

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc/PhD.04/30.12.2019.Tib.93.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ТАШМАТОВА ГУЛНОЗА АЪЛОЕВНА

**ЎЗБЕКИСТОН САНОАТ ҲУДУДЛАРИДАГИ БОЛАЛАРДА
БРОНХИАЛ АСТМАНИНГ КЛИНИК-ПАТОГЕНЕТИК
ХУСУСИЯТЛАРИ, ТАШҲИСОТ ВА ДАВОЛАШ УСУЛЛАРИ**

**14.00.36 – Аллергология ва иммунология
14.00.09 – Педиатрия**

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

БУХОРО – 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Content of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Ташматова Гулноза Аълоевна

Ўзбекистон саноат ҳудударидаги болаларда бронхиал
астманинг клиник-патогенетик хусусиятлари, ташхисот
ва даволаш усуллари 3

Ташматова Гулноза Аълоевна

Клинико-патогенетические особенности, диагностика и
лечение бронхиальной астмы у детей, проживающих в
промышленных регионах Узбекистана 23

Tashmatova Gulnoza Aloyevna

Clinical and pathogenetic features, diagnosis and
treatment of bronchial asthma in children living in industrial
regions of Uzbekistan..... 45

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 48

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc/PhD.04/30.12.2019.Tib.93.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ТАШМАТОВА ГУЛНОЗА АЪЛОЕВНА

**ЎЗБЕКИСТОН САНОАТ ҲУДУДЛАРИДАГИ БОЛАЛАРДА
БРОНХИАЛ АСТМАНИНГ КЛИНИК-ПАТОГЕНЕТИК
ХУСУСИЯТЛАРИ, ТАШХИСОТ ВА ДАВОЛАШ УСУЛЛАРИ**

**14.00.36 – Аллергология ва иммунология
14.00.09 – Педиатрия**

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

БУХОРО – 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси хузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2018.2.PhD/Tib633 рақами билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.bsmi.uz) ва "ZiyoNet" ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбарлар:

Халматова Барно Турлиходжаевна
тиббиёт фанлари доктори

Расмий оппонентлар:

Федоскова Татьяна Германовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор
(Россия Федерацияси)

Шамсиев Фуркат Мухитдинович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Қозон давлат тиббиёт университети
(Россия Федерацияси)

Диссертация ҳимояси Бухоро давлат тиббиёт институти хузуридаги илмий даражалар берувчи DSc/PhD.04/30.12.2019.Tib.93.01 рақамли илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгашнинг 2020 йил «5» НОЯБР соат 14.00 даги мажлисида бўлиб ўтди. (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, А.Навий шох кўчаси, 1-уй. Тел./факс: (+99865) 223-00-50; тел: (+99865) 223-17-53; e-mail: buhmi@mail.ru.).

Диссертация билан Бухоро давлат тиббиёт институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин 009 рақами билан рўйхатга олинган. Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, А.Навий шох кўчаси, 1-уй. Тел./факс: (+99865) 223-00-50

Диссертация автореферати 2020 йил «21» ОКТОБР куни тарқатилди.
(2020 йил «21» ОКТОБР даги 17 рақамли реестр баённомаси).

А.Ш.Иноятов

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

Д.И.Ачилова

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш асосидаги бир марталик Илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD)

Н.А.Нуралиев

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



КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Бутун дунёда бронхиал астма (БА) касаллиги ўсиш тенденцияси кузатилмоқда. Дунёнинг зарarli худудларида БА билан 4% дан 8,2% гача аҳоли хасталанган бўлиб, катта ёшлилар популяциясида унинг учраши 5% атрофида бўлган, болалар популяциясида эса 5-12% гача ошаган. Бронхиал астманинг асосий симптомлари тарқалиши бўйича ишончли ҳамда таққосланадиган маълумотлар ва дунёнинг кўплаб мамлакатларида касаллик кечиши оғирлиги бўйича баҳолаш ISAAC дастури жорий қилиниши муносабати билан олинган¹. «Атроф-муҳитни муҳофаза қилишда аҳоли саломатлиги ва жамият фаровонлиги учун тобора кучайиб бораётган атмосфера ҳавосининг ифлосланишига қарши кураш алоҳида ўрин тутади». Шаҳарларда атроф-муҳитнинг зарarli моддалар билан ифлосланиши кўплаб сурункали касалликларнинг, аввало юрак-қон томир ва ўпка (сил, сурункали бронхит, пневмония, ўпка саратони, бронхиал астма), асаб ва иммун тизим касалликлари ва ҳк. оғирлашишига олиб келади².

Жаҳонда саноат худудларида яшовчи БА билан хасталанган болаларда клиник-патогенетик хусусиятлари, ташхисот ва даволашни асослашда қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Шу сабабли ноқулай ташқи омиллар кўшма таъсири шароитида яшовчи болалар учраш сонини аниқлаш, БА клиник кўринишлари ҳамда ташқи муҳит ноқулай омиллари биргаликдаги таъсири ўртасидаги боғлиқликни аниқлаш зарур. Айниқса, БА генезида лейкотриен рецепторларининг ролини аниқлаш, асосий хавф омиллари прогностик аҳамиятини баҳолаш ҳамда ноқулай омиллари биргаликдаги таъсири шароитида яшовчи болаларда БА ташхисот ҳамда даволаш усуллари қулайлаштириш жуда муҳим рол ўйнайди.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, аллергия касалликларини камайтириш мақсадида Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПҚ 5590–сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора–тадбирлар тўғрисида»ги Фармонида «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самардорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларни жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб–қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»³ каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалар аҳолида аллергия касалликларни ташхислаш ва даволашда замонавий тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш ва сифатли тиббий

¹The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase three: a global synthesis / J. Mallol, J. Crane, C. von Mutius [et al.] // *Allergologia et immunopathologia*. – 2013. – Vol. 41, № 2. – P. 73-85.

² Голиков Р.А. и др. Влияние загрязнения окружающей среды на здоровье населения // *Научное обозрение. Медицинские науки*. – 2017. – № 5 – С. 20-31

³Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

хизмат кўрсатишда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш орқали касалликларни камайтириш имконини берган.

Мазкур диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947–сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590–сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора–тадбирлар тўғрисида»ги Фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071–сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора–тадбирлари тўғрисида»ги, 2018 йил 11 майдаги ПҚ–3715–сон «Аллергик касалликларни профилактика қилиш, уларга ташхис қўйиш ва даволашни тубдан такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида» Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий–ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Дунёнинг турли мамлакатларида ўтказилган кўп сонли клиник тадқиқотлар маълумотларига кўра, нафас аъзолари ичида энг кўп тарқалган сурункали аллергия касаллик бўлган БА нинг юқори учраш даражаси кузатилмоқда. БА кўп сонли клиник фенотиплари бир-биридан сезиларли фарқ қилувчи гетероген касаллик эканлиги маълум. Шу билан бирга кўрсатилишича, даволаш самарадорлиги тўғридан-тўғри патогенези етакчи симптомига боғлиқ ва БА турли шакллари даволаш усулини танлашга дифференцирланган ёндошувни талаб қилади (GINA, 2015, 2018).

БА дебюти кўпинча болалик даврига тўғри келади (Выхристенко Л.Р., 2016; Василевский И.В., Скепьян Е.Н., 2017). Қатор олимларнинг тадқиқотлари кўрсатишича, БА экологияга боғлиқ касаллик бўлиб (Чучалин А.Г., 2004; Мизерницкий Ю.Л., 2008), унинг ривожланишида ташқи муҳит омилларининг роли катта (Демидова С.В., 2012, Веремчук Л.В., 2014, Guarnieri M., 2014, Bouzigon E., 2015, Toscala E., 2015). Аҳоли, жумладан, болалар орасида кейинги икки ўн йилликда кузатилган аллергия касалликларнинг тарқалиши ўсишини аксарият тадқиқотчилар ташқи муҳит (атмосфера ҳавоси, сув, тупрқнинг кимёвий бирикмалар билан) ифлосланиши билан боғлайдилар (Федько Н.А., Джанибекова А.С., 2014; Смирнова С.В., Таптыгина Е.В., 2017; Duda L., 2019).

Баъзи муаллифларнинг фикрича, БА да патологик жараённинг сурункали тус олиши беморлар ҳаёт сифатининг ёмонлашишига, уларнинг фаоллиги пасайишига, ногиронлик ва ўлимга олиб келади (Fal A.M., Корес А., 2010). Шунга қарамай, чала туғилган болаларда БА кечиши клиник-функционал ўзига хослиги аниқланган, ушбу тоифа беморлари учун профилактика дастури аниқланган (Юрова И.Ю., 2012). Маҳаллий ва

тизимли даражада турли хил оғирликдаги БА бўлган болаларда туғма иммунитет хусусиятларини ўрганишга оид далиллар мавжуд (Брагвадзе Б.Г., 2018); катталарда аллергик ринит, БА аллергик шаклида LT дар роли кўпроқ ўрганилган (Выхристенко Л.Р., 2015; Ненашева Н.М., 2017; Brozek J.L., 2010; Fal, A.M., 2010), ammo бу масала болаларда БА да ёритилмаган.

Ҳозирги вақтда Ўзбекистонда БА патогенези ва даволаш усулларини ўрганиш бўйича қатор ишлар амалга оширилган, жумладан, углевод алмашинуви бузилишлари шаклланишини олдини олишга қаратилган БА ни даволашга янгича ёндашувлар ишлаб чиқилган (Ливерко И.В., 2007); ўсмирларда БА патогенези иммунологик ва генетик механизмлари ўрганилган ва шу асосда рационал ташхислаш ва даволаш-профилактика чораларининг режаси ишлаб чиқилган (Зиядуллаев Ш.Х., 2014); БА клиник кечишига эндотелий тизими ҳолатини, бир қатор иммунологик кўрсаткичлар ва махсус бўлмаган иммунитет омилларининг таъсирини ҳамда уларнинг ўзаро боғлиқлигини умумлаштирган ҳолда баҳолаб, касалликнинг патогенетик давосини фармакологик такомиллаштирилган (Базарова С.А., 2016); нафас аъзолари касалликлари, аллергик ринит, БА ва ўпканинг сурункали обструктив касаллигини даволашда қўлланилаётган дори воситаларини фармакоиктисодий баҳолашнинг назарий-услубий асосларини такомиллаштириш ва касалликларни даволашда қўлланадиган дори воситалари билан таъминлашда илмий-амалий тавсиялар ишлаб чиқилган (Суюнов Н.Д., 2017); болаларда бронхиал обструкция синдроми билан кечувчи нафас олиш аъзоларининг ўткир касалликларини даволаш, реабилитация ва профилактикасининг патогенетик хусусиятлари очиб берилган (Хайдарова М.М., 2018); БА билан касалланган болаларда метаболик синдромнинг учраш даражаси, ривожланиш хавф омиллари, ташхислаш ва даволашга комплекс ёндашишни ишлаб чиқиш учун унинг клиник-лаборатор хусусиятларини аниқланган (Азизова Н.Д., 2019).

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг 01.1800231 илмий-тадқиқот ишлари режаси доирасида «Болаларда бронх-ўпка ва аллергик касалликларнинг хусусиятларини экологик омилларни эътиборга олган ҳолда ўрганиш ва ташхисот ва даволаш усулларини такомиллаштириш» мавзусида (2018-2022) олиб борилган.

Тадқиқотнинг мақсади ташқи муҳит ноқулай омиллари таъсири шароитида яшовчи болаларда БА клиник-лаборатор хусусиятларини аниқлаш ва ташхисот, даволаш ва профилактикасини қулайлаштириш.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ноқулай ташқи омилларнинг биргаликда таъсир қилиш шароитида яшайдиган болаларда БА учраш сонини аниқлаш;

БА клиник кўринишлари ҳамда ноқулай ташқи омилларнинг биргаликда таъсир қилиш даражаси орасидаги боғлиқликни исботлаш;

Тошкент вилояти ишлаб чиқариш ҳудудларида яшовчи болаларда БА келиб чиқишида лейкотриен рецепторларининг ролини ўрнатиш;

ноқулай ташқи омилларнинг биргаликда таъсир қилиш шароитида яшайдиган БА билан касалланган болаларда асосий хавф омилларининг прогностик аҳамиятини баҳолаш ва профилактик чоралар ишлаб чиқиш;

ноқулай ташқи омилларнинг биргаликда таъсир қилиш шароитида яшайдиган БА билан касалланган болаларда ташхисот ва даволаш усуллари қулайлаштириш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2-14 ёшдаги 220 нафар БА енгил кечиши билан Тошкент вилояти саноат ҳудудларида яшовчи болалар ташкил қилган.

Тадқиқотнинг предмети – болаларда клиник-лаборатор кўрсаткичларни аниқлаш учун веноз қон зардоби, Cys-LT C4D4E4 миқдорини аниқлаш учун беморлар пешоби олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда эпидемиологик, клиник-лаборатор, функционал ва статистик тадқиқот усуллари қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор ISAAC модификацияланган эпидемиологик текширув усулини қўллаган ҳолда Тошкент вилоятининг саноат ҳудудларида яшовчи болалар орасида БА симптомлари тарқалишини икки босқичли стандартлаштирилган текшируви амалга оширилган;

БА билан касалланиш ошишига олиб келувчи юқори антропоген юклама биргаликдаги ноқулай таъсири исботланган;

БА нинг клиник кўринишлари ҳамда ташқи муҳит ноқулай омиллари биргаликдаги таъсири даражаси орасидаги бевосита корреляцион боғланиш ҳамда периферик қондаги эозинофиллар, IgE ва Cys-LT орасида манфий корреляция исботланган;

илк бор саноат ҳудудларида яшовчи болалар орасида БА патогенезида лейкотриен механизм қатнашиши ва C4D4E4 миқдори камайиши даволаш динамикасида прогностик аҳамиятга эгаллиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари:

амалий тиббиётда мақсади болаларда БА эрта ташхисоти бўлган ISAAC модификацияланган сўровномасини қўллаш таклиф қилинган. Аниқланган хавф омиллари БА ривожланиши хавфи бўлган болаларни эрта босқичда аниқлашга имконини берган;

БА билан касалланиш ошишига олиб келувчи юқори антропоген юкламанинг биргаликдаги ноқулай таъсири аниқланган;

C4D4E4 ни диагностик ёндашув сифатида ва саноат ҳудудларида яшовчи болалар орасида БА ни даволаш динамикасида прогностик маркер сифатида аниқлаш тавсия қилинган;

БА нинг клиник кўринишлари ҳамда ташқи муҳит ноқулай омиллари биргаликдаги таъсири даражаси орасидаги бевосита корреляцион боғланиш намоиши қилинган ҳамда периферик қондаги эозинофиллар, IgE ва Cys-LT ни аниқлаш амалиётга тавсия қилинган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқотда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, ўтказилган текширувлар тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, амалий тадқиқотларнинг услубий тўғрилиги,

олинган маълумотларни замонавий эпидемиологик, клиник-лаборатор, функционал ва статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлари билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ва олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, саноат минтақаларида яшайдиган болаларда БА нинг тарқалиши бўйича маълумотлар аллергология ва педиатрия соҳасидаги илмий изланишларни такомиллаштириш учун болаларда БА нинг прогностик белгиларини ўрганишга етарли ҳисса қўшишга имкон яратган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, ISAAC халқаро дастури бўйича модификацияланган сўровнома ўтказиш БА билан болаларнинг эрта ташхисотига ва диспансер назоратига олишга имкон берган, ташқи муҳит ноқулай омилларининг биргаликдаги таъсирини ўрганиш саноат ривожланган ҳудудларда БА нинг ривожланишида антропоген юкларнинг ролини аниқлашга ҳисса қўшган ҳамда болаларда кўпроқ самарали профилактикани ишлаб чиқишга имкон берган. БА билан хасталанган болаларда қўшимча текширув сифатида лейкотриен рецепторларини аниқлаш ноинвазив усули кўриб чиқилаётган патологиянинг ташхисотини кенгайтиришга ва антилейкотриен препаратларини мақсадга мувофиқ буюришга имкон берган.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Саноат ҳудудларидаги болаларда бронхиал астманинг клиник-патогенетик хусусиятлари, ташхисот ва даволаш усуллари ўрганиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Болалардаги бронхиал астманинг тарқалганлиги ва хавф омиллари» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 6 мартдаги 8н-р/83-сон хулосаси). Мазкур услубий тавсияномаси БА билан хасталанган болаларни эрта ташхисоти ва диспансер назоратига олиш, мактабгача тарбия ва таълим муассасаларида сўровнома ўрдамида скрининг текширув дастурига ушбу усулни жорий қилишга имкон берган;

