

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ
16.07.2013.Тib.18.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

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

ПУЛАТОВА РУШАНИЯ ЗАХИДОВНА

**КИЧИК ЁШДАГИ БОЛАЛАРДА СЕПСИСНИНГ КЛИНИК
КЕЧИШИДА ИММУНИТЕТ ТИЗИМЛАРАРО РЕГУЛЯЦИЯСИНИНГ
ҚОНУНИЯТЛАРИ**

**14.00.09 – Педиатрия
(тиббиёт фанлари)**

ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент – 2016 йил

Докторлик диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата докторской диссертации
Content of the abstract of doctoral dissertation

Пулатова Рушания Захидовна Кичик ёшдаги болаларда сепсиснинг клиник кечишида иммунитет тизимлараро регуляциясининг қонуниятлари	3
Пулатова Рушания Захидовна Закономерности внутрисистемной регуляции иммунитета в клиническом течении сепсиса у детей раннего возраста	23
Pulatova Rushaniya Zakhidovna Regularities of intrasystem regulation of immunity in the clinical course of sepsis in early age children	43
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of published works	62

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ
16.07.2013.Тib.18.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

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

ПУЛАТОВА РУШАНИЯ ЗАХИДОВНА

**КИЧИК ЁШДАГИ БОЛАЛАРДА СЕПСИСНИНГ КЛИНИК
КЕЧИШИДА ИММУНИТЕТ ТИЗИМЛАРАРО РЕГУЛЯЦИЯСИНИНГ
ҚОНУНИЯТЛАРИ**

**14.00.09 – Педиатрия
(тиббиёт фанлари)**

ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент – 2016 йил

Докторлик диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида 30.09.2014/Б2014.5.Тиб398 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз) илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.tashpmi.uz) ва “Ziynet” Ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

**Илмий
маслаҳатчи:**

Махмудов Орхан Сераджинович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий
оппонентлар:**

Дегтярева Марина Васильевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Шамсиев Фазлиддин Сайфутдинович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Арипова Тамарахон Ўктамовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи
ташкилот:**

Россия Федерацияси, И.П.Павлов
номидаги Давлат тиббиёт университети,
Санкт-Петербург

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги 16.07.2013.Тиб.18.01 рақамли Илмий кенгашнинг «___»_____2016 й. соат ____даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил:100140, Тошкент ш, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223 уй. Тел./факс: +99871-262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz).

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

Диссертация автореферати 2016 йил «__»_____куни тарқатилди.
(2016 йил _____даги ____ рақамли реестр баённомаси).

А.В. Алимов

Фан доктори илмий даражасини берувчи
илмий кенгаш раиси, т.ф.д., профессор

Э.А. Шамансурова

Фан доктори илмий даражасини берувчи
илмий кенгаш илмий котиби, т.ф.д., профессор

Д.И. Ахмедова

Фан доктори илмий даражасини берувчи
илмий кенгаш қошидаги илмий
семинар раиси, т.ф.д., профессор

КИРИШ (Докторлик диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳон миқёсида сепсисга оид тиббий-ташкилий тадбирларнинг амалга оширилиши ва болаларда сепсис касаллигини ташхислаш ҳамда даволаш соҳасида эришилган ютуқларга қарамай, ушбу муаммо бутун дунёда долзарблигича қолмоқда.

Сепсис касаллигида иммун жавобнинг хужайравий ва гуморал ҳамда хужайралараро турларида бузилишлар юзага келади, бунга асосий сабаб цитокинлар токсик таъсирининг чўзилиши бўлиб, бу эса ўз навбатида иммуноцитларнинг назорат қилиб бўлмайдиган патологик апоптозига ва пролиферация жараёнларининг издан чиқишига олиб келиб, чуқур иммунодепрессияни келтириб чиқаради. Клиник жиҳатдан ушбу жараён инфекциянинг сурункалашуви ёки диссеминацияси, нозокомиал микрофлоранинг кўшилиши, репарация жараёнининг бузилиши, эндотоксикознинг оғирлашиши, кечки полиорган етишмовчилигининг шаклланишида юзага келади ва септик жараённинг кейинги босқичларида болалар ҳаётини хавф остига қўяди.

Илмий манбаларда хирургик сепсисда ушбу иммун тизим механизмларини ўрганиш имкониятларига бағишланган маълумотлар кам таҳлил этилган. ИЛ6/ИЛ10 нисбатининг ортиши, яъни ИЛ10 яллиғланишга қарши цитокинларнинг ишлаб чиқарилишини камайиши сепсиснинг нохуш оқибатларига сабаб бўлади. Бошқа томондан, ИЛ6нинг ирсий танқислиги иммунтанқис ҳолат (ИТХ) ва турли патогенларга қарши иммун жавоб юз бермаслиги билан бирга кечади.

Болаларда сепсисни ташхислаш ва даволашга ёндашув масалалари етарли даражада тадбиқ этилмаган. Эрта ёшдаги болаларда инфекция иштирокидаги сепсисни (тахмин қилинган ёки исботланган) стандартлаштирилган диагностикаси ва унинг илк этиологик диагностикасини (шу жумладан, экспресс-диагностика) ишлаб чиқиш долзарб муаммо ҳисобланади. Эрта ёшдаги болаларда сепсисда иммунитетнинг ички тизим бошқаруви механизмлари ўрганилмаган, касалликнинг клиник кечиши ва прогнози ушбу механизмлардаги бузилишларнинг келиб чиқишига боғлиқдир.

Эрта ёшдаги болаларда сепсисни ташхислаш ва даволаш муаммоси мураккаб характерга эга бўлиб, у турли тизимлар, шу жумладан иммунитет тизими фаолиятининг ёшга боғлиқ жиҳатлари билан изоҳланади. Касалликнинг кечишини прогнозлаш ва инфекцион жараён тарқалишининг мақбул диагностик мезонларини излаш, сепсис билан оғирган эрта ёшдаги болаларни даволаш самарадорлигини баҳолаш усуллари соҳага оид амалиётга татбиқ этиш ҳанузгача муаммолигича қолмоқда.

Ҳозирги кунда сепсисни ташхислашнинг мавжуд этиологик усуллари тўғрисида маълумотлар етарли бўлмаганлиги сабабли, иқтисодий жиҳатдан катта сарф-харажатларни, шунингдек, натижа олишда узоқ вақтни талаб этади. Олиб борилган тадқиқотларимизга кўра, сепсис билан касалланган

бемор организмида микробларнинг тарқалганлик даражаси юқори бўлсада, инфекция ўчоқларидан олинган культуранинг бактериологик экиш натижасида микроорганизмларнинг фақатгина 20 фоизи аниқланади. Шу сабабли болаларда сепсис касаллигини ташхислаш ҳамда даволашда янги ва тезкор усулларни ишлаб чиқиш муҳимлигини белгилаб беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2014 йил 19 февралдаги 2133-сон «Соғлом бола йили» Давлат дастури тўғрисида»ги Қарорида белгиланган вазифаларни муайян даражада мазкур диссертация тадқиқоти хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур диссертация тадқиқоти республика фан ва технологияларнинг №6 «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ ДИТД-9 «Инсон касалликлари профилактикаси, ташхиси, даволаш ва реабилитациясининг янги технологияларини ишлаб чиқиш» лойҳаси асосида бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи.

Болаларда сепсисни ташхислаш ва даволашнинг замонавий ҳолатига бағишланган илмий изланишлар дунёнинг етакчи тиббий илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан, Royal Children's Hospital, Parkville, Victoria (Австралия), University Children's Hospital Bonn (Германия), University of Naples (Италия), University of North Carolina (США) и London School of Hygiene & Tropical Medicine (Буюк Британия), (Санкт-Петербург Давлат педиатрия тиббиёт академиялари (Россия Федерацияси) томонидан амалга оширилмоқда.

Сепсис билан касалланган болаларда касалликни ташхислаш, прогнозлаш ва даволаш усулларини такомиллаштиришда дунё бўйича муҳим илмий натижалар, жумладан, болалардаги сепсисда касалликнинг ўткир фазасида плазмолитизис ўтказилиши альфа-1-антитрипсин, гаптоглобин, С-реактив оқсил ва С3 фрагменти концентрациясини пасайишига олиб келиши ва беморнинг касалхонада бўлиш муддатини қисқариши, сарф-харажатларнинг тежалиши ҳамда ўлим ҳолатларининг камайиши исботланган (Royal Children's Hospital, Австралия; University of Naples, Италия; University of North Carolina, США); инфекциянинг дастлабки белгилари ёки симптомлари бошлангунга қадар сепсиснинг кеч бошланишини ташхислашда CD64 неспецифик маркернинг диагностик аҳамияти аниқланган (University Children's Hospital Bonn, Германия; London School of Hygiene & Tropical Medicine, Буюк Британия); неонатал сепсиснинг клиник-лаборатор вариантларини хужайра реактивлиги индекслари ва касалликнинг клиник кечиш манзараси динамикаси бўйича баҳолашнинг таклиф этилган усуллар ёрдамида неонатал сепсис вариантларини дифференциациялаш, ҳолатнинг оғирлик даражасини баҳолаш, даволашни оптималлаштириш ва касаллик кечишини прогнозлаш исботланган (Санкт-Петербург Давлат педиатрия тиббиёт академияси, Россия Федерацияси).

Бугунги кунда болаларнинг сепсис муаммоси бўйича дунёда, қуйидаги йўналишларда устувор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда, жумладан, инфекцион жараённинг тарқалишини ташхислаш мезонларини такомиллаштириш, умумий иммунологик етишмовчилик даражасини аниқлаб берувчи ҳужайравий, гуморал ва ҳужайралараро иммунитетларни ташхислаш ҳамда иммун тизимини ва анибактериал даволаш усулларини янада такомиллаштириш йўналишларида.

Муаммонинг ўрганиш даражаси. Сепсис муаммоси инфекцион-септик жараёнлар қайд этилган болаларда ўлим кўрсаткичининг юқорилиги, ташхис қўйишда аниқ мезонларнинг мавжуд эмаслиги, янги тизимли яллиғланиш жавоб синдроми (ТЯЖС) тушунчасининг киритилиши, шунингдек, ҳаётнинг турли даврларида ёшга оид хусусиятлар билан боғлиқ ушбу ташхисни қўйиш ва даволашдаги табиий қийинчиликлар билан белгиланади. Бу борада АҚШ, Италия, Буюк Британия, Жанубий Корея, Хитой Халқ Республикаси ва Россия Федерацияси ва бошқа давлатлар олим-мутахассислари томонидан амалга оширилаётган ишларни алоҳида таъкидлаб ўтиш лозим.

Янги туғилган ва муддатига етмай туғилган чақалоқларда сепсис касаллиги профессор ва олимлар В.Таболин (2002 й), Г.Самсыгина, Н.Володин (2007, 2011й), А. Bang et al., (2005й), Z.Chen, BL.Cheng (2009й), B.Charoo, J Iqbal (2009й)лар томонидан чуқур ўрганилган. Неонатал сепсиснинг иммунологик жиҳатлари эса профессорлар А.Алимов, З.Камилов (2003й), Ф.Шамсиев, А. Дивеева (2004й)ларнинг илмий изланишларида ўз аксини топган. Шунингдек, етук мутахассислардан О.Маҳмудов, Г. Самсыгина, Н.Шабалов, М.Дегтярева (2010й)ларнинг олиб борган тадқиқотларида “септик шок” тушунчасини талқин қилишда гемокоагуляцион компонент қамраб олинганлиги ва ДВС-синдромнинг ўзи шокка олиб келиши ўрганиб чиқилган. Россиялик тадқиқотчилар томонидан чақалоқлардаги неонатал сепсисни локал пневмониядан фарқлаш имконини берувчи ташхис қилиш мезонлари ишлаб чиқилган. Неонатал сепсиснинг иккита – гипоэргик ва гиперэргик клиник-лаборатория вариантлари мавжудлиги аниқланган; улар гемодинамик, нафас ва метаболик бузилишларнинг келиб чиқиш муддатлари давомийлиги ва тавсифномаси бўйича тизимли яллиғланиш жавобининг хусусиятига кўра фарқланади (Н.Шабалов, Н.Иванов (2002- 2006й)).

Замонавий адабиётларда болалардаги сепсисда ва иммунитет тизимининг медиатор дисбаланси вариантларида микроб пейзажининг боғлиқлиги ва касалликнинг клиник кечишига таъсири ҳақида ягона фикрлар келтирилмаган, самарали даво усули ишлаб чиқилмаган ва иммун статус коррекциясига етарлича эътибор қаратилмаган. Бажарилган ишлар билан қиёсий таҳлил маълумотларини ҳисобга олиб, шунини тасдиқлаш мумкинки, ушбу тадқиқот республикамизда илк бор режалаштирилмоқда.

Бу изланишларнинг барчаси болаларда сепсиснинг ривожланишидаги патогенетик иммун механизмларини ўрганишга бағишланган тадқиқотларни ўтказиш касаллик этиологиясига боғлиқ равишда самарали фаолият олиб

бориш экспресс-усуллари ва даволаш механизмларини ишлаб чиқиш учун асос бўлиб ҳисобланади, бу эса ўз навбатида мазкур муаммонинг долзарблиги ва устуворлигини белгилаб беради.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилаётган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт маркази илмий-тадқиқотлар режасига мувофик № 000374 «Эрта ёшли болалардаги сепсисда иммун тизимли бошқарувининг ҳолати. Диагностик аҳамияти, даволанишга янгича ёндошув» ва ИСС-11-13 «Эрта ёшдаги болаларда сепсисни ташхислаш ва даволашнинг замонавий усуллари жорий қилиш» инновация лойиҳаси доирасида амалга оширилган.

Тадқиқотнинг мақсади эрта ёшдаги болаларда сепсиснинг клиник кечиши ва оқибатлари, прогнозини белгиловчи иммунитетнинг тизимли бошқарув қонуниятларини очиб беришдан иборат.

Ушбу мақсадга эришиш учун **қуйидаги тадқиқот вазифалари** белгиланган:

эрта ёшдаги болаларда сепсисни ташхислаш ёндашувларини такомиллаштириш;

болаларда сепсиснинг клиник кечиш хусусиятларининг шаклланишида медиаторлар дисбалансидаги эҳтимолий вариантларнинг роли ва иммунитетнинг ички тизим бошқаруви ҳолатини ўрганиш;

медиатор дисбаланси этиологияси ва вариантларидан келиб чиққан ҳолда эрта ёшдаги болаларда сепсиснинг клиник кечиш хусусиятларини аниқлаш;

эрта ёшдаги болаларда сепсисда медиатор дисбалансининг турли вариантларида ҳужайравий ва гуморал иммунитет ҳолатини аниқлаш;

болаларда сепсиснинг кечиш характери шаклланишида прогностик аҳамиятга эга омилларни аниқлаш ва уларнинг маълумот беришни баҳолаш;

эрта ёшли болалардаги сепсисда иммун жавобни бошқаришга йўналтирилган, даволашнинг патогенетик жиҳатдан асосланган схемаларини ишлаб чиқиш, уларнинг самарадорлигини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти: 1 ойдан 1,5 ёшгача бўлган 266 нафар сепсис билан оғриган болалар, йирингли-яллиғланиш касаллиги билан зотилжамнинг чўзилиб кечиши кузатилган 20 нафар бола.

Тадқиқотнинг предмети: Иммун ва цитокин статуснинг асосий кўрсаткичларини миқдорий аниқлаш, цитогенетик тадқиқотлар ўтказиш, сепсис қўзғатувчиларига антитаналар ва лимфотоксинлар титрини аниқлаш учун вена қони ва зардобини ҳамда бемор биоматериалларининг бактериологик текширувлари.

Тадқиқотнинг усуллари: Умумклиник, функционал, ускунали, иммунологик, цитогенетик, цитологик ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк маротаба сепсиснинг ўнта кўзғатувчисига спонтан ва специфик лимфотоксинларни аниқлаш усули ишлаб чиқилган ҳамда уларнинг нисбатини аниқлаш асосида иммунитет тизимидаги медиаторли дисбаланснинг уч тури ажратиб олинган;

сепсис билан касалланган эрта ёшдаги болалар иммунитет тизимининг касаллик клиник кечиши ва якунини белгилаб берувчи медиаторли дисбаланс турига боғлиқлиги аниқланган;

эрта ёшдаги болаларда сепсисни даволаш самарадорлигини баҳолашда лимфотоксинларни аниқлашнинг диагностик аҳамияти исботланган;

эрта ёшдаги болаларда инфекцияли жараён тарқалишининг клиник-лаборатор мезонлари ҳамда турли яллиғланишга қарши цитокинлар нисбати, шунингдек, бактериемия даражасини тизимли баҳолаш асосида сепсиснинг клиник кечиши ва оқибатларини прогнозлаш имконияти аниқланган;

эрта ёшдаги болаларда медиатор дисбаланс вариантини аниқлашга асосланган сепсисни даволаш динамикасида объектив баҳолаш усуллари ва самарадорлигини прогнозлаш усулларида фойдаланиб, иммунитет тизими кўрсаткичларини коррекциялашга йўналтирилган патогенетик асосланган, дифференциал даволаш схемалари ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

амалий педиатрия учун эрта ёшдаги болаларда сепсиснинг диагностик ва прогнозловчи мезонлари таклиф қилинган;

сепсисни ташхислашнинг патогенетик жиҳатдан асосланган иммунологик усули киритилган (яллиғланишнинг специфик медиаторлари – лимфотоксинларни аниқлаш);

кичик ёшли бемор болаларда септик жараёни белгиловчи, юқумли жараён тарқалишининг клиник-лаборатория мезонлари ишлаб чиқилган;

эрта ёшдаги болаларда сепсисни ташхислаш ва даволаш алгоритми таклиф қилинган.

Тадқиқот натижаларнинг ишончлилиги: клиник, иммунологик, цитогенетик, цитологик ва статистик текширув усуллариининг объектив кўрсаткичлари билан тасдиқланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижалари эрта ёшдаги болаларда сепсиснинг патогенетик механизми ва ривожланиш хусусиятларини очиб берди. Иммунологик, цитогенетик ва цитологик тадқиқотлар натижалари иммунитет медиатор дисбаланси тизимининг 3 та клиник-лаборатория турини ажратиб олишга имкон берди, буларнинг аниқланиши касалликнинг клиник кечиши, оғирлиги ва оқибатини тавсифлайди.

Яллиғланиш специфик медиаторлари кўрсаткичларини аниқлаш, касаллик клиник кечишини прогнозлашнинг ва ўтказилаётган терапия самарадорлигини баҳолашнинг усули сифатида тавсия этилади, бу эса даволаш тактикасини тузишда ҳал қилувчи аҳамиятга эга бўлиб, касаллик кечишида ижобий самара беради. Сепсисни ташхислаш ва даволаш алгоритми синалган бўлиб, унинг амалиётга татбиқ этилиши касалликни

даволаш ва ташхислаш натижасига ижобий таъсир этди, беморларнинг стационарда бўлиш давомийлиги сезиларли даражада қисқарди, касалликнинг қайталаниш кўрсаткичи, ўлим ҳолатлари сони камайди ва ушбу касалликни даволаш учун сарфланадиган харажатлар ҳам анча тежалди.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Сепсис қўзғатувчиларига нисбатан яллиғланишнинг специфик медиаторлари кўрсаткичларини аниқлаш ҳамда этиологик ташхислашнинг ўтказилаётган даво самарадорлигини баҳолаш усули (№ИАР 03260, 18.12.2006 й.) ҳамда септик жараён ривожланишида инфекция генерализациясини ўз вақтида аниқлаш ва касаллик оқибатини прогнозлаш имконини берувчи клиник-лаборатория мезонларига (№ИАР 03347, 23.04.2007 й.) Ўзбекистон Интеллектуал мулк агентлиги ихтиро патенти олинган. Мазкур усуллар Бухоро вилояти болалар юкумли касалликлар шифохонаси ҳамда Самарқанд вилоят болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази амалиётига татбиқ қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирининг 17 декабрь 2015 йил 8Н-3/28–сон маълумотномаси). Улар эрта ёшдаги болаларда сепсис касаллигини ташхислаш-даволаш тактикасини янада яхшилаш имконини берди, шу билан бирга иқтисодий-ижтимоий жиҳатдан кам сарф-харажат қилиб бўлиб, даволаш самарадорлигининг ошишига, беморни шифохонага ётқизилиши 21 фоизга камайишига ва ўрин кунлари 1,5 кунга қисқаришига, касаллик ремиссия даврининг узайиши ва салбий оқибатларнинг камайишига олиб келди.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Диссертацияда баён этилган асосий ҳолатлар 5 та илмий-амалий анжуманда ҳамда: «Гўдақлар ва болалар ўлимини камайтиришнинг илмий - ташкилий муаммолари» Республика илмий-амалий анжумани (Тошкент ш., 2006 й. 28 ноябрь); «Педиатриянинг замонавий қирралари. Илм ва амалиёт» Республика илмий-амалий анжумани (Тошкент ш., 2008 й. 25 март); Ўзбекистон Республикаси педиатрларининг VI съезди (Тошкент ш., 2009 й. 5-6 ноябрь); «Болаларга тиббий ёрдам кўрсатишнинг замонавий жиҳатлари» Республика илмий-амалий анжумани (Тошкент ш., 2010 й. 26 октябрь); «Ўзбекистонда болалар саломатлигини химоя қилишнинг модернизацияси ва асосий йўналиши» Ўзбекистон Республикаси педиатрларининг VII съездида (Тошкент ш., 2014 й. 12-14 ноябр) маърузалар қилинган.

