги аниқланди ($p<0,001$). Беморлар орасида асоратли кечган ҳолатларда неоптерин даражаси янада юқори бўлиб, $67,35\pm 1,39$ нмоль/л ни ташкил этди, бу эса иммун тизимидаги шиддатли ўзгаришларнинг муҳим кўрсаткичи сифатида баҳоланади.

Бу кучли иммун жавоб реакцияси пневмококкли зотилжам учун ўзига хос хусусиятлардан бири бўлиши мумкин. Бундай ҳолларда неоптерин микдорининг ортиши, организмдаги махсус антитаначаларнинг кўпайишига мос равишда рўй беради. Хужайравий иммун тизимининг фаоллашиши, неоптерин даражасининг ошиши билан боғлиқ бўлиб, бу тадқиқотда лимфоцитлар ва моноцитлар ўртасидаги нисбатнинг ўсиши орқали тасдиқланган. Неоптерин, ўзининг тузилиш жиҳатидан фолий кислотага ўхшаш бўлиб, у цитотоксик зарарланишни камайтириб, антиоксидант хусусиятга эга ва нуклеин кислоталар алмашинувида иштирок этувчи муҳим метаболит ҳисобланади [23; 12-14 б.].

Соғлом болаларда неоптериннинг энг паст даражалари 1-2 ёш оралиғида кузатилган бўлиб (1 ёшгача бўлган болаларда ишончлилиқ – $p<0,05$, 2-5 ёшли болаларда – $p<0,01$, 5-7 ёшли болаларда – $p<0,001$) (4.2 расм), бу эса болаларнинг иммун тизимидаги лимфоцитар жавобнинг супрессив ҳолати билан боғлиқ. Шунингдек, касаллик енгил кечган ҳолларда ҳам 1-2 ёшли болаларда неоптерин даражасининг пасайиши кузатилган (2-5 ёшли болаларда $p<0,01$). Пневмония асоратли кечган болаларда эса барча ёш гуруҳларида неоптерин концентрациясининг юқори даражада бўлиши қайд этилган бўлиб, бу ҳолат пневмококк антигенларининг таъсири ва аутоиммун жараёнларнинг кучайиши билан изоҳланади.



Изоҳ: клиник гуруҳлар ўртасидаги фарқнинг ишончилиги: * - асоратли + ва асоратсиз - гуруҳлар орасида; ^ - асоратли + ва соғлом болалар орасидаги фарқ, &- асоратли- ва соғлом болалар орасида фарқ; ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

4.2 расм. Пневмококкли зотилжам билан касалланган бемор

болаларнинг ёшига ва касалликнинг асоратлари мавжудлигига боғлиқ ҳолда ҳамда соғлом болалар қонида неоптериннинг концентрациясини таҳлил натижалари (нмоль/л да)

4.3 жадвал

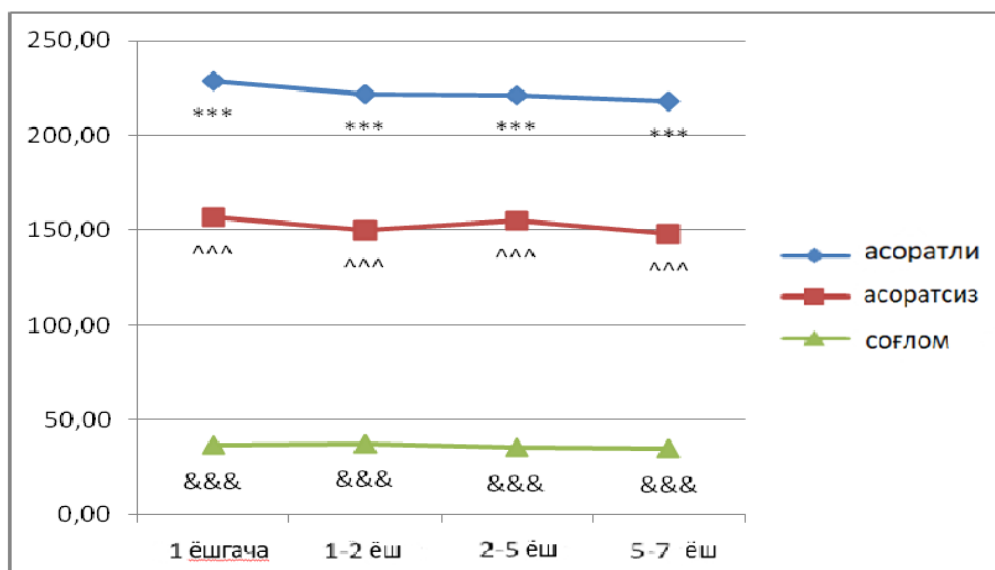
4.2 расмдаги гуруҳлараро кўрсаткичларнинг ишончилиги жадвали (Бонферрон тузатмаси ҳисоби билан тафовутлар ишончилиги ва Стьюдент Т-мезони йиғиндиси кўрсатилган)

Клиник гуруҳлар	1/1-2 ёшгача	1/2-5 ёшгача	1/5-7 ёшгача	1-2/2-5 ёшгача	1-2/5-7 ёшгача	2-5/5-7 ёшгача
асоратли+ (n=102)	0,377986	0,438585	0,389858	0,992768	0,950418	0,94964
асоратсиз- (n=98)	0,372837	0,013124	0,416652	0,000387**	0,098157	0,100536
Соғлом (n=40)	0,008308	0,159465	0,017554	0,000592**	3,02 Б-05***	0,362681

Изоҳ: *ёш гуруҳлари бўйича клиник гуруҳлар орасида нисбат; иккита белги бўйича $-p < 0,01$, учта белги бўйича ишончли фарқи $-p < 0,001$.

Дефензинлар – туғма иммунитет тизимининг муҳим таркибий қисми бўлиб, улар бактериялар, замбуруғлар ва вирусларга қарши кучли антимикроб таъсирга эга. Улар хужайра мембраналарини шикастлаб,

патогенларнинг йўқ қилинишига ёрдам беради. Тадқиқотимизда пневмококкли зотилжам билан касалланган болаларда дефензин концентрацияси 5-6 марта юқори эканлиги аниқланди. Айниқса, асоратли кечган ҳолатларда дефензин даражаси $221,67 \pm 4,43$ нг/мл га етди ($p < 0,001$). Бу эса ҳужайраларнинг ҳимоя реакцияси жуда фаол эканлигини ва юқумли жараёнга қарши организм шиддатли курашаётганини кўрсатади. Бундай ҳолат, асоратлар ривожланиши давомида пневмония билан хасталанган беморларда носпецифик ҳужайравий иммунитетнинг фаоллашганини ва фагоцитоз жараёнларининг кучайганини кўрсатади. Шунингдек, маҳаллий аутоиммун жавоблар таъсири остида дефензин концентрациясининг ортишида аутоиммун механизмларнинг ҳам ҳиссаси борлиги истисно қилинмайди. Ёш гуруҳларига қараб тақсимлаш натижалари шундан далолат берадики, турли ёшдаги соғлом ва пневмония ташхиси қўйилган бемор болалар орасида дефензин концентрациясида ишончли фарқ кузатилмади (4.3 расм).



Изоҳ: клиник гуруҳлар ўртасидаги фарқнинг ишончлилиги: *-асоратли+ва асоратсиз- гуруҳлар орасида; ^-асоратли+ва соғлом болалар орасидаги фарқ, &-асоратли-ва соғлом болалар орасида фарқ; **- $p < 0,01$, ***- $p < 0,001$.

4.3 расм. Пневмококкли зотилжам билан касалланган бемор

болаларнинг ёшига ва касалликнинг асоратлари мавжудлигига боғлиқ ҳолда ҳамда соғлом болалар қонида дефензиннинг концентрациясини таҳлил натижалари (нг/мл да)

**4.3 расмдаги гуруҳлараро кўрсаткичларнинг ишончлилиги жадвали
(Бонферрон тузатмаси ҳисоби билан тафовутлар ишончлилиги ва
Стюдент Т-мезони йиғиндиси кўрсатилган)**

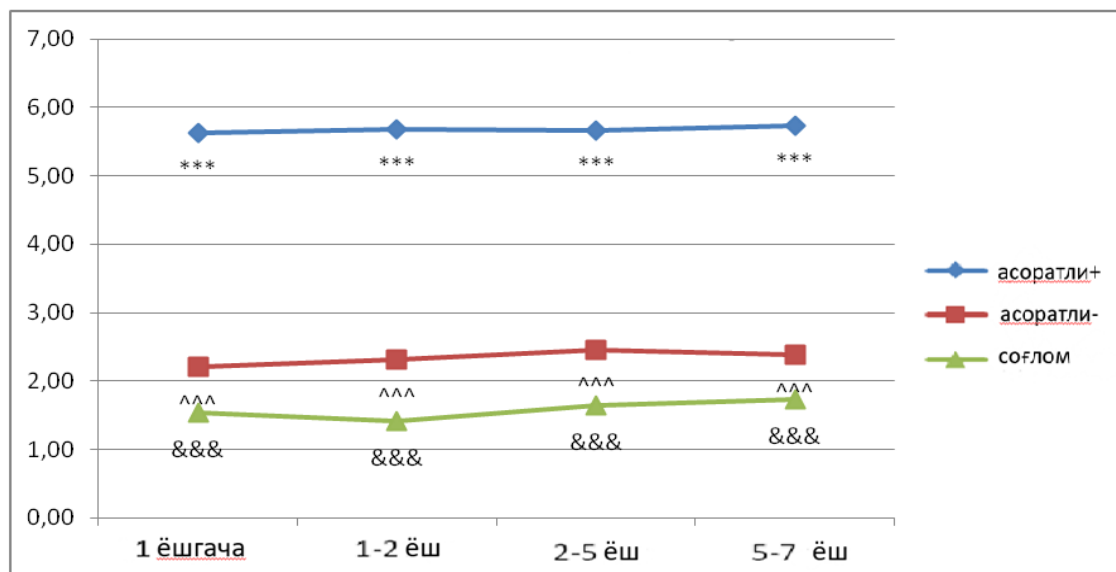
Клиник гуруҳлар	1/1-2 ёшгача	1/2-5 ёшгача	1/5-7 ёшгача	1-2/ 2-5 ёшгача	1-2/5-7 ёшгача	2-5/5-7 ёшгача
асоратли ⁺ (n=102)	0,578669	0,599595	0,433753	0,986385	0,747989	0,788653
асоратсиз- (n=98)	0,408315	0,812882	0,225676	0,608427	0,819066	0,426025
Соғлом (n=40)	0,490746	0,400838	0,246391	0,131415	0,070797	0,735155

Изоҳ: клиник гуруҳлар орасида ёш гуруҳлари бўйича фарқи ишончсиз

Кателицидин грамм-мусбат ва грамм-манфий бактериялар, шунингдек, оддий замбуруғларга қарши антибактериал дефензинлар билан биргаликда таъсир кўрсатиб, кучли синергик хусусиятга эга. Шунингдек, унинг С-якуний фрагменти инфекция ўчоқларига моноцитлар ва нейтрофилларни жалб қилиш орқали хемоаттракция жараёнини кучайтиради ва инфекцион-токсик шокнинг олдини олишда муҳим роль ўйнайди. Шу билан бирга, у бактериал деворларни липополисахаридлар билан боғлаб, уларнинг патогенлигини пасайтиради.

Олиб борилган тадқиқотлар натижаларига кўра, кутилганидек, пневмококкли зотилжам ташхиси қўйилган беморларда кателицидин концентрацияси соғлом болаларникига нисбатан сезиларли даражада ошганлиги аниқланди ($p < 0,001$). Айниқса, касаллик оғир асоратлар билан кечган болаларда мазкур оқсилнинг максимал даражадаги концентрацияси кузатилган бўлиб, бу кўрсаткич соғлом болалар ва асоратсиз кечган пневмония гуруҳлари билан солиштирилганда ишончли фарқ қилди ($p < 0,001$). Ёш гуруҳлари бўйича тақсимот шуни кўрсатдики, 2 ёшгача бўлган соғлом болаларда (хусусан, 1 ёшгача ва 1-2 ёшли гуруҳларда) кателицидин концентрацияси энг паст кўрсаткичда бўлиб, ёш ўтиши билан унинг

даражаси ортади (1-2 ва 2-5 ёшли болаларда концентрация фарқининг ишончилиги – $p < 0,05$, 1-2 ва 5-7 ёшли болалар ўртасида – $p < 0,01$) (4.4 расм).



Изоҳ: клиник гуруҳлар ўртасидаги фарқнинг ишончилиги: * - асоратли + ва асоратсиз - гуруҳлар орасида; ^ - асоратли + ва соғлом болалар орасидаги фарқ, & - асоратли - ва соғлом болалар орасида фарқ; ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

4.4-расм. Пневмококкли зотилжам билан касалланган бемор

болаларнинг ёшига ва касалликнинг асоратлари мавжудлигига боғлиқ ҳолда ҳамда соғлом болалар қонида кателицидиннинг концентрациясини таҳлил натижалари (нг/мл да)

4.5 жадвал

4.4 расмдаги гуруҳлараро кўрсаткичларнинг ишончилиги жадвали (Бонферрон тузатмаси ҳисоби билан тафовутлар ишончилиги ва Стьюдент Т-мезони йиғиндиси кўрсатилган)

Клиник гуруҳлар	1/1-2 ёшгача	1/2-5 ёшгача	1 /5-7 ёшгача	1-2/2-5 ёшгача	1-2/5-7 ёшгача	2-5/5-7 ёшгача
асоратли+ (n=102)	0,815958	0,839027	0,670934	0,969557	0,844184	0,809071
асоратсиз- (n=98)	0,460675	0,030367	0,178548	0,257137	0,627076	0,504965
Соғлом (n=40)	0,097883	0,14437	0,013381	0,006323*	0,00048**	0,2656

Изоҳ: * ёш категорияси бўйича клиник гуруҳлар орасидаги фарқи- $p < 0,05$, иккита белгилар асосида - $p < 0,01$.

Липополисахаридлар билан боғланувчи оксил яллиғланишнинг ўткир фазасига мансуб бўлиб, у асосан гепатоцитлар, ўпка эпителийси ва

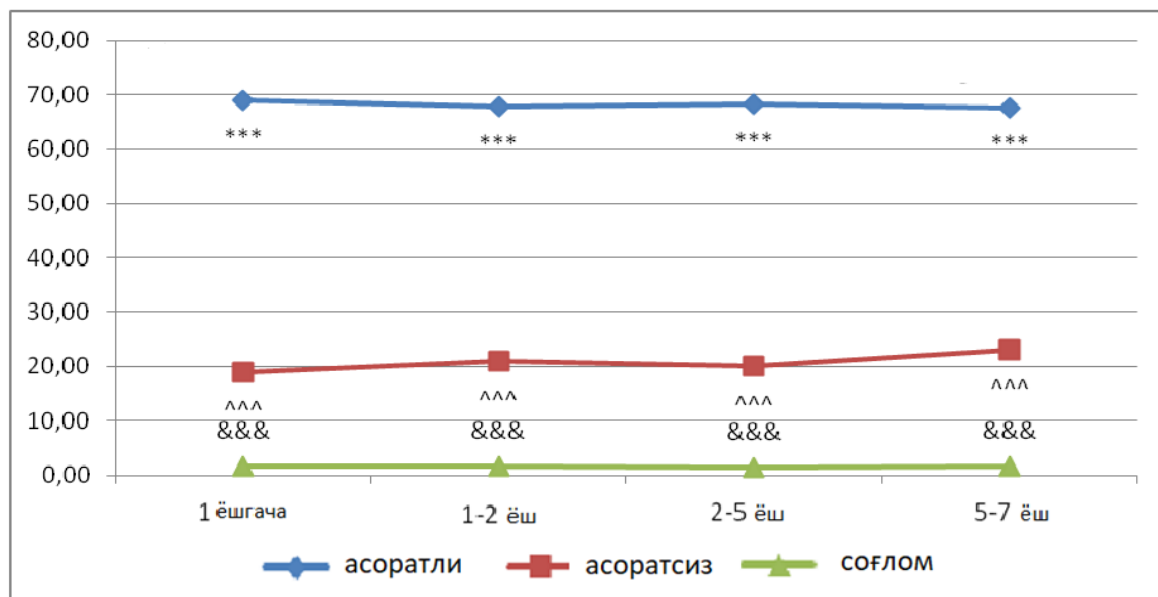
энтероцитлар томонидан синтез қилинади. Ушбу оқсил бактериал деворларни липополисахаридлар билан мустаҳкам боғлаш орқали уларнинг фагоцитар ҳужайралар томонидан самарали танилиши ва йўқ қилинишини таъминлайди. Шунингдек, у моноклеар ҳужайраларда CD-14 рецепторлари орқали фагоцитоз жараёнини рағбатлантириб, CD-14 салбий макрофагларнинг фаоллигини кучайтиришга ёрдам беради. Шу билан бирга, у липополисахаридлар билан боғланиб, уларнинг токсик таъсирини камайитиришга хизмат қилади ва инфекцион-токсик шокнинг олдини олишда муҳим ўрин тутди.

Олиб борилган таҳлиллар натижасига кўра, пневмококкли зотилжам билан касалланган болаларда мазкур оқсил концентрацияси анча юқори экани аниқланди, айниқса, касаллик асоратли кечган ҳолларда бу кўрсаткич сезиларли равишда ошган ($p<0,001$). Солиштириш учун олинган маълумотларга асосан, полисахаридларни боғловчи оқсил концентрацияси соғлом болалар ва асоратсиз кечган пневмонияга чалинган беморларникига нисбатан ишончли даражада юқори эканлиги тасдиқланди ($p<0,001$).

Ёш гуруҳлари бўйича ўтказилган таҳлиллар шуни кўрсатдики, пневмониянинг асоратли кечишида ҳам полисахаридга боғлиқ оқсил концентрацияси ёшга боғлиқ эмас. Бу ҳолат, эҳтимол, соғлом болаларда ушбу оқсил даражасининг паст экани ва гуморал иммунитет шаклланишидаги ҳужайралар фаоллигининг юқори даражада бўлиши билан изоҳланиши мумкин (4.5 расмга қаранг).

Асоратсиз кечган пневмония ташхиси қўйилган болаларда ёшнинг ошиши билан бирга полисахаридга боғлиқ оқсил концентрациясидаги аста-секин ўсиш кузатилди. Таҳлиллар шуни кўрсатдики, 1 ёшгача ва 5-6 ёшли болаларда мазкур оқсил даражалари ўртасидаги тафовут ишончли даражада сезиларли бўлди ($p<0,05$). Бу ҳолат Т- ва В-ҳужайравий иммунитет тизимининг босқичма-босқич шаклланиши билан изоҳланиши мумкин. Шунингдек, 1 ва 6-интерлейкинлар ҳамда тегишли равишда ажралувчи В- ва

Т-лимфоцитлар эпителий хужайраларида полисахаридга боғлиқ оксил синтезини рағбатлантирувчи асосий омиллардан бири ҳисобланади.