«Эрта ёшдаги болаларда бронхиал астмани ташхислаш ва даволаш усуллари» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 7 майдаги 8н-р/179-сон хулосаси). Мазкур услубий тавсиянома ташхисот усуллари такомиллаштириш ва болаларда БА даволаш тактикасини қулайлаштириш имконини берган;

Саноат ҳудудларидаги болаларда бронхиал астманинг клиник-патогенетик хусусиятлари, ташхисот ва даволаш усуллари ўрганиш бўйича олинган натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Тошкент тиббиёт академияси 1- клиникаси, Сурхондарё вилояти кўп тармоқли марказ болалар аллергология бўлими фаолиятига киритилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 17 декабрдаги №8н-д/311-сон хулосаси). Жорий қилинган натижалар бронхиал астманинг ривожланишини аниқ прогноз қилишга, асоратлар сонини пасайишига, касаллик ривожланишини олдини олишга ва ремиссия вақтини узайтиришга имкон берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари, 5 илмий-амалий анжуманларда, жумладан, 2 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 27 та илмий иш нашр этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрлар 10 та мақола, жумладан 8 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 112 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқот мақсад ва вазифалари, объекти ва предмети аниқланган. Тадқиқотнинг фан ва технологиялар тараққиётининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг назарий ва амалий аҳамиятлари очиқ берилган. Тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиниши, ишнинг апробацияси натижалари, эълон қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Болаларда бронхиал астманинг ташхисоти ва даволаш замонавий жиҳатлари**» деб номланган биринчи бобида замонавий адабиёт манбаларининг аналитик шарҳи келтирилган, болаларда БА муаммларининг замонавий тасаввурлари таҳлил қилинган. Ушбу бобда адабиёт маълумотлари умумлаштирилган ва муаммонинг долзарблиги асосланган. Алоҳида қисмида болаларда БА ташхисоти ва даволаш замонавий жиҳатлари таҳлили келтирилган ҳамда ушбу муаммонинг ечилмаган ва аниқлаштиришни талаб қилувчи жиҳатлари аниқланган.

Диссертациянинг «**Клиник материал ва қўлланилган тадқиқот усуллари тавсифи**» деб номланган иккинчи боби ушбу тадқиқотда фойдаланилган материал ва усуллар бўйича маълумотлар ўз ичига олган, 2 дан 14 ёшгача 220 боланинг комплекс текшируви маълумотлари келтирилган. Тадқиқотда клиник-иммунологик, биокимёвий, лаборатор ва функционал усуллари қўлланилган ҳамда динамикада лейкотриен кўрсаткичлари текширувлари амалга оширилган. Барча қўлланилган усуллар замонавий, синалган ва умум қабул қилинган. Болаларда БА ни ўрганиш бўйича тадқиқот мақсад ва вазифаларига мос равишда Тошкент вилояти соғлиқни сақлаш бўлими 2014-2017 йй. учун расмий тиббий статистика маълумотларидан фойдаланилган.

Тадқиқотда қўйилган вазифаларни ҳал қилиш учун 8800 болани икки босқичли текшируви амалга оширилган (улардан 4688 ўғил бола ва 4112 қиз

бола), улар уч ёш гуруҳларига бўлинган: биринчи гуруҳ (2300 бола, улардан: 1050 ўғил бола ва 1250 қиз бола) 5 ёшгача болаларни ўз ичига олган, иккинчи гуруҳ (2920 бола, улардан: 1636 ўғил бола ва 1284 қиз бола) - 7-8 ёшдаги болалар ва учинчи гуруҳ (3580 бола, улардан: 1860 ўғил бола ва 1720 қиз бола) - 13-14 ёшдаги болалар. Тошкент вилояти саноат ҳудудлари (Ангрен, ОЛмалик, Чирчиқ) да яшовчиболаларда БАривожланиши тарқалиши ва хавф омиллари ўрганилган. Тошкент вилояти уч ҳудудида тадқиқот ўтказиш учун асос бўлиб, бу ҳудудларда бир неча ишлаб чиқариш объектлари жойлашган. Таққослаш учун Тошкент вилоятидаги экологик анча қулай ҳудуд (Қибрай)да яшовчи болалар орасида сўровнома ўтказилган. Бу босқичда кейинчалик кузатув учун БА беморлари танлови амалга оширилган.

II – босқич сўровномада кўпроқ ижобий жавоб берган болаларни текшируви. 1878 ижобий жавоб берган болалар танлаб олинган, улардан 919 и БА симптомларига хос ижобий жавоб берган.

БА нинг хавф омилларини ва клиник кечишининг хусусиятларини аниқлаш мақсадида 919 болала қўшимча тадқиқотлар олиб борилди, улар аллергоанамнезни синчковлаб йиғишни ўз ичига олди. Бу болалар орасидан 220 нафар БА нинг интермитирловчи ва енгил персистирловчи шакллари бўлган болалар кейинчалик лаборатор-инструментал текширувлар учун танлаб олинди.

Болалар қонини иммунологик текширувини ТТА МИТЛ лабораториясида амалга оширилган. Қонда умумий IgE (МЕ/мл) миқдорини иммунохемилюминисцент усул ёрдамида COBAS E 411 ускунасида (ушбу кўрсаткич меъёри 0 дан 100 МЕ/млгача) аниқланган. Қон зардобида аллерген махсус IgE (МЕ/мл)ни қаттиқ фазада ИФА усули билан С.А.Р. L.A. System (Россия) реагентларидан фойдаланиб, аниқланган.

Суммар лейкотриенлар (C₄D₄E₄)ни пешобда ИФА усули билан келтирилган йўриқномага мувофиқ аниқланди. C₄D₄E₄ leukotriene» Neogen (Россия) тест тўпламидан фойдаланилган.

Нафас чиқариш авжий тезлиги кўрсаткичларининг эрталабки ва кечки пикфлоуметрик мониторинги (пикфлоуметр «Omron», Германия) унинг вариабеллигига баҳо бериш мақсадида ўтказилган, унинг қиймати 20% дан юқори бўлиши бронхиал гиперреактилик мавжудлигидан далолат берган.

Натижаларга статистик баҳо Windows XP операцион тизимида Microsoft Excel стандарт дастуридан фойдаланиб ўртача арифметик (M) ни ҳисоблаш билан статистик функциялар тўплами ёрдамида ўтказилди. Бунда клиник ва лаборатор текширувлар маълумотларига статистик ишлов беришда мавжуд кўрсатмаларга амал қилинган. Ўртача арифметик фарқни баҳолаш Стъюдент мезонини қўллаш ёрдамида амалга оширилган. P<0,05 да фарқлар статистик аҳамиятли деб ҳисобланди. Корреляцион таҳлил Пирсон усули ёрдамида амалга оширилган. >+0,5 <-0,5 корреляция мусбат деб ҳисобланган.

Диссертациянинг «**Тошкент вилояти саноат ҳудудларида яшовчи болаларда бронхиал астманинг тарқалиши ва хавф омиллари**» деб номланган учинчи бобида Тошкент вилояти саноат ҳудудларида яшовчи

болаларда бронхиал астманинг тарқалиши тадқиқоти натижалари келтирилган.

Болалар аҳолиси орасида БА асосий симптомларининг ривожланиши ва тарқалишига ташқи муҳит аэроген ифлослантирувчилари таъсирини баҳолаш учун Тошкент вилояти танланди. Сўровномада Тошкент вилояти тўрт худуди (Ангрен, Олмалик, Чирчиқ шаҳарлари, Қибрай тумани) даги 19 ўрта мактабдан ўқувчилар қатнашган. 63 та стационар постидан олинган маълумотлар атмосфера ҳавосининг республика бўйлаб ўртача ифлосланиш даражаси ҳақида маълумот олишга ва йилига шаҳарлар ҳавоси ифлосланиш даражасининг интеграл тавсифини берувчи атмосфера ҳавоси ифлосланиши индексини (АИИ) ҳисоблашга имкон берган.

Атмосфера ҳавоси комплекс ифлосланиши индекси (АҲИ5) хавфлилик синфини эътиборга олиб йўл қўйилган концентрация (ЙҚК) нинг энг катта меъёрланган миқдорлари билан беш модда бўйича ҳисобланган.

Маълумотлар таҳлили кўрсатишича, текширилган муддатда атмосфера ҳавоси ифлосланиши Тошкент вилоятининг барча ўрганилган худудларида, айниқса, Ангрен шаҳрида юқори бўлган. Комплекс ифлосланиш кўрсаткичи 2014 йилда 5,12 га, 2016 йилда 5,32 га, 2017 йилда 5,30 га тенг бўлган, бу II даражага, яъни атмосфера ифлосланиши юқори даражасига мос келган, бу эса аҳоли яшаш шароитининг ёмонлашувига олиб келади (1-жадвал).

Давлат санитария-эпидемиология назорат маркази томонидан атмосфера ҳавосининг асосий ишлаб чиқариш ифлослантирувчилари: азот оксиди, олтингугурт диоксиди (SO_2 олтингугурт газиди), углерод оксиди (ис газиди CO), азот диоксиди (NO_2), чанг (каттиқ фазали муаллақ моддалар) ҳамда махсус ифлослантирувчилар — аммиак, феноллар, оғир металллар, сероводород, органик эритувчилар ва бошқалар мониторинги ўтказилган.

1-жадвал

Тошкент вилояти шаҳарлари бўйича охириги 5 йил ичида атмосфера ифлосланиш индекси (АИИ) кўрсаткичлари

Шаҳар	Ингредиентлар	АИИ			
		2014	2015	2016	2017
Олмалик	Углерод оксиди, олтингугурт диоксиди, азот диоксиди, аммиак, муаллақ моддалар (АГМК, ПО Аммофос)	4,10	4,0	4,12	4,23
Ангрен	Фенол, аммиак, углерод оксиди, азот диоксиди, муаллақ моддалар (Ўзқурилиш материаллари)	5,12*	4,71*	5,32*	5,30*
Чирчиқ	Аммиак, фенол, азот диоксиди, муаллақ моддалар, углерод оксиди (Узхимпром, РО «Спецсплав»), Узбекнефтегаз, УзэЛТехсаноат	2,95	3,61	3,61	3,41

Изоҳ: *– худудлар солиштирилганда $p < 0,05$.

2014-2018 йилларда расмий статистика маълумотларига кўра, Тошкент вилоятидаги саноат худудларида яшовчи болалар орасида атопик патология билан касалланиш даражаси кўтарилиши қайд этилган. Кейинги йилларда болалар орасида аллергик касалланиш кўрсаткичлари турғунлашишига қарамай, уларнинг умумий йўналиши ўсиш тенденциясига эга. Масалан, агар 2014 йилда болалар орасида БА 1,2% ҳолатда қайд этилган бўлса, 2018 йилга келиб деярли 3 марта ошган ва 3,7% ни ташкил этган.

Тошкент вилояти мактаб ўқувчиларида БА тарқалишини ўрганиш болаларни бир муддатда ялпи текшириш йўли билан амалга оширилган:

- Ангрен шаҳрида яшовчи болалар (5 ёшгача n=630, 7-8 ёш n=650, 13-14 ёш n=850);

- Олмалик шаҳрида яшовчи болалар (5 ёшгача n=620, 7-8 ёш n=630, в возрасте 13-14 ёш n=880);

- Чирчиқ шаҳрида яшовчи болалар (5 ёшгача n=600, 7-8 ёш n=670, в возрасте 13-14 ёш n=820);

- Қибрай туманида яшовчи болалар (5 ёшгача n=450, 7-8 ёш n=470, 13-14 ёш n=530).

2-жадвал

Мактаб ўқувчиларида сўровнома бўйича БА тарқалиши (%)

Касаллик симптомлари	Мактаб ўқувчилари		жаъми n=919
	7-8 ёш n=397	13-14 ёш n=522	
Симптомлар сони			
Қачондир хуштаксимон нафас	16,1	22,03	19,5
Охирги йилда хуштаксимон нафас	5,58	9,8	7,94
Хуштаксимон нафас хуружлари сони:			
1 дан 3 гача	3,31	7,1	5,44
4 дан 12 гача	0,76	1,5	1,2
12 дан кўп	0,25	0,57	0,44
Хуштаксимон нафас туфайли тунги уйқу бузилиши	9,32	2,9	5,65
Бўғиқ хуштаксимон нафас туфайли нутқ бузилиши	0,75	0,57	0,65
Жисмоний юкламада хансираш мавжудлиги	8,1	12,45	10,55
Қуруқ, шамоллаш билан боғлиқ бўлмаган тунги йўтал мавжудлиги	13,35	12,64	7,39
Қачондир ташхисланган БА	1,25	3,06	2,28

Текширув I босқичидан кейин сўровномада кўп сонли ижобий жавоблар (БА, АР, АД) билан 1878 (34,1%) нафар бронхиал астмага гумон қилинган мактаб ёшидаги 919 (48,9%) болалар танлаб олинган.

Текширилган болаларнинг анамнези ўрганилганда 7-8 ёшдаги болларда хуштаксимон нафас қачондир 16,1% ҳолатда учраганини кўрсатди (2-жадвал). 13-14 ёшда ушбу кўрсаткич 1,4 марта юқори бўлган ($p < 0,05$).

Кейинчалик ёшга қараб қиёсий таҳлил ўтказилган. Биринчи гуруҳни 7-8 ёшдаги болалар ташкил қилди. Ушбу ёш гуруҳида сўровномада 2420 ота-она қатнашди, улардан 80 сўровнома нотўғри деб тан олинган. 2340 сўровномадан 417 бола (16,4%) да БА шубҳа қилинди. Назорат гуруҳини экологик анча қулай бўлган ҳудуд (Қибрай) да яшовчи болалар ташкил этган (3-жадвал).

Кейинги ёш гуруҳи 13-14 ёшдаги болалар бўлди. Ушбу гуруҳда сўровномада 3080 мактаб ўқувчиси қатнашди. Улардан 502 (16,3%) болада БА симптомларига нисбатан ижобий жавоблар бўлган.

Тошкент вилояти мактаб ўқувчиларида БА асосий симптомлари тарқалишини ўрганиш бўйича олинган натижалар болалар аҳолиси орасида ушбу касаллик сезиларли тарқалишидан далолат берган.