Диссертацияда баён этилган асосий ҳолатлар бўйича ишланмалар «Эрта ёшдаги болаларда сепсисни ташхислаш ва даволаш усули» IV Халқаро инновацион ғоялар ярмаркасида ва «Сепсисни ўтказган эрта ёшдаги бемор болаларни реабилитация қилиш усули» VII инновацион ғоя ярмаркасида иштироқ қилинган (2014 йил апрель).

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича 53 та илмий ишлар нашр қилиниб, улардан 15 та мақола Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрлар рўйхатига

киритилган журналларда, шу жумладан 1 та мақола халқаро илмий журналда чоп этилган, ихтиро учун 2 та патент олинган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация кириш, 4 та боб, хулоса ва фойдаланган адабиётлар рўйхати, 188 бет, 47 та жадвал ва 26 та расмдан иборат.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари ҳамда объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йуналишларига боғлиқлиги, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларининг назарий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Биринчи боб «**Болаларда сепсиснинг патогенези ҳақидаги замонавий тасаввур, диагностика ва прогнозида унинг аҳамияти**»да адабиётлар шарҳида мавзу бўйича олиб борилган тадқиқот натижалари, хорижий ва маҳаллий адабиётлар таҳлили батафсил ёритилган. Педиатрияда сепсис патогенезининг замонавий қирралари ҳамда мавжуд диагностика ва прогнозининг амалиёт эволюциясидаги ўрни тасвирланган; эрта ёшдаги болаларда сепсис иммунопатогенезининг замонавий концепцияси жиҳатидан замонавий даволаш усуллари баён қилинган.

Иккинчи боб «**Сепсис билан касалланган эрта ёшдаги болаларда иммунологик текширув услубларини такомиллаштириш**»да: клиник материаллар тавсифлари, бактериологик, молекуляр- генетик, иммунологик, цитогенетик ва цитологик, ҳамда статистик усуллари таърифланган.

Ишнинг мақсад ва вазифаларига мос равишда Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт маркази базасида 2002 йилдан 2008 йилгача 1 ойликдан 2 ёшгача бўлган 306 нафар болалар оммавий текширувдан ўтказилди. Сепсис билан касалланган болалар 266 нафарни ташкил қилди, улардан 17 таси (6,4%) сепсиснинг ўткир кечиши билан, 249 нафари (93,6%) септикопиемик шакли билан оғриган, улардан ўткир кечиши 152 тасида (57,1%) ва чўзилувчан кечиши 97 тасида (36,5%) кузатилган, шунингдек, 20 нафар соғлом болалар ҳам текширувга киритилган. Инфекцияли жараённинг тарқалганлигини аниқлаш мақсадида ЙЯКга (йирингли ялиғланиш касаллиги) чалинган 20 нафар ва чўзилувчан пневмонияли 20 нафар болалар текширувдан ўтказилди. Кўп йиллик клиник кузатишлар сепсиснинг 3 хил клиник-лаборатория вариантлари мавжудлиги концепциясини шакллантириш учун асос бўлиб хизмат қилди. Ажратилган вариантларда синтетик

иммуномодулятор полиоксидонийнинг таъсири ўрганилди (даволаш курси - 10 кун давомида суткасига 1 марта 0,15мг/кг в/и ёки м/о).

Диссертация ишида қуйидаги тадқиқот услублари ўтказилди:

бактериологик тадқиқотлар: қон, пешоб, нажаснинг бактериологик экмаси, томоқдан ва йирингли ўчоқлардан суртма олиш;

молекуляр-генетик услуб: ПЗР-диагностика ёрдамида қон зардобидида қўзғатувчини (*Candida albicans*, *E.coli*) аниқлаш.

Сепсис диагностикасининг қуйидаги усуллари ишлаб чиқилди ва такомиллаштирилди:

специфик иммунологик усуллар: сепсис қўзғатувчисига БГАР ёрдамида антитаналар титрини аниқлаш. “Болаларда стафилококк инфекцияси генерализациясини башорат қилиш услуги” IAP 03347 рақамли патент, Тошкент шаҳрида давлат реестрида 2007 йил 23 апрелда рўйхатга олинган; сепсис қўзғатувчиларига қарши яллиғланиш медиаторлари – лимфоцитлар– спонтан (СПЛТ) ва специфик лимфотоксинлар (СЛТ) ишлаб чиқарилишини аниқлаш. «Болаларда сепсисни ташхислаш услуги» IAP 03260 рақамли патент, Тошкент шаҳрида давлат реестрида 2006 йил 18 декабрь рўйхатга олинган;

иммунологик усуллар: қонда лимфоцитлар популяциясини CD3 аниқлаш, Т-лимфоцитлар – CD₄-хелперы, CD₈-супрессоры, CD₄/CD₈, CD₁₆, CD₂₀, CD₂₅, CD₉₅, HLA-DR моноклонал антитаналар услуги билан аниқланди. Қон зардобидида G, A ва M иммуноглобулинлари гелда оддий радиал иммунодиффузия услуги (Mancini et all., 1965) Мечников номидаги илмий текшириш институти томонидан ишлаб чиқилган зардоб ёрдамида аниқланди. Қон зардобидида “токсик омил” миқдори парамеций тести билан аниқланди;

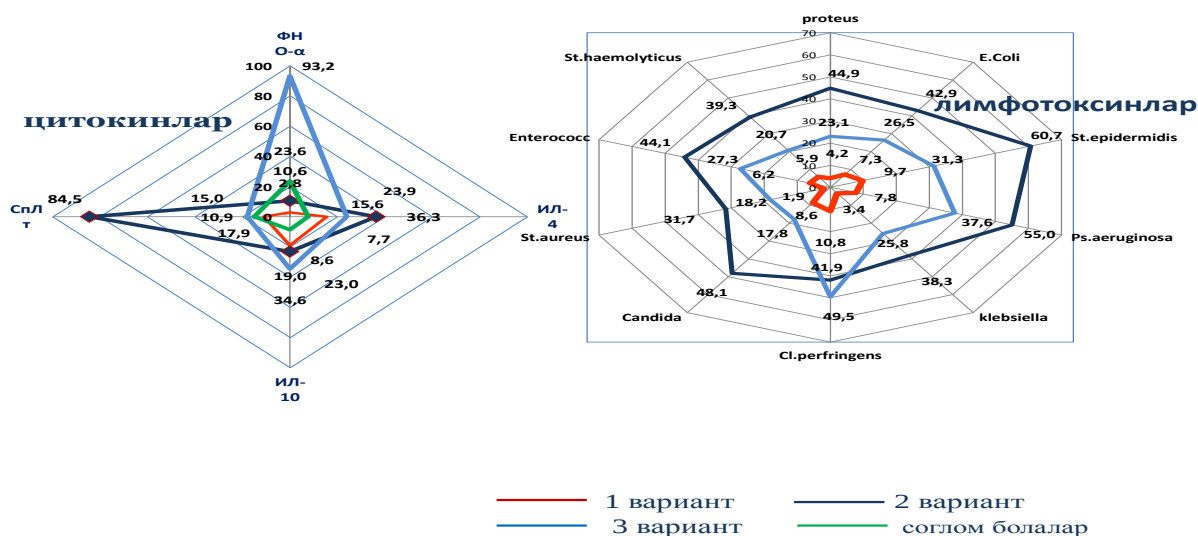
цитокинларнинг иммунофермент таҳлили: Қон зардобидида FNO-α, IL-4 ва IL-10 даражасини аниқлашни ИФА учун «ИФА-FNO-α, IL-4 и IL-10» тест-тизимдан фойдаланиб иммунофермент усулида олиб борилди («Вектор-Бест» ЁАЖ, Россия, 2009й);

цитогенетик ва цитологик тадқиқотлар культивацияланадиган ва рағбатлантириладиган ФГА лимфоцитларда ўтказилди (Кост Е.А., 1975й).

Натижаларга статистик ишлов бериш EXCEL пакетида ишлаб чиқилган Студентнинг t-мезони ишончли фарқи ва ишончли интерваллар (σ), арифметик кўрсаткичларни (M) ўртача ҳисоблаш ва уларнинг стандарт хатоликларини (m) вариацион статистика услугида ҳисоблаш дастури орқали амалга оширилди. Сепсис оқибатларини ташхис қилиш ва олдини олишда кўрсаткичларнинг кўп омилли таҳлили логистик регрессия усулида олиб борилган. Беморларнинг иммунограммаси натижаларига изох беришни корреляция-регрессив таҳлили услуги қўлланилган. Ушбу услубдан иммун тизимнинг яширин дисбалансини аниқлаш учун фойдаланилади. Боғланиш коэффициенти (БК) ва боғланишлар зичлиги коэффициенти (БЗК) ҳисобланди. Юқорида кўрсатилган коэффициентлар кўрсаткичларининг камайиши тизимнинг ишлаши меъёрлашганлигидан далолат беради (Земсков

А.ва ҳаммуаллифлар, 2011й). Болаларда сепсисни ташхис қилиш турли услубларининг сезгирлиги ва спецификлиги, шунингдек, ижобий ҳамда салбий натижаларнинг прогностик қиммати, тестнинг ижобий ва салбий натижалари нисбатининг ҳаққонийлиги аниқланди (Кишкун А. 2007й).

Учинчи боб «Эрта ёшдаги болаларда сепсис клиник кечиши ўзига хос хусусиятларининг шаклланишида тизим ичи иммун жавоби қонуниятлари ва медиатор дисбаланс турларининг аҳамияти»да эрта ёшдаги болалардаги сепсисда ҳужайравий, гуморал ва ҳужайралараро даражаларда амалга оширилувчи иммунитет тизими қонуниятлари баён қилинган. СЛТ ни сепсисни ўнта қўзғатувчисига, носпецифик про- ва яллиғланишга қарши цитокинларнинг даражаси ўрганилди. Биринчи маротаба эрта ёшдаги болаларда иммунитетнинг медиатор дисбалансига СпЛТ/СЛТнинг боғлиқ равишда урта клиник-лаборатория варианты аниқланди (1-расм).



1-расм. Сепсиснинг турли вариантларида сепсис қўзғатувчисига лимфотоксинлар ва яллиғланиш носпецифик медиаторлари даражаси (оптик бирлик) (пг/мл)

Биринчи вариант – узоқ давом этувчи кечиши билан шиддатли аралаш антагонист реакцияларнинг натижаси сифатида иммунитетни про- ва яллиғланишга қарши медиатор тизимининг сусайиши билан характерланади. Бир вақтнинг ўзида барча қўзғатувчиларга лимфотоксинлар (СпЛТ каби СЛТ ҳам) ишлаб чиқарилмаса, ва бу, инфекцияли агентнинг токсик таъсири – биринчи вариант учун хос бўлган иммунитет тизими чуқур бузилишлари ҳисобига текширилаётган қўзғатувчиларга антитаналарнинг юқори титри билан мос келади (1:256 ва 1:4096 гача).

Медиатор бетартиблиги ёки медиатор ҳужум чуқур иммуно депрессияни ривожланишини келтириб чиқаради ва лимфоцитларни индукциялашган апоптозига, баъзи ҳолларда некрозига (лимфоцитлар фаолашуви маркерлари кўрсаткичларининг ортиши: CD25, HLA-DR ва CD95 иммунокомпонент ҳужайраларининг (лимфоцитлар) Fas-αГ апоптоз рецепторлари; лимфоцитларнинг физиологик ҳолати 50фоиз лимфоцитларнинг нобуд

бўлиши ва хромосомалар абберрацияси миқдори билан характерланади. Иммуно танқисликни чуқурлаштирувчи шароитлар яратилади (алоқаларнинг зичлик коэффиценти ва боғланиш коэффицентларининг юқори кўрсаткичи), бу эса узоқ давом этувчи “иммунологик фалажликка” олиб келади, ушбу яллиғланиш медиаторларини эндоген ишлаб чиқарилишини камайиши билан намоён бўлади. Бунинг натижасида сепсиснинг ножўя оқибати 20фоизни ташкил этди.

Иккинчи вариант узоқ давом этиб кечувчи шиддатли аралаш антагонистик реакция натижаси сифатида, про- ва яллиғланишга қарши медиаторлар ишлаб чиқарилишининг кучайиши билан характерланади ва медиатор ҳужум кўринишида намоён бўлади. Лимфоцитлар апоптозини индуцирланишига кўмак бериши мумкин (хромосомалар абберрацияси - 17,5% ва ўлик лимфоцитлар миқдори – 31,6%). Ушбу вариант биринчи вариантдан олдин келади. Бунда боланинг иммун тизими компенсатор имкониятлари ҳали сақланган. Сепсис билан касалланган болаларда лимфоцитларнинг апоптик ўлими ортади ва иммунитет тизими медиатор дисбалансига боғлиқ бўлади (АИ-апоптик индексини юқори кўрсаткичлари ва медиатор дисбаланси биринчи ва иккинчи вариантларида АИ/МИ нисбати). Сепсисли болаларнинг периферик қонида лимфоцитларнинг цитогенетик таҳлили, биринчи вариантда яққол намоён бўлган, 29,1фоиз ҳолларда хромосомалар абберрацияси даражасининг ортиши аниқланди. Биринчи ва иккинчи вариантлар учун микст – грамманфий ва граммусбат сепсиснинг 90,5фоизли ва 72,3фоизли юқори частотаси хосдир. Сепсисли беморларда лимфоцитларга токсик омил таъсир кўрсатади (бактериялар таъсири оқибатида “медиатор тўфон” – яллиғланиш медиаторларнинг кучли ишлаб чиқарилиши), у ҳужайра ичини ва ҳатто плазматик мембрананинг бузилишига олиб келади.

Учинчи вариант – цитокинларнинг кучли ишлаб чиқарилиши билан тавсифланади (барча тадқиқ қилинаётган про- ва яллиғланишга қарши цитокинлар – ИЛ-4/ЎНО- α ва СпЛТ/СЛТ кучли ишлаб чиқилиши, бу вариант про- ва яллиғланишга қарши цитокинларнинг қисқа муддатли медиатор ҳужумга мос келади, бу ҳам иммуноцитларнинг индукцияланган апоптозига кўмак бериши мумкин (хромосома абберрациялари частотаси - 20% ва ўлик лимфоцитлар миқдори 4,8%). Компенсатор яллиғланишга қарши жавоб синдромининг балансланган кечишида тизимли яллиғланиш реакцияси сўндирилади ва гомеостазнинг тикланишига олиб келади. Салбий оқибатлар қайд қилинмади. Клиник ҳолатларда аъзоларнинг зарарланишисиз септицемия ёки бир ёки бир неча аъзо ва тизимларнинг зарарланиши билан намоён бўлади. Микст граммусбат ва грамманфий этиологияли сепсис ушбу вариантда 37,9фоиз ҳолатларда учради. Ушбу вариант учун сепсиснинг моно-грамманфий ва моно-граммусбат этиологиясининг юқори частотаси характерлидир.

Ажратилган вариантлар сепсиснинг клиник кечишини белгилайди. Вариантлар цикликка эгадир, яъни даволаш тактикаси тўғри танланганда

биринчи вариант иккинчисига, кейин эса учинчисига ўтиши мумкин. Ноадекват терапияда, касалликнинг ёмон оқибатини белгиловчи, тескари динамика кузатилиши мумкин. Биринчи вариантда сепсиснинг клиник кечиши, бошқа вариантлар билан солиштирилганда, иккиламчи инфекцияли-токсик энцефалопатия кўринишларининг юқори частотаси билан кечган (33,4%; 5%; 5,8%) (1-жадвал).

Фақатгина биринчи вариант учун МНС томонидан талвасалар, менингоэнцефалит ва мия абсцесси кўринишидаги шикастланишлар характерлидир. Биринчи ва иккинчи вариантлар (88,9% ва 70%) учун учинчи вариантга нисбатан (35,2%) токсикоз кўринишларининг юқори частотаси хосдир. Биринчи ва иккинчи вариант учун (77% ва 20%) қон айланиши бузилишининг оғир кўриниш билан кечувчи кардит характерлидир, учинчи вариантда эса 5,8 фоизни ташкил қилди. Жигарнинг абсцесс кўринишидаги шикастланиши биринчи вариантда ишонарли юқори бўлиб, 5фоизни, учинчи вариантда эса 1,3 фоизни ташкил қилди, иккинчи вариантда эса учрамади.

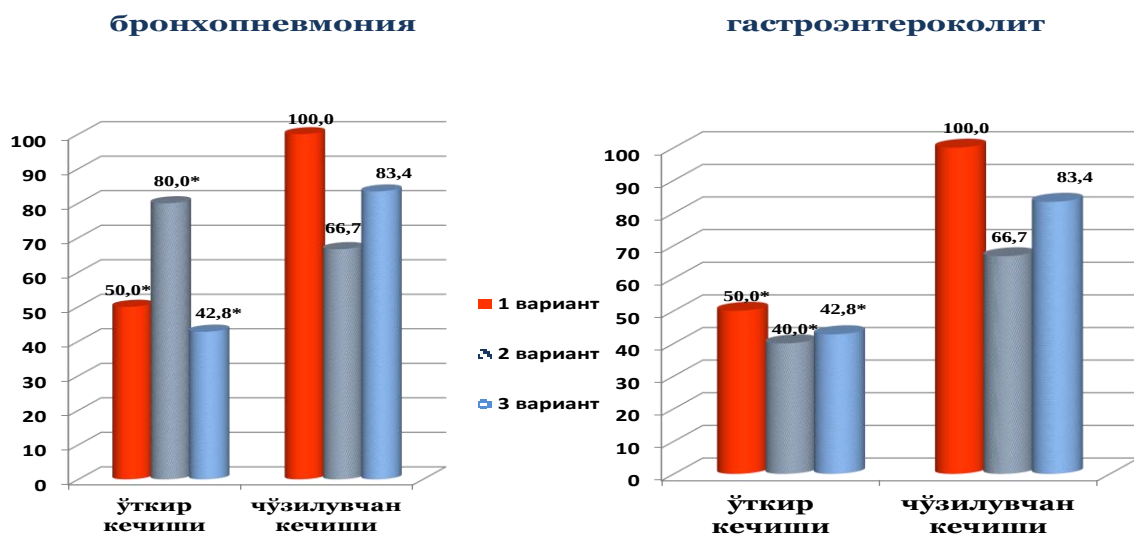
1-жадвал

Сепсиснинг турли вариантларида МНС шикастланиши (%)

Кўрсаткичлар	1 вариант n=36	2 вариант n=40	3 вариант n=68
Токсикоз белгилари	32 (88,9)*	28 (70)*	24 (35,2)
Талвасалар	16 (44,5)*	0	0
Инфекцион- токсик энцефалит	12 (33,4)*	2(5)	4 (5,8)
Мия абсцесси	2 (5,5)*	0	0

Изох: *-1-3 ва 2-3 вариантлар ҳаққонийлиги

Биринчи ва иккинчи вариантларда полиорган етишмовчилик икки ва ундан ортиқ аъзо ва тизимларнинг шикастланиши кўринишида намоён бўлди. Иккала вариант учун сийдик-ажратиш йўллариини белгисиз латент шикастланиши характерлидир. Гастроэнтероколит кўринишидаги меъда-ичак трактининг шикастланиш частотаси ва бронхопневмония сепсиснинг чўзилувчан кечишида 2 марта кўпроқ учради (2-расм). Биринчи вариантда, икки томонлама бронхопневмония, баъзан полисегментар, плеврал реакция, иккинчи вариантда эса кўпроқ ўчоқли ёки тарқоқ кўринишда кечди. Иккала вариантда ҳам ўпкаларнинг шикастланиши оғир қайталаниш билан кечди. Учинчи вариант учун яхши прогностли майда ўчоқли бронхопневмония характерлидир. Сепсис билан касалланган болаларда медиатор дисбалансни барча ажратилган вариантларида иммун тизимни ҳужайра ва гуморал бўғинларининг бузилишлари аниқланди.



Изох: *-ўткир ва чўзилувчан кечиш ўртасидаги ишончлилиқ
2-расм. Сепсиснинг турли вариантларида бронхопневмония ва гастроэнтероколитни учраш частотаси (%)

Биринчи ва иккинчи вариантларда яққол намоён бўлувчи бузилишлар қайд қилинди (лимфоцитлар, Т-лимфоцитлар ва уларнинг популяцияларининг сўндирилиши, шунингдек, периферик қондаги лимфоцитлар фаоллашуви маркерлари – CD25, HLA-DR ва CD95 - иммунокомпетент ҳужайралари Fas-αГ апоптоз рецепторларининг кучли ишлаб чиқарилиши). 10 та сепсис кўзғатувчисига қарши ЛТнинг ўзаро корреляцион боғлиқлигини (Proteus, E.Coli; St.epidermidis; Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella, Clostridium perfringens, Candida туридаги ачитқи замбуруғлар, St.aureus, Enterococc, Streptococcus haemolyticus га) ҳужайравий, гуморал ва ҳужайралараро иммунитет кўрсаткичлари билан бирга таҳлил қилинганда, иммунитетнинг турли бўғинларидаги бузилишлар лимфоцитларнинг микроблар томонидан сезибиллашиши турига ва медиатор дисбаланси вариантга боғлиқлигини кўрсатди. Бундан КС ва КТСни ҳисоблаб топиш орқали ўтказилувчи корреляцион-регрессион таҳлил маълумотлари ҳам гувоҳлик беради. Уларнинг энг юқори кўрсаткичлари медиатор дисбалансининг биринчи варианты учун хосдир, бу иммунитет тизим функциясининг чуқур ва яширинган бузилишларида яққол намоён бўлган бактериемиа мавжудлигидан далолат беради.