Изоҳ: клиник гуруҳлар ўртасидаги фарқнинг ишончлилиги: * - асоратли + ва асоратсиз - гуруҳлар орасида; ^ - асоратли + ва соғлом болалар орасидаги фарқ, &- асоратли - ва соғлом болалар орасида фарқ; ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

4.5 расм. Пневмококкли зотилжам билан касалланган кузатилган бемор болаларнинг ёшига ва касалликнинг асоратлари мавжудлигига боғлиқ ҳолда ҳамда соғлом болалар қонида липополисахаридга боғлиқ оксилнинг концентрациясини таҳлил натижалари (мг/дл да)

4.6 жадвал

4.5 расмдаги гуруҳлараро кўрсаткичларнинг ишончлилиги жадвали (Бонферрон тузатмаси ҳисоби билан тафовутлар ишончлилиги ва Стьюдент Т - мезони йиғиндиси кўрсатилган)

Клиник гуруҳлар	1/1-2 ёшгача	1/2-5 ёшгача	1/5-7 ёшгача	1-2/2-5 ёшгача	1-2/5-7 ёшгача	2-5/5-7 ёшгача
асоратли+ (n=102)	0,711523	0,856424	0,724005	0,895244	0,969027	0,880127
асоратсиз- (n=98)	0,08205	0,362246	0,00262*	0,33657	0,078713	0,009477
соғлом (n=40)	0,369815	0,286298	0,058551	0,078366	0,354464	0,007562

Изоҳ: * ёш категориясидаги клиник гуруҳлар орасидаги фарқнинг ишончлилиги - $p < 0,05$.

Шунингдек, мазкур тадқиқот натижалари пневмококкли зотилжам ташхиси қўйилган болалар плазмасида, айниқса, касаллик асоратли кечган ҳолларда, эндоген микробларга қарши пептидлар концентрациясида ишончли ошиш кузатилишини тасдиқлади. Бундан ташқари, соғлом болалар ва асоратсиз кечган пневмония билан касалланган беморлар орасида иммунитет шаклланиши жараёнида пептидлар концентрациясининг ёшга қараб ўзгариши кузатилди. Хусусан, 5-7 ёшли болаларда иммун тизимининг «етуклик» ҳолати шаклланган бўлса, 1 ёшга тўлган болаларда эса иммун тизимининг супрессор ҳолати ва оналик антитаначасининг парчаланиши туфайли пассив гуморал иммунитет аниқланди.

Касаллик асоратли кечган болаларда эса эндоген микробларга қарши пептидлар концентрацияси беморнинг ёшига боғлиқ бўлмаган ҳолда кескин ошганлиги қайд этилди. Бу эса организмнинг микробларга қарши ҳимоя механизмлари максимал даражада фаоллашганлигини кўрсатади.

§4.2. Пневмококкли зотилжам билан касалланган болаларда яллиғланишнинг ўткир фазасида оқсиллар тизими. Гепатоцитлар яллиғланиш жараёни давомида цитокинлар таъсирига жавобан махсус оқсиллар синтезини амалга оширади. Бу оқсиллар яллиғланиш ва фагоцитоз жараёнларини рағбатлантиради, липидларнинг оксидланишини бартараф этади ҳамда иммун тизимининг фаоллашувида иштирок этади. Улар туғма ва адаптив иммунитет тизимларининг муҳим таркибий қисми ҳисобланади.

Трансферринлар — уч валентли темирларни боғлаш қобилятига эга бўлган икки доменли оқсиллар бўлиб, темирнинг организм бўйлаб ташилишида иштирок этади. Трансферрин асосан гепатоцитларда синтезланиб, бактерицид таъсир кўрсатувчи агент ҳисобланади. У яллиғланиш жараёнларида «негатив» оқсил сифатида намоён бўлади, яъни унинг ишлаб чиқарилиши пасаяди. Шу билан бирга, кислотали муҳитда темирни боғлаш қобиляти ҳам камаяди, бу эса яллиғланиш ўчоғида оксидланиш жараёнларини кучайтиришга сабаб бўлади.

Лактоферрин – туғма иммунитет тизимининг муҳим оқсили ҳисобланиб, полиморф ядроли нейтрофилларнинг гранулаларида жойлашади. Унинг концентрацияси нейтрофилларнинг функционал фаоллиги ва миқдорини акс эттиради. Лактоферрин бактерия хужайра юзасига боғланиб, унинг репликация механизмларини бузади ва патоген лизисини кучайтиради. Шунингдек, у иммун тизими хужайраларини фаоллаштириб, яллиғланиш жараёнларини бошқаради.

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, пневмококкли зотилжам билан касалланган болалар қон плазмасида трансферрин концентрацияси сезиларли даражада ошган (4.7 жадвал, 4.6 расм). Бу ҳолат, айниқса, касалликнинг асоратли кечишида яққол намоён бўлган. Беморларнинг барча ёш гуруҳларида соғлом болаларга нисбатан трансферрин миқдори ортиб кетганлиги аниқланди ($p<0,001$).

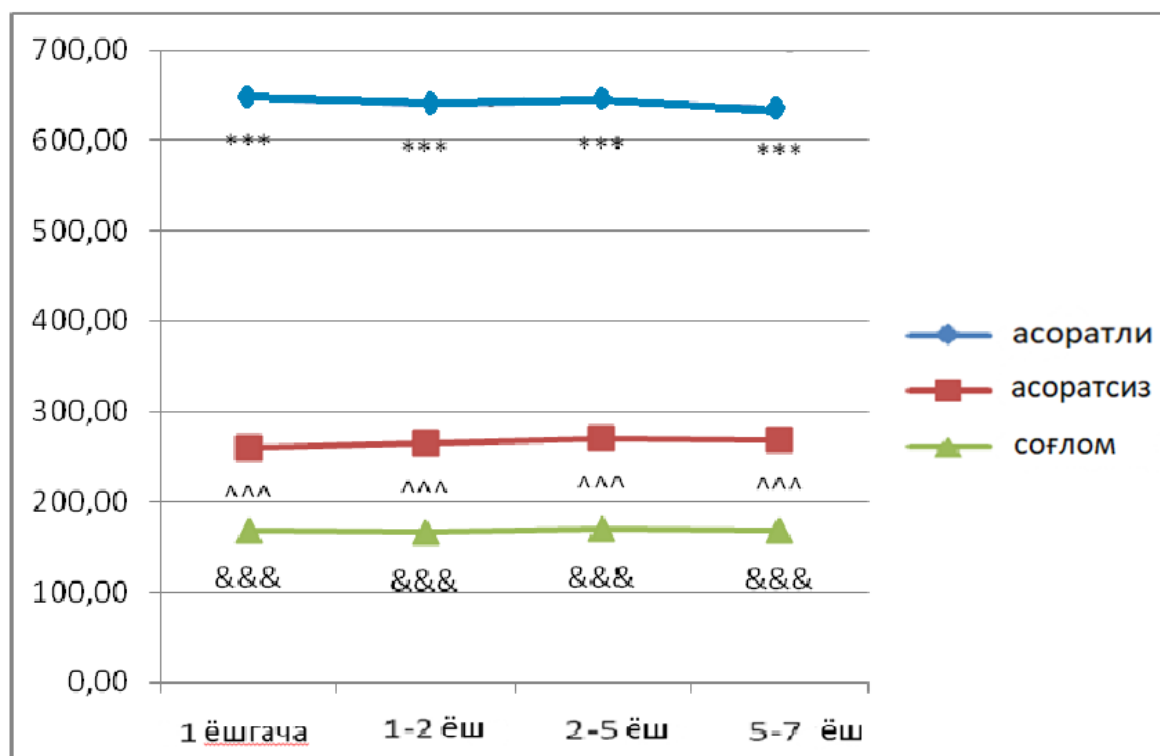
4.7 жадвал

Пневмококкли зотилжам билан касалланган бемор болалар қон плазмасида ўткир яллиғланиш фазаси оқсилларининг концентрацияси

Кўрсаткичлар	Касал болалар (n=200)	асорат+ (n=102)	асорат- (n=98)	соғлом (n=40)
Трансферрин, мг/дл	457,11 ±15,77	641,04 ±15,96	265,67 ±4,95	167,88 ±2,34
Церуло плазмин, мг/дл	36,49 ±0,79	43,92 ±0,92	28,76 ±0,68	24,80 ±0,41
СРО, мкг/мл	313,52 ±11,91	464,32 ±8,88	156,55 ±3,24	4,39 ±0,12
Фибриноген, г/л	5,14 ±0,16	6,82 ±0,17	3,38 ±0,10	2,79 ±0,05

4.7 жадвалнинг давоми

Кўрсаткичлар	асорат+\ асорат-	асорат+\ соғлом	соғлом-/асорат
Трансферрин, мг/дл	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$
Церуло плазмин, мг/дл	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$
СРО, мкг/мл	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$
Фибриноген, г/л	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$



Изоҳ: клиник гуруҳлар ўртасидаги фарқнинг ишончлилиги: * - асоратли + ва асоратсиз - гуруҳлар орасида; ^ - асоратли + ва соғлом болалар орасидаги фарқ, &-асоратли - ва соғлом болалар орасида фарқ; ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

4.6 расм. Пневмококкли зотилжам билан касалланган бемор

болаларнинг ёшига ва касалликнинг асоратлари мавжудлигига боғлиқ
холда ҳамда соғлом болалар қонида трансферрин концентрациясини
таҳлил натижалари (мг/дл да)

4.8 жадвал

4.6 расмдаги гуруҳлараро кўрсаткичларнинг ишончлилиги жадвали
(Бонферрон тузатмаси ҳисоби билан тафовутлар ишончлилиги ва
Стъудент Т - мезони йиғиндиси кўрсатилган)

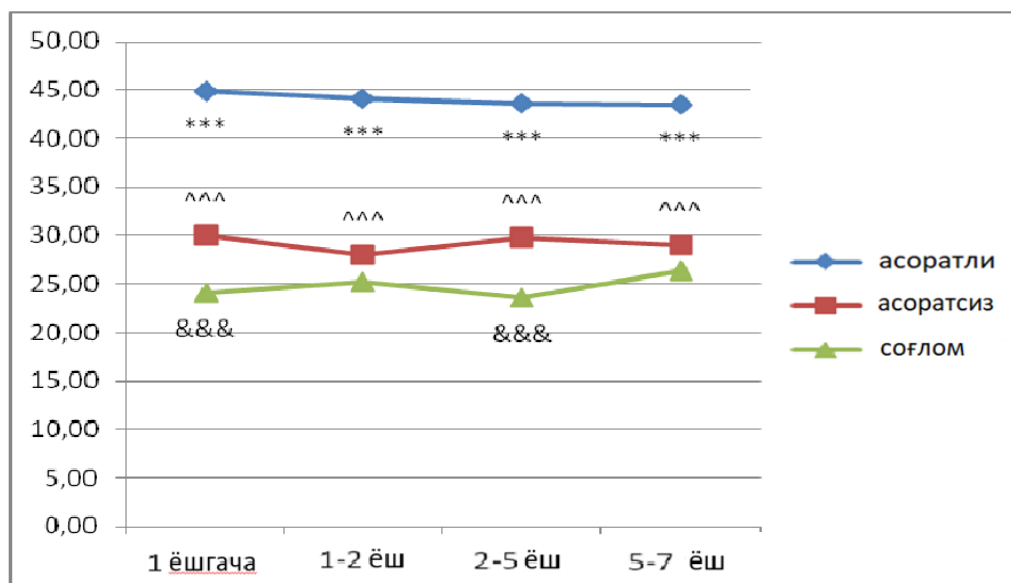
Клиник гуруҳлар	1/1-2 ёшгача	1/2-5 ёшгача	1/5-7 ёшгача	1-2 / 2-5 ёшгача	1-2/5-7 ёшгача	2-5/5-7 ёшгача
асоратли+ (n=102)	0,840806	0,924646	0,730415	0,93452	0,908276	0,845389
асоратсиз- (n=98)	0,658471	0,352008	0,484826	0,608714	0,754917	0,879338
соғлом (n=40)	0,761509	0,863429	0,907818	0,638854	0,851576	0,775576

Изоҳ: ёш гуруҳлари бўйича клиник гуруҳлар орасидаги фарқлар ишончсиз

Церулоплазмин – бу гепатоцитлар томонидан интерлейкинлар таъсири остида яллиғланиш жараёнида ишлаб чиқариладиган муҳим оксил бўлиб, у

Т-лимфоцитлар фаоллашувида иштирок этади. Унинг асосий биологик вазифаси ҳужайравий мембраналарни антиоксидант ҳимоя билан таъминлашдан иборат. Шунингдек, у протеолитик ферментлар ҳаддан ташқари ишлаб чиқарилиши, катаболик реакциялар кучайиши ва оксидланишга учрамаган метаболитлар тўпланиши каби жараёнларга қарши туришда муҳим рол ўйнайди. Церулоплазмин супероксид радикалларни нейтраллаштириб, биомембрана липидларининг перекисли оксидланишига чек қўяди.

Ушбу тадқиқот натижаларига кўра, пневмококкли зотилжам билан касалланган болалар қонида церулоплазмин концентрацияси сезиларли даражада юқори эканлиги аниқланди, айниқса, касаллик асоратли кечганда. Бемор болаларда ушбу оқсил миқдори соғлом болаларникига нисбатан анча юқори бўлиб, касалликнинг турли шаклларидаги фарқлар ишончлилиги $p < 0,001$ даражада тасдиқланди. Шунингдек, церулоплазмин концентрацияси турли ёш гуруҳларида кескин фарқ қилмаган (4.7 расмга қаранг).



Изоҳ: клиник гуруҳлар ўртасидаги фарқнинг ишончлилиги: * - асоратли + ва асоратсиз - гуруҳлар орасида; ^ - асоратли + ва соғлом болалар орасидаги фарқ, & - асоратли - ва соғлом болалар орасида фарқ; ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

4.7 расм. Пневмококкли пневмония билан касалланган бемор

болаларнинг ёшига ва касалликнинг асоратлари мавжудлигига боғлиқ

ҳолда ҳамда соғлом болалар қонида церулоплазмин концентрациясини

таҳлил натижалари (мг/дл да)

**4.7 расмдаги гуруҳлараро кўрсаткичларнинг ишончлилик жадвали
(Бонферрон тузатишлари ҳисобига тафовутлар ишончлилиги ва
Стьюдент Т – мезони йиғиндиси кўрсатилди)**

Клиник гуруҳлар	1 / 1-2 ёшгача	1 / 2-5 ёшгача	1 / 5-7 ёшгача	1-2/2-5 ёшгача	1-2/5-7 ёшгача	2-5/5-7 ёшгача
асоратли+ (n=102)	0,728874	0,582493	0,57108	0,82482	0,792494	0,956252
асоратсиз- (n=98)	0,187228	0,872999	0,520015	0,255677	0,544261	0,630812
соғлом (n=40)	0,336161	0,651643	0,06956	0,147587	0,334764	0,022921

Изоҳ: ёш гуруҳлари бўйича клиник гуруҳлар орасидаги натижалар ишончсиздир

Касаллик асоратли кечган болаларда тадқиқотга киритилган барча ёш тоифаларида церулоплазмин даражаси асоратсиз кечган пневмонияга чалинган ва соғлом болаларникига нисбатан ишончли юқори эканлиги аниқланди ($p < 0,001$). Бундан ташқари, асоратсиз кечган пневмония кузатилган болалар қонида церулоплазмин миқдори 1 ёшгача бўлган ҳамда 2-5 ёшли болаларникидан юқори эканлиги кузатилди (ҳар икки ёш гуруҳи учун $p < 0,001$). Шу билан бирга, 1-2 ёшли ва 5-7 ёшли болалар орасидаги фарқ ишончли даражага етмаган ҳолда сақланган.

Иммунитет тизими нуқтаи назаридан қаралганда, Т-хужайралар иммун тизимида супрессор ҳолатдан хелпер ҳолатига ўтиши, шунингдек, В-хужайралар орқали антитаначалар ишлаб чиқарилишининг кучайиши билан боғлиқ.

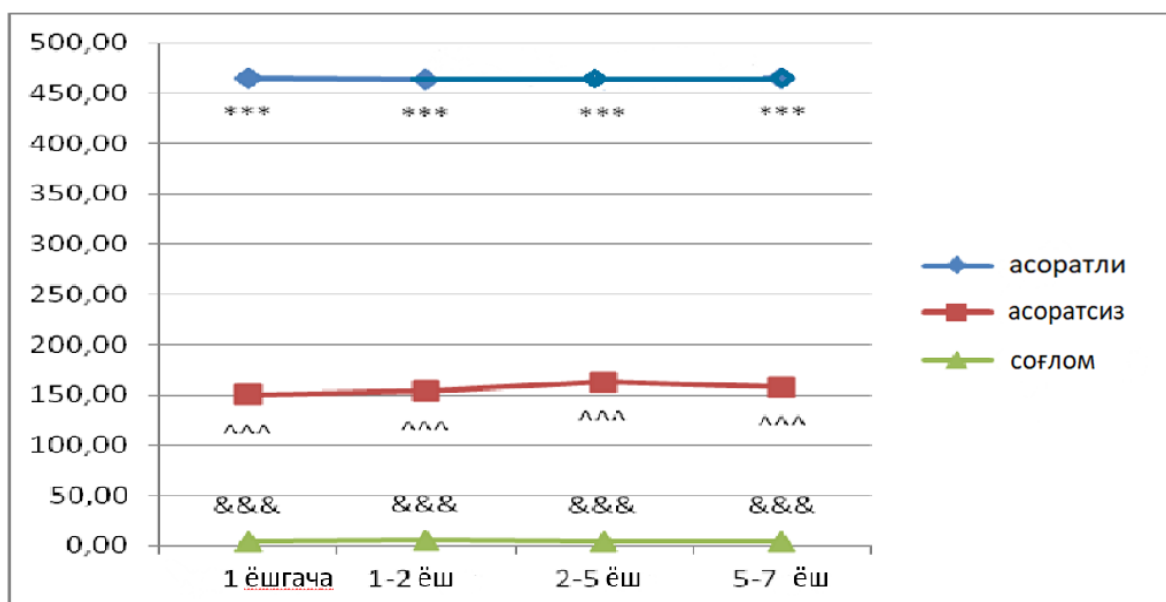
С-реактив оқсил (СРБ) эса, ўткир яллиғланиш реакциясида фаол иштирок этадиган ва гепатоцитлар томонидан интерлейкин 6, интерлейкин 1 ҳамда ўсма-альфа некрози омили таъсирида синтезланадиган муҳим биомаркер ҳисобланади. У бактериал агентларни (жумладан, пневмококкнинг С-полисахаридини) липополисахарид билан боғлайдиган опсонин сифатида фаолият юритиб, туғма иммун тизимининг асосий оқсилларидан бири сифатида танилган. СРБ патогенларнинг деворларига

боғланиб, макрофагларнинг сезгирлигини оширади, шу орқали фагоцитоз жараёнини рағбатлантиради ва бактерияларнинг лизисига олиб келади.

Бу ўзгаришлар иммун жавоб тизимидаги динамик ўзгаришлар ва касалликнинг оғир кечиш механизмини тушуниш учун муҳим кўрсаткичлардан бири ҳисобланади.