3-жадвал

Ҳудудга боғлиқ модификацияланган сўровнома маълумотлари бўйича 7-8 ёшдаги болаларда симптомлар сони, (%да)

Касаллик симптомлари	Болалар умумий сони n=417			
	Ангрэн n=140	Олмалиқ n=130	Чирчиқ n=127	Қибрай n=20
Симптомлар сони				
Қачондир хуштаксимон нафас	33,5	31,17	30,4	4,8
Охирги йилда хуштаксимон нафас	31,17	30,6	28,8	4,3
Хуштаксимон нафас хуружлари сони:				
1 дан 3 гача	23,5	23,3	23,2	3,8
4 дан 12 гача	8,8	6,23	7,4	-
12 дан кўп	1,2	1,67	1,2	-
Хуштаксимон нафас туфайли тунги уйқу бузилиши	23,0	25,4	21,1	2,9
Бўғиқ хуштаксимон нафас туфайли нутқ бузилиши	20,6	22,5	18,5	0,95
Жисмоний юкламада хансираш мавжудлиги	21,3	26,8	20,6	1,44
Қуруқ, шамоллаш билан боғлиқ бўлмаган тунги йўтал мавжудлиги	27,8	30,45	17,98	2,9
Қачондир ташхисланган БА	4,3	5,27	1,91	1,43

Тадқиқот вазифасига мос равишда 5 ёшгача болалар ота-оналарини сўровнома ўтказган. Танлов талабларига мувофиқ тадқиқотга 2 дан 5 ёшгача болалар киритилган. Сўровномани мактабгача болалар муассасаларида ўтказилган ва уларни ота-оналар тўлдирди.

Сўровномада 2300 боланинг ота-онаси қатнашган. Сўровнома натижалари бўйича 278 (12%) ота-она БА симптомларига нисбатан саволларга ижобий жавоб беришган.

Сўровнома ёрдамида олинган астмасимон симптомлар ҳамда клиник ташхисланган БА таққосланганда эрта ёшдаги болалар орасида кеч гиподиагностика ҳақиқатини тасдиқлайди.

Тошкент вилояти саноат ҳудудларида яшовчи 5 ёшгача болалар орасида БА тарқалишига нисбатан биз томонимиздан ўтказилган тадқиқотларда касаллик гиподиагностикасини аниқланди. 5 ёшгача болаларда клиникасида БА нинг йўтал шакли устунлик қилган.

4-жадвал

Худудга боғлиқ модификацияланган сўровнома маълумотлари бўйича 13-14 ёшдаги болаларда симптомлар сони, (%да)

Касаллик симптомлари	Болалар умумий сони n=502			
	Ангрэн (n=170)	Олмалик (n=175)	Чирчик (n=137)	Қибрай (n=20)
Симптомлар сони				
Қачондир хуштаксимон нафас	33,8	34,8	27,3	3,8
Охирги йилда хуштаксимон нафас	29,7	24,2	20,3	2,3
Хуштаксимон нафас хуружлари сони:				
1 дан 3 гача	11,95(60)	14,9(75)	13,3(68)	2,39(12)
4 дан 12 гача	14,3(72)	11,9(60)	11,9(61)	0,39(2)
12 дан кўп	7,5(38)	7,9(40)	7,05(36)	-
Хуштаксимон нафас туфайли тунги уйку бузилиши	29,0	29,8(152)	20,6	3,1
Бўғиқ хуштаксимон нафас туфайли нутқ бузилиши	28,1	26,8	21,2	0,88
Жисмоний юкламада хансираш мавжудлиги	27,2	23,5	22,6	2,1
Қуруқ, шамоллаш билан боғлиқ бўлмаган тунги йўтал мавжудлиги	35,8	33,6	23,4	2,5
Қачондир ташхисланган БА	5,17	4,18	3,78	1,59

Диссертациянинг «Бронхиал астманинг эрта ташхисоти, даволашнинг қулайлаштирилиши усуллари» деб номланган тўртинчи

бобида текширилган болаларнинг клиник-лаборатор кўрсаткичлари, БА билан касалланган болаларда лейкотриен рецепторлари ҳолатини ўрганиш натижалари баён қилинган.

Кузатувда БА билан касалланган 2 дан 16 ёшгача 220 бола бўлган. Кечиш оғирлиги бўйича болалар икки гуруҳга бўлинган: 140 бола интермиттик, 80 бола енгил персистик кечиш билан. Назорат гуруҳини ўхшаш ёшдаги 20 амалий соғлом болалар ташкил этган. Текширилган болалар оарсида ўғил болалар (56,3%) устунлик қилган.

БА интермиттик кечиши билан болалар текширилган ва асосан амбулатор шароитларда даволаш қабул қилинган; енгил персистик кечишли беморлар текширилган ва ТГА кўп тармоқли клиникаси аллергология бўлимида даволаш курсини қабул қилган.

Анамнезни ўрганиш аксарият кузатувдаги БА билан хасталанган болаларда (88%) аллергик касалликларга нисбатан наслий мойилликни аниқлашга имкон берган. Шундай қилиб, кузатилган беморларнинг ота-оналарнинг бирида 16% ҳолатда бронхиал астма, 25% - поллиноз, 25% - аллергик ринит, 20% - овқат аллергияси ва 14% - дори аллергияси қайд қилинган.

Аксарият беморлар (84%) анамнезида респиратор вирусли касалликлар, 87% болаларда текширувгача БА гиподинамикаси ўз ўрнига эга бўлган, улар турар жойи бўйича обструктив ва рецидивланувчи обструктив бронхит ташхислари бўйича кузатувда бўлган. 75% болалар ёндош патологияга эга бўлган. Ёшга боғлиқ ёндош патология фарқланган. 5 ёшгача болаларда энг кўп: темир танқис анемиялар – 45,4%, рахит – 19,6%, диатезлар – 43,8%, аллергик ринит – 40%, атопик дерматит – 34%.

3 ёшдан катта болаларда қуйидаги ёндош патологиялар кузатилган: сурункали гастродуоденит – 21,1%, вегетотомир дистонияси – 19,0%, сурункали гастрит – 8,9%, ўт йўллари дискинезияси – 11,1%. Оториноларинголог кўригида барча беморларда ЛОР-аъзолари патологияси ташхисланган: аллергик ринит - 40%, риносинусит - 36%, аденоидит - 22%, сурункали тонзиллит - 32%, 38% текширилган беморда овқат аллергияси, 22% ида – дори аллергияси белгилари аниқланган, улар ҳам БА келиб чиқишига олиб келиши мумкин.

Барча БА ли болаларда нафас қийинлашуви ва йўтал асосан тунги вақтларда юзага келган, жисмоний ва рухий зўриқишда, совуқ ҳаво таъсирида кучайган. Ундан ташқари, 82,3% болаларда 5 ёшгача кўпинча ҳуруж эквивалентлари (ҳаво етишмаслиги ҳисси, қуруқ ҳуружсимон йўтал) қайд қилинган, улар ойига 1-3 марта такрорланган, давомийлиги 5 дан 10 минутгача бўлган, нафас қийинлашуви мустақил ёки бир марта бронхолитиклар қўллагандан кейин ўтиб кетган.

Саноат ҳудударида яшовчи болаларда БА кечиши ўзига хослиги шунда бўлганки, шароитни ўзгартириш касаллик сиптомлари анча тез йўқотилишига таъсир қилган.

БА интермиттик кечиши бўлган болаларда касаллик қайталаганда уларнинг аҳволи асосан қониқарли бўлган. Улар нафас қийинлашуви, ҳаво етишмаслиги, узоқ қуруқ йўталга шикоят қилган.

БА интермиттик кечиши бўлган болалар кўригида кўкрак кафаси томонидан ўзгаришлар аниқланмаган. Ўпка перкуссиясида қутисимон товуш кузатилган, аускультатив дағал нафас фонида узоқ нафас чиқариш билан қуруқ хуштаксимон хириллашлар эшитилган.

БА персистик кечиши бўлган болаларда хансираш узоқ нафас чиқариш билан, нафас актида ёрдамчи мушаклар қатнашувисиз кузатилган. Перкуссияда – перкутор товуш қутисимон тусда. Беморлар аускультациясида турли баландликдаги қуруқ хириллашлар икки томонлама эшитилган. Юрак томонидан юрак тонлари бўғиқлиги кузатилган.

Эхокардиографик текширувда БАенгил кечиши билан касалланган 47 (21,4%) беморда тахикардия қайд қиланган.

БА энгил кечиши билан касалланган 69 (31,4%) беморда ҳуруж даврида ўтказилган рентгенологик текширувда ўпка майдонлари тиниқлиги ошиши ҳамда бронх-томир манзараси кучайиши аниқланган.

Спирометрия ёрдамида 1-сониядаги жадаллашган нафас чиқариш тезлиги ҳажми (ЖНЧХ1) ўрганилган. ЖНЧХ1 – ҳаво оқими чекланишига баҳо беришда энг кўп такрорланадиган ва тез-тез фойдаланиладиган кўрсаткич ҳисобланади. Спирометрияни 5 ёшдан катта 124 болада ўтказилди. Текширилганларнинг 10 (10,8%) тасида ЖНЧХ1 < 70% аниқланган.

БА интермиттик кечиши билан касалланган болаларда ҳатто ҳуруж даврида биринчи сонияда ЖНЧХ1 кўрсаткичи ишончли кузатилмади, шу билан бирга БА персистик кечиши бўлган болаларда кўрсаткичнинг ишончли ўзгариши ўз ўрнига эга бўлган ($p < 0,05$).

БА турли оғирликдаги кечиши бўлган беморларнинг периферик қони кўрсаткичларини ўрганишда зиддиятли ўзгаришлар аниқланган. Барча текширилган болалар касаллик ҳуружи даврида периферик қонида ишончли ўзгаришлар аниқланмаган, истосно эозинофиллар сони. Қондаги эозинофилия GINA (2018) бўйича, БА ни фенотиплашда муҳим роль ўйнайди ва келажакдаги касаллик асоратларининг хавф омили ҳисобланади. Адабиёт манбаларининг маълумотларига кўра, қонда эозинофиллар кенглиги 1-5% ни ташкил этади (Азизова Н.Д., 2019). Астма касаллиги бўлган беморлар гуруҳида бу кўрсаткич 2 дан 10% гачани ташкил қилган. БА персистик кечиши бўлган болаларда эозинофиллар миқдори БА интермиттик шакли бўлган болаларга нисбатан деярли 2 марта ошиши, ҳамда соғлом болаларга нисбатан деярли 5 марта ошиши кузатилган ($p < 0,001$).

Текширилган болаларда умумий IgE миқдори меъёрдан юқори миқдорларгача тебранишга эга бўлган. БА ли I гуруҳда умумий IgE миқдори 98-1056 МЕ/мл диапазонида медианаси 392,72 МЕ/мл, II гуруҳда 105-1120 МЕ/мл диапазонида, медиана миқдори 390,16 МЕ/мл. Кўрсаткич назорат гуруҳидан ишончли фарқ қилган ($p \leq 0,001$), бунда IgE медианаси 33,8 МЕ/мл, 12,1-95 МЕ/мл тебранишга эга бўлган. Текширув мобайнида умумий IgE ва БА оғирлиги орасида боғлиқлик аниқланилмаган.

БА бўлган 92 болалар пешобда суммар лейкотриенлар (C4D4E4) миқдори ўрганилган. БА интермиттик кечиши бўлган болаларда C4D4E4 миқдори 1,2 дан 6,2 нг/мл гача бўлиб, ўртача $2,7 \pm 0,14$ нг/мл (Ме-2,70) ни, БА персистик кечиши бўлган гуруҳда C4D4E4 миқдори 3,10 дан 12,50 нг/мл гача, ўртача – $6,8 \pm 0,48$ нг/мл (Ме-3,20) ни ташкил этган.

Олинган натижалар Тошкент вилояти саноат ҳудудларида яшовчи болаларда БА патогенезида лейкотриен механизми мавжудлигидан далолат берган, бу эса БА кечишини сезиларли оғирлаштирган, бронхоспазм яққолроқ намоён бўлишига, йўтал симптомлари узоқ сақланишига ва ўпка функцияси пасайишига олиб келган. Бу бизнинг клиник текширув натижалари билан тасдиқланган.

Тадқиқот давомида лейкотриенлар, периферик қондаги эозинофиллар ва умумий IgE орасида корреляцион таҳлил ўтказилган. Текширилган БА ли болаларда эозинофиллар нисбий даражаси 6% (3,0; 8,0%), мутлоқ кўрсаткич - 417,0 кл/мкл (232,0; 636,0 кл/мкл) ни ташкил қилган, бу эса назорат даражасидан ишончли юқори, бунда нисбий даражаси 2,5% (1,0; 3,0%), мутлоқ кўрсаткич - 166,5 кл/мкл (86,0; 213,0 л/мкл) бўлган ($p < 0,001$).

Эозинофилларнинг референт миқдоридан ошувчи даража (<440,0 кл/мкл) бронхиал астмали 61 (66,3%) беморда ўрнатилган. Болаларнинг бу гуруҳида кўрсаткич 660,0 кл/мкл (580,0; 840,0 кл/мкл) бўлди. 58 (63%) беморда периферик қонда эозинофиллар миқдори пешобдаги лейкотриенлар C4/D4/E4 юқори миқдори билан мос тушди.

Кўрсаткичларни таққослаганда C4/D4/E4 ҳамда эозинофиллар мутлоқ даражаси орасида корреляцион ўзаро муносабатлар ($r = +0,677$; $p < 0,0001$) ўрнатилган.

Тадқиқот давомида қўйилган вазифаларга мос равишда, БА интермиттик поғонаси бўлган беморларда даволаш қулайлаштирилган. 91% текширилган болаларда Cys-LT C4/D4/E4 юқори даражаси аниқланганини эътиборга олиб, даволашни қулайлаштириш учун антилейкотриен препарат (монтелукаст) ёш дозасида буюрилди. 2 дан 5 ёшгача болаларга суткасига 4 мг, 6 дан 14 ёшгача болаларга суткасига 5 мг, 14 дан 16 ёшгача болаларга суткасига 10 мг бир маҳалдан. Бунда интермиттик кечишли болаларга монтелукаст монотерапияда, енгил персистик кечишга эга болаларга ИГКС билан биргаликда буюрилган.

Монтелукаст билан клиник самара 7-10-кундаёқ ижобий динамика билан кечган, бунда йўтал, хансираш, нафас сиқиш ҳуружлари каби симптомлар камайиши билан намоён бўлган (5-жадвал).

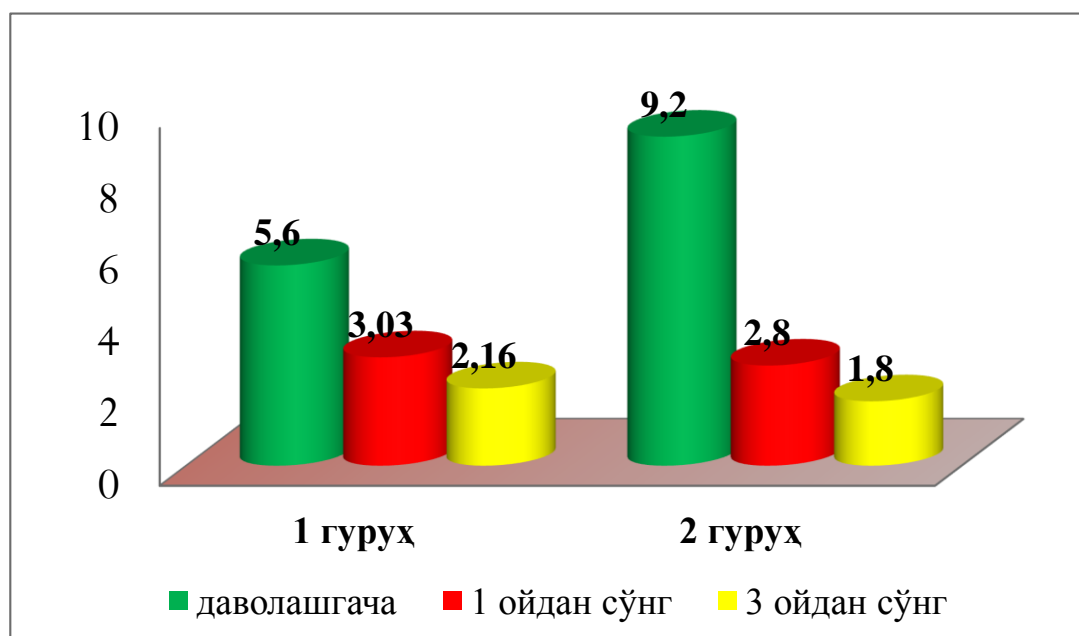
5-жадвалдан кўринишича, текширилган болаларда даволашдан кейин 1 ой давомида, БА оҳирлик поғонасидан қатъи назар, хансираш ва нафас сиқиши ҳуружлари каби симптомлар ўтиб кетган, йўтал эса бирмунча камайди ($2,83 \pm 0,03$ дан $0,5 \pm 0,01$ баллгача) ($p < 0,001$).