Шундай қилиб, септик жараённинг клиник кечиши, даволаш ва оқибатлари натижаларини аниқловчи патогенез асосида ҳужайралараро, ҳужайравий ва гуморал иммунитетнинг бузилиши ётади.

Тўртинчи боб «Сепсис касаллиги кечиши ва оқибатларининг ўзига хос хусусиятларини аниқлашда клиник-лаборатор кўрсаткичлар мажмуасининг ташхис ва прогнозлашдаги маълумотларга бойлигини қиёсий баҳолаш»га бағишланган. Ушбу бобда болаларда сепсисни

ташхислашнинг ишлаб чиқилган ва такомиллаштирилган иммунологик усуллари баён қилинади. Биз, болаларда сепсиснинг ўн та қўзғатувчисига спонтан - СпЛТ ва специфик СЛТ-медиаторлари яллиғланишни ажратиб олиш ва аниқлашнинг ўзига хос услубини ишлаб чиқдик. Услубнинг тамойили чўкма устидаги суюқликнинг турли антигенларига токсик спецификлигини аниқлашни ўз ичига олади, уни бемор антигенлари билан лимфоцитларини ўстиришдан кейин олинди. Антигенлар сифатида сепсисли болаларда олдиндан ажратиб олинган микроорганизмларнинг шартли-патоген ва патоген культуралари олинди. Биринчи марта сенсibilлаштирилган лимфоцитлар даражасини аниқлаш учун спектрофотометрда ҳисоблаш усули қўлланилди. Ўтказилган специфик терапиянинг самарадорлигини баҳолаш учун даволашгача сепсис қўзғатувчисига қарши СЛТ ишлаб чиқарилиши ўрганилди. Услубга кўра ушбу касалликнинг нафақат қайталаниш даврида, балки беморнинг клиник тузалиш даврида ҳам ишлаб чиқарилишини ўз ичига олган диагностик қиммати ўрнатилди. Натижалар сепсисни даволаш самарадорлигини баҳолашда ва даволаш учун кейинги индивидуал дастурни тузишда қўлланилиши мумкин.

СЛТ яллиғланиш медиаторлари бўлиб, лимфоцитлар томонидан ишлаб чиқарилади, улар ишлаб чиқарилишининг бўғилиши инфекциянинг юқори даражадаги бактериемия ёки сурункали ҳолатга олиб келади ҳамда хужайра иммун жавоби ҳолатига ўз таъсирини кўрсатади.

Сепсиснинг эҳтимолий қўзғатувчиларига янги тайёрланган эритроцитар диагностикаумларни аниқлаш билан БГАР-серологик диагностик услуби такомиллаштирилди. Инфекцион жараён генерализациясининг диагностик мезонлари аниқланди.

Эрта ёшдаги болаларда сепсисни турли хил ташхис қилиш услубларининг сезгирлиги ва спецификлигини солиштирма баҳолаш (бактериологик усул -77%, сепсис қўзғатувчисига СпЛТ ни аниқлаш усули - 67,1%) сепсис қўзғатувчисига БГАР усули ёрдамида антитаналарни аниқлаш юқори сезгир (97,8%) эканлигини кўрсатди. Диагностикада ушбу усулнинг қўлланилиши касаллик этиологик характеристикасини аниқлаш имконини беради. СпЛТ ни аниқлаш усулида сезгирлик, лимфоцитлар уни кам ишлаб чиқариши сабабли, паст бўлган, бу медиатор дисбалансининг биринчи варианты учун хосдир. Бактериологик усулда спецификлик паст бўлиб 55фоизни ташкил қилди, БГАР ва СпЛТ усулларида спецификлик мос равишда 75фоиз ва 76,3фоизни ташкил этади. Ҳар бир услуб учун ижобий ва салбий натижалар прогностик аҳамият ҳисобланди. Салбий натижанинг прогностик аҳамияти (тестни салбий натижасида касалликни мавжуд эмаслик тахмини) БГАР услубида жуда юқори бўлиб, 94,7фоизни ташкил қилди. СпЛТ услубида у жуда ҳам паст бўлган – 46,6 фоиз, бу медиатор дисбалансининг биринчи вариантыда СпЛТ ишлаб чиқарилишининг сўндирилиши ҳисобига бўлса керак.

Диагностиканинг бактериологик услубида салбий натижанинг прогностик аҳамияти 64фоизни ташкил қилди. Ижобий натижанинг прогностик аҳамияти (тестни ижобий натижасида касаллик мавжудлиги эҳтимоли) бактериологик услубга солиштирганда СпЛТ ва БГАР услубларида юқори (88,2%; 88,2% ва 70,7%) бўлиб чиққан. СЛТ прогностик услуби учун ижобий натижанинг

прогностик аҳамияти юқорилигига қарамай, бошқа услубларга нисбатан, натижаларнинг прогностик аҳамияти паст бўлган. Бу, организмда кўзғатувчилар мавжуд бўлса ҳам, СЛТнинг доим ишлаб чиқарилмаганлигини кўрсатади (одатда иммунитет медиатор дисбалансининг биринчи вариантыда). Шунингдек, ПЗР-диагностика ва БГАР қонда микроорганизмлар ва кўзғатувчи мавжудлиги ҳақида ахборот берганда ҳам. Бу иммун тизимдаги хужайралараро даражадаги бузилишларга боғлиқдир, яллиғланиш медиаторлари дисбаланси хужайра даражасида амалга ошувчи яққол ўзгаришларга, иммуноцитларнинг яллиғланиш медиаторларини ишлаб чиқара олмаслик хусусиятига, апоптоз ва хужайра некрозига олиб келади. Агарда иммунитет тизимининг компенсатор механизмлари сақланган бўлса, унда СЛТ албатта ишлаб чиқарилади. Шунинг учун сепсис кўзғатувчиларига нисбатан СЛТ ва БГАР услублари ижобий натижаларнинг прогностик аҳамияти бир хилдалигича қолади. Шундай қилиб, диагностик нуқтаи назардан энг ахборотли ва ишончли услуб, яъни сепсис кўзғатувчиларига антитаналарни аниқлашнинг БГАР услуби ҳисобланади.

Бактериал инфекциянинг генерализацияланиш мезонини ишлаб чиқиш учун сепсиснинг 10 та кўзғатувчисига антитаналар титри 20 нафар ГВЗли, 20 нафар чўзилувчан пневмонияли ва 20 нафар сепсисли беморларда БГАР нинг такомиллаштирилган услуби билан аниқланди. Сепсисда кўзғатувчиларга антитаналар титри жуда юқори бўлиб, 1:4096 ни ташкил қилди. ГВЗ ли ва чўзилувчан пневмонияли беморларда 1:256 дан ортмади. Шу муносабат билан қуйидагича хулоса қилиш мумкин, яъни антитаналарнинг бошланиш диагностик титри деб 1:256ни, 1:256 дан юқори титрни эса бактериемиянинг генерализацияланиши деб ҳисоблаш мумкин. Турли микроорганизмларга нисбатан 1:256 гача бўлган антитана титрининг мавжудлигини, қонда бактериал инфекция мавжудлиги маркери сифатида баҳолаш мумкин.

Шундай қилиб, эрта ёшли болаларда сепсисда ишлаб чиқилган экспресс-диагностиканинг бактериологик ва иммунологик услубларини жамлаб қўллашга асосланган дигностика услублари ва инфекция жараёни генерализациясини тасдиқлаш касаллик этиологияси, бактериемия даражаси ва бевосита иммунитет тизими кўрсаткичларининг дастлабки ҳолати ва динамикаси ҳақида тўлиқ ахборот беради (IAP 03260 рақамли патент «Способ диагностики сепсиса у детей» Тошкент шаҳрида давлат реестрида 2004 йил 04 июн қайд этилган; IAP 03347 рақамли патент «Способ прогнозирования генерализации стафилококковой инфекции у детей» Тошкент шаҳрида 2007 йил 23 апрел давлат реестрида қайд этилган; IAP 2011 0396 рақамли патент «Способ диагностики бактериального сепсиса у детей раннего возраста» 2011 йил 07 сентябр Тошкент шаҳар, ихтирога талабнома олинган).

Эрта ёшдаги болаларда сепсисни ташхислаш ва оқибатларини прогнозлашда клиник, бактериологик ва иммунологик кўрсаткичларнинг информативлигини (71 кўрсаткич), логистик регрессия услубида кўп омилли таҳлилдан ўтказилди. Тобе ўзгарувчи сифатида “оқибат” кўрсаткичидан фойдаланилди. Иммунитет тизимидаги медиатор дисбалансини ҳисобга олмасдан математик модел яратишнинг кўп омилли таҳлили бир қатор

омиллар моделга сезиларли таъсир қилишини кўрсатди. IRI омилининг бир бирликка ортиши ижобий оқибатни 7,5 бараварга ортиш имконини беради (OR 7,53 95%CI 1,14-49,53; $p>0,05$), IL10 ва CD16 омиллари ортиши эса ижобий оқибатни 1,3 бараварга ортиш имконини, (OR 1,31 95%CI 1,11-1,55 и OR 1,31 95%CI 1,01-1,70; $p>0,05$, мос равишда), шунингдек, CD95 омилини бир бирликка ортиши ижобий оқибат имкониятининг 1,5 баравар камайишига олиб келади (OR 0,64 95%CI 0,48-0,85; $p>0,05$).

Иммунитет тизимини медиатор дисбалансини ҳисобга олиб прогноз қилиш, биринчи вариантда FNO- α ҳар бир бирликка ортишида яшаб кетиш эҳтимолининг 2,5 бараварга ортишини кўрсатди - OR 2.83 95%CI 1.05-7.65; $p<0,001$. Ушбу натижалар «Способ прогнозирования клинического течения сепсиса у детей раннего возраста» (рақамли IAP 2011 0396 -2011 йил 07 сентябрь) ихтиросига талабнома беришга асос бўлиб хизмат қилди.

Иммунитет тизими медиатор дисбалансининг биринчи, иккинчи ва учинчи вариантлар учун хос бўлган клиник белгиларни аниқлаш мақсадида, иммунитет тизими бошланғич ҳолатига боғлиқ клиник кечиши ва белгининг тегиш эҳтимолини дифференциаллаш имконини берувчи математик модель яратилди 2-жадвал.

2-жадвал

Сепсис вариантлари фарқланишида клиник белгиларнинг регрессион таҳлили натижалари.

Кўрсаткичлар	НИ	ИИ	Р
Биринчи вариант			
Тери қопламларининг мармарсимон ранги	5,1	1,39-18,92	<0,01
Энцефалопатия	4,21	0,76-23,46	<0,05
Кардит	8,63	2,472-30,12	<0,01
Иккинчи вариант			
Жигарнинг шикастланиши	3,11	1,39-6,99	<0,01
Энтероколит	0,39	0,16-0,97	<0,05
Учинчи вариант			
Субфебрил ҳарорат	14,56	2,52-84,07	<0,01
Тери оқариши	4,12	0,72-23,48	<0,05
Жигарнинг шикастланиши	0,34	0,14-0,83	<0,01
Кардит	0,08	0,016-0,393	<0,01

TNF- α ва ИРИ, TNF- α , ИЛ-10 ва TNF- α ва CD95 ўртасида корреляцион ва чизикли регрессияли таҳлил ўтказилди. TNF- α ва ИЛ-10 ўртасида тўғри чизикли боғлиқлик ($r=0,72$; $p<0,05$), TNF- α ва CD95($r=0,72$; $p<0,05$), TNF- α ва

2) полиоксидоний билан иммуномодуллашчи терапия, бунда даволаш курсининг ўтказилиши сонига дифференциал ёндошув ишлаб чиқилган. Медиатор дисбалансининг турли вариантларида сепсисни жамлаб даволашда полиоксидонийни қўлланишнинг клиник-иммунологик самарадорлиги 3 вариант учун битта даволаш курси ўтказиш етарли бўлишини, биринчи ва иккинчи вариантлар учун эса 2 та даволаш курси ўтказиш етарли эканлигини кўрсатди.

шифохоналарга ётқизилишини қисқартирди, ўлим ҳолатларининг қайд этилмаганлиги, иқтисодий самарадорликка олиб келди.

Шундай қилиб, ишлаб чиқилган иммунитет тизими медиатор дисбалансига кўра ташхислаш ва иммунмодуловчи таъсирни ўз ичига олувчи даволаш схемасининг қўлланилиши ташхис қўйишга, терапия натижаларини асослаш ва баҳолашга, натижада, эрта ёшдаги болаларда сепсиснинг клиник кечиши ва оқибатларига ижобий таъсир қилади (Дастур гувоҳномаси DGU 00819 рақамли «Сепсисни ташхислаш ва даволаш самарадорлигини аниклаш учун», Тошкент шаҳрида давлат реестрида 2004.15.07 рўйхатдан ўтказилган; Дастур гувоҳномаси DGU 02352 рақамли «Программа для оценки состояния детей раннего возраста, перенесших сепсис», Тошкент шаҳар давлат реестрида 2011 йил 18 ноябр рўйхатдан ўтказилган).

ХУЛОСА

1. Иммун жавобларнинг аниқланган хусусиятлари асосида ва иммунитет тизими медиатор дисбалансининг ифодаланганлик даражаси бўйича ажратиб олинган сепсиснинг учта клиник-лаборатория кечиш шакллари эрта ёшдаги болаларда касалликнинг клиник кечиши ва оқибатларидаги фарқларни белгилайди.

2. Эрта ёшдаги болаларда сепсиснинг клиник кечиши иммунитетнинг хужайравий ҳамда гуморал бўғинидаги яққол ўзгаришлар билан кечади ва булар медиатор дисбалансининг бошланғич ҳолатига боғлиқдир. Иммунологик кўрсаткичлардаги энг яққол ўзгаришлар медиатор дисбалансининг биринчи варианты кузатилган болаларда қайд этилди.

3. Сепсис ташхисотида қўлланиладиган этиологик қўзғатувчини лабораторияда аниқлашнинг турли услубларини (бактериологик, лимфотоксинларни аниклаш ва БГАР услуби) таққослаш орқали сепсиснинг энг кўп учрайдиган қўзғатувчиларига қарши антитаналар титрини аниклаш билан бирга ўтказиладиган БГАР услубининг юқори даражадаги сезувчанлигини (Se 97,8 %) ва лимфотоксинларни аниклаш услублари (Sp 76,3%) ва БГАРнинг (Sp 75%) спецификлиги аниқланди.

4. Иммунологик ташхислаш услублари (СЛТ ва БГАР аниқланиши) нинг диагностик қиммати баҳоланиб, бу сепсис қўзғатувчиларига нисбатан лимфотоксинлар ва антитаналар титри нафақат касалликнинг қайталаниш даврида эмас, балки беморнинг клиник тузалиш даврида ҳам ишлаб чиқарилиши мумкинлигини кўрсатади. Натижалар сепсисни даволаш самарадорлигини баҳолашда ва даволаш учун индивидуал дастурни тузишда қўлланилади.

5. Эрта ёшдаги болаларда сепсиснинг клиник кечиши иммунитет тизими медиатор дисбалансининг бошланғич ҳолатига боғлиқдир. Медиатор дисбалансининг ажратилган 3 хил вариантларининг ҳар бири учун хос бўлган сепсиснинг клиник кўринишларини аниклаш мақсадида тузилган математик модел шуни кўрсатдики, биринчи вариант учун тери қопламларининг мармар тусдалиги хос бўлиб, бу МНС зарарланиши ва кардитдан далолат беради.

Иккинчи вариантга жигарнинг иккиламчи инфекцион-токсик гепатит ёки жигар абсцесси шаклидаги зарарланиши ва энтероколит каби клиник кўринишларнинг киритилиш эҳтимоли юқори бўлган. Учинчи вариант учун субфебрил тана ҳарорати кўринишидаги белги ушбу гуруҳга кириш учун юқори нисбий эҳтимоллика эга бўлса, жигар шикастланиши ва кардит эса энг паст нисбий эҳтимоллика эгадир.

6. Текширилган клиник-лаборатория кўрсаткичларнинг кенг рўйхати киритилган математик моделнинг ишлаб чиқилиши эрта ёшли болалардаги сепсисда у ёки бу аъзо ва тизимларнинг зарарланиши нисбий эҳтимолининг медиатор дисбаланси вариантыга ҳамда бошланғич ҳолати кўрсаткичларига боғлиқлигини аниқлаб берди. Фақатгина биринчи вариантда менингоэнцефалит ва/ёки мия абсцесси (5,5%), талвасалар (44,5%), иккиламчи инфекцион-токсик энцефалопатия кўринишларининг юқори фоизи (33,4%) кузатилган бўлса, иккинчи вариантда 5фоиз ва учинчи вариантда 5,8 фоиз ҳолларда; оғир токсикоз эса 88,9 фоиз, 70 фоиз ва 35,2 фоиз ҳолларда ҳамда кардитлар мос равишда 100 фоиз, 50 фоиз ва 10 фоиз ҳолларда кузатилади.

7. Клиник кўринишларнинг ижобий ўзгаришлари кузатилмаслиги фонида яллиғланиш медиаторлари ишлаб чиқаришининг камайиши инфекциянинг сурункали кўринишга ўтганлиги ёки диссеминациясидан, репарация жараёнларини бузилганлигидан, полиорган етишмовчиликнинг шаклланишидан далолат беради.

8. Тизимли яллиғланишнинг шиддатли ривожланиши ва медиаторлар ишлаб чиқарилишининг сўндирилиши асосида индукцияланган апоптозга, ва баъзи ҳолларда иммуноцит – ҳужайралар некрозига (лимфоцитлар фаоллашиши ва апоптози маркерлари кўрсаткичларининг ортиши; лимфоцитлар хромосомлари абберацияси ва нобуд бўлиши) ёрдам берувчи сепсиснинг бирга келувчи граммусбат ва грамманфий этиологияси юқори частотаси ажратилган вариантларда (мос равишда 90,5%; 72,3%; 37,9% ҳолларда) ётади. Бу чуқур иммунодепрессия ривожланишини ва кейинчалик организмнинг турли тизимларига шикастловчи таъсирини ифодалайди.

9. Эрта ёшдаги болаларда сепсиснинг кечиши оғирлиги ва оқибатларининг ишончли услуби ЎНО-α кўрсаткичи динамикасини аниқлаш ҳисобланади. Аниқланишича, ЎНО-α нинг ҳар бир бирликка ортиши билан касалликнинг ижобий яқун топиш эҳтимоли 2,5 баробар ошади, унинг камайиши эса касалликнинг ноҳуш кечиши ва яқун топиши эҳтимолини оширади.

10. Комплекс даволашга иммунитет тизими медиатор дисбалансига дифференциал тарзда полиоксидоний билан даволаш схемаларининг киритилиши эрта ёшдаги болаларда сепсиснинг клиник кечишига ва оқибатларига ижобий таъсир кўрсатди. Шундай қилиб, полиоксидоний ҳужайравий, ҳужайралараро ва гуморал иммунитетларга учинчи вариантда бир курс даволашдан кейин, биринчи ва иккинчи вариантларда эса иккита курс даволашдан кейин иммуномодуловчи натижа кўрсатган.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
ДОКТОРА НАУК 16.07.2013.Тйb.18.01 ПРИ ТАШКЕНТСКОМ
ПЕДИАТРИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

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

ПУЛАТОВА РУШАНИЯ ЗАХИДОВНА

**ЗАКОНОМЕРНОСТИ ВНУТРИСИСТЕМНОЙ РЕГУЛЯЦИИ
ИММУНИТЕТА В КЛИНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ СЕПСИСА У ДЕТЕЙ
РАННЕГО ВОЗРАСТА**

**14.00.09 - Педиатрия
(медицинские науки)**

АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ

Ташкент – 2016 год

Тема докторской диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № 30.09.2014/Б2014.5.Тib398

Докторская диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре педиатрии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском) размещен на веб-странице Научного Совета (www.tashpmi.uz) и информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziynet.uz)

**Научный
консультант:**

Махмудов Орхан Сераджинович доктор медицинских наук, профессор
--

**Официальные
оппоненты:**

Дегтярева Марина Васильевна
доктор медицинских наук, профессор

Шамсиев Фазлиддин Сайфутдинович
доктор медицинских наук, профессор

Арипова Тамарахон Уктамовна
доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая
организация:**

Российская Федерация, Государственный
медицинский университет им.
И.П.Павлова, Санкт-Петербург

Защита состоится «__» _____ 2016 г. в ____ час. на заседании Научного совета 16.07.2013.Tib.18.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте (Адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, 223. Тел./факс: +99871-262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz).

Докторская диссертация зарегистрирована в Информационно-ресурсном центре Ташкентского педиатрического медицинского института за № ..., с которой можно ознакомиться в ИРЦ (100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, 223. Тел./факс: +99871-262-33-14).

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2016 год.
(Протокол рассылки № ____ от _____ 2016 года.)