Бундан ташқари, С-реактив оксил яллиғланиш реакцияларини кучайтириб, комплемент тизимини фаоллаштиришда иштирок этади. У организмда энг биринчи синтезланадиган ўткир фаза оксигени бўлиб, иммун жавоб тизимининг муҳим элементларидан бири ҳисобланади. Ушбу тадқиқот натижалари пневмококкли зотилжамга чалинган бемор болаларда, айниқса, касаллик асоратли кечган ҳолларда, С-реактив оксил концентрациясининг ишончли ошганини кўрсатди (пневмония билан оғриган болалар ва соғлом болалар ўртасидаги, шунингдек, касаллик асоратли ва асоратсиз кечган ҳолатлардаги фарқ $p < 0,001$ даражасида ишончли эканлиги аниқланди). Ёш гуруҳларини таҳлил қилиш натижасида касаллик асоратли кечган болаларнинг соғлом тенгдошлари ва асоратсиз кечган пневмония ҳолатлари билан солиштирилганда, СРБ концентрациясида ишончли фарқ мавжудлиги тасдиқланди (4.8 расмга қаранг).

Фибриноген эса қон плазмасидаги муҳим терминал оксилардан бири бўлиб, унинг синтези асосан интерлейкин-6 таъсирида гепатоцитлар томонидан амалга оширилади. У яллиғланишга ва шиш жараёнларига қарши таъсир кўрсатиб, шикастланган тўқималарни тиклаш учун зарур бўлган матриксни ҳосил қилади. Фибриноген фибрин-мономерларга ажралиб, кейинчалик фибрин-полимерга айланиб, ҳужайраларнинг пролиферацияси учун махсус каркас яратишда иштирок этади. Фибробластлар фибронектин орқали фибрин толаларини боғлаб, шикастланган ҳужайраларни тиклаш ва уларни қайта тиклаш жараёнини рағбатлантиради.



Изоҳ: клиник гуруҳлар ўртасидаги фарқнинг ишончилиги: * - асоратли + асоратсиз - гуруҳлар ўртасида, ^ - асоратли + ва соғлом болалар ўртасида, & - асоратсиз - ва соғлом болалар гуруҳи ўртасида; уч белги - $p < 0,001$.

4.8 расм. Пневмококкли зотилжам билан касалланган

беморларнинг ёшига ва касалликнинг асоратлари мавжудлигига боғлиқ ҳолда ҳамда соғлом болалар қонида С-реактив оксил концентрациясини таҳлил натижалари (мкг/мл да)

4.10 жадвал

4.8 расмдаги гуруҳлараро кўрсаткичларнинг ишончилилик жадвали (Бонферрон тузатишлари ҳисобига тафовутлар ишончилиги ва Стьюдент Т –мезони йиғиндиси кўрсатилди)

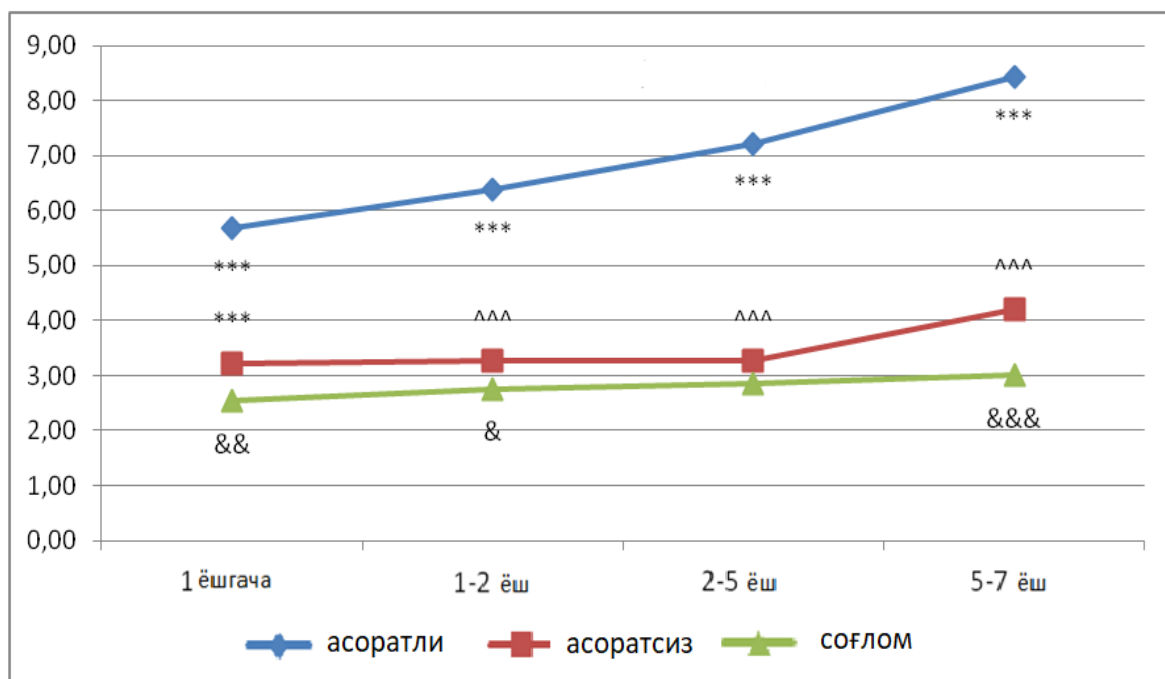
Клиник гуруҳлар	1/1-2 ёшгача	1/2-5 ёшгача	1/5-7 ёшгача	1-2/2-5 ёшгача	1-2/5-7 ёшгача	2-5/5-7 ёшгача
асоратли+ (n=102)	0,953136	0,949505	0,997241	0,9919	0,965004	0,960492
асоратсиз- (n=98)	0,552252	0,144366	0,379669	0,29865	0,652751	0,634031
соғлом (n=40)	0,000157***	0,087989	0,030072	2,88 Б-06***	1,18 Б-06***	0,543282

Изоҳ: *** ёш гуруҳлари бўйича клиник гуруҳлар ўртасидаги фарқнинг ишончилиги – $p < 0,001$.

Тадқиқот натижаларига кўра, касаллик асоратли кечган болаларда фибриноген концентрацияси соғлом болаларникига нисбатан ишончли юқори бўлгани аниқланди ($p < 0,001$). Шунингдек, касаллик асоратсиз кечган

беморлар билан соғлом болалар ўртасидаги фарқлар ҳам ишончли даражада тасдиқланди ($p<0,001$). Ёш бўйича таҳлиллар шуни кўрсатдики, соғлом болаларда фибриноген концентрацияси ёш катталашishi билан аста-секин ортиб боради ва 5-7 ёшда ишончли даражада юқори бўлиши кузатилди (1 ёшгача ва 5-7 ёшли болалар ўртасидаги фарқ $p<0,01$) (4.9 расмга қаранг).

Касаллик асоратсиз кечган 2 ёшгача бўлган болаларда ҳам фибриноген даражаси соғлом болаларникидан ишончли равишда юқори эканлиги қайд этилди (1 ёшгача бўлган болалар учун $p<0,01$, 1-2 ёшли болалар учун $p<0,05$). Шунингдек, асоратсиз кечган пневмония ҳолатларида фибриноген концентрацияси 2-5 ёшгача барқарор сақланиб, 5-7 ёшда кескин ошиши кузатилди (5-7 ёшли соғлом болалар ва асоратсиз кечган пневмония кузатилган болалар ўртасидаги тафовут $p<0,001$).



Изох: клиник гуруҳлар ўртасидаги фарқнинг ишончилиги: * - асоратли + асоратсиз - гуруҳлар ўртасида, ^ - асорат+ ва соғлом болалар ўртасида, & - асоратсиз - ва соғлом болалар гуруҳи ўртасида; ** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$.

4.9 расм. Пневмококкли зотилжам билан касалланган

беморларнинг ёшига ва касалликнинг асоратлари мавжудлигига боғлиқ ҳолда ҳамда соғлом болалар қонида фибриноген концентрациясини таҳлил натижалари (г/л да)

**4.9 расмдаги гуруҳлараро кўрсаткичларнинг ишончлилик жадвали
(Бонферрон тузатишлари ҳисобига тафовутлар ишончлилиги ва
Стьюдент Т – мезони йиғиндиси кўрсатилди)**

Клиник гуруҳлар	1/1-2 ёшгача	1/2-5 ёшгача	1/5-7 ёшгача	1-2/2-5 ёшгача	1-2/5-7 ёшгача	2-5/5-7 ёшгача
асоратли+ (n=102)	0,030304	2,12Б -06***	8,35 Б-08***	0,018983	9,18 Б-06***	0,00255*
асоратсиз- (n=98)	0,774512	0,731615	0,000101***	0,963665	0,000105***	0,000127***
соғлом (n=40)	0,064204	0,01425	0,000998**	0,445148	0,053167	0,210751

Изоҳ: * ёш гуруҳлари бўйича клиник гуруҳлар ўртасидаги фарқнинг ишончлилиги $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

Анализ қилинган маълумотларга кўра, касаллик асоратли кечган болаларда фибриноген концентрациясининг барча ёш давларида соғлом ва асоратсиз кечган беморларникига нисбатан анча юқори эканлиги аниқланди (барча ёш тоифаларидаги фарқлар ишончлилиги $p < 0,001$). Шу билан бирга, фибриноген даражаси ёш катталашishi билан ортгани қайд этилди: 1 ёшгача ва 1-2 ёшли болаларда унинг концентрацияси 2-5 ёшли болаларники билан таққосланган, 5-7 ёшли болаларда эса 1 ёшгача ва 2-5 ёшли болаларга нисбатан ишончли равишда юқори бўлган ($p < 0,001$). Бу ҳолат, эҳтимол, катта ёшли болаларда хужайравий иммун жавоб тизимининг (хусусан, Т-лимфоцитлар) фаоллашуви билан боғлиқ бўлиши мумкин. Чунки Т-лимфоцитлар макрофаглар, фибробластлар, эпителий ва нейронал хужайралар билан биргаликда интерлейкин-6 томонидан рағбатлантирилган фибриноген ишлаб чиқарилишини бошқаради.

Шу тариқа, ушбу тадқиқот пневмококкли зотилжам билан касалланган болалар, айниқса, асоратли кечган ҳолатларда, яллиғланишнинг ўткир фазаси оқсиллари концентрациясининг ишончли ошиши кузатилишини кўрсатди. Шунингдек, клиник гуруҳлар бўйича таҳлил қилинганда, СРБ, церулоплазмин ва трансферринлар даражаси ёшга боғлиқ бўлмаган ҳолда ошгани қайд этилган, фибриноген эса барча гуруҳларда аста-секин ортиб

борган. Бу эса яллиғланиш ва метаболик жараёнларнинг кучайиши билан изоҳланади.

§4.3. Пневмококкли зотилжам билан касалланган болаларда буйракнинг ўткир шикастланиши ва эндоген интоксикация синдроми.

Пневмококкли зотилжам кузатилган бемор болаларнинг қон айланишида жойлашган бактериал токсинлар хужайра мембраналарининг шикастланишига олиб келади. Ушбу жараёнда энг кучли токсик таъсирга учрайдиган аъзо – буйрак ҳисобланади. Бактериал ва эндоген интоксикация таъсирида буйракнинг ўткир шикастланиши ривожланади. Буйрак тўқималари шикастланганлигини аниқлаш учун бир қанча маркерлар қўлланилади. Гломеруляр фаолият бузилишини баҳолаш учун плазмада тўпланадиган моддалар, шу жумладан, тўлиқ филтрланадиган ва найчаларда реабсорбцияга учрамайдиган креатинин ҳамда цистацин каби биомаркерлар ўрганилади. Шунингдек, буйрак найчаларининг шикастланиши эса АЛТ, АСТ ва глутатионтрансфераза изоформаларининг чиқиши, найчалар эпителий хужайралари томонидан ишлаб чиқиладиган функционал ва тузилишли оқсиллар орқали баҳоланади.

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, пневмококкли зотилжам билан оғриган болалар пешобида барча текширилган маркерларнинг даражаси соғлом болаларникига қараганда ишончли равишда юқори бўлган (липокалин, цистацин, α -глутатион трансфераза, ЎМП ва АЛТ учун $p<0,001$; π -глутатион трансфераза ва АСТ учун $p<0,01$; 4.12 жадвал).

Асоратли ва асоратсиз кечган касаллик ҳолатлари бўйича таҳлил шуни кўрсатдики, касаллик асоратли кечган болаларда буйрак шикастланиши маркерларининг юқори даражада эканлиги аниқланди (барча кўрсаткичлар учун $p<0,001$). Бундан ташқари, пневмония аниқланган, бироқ асоратсиз кечган болалардаги кўрсаткичлар назорат гуруҳидаги болалар билан таққосланди.

Аниқланган натижалар шуни кўрсатдики, касаллик асоратсиз кечган болаларда пешобда липокалин, α - ва π -глутатион трансфераза, аланин ва

аспартат-трансфераза даражалари соғлом болалар кўрсаткичларидан сезиларли даражада фарқ қилмаган.

4.12 жадвал

**Назорат гуруҳи ва асоратлар мавжудлигига боғлиқ ҳолда
пневмококкли зотилжам кузатилган бемор болаларда буйракнинг ўткир
шикастланиш маркерларини таҳлили натижалари**

Кўрсаткичлар	жами (n=200)	асоратли + (n=102) асоратсиз - (n=98)	соғлом (n=40)	асоратли + - асоратсиз	асоратли+ соғлом-	асоратсиз- соғлом
Липокалин, нг/мл	0,87±0,02	$\frac{1,03 \pm 0,03}{0,70 \pm 0,02}$	0,64±0,03	p<0,001	p<0,001	Нд
Цистацин, мкг/мл	1,03±0,04	$\frac{1,47 \pm 0,05}{0,58 \pm 0,01}$	0,32±0,01	p<0,001	p<0,001	p<0,001
альфа- глутатион трансфераза, нг/мл	196,76±4, 19	$\frac{226,75 \pm 5,90}{165,55 \pm 4,00}$	154,60±5, 28	p<0,001	p<0,001	Нд
пи- глутатион- трансфераза, мкг/мл	5,48±0,22	$\frac{6,91 \pm 0,30}{3,99 \pm 0,24}$	4,15±0,37	p<0,001	p<0,001	Нд
ЎМП 254, шарт. бирлик	0,34±0,01	$\frac{0,45 \pm 0,01}{0,23 \pm 0,01}$	0,18±0,01	p<0,001	p<0,001	p<0,001
ЎМП 280, шарт.бирлик	0,37±0,01	$\frac{0,48 \pm 0,01}{0,25 \pm 0,01}$	0,22±0,01	p<0,001	p<0,001	p<0,01
АЛТ пешобда, шарт/л	1,47±0,06	$\frac{1,89 \pm 0,09}{1,03 \pm 0,05}$	1,06±0,05	p<0,001	p<0,001	Нд
АСТ пешобда, шарт/л	1,30±0,05	$\frac{1,65 \pm 0,08}{0,94 \pm 0,05}$	0,97±0,08	p<0,001	p<0,001	Нд

Буйрак гломерулаларида меъёрий ҳолатда оксиллар тўлиқ филтрланади, сўнгра найчаларда катаболизм жараёнларига учрайди ва аминокислоталар – цистацин ҳамда ЎМП организм томонидан қайта сўрилади. Аммо, соғлом болалар билан солиштирилганда, касаллик асоратсиз кечган беморларда бу жараён анча фаол кечган (цистацин ва ЎМП 254 учун p<0,001, ЎМП 280 учун p<0,01). Бу эса, асоратсиз кечаётган

пневмония фонида буйракда ўткир шикастланиш жараёнлари мавжудлигидан далолат беради.

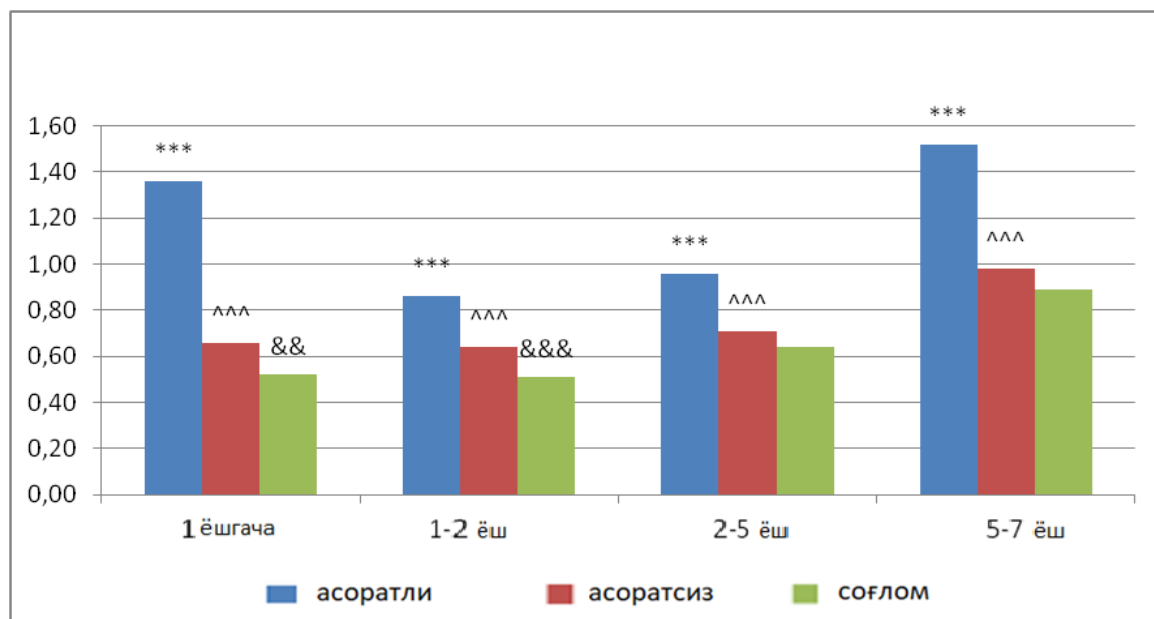
Шунингдек, тадқиқот доирасида болалар ёш тоифалари бўйича тақсимланиб таҳлил қилинди. Натижалар шуни кўрсатдики, 1 ёшгача бўлган ва 1-2 ёшли соғлом болаларда липокалин концентрацияси барқарор ҳолатда сақланган, сўнгра эса ишончли равишда босқичма-босқич ошган (1 ёшгача ва 1-2 ёшли болалар ўртасида $p < 0,01$, бошқа таққослашларда $p < 0,001$; 4.10-расм).

Асоратсиз кечаётган пневмония кузатилган болаларда ҳаётнинг дастлабки икки йилида тизимли яллиғланиш жараёнлари туфайли буйрак паренхимасининг зарарланиши кузатилган. Бунинг натижасида уларнинг пешобида липокалин концентрацияси барқарор юқори даражада бўлиб қолган (1 ёшгача бўлган болалар учун $p < 0,01$, 1-2 ёшли болалар учун $p < 0,001$). Бу ҳолат, соғлом болалар билан таққослаганда, улардаги кўрсаткичлардан сезиларли фарқ қилган.

Асоратсиз кечган пневмония фонларида 2 ёшдан катта болаларда (2-5 ва 5-7 ёшли гуруҳлар) липокалин даражаси назорат гуруҳидаги болалар кўрсаткичлари билан ўхшаш бўлган (4.10 расм). Шу билан бирга, назорат гуруҳида кузатилганидек, асоратсиз кечган пневмонияга чалинган болаларда ҳам липокалин даражаси ёш ўтиши билан ошиб борган. Бошқа ёш гуруҳларига қараганда, 5-7 ёшли болалардаги липокалин концентрацияси энг юқори даражага етган бўлиб, уларнинг кичик ёшдаги тенгдошлари билан таққосланганда фарқлар ишончли равишда аниқланган ($p < 0,001$).