Болаларда БА клиник кўринишлар динамикаси

Симптомлар	БА I поғонаси бўлган болалар (n=54)		БА II поғонаси бўлган болалар (n=30)	
	даволашгача	даволашдан кейин	даволашгача	даволашдан кейин
Йўтал	2,83±0,03	0,5±0,01	2,23±0,04	0,4±0,01
Хансираш	1,8±0,07	0,2±0,05	1,92±0,05	0,5±0,08
Нафас сиқиш хуружи	1,1±0,05	0,06±0,002	1,4±0,08	0,08±0,003
P	<0,001		<0,001	

Изоҳ: Симптомлар намоён бўлиши балларда: 0 – белги йўқ; 1 – кам намоён бўлган; 2 – ўртача намоён бўлган; 3 – яққол намоён бўлган.

Периферик қонда эозинофиллар ҳолати ҳамда қон зардобидида умумий IgE миқдори ўрганилган. Даволашгача периферик қонда эозинофиллар ўртача миқдори 5,66±0,3% (1-расм), IgE ўртача 392,2±40,1 МЕ/мл ни ташкил қилган.

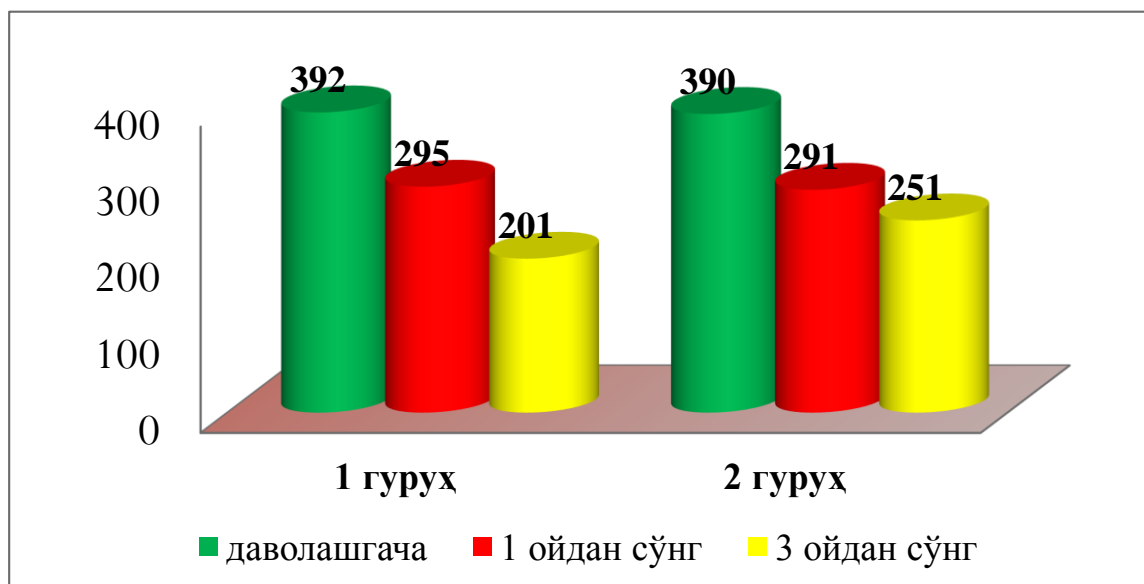


1-расм. Текширилган болаларда периферик қонда эозинофиллар ҳолати, %

Ўтказилган даврдан кейин беморлар периферик қонда эозинофиллар сони сезиларли камайиши ($2,16 \pm 0,1\%$) кузатилган, шу билан бирга IgE даражаси фақатгина камайиш тенденциясига эга бўлган ($201,3 \pm 30,1$ МЕ/мл). БА II оғирлик поғонаси бўлган 14 (15,2%) болада IgE даражаси бир ойдан кейин сезиларсиз камайган (2-расм).

Буюрилган даврдан кейин CysLTC₄/D₄/E₄ миқдорини ўрганиш текширилган болаларда унинг қийматлари камайганини кўрсатди. C₄D₄E₄ миқдорини даволашгача ва ўтказилган даволашдан кейин статистик аҳамиятли натижалари олинди.

Шундай қилиб, C4D4E4 миқдори болаларда бир ойдан кейин ўртача 1,5 мартага камайди ($p < 0,05$) ($2,7 \pm 0,14$ нг/мл дан $1,09 \pm 0,08$ нг/мл). 29 (40,3%) болада C4D4E4 даражаси даволашдан кейин назорат миқдорларига етди. Шахсий ёндашувда аниқланишича, II поғона БА бўлган 13 (18,1%) болада бир ойдан кейин C4D4E4 камайиш тенденциясига эга бўлган, аммо назорат қийматларига етмаган.



2-расм. Текширилган болалар қон зардобида IgE ҳолати (даволашгача ва даволашдан сўнг)

Текширув мобайнида болалар БА оғирлик даражасига қараб бўлинган. 6-жадвалдан кўринишича, БА I поғона бўлган болаларда C4D4E4 миқдори даволашдан кейин 2,47 марта, шу билан бирга II поғонали болаларда 1,9 марта камайган ($p < 0,05$).

6-жадвал

Монтелукаст билан даволаш фонида лейкотриенлар миқдори

Беморлар сони (n=92)		C4D4E4, нг/мл
БА 1 поғона (n=62)	Даволашгача	$2,7 \pm 0,14^{**}$
	Даволашдан кейин	$1,09 \pm 0,08$
БА 2 поғона (n=30)	Даволашгача	$6,87 \pm 0,48^{**}$
	Даволашдан кейин	$3,61 \pm 0,59^*$
Соғломлар (n=20)		$0,93 \pm 0,04$

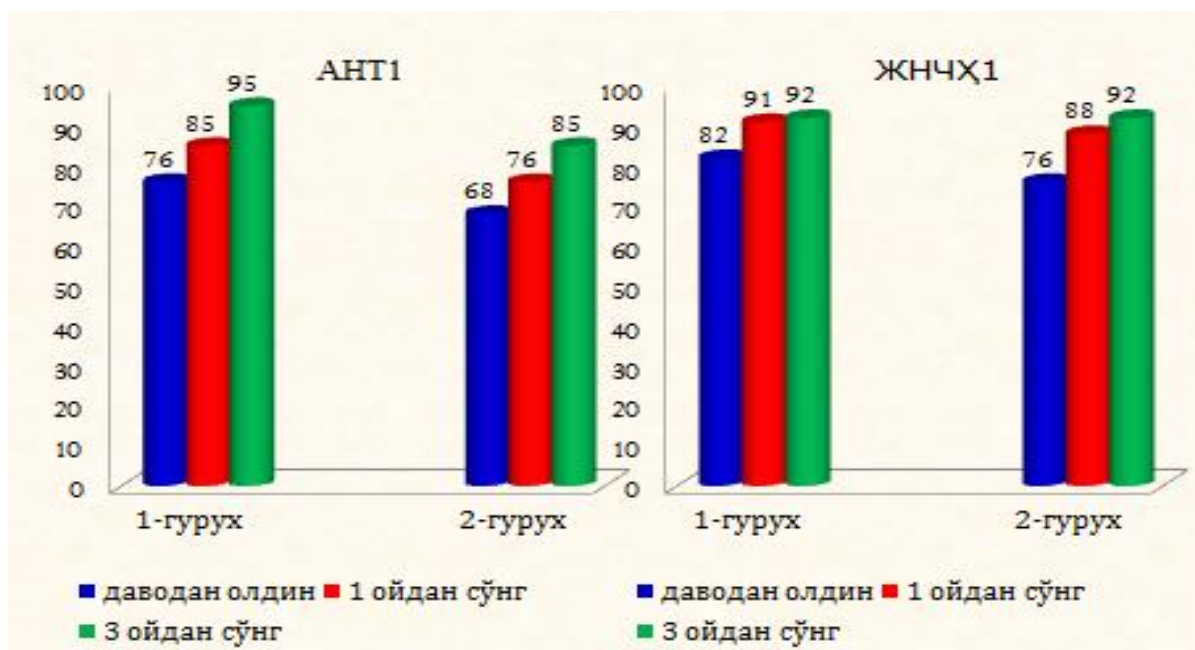
Изоҳ: * - даволашгача ва даволашдан кейин фарқлар ишончлилиги $p < 0,05$;

** - БА гуруҳлари ҳамда соғломлар оарсида фарқлар ишончлилиги $p < 0,05$.

Ушбу натижалар БА бўлган болаларга антилейкотриен препарат ижобий таъсир қилганини кўрсатган.

Монтелукаст билан даволаш фонида ТНФ кўрсаткичлари сезиларли яхшиланиши амалга ошган: ЖНЧХ1 $82,3 \pm 0,90\%$ дан $91,53 \pm 1,40\%$ гача ($p < 0,05$), авжий нафас тезлиги АНТ1 $76,72 \pm 1,87$ мл/мин дан $87,02 \pm 1,34$

мл/мин гача ошди ($p < 0,05$), АНТ1 суткалик тебраниши $17,21 \pm 0,67$ мл/мин дан $10,91 \pm 0,41$ мл/мин гача камайган ($p < 0,05$) (3-расм).



3-расм. БА бўлган болаларда даволашгача ва даволашдан кейин АНТ1 ва ЖНЧХ1 кўрсаткичлари ($p < 0,05$)

Монтелукастдан ижобий самара яллиғланишга қарши давонинг сезиларли ўзгаришига олиб келган: юқори дозада ИГКС олган беморлар сони камайди (41,5% дан 30,0%). Монтелукаст клиник самарадорлиги БА беморларида аъло, яхши ва қониқарли натижаларни эътиборга олганда 81,1% ни ташкил этган.

Монтелукаст билан даволаш фониди беморларда БА ҳуружлари сони 4 мартага қисқариши қайд этилган. Касаллик кечиши яхшиланиши сабабли кузатув бошлангандан ва даволашдан бир ойдан кейин ИГКС дозасини камайтириш тавсия қилинган.

Шундай қилиб, амалга оширилган тадқиқотлар кўрсатишича, кузатувдаги болаларда БА шаклланишига олиб келувчи омиллар алергик касалликларга наслий мойиллик, эрта ёшда алергик диатез кўринишлари, ЛОР-аъзолари ёндош алергик касалликлари, атопик дерматит, ташқи муҳит ноқулай омиллари билан биргаликда овқат ҳамда дори алергияси бўлган. Беморларда касаллик асоратланиши, эҳтимол, ташқи муҳит ноқулай омиллари, айниқса, атмосфера ҳавоси томонидан чақирилган. Беморларда клиник-лаборатор кўрсаткичлар ва иммунологик реактивлик параметрлари маълум даражада касаллик оғирлик даражасига боғлиқ бўлган. БА интермиттик шаклида монотерапия сифатида цис-АЛТ (монтелукаст) буюрилиши; БА енгил персистик шаклида монтелукаст ҳамда ИГКС биргаликда буюрилиши касаллик клиник симптомларининг намоён

бўлишини камайишига, рецидивлар сонининг пасайишига, ИГКС дозаси ҳамда қўллаш давомийлигининг камайишига олиб келган.

ХУЛОСА

«Ўзбекистон саноат ҳудудларидаги болаларда бронхиал астманинг клиник-патогенетик хусусиятлари, ташхисот ва даволаш усуллари» мавзусидаги тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқот натижаларида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. ISAAC модификацияланган сўровномаси маълумотлари бўйича Тошкент вилояти саноат ҳудудларида яшовчи болалар орасида БА нинг тарқалиши ўртача 10,6% ни ташкил етиб, бу расмий статистикадан 4,8 баробар кўпдир. БА нинг энг кўп тарқалганлиги Ангрэн шаҳрида яшовчи болалар орасида учрайди.

2. Саноат ҳудудларидаги яшовчи 5 ёшгача бўлган болалар орасида БА нинг салмоғи 6,1% ни ташкил этди, бу эса расмий статистикадан 2,5 баробар кўпдир. Аллергик касалликларга ирсий мойиллиги бўлган болаларда атроф-муҳитнинг салбий таъсири астма белгиларининг илгари намоён бўлишига ёрдам беради. Атмосфера ифлосланиши индекси (АИИ) ошиши алоҳида аҳамият касб этади.

3. Саноат ҳудудларида яшовчи болаларда БА патогенезида LT (C4D4E4) етакчи рол ўйнайди.

4. LT (C4D4E4) ва периферик қондаги эозинофиллар орасида ижобий корреляцион боғлиқлик исботланган ҳамда LT (C4D4E4) билан умумий IgE даражаси орасида ўзаро боғлиқлик йўқлиги исботланган. Умумий IgE миқдори ошиши антилейкотриен препаратларини буюришга кўрсатма бўлиб ҳисобланмайди.

5. Саноат ҳудудларида яшовчи БА интермиттик шакли бўлган болаларда монтелукаст монотерапияда буюрилиши асосланган. Лейкотриенлар даражаси динамикаси ўтказилган даволаш самарадорлиги биокимёвий маркери бўлиб хизмат қилиши мумкин.

6. Саноат ҳудудларида яшовчи бўлган болаларда БА профилактикаси мақсадида кузги-баҳорги мавсумда антилейкотриен препаратларини буюриш мақсадга мувофиқ. Монтелукастнинг юқори хавфсизлиги ва оддий қўллаш усули беморларнинг даволашга мажбуриятига ҳамда астма устидан узоқ муддатли қулай назоратни ушлаб туришга ҳисса қўшади.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПРИ НАУЧНОМ СОВЕТЕ ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
DSc/PhD.04/30.12.2019.Tib.93.01 ПРИ БУХАРСКОМ
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ТАШМАТОВА ГУЛНОЗА АЪЛОЕВНА

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ,
ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ,
ПРОЖИВАЮЩИХ В ПРОМЫШЛЕННЫХ РЕГИОНАХ
УЗБЕКИСТАНА**

**14.00.36 – Аллергология и иммунология
14.00.09 - Педиатрия**

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

БУХАРА – 2020

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2018.2.PhD/Tib 633

Докторская диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

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

Научные консультанты: **Халматова Барно Турдиходжаевна**
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты: **Федоскова Татьяна Германовна**
доктор медицинских наук, профессор
(Российская Федерация)

Шамсиев Фуркат Мухитдинович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Казанский государственный медицинский университет** (Российская Федерация)

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2020 года в _____ часов на заседании DSc/PhD.04/30.12.2019.Tib.93.01 при Бухарском государственном медицинском институте (Адрес: 200118, город Бухара, главная улица А.Наваи, дом 1. Тел./факс: (+99865)223-00-50; тел: (+99865) 223-17-53; e-mail: buhmi@mail.ru.)

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Бухарского государственного медицинского института, зарегистрированном под номером _____. Адрес: 200118, г. Бухара, проспект А.Наваи дом 1 Тел. / Факс: (+99865) 223-00-50

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2020 года.
(реестр протокола рассылки №__ от «_____» _____ 2020 года.)