А. В. Алимов

председатель научного совета по присуждению
учёной степени доктора наук, д.м.н., профессор

Э. А. Шамансурова

ученый секретарь научного совета по
присуждению учёной степени доктора наук, д.м.н.,
профессор

Д. И. Ахмедова

председатель научного семинара при научном совете
по присуждению учёной степени доктора наук,
д.м.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Несмотря на медико-организационные достижения в области педиатрии проблема диагностики и лечения сепсиса у детей остается актуальной во всем мире.

Сепсис у детей протекает с выраженным поражением клеточного, гуморального и межклеточного звеньев иммунитета. Это приводит к пролонгированному к неконтролируемому патологическому апоптозу иммуноцитов и нарушениям процессов пролиферации, и тем самым вызывает развитие глубокой иммунодепрессии. Клинически этот процесс проявляется хронизацией или диссеминацией инфекции, присоединением нозокамиальной микрофлоры, нарушением процесса репарации, утяжелением эндотоксикоза и формированием поздней полиорганной недостаточности, что в совокупности предопределяет летальный исход на поздних этапах септического процесса.

В литературе встречаются единичные сообщения о возможности изучения данных механизмов при хирургическом сепсисе у взрослых. Неблагоприятный исход отмечался при возрастании отношения ИЛ6 и снижении продукции противовоспалительного цитокина ИЛ10. С другой стороны, установлено, что генетически обусловленный дефицит ИЛ6 сопровождается иммунодефицитным состоянием (ИДС) и неспособностью к иммунологическому ответу на различные патогены.

Не все вопросы были решены в плане подходов в лечении сепсиса у детей. Весьма актуальной представляется проблема стандартизированной диагностики сепсиса у детей раннего возраста в присутствии инфекции (предполагаемой или доказанной) и ранней этиологической диагностики (в том числе экспресс-диагностики) сепсиса. Не изучены механизмы внутрисистемной регуляции иммунитета при сепсисе у детей раннего возраста, от выраженности нарушений которого зависит клиническое течение и прогноз заболевания.

Проблема диагностики и лечения сепсиса у детей раннего возраста носит исключительно сложный характер, обусловленный возрастными особенностями функционирования различных систем, и в том числе системы иммунитета.

Поиск диагностических критериев генерализации инфекционного процесса и прогнозирования клинического течения сепсиса у детей раннего возраста, а также разработка методов лечения и оценки эффективности проведенной терапии остается актуальной проблемой.

Существующие на сегодняшний день методы этиологической диагностики сепсиса являются малоинформативными, экономически требуют больших затрат и длительного времени для получения результата. Согласно данным наших исследований, несмотря на обсеменность организма больного сепсисом, бактериологический посев из очагов инфекции дает всего 20% высева микроорганизмов, что затрудняет выбрать правильную тактику в лечении таких больных. В связи с этим является необходимым разработка

новых экспресс-методов в диагностике и лечении сепсиса у детей и определяет востребованность нашего исследования.

Настоящая диссертационная работа будет способствовать в определенной степени решению задач, определенных в постановлении Президента Республики Узбекистан № ПП-2133 от 19 февраля 2014 года «О государственной программе «Год здорового ребенка»».

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Работа выполнена в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики №6 «Медицина и фармакология» ГНТП-9 «Разработка новых технологий профилактики, диагностики, лечения и реабилитации заболеваний человека».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации.

Современными вопросами диагностики и лечения сепсиса у детей занимаются ведущие медицинские научные центры и высшие учебные заведения мира, в том числе, Royal Children's Hospital, Parkville, Victoria (Австралия), University Children's Hospital Bonn (Германия), University of Naples (Италия), University of North Carolina (США) и London School of Hygiene & Tropical Medicine (Великобритания), Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия (Российская Федерация).

Значимые научные результаты по повышению качества диагностики и лечения сепсиса у детей в мире были получены ряд важнейшие научные результаты, в том числе: обосновано, что проведение плазмафереза при сепсисе у детей в острую фазу болезни способствовало снижению концентрации альфа-1-антитрипсина, гаптоглобина, С-реактивного белка и фрагмента С3 (Royal Children's Hospital, Австралия; University of Naples, Италия; University of North Carolina, США); доказана роль неспецифического маркера CD64 в диагностике позднего начала сепсиса, до появления первых признаков или симптомов инфекции (University Children's Hospital Bonn, Германия; London School of Hygiene & Tropical Medicine, Великобритания); предложенные методы оценки клинико-лабораторных вариантов неонатального сепсиса по индексам клеточной реактивности и динамике клинической картины позволило практическому врачу оценить тяжесть состояния, оптимизировать терапию и прогнозировать заболевание (Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Российская Федерация).

На сегодняшний день по проблеме сепсиса у детей в мировых научных центрах, в том числе, по приоритетным направлениям ведутся следующие научно-исследовательские работы: совершенствование методов ранней диагностики путем определения критериев генерализации инфекции и уровня иммунологических нарушений в клеточном, гуморальном и межклеточном звеньях системы иммунитета; разработка эффективных

способов прогнозирования заболевания; совершенствование методов коррекции системы иммунитета и антибактериальной терапии.

Степень изученности проблемы. Проблема сепсиса определяется высокой смертностью детей с инфекционно-септическим процессом, отсутствием четких критериев самого диагноза, введением нового понятия - синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), а также естественными трудностями постановки данного диагноза и терапии, связанными с возрастными особенностями различных периодов жизни. Особого внимания заслуживают работы ученых-специалистов из США, Италии, Великобритании, Южной Кореи, КНР и Российской Федерации.

В литературе имеются работы по изучению сепсиса у новорожденных и недоношенных детей (Таболин В.А., 2002; Самсыгина Г.А., Володин Н.Н., 2007; 2011; Bang A.T. et al., 2005; Chen Z., Cheng B.L., 2009; Charoo B.A., Iqbal J.I., 2009). Неонатальный сепсис развивается, как правило, у детей с неблагоприятным течением ante- и интранатального периодов, чаще на фоне тяжелого постасфиксического синдрома, и у недоношенных. В результате такой новорожденный уже в момент инфицирования характеризуется низкой неспецифической резистентностью, несостоятельностью первого звена противоинфекционной защиты (фагоцитарного), низким уровнем пассивного иммунитета и общей иммунологической недостаточностью, что является особенностью неонатального сепсиса (Алимов А.В., Камалов З.С., 2003; Шамсиев Ф.С., Дивеева А.С., 2004). По данным различных исследователей, трактовка понятия «септический шок» включает гемокоагуляционный компонент, так как прогрессирующий ДВС-синдром сам ведет к шоку (Махмудов О.С., Самсыгина Г.А., Шабалов Н.П., Дегтярева М.В., 2010). Российскими исследователями был разработан паттерн критериев диагностики неонатального сепсиса, позволяющий дифференцировать его от локальных пневмоний у новорожденных. Установлено наличие двух клинико-лабораторных вариантов неонатального сепсиса: гипоэргического и гиперэргического, различающихся по характеристике системного воспалительного ответа, срокам появления, степени, длительности и характеру гемодинамических, дыхательных и метаболических расстройств (Шабалов Н.П., Иванов Д.О., 2002, 2006).

В современной литературе отсутствует единое мнение о зависимости микробного пейзажа при сепсисе у детей и вариантов медиаторного дисбаланса системы иммунитета, и их влияние на клиническое течение, не достигнуто решение в разработке эффективной терапии и недостаточно внимания уделяется коррекции иммунного статуса. Учитывая данные сопоставительного анализа с выполненными работами, можно утверждать, что данное исследование планируется в республике впервые.

Все это явилось основанием для проведения исследований, посвященных изучению патогенетических иммунных механизмов в развитии сепсиса у детей, разработке эффективных экспресс-методов диагностики и схем лечения в зависимости от этиологии, прогнозирования характера

течения заболевания, что и определяет актуальность и приоритетность поставленной проблемы.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ. Диссертационная работа входит в план НИР Республиканского специализированного медицинского центра педиатрии № 000374 «Состояние внутрисистемной регуляции иммунитета при сепсисе у детей раннего возраста. Диагностическое значение, новые подходы к лечению» и ИСС-11-13 «Внедрение современных методов диагностики и лечения сепсиса у детей раннего возраста».

Цель исследования - выявить закономерности внутрисистемной регуляции иммунитета, определяющие клиническое течение, прогноз, исходы сепсиса у детей раннего возраста.

Задачи исследования:

совершенствовать подходы в диагностике сепсиса у детей раннего возраста;

изучить состояние внутрисистемной регуляции иммунитета и роль возможных вариантов медиаторного дисбаланса в формировании особенностей клинического течения сепсиса у детей;

выявить особенности клинического течения сепсиса у детей раннего возраста в зависимости от этиологии и вариантов медиаторного дисбаланса;

определить состояние клеточного и гуморального иммунитета при различных вариантах медиаторного дисбаланса при сепсисе у детей раннего возраста;

выявить факторы, имеющие прогностическое значение в формировании характера течения сепсиса у детей, и оценить их информативность;

разработать и провести оценку эффективности патогенетически обоснованных схем лечения, направленных на регуляцию иммунного ответа при сепсисе у детей раннего возраста.

Объектом исследования явились 266 детей с сепсисом в возрасте от 1 месяца до 1,5 лет, 20 больных с гнойно-воспалительными заболеваниями, 20 больных - с затяжным течением пневмонии.

Предмет исследования. Исследовали венозную кровь и сыворотку для количественного определения основных показателей иммунного и цитокинового статуса, проведения цитогенетических исследований, определения титров антител и лимфотоксинов к возбудителям сепсиса, бактериологические исследования биоматериалов больных.

Методы исследования. Были использованы общеклинические, функциональные, инструментальные, иммунологические, цитогенетические, цитологические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

разработан метод определения спонтанных и специфических лимфотоксинов к десяти возбудителям сепсиса и на основании определения соотношения их выделены три варианта медиаторного дисбаланса системы иммунитета;

у больных сепсисом детей раннего возраста выявлена зависимость состояния системы иммунитета от вариантов медиаторного дисбаланса, которые определяют клиническое течение и исход заболевания;

доказана диагностическая ценность определения лимфотоксинов в оценке эффективности лечения сепсиса у детей раннего возраста;

определены клинико-лабораторные критерии генерализации инфекционного процесса у детей раннего возраста, а также установлена возможность прогнозирования клинического течения и исходов сепсиса у детей раннего возраста на основании системной оценки соотношения различных про- и противовоспалительных цитокинов, а также уровня bacteriemia;

разработаны дифференцированные патогенетически обоснованные схемы лечения, основанные на определении варианта медиаторного дисбаланса и направленные на коррекцию показателей системы иммунитета, с использованием объективных методов оценки и прогноза эффективности в динамике лечения сепсиса у детей раннего возраста.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

для практической педиатрии предложены диагностические и прогностические критерии сепсиса у детей раннего возраста;

разработан патогенетически обоснованный иммунологический метод диагностики сепсиса у детей;

разработаны клинико-лабораторные критерии генерализации инфекционного процесса у больных детей раннего возраста;

предложен алгоритм диагностики и лечения сепсиса у детей раннего возраста.

Достоверность полученных результатов подтверждается объективными показателями клинических, иммунологических, цитогенетических, цитологических и статистических методов исследования.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования. Результаты работы имеют значение для теоретической медицины, поскольку раскрывают патогенетические механизмы и закономерности развития сепсиса у детей раннего возраста. Данные иммунологических, цитогенетических и цитологических исследований позволили выделить три клинико-лабораторных варианта медиаторного дисбаланса системы иммунитета, определение которых характеризует клиническое течение, тяжесть и исход заболевания.

Определение показателей специфических медиаторов воспаления рекомендуется как информативный метод прогнозирования клинического течения и оценки эффективности проводимой терапии, что имеет решающее значение в построении тактики лечения и благоприятно отражается на течении заболевания. Разработан и апробирован алгоритм диагностики и лечения, внедрение которого оказывает благоприятное влияние на клиническое течение сепсиса, выражающееся в сокращении длительности пребывания больных в стационаре, снижении частоты рецидивов, летальности и экономии средств, расходуемых на лечение детей с данной патологией.

Внедрение результатов исследования.

На разработанный метод определения показателей специфических медиаторов воспаления к возбудителям сепсиса получен патент на изобретение Республики Узбекистан (№IAP 03260, от 18.12.2006г.). Разработанный метод способствует повышению качества и сокращению времени на определение этиологии заболевания и оценки эффективности проводимой терапии, а также на разработанные клинико-лабораторные критерии получен патент на изобретение Республики Узбекистан (№IAP 03347, от 23.04.2007г.). Разработанные критерии позволяют своевременно определить генерализацию инфекции при развитии септического процесса и прогнозировать исход заболевания.

Эти методы были внедрены в систему здравоохранения в деятельность Бухарской областной детской инфекционной больницы и Самаркандского областного детского многопрофильного медицинского центра (заключение Министерства здравоохранения № 8Н-3/28 от 17.12.2015г.). Внедрение новых методов диагностики и лечения сепсиса у детей раннего возраста позволили оптимизировать лечебно-диагностическую тактику ведения больных с данной патологией, способствовали сокращению койко-дней на 1,5 дня и повышению эффективности лечения, а также уменьшению частоты рецидивов с госпитализацией больного в стационар на 21%, удлинению срока ремиссии и снижением неблагоприятных исходов заболевания.

Апробация работы. Основные положения, изложенные в диссертации, представлены и доложены на пяти научно-практических конференциях, а также на двух Республиканских ярмарках инновационных идей, новых технологий и проектов: на республиканских научно-практических конференциях «Организационные и научные проблемы снижения младенческой и детской смертности» (г. Ташкент, 28 ноября 2006 г.), «Современные аспекты педиатрии. Наука и практика» (г. Ташкент, 25 марта 2008 г.), «Современные подходы к оказанию медицинской помощи детям» (г. Ташкент, 26 октября 2010 г.), на VI съезде педиатров Республики Узбекистан (г. Ташкент, 5-6 ноября 2009 г.), на VII съезде педиатров Узбекистана «Приоритетные направления и модернизация охраны здоровья детей в Узбекистане» (г. Ташкент, ноябрь 2014 г.); на IV Республиканской ярмарке инновационных идей «Способ диагностики и лечения сепсиса у детей раннего возраста» (2010 г.) и VII Республиканской ярмарке инновационных идей «Способ реабилитации больных детей раннего возраста, перенесших сепсис» (2013 г.).

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликованы 53 научные работы, из них 15 статей в научных изданиях, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций, в том числе 1 статья в международном научном журнале, получено два патента на изобретение.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов, списка использованной литературы, текста на 188 страницах, 47 таблиц и 26 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении диссертации освещаются актуальность и востребованность темы, цель и задачи, объект и предмет исследования, взаимосвязь исследования с основными приоритетными направлениями развития науки и технологий республики, представлены научная новизна и практические результаты, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов исследования и их внедрение, опубликованность результатов, структура и объем диссертации.

В первой главе диссертации **«Современные представления о патогенезе сепсиса у детей, их роль в диагностике и прогнозе»** представлен литературный обзор, который состоит из двух подглав: в первой подробно описаны современные представления о патогенезе сепсиса в педиатрии и их роль в эволюции существующей практики диагностики и прогноза, вторая посвящена проблемам лечения в свете современной концепции иммунопатогенеза сепсиса у детей раннего возраста.

Во второй главе диссертации **«Совершенствование иммунологических методов исследования больных сепсисом детей раннего возраста»** изложены материалы и методы исследования: клинические, бактериологические, молекулярно-генетические, иммунологические, цитогенетические и цитологические, а также статистические методы.

Исследования состояния иммунного статуса и статистические методы. В соответствии с целями и задачами работы проведено комплексное обследование 306 детей в возрасте от 1 месяца до 2-х лет с 2002 по 2008 гг. на базе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. Из них 266 больных сепсисом в септицемической форме - 17 (6,4%) в остром течении, септикопиемической форме - 249 (93,6%), в остром 152 (57,1%) и затяжном течении у 97 (36,5%), а также 20 здоровых детей. С целью определения генерализации инфекционного процесса обследовано 20 больных с ГВЗ, а также 20 больных с затяжной пневмонией.

Многолетние клинические наблюдения послужили основанием для формулировки концепции о существовании трех клинико-лабораторных вариантов сепсиса. В выделенных вариантах изучено влияние синтетического иммуномодулятора полиоксидония (0,15 мг/кг в/в или в/м 1 раз в сутки ежедневно, курс лечения - 10 дней).

В работе проводились следующие методы исследования:

- бактериологические: посев крови, мочи, кала, мазок из зева и из гнойных очагов;
- молекулярно-генетические: обнаружение возбудителя в сыворотке крови с помощью ПЦР-диагностики (*Candida albicans*, *E.coli*).

Разработаны и усовершенствованы следующие методы диагностики сепсиса:

специфические иммунологические: определение титров антител с помощью реакции непрямой (пассивной) гемагглютинации (РНГА) к

возможным возбудителям сепсиса (Патент UZ IAP 03347, 2007); определение продукции лимфоцитов - медиаторов воспаления спонтанных (СПЛТ) и специфических лимфотоксинов (ЛТ) к возможным возбудителям сепсиса (Патент UZ IAP 03260, 2006);

иммунологические: определение в крови CD3, иммунорегулирующие субпопуляции Т-лимфоцитов - CD4-хелперы, CD8-супрессоры, CD4/CD8, CD16, CD20, CD25, CD95, HLA-DR методом моноклональных антител; иммуноглобулинов G, A и M в сыворотке крови методом простой радиальной иммунодиффузии в геле (Mancini et all., 1965) с использованием антисывороток производства НИИ им. Мечникова; фагоцитарной функции нейтрофилов - с помощью латекса по методике В.М. Берман с соавторами (1958 г.); количества «токсического фактора» в сыворотке крови - парамецийным тестом;

иммуноферментный анализ цитокинов: FNO- α , IL-4 и IL-10 в сыворотке крови с использованием тест-системы для ИФА «ИФА-FNO- α , IL-4 и IL-10» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия, 2009 г.);

цитогенетические и цитологические исследования на культивируемых и стимулируемых ФГА лимфоцитах (Е.А. Кост, 1975 г.);

статистическая обработка результатов проводилась по программам, разработанным в пакете EXCEL методом вариационной статистики с вычислением средних арифметических значений (M), их стандартных ошибок (m), доверительных интервалов (σ) и достоверных различий по t -критерию Стьюдента;

многофакторный анализ показателей в диагностике и прогнозировании исходов сепсиса методом логистической регрессии проводился с использованием статистической программы SPSS 16.

При интерпретации данных иммунограмм больных использовался метод корреляционно-регрессионного анализа для выявления скрытого дисбаланса иммунной системы. Вычисляли коэффициенты сопряженности (КС) и коэффициенты тесноты связей (КТС). Снижение величин указанных коэффициентов свидетельствовал о нормализации функционирования системы (А.М. Земсков с соавт., 2011 г.). Определяли диагностическую чувствительность и специфичность различных методов диагностики сепсиса у детей, а также прогностическую ценность положительного и отрицательного результатов, отношение правдоподобия при положительном и отрицательном результатах теста (А.А. Кишкун, 2007 г.).

Третья глава диссертации **«Закономерности внутрисистемной регуляции иммунного ответа и роль вариантов медиаторного дисбаланса в формировании особенностей клинического течения сепсиса у детей»** посвящена описанию закономерностей в системе иммунитета у больных сепсисом детей раннего возраста, реализующихся на клеточном, гуморальном и межклеточном уровнях. Изучен уровень неспецифических провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, а также СЛТ к десяти возбудителям сепсиса. Впервые выделены три клинико-лабораторных

варианта течения сепсиса в зависимости от медиаторного дисбаланса системы иммунитета за основу деления которых было взято соотношение СпЛТ/СЛТ (рис.1).

Первый вариант характеризуется угнетением про- и противовоспалительных медиаторов системы иммунитета как следствие результата бурной смешанной антагонистической реакции с пролонгированным течением (угнетение соотношения СпЛТ/СЛТ и ФНО- α при незначительном повышении ИЛ-4).