Барча ёш тоифаларида пневмококкли зотилжам асоратли кечган болаларнинг липокалин даражаси соғлом болалар ва касаллик асоратсиз кечган болаларникига қараганда сезиларли даражада юқори бўлган (иккала таққослаш учун ҳам $p < 0,001$). Бу ҳолат, 1 ёшгача бўлган болаларда буйракларнинг эндоген токсик таъсирларга нисбатан юқори сезгирлигидан ҳамда 5-7 ёшли болаларда иммун тизимининг ҳаддан ташқари фаоллиги ва

гиперэргик реакциялари билан боғлиқ бўлиши мумкинлигидан далолат беради.



Изоҳ: клиник гуруҳлар ўртасидаги фарқнинг ишончлилиги: * - асорат + асоратсиз гуруҳлар ўртасида, ^ - асорат + ва соғлом болалар ўртасида, & - асоратсиз - ва соғлом болалар гуруҳи ўртасида; ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

4.10 расм. Пневмококкли зотилжам билан касаланган

беморларнинг ёшига ва касалликнинг асоратлари мавжудлигига боғлиқ ҳолда ҳамда соғлом болалар пешобида липокалин концентрациясини таҳлил натижалари (нг/мл да)

4.13 жадвал

4.10 расмдаги гуруҳлараро кўрсаткичларнинг ишонччилик жадвали (Бонферрон тузатишлари ҳисобига тафовутлар ишончлилиги ва

Стьюдент Т-мезони йиғиндиси кўрсатилди)

Клиник гуруҳлар	1/1-2 ёшгача	1/2-5 ёшгача	1/5-7 ёшгача	1-2/2-5 ёшгача	1-2/5-7 ёшгача	2-5/5-7 ёшгача
Асоратли+ (n=102)	3,33Б-07***	3,41 Б-06***	0,041468	0,033481	7,37Б - 10***	6,03Б - 09***
асоратсиз- (n=98)	0,550627	0,150158	2,01 Б-06***	0,034676	3,4Б-07***	9,03Б - 06***
соғлом (n=40)	0,684584	0,000168**	1,33 Б-09***	7,15Е-05***	8,71Б-10***	6,86Б - 07***

Изоҳ: *клиник гуруҳлар орасидаги ёш гуруҳи бўйича фарқнинг ишончлилиги - $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,01$

Бирок, ёш динамикаси бўйича аниқланган кўрсаткичлар муайян парадоксни намоён этди: 1 ёшдан 5-7 ёшгача бўлган болаларда липокалин концентрацияси босқичма-босқич ва ишончли равишда ошган (2-5 ва 5-7 ёшли болаларда – $p < 0,001$, ҳар иккала ўрта гуруҳ билан катта ёш гуруҳига таққосланган ҳолда). Шунингдек, энг кичик ёш гуруҳида липокалин даражаси ўрта ёш гуруҳидаги болаларникидан сезиларли равишда юқори бўлган (ҳар икки ўрта гуруҳ билан солиштирилганда $p < 0,001$) ва катта ёшли болалар кўрсаткичига яқинлашган.

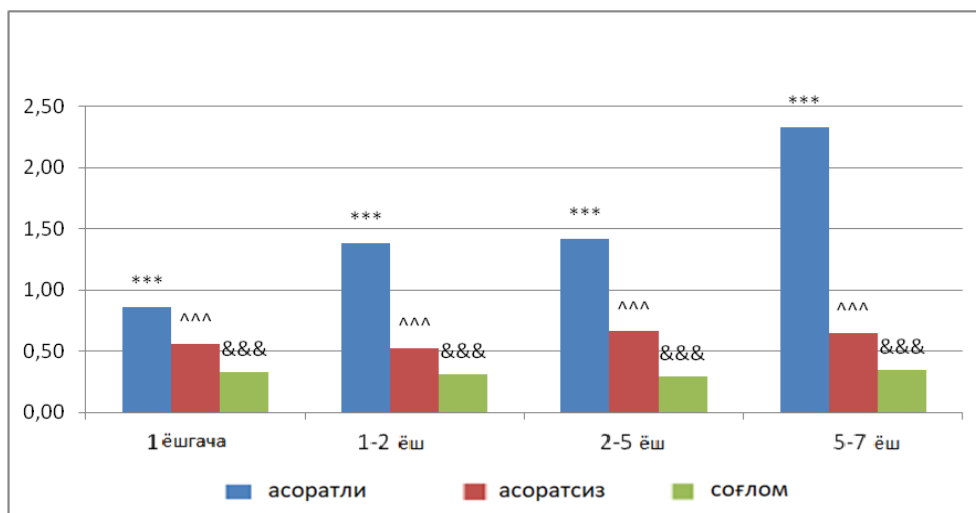
Пешобда липокалин концентрациясининг бундай ўзгариши пневмококкли зотилжам фонида буйракларнинг ўткир шикастланишига нисбатан ҳимоя механизмларининг заифлигидан далолат беради. Бу ҳолат, айниқса, 1 ёшгача бўлган болалар учун ҳосдир.

Цистацин – бу цистеин протеиназаларни ингибиция қилувчи оқсил бўлиб, барча ҳужайраларда ишлаб чиқарилади ва ядро таркибида мавжуд. Уни асосий биологик вазифаси – геномни генотоксик ва апоптотик агентлар таъсиридан ҳимоя қилишдир. Цистацин паст молекуляр массали оқсил бўлиб, буйрак гломерулаларида тўлиқ филтрланади ва кейинчалик реабсорбциясиз канал эпителий ҳужайраларида бутунлай метаболизмга учрайди. Нормал ҳолатда унинг миқдори пешобда жуда кам концентрацияда учрайди.

Агар гломеруляр патология кузатилса, у ҳолда цистацин миқдори қон плазмасида ортиб, гломеруляр фильтрация тезлигининг пасайишини акс эттиради. Шу билан бирга, тубуляр патология найчалар ҳужайраларида катаболизм жараёнлари бузилишини кўрсатади, натижада цистацин миқдори пешобда ошиб кетади.

Ушбу тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, соғлом болаларда цистацин концентрацияси ёшга боғлиқ ҳолда сезиларли даражада ўзгармайди (4.11 расм). Бирок, пневмониянинг асоратсиз кечган ҳолатларида болалар пешобида цистацин концентрацияси анча юқори бўлиб, бу найча ҳужайраларининг латент зарарланиши мавжудлигидан далолат беради.

Асоратли кечган пневмония фонларида эса пешобда цистацин концентрацияси сезиларли равишда ортиб, беморнинг ёши ошиб бориши билан бирга бу ўсиш янада яққол намоён бўлган (барча ёш тоифалари бўйича пировард кўрсаткичлар орасидаги фарқнинг ишончилиги $p < 0,001$).



Изоҳ: клиник гуруҳлар ўртасидаги фарқнинг ишончилиги: * - асоратли + асоратсиз - гуруҳлар ўртасида, ^ - асоратли + ва соғлом болалар ўртасида, & - асоратсиз- ва соғлом болалар гуруҳи ўртасида; ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

4.11 расм. Пневмококкли зотилжам билан касалланган

беморларнинг ёшига ва касалликнинг асоратлари мавжудлигига боғлиқ ҳолда ҳамда соғлом болалар пешобида цистацин С концентрациясини таҳлил натижалари (мкг/мл да)

4.14 жадвал

4.11 расмдаги гуруҳлараро кўрсаткичларнинг ишончилилик жадвали (Бонферрон тузатишлари ҳисобига тафовутлар ишончилиги ва Стьюдент Т-мезони йиғиндиси кўрсатилди)

Клиник гуруҳлар	1 / 1-2 ёшгача	1 / 2-5 ёшгача	1 / 5-7 ёшгача	1-2 / 2-5 ёшгача	1-2 / 5-7 ёшгача	2-5 / 5-7 ёшгача
асоратли+ (n=102)	2,35 Б - 12***	2,65Е- 12***	2,1 Б - 13***	0,504065	2,47 Б - 11***	1,27Б - 10***
асоратсиз- (n=98)	0,210028	0,006315 *	0,014522	1,26 Б - 05***	0,000134**	0,754676
соғлом (n=40)	0,290857	0,034722	0,268386	0,268386	0,034722	0,001982*

Изоҳ: *клиник гуруҳлар орасидаги ёш гуруҳи бўйича фарқнинг ишончилиги - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,01$

Ушбу феномен патогенезини янада аниқроқ таҳлил қилиш учун, келгусида цистацин концентрациясини қон ва пешоб таркибида бир вақтда

ўрганиш зарур. Бу ёш катталашган болаларда пневмококкли зотилжам фонида буйрак найчалари фаолиятининг бузилиши ҳамда ҳимоя ва компенсатор механизмларнинг етишмовчилиги билан боғлиқ бўлиши мумкин. Шунингдек, кичик ёшда гломеруляр ва найчали дисфункциянинг биргаликда ривожланиши эҳтимоли ҳам ўрганилиши керак.

Бундан ташқари, буйрак шикастланишининг яна бир муҳим биомаркери – ўртача молекуляр пептидлар (ЎМП) ҳисобланади, улар буйрак найчалари эпителий ҳужайралари метаболизм жараёнларининг бузилиши билан боғлиқ. ЎМП 300-5000 Да молекуляр массали оқсил парчаланиш маҳсулотларидан иборат бўлиб, улар протеолиз жараёнида вужудга келади. Бундай пептидлар ўзининг бошланғич тузилишини йўқотиб, эндоген токсинлар ва эркин радикаллар хусусиятига эга бўлади.

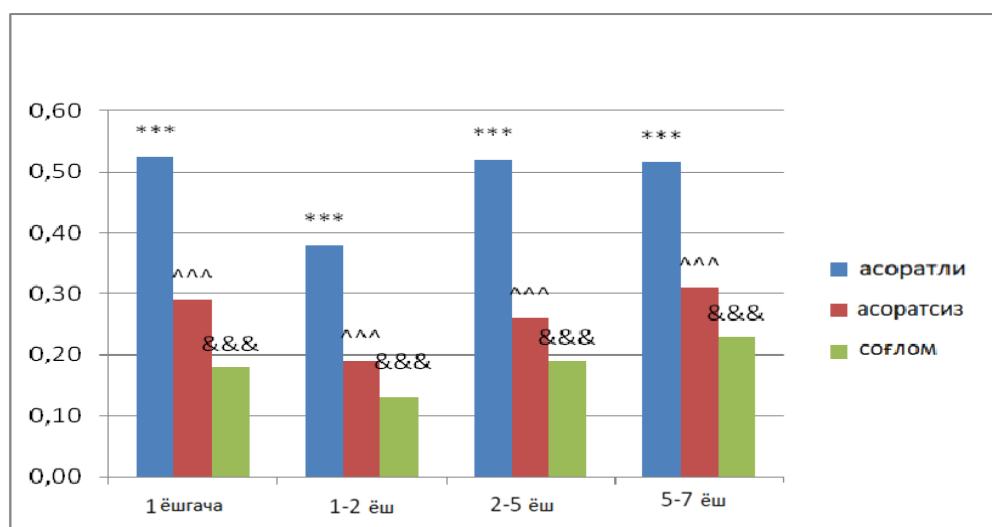
Нормал шароитда 95% ЎМП буйрак тугунларида филтрланади ва кейин найчалар эпителий ҳужайралари томонидан аминоқислотали қолдиқлар даражасигача парчаланиб, қон оқимида қайта сўрилади. Бизнинг тадқиқотимизда барча ёш гуруҳларида, айниқса, асоратли пневмококкли зотилжам фонларида ЎМП 254 ва 280 концентрациялари ишончли даражада юқори эканлиги аниқланди. Бу кўрсаткичлар 1 ёшгача бўлган соғлом болалар ва касалликнинг асоратсиз кечиши кузатилган болаларда ҳам фарқ қилган (ЎМП 280 учун $p < 0,05$), шунингдек, барча ёш гуруҳларида асоратли ва асоратсиз пневмония билан оғриган беморлар ҳамда соғлом болалар ўртасидаги тафовутлар $p < 0,001$ даражасида ишончли бўлди (4.12, 4.13 расмлар).

Ёшга қараб ўзгариш динамикаси шуни кўрсатдики, соғлом болалар ва пневмонияга чалинган беморлар орасида энг юқори ЎМП концентрацияси 1 ёшгача ва 5-7 ёшли болаларда кузатилди. Бу ҳолат бизга шуни кўрсатадики, 1 ёшгача бўлган болалар буйраклари токсик таъсирларга нисбатан сезувчанроқ бўлиб, уларнинг шикастланиш механизми яллиғланиш реакцияси ва коагуляция каскадининг фаоллашиши натижасида гемореологиянинг бузилиши билан боғлиқдир.

1 ёшдан катта болаларда ҳимоя ва антиоксидант механизмлар яхшиланиши туфайли найчаларнинг шикастланиш даражаси камайгани кузатилган. Бироқ, 4-7 ёшли болаларда ҳужайравий ва гуморал иммунитет ҳаддан ташқари фаоллашиб, супрессор ҳолатдан хелпер ҳолатига ўтиши, гиперэргик ва аутоиммун реакцияларга мойиллик ошган. Бу эса найча эпителийсига тўғридан-тўғри иммунологик зарар етказилишига сабаб бўлиши мумкин.

Шунингдек, буйрак шикастланиши билан боғлиқ яна бир муҳим маркер бу найчалар эпителий ҳужайраларидан ажралиб чиқадиган ферментлар, жумладан, аланин- ва аспартат-аминотрансфераза, глутатионтрансфераза (α – проксимал найчалардан, π – дистал найчалардан) ҳисобланади.

Бу кўрсаткичлар бўйича ЎМП учун берилган ёш динамикаси (4.12, 4.13 расмлар) такрорланиб, 1 ёшгача ва 5-7 ёшли болаларда барча ёш даврларидаги гуруҳлараро қонуниятлар сақланган (асоратли пневмония билан оғриган болаларда максимал концентрация, соғлом болаларда минимал даража). Кичик ёшли болаларда яллиғланиш генерализациясига мослашувчанлик юқори бўлган бўлса, 4-7 ёшли болаларда ҳимоя механизмларининг етарлича шаклланмаганлиги ва гиперэргик реакциялар кучайиши натижасида иммунитет тизими заиф бўлган.



Изоҳ: клиник гуруҳлар ўртасидаги фарқнинг ишончилиги: * - асоратли + асоратсиз - гуруҳлар ўртасида, ^ - асоратли + ва соғлом болалар ўртасида, & - асоратсиз- ва соғлом болалар гуруҳи ўртасида; ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

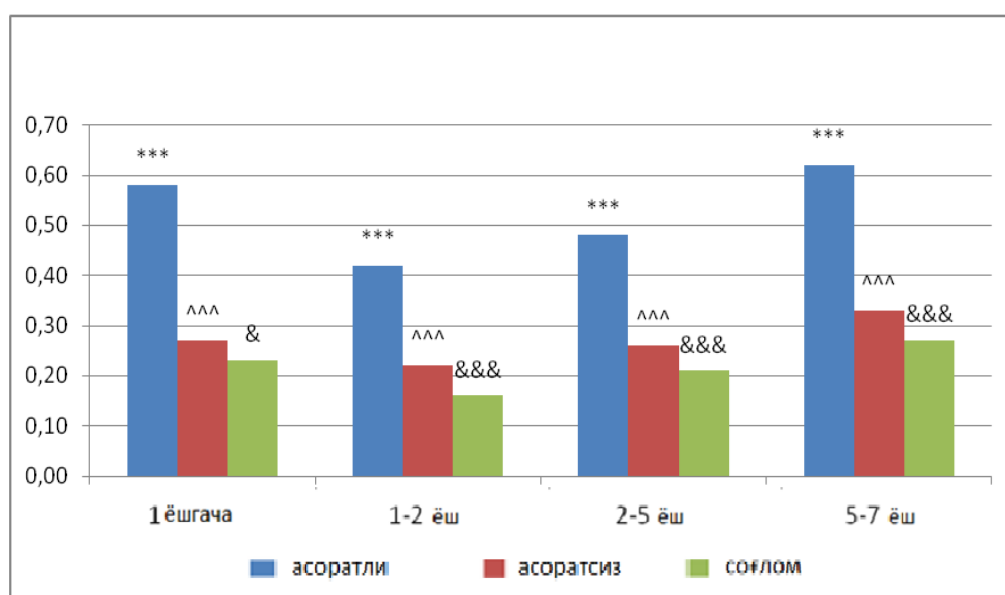
4.12 расм. Пневмококкли зотилжам касалланган беморларнинг ёшига ва касалликнинг асоратлари мавжудлигига боғлиқ ҳолда ҳамда соғлом болалар пешобида ўртача молекуляр пептидлар 254 концентрациясини таҳлил натижалари (шартли бирликда)

4.15 жадвал

4.12 расмдаги гуруҳлараро кўрсаткичларнинг ишончилиги жадвали, (Стьюдент Т – мезони йиғиндиси ва Бонферрон тузатмалари ҳисоби билан тафовутлар ишончилиги кўрсатилди)

Клиник гуруҳлар	1/1-2 ёшгача	1/2-5 ёшгача	1/5-7 ёшгача	1-2/2-5 ёшгача	1-2/5-7 ёшгача	2-5/5-7 ёшгача
асоратли+ (n=102)	1Б-06***	0,863603	0,762102	5,66Б-09***	1,31 Б-05***	0,871375
асоратсиз- (n=98)	1,78Б -07***	0,030427	0,223785	1,09Б-07***	7,61 Б-08***	0,00343*
соғлом (n=40)	2,64Б -05***	0,325275	0,000631**	4,99Б -07***	2 Б-08***	0,002428*

Изоҳ: *клиник гуруҳлар орасидаги ёш гуруҳи бўйича ишончли фарқ- $p < 0,05$, **– $p < 0,01$; ***– $p < 0,01$