А.Ш.Иноятов

Председатель разового Научного совета
при Научном совете по присуждению
учёных степеней, доктор медицинских наук

Д.И.Ачилова

Ученый секретарь разового Научного совета
при Научном совете по присуждению
учёных степеней доктор философии (PhD)
по медицинским наукам

Н.А.Нуралиев

Председатель разового научного семинара
при разовом Научном совете
по присуждению учёных степеней,
доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Во всем мире, отмечается тенденция к увеличению заболеваемости бронхиальной астмой (БА). В разных регионах мира БА страдает от 4 до 8,2 % населения, во взрослой популяции её частота колеблется в пределах 5%, а в детской популяции повышается до 5-12%. Наиболее надежные и сравнимые данные в отношении распространенности основных симптомов бронхиальной астмы и оценка структуры заболевания по тяжести течения во многих странах мира были получены в связи с внедрением программы ISAAC¹. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), состояние здоровья населения на 20-30% зависит от решения экологических проблем. В охране окружающей среды особое место занимает борьба с загрязнением атмосферного воздуха, представляющим растущую угрозу для здоровья населения и благосостояния общества. Загрязненность окружающей среды городов токсическими веществами ведет к обострению многих хронических болезней, прежде всего сердечно-сосудистых и легочных (туберкулез, хронический бронхит, пневмония, рак легкого, бронхиальная астма и др.), заболеваниям нервной и иммунной систем и др.². Оценка роли неблагоприятных воздействий на организм человека, обусловленных загрязнением окружающей среды, имеет особое значение для педиатрии, имеющей дело с растущим организмом, чутко реагирующим на любые воздействия внешней среды. Проблемы несвоевременной и необъективной диагностики БА приводят к неадекватному проведению профилактических и лечебных мероприятий, что в конечном итоге может стать причиной прогрессирования заболевания. В связи с этим актуальность совершенствования малоинвазивных диагностических методов у детей с БА, для оптимизации лечебной тактики не вызывает сомнения.

Во всем мире проводится ряд научных исследований для обоснования клинико-патогенетических особенностей, диагностики и лечения бронхиальной астмы у детей, проживающих в промышленных регионах. В связи с этим установление частоты встречаемости БА у детей, проживающих в условиях сочетанного воздействия неблагоприятных внешних факторов, определение связи между клиническими проявлениями БА и степени сочетанного воздействия неблагоприятных факторов внешней среды. Особенно, важную роль играет установление роли лейкотриеновых рецепторов в генезе БА, оценка прогностического значения основных факторов риска и разработка профилактических мероприятий, и оптимизация методов диагностики и лечения БА у детей, проживающих в условиях сочетанного воздействия неблагоприятных внешних факторов.

В нашей стране для развития медицинской сферы по мировым стандартам, снижения аллергических заболеваний в соответствии с Указом Президента Республики Узбекистан УП №5590 от 7 декабря 2018 года «О

¹The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase three: a global synthesis / J. Mallo, J. Crane, C. von Mutius [et al.] // *Allergologia et immunopathologia*. – 2013. – Vol. 41, № 2. – P. 73-85.

² Голиков Р.А. и др. Влияние загрязнения окружающей среды на здоровье населения // *Научное обозрение. Медицинские науки*. – 2017. – № 5 – С. 20-31

комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» определены задачи «...повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи населению, а также внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения, создание системы медицинской стандартизации, пропаганды здорового образа жизни и профилактики заболеваний за счет создания эффективных моделей патронажа...»³. Данные задачи способствуют снижению заболеваемости за счет повышения уровня современной медицинской помощи на новый уровень в диагностике и лечении аллергических заболеваний у населения и совершенствования использования современных технологий для качественного медицинского обслуживания.

Настоящее диссертационное исследование в определенной степени служит решению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан №УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» от 7 февраля 2017 года, №УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, в Постановлениях Президента Республики Узбекистан №ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2020 годы», №ПП-3715 от 11 мая 2018 года «О мерах по коренному совершенствованию профилактики, диагностики и лечения аллергических заболеваний», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данном направлении.

Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан.

Данное диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. По данным многочисленных клинических исследований, проведенных в последние годы в разных странах мира, отмечается высокая встречаемость БА, которая является наиболее распространенным хроническим аллергическим заболеванием органов дыхания. Известно, что БА представляет собой гетерогенное заболевание с множеством клинических фенотипов значительно различающихся друг с другом. Вместе с тем показано, что эффективность терапии напрямую зависит от ведущего механизма патогенеза и различные формы БА требуют дифференцированного подхода к выбору метода лечения (GINA, 2015, 2018).

Дебют БА чаще приходится на детский возраст (Выхристенко Л.Р., 2016; Василевский И.В., Скепьян Е.Н., 2017). Результаты работы ряда ученых показывают, что БА является экологически обусловленным заболеванием (Чучалин А.Г., 2004; Мизерницкий Ю.Л., 2008), что высока роль факторов окружающей среды в её развитии (Демидова С.В., 2012, Веремчук Л.В, 2014, Guarnieri M., 2014, Bouzigon E., 2015, Toscalà E., 2015). Отмечаемый за

³Указ Президента Республики Узбекистан №УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года

последние два десятилетия рост распространенности аллергических болезней среди населения, в том числе среди детей, большинство исследователей связывают в значительной мере с загрязнением окружающей среды (атмосферного воздуха, воды, почвы химическими соединениями) (Федько Н.А., Джанибекова А.С., 2014; Смирнова С.В., Таптыгина Е.В., 2017; Duda L., 2019).

По мнению некоторых авторов, хронизация патологического процесса при БА приводит к ухудшению качества жизни больных, снижению их активности, инвалидизации и смертности (Fal А.М., Корец А., 2010). Тем не менее выявлены клиничко-функциональные особенности течения БА у детей, родившихся недоношенными, и определена программа профилактики для данной категории больных (Юрова И.Ю., 2012). Имеются данные об изучении особенностей врожденного иммунитета у детей БА, разной степени тяжести на локальном и системном уровнях (Брагвадзе Б. Г., 2018); наиболее изучена роль LT при аллергическом рините, аллергической форме БА у взрослых (Выхристенко Л.Р., 2015; Ненашева Н.М., 2017; Brozek J. L., 2010; Fal, А.М., 2010), но данный вопрос при БА у детей не освещен.

В настоящее время в Узбекистане проведены ряд работ по изучению патогенеза и методов лечения БА, в том числе разработаны новые подходы лечения БА, направленные на профилактику формирования нарушений углеводного обмена (Ливерко И.В., 2007); изучены иммунологические и генетические механизмы патогенеза БА у подростков и сформирован на этой основе план рациональных диагностических и лечебно-профилактических мероприятий при данной патологии (Зиядуллаев Ш.Х., 2014); путем обобщенной оценки состояния эндотелиальной системы при клиническом течении бронхиальной астмы, влияния ряда иммунологических показателей и неспецифических иммунных факторов и их взаимосвязи фармакологически совершенствовано патогенетическое лечение заболевания (Базарова С.А., 2016); разработаны научно-практические рекомендации по совершенствованию теоретических и методологических основ фармакосоциальной оценки лекарственных средств, применяемых при лечении заболеваний органов дыхания, аллергического ринита, бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких, а также по обеспечению лекарственными средствами, применяемыми при лечении заболеваний (Суюнов Н.Д., 2017); выявлены патогенетические особенности лечения, реабилитации и профилактики острых респираторных заболеваний у детей, протекающих с синдромом бронхиальной обструкции (Хайдарова М.М., 2018); установлена частота встречаемости, факторы риска развития метаболического синдрома у детей с бронхиальной астмой и выявлены клиничко-лабораторные особенности для разработки комплексного подхода к их диагностике и лечению (Азизова Н.Д., 2019).

До настоящего времени в Республике Узбекистан не проводили исследования о факторах риска и влиянии загрязнения атмосферного воздуха на увеличение частоты заболевания БА среди детей, проживающих в промышленных регионах, а также не изучены уровни лейкотриенов в динамике лечения монтелукастом. Повышенные значения лейкотриенов

являются показанием для назначения антагонистов лейкотриеновых рецепторов, в частности, монтелукаста, используемого в нашей стране и зарубежом. Однако терапия этими препаратами проводится эмпирически без учета уровня лейкотриенов у детей. Изучение клинко-патогенетических особенностей, диагностики и лечения БА у детей, проживающих в промышленных регионах республики, является серьезной проблемой и свидетельствует о своевременности выполненной диссертационной работы.

Связь диссертационного исследования планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии №01.1800231 по теме «Изучение особенностей течения бронхолегочных и аллергических заболеваний у детей с учетом экологических факторов и совершенствование методов диагностики и лечения» (2018-2022 гг).

Целью исследования является выявление клинко-лабораторных особенностей течения БА у детей, проживающих в условиях воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды и оптимизация методов диагностики, лечения и профилактики.

Задачи исследования:

установить частоты встречаемости БА у детей, проживающих в условиях сочетанного воздействия неблагоприятных внешних факторов;

доказать связь между клиническими проявлениями БА и степенью сочетанного воздействия неблагоприятных факторов внешней среды;

установить роль лейкотриеновых рецепторов в генезе БА у детей, проживающих в промышленных регионах Ташкентской области;

оценить прогностическое значение основных факторов риска и разработка профилактических мероприятий для детей с БА, проживающих в условиях сочетанного воздействия неблагоприятных внешних факторов;

оптимизация методов диагностики и лечения БА у детей, проживающих в условиях сочетанного воздействия неблагоприятных внешних факторов.

Объектом исследования явились 220 детей в возрасте 2-14 лет с БА легкого течения, проживающих в промышленных регионах Ташкентской области.

Предметом исследования явились для определения клинко-лабораторных показателей - венозная сыворотка крови, для определения Cys-LT C4D4E4 - моча больных.

Методы исследования. В исследовании использованы эпидемиологические, клинко-лабораторные, функциональные и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые проведено двухэтапное стандартизированное исследование распространенности симптомов БА среди детей, проживающих в промышленных регионах Ташкентской области с использованием модифицированной методики эпидемиологического исследования ISAAC;

доказано неблагоприятное влияние сочетанного воздействия повышенной антропогенной нагрузки, которая приводит к увеличению заболеваемости БА;

доказана прямая корреляционная связь между клиническими проявлениями БА и степенью сочетанного воздействия неблагоприятных факторов внешней среды, а также отрицательная корреляция между эозинофилами периферической крови, IgE и Cys-LT;

впервые доказано, что в патогенезе БА у детей, проживающих в промышленных регионах, принимает участие лейкотриеновый механизм и снижение уровня С4Д4Е4 имеет прогностическое значение в динамике лечения.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

предложено применение модифицированного опросника по ISAAC в практическом здравоохранении, с целью которого является ранняя диагностика бронхиальной астмы у детей. Установленные факторы риска позволили на раннем этапе выявлять детей, имеющих риск развития бронхиальной астмы;

установлено неблагоприятное влияние сочетанного воздействия повышенной антропогенной нагрузки, которая приводит к увеличению заболеваемости БА;

рекомендовано определение С4Д4Е4 в качестве адекватного диагностического подхода и прогностического маркера в динамике лечения у детей с БА, проживающих в промышленных регионах;

была продемонстрирована прямая корреляция между клиническими проявлениями БА и степенью взаимодействия неблагоприятных факторов окружающей среды, и было рекомендовано обнаружение эозинофилов, IgE и Cys-LT в периферической крови.

Достоверность результатов исследования подтверждается применением в научном исследовании теоретических подходов и методов, достаточным количеством больных, методологически правильных практических исследований, обработкой полученных данных с использованием современных эпидемиологических, клинико-лабораторных, функциональных и статистических методов, сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследователями, заключением и подтверждением полученных результатов полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что полученные данные о частоте встречаемости БА у детей, проживающих в промышленных регионах, позволили внести значительный вклад в изучении прогностических маркеров БА у детей для усовершенствования научных исследований в области аллергологии и педиатрии.

Практическая значимость результатов заключается в том, что модифицированное анкетирование по международной программе «ISAAC» позволило ранней диагностике и постановке на диспансерный учет детей с бронхиальной астмой, изучение сочетанного воздействия неблагоприятных

факторов внешней среды способствовало определению роли антропогенной нагрузки в развитии БА в промышленно развитых регионах и позволило разработать более эффективную профилактику БА у детей. Использование в качестве дополнительного обследования детей с БА неинвазивного метода определения лейкотриеновых рецепторов, позволило расширению диагностики рассматриваемой патологии и целенаправленному назначению антилейкотриеновых препаратов.

Внедрение результатов исследования.

По результатам научного исследования по клинико-патогенетическим особенностям, диагностики и лечения бронхиальной астмы у детей, проживающих в промышленных регионах:

утверждены методические рекомендации «Распространенность и факторы риска бронхиальной астмы у детей» (заключение Министерства здравоохранения 8 н-р/83 от 6 марта 2019 года). Методические рекомендации позволили ранней диагностике и взятию на диспансерный учет детей с БА, внедрить данный метод в программу скринингового обследования детей в дошкольных и образовательных учреждениях с проведением анкетирования;

утверждены методические рекомендации «Методы диагностики и лечения бронхиальной астмы у детей раннего возраста» (заключение Министерства здравоохранения 8 н-р/179 от 7 мая 2019 года). Методические рекомендации позволили усовершенствовать диагностические методы и оптимизировать лечебную тактику БА у детей;

Полученные научные результаты по клинико-патогенетическим особенностям, диагностики и лечения бронхиальной астмы у детей, проживающих в промышленных регионах внедрены в практическое здравоохранение, в том числе, в медицинскую практику, 1-й клиники Ташкентской медицинской академии, отделение детской аллергологии Сурхандарьинского областного многопрофильного центра (заключение Министерства здравоохранения 8 н-д/311 от 17 декабря 2019 года). Введенные результаты позволили точно прогнозировать развитие бронхиальной астмы, уменьшить количество осложнений, предотвратить развитие заболевания и продлить время ремиссии.

Апробация результатов исследования. Результаты работы доложены на 4 научно – практических конференциях, в том числе на 1 международном и 3 республиканских научно – практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 27 научных работ, из которых 10 журнальных статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций, из них 8 в республиканских и 2 в зарубежных изданиях.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырёх глав, заключения, списка используемой литературы и объём диссертации составляет 112 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновываются актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи, характеризуются объект и предмет изучения. Показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов. Приведены данные по внедрению результатов исследования в практику здравоохранения, представлены сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе **«Современные аспекты диагностики и лечения бронхиальной астмы у детей (литературный обзор)»** диссертации приведен аналитический обзор современной литературы, где проанализировано современное представление о проблемах БА у детей. В данной главе обобщены литературные данные и обоснована актуальность проблемы. Отдельным пунктом проведен анализ современных аспектов диагностики и лечения бронхиальной астмы у детей, а также определены нерешенные или требующие уточнения аспекты данной проблемы.

Во второй главе **«Характеристика клинического материала и использованных методов исследования»** диссертации содержится информация о материалах и методах, применяемых в данном исследовании, представлены данные комплексного обследования 220 больных детей в возрасте от 2 до 14 лет. В работе использованы: клинико-иммунологические, биохимические, лабораторные и функциональные методы, а также проведено исследование лейкотриеновых показателей в динамике. Все используемые методы современны, апробированы и общеприняты. В соответствии с целями и задачами работы по изучению БА у детей, были использованы данные официальной медицинской статистики областного отдела здравоохранения Ташкентской области за 2014 – 2017 гг.

Для решения поставленных в работе задач, было проведено двухэтапное обследование 8800 детей (из них 4688 мальчиков и 4112 девочек), которые были разделены на три возрастные группы: первая группа (2300 детей, из них: 1050 мальчиков и 1250 девочек) включала детей до 5 лет, вторая группа (2920 детей, из них: 1636 мальчиков и 1284 девочки) - детей 7-8 лет и третья группа (3580 детей, из них: 1860 мальчиков и 1720 девочек) - 13-14 летних школьников. Изучены распространенность и факторы риска развития бронхиальной астмы у детей, проживающих в промышленных регионах Ташкентской области (Ангрен, Алмалык, Чирчик).