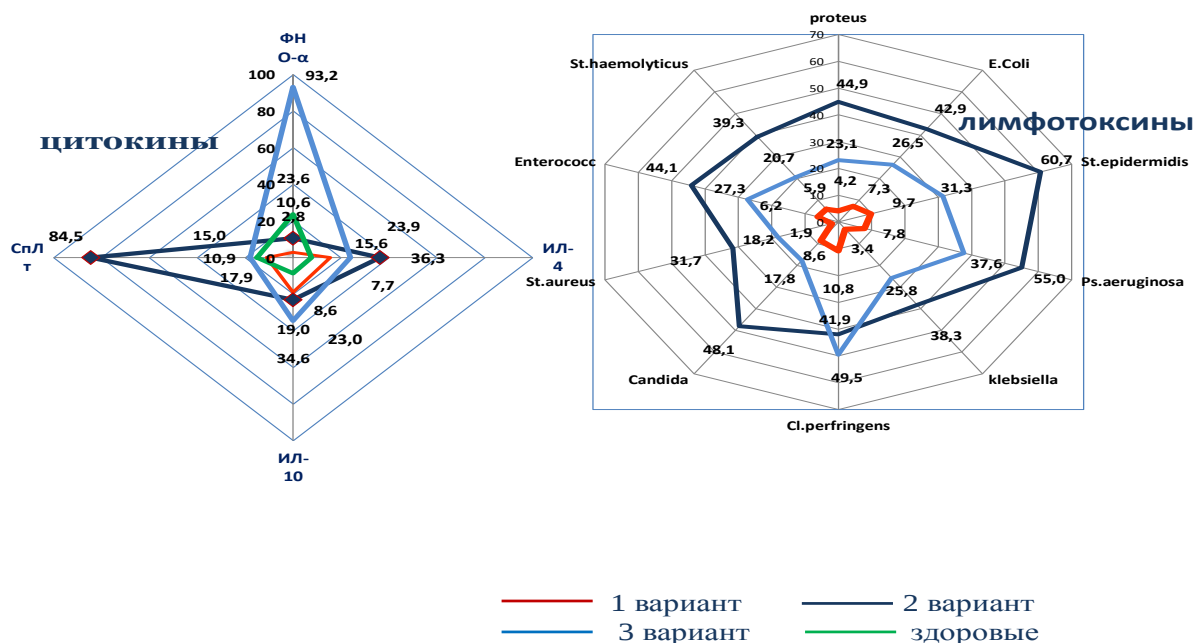


Рис.1. Уровень неспецифических медиаторов воспаления и лимфотоксинов к возбудителям сепсиса при различных вариантах сепсиса (оптические единицы) (пг/мл)

Когда лимфотоксины (как СпЛТ, так и СЛТ) не вырабатываются ко всем возбудителям одновременно и сочетаются с высокими титрами антител к исследуемым возбудителям (выше 1:256 и до 1:4096) за счет токсического действия инфекционного агента – это свидетельствует о глубоких нарушениях в системе иммунитета, характерных только для первого варианта.

«Медиаторный хаос», или «медиаторный шторм» вызывает развитие глубокой иммунодепрессии и способствует индуцированному апоптозу лимфоцитов, а в некоторых случаях к их некрозу (повышаются показатели маркеров активации лимфоцитов CD25, HLA-DR и рецепторов апоптоза Fas- α Г иммунокомпетентных клеток (лимфоцитов) CD95; физиологическое состояние лимфоцитов характеризуется 50-процентной гибелью лимфоцитов и 50-процентным количеством aberrаций хромосом). Создаются условия для усугубления иммунодефицита (высокие значения коэффициентов сопряженности и коэффициента тесноты связей), что приводит к длительному «иммунологическому параличу», проявляющемуся снижением

эндогенной продукции медиаторов воспаления. Неблагоприятный исход сепсиса при данном варианте имел место в 20% случаев.

Второй вариант характеризуется усиленной продукцией как про-, так и противовоспалительных медиаторов в результате бурной смешанной антагонистической реакции с пролонгированным течением и проявляется в виде «медиаторного шторма» (усиленная продукция соотношения СпЛТ/СЛТ и ИЛ-4 при угнетении ФНО- α). Может способствовать индуцированному апоптозу лимфоцитов (частота aberrаций хромосом - 17,5%, количество мертвых лимфоцитов - 31,6%). Этот вариант предшествует первому. При этом компенсаторные возможности иммунной системы ребенка еще сохранены. Установлено, что у больных сепсисом детей апоптотическая гибель лимфоцитов повышается и зависит от медиаторного дисбаланса в системе иммунитета (высокие показатели апоптотического индекса - АИ и соотношение АИ\МИ-митотического индекса при первом и втором вариантах медиаторного дисбаланса). Цитогенетический анализ лимфоцитов в периферической крови больных сепсисом детей выявил повышение уровня aberrаций хромосом в 29,1% случаев, наиболее выраженный при первом варианте. Для первого и второго вариантов характерна высокая частота микст - грамположительного и грамотрицательного сепсиса - 90,5 и 72,3%. У больных сепсисом на лимфоциты оказывает влияние токсический фактор (усиленная выработка медиаторов воспаления - «медиаторный шторм» как следствие воздействия бактерий), который может способствовать повреждению содержимого клетки и даже плазматической мембраны.

Третий вариант характерен усиленной выработкой цитокинов (СпЛТ в пределах нормы / усиленная продукция СЛТ и ИЛ-4/ФНО- α). Этот вариант соответствует непродолжительному «медиаторному шторму» про- и противовоспалительных цитокинов, который также может способствовать индуцированному апоптозу иммуноцитов (частота aberrаций хромосом - 20%, количество мертвых лимфоцитов - 4,8%). При сбалансированном течении синдрома компенсаторного противовоспалительного ответа подавляется системная воспалительная реакция, что приводит к восстановлению гомеостаза. Неблагоприятных исходов не отмечали. Клиническая картина проявлялась в виде септицемии без поражения органов или с поражением одного или двух органов и систем. Микст - грамположительной и грамотрицательной этиологии сепсис при этом варианте встречался в 37,9%. Для этого варианта была характерна высокая частота моно-грамотрицательной и моно-грамположительной этиологии сепсиса.

Выделенные варианты определяют клиническое течение сепсиса. Варианты имеют цикличность, то есть при правильно поставленной тактике лечения первый вариант может переходить во второй, затем и в третий. При неадекватной терапии может наблюдаться обратная динамика, предопределяющая неблагоприятный исход болезни. Клиническое течение сепсиса при первом варианте сопровождалось более высокой частотой

проявлений вторичной инфекционно-токсической энцефалопатии в сравнении с другими вариантами (33,4%; 5%; 5,8%) (табл.1.).

Таблица 1

Поражение ЦНС при различных вариантах сепсиса

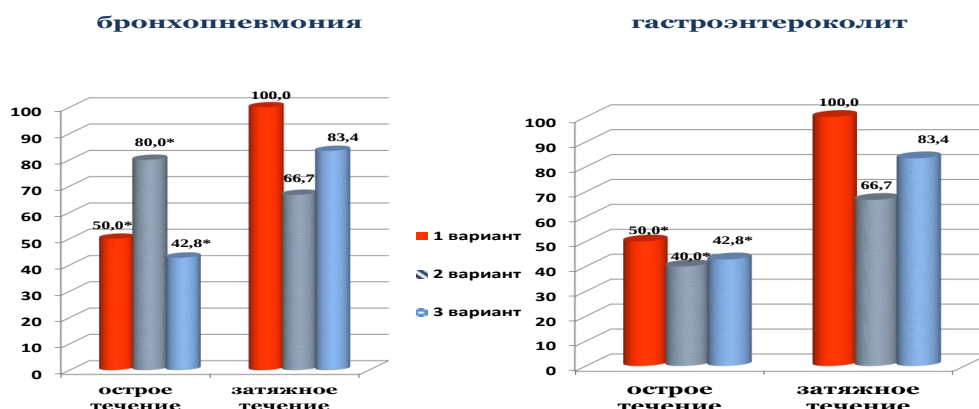
Показатели	1 вариант n=36	2 вариант n=40	3 вариант n=68
Проявления токсикоза	32(88,9)*	28(70)*	24(35,2)
Судороги	16(44,5)	0	0
Инфекционно-токсическая энцефалопатия	12(33,4)*	2(5)	4(5,8)
Абсцесс мозга	2(5,5)	0	0

Примечание: *- достоверность 1-3 и 2-3 вариантов.

Только для первого варианта были характерны проявления поражения со стороны ЦНС в виде судорог, менингоэнцефалита и абсцесса мозга. Характерна высокая частота проявлений токсикоза при первом и втором вариантах (88,9% и 70%), что в два раза выше, чем при третьем варианте (35,2%).

Кардит с тяжелым проявлением НК был характерен для первого и второго вариантов (77% и 20%), а при третьем варианте составил 5,8%. Поражение печени в виде абсцесса было достоверно высоким при первом варианте и составило 5%, при третьем - 1,3%, при втором абсцесс не встречался.

При первом и втором вариантах полиорганная недостаточность проявлялась в виде поражения двух и более органов и систем.



Примечание: *- достоверность между острым и затяжным течением.

Рис.2. Частота встречаемости бронхопневмонии и гастроэнтероколита при различных вариантах сепсиса.

Для обоих вариантов было характерно латентное бессимптомное поражение мочевыводящих путей. Частота поражения ЖКТ в виде гастроэнтероколита и бронхопневмония встречались в два раза чаще при

затяжном течении сепсиса (рис.2). При первом варианте бронхопневмония, нередко полисегментарная, двусторонняя, протекала с плевральной реакцией, тогда как при втором варианте чаще была очаговой или лobarной. Поражение легких при обоих вариантах имело тяжелое рецидивирующее течение. Для третьего варианта была характерна мелкоочаговая бронхопневмония с благоприятным прогнозом.

У больных сепсисом детей выявлены нарушения в клеточном и гуморальном звеньях иммунной системы при всех выделенных вариантах медиаторного дисбаланса. Наиболее выраженные нарушения отмечали при первом и втором вариантах (угнетение лимфоцитов, Т-лимфоцитов и их субпопуляций, а также усиленная выработка маркеров активации лимфоцитов периферической крови - CD25, HLA-DR и рецептора апоптоза Fas- α Г иммунокомпетентных клеток - CD95).

Анализ корреляционных взаимосвязей СЛТ к десяти возбудителям сепсиса (к *Proteus*, *E.Coli*; *St.epidermidis*; *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Clostridium perfringens*, дрожжеподобным грибкам рода *Candida*, *St.aureus*, *Enterococc*, *Streptococcus haemolyticus*) со значениями клеточного, гуморального и межклеточного иммунитетов показал, что нарушения в различных звеньях иммунитета зависели от вида сенсibilизации лимфоцитов микробами и от варианта медиаторного дисбаланса. Об этом свидетельствуют и данные корреляционно-регрессионного анализа с вычислением КС и КТС. Самые высокие значения их были характерны для первого варианта медиаторного дисбаланса, что свидетельствовало о глубоких и выраженных скрытых нарушениях в функционировании системы иммунитета и, как следствие, присутствии выраженной бактериемии.

Таким образом, в основе патогенеза септического процесса, определяющего клиническое течение, результаты лечения и исходы сепсиса у детей раннего возраста, лежат нарушения иммунитета, реализующихся на межклеточном уровне, что дает свое отражение на клеточный и гуморальный иммунный ответ.

Четвертая глава диссертации **«Сравнительная оценка диагностической и прогностической информативности комплекса клинико-лабораторных показателей в определении характера течения и исходов сепсиса»** посвящена сравнительной оценке диагностической и прогностической информативности комплекса клинико-лабораторных показателей в определении характера течения и исходов сепсиса. В ней описываются разработанные и усовершенствованные иммунологические методы диагностики сепсиса у детей. Разработан оригинальный способ выделения и определения спонтанных и специфических медиаторов воспаления - СпЛТ и СЛТ к десяти возбудителям у больных сепсисом детей. Принцип метода заключается в определении токсичности специфичной к различным антигенам надосадочной жидкости, которую получали после культивирования лимфоцитов больного с виновными антигенами. В качестве антигенов была взята условно-патогенная и патогенная культура

микроорганизмов, предварительно выделенных от больных сепсисом детей. Впервые применен их подсчет на спектрофотометре. Изучена продукция ЛТ к возбудителям сепсиса до лечения с целью оценки эффективности проведенной специфической терапии. Установлена диагностическая ценность метода, заключающаяся в том, что СЛТ могут вырабатываться не только в период рецидива заболевания, но и в период клинического выздоровления больного. Результаты могут применяться в оценке эффективности лечения сепсиса и составления дальнейшей индивидуальной программы лечения.

Установлено, что СЛТ, являясь медиаторами воспаления, вырабатываются лимфоцитами, угнетение их продукции свидетельствует о выраженной бактериемии и хронизации инфекционного процесса, которые дают свое отражение на состоянии клеточного иммунного ответа.

Далее усовершенствован серологический метод диагностики - РНГА с определением свежеприготовленных эритроцитарных диагностикумов к возможным возбудителям сепсиса. Определены диагностические критерии генерализации инфекционного процесса.

Сравнительная оценка чувствительности и специфичности различных методов диагностики сепсиса у детей раннего возраста (бактериологический метод - 77%, метод определения СпЛТ к возбудителям сепсиса - 67,1%) показала, что высокочувствительным считается метод РНГА с определением антител к возбудителям сепсиса, который составил 97,8%. Применение данного метода диагностики дает возможность для определения этиологической характеристики заболевания. Чувствительность была низкой у метода определения СпЛТ за счет угнетения продукции их лимфоцитами, что было характерно для первого варианта медиаторного дисбаланса. Специфичность при бактериологическом методе была низкой и составила 55%, тогда как специфичность при методах РНГА и СпЛТ была сходной и составила 75% и 76,3%. Была подсчитана прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов для каждого метода. Прогностическая ценность отрицательного результата (вероятность отсутствия заболевания при отрицательном результате теста) была самой высокой при методе РНГА и составила 94,7%. При СпЛТ она была самой низкой - 46,6%, по-видимому, за счет угнетения выработки СпЛТ при первом варианте медиаторного дисбаланса.

При бактериологическом методе диагностики прогностическая ценность отрицательного результата составила 64%. Прогностическая ценность положительного результата (вероятность заболевания при положительном результате теста) при методах СпЛТ и РНГА была выше в сравнении с бактериологическим методом (88,2%; 88,2% и 70,7%). Несмотря на то, что прогностическая ценность положительного результата для метода СЛТ высокая, прогностическая ценность отрицательного результата была низкой в сравнении с другими методами. Это говорит о том, что СЛТ не всегда вырабатывались, хотя возбудители присутствовали в организме (обычно при первом варианте медиаторного дисбаланса системы иммунитета). Хотя ПЦР-

диагностика крови на существующие микроорганизмы и РНГА говорили о присутствии возбудителя в крови. Это связано с нарушениями в иммунной системе, в частности, на межклеточном уровне, - дисбаланс медиаторов воспаления приводил к выраженным изменениям, реализующимся на клеточном уровне, и неспособности иммуноцитов вырабатывать медиаторы воспаления, вплоть до апоптоза и некроза клеток. Если компенсаторные механизмы системы иммунитета сохранены, то СЛТ обязательно будут вырабатываться. Поэтому прогностическая ценность положительного результата методов СЛТ и РНГА к возбудителям сепсиса остается одинаковой. Таким образом, наиболее информативным и достоверным в диагностическом плане является метод РНГА с определением антител к возбудителям сепсиса.

Для разработки критериев генерализации бактериальной инфекции определяли титры антител к десяти возбудителям сепсиса, по совершенствованному нами методу РНГА, у 20 больных с ГВЗ, у 20 больных с затяжной пневмонией и у 20 больных с сепсисом. Титр антител к возбудителям при сепсисе был очень высоким и достигал 1:4096. У больных с ГВЗ и затяжной пневмонией он не превышал 1:256. В связи с этим можно сделать следующий вывод: пороговым диагностическим титром антител считать титр 1:256, а превышающие 1:256 титры считать как генерализованную бактериемию. Наличие титров антител к различным микроорганизмам до 1:256 расценивать как маркер наличия бактериальной инфекции в крови.

Таким образом, разработанные методы диагностики и подтверждения генерализации инфекционного процесса при сепсисе у детей раннего возраста, основанные на использовании совокупности бактериологического и иммунологических методов экспресс-диагностики, дают полную информацию об этиологии заболевания, уровне бактериемии и косвенно об исходном состоянии и динамике показателей системы иммунитета.

Проведен многофакторный анализ информативности комплекса клинических, бактериологических и иммунологических показателей (71 показатель) в диагностике и прогнозировании исходов сепсиса у детей раннего возраста методом логистической регрессии. В качестве зависимой переменной использовался показатель «исход». Многофакторный анализ создания математической модели в целом, без учета медиаторного дисбаланса в системе иммунитета, показал, что ряд факторов оказывает значительное влияние на модель. Так, увеличение фактора IRI на единицу повышает шанс положительного исхода в 7,5 раз (OR 7.53 95%CI 1.14-49.53; $p > 0,05$), увеличение факторов IL10 и CD16 повышают шанс положительного исхода в 1,3 раза (OR 1.31 95%CI 1.11-1,55 и OR 1,31 95%CI 1.01-1,70; $p > 0,05$, соответственно), а увеличение фактора CD95 на единицу снижает шанс положительного исхода в 1,5 раза (OR 0.64 95%CI 0.48-0.85; $p > 0,05$).

Прогнозирование с учетом медиаторного дисбаланса системы иммунитета показало, что при первом варианте с каждой единицей

увеличения FNO- α вероятность выживания увеличивается в 2,5 раза, относительный шанс - OR 2.83 95%CI 1.05-7.65; $p < 0,001$. Эти результаты послужили основанием для подачи заявки на изобретение: «Способ прогнозирования клинического течения сепсиса у детей раннего возраста» (№ IAP 2011 0396 от 07.09.2011 г.).

Далее была создана математическая модель с целью определения клинических признаков, характерных для первого, второго и третьего вариантов медиаторного дисбаланса системы иммунитета, позволяющих дифференцировать клиническое течение и вероятность попадания признака в зависимости от исходного состояния системы иммунитета (табл.2.).

Таблица 2

Результаты регрессионного анализа клинических признаков в дифференциации вариантов сепсиса.

Показатели	ОШ	ДИ	Р
Первый вариант			
Мраморность кожных покровов	5,1	1,39-18,92	<0,01
энцефалопатия	4,21	0,76-23,46	<0,05
кардит	8,63	2,472-30,12	<0,01
Второй вариант			
Поражение печени	3,11	1,39-6,99	<0,01
Энтероколит	0,39	0,16-0,97	<0,05
Третий вариант			
Субфебрильная температура	14,56	2,52-84,07	<0,01
Бледность кожи	4,12	0,72-23,48	<0,05
Поражение печени	0,34	0,14-0,83	<0,01
кардит	0,08	0,016-0,393	<0,01

Проведены корреляционный и линейный регрессионный анализы между TNF- α и ИРИ, TNF- α и ИЛ-10 и TNF- α и CD95. Выявлена прямая линейная зависимость между TNF- α и ИЛ-10 ($r = 0,72$; $p < 0,05$), TNF- α и CD95 ($r = 0,72$; $p < 0,05$) и обратная взаимосвязь между TNF- α и ИРИ ($r = -0,77$; $p < 0,05$), характерная только для первого и второго вариантов сепсиса.

Таким образом, выявлены закономерности внутрисистемной регуляции иммунитета, послужившие основой для выделения трех клинико-лабораторных вариантов, определяющих клиническое течение и исход заболевания, определение которых имеет диагностическое и прогностическое значение.

Разработан алгоритм диагностики и лечения сепсиса у детей раннего возраста, который состоит из нескольких этапов (рис.3):

1-й этап - определение наличия ССВО;

2-й этап - наличие бактериемии;

3-й этап - определение нарушения органов и систем;

4-й этап - определение вариантов медиаторного дисбаланса;

5-й этап - лечение, направленное на:

1) оценку проведенной специфической терапии (ЛТ, РНГА) и составление индивидуального плана лечения;

2) иммуномодулирующую терапию полиоксидонием, где разработан дифференцированный подход по кратности курса лечения. Клинико-иммунологическая эффективность применения полиоксидония в комплексном лечении сепсиса при различных вариантах медиаторного дисбаланса показала, что для третьего варианта достаточно было проведения одного курса, а для первого и второго вариантов - два курса лечения.



Рис.3. Алгоритм диагностики и лечения сепсиса у детей раннего возраста

Анализ эффективности патогенетически обоснованных современных методов диагностики и лечения сепсиса у детей раннего возраста показал, что применение предложенного алгоритма оказывало положительное воздействие на клиническое течение сепсиса, укорачивало продолжительность клинических симптомов заболевания в период обострения, сокращало частоту рецидивов и госпитализаций больных в стационар, отсутствие летальных случаев и получение существенного экономического эффекта.

Таким образом, применение разработанных методов диагностики и дифференцированных в зависимости от медиаторного дисбаланса системы иммунитета схем лечения, включающих иммуномодулирующее воздействие,

оказывает положительное влияние на своевременность диагностики, обоснование и оценку результатов терапии и, как следствие, на клиническое течение и исходы сепсиса у детей раннего возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У больных сепсисом детей раннего возраста установлено наличие трех клинико-лабораторных вариантов медиаторного дисбаланса системы иммунитета, которые имеют различия в особенностях клинического течения и исходах заболевания.

2. Клиническое течение сепсиса у детей раннего возраста сопровождается выраженными изменениями в клеточном и гуморальном звене иммунитета и зависит от исходного состояния медиаторного дисбаланса. Наиболее выраженные изменения иммунологических показателей были отмечены у детей при первом варианте медиаторного дисбаланса.

3. Сравнение различных методов лабораторного определения этиологического возбудителя, используемых в диагностике сепсиса (бактериологический, определение лимфотоксинов и метод РНГА), выявило высокую степень чувствительности метода РНГА с определением титров антител к наиболее частым возбудителям сепсиса (Se-97,8%) и специфичность методов определения лимфотоксинов (Sp-76,3%) и РНГА (Sp-75%).

4. Установлена диагностическая ценность иммунологических методов диагностики (определение СЛТ и РНГА), заключающаяся в том, что лимфотоксины и титры антител к возбудителям сепсиса могут вырабатываться не только в период рецидива заболевания, но и в период клинического выздоровления больного. Результаты могут применяться в оценке эффективности лечения сепсиса и составления дальнейшей индивидуальной программы лечения.