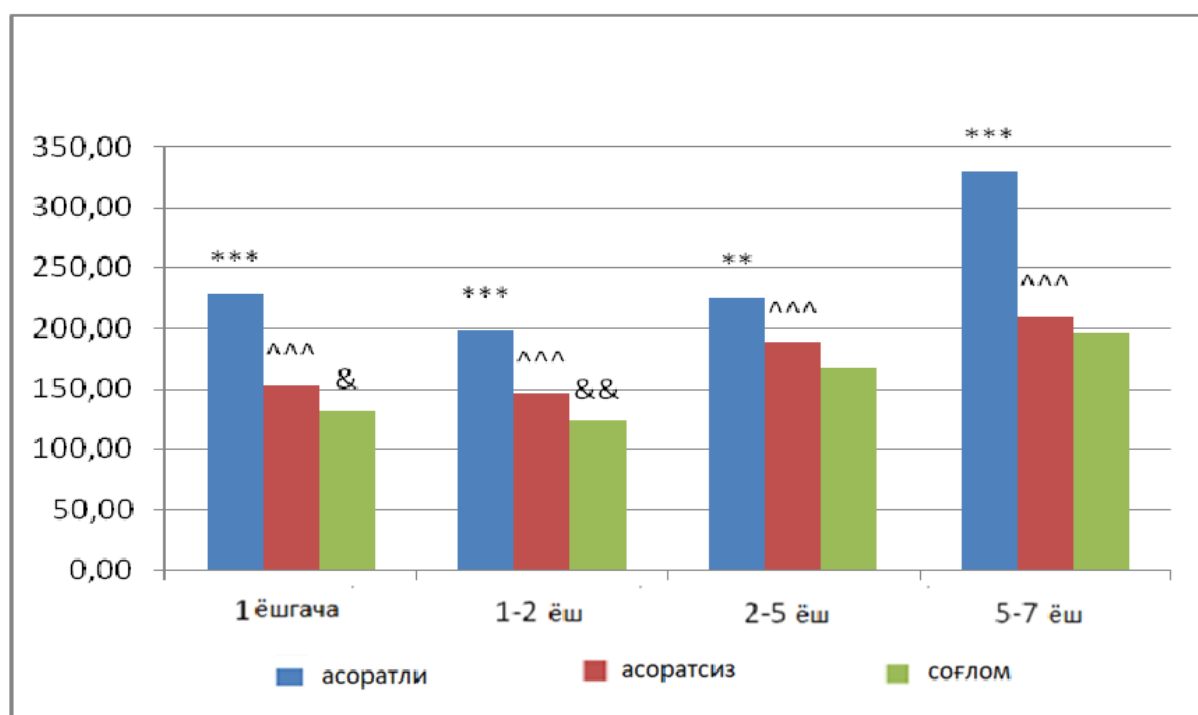
Изоҳ: клиник гуруҳлар ўртасида фарқнинг ишончилиги: * - асоратли + асоратсиз - гуруҳлар ўртасида, ^ - асоратли + ва соғлом болалар ўртасида, & - асоратсиз - ва соғлом болалар гуруҳи ўртасида; ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

4.13 расм. Пневмококкли зотилжам билан касалланган беморларнинг ёшига ва касалликнинг асоратлари мавжудлигига боғлиқ ҳолда ҳамда соғлом болалар пешобида ўртача молекуляр пептидлар 280 нинг концентрациясини таҳлил натижалари (шартли бирликда)

**4.13 расмдаги гуруҳлараро кўрсаткичлар ишончилиги жадвали,
(Стьюдент Т-мезони йиғиндиси ва Бонферрон тузатмалари ҳисоби билан
тафовутлар ишончилиги кўрсатилди)**

Клиник гуруҳ	1/1-2 ёшгача	1/2-5 ёшгача	1/5-7 ёшгача	1-2/2-5 ёшгача	1-2/5-7 ёшгача	2-5/5-7 ёшгача
асоратли+ (n=102)	1,11Б-07***	0,000117***	0,164022	0,00275*	8,69Б-08***	2,12Б-05***
асоратсиз- (n=98)	0,00102**	0,461296	0,000585**	0,002948*	1,05Б-08***	3,31Б-05***
соғлом (n=40)	6,45Б-06***	0,08982	0,004407*	3,61Б-05***	4,62Б-09***	2,13Б-05***

Изоҳ: *клиник гуруҳлар ўртасидаги ёш гуруҳи бўйича фарқнинг ишончилиги - $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,01$



Изоҳ: клиник гуруҳлар ўртасидаги фарқнинг ишончилиги: * - асоратли + асоратсиз - гуруҳлар ўртасида, ^ - асоратли + ва соғлом болалар ўртасида, & - асоратсиз - ва соғлом болалар гуруҳи ўртасида; ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

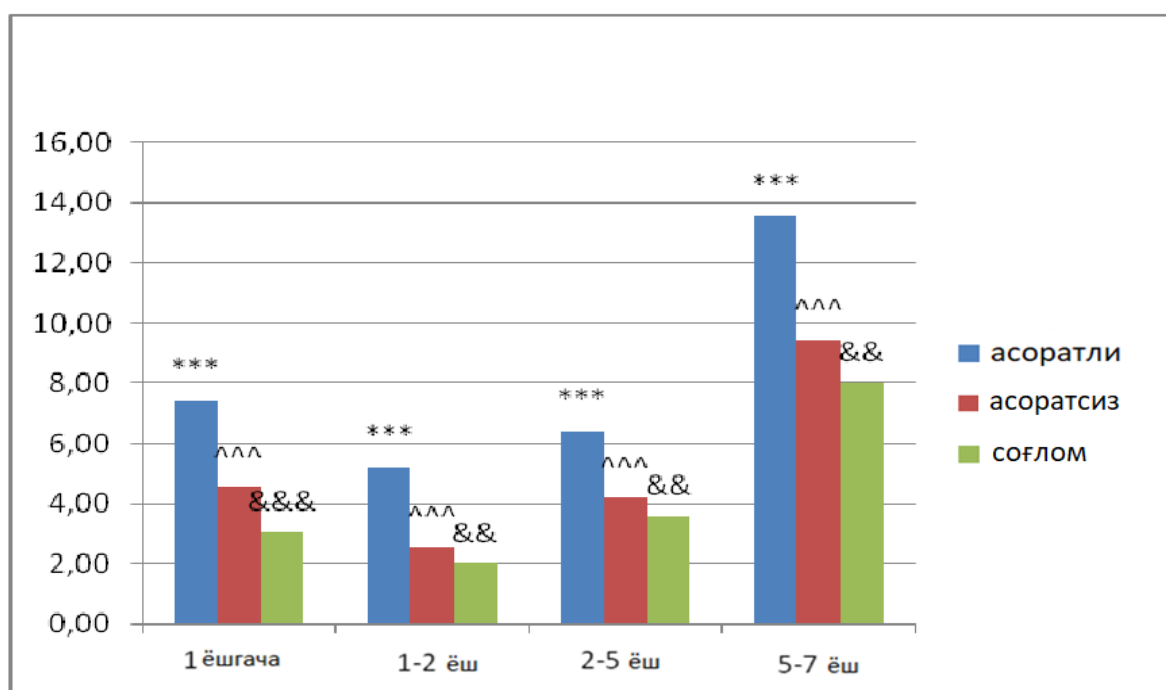
**4.14 расм. Пневмококкли зотилжам билан касалланган
беморларнинг ёшига ва касалликнинг асоратлари мавжудлигига боғлиқ
холда ҳамда соғлом болалар пешобида альфа-глутатион-S-
аминотрансфераза концентрациясининг таҳлили натижалари (нг/мл да)**

4.17 жадвал

4.14 расмдаги гуруҳлараро кўрсаткичларнинг ишончилиги жадвали, (СтьюденТ - мезони йиғиндиси ва Бонферрон тузатмалари ҳисоби билан тафовутлар ишончилиги кўрсатилди)

Клиник гурӯхлар	1/1-2 ёшгача	1/2-5 ёшгача	1/5-7 ёшгача	1-2/2-5 ёшгача	1-2/5-7 ёшгача	2-5/5-7 ёшгача
асоратли+ (n=102)	0,003573*	0,841604	2,51Б-06***	0,003768*	4,76 Б-08***	1,39Б-06***
асоратсиз- (n=98)	0,295135	0,000344**	3,14Б-06***	1,15 Б-05***	1,65 Б-07***	0,037102
соғлом (n=40)	0,263321	4,11 Б-05***	8,43Б-08***	3,4 Б-06***	1,36 Б-08***	0,001379**

Изоҳ: * клиник гуруҳлар орасидаги ёш гуруҳи бўйича фарқнинг ишончлилиги - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,01$



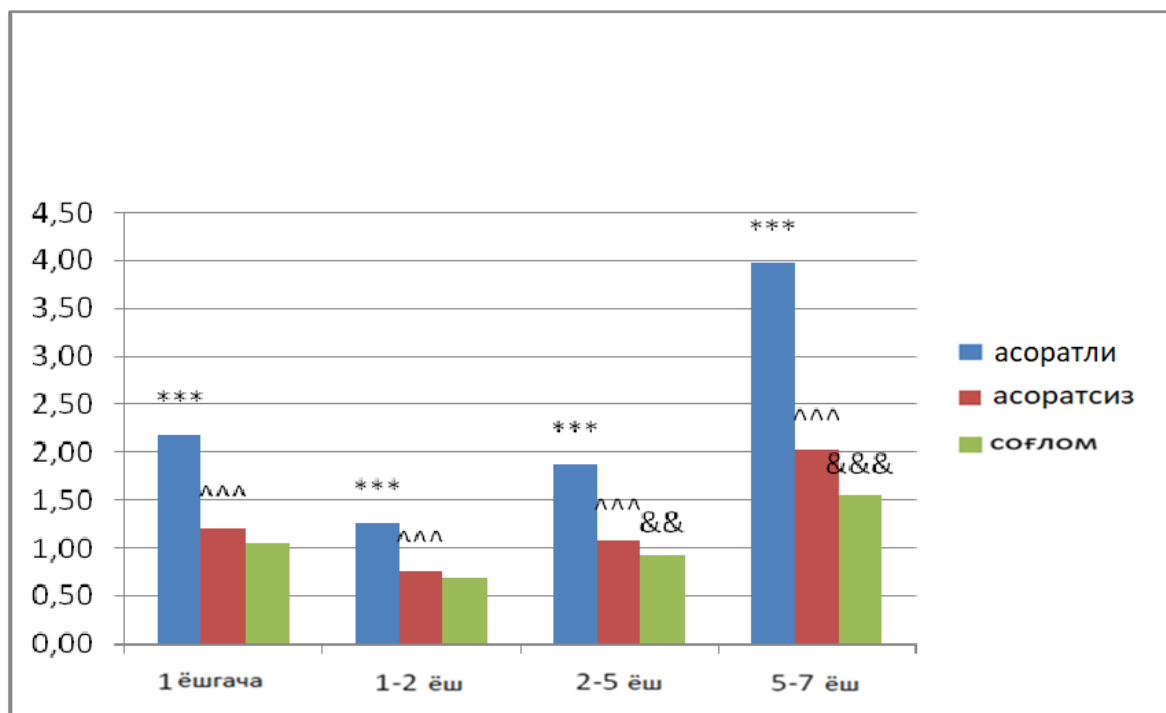
Изоҳ: клиник гуруҳлар ўртасидаги фарқнинг ишончлилиги: * - асоратли + ва асоратсиз - гуруҳлар орасида; ^ - асоратли + ва соғлом болалар орасидаги фарқ, & - асоратли - ва соғлом болалар орасида фарқ; ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

4.15 расм. Соғлом болалар ва пневмококкли зотилжам билан касалланган беморларнинг ёши ва касалликнинг асоратларига боғлиқ ҳолда пешобда пи-глутатион-S-аминотрансфераза концентрацияси таҳлил натижалари (мкг/мл да)

**4.15 расмдаги гуруҳлараро кўрсаткичларнинг ишончлилиги
жадвали, (Стьюдент Т-мезони йиғиндиси ва Бонферрон тузатмалари
ҳисоби билан тафовутлар ишончлилиги кўрсатилди)**

Клиник гуруҳлар	1/1-2 ёшгача	1/2-5 ёшгача	1/5-7 ёшгача	1-2/2-5 ёшгача	1-2/5-7 ёшгача	2-5/5-7
асоратли + (n=102)	1,65Б- 06***	0,014492	7,76 Б- 12***	0,000724**	6,65 Б- 14***	6,33Б- 15***
асоратли- (n=98)	3,86Б- 09***	0,118237	1,97 Б- 10***	9,47Е- 12***	2,67 Б- 12***	2,47Б- 11***
соғлом (n=40)	3,29Б- 07***	0,002491 *	3,07 Б- 13***	5,92Е- 09***	1,22 Б- 14***	4,09Б- 12***

Изоҳ: * ёш градациясида клиник гуруҳлар ўртасидаги фарқнинг ишончлилиги - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.



Изоҳ: клиник гуруҳлар ўртасидаги фарқнинг ишончлилиги: * - асоратли + ва асоратсиз - гуруҳлар орасида; ^ - асоратли + ва соғлом болалар орасидаги фарқ, & - асоратли - ва соғлом болалар орасида фарқ; ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

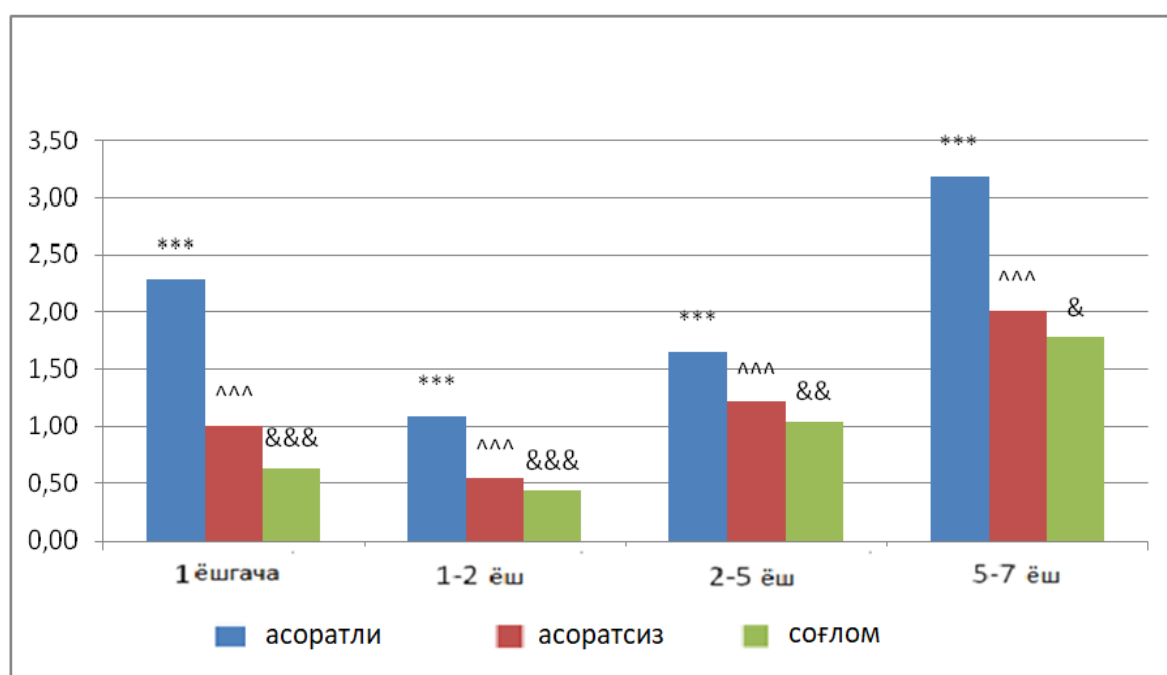
**4.16 расм. Соғлом болалар ва пневмоккли пневмония билан
касаланган беморларнинг ёши ва касаликнинг асоратларига боғлиқ
ҳолда пешоб таркибидаги аланин аминотрансфераза концентрациясини
таҳлили натижалари (Б/л да)**

4.19 жадвал

4.16 расмдаги гуруҳлараро кўрсаткичларнинг ишончлилиқ жадвали (Т-Стъудент мезони ва Бонферрон қайта кўриб чиқиш орқали ишончлилиқ фарқи)

Клиник гуруҳла р	1/1-2 ёшгача	1/2-5 ёшгача	1/5-7 ёшгача	1-2/2-5 ёшгача	1-2/5-7 ёшгача	2-5/5-7 ёшгача
асорат+ (n=102)	1,19Б- 07***	0,005816 *	2,6 Б-11***	2,32Б- 12***	6,54 Б- 14***	1,4Б-12***
асорат- (n=98)	2,02Б- 05***	0,069901	2,23 Б- 08***	1,42Б- 10***	1,16 Б- 11***	2,73 Б- 10***
соғлом (n=40)	2,32Б - 08***	0,015229	1,45 Б- 07***	7,48Б- 06***	8,47 Б- 12***	6,12Б- 09***

Изоҳ: *клиник гуруҳлар орасидаги ёш гуруҳи бўйича фарқнинг ишончлилиги - $p < 0,05$, *** - $p < 0,001$.



Изоҳ: клиник гуруҳлар ўртасидаги фарқнинг ишончлилиги: * - асоратли + ва асоратсиз - гуруҳлар орасида; ^ - асоратли + ва соғлом болалар орасидаги фарқ, & - асоратли - ва соғлом болалар орасида фарқ; * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

4.17 расм. Соғлом болалар ва пневмоккли пневмония билан касаланган беморларнинг ёши ва касалликнинг асоратларига боғлиқ ҳолда пешоб таркибидаги аспартат аминотрансферазанинг концентрацияси (Б/л да)

**4.17 расмдаги гуруҳлараро кўрсаткичларнинг ишончлилиқ жадвали
(Т-Стюдент мезони ва Бонферрон қайта кўриб чиқиш орқали
ишончлилиқ фарқи)**

Клиник гуруҳ	1/1-2 ёшгача	1/2-5 ёшгача	1/5-7 ёшгача	1-2/2-5 ёшгача	1-2/5-7 ёшгача	2-5/5-7 ёшгача
асорат+ (n=102)	8,95 Б-11***	1,7 Б-07***	1,11Б-06***	9,25 Б-13***	1,33 Б-11***	3,32Б-10***
асорат- (n=98)	8,37 Б-08***	0,00053**	3,86 Б-10***	3,24 Б-18***	2,59 Б-11***	2,81Б-09***
соғлом (n=40)	2,23 Б-06***	4,19 Б-09***	1,67 Б-13***	2,02 Б-12***	6,39 Б-15***	8,06Б-10***

Изоҳ: ** клиник гуруҳлар ичида ёш категорияси бўйича фарқи - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

**4.17 расмдаги гуруҳлараро кўрсаткичлар ишончилиги жадвалида
келтирилган маълумотлар, Стюдент Т-мезони йиғиндиси ва Бонферрон
тузатмалари ҳисобга олинган ҳолда, тафовутлар ишончилиги билан
тасдиқланган**

Шу тариқа, ушбу тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, пневмококкли зотилжам билан касалланган болаларда эндотоксикоз синдроми буйракда акс этган ҳолатда ҳам, касаллик асоратларсиз кечган тақдирда ҳам тубуляр шикастланиш маркерлари ишончли даражада ошган. Бундан ташқари, касаллик асоратли кечганда, пешобда буйрак найчалари патологияси маркерлари янада юқори концентрацияда эканлиги аниқланди.

Ёш бўйича таҳлил шуни кўрсатдики, 1 ёшгача бўлган болалар буйрак тузилмалари пневмококкли зотилжам таъсирига нисбатан юқори сезувчанликка эга. Шу билан бирга, 5-7 ёшли болаларда шикастланиш даражаси янада кучайган бўлиб, бу супрессор механизмларнинг етишмовчилиги ва гиперэргик реакцияларнинг кучайиши билан боғлиқ. Бу ҳолат, эҳтимол, иммунитет тизимининг ёшга қараб шаклланиш хусусиятлари билан изоҳланади.

Агар цистацин ва ЎМП (ўртача молекуляр пептидлар) концентрациясининг ошиши буйрак найчалари эпителий ҳужайраларининг метаболик фаолияти бузилиши ва аминокислоталар реабсорбциясининг

пасайиши билан боғлиқ бўлса, липокалин концентрациясининг ошиши ҳужайралар даражасидаги шикастланишга жавоб реакцияси сифатида кўрилиши мумкин. Шунингдек, глутатионтрансфераза ва трансаминаза изоформалари концентрациясининг кўпайиши, найчалар эпителийси ҳужайраларида тузилишли шикастланиш жараёнларини акс эттириши мумкин.