Основанием для проведения исследования в трёх регионах Ташкентской области послужило то, что в этих регионах расположены несколько промышленных объектов. Для сравнения было проведено анкетирование среди детей, проживающих в экологически более благоприятном регионе

Ташкентской области (Кибрай). На этом этапе проводился отбор больных БА для дальнейшего наблюдения.

II – этап обследования детей, которые дали больше положительных ответов на опросник. Были отобраны 1878 детей с положительными ответами, из них у 919 были с положительными ответами, касательно симптомов БА.

Для выявления факторов риска и особенностей клинического течения БА у 919 детей проводили дополнительные исследования, которые включали тщательный сбор аллергоанамнеза. Среди этих детей были отобраны 220 детей с интермиттирующей и легкой персистирующей формой БА для дальнейшего лабораторно-инструментального исследования.

Иммунологические исследования крови больных детей проводились в лаборатории ЦНИЛ в ТМА. Содержание общего IgE (МЕ/мл) в сыворотке крови определяли иммунохемилюминисцентным методом на приборе COBAS E 411, (нормы содержания данного показателя от 0 до 100 МЕ/мл). Аллергенспецифические IgE (МЕ/мл) в сыворотке крови определяли методом твердофазного ИФА, используя наборы реагентов C.A.R.L.A. System (Россия).

Суммарные лейкотриены (C₄D₄E₄) определяли в моче методом ИФА, согласно прилагаемой инструкции. Использовали тест наборы «C4D4E4 leukotriene» Neogen (Россия).

Проводился пикфлоуметрический мониторинг утренних и вечерних показателей пиковой скорости выдоха (пикфлоуметр «Omron», Германия) для оценки коэффициента ее вариабельности, значения которого выше 20% свидетельствуют о наличии бронхиальной гиперреактивности.

Статистическая обработка результатов проводилась в операционной системе Windows XP с использованием стандартной программы Microsoft Excel, с использованием набора статистических функций с вычислением среднеарифметической (M). При этом придерживались существующих указаний по статистической обработке данных клинических и лабораторных исследований. Оценку значимости различий средних арифметических проводили с применением критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при P<0,05. Корреляционный анализ проводили методом Пирсона. Положительной считалась корреляция >+0,5 <-0,5.

В третьей главе диссертации **«Распространенность и факторы риска бронхиальной астмы у детей, проживающих в промышленных регионах Ташкентской области»** приведены результаты исследований распространённости БА у детей, проживающих в промышленных регионах Ташкентской области.

Для оценки влияния аэротехногенных загрязнителей окружающей среды на развитие и распространенность основных симптомов бронхиальной астмы среди детского населения, был выбран Ташкентская область. В анкетировании приняли участие школьники из 19 средних школ, расположенных на территории четырех регионов Ташкентской области (г.Ангрэн, г.Алмалык, г.Чирчик, Кибрайский район).

Информация, полученная с 63 стационарных постов наблюдений, позволила получению информации о среднем уровне загрязнения атмосферного воздуха в целом по республике и рассчитать индекс загрязнения атмосферы (далее – ИЗА), который дает интегральную характеристику уровня загрязнения воздуха для городов за год.

Комплексный индекс загрязнения атмосферы (далее – ИЗА5) рассчитывается по пяти веществам с наибольшими нормированными значениями предельно допустимой концентрации (ПДК) с учётом их класса опасности.

Анализ данных показал, что за исследованный период повышение индекса загрязнения атмосферы был повышенным во всех изученных городах Ташкентской области, но особенно в г. Ангрене. Комплексный показатель загрязнения составил 5,12 в 2014 г., 5,32 в 2016 г. и 5,30 в 2017 году, что соответствует II степени, соответствующей повышенному уровню атмосферного загрязнения, что приводит к ухудшению условий жизни населения (табл.1).

Таблица 1

Показатели индекса загрязнения атмосферы (ИЗА) по городам Ташкентской области за последние 5 лет

Город	Ингредиенты	ИЗА			
		2014	2015	2016	2017
Алмалык	Оксид углерода, диоксид серы, диоксид азота, аммиак, взвешенные вещества (АГМК, ПО Аммофос)	4,10	4,0	4,12	4,23
Ангрен	Фенол, аммиак, оксид углерода, диоксид азота, взвешенные вещества (Узстройматериалы)	5,12*	4,71*	5,32*	5,30*
Чирчик	Аммиак, фенол, диоксид азота, взвешенные вещества, оксид углерода (Узхимпром, РО «Спецсплав»), Узбекнефтегаз, УзэЛТехсаноат	2,95	3,61	3,61	3,41

*Примечание для табл. * – $p < 0,05$ при сравнении между регионами.*

Со стороны центра Государственного санитарно-эпидемиологического надзора был проведен мониторинг основных промышленных загрязнителей атмосферного воздуха: оксид азота, диоксид серы (сернистый газ SO₂), оксид углерода (угарный газ CO), диоксид азота (NO₂), пыль (твердые взвешенные частицы), а также специфические загрязнители — аммиак, фенолы, тяжелые металлы, сероводород, органические растворители и другие.

По данным официальной статистики за период 2014–2018 годы отмечается повышение уровня заболеваемости атопической патологией среди детей, проживающих в промышленных регионах Ташкентской

области. Несмотря на то, что в последние годы отмечается стабилизация показателей аллергической заболеваемости среди детей, их общая направленность имеет достоверную тенденцию к нарастанию. Например, если в 2014 году бронхиальная астма среди детей было зафиксировано в 1,2% случаев, то к 2018 году возросла почти в три раза и составила 3,7 %.

Изучение распространенности БА у школьников Ташкентской области проведено путем сплошного одномоментного исследования детей:

- Дети, проживающие в г. Ангрен (в возрасте до 5 лет n=630, 7-8 лет n=650, в возрасте 13-14 лет n=850);
- Дети, проживающие в г. Алмалык (в возрасте до 5 лет n=620, 7-8 лет n=630, в возрасте 13-14 лет n=880);
- Дети, проживающие в г. Чирчик (в возрасте до 5 лет n=600, 7-8 лет n=670, в возрасте 13-14 лет n=820);
- Дети, проживающие в г. Кибрай (в возрасте до 5 лет n=450, 7-8 лет n=470, в возрасте 13-14 лет n=530).

Таблица 2

Распространенность симптомов бронхиальной астмы у школьников по данным анкетирования (%)

Симптомы заболевания	Школьники		Всего n=919
	7-8 лет n=397	13-14 лет n=522	
Частота симптомов			
Свистящее дыхание когда-либо	16,1	22,03	19,5
Свистящее дыхание за последний год	5,58	9,8	7,94
Частота приступов свистящего дыхания:			
от 1 до 3	3,31	7,1	5,44
от 4 до 12	0,76	1,5	1,2
более 12	0,25	0,57	0,44
Нарушение ночного сна из-за свистящего дыхания	9,32	2,9	5,65
Наличие затрудненного хрипящего свистящего дыхания с ограничением речи	0,75	0,57	0,65
Наличие одышки при физической нагрузке	8,1	12,45	10,55
Наличие сухого, не связанного с простудой кашля по ночам	13,35	12,64	7,39
БА, диагностированная когда-либо	1,25	3,06	2,28

После I этапа исследования было отобрано 1878 детей (34,1%) с большим количеством положительных ответов на вопросы анкетирования (БА, АР, АД), из них 919 детей (48,9%) школьного возраста с подозрением на бронхиальную астму.

Изучение анамнеза обследованных детей показало, что у детей в возрасте 7-8 лет свистящее дыхание когда-либо встречалось в 16,1 % случаев (таблица 2). В возрасте 13-14 лет этот показатель был в 1,4 раза выше ($p < 0,05$).

Далее нами был проведен сравнительный анализ в зависимости от возраста. Первую группу составили дети в возрасте 7-8 лет. В данной возрастной группе в анкетировании приняли участие 2420 родителей, из них 80 анкет были признаны испорченными. Из 2340 анкет у 417 детей (16,4%) было подозрение на бронхиальную астму. Контрольную группу составили дети, проживающие в экологически наиболее благоприятном регионе (Кибрай) (таблица 3).

Таблица 3

Частота симптомов БА у детей 7-8 лет по данным, модифицированного опросника в зависимости от региона, (в %)

Симптомы заболевания	Общее количество детей n=417			
	Ангрен n=140	Алмалык n=130	Чирчик n=127	Кибрай n=20
Частота симптомов				
Свистящее дыхание когда-либо	33,5	31,17	30,4	4,8
Свистящее дыхание за последний год	31,17	30,6	28,8	4,3
Частота приступов свистящего дыхания:				
от 1 до 3	23,5	23,3	23,2	3,8
от 4 до 12	8,8	6,23	7,4	-
более 12	1,2	1,67	1,2	-
Нарушение ночного сна из-за свистящего дыхания	23,0	25,4	21,1	2,9
Наличие затрудненного хрипящего, свистящего дыхания с ограничением речи	20,6	22,5	18,5	0,95
Наличие одышки при физической нагрузке	21,3	26,8	20,6	1,44
Наличие сухого, не связанного с простудой кашля по ночам	27,8	30,45	17,98	2,9
БА, диагностированная когда-либо	4,3	5,27	1,91	1,43

Следующей возрастной группой были дети 13-14 лет. В данной группе в анкетирование приняли участие 3080 школьников. Из них у 502 детей (16,3%) были положительные ответы на вопросы касательно симптомов БА (Таблица 4).

Полученные результаты изучения распространенности основных симптомов бронхиальной астмы у школьников Ташкентской области

свидетельствуют о значительной распространённости этого заболевания среди детского населения.

В соответствии с задачами нашей работы было проведено анкетирование родителей, детей до 5 летнего возраста. Согласно требованиям по отбору, в исследование были включены дети от 2 до 5 лет. Анкетирование проводили в детских дошкольных учреждениях, анкеты заполняли родители.

Таблица 4

Частота симптомов БА у детей 13-14 лет по данным, модифицированного опросника в зависимости от региона, (в %)

Симптомы заболевания	Общее количество детей n=502			
	Ангрен (n=170)	Алмалык (n=175)	Чирчик (n=137)	Кибрай (n=20)
Частота симптомов				
Свистящее дыхание когда-либо	33,8	34,8	27,3	3,8
Свистящее дыхание за последний год	29,7	24,2	20,3	2,3
Частота приступов свистящего дыхания:				
от 1 до 3	11,95(60)	14,9(75)	13,3(68)	2,39(12)
от 4 до 12	14,3(72)	11,9(60)	11,9(61)	0,39(2)
более 12	7,5(38)	7,9(40)	7,05(36)	-
Нарушение ночного сна из-за свистящего дыхания	29,0	29,8(152)	20,6	3,1
Наличие затрудненного хрипящего свистящего дыхания с ограничением речи	28,1	26,8	21,2	0,88
Наличие одышки при физической нагрузке	27,2	23,5	22,6	2,1
Наличие сухого, не связанного с простудой кашля по ночам	35,8	33,6	23,4	2,5
БА, диагностированная когда-либо	5,17	4,18	3,78	1,59

Полученные результаты изучения распространённости основных симптомов бронхиальной астмы у школьников Ташкентской области свидетельствуют о значительной распространённости этого заболевания среди детского населения.

В соответствии с задачами нашей работы было проведено анкетирование родителей, детей до 5 летнего возраста. Согласно требованиям по отбору, в исследование были включены дети от 2 до 5 лет. Анкетирование проводили в детских дошкольных учреждениях, анкеты заполняли родители.

В анкетировании приняли участие родители 2300 детей. По данным анкетирования родители 278 детей (12%) ответили положительно на вопросы касательно симптомов БА.

Результаты, полученные при сопоставлении астмаподобных симптомов, полученных с помощью анкетного опроса, и клинически диагностированной бронхиальной астмы, подтверждают факт поздней гиподиагностики заболевания среди детей раннего возраста.

Проведенные нами исследования, относительно распространенности БА среди детей до 5 лет, проживающих в промышленных регионах Ташкентской области, выявило гиподиагностику заболевания. У детей до 5 летнего возраста в клинике также преобладала кашлевая форма БА.

В четвертой главе диссертации **«Методы ранней диагностики бронхиальной астмы, и оптимизация лечения»** представлены результаты изучения клинико-лабораторных показателей обследованных детей, состояние лейкотриеновых рецепторов у детей с бронхиальной астмой.

Под нашим наблюдением находились 220 детей с БА, в возрасте от 2 до 16 лет. В зависимости от тяжести течения все дети были разделены на две группы: 140 детей с интермиттирующим, 80 детей – с легким персистирующим течением заболевания. Группу контроля составили 20 практически здоровых детей аналогичного возраста. Среди обследованных детей преобладали мальчики (56.3%).

Дети с интермиттирующим течением бронхиальной астмы обследовались и получали лечение в основном в амбулаторных условиях; пациенты с легким персистирующим течением заболевания обследовались и получали курс лечения в аллергологическом отделении многопрофильной клиники ТМА, с последующим продолжением лечения в амбулаторных условиях.

Изучение анамнеза позволило выявить у большинства наблюдаемых детей с бронхиальной астмой (88%) отягощенную наследственность в отношении аллергических заболеваний. Так, в 16% случаев у одного из родителей наблюдаемых нами больных отмечалась бронхиальная астма, 25% - поллиноз, 25% - аллергический ринит, 20% - пищевая аллергия и 14% - лекарственная аллергия.

У большинства наблюдаемых нами пациентов (84%) отмечались в анамнезе частые респираторные вирусные инфекции, у 87% детей до обследования имело место гиподиагностика БА, они наблюдались по месту жительства с диагнозами обструктивный и рецидивирующий обструктивный бронхит. 75% детей имели сопутствующую патологию. В зависимости от возраста сопутствующая патология различалась. У детей до 5 летнего возраста наиболее часто регистрировались: железодефицитные анемии -

45,4%, рахит - 19,6 %, диатезы - 43,8 %, аллергический ринит - 40 %, атопический дерматит - 34%.

У детей старше 5 лет также имело место наличие сопутствующей патологии в виде: 21,1 % - хронический гастродуоденит, 19% - вегетососудистая дистония; 8,9% - хронический гастрит, 11,1% - дискинезия желчевыводящих путей. При осмотре оториноларингологом у всех больных была диагностирована патология ЛОР-органов: аллергический ринит - 40%, риносинусит - 36%, аденоидит - 22%, хронический тонзиллит - 32%, у 38% обследованных больных выявлены признаки пищевой, а у 22% - лекарственной аллергии, которые также предрасполагают к развитию бронхиальной астмы.

У всех детей с БА затруднение дыхания и кашель возникали в основном в ночное время, усиливались при физической и эмоциональной нагрузке, под воздействием холодного воздуха. Кроме того, у 82,3 % детей до 5 летнего возраста нередко регистрировались эквиваленты приступа (чувство нехватки воздуха, сухой приступообразный кашель), которые повторялись 1-3 раза в месяц, продолжительностью от 5 до 10 минут, затруднение дыхания купировалось самостоятельно или после однократного применения бронхолитиков.

Особенностью течения БА у детей, проживающих в промышленных регионах было то, что смена обстановки способствовало более быстрому купированию симптомов заболевания.

При обострении заболевания у детей с интермиттирующим течением бронхиальной астмы состояние больных оставалось в основном удовлетворительным. Они предъявляли жалобы на затруднённое дыхание, нехватку воздуха, длительный сухой кашель.

При осмотре детей с интермиттирующим течением БА, изменения со стороны грудной клетки не выявлено. При перкуссии легких отмечали коробочный оттенок звука, аускультативно выслушивались сухие свистящие хрипы на фоне жёсткого дыхания с удлинённым выдохом.

У больных с персистирующим течением бронхиальной астмы наблюдалась одышка с удлинённым выдохом, без участия вспомогательной мускулатуры в акте дыхания. При перкуссии – коробочный оттенок перкуторного звука. При аускультации у больных обнаруживалось разновысотные сухие хрипы с обеих сторон. Со стороны сердца отмечалось приглушение сердечных тонов.