5. Клиническое течение сепсиса у детей раннего возраста зависит от исходного состояния медиаторного дисбаланса системы иммунитета. Создание математической модели с целью определения клинических проявлений сепсиса, характерных для каждого из выделенных трех вариантов медиаторного дисбаланса, показало, что для первого варианта были характерны мраморность кожных покровов - свидетельство поражения ЦНС и кардита. Риск попадания таких клинических проявлений, как поражение печени в виде вторичного инфекционно-токсического гепатита или абсцесс печени и энтероколит во второй вариант был велик.

Для третьего варианта такой признак, как субфебрильная температура имела самый высокий относительный шанс попадания в эту группу, а поражение печени и кардит имели низкий относительный шанс попасть в эту группу.

6. Создание математической модели с включением широкого перечня исследованных клинико-лабораторных показателей выявило зависимость

относительного шанса поражения тех или иных органов и систем от показателей исходного состояния и варианта медиаторного дисбаланса при сепсисе у детей раннего возраста. Только при первом варианте наблюдаются менингоэнцефалит и/или абсцесс мозга (5,5%), судороги (44,5%), высокий процент проявлений вторичной инфекционно-токсической энцефалопатии (33,4%), тогда как при втором - 5%, третьем - 5,8%; тяжелый токсикоз - 88,9%; 70% и 35,2%, кардиты в 100%, 50% и 10% соответственно.

7. Угнетение продукции медиаторов воспаления на фоне отсутствия положительной динамики клинических проявлений свидетельствует о хронизации или диссеминации инфекции, нарушении процессов репарации, формировании полиорганной недостаточности.

8. В основе бурного развития системного воспаления и угнетения продукции медиаторов лежит высокая частота сочетанной грамположительной и грамотрицательной этиологии сепсиса (90,5%; 72,3%; 37,9% при выделяемых вариантах, соответственно), способствующая индуцированному апоптозу, в некоторых случаях некрозу клеток-иммуноцитов (повышение показателей маркеров активации и апоптоза лимфоцитов; гибель и аберрация хромосом лимфоцитов). Это определяет развитие глубокой иммунодепрессии и последующее повреждающее действие на различные системы организма.

9. Наиболее достоверным методом прогнозирования тяжести течения и исходов сепсиса у детей раннего возраста является определение динамики показателя ФНО- α . Установлено, что с каждой единицей увеличения ФНО- α вероятность благоприятного исхода заболевания увеличивается в 2,5 раза, а снижение его увеличивает шанс неблагоприятного течения и исхода.

10. Включение в комплексную терапию дифференцированных в зависимости от медиаторного дисбаланса системы иммунитета схем лечения полиоксидонием оказывало положительное воздействие на клиническое течение и исход сепсиса у детей раннего возраста. Так полиоксидоний оказывал иммуномодулирующий эффект на показатели клеточного, гуморального и межклеточного иммунитета после одного курса лечения при третьем варианте и после двух курсов лечения при первом и втором вариантах.

**SCIENTIFIC COUNCIL on AWARD of SCIENTIFIC DEGREE of
DOCTOR of SCIENCES 16.07.2013.Tib.18.01 at the TASHKENT
PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE**

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

PULATOVA RUSHANIYA ZAKHIDOVNA

**REGULARITIES OF INTRASYSTEM REGULATION OF IMMUNITY IN
THE CLINICAL COURSE OF SEPSIS IN EARLY AGE CHILDREN**

**14.00.09 – Pediatrics
(medical sciences)**

ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION

Tashkent – 2016 year

The subject of doctoral dissertation is registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under No. 30.09.2014/Б2014.5.Tib398.

Doctoral dissertation is carried out at the Republican specialized scientific-practical medical center of pediatrics.

Abstract of dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English) is placed on the web page of Scientific council (www.tashpmi.uz) and Information-educational portal "Ziyonet" (www.ziyonet.uz).

**Scientific
consultant:**

Makhmudov Orhan Seradjdinovich Doctor of Medical Sciences, Professor
--

**Official
opponents:**

Degtyareva Marina Vasilyevna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Shamsiev Fazliddin Saifutdinovich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Aripova Tamarahon Uktamovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Leading
organization:**

State Medical University named after I.P. Pavlov,
St. Petersburg, Russian Federation

Defense will take place " ____ " _____ 2016, at ____ hours at the meeting of Scientific Council 16.07.2013.Tib.18.01 at the Tashkent pediatric medical institute (Address: 100140, Tashkent, Bogishamol str., 223. Phone/Fax: (99871) 262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz)

Doctoral dissertation is registered in the Information Resource Center of the Tashkent pediatric medical institute No. __, Which can be found in the IRC (100140, Tashkent, Bogishamol str., 223. Phone/Fax: (99871) 262-33-14).

Abstract of dissertation sent out on " ____ " _____ 2016year.
(mailing protocol No. ____ on " ____ " _____ 2016 year).

A.V. Alimov

Chairman of Scientific Council on award
of scientific degree of doctor of sciences,
Doctor of Medical Sciences, Professor

E.A. Shamansurova

Scientific secretary of scientific council award
of scientific degree of doctor of sciences,
Doctor of Medical Sciences, Professor

D.I. Akhmedova

Chairman of scientific seminar under scientific council on award
of scientific degree of doctor of sciences,
Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (ANNOTATION OF DOCTORAL DISSERTATION)

Topicality and demand of dissertation subject. Despite medical and organizational advances in pediatrics the problem of diagnostics and treatment of sepsis in children remains important throughout the world.

Sepsis in children occurs with significant impairment of cellular, intercellular and humoral links of immunity. This leads to prolonged and uncontrollable pathological immune cell apoptosis and disruption of proliferation, and thereby causes the development of profound immunosuppression. This process is clinically manifested by chronicity or dissemination of the infection, the accession of nosocomial microflora, impaired reparative processes, severe endotoxemia and formation of late multi-organ failure, all of which determines the fatal outcome in the later stages of sepsis.

In the literature there are few reports about the possibility of studying these mechanisms in surgical sepsis in adults. Poor outcome was noted at increase of IL6 ratio and decline in the production of anti-inflammatory cytokine IL10. On the other hand, it was found that genetically determined deficiency of IL6 is accompanied with immunodeficiency state (IDS) and the inability to immunological response to various pathogens.

Not all issues have been resolved in terms of approaches in the treatment of sepsis in children. The problem of standardized diagnosis of sepsis in infants in the presence of infection (suspected or proved) and early etiological diagnosis (including express diagnosis) for sepsis is very relevant. The mechanisms of intersystem regulation of immunity in sepsis in children of early age, which severity of disorders affect the clinical course and prognosis of the disease have not been studied.

The problem of diagnostics and treatment of sepsis in early age children is highly complex due to age peculiarities of functioning of different systems, including the immune system.

Search of diagnostic criteria of infectious process generalization and the prediction of the clinical course of sepsis in infants, as well as the development of methods of treatment and evaluation of the effectiveness of therapy remains an important issue.

Existing methods of etiological diagnosis of sepsis are uninformative, economically costly and take a long time to get the result. According to our studies, despite the dissemination of patient's body with sepsis, cultures from foci of infection accounts for just 20% of seeding of microorganisms, making it difficult to choose the correct tactics of treatment for such patients. In this regard, it is necessary to develop new express methods in the diagnosis and treatment of sepsis in children that determines the relevance of our research.

This thesis will contribute to some extent for the tasks defined in the decree of the President of the Republic of Uzbekistan No. PP-2133 dated from February 19, 2014, "About the state program "Year of healthy child"".

Conformity of the research to the development of science and technologies in the republic. This work was carried out in accordance with the

priority directions of development of science and technology of the Republic of Uzbekistan No.6 “Medicine and pharmacology” SSTP-9 “Development of new technologies for prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation of human diseases”.

The review of international scientific researches on the subject of dissertation. The modern issues of diagnosis and treatment of sepsis in children were studied by the leading research centers and higher educational institutions in the world, for example Royal Children's Hospital, Parkville, Victoria (Australia), University Children's Hospital Bonn (Germany), University of Naples (Italy), University of North Carolina (USA) и London School of Hygiene & Tropical Medicine (UK), Saint-Petersburg state pediatric medical academy (Russian Federation).

Significant scientific results to improve the quality of diagnosis and treatment of sepsis in children in the world were obtained a number of important scientific results, including: it is proved that the conduct of plasmapheresis in sepsis in children in the acute phase of the disease contributed to the decrease in the concentration of alpha-1-antitrypsin, haptoglobin, C-reactive protein and C3 fragment (Royal Children's Hospital, Australia; University of Naples, Italy; University of North Carolina, USA); proved the role of CD64 non-specific marker in the diagnosis of late onset sepsis, before the first signs or symptoms of infection (University Children's Hospital Bonn, Germany; London School of Hygiene & Tropical Medicine, UK);

In the studies conducted were obtained the following important scientific results: conducting plasmapheresis in sepsis in children has a positive impact on the disease at the acute phase of the disease by reducing the concentration of alpha-1-antitrypsin, haptoglobin, C-reactive protein and a fragment of C3 (Royal Children's Hospital, Australia); the role of CD64 marker was proved in the diagnosis of late-onset sepsis, before the first signs or symptoms of infection (University Children's Hospital Bonn, Germany; London School of Hygiene & Tropical Medicine, UK); proposed methods of assessment clinical laboratory variants of neonatal sepsis on indices of cell reactivity and clinical dynamics allowed practitioners to assess the severity of condition, to optimize therapy and predict the disease (St. Petersburg state pediatric medical academy, Russian Federation).

Today, the following researches have been carried out on the problem of sepsis in children in the world leading centers, including in priority areas: improvement of methods of early diagnosis by determining the criteria of generalization of infection and the level of immunological disorders in the cellular, intercellular and humoral links of the immune system; development of effective methods for predicting the disease; improvement of methods of correction the immune system and antibacterial therapy.

Level of understanding the problem. The problem of sepsis is determined by high mortality of children with infectious-septic process, lack of clear criteria for the diagnosis, introduction of new definition – systemic inflammatory response

syndrome (SIRS), as well as by natural difficulties in making the diagnosis and therapy options, associated with age features at different periods of life. The works of scientists, experts from the USA, Italy, the Great Britain, South Korea, China, the Republic of Uzbekistan and Russian Federation are of particular interest.

There are several studies on sepsis in newborns and premature infants in the literature (Tabolin V.A., 2002; Samsigina G.A., Volodin N.N., 2007; 2011; Bang A.T. et al., 2005; Chen Z., Cheng B.L., 2009; Charoo B.A., Iqbal J.I., 2009). Neonatal sepsis develops usually in children with unfavorable course of ante- and intranatal periods, often on the background of severe post-asphyxia syndrome and in premature infants. As a result, even at the moment of infection this newborn is characterized by low non-specific resistance, failure of the first link of anti-infective protection (phagocytic), low level of passive immunity and general immunological failure that is characteristic for neonatal sepsis (Alimov A.V., Kamalov Z.S., 2003; Shamsiev F.S., Diveeva A.S., 2004). According to various researchers, interpretation of the concept of “septic shock” includes hemocoagulation component, as progressive DIC syndrome itself leads to shock (Makhmudov O.S., Samsigina G.A., Shabalov N.P., Degtyareva M.V., 2010). Russian researchers have developed a pattern of criteria for diagnosis of neonatal sepsis, allowing differentiating it from local pneumonias in newborns. There has been established the presence of two clinical laboratory variants of neonatal sepsis: hypoergic and hyperergic, which differ by characteristics of systemic inflammatory response, terms of development, extent, duration and nature of hemodynamic, respiratory and metabolic disorders (Shabalov N.P., Ivanov D.O., 2002, 2006).

In modern literature there is no consensus on the dependence of the microbial landscape in sepsis in children and variants of mediator imbalance of the immune system, and their impact on the clinical course. There has been not made a decision in the development of effective therapy, not enough attention is paid to the correction of immune status. Considering the evidence of comparative analysis with the works conducted, we can argue that this study is planned in the Republic for the first time.

All above-mentioned was the basis for research devoted to the study of pathogenic immune mechanisms in the development of sepsis in children, the development of effective express-methods of diagnostics and treatment regimens, depending on etiology, prediction of the nature of the disease course that determines the relevance and priority of the problem.

Relation of the thesis to thematic plans of research works. The dissertation is included in the plan of research works of Republican specialized research medical center of Pediatrics No.000374 “The state of intrasystem regulation of immunity in sepsis in infants. Diagnostic value, new approaches to treatment” and ISS-11-13 “The implementation of modern methods of diagnosis and treatment of sepsis in early age children”.

The purpose of research was to identify patterns of intrasystem regulation of immunity that determine the clinical course, prognosis, and outcomes of sepsis in early age children.

The objectives of research:

To improve approaches in the diagnosis of sepsis in infants.

To study features of the state of intracellular immunity and the role of possible variants of mediator imbalance in the formation and clinical features of sepsis in children.

To identify clinical features of sepsis in infants depending on etiology and variants of mediator imbalance.

To determine the state of cellular and humoral immunity in different variants of mediator imbalance in sepsis in early age children.

To identify factors that have prognostic significance in formation character of the course of sepsis in children and to assess their informativeness.

To develop and evaluate the effectiveness of pathogenetic treatment regimens aimed at regulation of immune response in sepsis in early age children.

Object of research – 266 children with sepsis aged from 1 month to 1.5 years, 20 patients with purulent-inflammatory diseases, 20 patients with prolonged course of pneumonia.

Subject of research – we investigated venous blood and serum for the quantitative determination of main indicators of immune and cytokine status, for cytogenetic studies, determination of antibody titers and lymphotoxins to pathogens of sepsis, bacteriological studies of biomaterials of patients.

Methods of research. Common clinical, functional, instrumental, immunological, cytogenetic, cytological and statistical methods of study were used.

The scientific novelty of dissertation is as follows:

There was developed the method for determination of spontaneous and specific lymphotoxins to ten causal agents of sepsis and on the basis of determination of their ratio were identified three variants of mediator imbalance of the immune system.

There was established the dependence of the immune system state on the variants of mediator imbalance, which determine clinical course and outcome of the disease in early age children with sepsis.

There was proved diagnostic value of determination of lymphotoxins in assessing the effectiveness of treatment for sepsis in early age children, allowing using this method for preparation of individual programs of treatment.

There were developed differentiated pathogenetically justified treatment regimens, based on identification of mediator imbalance and aimed at correcting parameters of the immune system using objective methods of assessment and prediction of the effectiveness in dynamics of the treatment for sepsis in infants.

Practical results of research are the following:

Diagnostic and prognostic criteria of sepsis in early age children have been proposed for practical pediatrics;

Pathogenetically proved immunological method of diagnosis of sepsis in children was developed;

Clinical and laboratory criteria of generalization of infectious process in sick infants were developed;

The algorithm of diagnosis and treatment of sepsis in early age children was offered.

The accuracy of results is confirmed by objective measures of clinical, immunological, cytogenetic, cytological and statistical methods of study.

Theoretical and practical significance of the study results. The results of work have significance for theoretical medicine, since they reveal pathogenetic mechanisms and regularities of development of sepsis in infants. The data of immunological, cytogenetic and cytological studies allowed identifying three clinical-laboratory variants of mediator imbalance of the immune system, which determination characterizes the clinical course, severity and outcome of the disease.

The determination of indicators of specific mediators of inflammation is recommended as an informative method for prediction of clinical course and evaluation of the effectiveness of therapy that is crucial in the tactics of treatment and has a positive impact on the course of disease. There developed and tested an algorithm for diagnosis and treatment of pediatric sepsis, implementation of which has a favorable influence on the results of diagnosis and treatment of this disease in the form of reduction in hospital stays, disease recurrence, mortality and treatment cost savings.

Implementation of the study results.

For the method of determining parameters of specific mediators of inflammation to sepsis pathogens was obtained the patent of invention of the Republic of Uzbekistan (No.IAP 03260, dated from 18.12.2006). The developed method contributes to the improvement of quality and reduction of time for determination of disease etiology and evaluation of the effectiveness of therapy. In addition, for the developed clinical and laboratory criteria was obtained the patent of invention of the Republic of Uzbekistan (No.IAP 03347, dated from 23.04.2007). Criteria developed allow timely determining the generalization of infection in the development of sepsis and predict the disease outcome.

These methods were introduced in the health care system in the activities of the Bukhara regional pediatric infectious diseases hospital and Samarkand regional pediatric multiprofile medical center (Decision of the Ministry of Public Health No. 8H-3/28 dated from 17.12.2015). The introduction of new methods of diagnosis and treatment of sepsis in early age children allowed to optimize diagnostic and treatment tactics of patients with this pathology, contributed to reduction of bed-days to 1.5 days and to increase the effectiveness of treatment, as well as reduction of the frequency of relapse with hospitalization of patients in hospitals by 21%, the prolongation of remission and reduction of adverse outcomes of the disease.

Approbation of work. The main provisions of the thesis were presented and reported at five scientific conferences and two International Fairs of innovative ideas: at the Republican scientific-practical conference “Organizational and scientific problems of reduction of infant and child mortality” (Tashkent,

November 28, 2006); at the Republican scientific-practical conference “Modern aspects of Pediatrics. Science and practice” (Tashkent, March 25, 2008), at the VI Congress of pediatricians of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, November 5-6, 2009), Republican scientific-practical conference “Modern approaches to the provision of medical aid to children” (Tashkent, October 26, 2010), VII Congress of pediatricians of Uzbekistan “Priority areas and modernization of child health in Uzbekistan” (Tashkent, November, 2014), Also, we participated with thesis results at the IV International Fair of innovative ideas “Method of diagnosis and treatment of sepsis in young children” (2010) and at the VII International Fair of innovative ideas “Method of rehabilitation of infants suffered from sepsis” (2013).

Publication of results of research. 53 scientific works were published on the theme of the dissertation: 15 journal articles recommended by Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for the publication of basic scientific results of doctoral dissertations, including 1 article in international scientific journals, received 2 patents for the invention.

The structure and volume of the thesis. Dissertation consists of introduction, four chapters of own studies, conclusions, references, and contains 188 computer text pages, 47 tables and 26 figures.

THE MAIN CONTENT

Introduction highlights the urgency and relevance of the research topic, the purpose and objectives, object and subject of study, connection of study with main priority directions of development of science and technology of the republic, presents scientific novelty and practical results, reveals theoretical and practical value of the results obtained and their implementation, publication of results, the structure and volume of the thesis.

Chapter I “Modern insights into the pathogenesis of sepsis in children, their role in the diagnosis and prognosis” presents literature review, which consists of two subchapters. Current views on the pathogenesis of sepsis in pediatric patients and their role in the evolution of the current practice of diagnosis and prognosis described in detail. The second subchapter is devoted to the problems of treatment in the light of modern concepts of immunopathogenesis of sepsis in infants.

Chapter II “Improvement of immunological methods of study of early age children with sepsis” is devoted to the presentation of materials and methods of research. In accordance with the purpose and objectives, we conducted comprehensive examination of 306 children aged from 1 month to 2 years for the period from 2002 to 2008 at the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Pediatrics of the Ministry of Public Health of the Republic of Uzbekistan. Sepsis patients were 266, with septicemia and acute course were 17 (6.4%), with septicopyemia were 249 (93.6%), in the acute form were 152 (57.1%) and in prolonged form were 97 (36.5%), as well as 20 healthy children. For the

determining generalization of infectious process were studied 20 patients with purulent-inflammatory diseases (PID) and 20 patients with prolonged pneumonia.

Many-years clinical follow-ups served as the basis for the formulation of the concept of existence of three clinical-laboratory variants of sepsis. In these variants, the effect of synthetic immunomodulator polyoxidonium was studied (0.15 mg/kg I/V or I/m once a day every day within 10 days for a course of treatment).

The following **study methods** were used in the work:

- Bacteriological studies: Cultures of blood, urine, stool, and swabs from throat and purulent foci.
- Molecular-genetic method: Detection of pathogen in blood serum by PCR-diagnostics (*Candida albicans*, *E. coli*).
- Immunological methods for diagnosis of sepsis were developed and improved. Specific immunological methods: Determination of antibody titers by indirect (passive) hemagglutination reaction (IHAR) to possible causative agents of sepsis. Patent "A method of predicting the generalization of Staphylococcus infection in children" No.IAP 03347 dated from 04.06.2004, registration date 23.04.2007. Determination of production of lymphocytes-mediators of inflammation - spontaneous (SpLT) and specific lymphotoxins (LT) to the possible causative agents of sepsis. Patent "A method of diagnosis of sepsis in children", No.IAP 03260 dated from 04.06.2004, registration Date of 18.12.2006.
- Immunological methods: Populations of lymphocytes in blood CD3, immunoregulatory subpopulations of T-cells - CD4, CD8, CD16, CD20, CD25, CD95, HLA-DR were determined using method of monoclonal antibodies. Immunoglobulins G, A and M in blood serum were identified by simple radial immunodiffusion in gel (Mancini et al., 1965) using antisera of production of Research Institute named after Mechnikov. Phagocytic function of neutrophils was assessed using latex by method of V.M. Berman et al. (1958). The number of "toxic factor" in blood serum was determined by paramecium test.
- Immunofermentative assay of cytokines: The levels of FNO- α , IL4 and IL10 in blood serum were determined using a test-system for ELISA IFA "IFA FNO- α , IL4 and IL10 (CJSC "Vector-best", Russia, 2009).
- Cytogenetic and cytological studies were carried out on cultivated and stimulated PHA lymphocytes (E.A. Kost, 1975).
- Statistical analysis was carried out on programs developed in EXCEL by the method of variation statistics with calculation of arithmetic mean values (M) and their standard errors (m), confidence intervals (σ) and significant differences by t-student test. Multivariate analysis of indicators in diagnosis and prediction of outcomes of sepsis by method of logistic regression was performed using the statistical program SPSS 16.