ХОТИМА

Ўткир пневмония педиатрия соҳасидаги энг долзарб муаммолардан бири бўлиб қолмоқда. Ушбу касалликнинг юқори даражада тарқалганлиги (0-7 ёшли 1000 болага 10-20 ҳолат) ва болалар ўртасидаги юқори ўлим кўрсаткичи (барча болалар ўлимининг 17,5%) унинг долзарблигини янада оширади [4; 21-26 б., 13; 42 б., 35; 62 б.]. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) 2013 йилдан бошлаб, пневмониянинг юқори ижтимоий аҳамиятини ҳисобга олиб, «Пневмония ва диареяга қарши кураш бўйича ҳаракатларнинг долзарб режаси»ни қабул қилган. Ушбу режа касалликнинг юқори хавфли омиллари, қайта такрорланиш эҳтимоли ва асоратланган кечиши билан боғлиқ муҳим маълумотларни ўз ичига олади. Болалар ёши (айниқса, 5 ёшгача) ва болалар муассасаларига қатнов касалликнинг ривожланиш хавфини оширувчи асосий омиллар сифатида белгиланган [83; 1607-1611 б., 88; 21-27 б.].

Мазкур тадқиқот пневмония патогенезининг ўзига хос хусусиятларини, ташхис қўйишдаги илғор методларни, самарали профилактика ва даволаш усуллари ишлаб чиқиш мақсадида амалга оширилди. Айтиқса, Ўзбекистон Республикаси ҳудудида мактабгача таълим ёшидаги болалар (0-7 ёш) ўртасида кенг тарқалган пневмониянинг этиологик, клиник хусусиятларини ўрганиш ва асоратлар ривожланиш хавфини баҳолаш тадқиқотнинг асосий вазифаларидан бири бўлди.

Тадқиқот доирасида «Касалхонадан ташқари ўткир пневмония» ташхиси қўйилган 265 нафар мактабгача ёшдаги болалар таҳлил қилинди. Шунингдек, 40 нафар соғлом болалар назорат гуруҳи сифатида жалб этилди. Барча бемор болаларда пневмониянинг оғир кечиши ва патология шакллари баҳолаш мақсадида умумий клиник текширувлар ўтказилди. Бунда умумий қон таҳлили, пешоб таҳлили, жигар ва буйрак фаолиятини баҳоловчи биокимёвий таҳлиллар, кўкрак қафаси рентгенологик текширувлари ва бактериологик диагностика ишлари амалга оширилди. Пневмониянинг этиологик омиллари аниқлаш учун намуналардан озуқа муҳитига экилган микробиологик

текширувлар ўтказилиб, антибактериал препаратларга сезгирлик даражаси баҳоланди.

Аниқланишича, 0-7 ёшли болаларда кузатилган 265 та ҳолатнинг 200 тасида (75,47%) касалликнинг асосий этиологик омили сифатида *Streptococcus pneumonia* моноинфекцияси аниқланган. Ушбу натижалар бошқа илмий манбалардаги маълумотлар билан мувофиқ келиб, болаларда касалхонадан ташқари ўткир пневмониянинг энг кўп учрайдиган сабаби пневмококк эканлигини тасдиқлади [11; 43-50 б.].

Ёш гуруҳлари бўйича таҳлил қилинганда, энг кўп касаллик 1-2 ёшли болалар орасида қайд этилди (51% ҳолатда). Бу ҳолат онадан ўтган пассив иммунитетнинг йўқолиши, болаларнинг кўпроқ ижтимоий муҳитга кириши ва болалар муассасаларига қатнаши билан боғлиқ бўлиши мумкин. 1999 йили O.S.Levine ва ҳаммуаллифлари томонидан олиб борилган тадқиқотда пневмония хавфи 12-23 ойлик уюшган болаларда 2,3 марта юқори экани тасдиқланган. Шу боис, ЖССТ ва ЮНИСЕФ ўзининг «Долзарб режаси»да болаларни пневмониядан ҳимоя қилиш мақсадида қўлларни ювиш ва бино ичида ҳавонинг ифлосланишини камайтиришни тавсия қилган.

Тадқиқот натижалари пневмококкли зотилжамнинг асосий клиник кўринишларини аниқлаш имконини берди. Беморларнинг 84% да иситма, 53% да умумий ҳолатнинг оғирлашуви, 97% да йўтал ва 44,5% да кўкрак қафасида оғриқ кузатилди. Аксарият ҳолатларда (82,5%) крепитация, нам майда пуфакча товушли хириллаш ва перкутор товуш ўзгариши каби белгилари қайд этилди. Шунингдек, йирик (бўлакли) шакллар 48% ва пастки бўлақда жойлашиш 56% ҳолатларда учради.

Пневмококкли зотилжамнинг бошқа турдаги пневмонияларга қараганда асоратланган кечиши кўпроқ кузатилди (70,77% ҳолатда, $p < 0,01$). Касалликнинг асоратли кечиши кўпинча оғир преморбид фон билан боғлиқ бўлиб, асоратлар ривожланиш хавфини оширувчи асосий омиллардан бири сифатида баҳоланган.

Шунингдек, тадқиқот доирасида пневмококк инфекциясини тезкор ташхислаш мақсадида BinaхNOW – Streptococcus pneumonia Test тест тизими синовдан ўтказилди. Ушбу тест юқори сезгирлик (76%) ва ўзига хослик (84%) даражаларига эга эканлиги аниқланди. Тест натижалари шуни кўрсатдики, бу метод Ўзбекистон шароитида пневмококк инфекциясини экспресс-диагностика қилиш учун кенг қўламда қўлланиши мумкин.

Хулоса қилиб айтганда, ушбу тадқиқот мактабгача ёшдаги болаларда пневмококкли зотилжамнинг тарқалиши, клиник хусусиятлари ва асоратланиш эҳтимолини баҳолашда муҳим аҳамият касб этади. Олинган натижалар асосида пневмонияни барвақт аниқлаш, самарали даволаш ва профилактика чораларини такомиллаштиришга оид тавсиялар ишлаб чиқилди.

Касаллик этиологиясини аниқлаш адекват этиологик йўналтирилган терапияни ўз вақтида бошлашга имкон беради. Мазкур тадқиқот йўналишларидан бири пневмококк келтириб чиқарган ишончли (экспресс диагностика бўйича) пневмонияга эмпирик антибиотикотерапияни эрта бошлаш учун тавсиялар ишлаб чиқиш мақсадида Ўзбекистон Республикаси ҳудудида тарқалган пневмококк штаммлари антибактериал препаратларга сезгирлигини аниқлаш бўлди. ЖССТ маълумотларига кўра, типик пневмококкли зотилжамда болаларга бета-лактамаза антибиотиклардан фойдаланиш тавсия қилинади.

Тадқиқотимизда амоксициллин, цефтриаксон, азитромицин, хлорамфеникол, эритромицин ва ципрофлоксацин (90% дан ортиқроқ штаммлар сезгир), бир неча марта камроқ – пенициллин (81%), ко-тримоксазол (61,5%) ва тетрациклинга (75%) юқори сезгирликни, ампициллин ва гентамицинга чидамлилик аниқланди. Бироқ, беморлар тоифасининг ёшини ҳисобга олиб, пневмококкли зотилжамни даволаш учун тавсия қилинган антибиотиклар – амоксициллин (99% штамм сезувчанлик, резистентлик – 0) ҳисобланади, иккинчи қатор дори воситалари сифатида цефтриаксон, азитромицин ва эритромицинларни тавсия қилиш мумкин.

Пневмококкли зотилжам кузатилган беморларда асоратлар ривожланиш патогенезини ўрганиш учун иммунитетнинг ҳужайравий ва гуморал ҳолати, шунингдек, ҳимоянинг ўзига хос бўлмаган омиллари ўрганилди. Микробларга қарши ҳимоянинг эффе́ктор механизмлари ўзига хос иммунитетнинг Т- ва В-лимфоцитлари компонентлари, шунингдек, комплемент, пропердин, эндоген антимикроб пептидлар тизими сингари ўзига хос бўлмаган механизмлар ҳисобланади.

Бактериал агент организмга тушишида бактериал деворларини липополисахарид антигенларига боғлаб, микробларга қарши пептидлар ишлаб чиқишини қўзғайди – бу бета-глобулинлар гуруҳи концентрацияси соғлом кишилар қонида етарлича кам бўлади, аммо яллиғланиш реакцияси ёки антиген агрессия жараёнларида, жумладан, эндоген жараёнда (масалан, шишларда) кўтарилади. Микробга қарши пептидлар ўзларининг молекуласи бактерияларга липополисахаридини бириктиради ва лейкоцитлар рецепторлари билан боғланади, фагоцитоз жараёнини (нейтрофиллар ва мононуклеар макрофаглар), яллиғланишни (комплемент тизими фаоллашуви) ва ўзига хос иммун жавобни (лимфоцитлар) фаоллаштиради.

Ҳужайравий микробга қарши ҳимоя лейкоцитлар билан боғлиқ. Бактериал инфекцияда ўзига хос иммунитетга жавоб берувчи фагоцитоз ва лимфоцитларга масъул микробларга қарши ҳимоя носпециффик компоненти сингари полиморф ядроли лейкоцитлар ишлаб чиқаришини қўзғайди. Периферик қонда лейкоцитар формулани гранулоцитар қаторга силжиши интоксикациядан хабар беради. Ҳужайра ҳимоя омиллари ҳолатини баҳолаш мақсадида лейкоцитар қатордаги бўғинлар нисбатини тавсифловчи турли лейкоцитар индекслар тақдим қилинган.

Ёш хусусиятларига боғлиқ ҳолда болалар ҳаётининг дастлабки йилларида гранулоцитлар устунлигида нисбий лейкоцитлар аниқланади. Лимфоцит ва макрофаглар кам, фагоцитоз гранулоцитлар томонидан амалга оширилади, бироқ, лизис фермент тизимининг етилмаганлиги сабабли, фагоцитоз кўпинча тугалланмайди. Табиий киллерлар фаоллиги ортган.

Комплемент ва пропердин тизими фаоллиги пасайган. Шундай қилиб, етилмаган тугалланмаган фагоцитоз билан тавсифланувчи носпецифик ҳужайравий иммун жавоб устунлик қилади.

Аста-секин гранулоцитлар ва лейкоцитлар миқдори умуман пасаяди, лимфоцитлар миқдори эса ортади. Дастлаб В-лимфоцитлар етилади. Ҳужайраларда ядро ферментларининг юқори фаоллиги кузатилади, спонтан трансформация даражаси ортади, бироқ, антитанача ҳосил қилувчи фаолият пасаяди.

Тадқиқотимизда мактабгача бўлган даврдаги пневмококкли зотилжам кузатилган бемор болаларда лейкоцитларнинг ҳар хил турлари нисбати индексини аниқладик. Аниқланишича, лейкоцитоз билан бир қаторда пневмония фонида лимфоцитлар ва моноцитларга таққосланганда гранулоцитлар, нейтрофиллар ва эозинофиллар миқдори ортади. Бундай гематологик кўриниш ўзига хос иммунитетнинг етишмовчилиги (янада мукамал ва филогенетик жиҳатдан аниқлаштирилган) ва бактериал агент келтириб чиқарган интоксикациянинг юқори даражасидан дарак беради.

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатадики, иммуноглобулин концентрациясининг пасайиши болаларда иммун тизимининг заифлашини ташхис қилишда муҳим кўрсаткич бўлиши мумкин. Хусусан, D туридаги иммуноглобулин даражасининг пасайиши маҳаллий иммун жавоб шаклланишининг бузилишини англатади. Бу ҳолат, ўз навбатида, гуморал иммунитет етишмовчилиги туфайли инфекцияга нисбатан заифликни оширади ва касалликнинг асоратли кечиш хавфини кўпайтиради [126; 933-939 б., 141; 1913-1917 б.].

Пневмококкли зотилжам ташхисланган болаларда лейкоцитар индекслар ва С3 иммуноглобулин концентрациясининг ўзгариши соғлом шахслардаги кўрсаткичлар билан таққосланди. С3 иммуноглобулин концентрациясининг пасайиши, айниқса, оғир кечувчи пневмония ҳолатларида яққол намоён бўлиб, бу ҳолат комплемент тизими фаолиятининг бузилиши ва умумий иммун жавоб самарадорлигининг пасайиши билан боғлиқ эканлиги

аниқланди [94; 528-532 б., 99;1-126 б.]. Тадқиқот шуни кўрсатдики, иммун тизими етишмовчилигига эга болаларда пневмония оғир кечиш эҳтимоли 1,5 баробар юқори. Клиник таҳлиллар шунга далил бўладики, касалликнинг оғир кечиш ҳолатларида яллиғланишнинг ўткир фазаси оксиллари ва нейтрофилларнинг сезиларли ошиши кузатилган.

Бундан ташқари, иммун тизими етишмовчилиги фонида нейтрофил лейкоцитлар ва микробларга қарши пептидларнинг кўпайиши кузатилди. Бу организмнинг микробли инвазияга нисбатан жавоб реакцияси кучайганидан далолат беради. Пропердин, неоптерин, дефензин ва кателицидин каби пептидлар даражасининг юқори бўлиши гранулоцитар иммунитетнинг гиперфаоллашганини кўрсатади ва бу ҳолат баъзан гиперэргик реакцияларни келтириб чиқариши мумкин [135; 1448-1460 б., 142; 813-818 б.].

Тадқиқот натижалари пневмония фонида буйракни ўткир шикастланиши хавфи юқори эканлигини тасдиқлади. Буйрак найчалари шикастланиши маркерлари – липокалин, цистацин, α -глутатион трансфераза, π -глутатион трансфераза, АЛТ ва АСТ даражалари сезиларли ошганлиги қайд этилди. Бу эса эндотоксикоз ва ҳужайра структураларининг зарарланиши оқибатида буйрак фаолиятининг бузилиши билан боғлиқ [128; 437-443 б.].

Пневмония билан боғлиқ иммун тизими ва буйрак фаолиятини янада чуқурроқ ўрганиш патогенез механизмларини яхшироқ тушунишга ёрдам беради. Айниқса, иммун жавобни тартибга солувчи механизмларни таҳлил қилиш, гуморал ва ҳужайравий иммун тизими ўртасидаги ўзаро боғлиқликни ўрганиш касалликнинг узоқ муддатли асоратларини олдини олишда муҳим аҳамиятга эга. Шу билан бирга, буйрак шикастланишига таъсир этувчи биомаркерлар ва эндоген токсинлар концентрациясини баҳолаш тадқиқот йўналишларидан бири бўлиши керак.

Касаллик жараёнида эндоген токсинлар ва яллиғланишнинг ўткир фазаси оксиллари юқори концентрацияда бўлиши организмда метаболик ўзгаришларга сабаб бўлиши мумкин. Бу ҳолат, айниқса, иммунитет тизими етук бўлмаган ёш болалар учун катта хавф туғдиради. Пневмониянинг оғир

кечишида антиоксидант ҳимоя тизими фаолиятининг пасайиши, гематологик ўзгаришлар ва қон томирларининг эндотелиал дисфункцияси ҳам муҳим аҳамиятга эга. Бу ўзгаришларнинг барчаси касалликнинг узоқ муддатли асоратларини олдини олиш учун эрта ташхис ва адекват терапияни талаб қилади.

Иммуномодулятор терапияни ўрганиш ва унинг пневмококк инфекциясини даволашдаги самарадорлигини баҳолаш долзарб вазифалардан бири бўлиб қолмоқда. Иммуномодуляторлар ёрдамида организмнинг табиий ҳимоя тизими мустаҳкамланиб, юқумли касалликларнинг асоратларсиз кечиш эҳтимоли ошиши мумкин. Шунингдек, пневмония билан боғлиқ бўлган буйрак ва иммун тизимига таъсир этувчи янги даволаш стратегияларини ишлаб чиқиш мақсадида клиник тадқиқотларни кенгайтириш зарур. Мазкур тадқиқот натижалари асосида мавжуд даволаш стандартларини такомиллаштириш ва янги терапевтик ёндашувларни ишлаб чиқиш имконияти мавжуд. Шунингдек, келгусида антибиотикларга чидамли пневмококк штамmlарини мониторинг қилиш ва янги антимикроб препаратларнинг самарадорлигини баҳолаш муҳим аҳамиятга эга. Шу боис, клиник тадқиқотлар чуқурлаштирилиши ва персонализирланган даволаш стратегияларини ишлаб чиқишга эътибор қаратилиши лозим.

Бундан ташқари, бугунги тадқиқотлар пневмококкли зотилжамнинг иммун тизими ва бошқа органларга таъсирини тушунишга катта ҳисса қўшмоқда. Сўнгги тадқиқотлар натижаларига кўра, генетик ва эпигенетик омиллар ҳам пневмококк инфекциясининг оғир кечишига таъсир кўрсатиши мумкин. Айниқса, муайян генотипли болаларда пневмония асоратлари тез-тез учрайди, бу эса индивидуал профилактика ва даволаш йўналишларини ишлаб чиқиш заруриятини кўрсатади. Хусусан, эндотоксикоз ривожланиши, буйраклар ва иммунитет тизими ўртасидаги ўзаро боғлиқликни янада чуқурроқ таҳлил қилиш зарур. Айниқса, эндоген микробларга қарши пептидлар, С-реактив оқсил ва неоптерин даражаларининг ошиши инфекцион жараённинг оғирлик даражаси билан қандай боғлиқ эканлигини

аниқлаш учун келгусидаги тадқиқотлар муҳим. Бу эса пневмония диагностикаси ва даволаш самарадорлигини янада яхшилашга ёрдам беради. Шунингдек, касалликнинг олдини олиш ва самарали профилактика чораларини ишлаб чиқиш мақсадида, пневмококк инфекциясига қарши вакцинация самарадорлигини баҳолаш ва унинг иммун жавобини шакллантиришдаги ўрнини аниқлаш бўйича тадқиқотлар ўтказилиши мақсадга мувофиқдир.

Шу билан бирга, болаларда пневмониянинг оғир кечиши билан боғлиқ ҳолда генетик ва эпигенетик омилларнинг ўрганилиши муҳим аҳамиятга эга. Айрим ҳолларда, иммун тизимининг индивидуал хусусиятлари касалликнинг кечиши ва даволаш натижаларига таъсир кўрсатиши мумкин. Бундан ташқари, антибиотикларга бўлган сезгирликни баҳолаш ва турли пневмококк штаммларининг антибиотиклар таъсирига жавоб реакциясини аниқлаш келгусидаги тадқиқотларнинг устувор йўналишларидан бири ҳисобланади. Бу эса антибактериал терапиянинг самарадорлигини ошириш ва резистентликни камайтиришга ёрдам беради.