При электрокардиографическом исследовании 47 (21,4%) больных с лёгким течением бронхиальной астмы, регистрировалась тахикардия.

При рентгенологическом исследовании, выполненном в приступном периоде у 69 (31,4%) детей с лёгким течением бронхиальной астмы, выявлено повышенная прозрачность лёгочных полей и усиление бронхо-сосудистого рисунка.

С помощью спирометрии изучали скорость объема форсированного выдоха за 1-ю секунду. ОФВ1 – является наиболее воспроизводимым и часто используемым показателем для оценки ограничения воздушного потока.

Спирометрию провели у 124 детей в возрасте старше 5 лет. Только у 10 обследованных больных (10,8%) было выявлено $ОФВ1 < 70\%$.

У детей с интермиттирующим течением бронхиальной астмы даже в периоде обострения заболевания достоверных изменений показателя $ОФВ1$ за первую секунду не отмечалось, тогда как у детей с персистирующим течением БА имело место достоверное изменение показателя ($p < 0,05$).

Изучение показателей периферической крови у наблюдаемых нами больных с разной тяжестью течения БА выявило наличие неоднозначных изменений. У всех обследованных детей в периоде обострения заболевания достоверных изменений в периферической крови не выявлено, за исключением количества эозинофилов. Эозинофилия крови, по данным GINA (2018), играет важную роль в фенотипировании БА и является фактором риска будущих обострений. По данным литературы размах эозинофилов в периферической крови составляет 1-5%. В группе пациентов с астмой размах показателя составил от 2 до 10%. У детей с персистирующей формой БА отмечено увеличение содержания эозинофилов почти в 2 раза по сравнению с детьми с интермиттирующей формой БА, и в почти 5 раз по сравнению со здоровыми детьми ($p < 0,001$).

У обследованных нами детей уровень общего IgE имел размах от нормальных до высоких цифр. Колебания общего IgE в I группе с БА были в диапазоне от 98–1056 МЕ/мл с медианой значения 392,72 МЕ/мл, во II группе был в диапазоне от 105–1120 МЕ/мл с медианой значения 390,16 МЕ/мл. Показатель достоверно отличался от группы контроля ($p = 0,0001$), где медиана общего IgE составила 33,8 МЕ/мл с размахом 12,1–95 МЕ/мл. В ходе исследования мы не выявили связь между уровнем общего IgE и степенью тяжести БА.

Нами было проведено изучение уровня суммарных лейкотриенов (C4D4E4) в моче у 92 детей с БА. Уровень C4D4E4 у больных с интермиттирующим течением БА был от 1,2 до 6,2 нг/мл и в среднем составил $2,7 \pm 0,14$ нг/мл (Me-2,70), в группе с персистирующим течением БА уровень C4D4E4 был от 3,10 до 12,50 нг/мл, в среднем – $6,8 \pm 0,48$ нг/мл (Me-3,20).

Полученные результаты свидетельствовали о наличии лейкотриенового механизма в патогенезе БА у детей, проживающих в промышленных регионах Ташкентской области, что значительно утяжеляет течение БА, приводит к более выраженному бронхоспазму, длительному сохранению симптомов кашля и снижению легочной функции. Это подтверждается результатами нашего клинического обследования.

В ходе исследования нами был проведен корреляционный анализ между лейкотриенами, показателями эозинофилов периферической крови и общим IgE. Относительный уровень эозинофилов у обследованных детей с БА составил 6% (3,0; 8,0%), абсолютный показатель - 417,0 кл/мкл (232,0; 636,0 кл/мкл), что достоверно выше уровня контроля, где относительный уровень был равен 2,5% (1,0; 3,0%), а абсолютное значение - 166,5 кл/мкл (86,0; 213,0 л/мкл) ($p < 0,001$).

Уровень, превышающий референтное значение (<440,0 кл/мкл) эозинофилов, был установлен у 61 (66,3%) пациентов с бронхиальной астмой. В этой группе детей показатель был равен 660,0 кл/мкл (580,0; 840,0 кл/мкл). У 58 (63%) пациентов высокий уровень эозинофилов в периферической крови сочетался с высоким уровнем лейкотриенов C4/D4/E4 в моче.

При сопоставлении показателей установлены корреляционные взаимоотношения между уровнем C4/D4/E4 и абсолютным уровнем эозинофилов ($r=+0,677$; $p<0,0001$).

В соответствии с задачами, поставленными в ходе работы, нами была оптимизирована терапия БА у больных с интермиттирующей степенью бронхиальной астмы. Учитывая тот факт, что у 91% обследованных нами детей был выявлен повышенный уровень Cys-LTC4/D4/E4, для оптимизации лечения был назначен антилейкотриеновый препарат (монтелукаст) в возрастной дозировке. Детям в возрасте от 2 до 5 лет по 4 мг 1 раз в сутки, от 6 до 14 лет в дозе 5 мг 1 раз в сутки, от 14 до 16 лет в дозе 10 мг 1 раз в сутки. При этом детям с интермиттирующим течением назначали монотерапию монтелукаста, детям с легкой персистирующей формой в сочетании ИГКС.

Клинический эффект терапии монтелукастом сопровождался положительной динамикой уже через 7-10 дней, который проявлялся уменьшением таких симптомов, как кашель, одышка, приступы удушья (таблица 5).

Таблица 5

Динамика клинических проявлений БА у детей

Симптомы	Дети с I степенью БА (n=54)		Дети со II степенью БА (n=30)	
	до	после	до	после
Кашель	2,83±0,03	0,5±0,01	2,23±0,04	0,4±0,01
Одышка	1,8±0,07	0,2±0,05	1,92±0,05	0,5±0,08
Приступы удушья	1,1±0,05	0,06±0,002	1,4±0,08	0,08±0,003
p	<0,001		<0,001	

Примечание: Выраженность симптомов в баллах: 0 – отсутствие признака; 1 – слабовыраженная; 2 – умеренно выраженная; 3 – выраженная.

Как видно из таблицы 5 после лечения в течение 1 месяца у обследованных детей независимо от степени тяжести БА, такие симптомы как одышка и приступы удушья прошли, а кашель значительно уменьшился (2,83±0,03 до 0,5±0,01 балла) ($p<0,001$).

Нами было изучено состояние эозинофилов в периферической крови и общего IgE в сыворотке крови обследованных детей. До лечения средние значения эозинофилов в периферической крови составили 5,66±0,3% (рис.1), общего IgE в среднем 392,2±40,1 МЕ/мл.

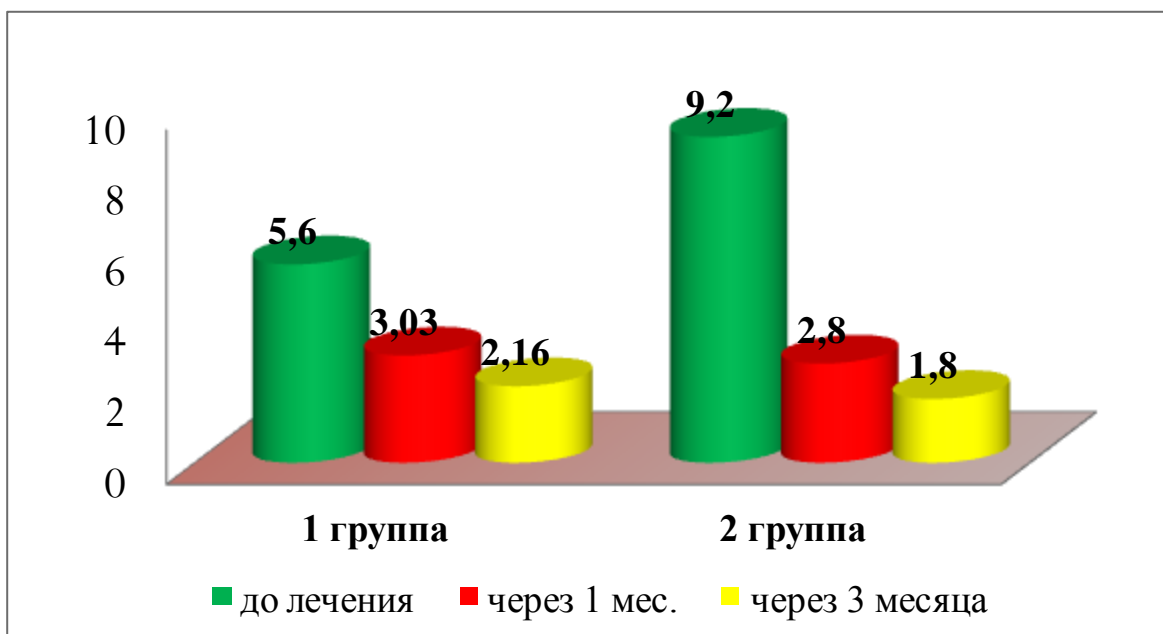


Рис. 1. Состояние эозинофилов в периферической крови у обследованных детей, в % (p < 0,05 достоверность различий до и после лечения)

После проведенного лечения было отмечено значимое снижение количества эозинофилов ($2,16 \pm 0,1\%$) в периферической крови больных, тогда как уровень IgE имел лишь тенденцию к уменьшению ($201,3 \pm 30,1$ МЕ/мл). У 14 детей (15,2%) со II степенью тяжести БА уровень IgE через месяц незначительно уменьшился (рис.2).

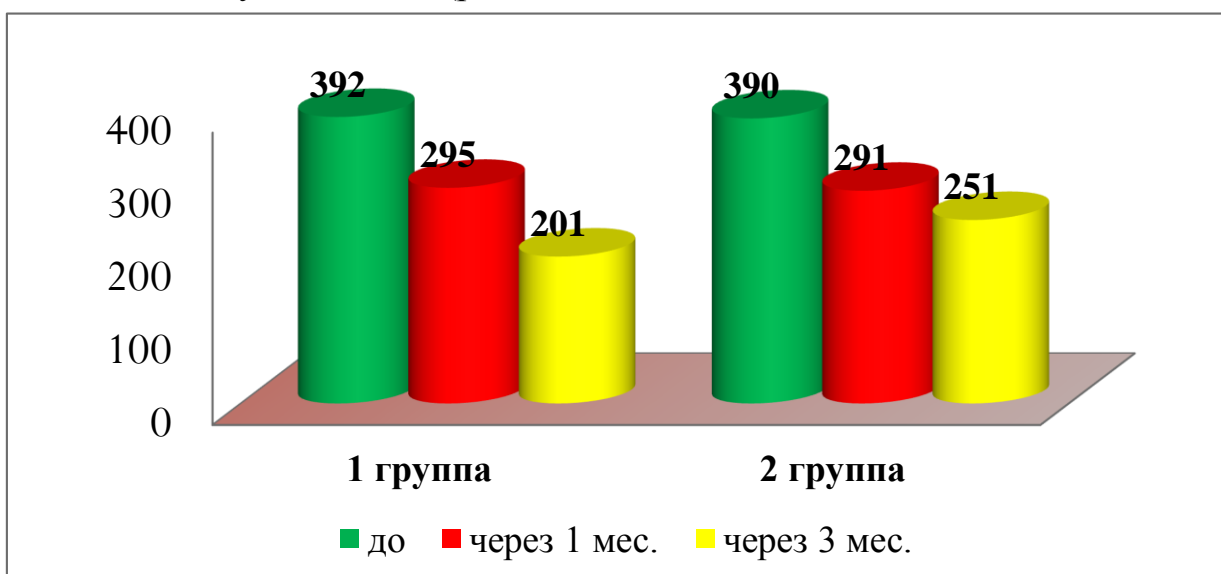


Рис. 2. Состояние IgE в сыворотке крови обследованных детей Ед/л (p < 0,05 достоверность различий до и после лечения)

Изучение уровня CysLTC₄/D₄/E₄ через месяц после назначенной терапии показал снижение его значений у обследованных детей. Получены статистически значимые результаты при сравнении уровня C₄D₄E₄ до и после проведенной терапии. Так, содержание C₄D₄E₄ у детей через месяц уменьшилось в среднем 1.5раза (p<0,05) ($2,7 \pm 0,14$ нг/мл до $1,09 \pm 0,08$ нг/мл).

У 29 детей (40,3%) уровень С4D4Е4 после лечения достиг контрольных значений. При индивидуальном подходе было выявлено, что у 13 детей (18,1%) со II степенью БА уровень С4D4Е4 через месяц имел тенденцию к уменьшению, но не достиг контрольных значений.

В ходе исследования дети были разделены в зависимости от степени тяжести БА (табл.6).

Таблица 6

Значение лейкотриенов у больных с БА на фоне терапии монтелукастом

Количество больных (n=92)		С4D4Е4, нг/мл
БА 1 степени (n=62)	До лечения	2,7±0,14**
	После лечения	1,09±0,08
БА 2 степени (n=30)	До лечения	6,87±0,48**
	После лечения	3,61±0,59*
Здоровые (n=20)		0,93±0,04

Примечания: * - $p < 0,05$ достоверность различий до и после лечения; ** - $p < 0,05$ достоверность различий между группами БА и здоровыми.

Как видно из данных таблицы 6, у детей с I степенью БА уровень С4D4Е4 после лечения снизился в 2,47 раза, тогда как у детей со II степенью 1,9 раз ($p < 0,05$).

Данные результаты показали о положительном влиянии антилейкотриенового препарата у детей с БА.

На фоне терапии монтелукастом также произошло значимое улучшение показателей ФВД: ОФВ₁ увеличился с 82,3±0,90% до 91,53±1,40% ($p < 0,05$), ПСВ₁ с 76,72±1,87 мл/мин до 87,02±1,34 мл/мин ($p < 0,05$), уменьшился суточный разброс ПСВ₁ с 17,21±0,67мл/мин до 10,91±0,41 мл/мин мл/мин ($p < 0,05$) (рис.3).

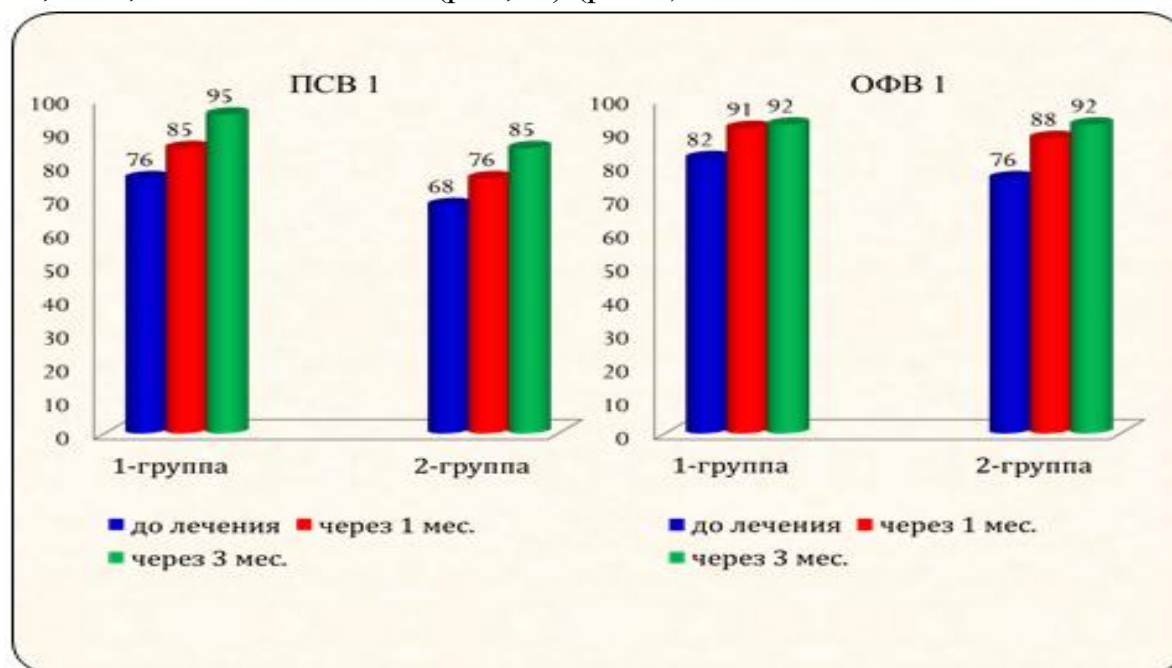


Рис. 3. Показатели ПСВ₁ и ОФВ₁ у детей с БА до и после лечения ($p < 0,05$)

Положительный эффект монтелукаста привел к значительному изменению объема противовоспалительной терапии: уменьшилось количество больных, которые получали высокие дозы ИГКС (с 41,5% до 30,0%). Клиническая эффективность монтелукаста с учётом отличных, хороших и удовлетворительных результатов составил у больных БА - 81,1%.