When interpreting data of immunograms of the patients, we used the method of correlation and regression analysis to identify latent imbalance of the immune system. We calculated the contingency coefficients (CC) and coefficients of connections closeness (CCC). The decrease in the values of these coefficients indicated a normalization of functioning of the system (A.M. Zemskov et al.,

2011). In addition, we determined the diagnostic sensitivity and specificity of different methods for diagnosis of sepsis in children, and predictive value of positive and negative results, likelihood ratio for positive and negative test results (A.A. Kishkun, 2007).

Chapter III “Patterns of intra-system regulation of the immune response and the role of variants of mediator imbalance in the formation of peculiarities of the clinical course of sepsis in children” consists of three sections. It is devoted to the description of regularities in the immune system of infants with sepsis that are realized at the cellular, humoral and intercellular levels. We investigated the levels of nonspecific proinflammatory and anti-inflammatory cytokines, and LT to ten causative agents of sepsis. For the first time we isolated three clinical-laboratory variants of the course of sepsis in early age children, depending on mediator imbalance of the immune system (Figure 1).

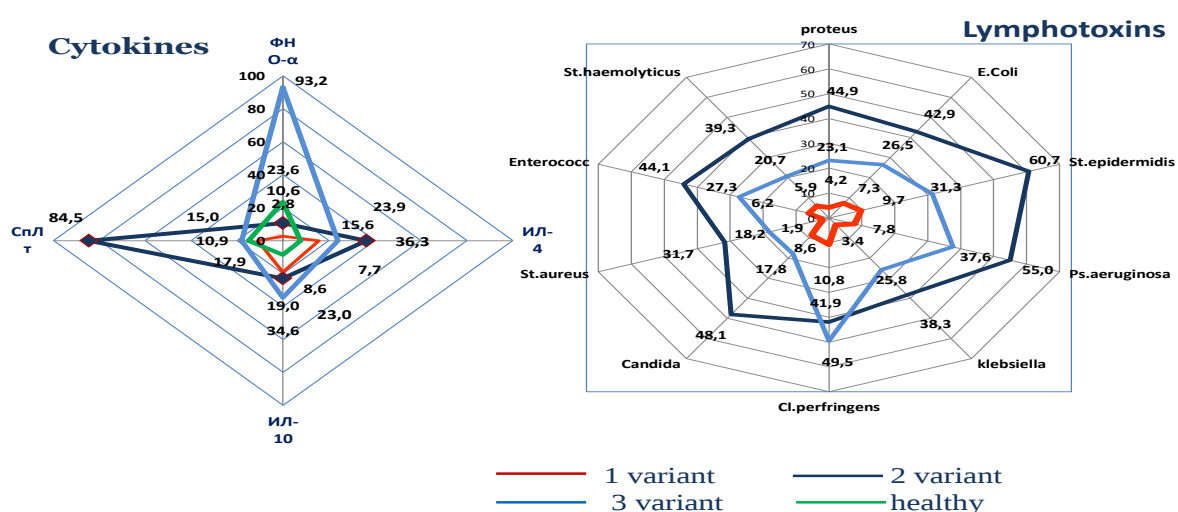


Figure 1. The levels of nonspecific mediators of inflammation and lymphotoxins to sepsis pathogens at different sepsis variants (optical units) (pg/ml)

The first variant is characterized by inhibition of pro- and anti-inflammatory mediators of the immune system as a consequence of turbulent mixed antagonistic response with prolonged course (slight increase in IL4 and reduction of TNF- α at inhibition of SpLT and LT). When lymphotoxins (both SpLT and LT) are not produced simultaneously to all agents at the same time, and this is combined with high titers of antibodies to the tested pathogens (more than 1:256 to 1:4096) due to toxic effect of infectious agent, this testifies to profound disturbances in the immune system, characteristic only for the first variant.

The mediator chaos or mediator storm causes the development of profound immunodepression and contributes to induced apoptosis of lymphocytes and in some cases to necrosis (increased markers of lymphocyte activation: CD25, HLA-DR and receptors of apoptosis Fas- α G of immunocompetent cells (lymphocytes) CD95. 50% loss of lymphocytes and 50% number of chromosomes aberrations characterize the physiological condition of lymphocytes. The conditions for immunodeficiency deterioration of (high values of CC and CCC) develop that

leads to long-term “immune paralysis”, which is manifested by reduced endogenous production of inflammatory mediators. Poor outcome of sepsis in this variant occurred in 20% of cases.

The second variant was characterized by enhanced production of both pro- and anti-inflammatory mediators as a result of turbulent mixed antagonistic response to with prolonged course and manifested itself as mediator storm (increase in products IL4/ and reduction of TNF- α at enhanced production of SpLT/SLT). It may contribute to induced apoptosis of lymphocytes (frequency of chromosomes aberrations was 17.5% and the number of dead lymphocytes was 31.6%). This variant is preceded by the first one. In this case, compensatory abilities of the immune system of the child retained. It was established that in children with sepsis apoptosis death of lymphocytes increased and depended on mediator imbalance in the immune system (high levels of apoptosis index and AI\MI ratio at the first and second variants). Cytogenetic analysis of lymphocytes in peripheral blood of children with sepsis showed elevated levels of chromosomes aberrations in 29.1% of cases, most significant at the first variant. The first and second variants were characterized by high frequency of mixed gram-positive and gram-negative sepsis of 90.5% and 72.3%, respectively. Toxic factor (increased production of mediators of inflammation, “mediator storm” because of bacterial impact) influences on lymphocytes in sepsis patients that can contribute to damage of the contents of cells and even plasma membrane.

The third variant is characterized by enhanced cytokine production (increase production of all studied pro- and anti-inflammatory cytokines: IL4, TNF- α and SpLT/SLT). This variant corresponds to not prolonged “mediator storm” of pro- and anti-inflammatory cytokines, which may contribute to induced apoptosis of immune cells (frequency of chromosomes aberrations is 20% and the number of dead lymphocytes is 4.8%). At balanced course of compensatory anti-inflammatory response syndrome, systemic inflammatory response is suppressed that leads to the restoration of homeostasis. There were no poor outcomes. Septicaemia without organ failure or with defeat of 1 or 2 organs and systems was clinical manifestation. Mixed gram-positive and gram-negative etiologies of sepsis in this variant noted in 37.9%. This variant was characterized by high frequency of mono-gram-negative and mono-gram-positive etiologies of sepsis.

The identified variants determine the clinical course of sepsis in infants. The variants are cyclical, that is, at correct tactics of treatment the first variant can shift to the second one, and then to the third variant. In case of inadequate therapy may experience a return dynamics that determine poor outcome of the disease. The clinical course of sepsis in the first variant was accompanied by higher frequency of secondary manifestations of infectious and toxic encephalopathy, in comparison with other variants (33.4%; 5%; 5.8%, respectively). Manifestations of lesions of the central nervous system in the form of cramps, meningoencephalitis and brain abscess were characteristic only for the first variant. The first and second variants were characterized by high frequency of manifestations of toxicity (88.9% and 70%) that was 2 times higher than in the third variant (35.2%). Toxic carditis with severe manifestation of heart failure was typical for the first and second variants

(77% and 20%), whereas at the third variant it was in 5.8%. Liver damage in the form of abscess was significantly high in the first variant, amounting to 5%, while in the third variant it was in 1.3%, in the second variant liver abscess was not observed (Table 1).

Table 1

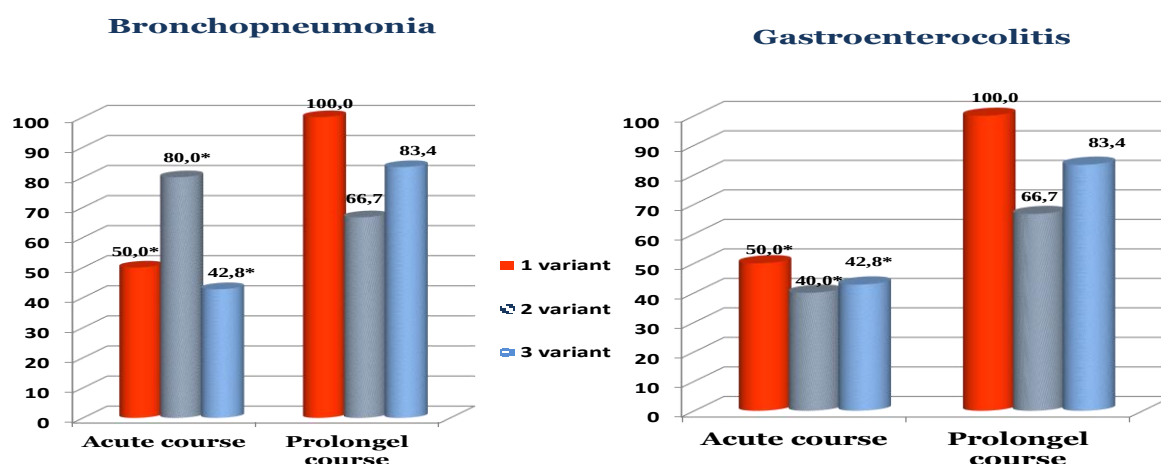
CNS lesion at different sepsis variants (%).

Parameters	1 variant n=36	2 variant n=40	3 variant n=68
Signs of toxicosis	32(88,9)*	28(70)*	24(35,2)
Seizures	16(44,5)	0	0
Infections-toxic encephalopathy	12(33,4)*	2(5)	4(5,8)
Brain abscess	2(5,5)	0	0

Note: *significant differences between 1-3 and 2-3 variants.

At the first and second variants, multiple organ failure was manifested in the form of defeat of 2 or more organs and systems. Both variants were characterized by latent asymptomatic lesion of urinary tract. Frequency of lesions of the digestive tract in the form of gastroenterocolitis and bronchopneumonia noted 2 times more often in prolonged course of sepsis. In the first variant, bronchopneumonia, often polysegmental and bilateral, was accompanied by pleural reaction, while at the second variant it was more often focal or lobar. Lung damage in both variants had severe relapsing course. The third variant was characterized by small-focal bronchopneumonia with favorable outcome.

Children with sepsis developed abnormalities in cellular and humoral links of the immune system in all variants of mediator imbalance. The most significant violations noted at the first and second variants (inhibition of lymphocytes, T-lymphocytes and their subpopulations, as well as increased production of activation of peripheral blood lymphocytes – CD25, HLA-DR and apoptosis receptors Fas- α G of immunocompetent cells – CD95). Correlation analysis between LT to ten sepsis pathogens (Proteus, E. Coli, St. epidermidis, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella, Clostridium perfringens, yeast-like fungi of the genus Candida, St. aureus, Enterococcus, Streptococcus haemolyticus) and the values of cellular, humoral and intercellular immunity showed that abnormalities in different links of immunity depended on the type of lymphocytes sensitization by microbes and variant of mediator imbalance. This is evidenced by the data correlation and regression analysis with calculation of CC and CCC. The highest values were characteristic for the first variant of mediator imbalance that testified to profound and significant hidden irregularities in functioning of the immune system, and, as a result, the presence of severe bacteremia (Figure 2).



Note: * significant differences between acute and prolonged course.

Figure 2. The frequency of bronchopneumonia and gastroenterocolitis at different sepsis variants (%).

Thus, disturbances of immunity that realize at intracellular level and are reflected on the cellular and humoral immune responses are underlying mechanisms in the pathogenesis of sepsis, which determine the clinical course, treatment results and outcomes of sepsis in infants.

Chapter IV “Comparative evaluation of diagnostic and prognostic informativeness of the complex of clinical and laboratory parameters in determining nature of the course and outcomes of sepsis” is devoted to comparative assessment of diagnostic and prognostic information content of a complex of clinical and laboratory parameters in determining the nature of sepsis course and outcomes. This Chapter describes the developed and improved immunological methods of diagnosis of sepsis in children. We have developed an original method for isolating and identifying the specific mediators of inflammation - SpLT and SLT to ten agents in children with sepsis, which are products produced by sensitized lymphocytes at their cultivation with antigens. Conditionally pathogenic and pathogenic cultures of microorganisms previously isolated from children with sepsis served as antigens. To determine the level of sensitized lymphocytes was applied their counting on the spectrophotometer for the first time. The principle of the method is to determine the toxicity that specific to different antigens in the supernatant, which was obtained after planting lymphocytes of a patient with offending antigens. The products of LT to the causative agents of sepsis were studied before treatment and to assess the effectiveness of conducted specific therapy. The diagnostic value of the method was established that consists in the fact that LT can be produced not only in the period of recurrence of the disease, but in the period of clinical recovery of the patient. The results can be used in the evaluation of effectiveness of treatment for sepsis and creation of individual programs for further treatment.

LT, being the mediators of inflammation, are established to be produced by lymphocytes. Inhibition of their production indicates significant bacteremia and chronicity of infectious process, which influence on the state of cellular immunity.

Later on, we have improved serological diagnostic method – IHAR with determination of freshly prepared erythrocytic diagnosticums for possible causative agents of sepsis. Diagnostic criteria of generalization of infectious process were identified.

Comparative evaluation of the sensitivity and specificity of different methods for diagnosis of sepsis in infants (bacteriological method - 77%, method of determining SpLT to sepsis pathogens - 67,1%) showed that IHAR with determination of antibodies to causative agents of sepsis is a highly sensitive method (97.8%). The use of this diagnostic method enables to determine the etiological nature of the disease. Sensitivity was lowest for method of determining SpLT due to inhibition of their production by lymphocytes that was characteristic for the first variant of mediator imbalance. The specificity of bacteriological method was low and amounted to 55%, whereas the specificity of IHAR method and SpLT was similar and amounted to 75% and 76.3%, respectively. Predictive value of positive and negative results for each method was calculated. The predictive value of negative result (the probability of no disease with negative test result) was the highest in IHAR method and amounted 94.7%. In SpLT it was the lowest - 46.6%, apparently, due to inhibition of SpLT production at the first variant of mediator imbalance.

In bacteriological method of diagnosis, the predictive value of negative result was 64%. The predictive value of positive result (the probability of disease with positive test result) was higher in IHAR and SpLT method than in bacteriological method (88.2%; 88.2% and 70.7%, respectively). Although the predictive value of positive result for LT method was high, the predictive value of negative result was low, in comparison with other methods. This suggests that LT is not always produced, although the pathogens exist in the body (usually in the first variant of mediator imbalance of the immune system), as well despite of PCR diagnostics of blood on existing microorganisms and IHAR testified to the presence of pathogen in blood. This is due to disturbances in the immune system, in particular, at the intercellular level. The imbalance of inflammatory mediators lead to pronounced changes at the cellular level and inability of immune cells to produce inflammatory mediators, until the apoptosis and necrosis of cells. If compensatory mechanisms of the immune system maintained, LT will definitely be produced. Therefore, the predictive values of positive result to pathogens of sepsis for LT and IHAR methods remain the same. Thus, indirect hemagglutination reaction (IHAR) with determination of antibodies to the causative agents of sepsis is the most informative and reliable diagnostic method.

For development of criteria of generalization of bacterial infection, we determined antibody titers to 10 pathogens of sepsis by our own improved IHAR method in 20 patients with PID, 20 patients with prolonged pneumonia and in 20 patients with sepsis. The titer of antibodies to pathogens in sepsis was very high

and reached up to 1:4096. In patients with PID and prolonged pneumonia it was up to 1:256. In this regard, we can conclude that a titer of 1:256 should be considered for the threshold diagnostic titer of antibodies and more than 1:256 titers is considered for generalized bacteremia. The presence of antibody titers to various microorganisms less than 1:256 should be regarded as a marker of existing of bacterial infection in blood.

Thus, the developed methods of diagnosis and confirmation of generalized infectious process in sepsis in early age children, based on the use of together bacteriological and immunological methods for the rapid diagnosis, give full information about etiology of the disease, bacteremia level, and indirectly about the initial state and dynamics of the immune system (Patent “A method of diagnosis of sepsis in children”, No.IAP 03260 dated from 04.06.2004, registration date 18.12.2006; patent “A method of predicting generalization of Staphylococcus infection in children”, No.IAP 03347 dated from 04.06.2004, registration date 23.04.2007; application for the invention “A method for the diagnosis of bacterial sepsis in infants”, No. IAP 20110396 dated from 07.09.2011).

We conducted multifactor analyses of the information content of a complex of clinical, bacteriological and immunological parameters (71 parameters) in the diagnosis and prediction of sepsis outcomes in infants by logistic regression method. The “Outcome” indicator was used as dependent variable. Multivariate analysis of mathematical model in general without regard to mediator imbalance in the immune system showed that a number of factors have a significant influence on the model. Thus, increase of IRI factor per unit increases the chance of positive outcome in 7.5 times (OR 7.53 95% CI 1.14-49.53; $P>0.05$), increase of IL10 and CD16 factors increases the chance of positive outcome in 1.3 times (OR 1.31; 95% CI 1.11-1.55 and OR 1.31 95% CI 1.01-1.70; $P>0.05$, respectively), as well as increase of CD95 factor per unit reduces the chance of positive outcome in 1.5 times (OR 0.64; 95% CI 0.48-0.85; $P>0.05$).

Forecasting with regard to mediator imbalance of the immune system showed that in the first variant with each unit increase of FNO- α the probability of survival increases by 2.5 times (OR 2.83; 95% CI 1.05-7.65; $P<0.001$). These results served as the basis for submission of application for the invention “A method of predicting the clinical course of sepsis in young children” (No. IAP 20110396 dated from 07.09.2011).

Next, a mathematical model was created to determine the clinical features characteristic of the first, second and third options mediator imbalance of the immune system, allowing to differentiate between the clinical course and the probability of hitting the characteristic depending on the initial state of the immune system (Table 2.).

Correlation and linear regression analysis between TNF- α and IRI, TNF- α and IL10, TNF- α and CD95 was carried out.

Table 2

Results of regression analysis of clinical signs in differentiation of sepsis variants.

Parameters	OR	CI	P
First variant			
Mottled skin	5.1	1.39-18.92	<0.01
Encephalopathy	4.21	0.76-23.46	<0,05
Carditis	8.63	2.472-30.12	<0,01
Second variant			
Liver lesion	3.11	1.39-6.99	<0,01
Enterocolitis	0.39	0.16-0.97	<0,05
Third variant			
Subfebrile fever	14.56	2.52-84.07	<0,01
Pale skin	4.12	0.72-23.48	<0,05
Liver lesion	0.34	0.14-0.83	<0,01
Carditis	0.08	0.016-0.393	<0,01

There were direct linear relationships between TNF- α and IL10 ($r=0.72$; $P<0.05$), TNF- α and CD95($r=0.72$; $P<0.05$), and inverse relationship between TNF- α and IRI ($r=-0.77$; $P<0.05$) that are characteristic only for the first and second variants of sepsis. Then, a mathematical model was created to determine clinical signs that are characteristic for the first, second and third variants of mediator imbalance of the immune system, allowing to differentiate the clinical course and likelihood of sign, depending on the initial state of the immune system.

Thus, the regularities of intrasystem regulation of immunity were identified, which served as the basis for selection of three laboratory-clinical variants, defining the clinical course and outcome of the disease. Their determination has diagnostic and prognostic value.

There was developed an algorithm of diagnostics and treatment for sepsis in infants, which consists of several stages (figure 3).

Stage 1 - determination of presence of SIRS.

Stage 2 - presence of bacteremia.

Stage 3 - determination of disorders of organs and systems.

Stage 4 - identification of variants of mediator imbalance.

Stage 5 - treatment aimed at: 1) evaluation of specific therapy (LT, IHAR) and development of an individual treatment plan; 2) immunomodulatory therapy with polyoxidonium with developed by us differentiated approach by regimen of treatment course.

Clinical and immunological efficacy of polyoxidonium in treatment for sepsis in different variants of mediator imbalance showed that it was enough to conduct one course of treatment for the third variant, and two courses for the first and second variants.

Analysis of the effectiveness of pathogenetically proved modern methods of diagnosis and treatment for sepsis in infants showed that the use of the proposed

algorithm had positive impact on the clinical course of sepsis, shortened the duration of clinical symptoms in the period of exacerbation, and reduced the frequency of relapses and hospitalizations of patients to hospital.