ХУЛОСА

1. Касалхонадан ташқари пневмония тарқалиши ва пневмококкнинг улуши. Текширилган 3 ойликдан 7 ёшгача бўлган болалар орасида касалхонадан ташқари пневмония ҳолатларининг 54,8% ида *Streptococcus pneumoniae* аниқланди. Беморларнинг ёшга қараб тақсимланишида энг юқори улуш 1-2 ёшли болаларга тўғри келиб, уларнинг 43% и пневмококкли зотилжам билан касалхонага ётқизилди. Пневмококкли зотилжамга чалинган 200 нафар бемор болаларни эмлаш ҳолати таҳлил қилинганда, 34% бола ПКВ-10 вакцинасини икки марта олган, 11% эса тўлиқ уч марта эмланганлиги аниқланди. Шу билан бирга, 8,5% ҳолатда ота-оналар боланинг эмланганлиги ҳақида аниқ маълумотга эга бўлмаган. Тадқиқот шуни кўрсатдики, 46,5% бола турли сабабларга кўра эмланмаган бўлиб, уларнинг 33,5% и ПКВ-10 эмлаш дастури жорий этилгунга қадар туғилган.

2. Пневмококкли зотилжамнинг клиник кечиши ва асоратлари. Пневмококкли зотилжам ташхиси қўйилган болаларда касалликнинг кечиши 47% ҳолатда ўртача оғирликда, 53% ҳолатда эса оғир шаклда кузатилди. Шунингдек, аниқланишича, *Streptococcus pneumoniae*нинг 50% дан кўпроқ штаммлари макролидлар гуруҳи антибиотикларига чидамли бўлган. Бу ҳолат, айниқса, этиотроп терапияни танлашда эътиборга олиниши лозим. Асоратлар қаторига эксудатив плеврит, бронхоспастик синдром, II-III даражали нафас етишмовчилиги, юрак-қон томир етишмовчилиги ва ўтқир жигар етишмовчилиги киради. Беморларни таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, оғир ва асоратланган шакллар, асосан, пневмококкка қарши вакцина қабул қилмаган ёки эмлаш тўлиқ ўтказилмаган болаларда учради.

3. Иммун жавоб ва эндоген микробларга қарши пептидлар. 7 ёшгача бўлган болаларда пневмококкли зотилжам ривожланиши, эндоген микробларга қарши пептидларнинг концентрацияси билан узвий боғлиқ бўлиб, ёш динамикаси сақланган ҳолда бу кўрсаткичларнинг сезиларли даражада ошиши қайд этилди. Айниқса, пневмония асоратли кечган

беморларда эндоген микробларга қарши пептидлар миқдорининг ёшга боғлиқ бўлмаган ҳолда янада юқори эканлиги аниқланди. Бу ҳолат иммун тизими фаолиятининг жиддий зўриқишини ва касалликнинг оғир кечиш эҳтимолини оширишини тасдиқлайди.

4. Буйрак фаолияти ва пневмококкли зотилжам оқибатлари.

Аниқланишича, пневмония асоратланган ҳолда кечганда яллиғланишнинг ўткир фазаси оқсиллари даражаси сезиларли равишда кўтарилган бўлиб, бу буйрак тубуляр эпителийсидаги функционал ўзгаришлар билан боғлиқ. Шунингдек, касаллик асоратсиз кечганда ҳам пешобда цистацин миқдорининг 80,10% га, ўртача молекуляр пептидлар 254 миқдорининг 26,81% га ва 280 миқдорининг 14,10% га ошгани қайд этилди. Бу буйрак тубуляр эпителийси функциясининг бузилганидан далолат беради ва буйракни ўткир шикастланишининг эрта (клиникагача) маркери сифатида қаралиши мумкин. Шунингдек, липокалин, аминотрансфераз ва глутатион-трансфераза концентрациясининг юқори бўлиши, асосан, пневмония асоратланган ҳолда кечганда кузатилди, бу эса буйрак тубуляр эпителийсининг тузилишли бузилишларини тасдиқлайди.

5. Антибиотикларга сезгирлик таҳлили. *Streptococcus pneumoniae* штаммларининг антибактериал препаратларга бўлган сезгирлиги ўрганилганда, уларнинг 50% дан ортиғи макролидлар гуруҳига мансуб антибиотикларга чидамли эканлиги маълум бўлди. Бу ҳолат, респиратор тракти инфекцияси кузатилган болаларда эмпирик антибактериал терапияни танлашда ҳисобга олиниши зарур. Шунингдек, тадқиқот натижаларига кўра, амоксициллин ва цефалоспоринлар пневмококкли инфекцияларни даволашда юқори самарадорлик кўрсатган, бу эса антибиотик танлашда энг мақбул ёндашув сифатида баҳоланиши мумкин.

Пневмококкли зотилжам мактабгача ёшдаги болалар учун жиддий таҳдид туғдирувчи инфекция ҳисобланади. Айниқса, ёш болаларда иммун тизимининг етук эмаслиги, буйрак ва нафас олиш тизимига таъсири касалликнинг асоратли кечиш эҳтимолини оширади. Тадқиқот натижалари

шунини кўрсатдики, иммун тизимининг заифлиги, пневмококк инфекцияси фонида эндоген микробларга қарши пептидлар ва яллиғланишнинг ўткир фазаси оқсиллари концентрациясининг сезиларли ошиши кузатилган. Бу эса касалликнинг оғир кечиш эҳтимолини оширувчи муҳим биомаркерлар ҳисобланади. Шунингдек, тадқиқот пневмококк инфекциясининг буйракларга салбий таъсир кўрсатишини ва буйракни ўткир шикастланиш хавфини келтириб чиқаришини тасдиқлади. Бундан ташқари, антибиотикларга чидамлилиқ даражасининг ошиб бориши пневмококкли инфекцияларга қарши даволаш тактикаларини қайта кўриб чиқишни талаб этади. Шунинг учун, пневмониянинг олдини олиш, унинг эрта ташҳиси ва самарали даволаш чораларини ишлаб чиқиш долзарб масалалардан бири бўлиб қолмоқда.

АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР

1. Пневмониянинг этиологик ташхисини тез ва аниқ қўйиш мақсадида BinaxNOW – Streptococcus pneumoniae экспресс-тестидан фойдаланиш тавсия этилади, бу усул пешобда пневмококкнинг эрувчан антигенини аниқлаш имконини беради. Ушбу тест юқори сезгирлик ва ўзига хосликка эга бўлиб, клиник амалиётда пневмониянинг бактериал табиатига аниқ ташхис қўйиш ва антибиотикотерапияни мақсадли бошлаш имконини беради. Шунингдек, эмлаш ҳолати бўйича баҳолаш ва пневмококк инфекциясига қарши вакцинациянинг самарадорлигини таҳлил қилиш муҳимдир. ПКВ-10 ва Превенар-13 вакцинаси билан эмланган болаларда касаллик енгил кечиши ва асоратлар эҳтимоли камайиши маълум. Шунинг учун, эмлашни рағбатлантириш ва эмлаш ҳолатини назорат қилиш тиббий текширувларнинг ажралмас қисми бўлиши керак.

2. Касалхонадан ташқари пневмонияни эмпирик антибактериал даволашда антибиотик танлашда макролидлар ва пенициллинлар гуруҳидаги дори воситаларига юқори резистентлик мавжудлигини ҳисобга олиш лозим. Бундай ҳолларда, цефалоспоринлар гуруҳи антибиотиклари заҳира восита сифатида тавсия қилинади.

Шу билан бирга, болаларни ёш гуруҳларига қараб даволаш стратегиясини шакллантириш зарур. Жумладан:

- 1 ёшгача бўлган болалар учун иммун тизими етишмовчилигини ҳисобга олиб, антибиотикларнинг эҳтиёткорлик билан қўлланиши зарур.

- 1-5 ёшли болалар учун касалликнинг вирусли агентлар билан қўшилиш эҳтимоли юқори бўлгани сабабли, бактерияларга қарши терапия иммуномодулятор воситалар билан қўшиб қўлланилиши мумкин.

- 5-7 ёшли болалар учун аниқ серотипларга йўналтирилган эмлаш ва антибиотикларга резистентлик таҳлили асосида даволаш тактикаси ишлаб чиқилиши керак.

3. Пневмококкли зотилжамни оғир ва асоратли кечишини баҳолаш учун бемор болаларнинг пешобида цистацин ва ўртача молекуляр пептидлар концентрациясини аниқлаш ташхисда самарали ва муҳим усул сифатида тавсия этилади.

Шунингдек, болалар ёш гуруҳларига қараб даволаш тактикасини ўзгартириш, айниқса, иммун тизими ҳали тўлиқ шаклланмаган болаларда махсус профилактик чоралар ва иммуномодулятор терапияни қўллаш самарали бўлиши мумкин.

Фойдаланилган адабиётлар рўйхати

Часть I

1. Даминов Т.А., Туйчиев Л.Н., Таджиева Н.У., Отамуратова Н.Х. Эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции в Узбекистане: предварительная оценка и прогноз // Детские инфекции. М., – 2018. – №17 (4). – С.34-37.

2. Даминов Т.А., Туйчиев Л.Н., Таджиева Н.У. Клиническая характеристика инвазивных пневмококковых заболеваний у детей в Узбекистане // Детские инфекции. – М., 2015. – Том 14. – №2. – С. 11-16.

3. Даминов Т.А., Туйчиев Л.Н., Таджиева Н.У. Нозофарингеальное носительство *Streptococcus pneumoniae* у детей. Материалы IV конгресса Евро-азиатского общества по инфекционным болезням. // Журнал инфектологии (приложение). – Санкт-Петербург, 2016. – Том 8, №2. – С. 38.

4. Даминов Т.А., Туйчиев Л.Н., Таджиева Н.У. Эпидемиологический надзор за пневмококковыми менингитами у детей в Узбекистане // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – М., 2014. – №2 (75). – С. 21-26.(9)

5. Иммунопрофилактика инфекционных заболеваний в Республике Узбекистан. СанПиН № 023907. Дополнение №3. (издание официальное)- Ташкент, 2015. – 24 с.

6. Таджиева Н.У. Совершенствование диагностики, лечения и профилактики пневмококковой инфекции у детей: Автор. дисс... на соиск. уч. степ. д.м.н., 2018 г., Ташкент, 62 с.

Часть II

7. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Маянский Н. А., Куличенко Т.В. Роль *Streptococcus pneumoniae* в структуре бактериальных инфекций у детей, госпитализированных в стационары г. Москвы в 2011-2012 гг. // Педиатрическая фармакология. – М., 2013. – №10 (5). – С. 6-12.

8. Баранов А.А., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. Лихорадочные синдромы у детей: Клинические рекомендации для педиатров. – М., 2011. – 209 с.

9. Брико Н.И., Коршунов В.А., Намазова-Баранова Л.С., Лобзин Ю.В., Баранов А.А., Костенко Н.А., Федосеенко М.В., Вишнёва Е.А., Гринчик П.Р. Оценка эффективности вакцинации младенцев 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной в рамках Национального календаря профилактических прививок России // Вопросы современной педиатрии. – М., 2019. – № 18 (3). – С. 203-211.

10. Брико Н.И., Симонова Е.Г., Костинов М.П. Иммунопрофилактика пневмококковых инфекций // Учебно-методическое пособие для врачей. – М., 2013. – 278 с.

11. Гучев И.А., Клочков О.И., Синопальников А.И. Профилактика вспышек внебольничной пневмонии полисахаридной пневмококковой вакциной: анализ перспектив применения в силовых структурах России // Антибиотики и химиотерапия. – М., 2016. – №1-2(61). – С.43-52.

12. Ермоленко В.М., Николаев А.Ю. Острая почечная недостаточность. – М. : ГОЭТАР-Медиа, 2010. – 240 с.

13. Инфекции дыхательных путей. Эпидемиологический надзор за внебольничными пневмониями. Методические указания от 10.01.2013 г. МУ 3.1.2.3047-13. М., 2013. 42 с.

14. Келина Н.Ю., Безручко Н.В., Рубцов Г.К. Биохимические проявления эндотоксикоза: методические аспекты изучения и оценки, прогностическая значимость (аналитический обзор) // Вестник Тюменского государственного университета. – Тюмен, 2012. – № 6. – С. 143-147.

15. Коровкина Е.С. Последствия внебольничных пневмоний и возможности их профилактики // Пульмонология. – М., 2015. – № 1. – С. 101–105.

16. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях. – К.: Морион, 2000. – 319 с.

17. Лесина О.Н., Баранова И.П., Головина Н.В., Свистунова Н.В., Кондратюк Н.Л. Предикторы тяжести внебольничных пневмоний у детей и эффективность вакцинопрофилактики: ретроспективное исследование // Фарматека. – СПб., 2019. – №26(1). – С.: 49-54.

18. Лещенко И.В. Клинико-организационный алгоритм ведения больных с внебольничной пневмонией // Методические рекомендации. – Екатеринбург, 2012. – 70 с.

19. Лобзин Ю.В., Сидоренко С.В., Харит С.М., Беланов С.С., Волкова М.О., Гостев В.В. Серотипы *Streptococcus pneumoniae*, вызывающих ведущие нозологические формы пневмококковых инфекций // Журнал инфектологии. – М., 2013. – № 5 (4). – С. 35-41.

20. Манаков Л.Г., Полянская Е.В. Социально-экономический ущерб от болезней органов дыхания // Бюллетень физиологии патологии дыхания. – М., 2011. – № 42. – С. 70-72.

21. Нагоев Б.С., Габрилович М.И. Значение определения средних молекул в плазме крови при инфекционных заболеваниях вирусной и бактериальной этиологии // Клин. лаб. диаг. – М., 2000. – № 1. – С. 9-11.

22. Намазова-Баранова Л.С., Куличенко Т.В., Малахова А.Е. Пневмококковая пневмония у детей: уроки повседневной практики // Вопросы современной педиатрии. – СПб, 2012. – № 4(11). – С. 65-72.

23. Нестеров С.П., Шиленок И.Г., Козлова Е.М., Шунькина Г.Л., Седышев В.И. Средние молекулы мочи в оценке состояния почек у новорожденных // Клин. лаб. диаг. – М., 2003. – № 10. – С. 12-14.

24. Оруджев А.Г., Гусейнова Э.Э., Халилова И.С., Джавадов. Оценка эндогенной интоксикации и функций тромбоцитов при В-талассемии // Клин. лаб. диаг. – М., 2003. – № 3. – С. 39-41.

25. Пикуза О.И., Андрушко И.А., Закирова А.М. Клиническое значение фермента 5'-нуклеотидазы и процессов пероксидации при острой пневмонии у детей школьного овзраста // Педиатрия. – М., 2003. – № 5. – С. 11-14.

26. Пинегин Б.В. Будихина А.С. Альфа-дефензины – антимикробные пептиды нейтрофилов: свойства и функции // Иммунология. – М., 2008. – №5. – С. 317-320.

27. Приказ «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» № 125н от 21.03.2014. – М., 2014.

28. Притулина Ю.Г. Лабораторные особенности пневмоний различной этиологии // Достижения, перспективы диагностики, лечения и профилактики инфекционной и соматической патологии: Сб. научн. тр. – Воронеж, 2012. – С. 96-98.

29. Притулина Ю.Г., Сахарова Л.А., Монастырский А.А. Эффективность различных вариантов противовирусной терапии гриппа // Достижения, перспективы диагностики, лечения и профилактики инфекционной и соматической патологии: Сб. науч. тр. – Воронеж, 2012. – С. 98-99.

30. Притуло Л.Ф., Шаевский Д.В., Григорьева В.А., Астахов А.А., Мальцев В.Н., Ковалев В.А. Влияние патогенетической иммунокоррекции на состояние антиэндоксинного иммунитета у детей с септическим шоком и тяжелым сепсисом, вызванным грамотрицательной инфекцией // Журнал «Здоровье ребенка». – М., 2009. – № 6(21). – С. 110-114.

31. Протасова И.Н., Перьянова О.В., Ильенкова Н.А. Этиологическая диагностика внебольничной пневмонии у детей // Пульмонология. – М., 2014. – №5. – С. 78-82.

32. Пыrkова С.А., Воронина Л.П., Кузин М.Э., Черепова В.В., Полунина Е.А. Анализ заболеваемости внебольничной пневмонией и острым отитом у детей первых четырех лет жизни в разных возрастных группах, привитых пневмококковой 13-валентной вакциной Превенар // Медицинский вестник Юга России. – Саратов, 2019. – №10(3). – С. 49-56.

33. Сидоренко С.В., Савинова Т.А. Популяционная структура пневмококков со сниженной чувствительностью к пенициллину и перспективы антипневмококковой вакцинации для сдерживания

распространения антибактериальной резистентности // Антибиотики и химиотерапия. – М., 2011. – №56 (5-6). – С. 11-18.

34. Сомова А.В., Романенко В.В., Голубкова А.А. Эпидемиология *S. pneumoniae*-ассоциированных пневмоний и анализ эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции у детей до 6 лет // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – М., 2018. – №1 (98). – С. 3-10.

35. Сыромятникова Е.Д. Показатели эндотоксикоза при отравлениях психотропными препаратами различной тяжести // Клиническая лабораторная диагностика. – М., 2004. – №9. – С. 81.

36. Тарануха Л.И. Иммунологическая недостаточность как причина и следствие рецидивирующего бронхита // Российский иммунологический журнал. – М., 2008. – Т. 2 (11). – №2-3. – С. 280.

37. Таточенко В.К. Практическая пульмонология детского возраста. – М., 2001. – 241 с.

38. Титов В.Н. С-реактивный белок: гетерогенность и функциональная связь с окислительным стрессом как с маркером воспаления // Клиническая лабораторная диагностика. – М., 2004. – №7. – С. 3-12.

39. Титов В.Н. Экзогенные и эндогенные патологические факторы (патогены) как причина воспаления // Клиническая лабораторная диагностика. – М., 2004. – № 5. – С. 3-10.

40. Томилина Н.А., Подкорытная Л.П. Острая почечная недостаточность // Нефрология и диализ. – М., 2009. – №1. – С. 1-14.

41. Федерякина О.Б., Виноградов А.Ф., Горшкова М.А., Шелкунова И.В. Оценка уровня сывороточного неоптерина у детей при рождении и в период адаптации к внеутробной жизни // Вестник новых медицинских технологий. – М., 2012. – №1. Том XIX. – С. 88-91.

42. Цветикова Л.Н., Боев К.В., Кулаковский В.А., Рамазанов Н.А., Текеев А.С. Лабораторная оценка хронического эндотоксикоза у больных с пневмонией и хронической обструктивной болезнью легких. // Сборник

статей по материалам международной научно-практической конференции. «Современная медицина: актуальные вопросы». – М., 2013 г. – С. 44-45.

43. Чайка В.К., Демина Т.Н. Антифосфолипидный синдром. – Донецк: Норд-Пресс, 2004. – 236 с.

44. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Чернеховская Н.Е. Обследование больного пневмонией // М.: Экономика и информатика. – М., 2002. – С. 94.

45. Чучалин А.Г. Пневмония: актуальная проблема медицины XXI века // Пульмонология. – М., 2015. – № 2. – С. 133-142.

46. Чучалин А.Г. Внебольничная пневмония у детей // Клинические рекомендации. – М., 2015. – 64 с.

47. Шальнева Т.В., Лазарев А.И., Быстрова Н.А., Локтионов А.Л. Использование ингаляций дерината в коррекции иммунных нарушений у детей с острой пневмонией // Клиническая медицина. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – Курск, 2008. – №3. – С. 89-92.

48. Alejandria M.M., Lansang M.A., Dans L.F., Mantaring J.B.V. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock (Cochrane review) // The Cochrane Library. – 2002. – Issue 4. Oxford: Update Software.

49. Ali T., Khan I., Simpson W. et al. Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study // J Am Soc Nephrol. 2007. Vol. 18. – P. 1292-1298.