На фоне терапии монтелукастом у пациентов констатировалось сокращение количества приступов БА в 4 раза. В связи с улучшением течения заболевания пациентам через 2 месяц от начала наблюдения и лечения было рекомендовано сократить дозу ИГКС.

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что факторами, способствующими формированию бронхиальной астмы у наблюдаемых нами детей, являлись наследственная предрасположенность к аллергическим заболеваниям, проявления аллергического диатеза в раннем возрасте, наличие сопутствующих аллергических заболеваний ЛОР-органов, атопического дерматита, пищевой и лекарственной аллергии в сочетании с неблагоприятными факторами окружающей среды. Обострения заболевания у пациентов, возможно, были вызваны воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды, особенно атмосферного воздуха. Сдвиги клинико-лабораторных показателей и параметров иммунологической реактивности у пациентов зависели в определённой степени от тяжести течения заболевания. Назначение цис-АЛТ (монтелукаста) как монотерапия обосновано при интермиттирующей форме БА; при легкой персистирующей форме БА назначение монтелукаста в сочетании с ИГКС способствует снижению выраженности клинических симптомов заболевания, уменьшению частоты рецидивов, уменьшению дозы и продолжительности назначения ИГКС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация доктора философии (PhD) по медицинским наукам на тему: «Клинико-патогенетические особенности, диагностика и лечение бронхиальной астмы у детей, проживающих в промышленных регионах Узбекистана» позволяет представить следующие заключения:

1. По данным модифицированной анкеты ISAAC распространенность БА среди детей, проживающих в промышленных регионах Ташкентской области составляет в среднем 10,6%, что в 4,8 раз превышает данные официальной статистики. Наибольшая распространенность БА имеет место среди детей проживающих в г.Ангрен.

2. Встречаемость БА среди детей до 5 летнего возраста, проживающих в промышленных регионах, составила 6,1%, что в 2,5 раза превышает данные официальной статистики. У детей с наследственной предрасположенностью к аллергическим заболеваниям неблагоприятное влияние окружающей среды способствует более раннему проявлению признаков БА. Особое значение имеет повышение показателя индекса загрязнения атмосферы (ИЗА).

3. В патогенезе БА у детей, проживающих в промышленных регионах Ташкентской области, ведущая роль принадлежит Cys LT (C4/D4/E4).

4. Выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем Cys LT C4/D4/E4 и количеством эозинофилов периферической крови, отсутствие взаимосвязи между LT(C4/D4/E4) и общим IgE. Увеличение количества общего IgE у детей не является показанием к назначению антилейкотриеновых препаратов.

5. Назначение антилейкотриеновых препаратов в виде монотерапии при легкой персистирующей форме БА и в сочетании с ИГКС при легкой персистирующей форме способствует снижению выраженности клинических симптомов заболевания, уменьшению частоты рецидивов, уменьшению дозы и продолжительности назначения ИГКС.

6. Целью профилактики обострения БА детям, проживающим в промышленных регионах, целесообразно назначение антилейкотриеновых препаратов в осенне-весенний период. Высокая безопасность и простой способ приема монтелукаста способствуют приверженности пациентов лечению, и долгосрочному поддержанию оптимального контроля над астмой.

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL AT THE SCIENTIFIC
COUNCIL FOR AWARDING ACADEMIC DEGREES
DSc/PhD.04/30.12.2019.Tib.93.01 AT THE
BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

TASHMATOVA GULNOZA ALOYEVNA

**CLINICAL AND PATHOGENETIC FEATURES, DIAGNOSIS AND
TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN LIVING IN
INDUSTRIAL REGIONS OF UZBEKISTAN**

**14.00.36 –Allergology and immunology
14.00.09 – Pediatrics**

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

BUKHARA – 2020

The topic of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) in medical sciences is registered in the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan for B2018.2.PhD/Tib633.

The dissertation was completed at the Tashkent medical academy.

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is available on the website of the Scientific Council (www.bsmi.uz) in the information and information-educational portal "ZiyoNet" (www.ziynet.uz).

Scientific advisors: **Khalmatova Barno Turdikhojaevna**
Doctor of medicine, professor

Official opponents: **Fedoskova Tatiana Germanovna**
Doctor of medicine, professor
(Russian Federation)

Shamsiev Furkat Mukhitdinovich
Doctor of medicine, professor

Leading organization: **Kazan State Medical University**
(Russian Federation)

The dissertation will be defended on "_____" _____ 2020 at _____ hours at the meeting of the DSc / PhD.04 / 30.12.2019.Tib.93.01 at the Bukhara State Medical Institute (Address: 200118, Bukhara, Navai street, 1. Tel./fax : (+99865) 223-00-50; tel: (+99865) 223-17-53; e – mail: buhmi@mail.ru.).

The dissertation can be found in the Information Resource Center of the Bukhara State Medical Institute (registered No _____) (Address: 200118, Bukhara, A. Navoiy avenue, building 1 Tel. / Fax: (+99865) 223-00-50).

Abstract of the dissertation sent on «_____» _____ 2020.
(Register distribution protocol No _____ of _____ 2020).

A.Sh.Inoyatov
Chairman of the one-time Scientific council
at the Scientific council for the award
scientific degrees, doctor of medical sciences

D.I.Achilova
Scientific secretary of the one-time Scientific council
at the Scientific council for the award
Doctor of Philosophy (PhD) degrees
in medical sciences

N.A.Nuraliyev
Chairman of the one-time scientific seminar of the Scientific
council on the basis of the Scientific council awarding
degrees, doctor of medical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research work is to identify the clinical and laboratory features of asthma in children living under the influence of adverse environmental factors and to optimize diagnostic methods, treatment and prevention.

The object of the scientific research were 220 children aged 2-14 years with mild BA, living in industrial regions of the Tashkent region.

The scientific novelty of the research is to obtain the following results:

for the first time, a two-stage standardized study of the prevalence of BA symptoms among children living in industrial regions of the Tashkent region was carried out using the modified ISAAC epidemiological study methodology;

it was proved the adverse effect of the combined effects of increased anthropogenic load, which leads to an increase in the incidence of asthma;

it was proved a direct correlation between the clinical manifestations of BA and the degree of combined exposure to adverse environmental factors, as well as a negative correlation between eosinophils of peripheral blood, IgE and Cys-LT;

for the first time it was proved that the leukotriene mechanism is involved in the pathogenesis of BA in children living in industrial regions and a decrease in the level of C4D4E4 is predictive in the dynamics of treatment.

Implementation of the research results. Based on the scientific results on clinical and pathogenetic features, diagnosis and treatment of bronchial asthma in children living in industrial regions:

approved the methodological recommendations «Prevalence and risk factors for bronchial asthma in children». Methodical recommendations allowed early diagnosis and registration of children with asthma at the dispensary, to introduce this method into the screening program for children in preschool and educational institutions with questionnaires;

approved the methodological recommendations «Methods for the diagnosis and treatment of bronchial asthma in young children. Methodical recommendations allowed to improve diagnostic methods and optimize the therapeutic tactics of BA in children;

The obtained scientific results on clinical and pathogenetic features, diagnosis and treatment of bronchial asthma in children living in industrial regions have been introduced into practical health care, including medical practice, the 1st clinic of the Tashkent Medical Academy, the department of pediatric allergology of the Surkhandarya regional multidisciplinary center. The introduced results made it possible to accurately predict the development of bronchial asthma, reduce the number of complications, prevent the development of the disease and extend the time of remission.

Structure and volume of the dissertation. The thesis consists of an introduction, five chapters, conclusion, list of used literature. The volume of the thesis is 112 pages.

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

I бўлим (I часть; part I)

1. Халматова Б.Т., Ташматова Г.А., Газиёва Ш.Р., Рахматова З.Р. Результаты изучения сравнительной антиаллергической эффективности и переносимости препарата “Неокласт” 4,5. // Фармацевтический вестник Узбекистана.-Ташкент, 2018.-№2.-С.63-67(14.00.00, №2).

2. Ахмедова Н.Р., Миррахимова М.Х., Ташматова Г.А. Распространённость, факторы риска и клинико-лабораторные показатели при бронхиальной астме у детей, проживающих в промышленных регионах Ташкентской области. // Педиатрия – Ташкент, 2018.-№4.-С.266-277 (14.00.00, №15).

3. Халматова Б.Т., Миррахимова М.Х., Ташматова Г.А. Изучение эффективности и переносимости препаратов монтелукаст местного производства у детей, больных бронхиальной астмой // Фармацевтический вестник Узбекистана.-Ташкент, 2018.-№4.-С.85-89 (14.00.00, №2).

4. Миррахимова М.Х., Халматова Б.Т., Ташматова Г.А. Распространенность и факторы риска бронхиальной астмы у детей, проживающих в промышленных районах Ташкентской области.// Вестник Ташкентской медицинской академии. –Ташкент, 2018.-№4.-С.91-95 (14.00.00, №13)

5. Миррахимова М.Х., Халматова Б.Т., Ташматова Г.А. Learning Efficiency and Possibility of Anti-Leukotriene Preparations for children with a Bronchial Asthma in Uzbekistan Conditions // American Journal of medicine and Medical Sciences. -USA, 2019.-No1.-P.125-129 (14.00.00, №2).

6. Миррахимова М.Х., Халматова Б.Т., Ташматова Г.А. Бронхиальная астма у детей: современный взгляд на проблему // Вестник Ташкентской медицинской академии. -Ташкент, 2019.-№1.-С.31-35 (14.00.00, №13).

7. Халматова Б.Т., Ташматова Г.А. Состояние лейкотриеновых рецепторов у детей с бронхиальной астмой // Инфекция, иммунитет и фармакология. Ташкент, 2019. -№6.-С.178-187 (14.00.00, №19).

8. Ташматова Г.А., Халматова Б.Т. Состояние пищеварительной системы детей, страдающих бронхиальной астмой// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. –Россия, 2020. -№1.С.84-86 (14.00.00, №165).

9. Ташматова Г.А., Халматова Б.Т. Клиническая эффективность монтелукаста (L-montus®) в терапии легкой персистирующей бронхиальной астмы у детей.// Медицина и спорт. –Ташкент, 2020. -№1.-С.81-83 (14.00.00, №23).

10. Ташматова Г.А., Халматова Б.Т., Миррахимова М.Х. Распространенность аллергических заболеваний у детей, проживающих в промышленных городах узбекистана (по данным анкетирования).//Назарий ва клиник тиббиёт журнали. – Тошкент, 2020. -№3.-С.140-145(14.00.00, №3).

II бўлим (II часть; part II)

11. Халматова Б.Т., Миррахимова М.Х., Ташматова Г.А., Олмосов Р. Efficiency of the usage of antagonists of leukotrienic receptors at children with bronchial asthma // International Forum on contemporary Global Challenges of Interdisciplinary Academic Research and Innovation. USA, Boston, 2017. - No9. - P.291-296.

12. Ташматова Г.А. Особенности распространения бронхиальной астмы у детей, проживающих в промышленных регионах Узбекистана // Биология ва тиббиёт муаммолари. Самарканд, 2018. -№4,1.-С.145

13. Ташматова Г.А. Опыт применения препарата «Неокласт» у детей с бронхиальной астмой // Биология ва тиббиёт муаммолари. Самарканд, 2018. - №4,1.-С.145-146

14. Миррахимова М.Х., Халматова Б.Т., Ташматова Г.А. Prevalence of bronchial asthma in children of an industrial region in the Uzbekistan // European science review. – Vienna, 2018.-№9-10.-Vol 2.-P.98-100.

15. Ташматова Г.А. Эффективность применения антилейкотриеновых препаратов в лечение бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей.// Вестник Ташкентской медицинской академии специальный выпуск, посвященный дню молодых ученых. Ташкент, 2019.-С 59-60.

16. Миррахимова М.Х., Халматова Б.Т., Ташматова Г.А. Bronchial asthma in children: A modern view of the problem// Central Asian journal of medicine. Uzbekistan, Tashkent, 2019.-P74-80.

17. Халматова Б.Т., Ташматова Г.А. Особенности распространения бронхиальной астмы у детей проживающих в промышленных регионах Узбекистана // The 5th KUMC-TMA International conference, 2019, June. -P448-449.

18. Ташматова Г.А., Халматова Б.Т., Миррахимова М.Х. Prevalence of atopic pathology in children living in industrial regions of the Tashkent region // The 5th KUMC-TMA International conference, 2019, June. P450-451.

19. Ташматова Г.А. Клинико-функциональные особенности пищеварительной системы у детей, с бронхиальной астмой// Материалы XVI международной научно-практической конференции. Болгария, 2020. Volume 7. С 38-40.

20. Ташматова Г.А. The state of leukotriene receptors in children with bronchial asthma and the effectiveness of neoclast// Материалы XVI международная научно-практическая конференция. Польша, 2020г. С.146-148.

21. Ташматова Г.А. Клиническая эффективность монтелукаста (l-montus®) в контроле легкой персистирующей бронхиальной астмы у детей.// Международная научно-практическая конференция. Украина, 2020. С.548-549.

22. Ташматова Г.А. Применения антилейкотриеновых препаратов в лечение бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей.//

Международная научно-практическая конференция. Украина, 2020. С.549-550.

23.Ташматова Г.А., Халматова Б.Т. Leukotriene receptors state in children with bronchial Asthma // International Journal of Psychosocial Rehabilitation. Vol. 24, 2020. P. 2099-2104.

24. Миррахимова М.Х., Ташматова Г.А., Халматова Б.Т. Анкетирования родителей по раннему выявлению атопических патологии у детей младше 5 лет // Агентство по интеллектуальной собственности Республике Узбекистан, свидетельство авторской праве №000999

25.Миррахимова М.Х., Ташматова Г.А., Халматова Б.Т. Способ определения лейкотриеновых рецепторов у больных с БА // Агентство по интеллектуальной собственности Республике Узбекистан, свидетельство авторской праве №001000

26.Ташматова Г.А., Халматова Б.Т. Методы диагностики и лечения бронхиальной астмы у детей раннего возраста // Методические рекомендации.- Ташкент, 2019. -20 с.

27.Ташматова Г.А., Халматова Б.Т. Распространенность и факторы риска бронхиальной астмы у детей //Методические рекомендации.- Ташкент, 2019. -20 с.

Автореферат “Дурдона” нашриётида тахрирдан ўтказилди ва ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнларнинг мослиги текширилди.

Босишга рухсат этилди: 05.11.2020. Бичими 60x84 1/16. Рақамли босма усулида босилди. Times New Roman гарнитураси. Шартли босма тобоғи: 3.2. Адади 100 нусха. Буюртма №174

Гувоҳнома АИ № 178. 08.12.2010.
“Sadriddin Salim Vuhoriy” МЧЖ босмаҳонасида чоп этилди.
Бухоро шаҳри, М.Иқбол кўчаси, 11-уй. Тел.: 0(365) 221-26-45