Algorithm of diagnosis and treatment for sepsis in early age children

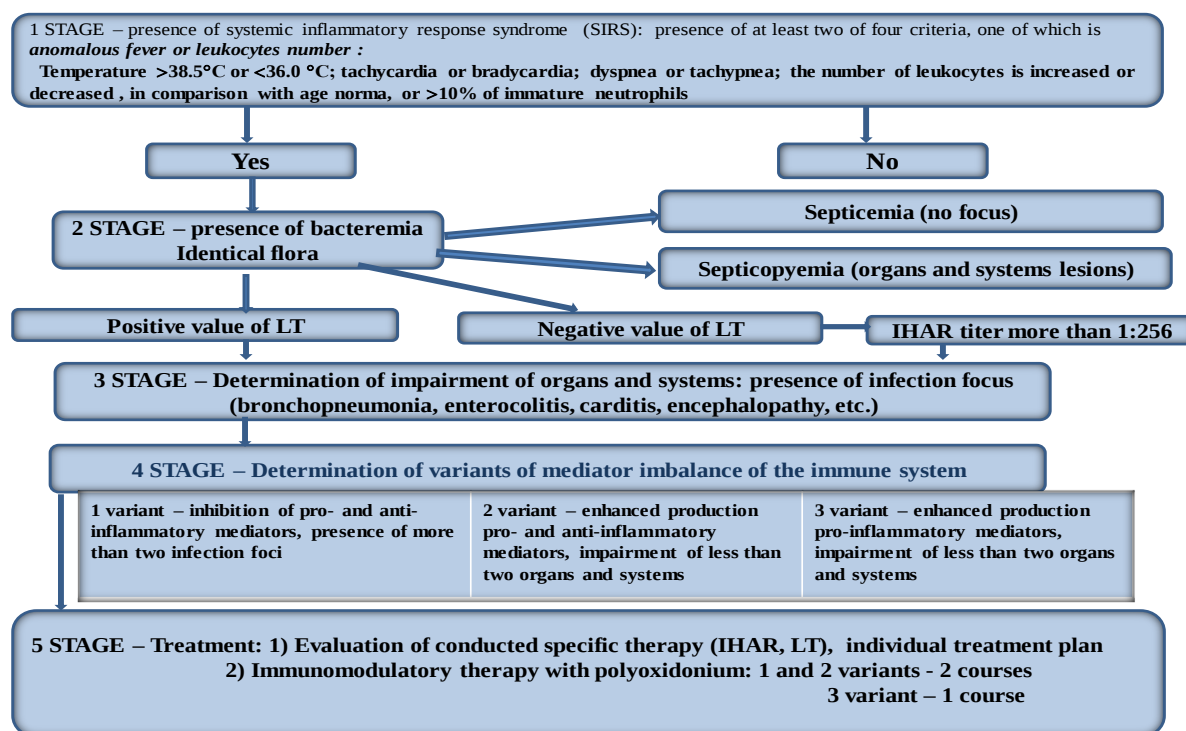


Figure 3. Algorithm of diagnostics and treatment for sepsis in infants

In addition, there were no fatal cases. Substantial economic effect noted as well.

Thus, the use of developed methods of diagnosis and differential treatment regimens, depending on mediator imbalance of the immune system, including immunomodulatory effects, has positive impact on the timeliness of diagnosis, justification and evaluation of the results of therapy, and, consequently, on the clinical course and outcome of sepsis in infants (“PC program for determination of efficacy of diagnosis and treatment for sepsis” Certificate No.DGU 00819, date of registration 15.07.2004; “PC program to assess the status of young children suffered from sepsis” Certificate No.DGU 02352, date of registration 18.11.2011).

CONCLUSIONS

1. Three clinical-laboratory variants of mediator imbalance in the immune system, which differ by features of clinical course and outcomes of the disease, were established. The first variant was marked in 19.1%, the second one in 41.7%, and the third variant was noted in 39% of cases.

2. The clinical course of sepsis in infants is accompanied by marked changes in cellular and humoral immunity and depends on the initial state of mediator imbalance. The most pronounced changes of immunological parameters were observed in children with the first variant of mediator imbalance.

3. Comparison of different methods of laboratory determination of etiologic agent, used in the diagnosis of sepsis (bacterial, determination of lymphotoxins and IHAR method), revealed high degree of sensitivity of IHAR method with determination of antibody titers to the most frequent causative agents of sepsis (Sp 97.8%) and specificity of methods for determination of lymphotoxins (Sp 76,3%) and IHAR (Sp 75%).

4. The diagnostic value of immunological methods of diagnosis (determination of LT and IHAR) was established, testifying to that lymphotoxins and antibodies titers to the causative agents of sepsis can be produced not only in the period of disease recurrence, but in the period of clinical recovery of the patient. The results can be used in evaluation of the effectiveness of treatment for sepsis and creating individual programs for further treatment.

5. The clinical course of sepsis in infants depends on the initial state of mediator imbalance of the immune system. Creation of a mathematical model to determine the clinical manifestations of sepsis, which are characteristic for each of the identified three variants of mediator imbalance, showed that the first variant was characterized by skin marbling – is evidence of CNS impairment and carditis. The risk of clinical manifestations such as liver damage in the form of secondary infectious-toxic hepatitis or liver abscess and enterocolitis in the second variant was high. For the third variant such sign as subfebrile fever had the highest odds ratio of being in that group, as well as liver lesion and carditis had a relatively low chance to being in that group.

6. Creation of mathematical model with inclusion of a wide range of investigated clinical-laboratory parameters revealed dependence of odds ratios of lesions of various organs and systems on the baseline parameters and variant of mediator imbalance in sepsis in early age children. Only in the first variant were observed meningoencephalitis and/or brain abscess (5.5%), convulsions (44.5%), high rate of secondary manifestations of infectious-toxic encephalopathy (33.4%), whereas in the second variant it was 5% and in the third variant was 5.8%; severe toxicosis was in 88.9%; 70% and 35.2% and carditis in 100%; 50% and 10%, respectively.

7. Inhibition of production of inflammatory mediators in the absence of positive dynamics of clinical manifestations indicates chronicity or dissemination of infection, violation of reparation process, formation of polyorgan failure.

8. High frequency of concomitant gram-positive and gram-negative etiologies of sepsis (90.5%; 72.3%; 37.9%, respectively to variants), contributing to induced apoptosis and, in some cases, necrosis of cells-immunocytes (increase of the levels of markers of activation and apoptosis of lymphocytes; death and chromosomes aberrations of lymphocytes) is the basis for rapid development of systemic inflammation and inhibition of mediators production. This determines development of profound immunodepression and subsequent damaging effects on various body systems.

9. Determination of dynamics of TNF- α index is the most reliable method of predicting severity and outcome of sepsis in infants. It was found that with each

unit increase in $\text{TNF-}\alpha$ probability of favorable outcome of the disease is increased in 2.5 times, and its reduction increases the chance of poor course and outcome.

10. Inclusion of differentiated treatment regimens with polyoxidonium in the complex therapy, depending on mediator imbalance of the immune system, had positive impact on the clinical course and outcome of sepsis in infants. Polyoxidonium had immunomodulatory effect on parameters of cellular, humoral and intracellular immunity after one course of treatment at third variant, and after two courses of treatment at first and second variants.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Пулатова Р.З., Носирова Ш.С., Эминова Д.А. Способ прогнозирования генерализации стафилококковой инфекции у детей. Патент Республики Узбекистан № IAP 03347 от 04.06.2004 года (получен 23.04.07 г.).

2. Пулатова Р.З., Мирзамухамедов Д.М. с соавт. Способ диагностики сепсиса у детей. Патент Республики Узбекистан № IAP 03260 от 04.06.2004 года (получен 18.12.2006 г.).

3. Махмудов О.С., Пулатова Р.З., Мирзамухамедов Д.М., Носирова Ш.С. Влияние эндогенной интоксикации на состояние иммунологической реактивности больных с септической бронхопневмонией. // Педиатрия.- Ташкент, 2004.- № 3-4.- С.33-36 (14.00.00; №16).

4. Пулатова Р.З. Закономерности внутрисистемной регуляции иммунитета при сепсисе у детей раннего возраста. // Журнал «Теоретической и клинической медицины». - 2005, № 5. - С 64-67 (14.00.00; №3).

5. Махмудов О.С., Пулатова Р.З. Сепсис у детей (современный взгляд на проблему) // Медицинский журнал Узбекистана.-2005, №2.-С.84-90 (14.00.00; №8).

6. Пулатова Р.З. Клинико-лабораторные критерии диагностики сепсиса у детей раннего возраста. // Медицинский журнал Узбекистана.-№2,2006.-С.16-19 (14.00.00; №8).

7. Пулатова Р.З. Оценка различных методов диагностики сепсиса у детей раннего возраста в раскрытии этиологической характеристики заболевания. // Инфекция, иммунитет и фармакология.- 2008, № 1.- С.89-93 (14.00.00; №15).

8. Пулатова Р.З. Особенности клинического течения сепсиса у детей раннего возраста при различных вариантах медиаторной направленности системы иммунитета. // Инфекция, иммунитет и фармакология.- 2008, № 1.- С.94-100 (14.00.00; №15).

9. Пулатова Р.З. Методы иммунокоррекции сепсиса у детей раннего возраста и перспективные направления решения этой проблемы в педиатрии. // Медицинский журнал Узбекистана.- 2008, №3.-С.68-73 (14.00.00; №8).

10. Махмудов О.С., Пулатова Р.З., Турсунов Ш.Б., Нурматов Б.А., Шогиясова Д.А., Носирова Ш.С. Современные подходы в лечении сепсиса у детей раннего возраста// Инфекция, иммунитет и фармакология.- № 4, 2008.- С.64-67 (14.00.00; №15).

11. Пулатова Р.З. Современные особенности клинического течения сепсиса у детей раннего возраста. // Журнал теоретической и клинической медицины.-20011, №4.-С.92-94 (14.00.00; №3).

12. Махмудов О.С., Пулатова Р.З., Турсунов Ш.Б., Саломов У.И., Жураева И.Х. Опыт внедрения современных методов диагностики и лечения

сепсиса у детей раннего возраста. // Педиатрия (илмий-амалий журнал).- №3-4,2012.-С. 88-91 (14.00.00; №16).

13. Пулатова Р.З. Совершенствование клинико-лабораторных подходов в диагностике сепсиса у детей раннего возраста.// Педиатрия. - №3 - 4,2012. - С. 122-126 (14.00.00; №16).

14. Пулатова Р.З. Информативность определения титров антител к возбудителям сепсиса у детей раннего возраста в оценке особенностей клинического течения и исходов заболевания.// Педиатрия (илмий-амалий журнал).- 2013, №3-4. - С. 33-37 (14.00.00; №16).

15. Пулатова Р.З. Иммунодиагностическое значение лимфотоксина у больных сепсисом детей раннего возраста. // Патология.- №1,2006.-С.55-57 (14.00.00; 24.12.2009, №7).

16. Пулатова Р.З. Современные особенности клинического течения сепсиса у детей раннего возраста// Журнал инфекционной патологии (Российская Федерация, Иркутск).-№1-4, 2013.-Том 20.-С.108-111 (14.00.00; 1.07.2011, №81).

II бўлим (II часть; II part)

17. Пулатова Р.З. Показатели клеточного иммунитета при различных вариантах медиаторного дисбаланса у детей раннего возраста с сепсисом.// Журнал теоретической и клинической медицины. Материалы Международной научно-практической конференции, посвященной «Году здорового ребенка» в.- №3, том 1, 2014.-С.101-103(14.00.00;№3).

18. Пулатова Р.З., Носирова Ш.С., Эминова Д.А. Сепсис билан касалланган болаларда эндоген захарланиш даражасини аниклаш. Дастур гувоҳномаси № DGU 00819 , давлат реестрида 2004.15.07 Тошкент шахрида руйхатдан утказилган.

19. Пулатова Р.З., Носирова Ш.С., Эминова Д.А. Сепсиснинг таъхислаш ва даволаш самарадорлигини аниклаш учун. Дастур гувоҳномаси № DGU 00819, давлат реестрида 2004.15.07 Тошкент шахрида руйхатдан утказилган.

20. Махмудов О.С., Турсунов Ш.Б., Пулатова Р.З. Программа для оценки состояния детей раннего возраста, перенесших сепсис. Дастур гувоҳномаси № DGU 02352 , давлат реестрида 2011.11.18 Тошкент шахрида руйхатдан утказилган.

21. Пулатова Р.З. Эффективность применения различных препаратов флуконазола при лечении Candida сепсиса у детей раннего возраста. // Материалы Международного Конгресса по антибиотикотерапии, г.Киев, ноябрь.-Украинский химиотерапевтический журнал.- 2009,№4.-С.57-59(14.00.00; ISSN 1993-6443).

22. Pulatova R.Z. Lymphotoxin-producing potential of sensibilized lymphocytes in infants with sepsis// European journal of natural history.- №3,2011.-P.20-22 (14.00.00; ISSN 2073-4972; Universal IF-0,222).

23. Pulatova R.Z. Etiological characteristics and clinical features of sepsis in early age children in different variants of mediator imbalance of the immune

system.// Medical and Health Science Journal, and Pharmaceutical.-V.7, 2011. - P.128-130 (14.00.00; ISSN 1804-1884).

24. Пулатова Р.З. Применение фунистатина в лечении кандидозного стоматита при сепсисе у детей раннего возраста. // Журнал «Вестник врача», № 4. 2009г.- С 74-77.

25. Пулатова Р.З. Уровень фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина-4 в сыворотке крови больных сепсисом детей раннего возраста. // Журнал Вестник врача общей практики.-№2,2005 (34).-С.85-87

26. Пулатова Р.З. Клинические варианты течения сепсиса у детей раннего возраста. // Вестник врача-2008,№4.-С.57-58.

27. Пулатова Р.З. Оценка эффективности применения специфических иммунных препаратов в лечении сепсиса у детей раннего возраста. // Вестник врача общей практики.- Самарканд.-2008№2.-С.47-48.

28. Пулатова Р.З. Оценка эффективности антистафилококковой терапии сепсиса у детей раннего возраста //Журнал Вестник врача общей практики.- Самарканд, 2004г.-№2 (30), – С.68-70.

29. Пулатова Р.З. Лимфокинпродуцирующая способность сенсебилизированных лимфоцитов при сепсисе у детей раннего возраста // Журнал «Вестник врача общей практики».-Самарканд, (32) 2004, № 4.- С 104-106.

30. Пулатова Р.З. Полиорганный недостаток органов систем у больных сепсисом детей раннего возраста. // Сборник статей «Актуальные проблемы содействия нормальному росту и развитию детей» 29 марта 2006, г.Ташкент.- С.45-50

31. Пулатова Р.З. Особенности клинического течения сепсиса у детей раннего возраста. // Материалы Республиканской научно-практической конференции 25 марта 2008 года «Современные аспекты педиатрии. Наука и практика» (сборник статей). - Ташкент. - С.127-128.

32. Махмудов О.С, Пулатова Р.З., Мирзамухамедов Д.М., Носирова Ш.С, Касимова С.А., Ахрарова Э.К. Диагностическое значение синдрома эндогенной интоксикации в клиническом течении сепсиса с поражением кишечника у детей раннего возраста// Материалы научно-практической конференции: «Согликни саклаш тизимининг бирламчи бугинида болаларга курсатилаетган тиббий-ижтимоий ердам сифатини яхшилаш», 25 сентября 2003 год, Ташкент (сборник статей).- С 67-70.

33. Пулатова Р.З. Медицинская реабилитация детей раннего возраста, перенесших сепсис. Материалы научно-практической конференции: «Согликни саклаш тизимининг бирламчи бугинида болаларга курсатилаетган тиббий-ижтимоий ердам сифатини яхшилаш»,25 сентября 2003 год, Ташкент (сборник статей). - С 77-81.

34. Пулатова Р.З., Шагиясова Д.А., Туракулова Т. Клинико-иммунологические особенности сепсиса у детей раннего возраста с кишечным дисбактериозом // Фактические вопросы инфекционной патологии: научно-практическая конференция молодых ученых,

посвященная 100-летию юбилею учителя Нажмиддинова Тургуна Ходяевича. - Ташкент, 2002. - С.52-53.

35. Пулатова Р.З., Эминова Д.А., Касымова С.А.. Сравнительная оценка иммунологических и бактериологических методов исследования в диагностике сепсиса у детей. // Материалы IX Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии», 10-12 февраля 2004.-С. 346

36. Пулатова Р.З. Особенности клинического течения сепсиса у детей раннего возраста. Современные аспекты педиатрии. Наука и практика // Материалы Республиканской научно-практической конференции 25 марта 2008 года.-С.127-128.

37. Махмудов О.С., Пулатова Р.З., Турсунов Ш.Б., Носирова Ш.С. Методы оценки специфической иммунотерапии у детей раннего возраста с сепсисом.// Материалы Республиканской научно-практической конференции: «Педиатрия Узбекистана: реформирование и стратегия развития». Сборник тезисов, г.Ташкент, 4-6 октября 2007 г., 1 том.-С.194.

38. Махмудов О.С., Пулатова Р.З., Ишниязова Н.Д., Саидова Н.З., Носирова Ш.С. Клиническое течение сепсиса у детей раннего возраста.// Материалы Республиканской научно-практической конференции: «Педиатрия Узбекистана: реформирование и стратегия развития». Сборник тезисов, г.Ташкент, 4-6 октября 2007 г., 1 том.-С.225-226.

39. Махмудов О.С., Пулатова Р.З., Саидова Н.З. Факторы, влияющие на исходы сепсиса у детей раннего возраста. // Материалы Республиканской научно-практической конференции 28 ноября 2006 года «Организационные и научные проблемы снижения младенческой и детской смертности», 2007г., г.Ташкент.-С.87-89.

40. Махмудов О.С., Пулатова Р.З., Рожкова С.Н., Носирова Ш.С., Шоigiaсова Д.А. Влияние полиоксидония на течение септических пневмоний у детей первого года жизни. //IV конгресс евро-азиатского респираторного общества V Международный конгресс пульмонологов Центральной Азии, 5-7 мая 2008 года.- С.49.

41. Makhmudov O.S., Pulatova R.Z., S. Sh. Nasirova, N.A. Karimova Diagnosis of acute vital-bacterial infections in early childhood.// Union of National Pediatrics Societies of Turkish Republics. Abstract book. The tenth Turkish world congress of Pediatrics. September 16-17, 2010. Astana, Kazakhstan. P.136.

42. Махмудов О.С., Пулатова Р.З., Турсунов Ш.Б., Ишниязова Н.Д., Пазылова С.А., Насирова Ш.С., Шарипова И.П. Опыт внедрения современных методов диагностики и лечения сепсиса у детей раннего возраста в областной детской инфекционной больнице города Бухары.// Сборник материалов Республиканской научно-практической конференции «Достижения и перспективы педиатрии в Республике Узбекистан» 17 сентября, 2012.- г.Ташкент.-С.85

43. Махмудов О.С., Турсунов Ш.Б., Пулатова Р.З. с соавт. Стандарты диагностики и лечения сепсиса у детей раннего возраста. Руководство для врачей.-Ташкент, 2009.-40с.

44. Махмудов О.С., Пулатова Р.З. Методы диагностики и лечения сепсиса у детей раннего возраста: Руководство для врачей.-Ташкент,2012.-55с.
45. Махмудов О.С., Турсунов Ш.Б., Нурматов Б.А., Пулатова Р.З. Болалардаги сепсис касаллигининг лабораториявий таъхиси: услубий қўлланма.-Ташкент,2002.-13с.
46. Махмудов О.С., Турсунов Ш.Б., Пулатова Р.З., Носирова Ш.С., Касимова С.А., Шагиясова Д.А. Клинико-иммунологическая характеристика сепсиса у детей раннего возраста, протекающего на фоне диареи: Методические рекомендации.- Ташкент, 2012.-17с.
47. Махмудов О.С., Турсунов Ш.Б., Пулатова Р.З. с соавт. Современные подходы в лечении гнойно-септических заболеваний у детей раннего возраста: Методические рекомендации.- Ташкент, 2005.-19с.
48. Махмудов О.С., Турсунов Ш.Б., Пулатова Р.З. с соавт. Новые подходы в лечении сепсиса у детей раннего возраста на основе применения специфических и неспецифических иммунных препаратов.- Методические рекомендации.- Ташкент, 2005.-20с.
49. Махмудов О.С., Турсунов Ш.Б., Пулатова Р.З. с соавт. Комплексно-оздоровительные мероприятия детей раннего возраста, перенесших сепсис: Методические рекомендации.- Ташкент, 2011.-22с.
50. Махмудов О.С., Пулатова Р.З., Турсунов Ш.Б. с соавт. Роль специфического лимфотоксина в ранней диагностике стафилококкового сепсиса у детей раннего возраста: Информационное письмо.-Ташкент,2003.-4с.
51. Махмудов О.С., Турсунов Ш.Б., Пулатова Р.З. с соавт. Синдром системного воспалительного ответа при сепсисе у детей раннего возраста: Информационное письмо.-Ташкент,2004.-4с.
52. Махмудов О.С., Турсунов Ш.Б., Пулатова Р.З. с соавт. Современная этиологическая структура сепсиса у детей раннего возраста: Информационное письмо.-Ташкент,2006.-4с.
53. Махмудов О.С., Турсунов Ш.Б., Пулатова Р.З. с соавт. Сравнительная оценка результативности специфических иммунных препаратов в лечении сепсиса у детей раннего возраста: Информационное письмо.-Ташкент, 2007. – 4с.

Автореферат “Ўзбекистон тиббиёт журнали” журнали тахририятида
тахрирдан ўтказилди (03.03.2016 йил).

Босишга рухсат этилди: 09.03.2016

Бичими 60x84 1/8. «Times Uz» гарнитураси. Офсет усулида босилди.

Шартли босма табағи 4.5 наshr босма табағи 4.5. Тиражи 100.

Буюртма: № 17

«Top Image Media» босмаҳонасида chop этилди.

Тошкент шаҳри, Я. Ғуломов кўчаси, 74 уй.