50. American Thoracic Society Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: – P.1730-1754.

51. Bagshaw S.M., George C., Bellomo R. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients // Nephrol. Dial. Transplant. – 2008. – V. 23. – P. 1569-1574.

52. Bellomo R. Fluid administration and the kidney // Curr Opin Crit Care. 2013. Vol. 19. – P. 308-314.

53. Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group // *Crit. Care.* – 2004. – V. 8. – P. 204-212.

54. Chen G., Li J., Ochani M., Rendon-Mitchell B., Qiang X. et al. Bacterial endotoxin stimulates macrophages to release HMGB1 partly through CD14- and TNF-dependent mechanisms // *J. Leukoc. Biol.* – 2004. – Vol. 76. – № 5. – P. 994-1001.

55. Clarkson M.R., Fridewald J.J., Eustace J.A., et al. Acute kidney injury. In: Brenner B.M., ed. *The kidney*, 8th edition. Saunders Elseiver, Philadelphia a.e. – 2008. – P. 943-86.

56. Contopoulos-Ioannidis D. G., Ioannidis J.P.A., Chewc P., Law J. Meta-analysis of randomized controlled trials on the comparative efficacy and safety of azithromycin against other antibiotics for lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48: – P. 691-703.

57. Covic A., Covic M., Segall L., Gusbeth-Tatomir P., “Manual de Nefrologie”, capitolul Insuficiență renală acută, Editura Polirom // Bios, Iași. – 2007. – P. 260.

58. Craddock R.M., Huang J.T., Jackson E., et al. «Increased alpha defensins as a blood marker for schizophrenia susceptibility» // *Mol. Cell Proteomics* 2008,7: – P. 1204.

59. Dagan R., Klugman K.P., Craig W.A., Baquero F. Evidence to support the rationale that bacterial eradication in respiratory tract infection is an important aim of antimicrobial therapy // *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: – P.129-40.

60. Dent C.L., Ma O., Dastrala S. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study // *Crit. Care.* – 2007. – Vol. 11. – P. 127.

61. Devarajan P. Emerging urinary biomarkers in the diagnosis of acute kidney Injury // *Expert Opin Med Diagn.* – 2008. №2. – Vol. 4. – P. 387-398.

62. Devarjan P. Emerging biomarkers of acute kidney injury // *Contrib. Nephrol.* – 2007. – Vol. 156. – P. 203-212.
63. Devarjan P. The strong silent type: the distal tubule to the rescue // *Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 37. – P. 2129-2130.
64. Devireddy L.R., Hart D.O., Goetz D.H. A mammalian siderophore synthesized by an enzyme with a bacterial homolog involved in enterobactin production // *Cell.* – 2010. – Vol. 141. – P. 1006-1017.
65. Dorcar J. Guidelines for community-acquired pneumonia in Spain: another perspective // *Clin Pulm Med.* – 2000; 7: – P.1-8.
66. Down J.F., Barclay G.R., Bennett-Guerrero E., Hamilton-Davies C. et al. A descriptive study of the variation in baseline levels of antiendotoxin core antibodies between US and UK populations // *J. Endotoxin Res.* – 2004. – Vol. 10, № 3. – P. 195-198.
67. Ertmer C., Rehberg S., Van Aken H. et al. Relevance of non-albumin colloids in intensive care medicine // *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* – 2009. – Vol. 23. – P.193-212.
68. Esposito S., Tagliabue C., Picciolli I., et al. Определение прокальцитонина и тактика антибактериальной терапии при пневмонии у детей // *Resp Med.* – 2011;105 (2): – P.1939-45.
69. Falguera M., Sacristan O., Nogues A., Ruiz-Gonzalez A., Garcia M., Manonelles A., Rubio-Caballero M. Nonsevere community-acquired pneumonia: correlation between cause and severity or comorbidity // *Arch Intern Med.* – 2001; 161(15): – P.1866-1872.
70. Ferwerda A., Moll H.A., Hop W.C.J., et al. Efficacy, safety and tolerability of 3 day azithromycin versus 10 day co-amoxiclav in the treatment of children with acute lower respiratory tract infections // *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: – P. 441-446.
71. File T.M. Jr., Jacobs M.R., Poole M.D., Wynne B. Outcome of treatment of respiratory tract infections due to *Streptococcus pneumoniae*, including drug–

resistant strains, with pharmacokinetically enhanced amoxycillin/clavulanate // *Int J Antimicrob Agents*. – 2002; 20(4): – P.235-47.

72. Fio T.H., Smith K.D., Sato S. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron // *Nature*. – 2004. – Vol. 432. – P. 917-921.

73. Fliser D., Laville M., Covic A., et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy // *Nephrol Dial Transplant*. – 2012. – Vol. 0. – P. 1-10.

74. Fogarty C., Goldschmidt R., Bush K. Bacteremic pneumonia due to multidrug-resistant pneumococci in 3 patients treated unsuccessfully with azithromycin and successfully with levofloxacin // *Clin Infect Dis*. – 2000; 31: – P.613-5.

75. French Society of Infectious Diseases (SPILF). What should the initial antibiotherapy for acute community-acquired pneumonia be? How should it be reassessed in case of failure, given the evolution of responsible pathogens and the resistance of pneumococci? Should combined treatment be used? // *Med Mail Infect*. – 2001; 31: – P. 357-68.

76. Friedrich J.O., Adhikari N., Herridge M.S., Beyene J. Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death // *Ann Intern Med*. – 2005. – Vol. 142. – P. 510-524.

77. Fukano H., Miyashita N., Mimura K., et al. Comparison of clinical presentation of mixed pneumonia with *Chlamydia pneumoniae* and *Streptococcus pneumoniae* and *S. pneumoniae* pneumonia // *Kansenshogaku Zasshi*. – 2004; 78 (2):108(13).

78. Garcia A.E., Osapay G., Tran P.A., Yuan J., Selsted M.E. Isolation, synthesis, and antimicrobial activities of naturally occurring theta-defensin isoforms from baboon leukocytes // *Infect Immun*. – 2008.76(12): – P. 5883-91.

79. Genomics & Genetics Weekly, «Researchers discover a possible cause of chronic inflammations of Crohn Disease». – 2006, – P. 72.

80. Gioannini T.L., Teghanemt A., Zarembek K.A., Weiss J.P. Regulation of interactions of endotoxin with host cells // J. Endotoxin. Res. – 2003. – Vol. 9, № 6. – P. 401-408.

81. Gleason P.P. The emerging role of atypical pathogens in community-acquired pneumonia. Pharmacotherapy. – 2002; 22 (Suppl 1, Pt 2). – P. 2-7.

82. Go A., Chertov G., Fan D. Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events, and hospitalization // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 35. – P. 1296-1305.

83. Goss C.H., Brower R.G., Hudson L.D., Rubenfeld G.D. Incidence of acute lung injury in the United States. ARDS Network // Crit Care Med. – 2003. – Vol. 31. – P. 1607-1611.

84. Gotfried M.H., Dattani D., Riffer E., et al. A controlled, double-blind, multicenter study comparing clarithromycin extended-release tablets and levofloxacin tablets in the treatment of community-acquired pneumonia // Clin Ther 2002; 24 (5): – P. 736-751.

85. Grigoryev D.N., Liu M., Hassoun H.T. The local and systematic inflammatory transcriptome after acute kidney injury // J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – Vol. 19. – P. 547-558.

86. Haase M., Bellomo R., Devarjan P. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis // Am. J. Kidney Dis. – 2009. – Vol. 54. – P. 1012-1024.

87. Haase-Fielitz A., Bellomo R., Devarjan P. The predictive performance of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) increases with grade of acute kidney injury // Nephrol. Dial. Transplant. – 2009. – Vol. 24. – P. 3349-3354.

88. Hack C.E., Zeerleder S. The endothelium in sepsis: Sours of and a target for inflammation Crit Care Med. – 2001. – Vol. 29 (Suppl). – P. 21-27.

89. Han W.K., Bailly V., Abichandani R., et al: Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury // *Kidney Int.* – 2002. – Vol. 62. – P. 237.
90. Hausdorff W.P., Bryant J., Paradiso P.R., Siber G.R. Wich pneumococcal serogroups cause the most invasive diseases: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. // *Clin. Infect. Dis.* 2000;30:1: – P. 100-21.
91. Hirsch R., Dent C., Pfriem H. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children // *Pediatr. Nephrol.* – 2007. – Vol. 22. – P. 2089-2095.
92. Hoste E.A., Lameire N.H., Vanholder R.C. et al. Acute renal failure in patients with sepsis in a surgical ICU: predictive factors, incidence, comorbidity, and outcome // *J Am Soc Nephrol.* – 2003. – Vol. 14. – P. 1022-1030.
93. Hoste E.A., Clermont G., Kersten A., et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis // *Crit Care.* – 2006. – Vol. 10(3). – P. 73.
94. Huynh T.K., Bateman D.A., Parravicini E. Reference values of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in very low birth weight infants // *Pediatr. Res.* – 2009. – Vol. 66. – P. 528-532.
95. Jourdain S., Smeesters P., Denis O., Dramaix M., Sputael V., Malaviolle X. et al. Differences in nasopharyngeal bacterial carriage in preschool children from different socio-economic origins // *Clin. Microbiol. Infect.* 2010. – P.1469-0691.
96. Kellum J.A., Hoste E.A. Acute kidney injury: epidemiology and assessment // *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.* – 2008. – Vol. 241. – P. 6-11.
97. Kellum J.A., Levin N., Bouman C. et al. Developing a consensus classification system for acute renal failure // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2002. – Vol. 8. – P. 509-514.
98. Kellum J.A., Mehta R.L., Angus D.C. et al. The first international consensus conference on continuous renal replacement therapy // *Kidney Int.* – 2002. – Vol. 62. – P. 1855-1863.

99. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury // Kidney International Supplements. – 2012. – Volume 2, Issue 1: – P. 1-126.

100. Kjeldsen L., Cowland J.B., Borregard N. Human neutrophil gelatinase-associated lipocalin and homologous proteins in rat and mouse // Biochim. Biophys. Acta. – 2000. – Vol. 1482. – P. 272-283.

101. Kumpers P., Hafer C., Lukasz A. et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin at inception of renal replacement therapy predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury // Crit. Care. – 2010. – Vol. 14. – P. 9.

102. Kwon O., Phillips C.L., Molitoris B.A. Ischemia induces alterations in actin filaments in renal vascular smooth muscle cells // Am J Physiology Renal Physiology. – 2002. – Vol. 282: – P. F1012-F1019.

103. Lassnigg A., Schmidlin D., Mouhieddine M. et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study // J. Am. Soc. Nephrol. – 2004. – V. 15. – P. 1597-1605.

104. Leibovitz. Pediatr Drugs 2003; 5(Suppl 1): – P. 1-12.

105. Liu M., Liang Y., Chigurupati S. Acute kidney injury leads to inflammation and functional changes in the brain // J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – Vol. 19. – P. 1360-1370.

106. Liua Y., Wanga H., Chen M. Serotype distribution and antimicrobial resistance patterns of Streptococcus pneumoniae isolated from children in China younger than 5 years. Diagn // Microbiol. Infect. Dis. 2008; 61: – P. 256-263.

107. Mayanskiy N., Alyabieva N., Ponomarenko O., et al. Bacterial etiology of acute otitis media and characterization of pneumococcal serotypes and genotypes among children in Moscow, Russia // Pediat Infect Dis. J. 2015;34(3): – P. 255-60.

108. Mehta R.L., Kellum J.A., Shan S.V. et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury // Crit. Care. – 2007. – V. 11. – P. 31.

109. Mishra J., Dent C., Tarabishi R. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery // *Lancet*. – 2005. – Vol. 365. – P. 1231-1238.
110. Mishra J., Mori K., Ma O. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2004. – Vol. 15. – P. 3073-3082.
111. Morgera S., Kraft A.K., Siebert G. Long-term outcomes in acute renal failure patients treated with continuous renal replacement therapies // *Am. J. Kidney Dis.* – 2002. – Vol. 40. – P. 275-279.
112. Mori K., Lee H.T., Rapoport D. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115. – P. 610-621.
113. Nguyen T.X., Cole A.M., Lehrer R.I. Evolution of primate theta-defensins: a serpentine path to a sweet tooth. *Peptides*. 2003 Nov;24(11): – P. 1647-54.
114. Nickolas T.L., O'Rourke M.J., Yang J. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury // *ANN. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 148. – P. 810-819.
115. Nishida M., Ieshima M., Konishi F. et al. Role of endothelin B receptor in the pathogenesis of ischemic acute renal failure. *J Cardiovasc Pharmacol.* – 2002. – Vol. 40. – P. 586-593.
116. Parikh C.R., Jani A., Melnikov V.Y., et al: Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis // *Am J Kidney Dis.* – 2004. – P. 43:405.
117. Parikh C.R. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery // *Kidney Int.* – 2006. № 70(1). – P. 199-203.
118. Philpott M. «Defensins and acne» // *Mol Immunol*, 2003, 40 (7): – P.457-62.
119. Plotkin S.A., Orenstein W., Offit P.A. *Vaccines*. 6th ed. Edinburgh: // Elsevier Inc.; 2013: – P. 3690.

120. Pneumococcal vaccines WHO position paper – 2012. Weekly epidemiological record. 2012; 14: – P. 87.

121. Principi N., Esposito S. Management of severe community-acquired pneumonia of children in developing and developed countries // Thorax. – 2011;66: – P. 815-22.

122. Prowle J.R., Chua H.R., Bagshaw S.M., Bellomo R. Clinical review: Volume of fluid resuscitation and the incidence of acute kidney injury - a systematic review // Critical Care. – 2012. – Vol. 16. – P. 230.

123. Prowle J.R., Echeverri J.E., Ligabo E.V. et al. Fluid balance and acute kidney injury // Nat Rev Nephrol. – 2010. – Vol. 6. – P. 107-115.

124. Reinert R.R., Paradiso P., Fritz B. Advances in pneumococcal vaccines: the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine received market authorization in Europe // Expert Rev. Vaccines. – 2010; 9: – P. 229-236.

125. Roudkenar M.H., Halabian R., Ghasemipour Z. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin acts as a protective factor against H₂O₂ toxicity // Arch. Med. Res. – 2008. – Vol. 39. – P. 560-566.

126. Schneider J., Khemani R., Grushkin C. et al. Serum creatinine as stratified in the RIFLE score for acute kidney injury is associated with mortality and length of stay for children in the pediatric intensive care unit // Crit. Care Med. – 2010. – Vol. 38 (3). – P. 933-939.

127. Schneider J.J., Unholzer A., Schaller M., Schäfer-Korting M., Korting H.C. Human defensins // J Mol Med. – 2005. 83(8): – P. 587-95.

128. Schrier R.W. Renal and electrolyte disorders. – 2003. – P. 437-443.

129. Schrier R.W. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy // J Clin Invest. – 2004. №114. – Vol. 1. – P. 5-14.

130. Serdar Z., Qur E., Develioglu O. et al. Placental and decidual lipid peroxidation and antioxidant defenses in preeclampsia – Lipid peroxidation in preeclampsia // Pathophysiology. – 2002. – Vol. 9, №1. – P. 21-25.

131. Snyder S., Pendergraph B. Detection and evaluation of chronic kidney disease // Am Fam Physician. – 2005. – V. 72. – P. 1723-1732.

132. Suresh A, Verma C. «Modelling study of dimerization in mammalian defensins» // BMC Bioinformatics. – 2006. 7 Suppl 5. – P. 5-17.
133. Sward K., Valsson F., Odencrants P. et al. Recombinant human atrial natriuretic peptide in ischemic acute renal failure: a randomized placebocontrolled trial // Crit Care Med. – 2004. – Vol. 32. – P. 1310-1315.
134. Terregino C.A., Lopez B.L., Karras D.J. et al. Endogenous mediators in emergency department patients with presumed sepsis: are levels associated with progression to severe sepsis and death? // Ann Emerg Med. – 2000.35(1): – P. 26-34.
135. Thadhani R., Pascual M., Bonventre J.V. Medical progress - Acute renal failure // N Engl J Med, 1996. – Vol. 334. – P. 1448-1460.
136. Thakar C.V., Christianson A., Almenoff P. et al. Degree of Acute Kidney Injury before Dialysis Initiation and Hospital Mortality in Critically Ill Patients // Int J Nephrol. – 2013. – Vol. 2013. – P. 827-859.
137. Thakar C.V., Christianson A., Freyberg R. et al. Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: a Veterans Administration study // Crit Care Med. – 2009. – Vol. 37. – P. 2552-2558.
138. Thurman J.M. Triggers of inflammation after renal ischemia/ reperfusion // Clin. Immunol. – 2007. – Vol. 123. – P. 7-13.
139. Tirola T., Jaakkola A., Bloigu A., Paldanius M., Sinisalo J., Nieminen M.S., Silvennoinen-Kassinen S., Saikku P., Jauhiainen M., Leinonen M. Novel enzyme immunoassay utilizing lipopolysaccharide-binding protein as a capture molecule for the measurement of chlamydial lipopolysaccharide in serum // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 54(1). – P. 7-12.
140. Tran D., Tran P., Roberts K., Osapay G., Schaal J., Ouellette A., Selsted M.E. Microbicidal properties and cytotoxic selectivity of rhesus macaque theta defensins // Antimicrob Agents Chemother. 2008 Mar; 52(3): – P. 944-53.
141. Uchino S., Bellomo R., Goldsmith D. et al., An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients // Crit Care Med. – 2006. – Vol. 34(7). – P. 1913-1917.

142. Uchino S., Kellum J.A., Bellomo R. Acute renal failure in critically ill patients: A multinational multicenter study // JAMA. – 2005. – Vol. 294. – P. 813–818.
143. Wagener G., Jan M., Kim M. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery // Anesthesiology. – 2006. – Vol. 105. – P. 485-491.
144. Waikar S.S., Curhan G.C., Wald R, McCarthy E.P., Chertow G.M. Declining mortality in patients with ARF, 1988 to 2002 // J Am Soc Nephrol. – 2006. – Vol. 17. – P. 1143-1150.
145. Waikar S.S., Liu K.D., Chertow G.M. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury // Clin. J Am Soc Nephrol. – 2008. – Vol. 3. – P. 844-61.
146. Wang H.E., Muntner P., Chertow G.M. et al. Acute Kidney Injury and Mortality in Hospitalized Patients // Am J Nephrol. – 2012. – Vol. 35. – P. 349-355.
147. Wehkamp J. et al. «Reduced Paneth cell alpha-defensins in ileal Crohn's disease» (abstract). Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102 (50): – P. 18129-34.
148. Welte T., Kohnlein T. Global and local epidemiology of community-acquired pneumonia: the experience of the CAPNETZ Network. Semin. Respir // Crit. Care Med. – 2009; 30 (2): – P. 127-35.
149. WHO. Acute Respiratory Infections (Update September 2009) http://www.who.int/vaccine_research/diseases/ari/en/index3.html.
150. WHO/UNICEF. Ending preventable child deaths from pneumonia and diarrhoea by 2025. The integrated Global Action Plan for Pneumonia and Diarrhoea (GAPPD). 2013: [cited 2016 Oct 9] Доступно на: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/global_action_plan_pneumonia_diarrhoea/en/.