

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc04/30.12.2019.Tib.30.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ
КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ

ГАФАРОВА ФЕРУЗА МУРАТХОДЖАЕВНА

**ЧАҚАЛОҚЛАРДА ДИСФУНКЦИОНАЛ ХОЛАТ
РИВОЖЛАНИШИНИНГ КЛИНИК-БИОКИМЁВИЙ
МЕХАНИЗМЛАРИ ВА ЭРТА ТАШХИСЛАШ МЕЗОНЛАРИ**

**14.00.25 – Клиник- лаборатор ва функционал диагностика
14.00.09 – Педиатрия**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент-2020

Тиббиёт фанлаари доктори(DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора (DSc) медицинских наук

Contents of dissertation abstract of doctor of medical science (DSc)

Гафарова Феруза Муратходжаевна

Чақалоқларда дисфункционал ҳолат ривожланишининг
клиник -биокимёвий механизмлари ва эрта ташхислаш

мезонлари 3

Гафарова Феруза Муратходжаевна

Клинико-биохимические механизмы развития и критерии
ранней диагностики дисфункционального состояния у
новорожденных.....

33

Gafarova Feruza Murathodjaevna

Clinical and biochemical mechanisms of development and
criteria for early diagnosis of a dysfunctional condition in newborns

63

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works 67

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc04/30.12.2019.Tib.30.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ
КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ

ГАФАРОВА ФЕРУЗА МУРАТХОДЖАЕВНА

**ЧАҚАЛОҚЛАРДА ДИСФУНКЦИОНАЛ ХОЛАТ
РИВОЖЛАНИШИНИНГ КЛИНИК-БИОКИМЁВИЙ
МЕХАНИЗМЛАРИ ВА ЭРТА ТАШХИСЛАШ МЕЗОНЛАРИ**

**14.00.25 – Клиник- лаборатор ва функционал диагностика
14.00.09 – Педиатрия**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент-2020

Фан доктори (Doctor of Science) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2020.2.DSc/Tib118 рақами билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Тошкент врачлар малакасини ошириш институтида бажарилган. Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.info@tipme.uz) манзили бўйича ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчилар:

Арипов Абдумалик Нигматович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Шамсиев Фазлитдин Сайфиевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Ройтман Александр Польевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор
(Россия федерацияси)

Хайдарова Мухтабар Маннаповна
тиббиёт фанлари доктори, етакчи илмий ходим

Алиев Ахмаджон Лутфуллаевич
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Етакчи ташкилот:

Андижон Давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2020 йил « ____ » _____ да соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Форобий кўчаси, 2-уй. Тел./факс: (99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ _____ рақам билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани Форобий кўчаси, 2-уй. Тошкент тиббиёт академиясининг 2-ўқув бино «Б» корпуси, 1-қават. Тел./факс: (99871) 150-78-14)

Диссертация автореферати 2020 йил « ____ » _____ куни тарқатилди.
(2020 йил « ____ » _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.Г. Гадаев,

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

Д.А. Набиева,

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

Л.К. Рахманова,

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

КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Неонатологиянинг долзарб муаммолардан бири бу чақалоқларнинг транзитор ҳолатларини текшириш ва ушбу даврнинг ташқи ўхшаш физиологик ҳамда патологик ходисалари ўртасидаги чегараларни аниқлашдир. Транзитор ҳолатларнинг характеристикалари аниқ белгилаб қўйилган, аммо дисфункционал ҳолатлар (ДФХ) учун аниқ чегаралар аниқланмаган. Чақалоқларда ДФХ ривожланишнинг ҳақиқий клиник-биокимёвий механизмларини аниқлаш, перинатал патологиянинг моҳиятини чуқур англаш учун ёрдам беради ва уларда функционал бузилишларнинг ривожланиш хавф омилларини илмий жиҳатдан аниқлаш зарурлигини белгилайди. Бу эса ўз навбатида «... «биринчи алоқа» хизматлари- бирламчи тиббий-профилактика хизмати (БТПХ), уларнинг прогностик ахамиятини тўғри белгилаш ва тегишли тиббий соғломлаштириш тадбирларини ўз вақтида олиб бориш, шунингдек, соғлом ўсиб ривожланишининг мақбул ҳолати учун зарур шарт-шароитлар.....»¹ ни яратишда муҳим ўрин тутди. Шу сабабли, дисфункционал ҳолатларни эрта ташхислаш, патологик ҳолатга ўтишини олдини олиш, неонатал даврнинг турли босқичларида зарарли омилларнинг салбий таъсирини камайтириш бўйича комплекс чоратадбирларни ўз вақтида ишлаб чиқиш тиббиётда долзарб муаммолардан бири ҳисобланади.

Жаҳон миқёсида чақалоқларда дисфункционал ҳолатларнинг тез-тез учраётгани, клиник ва биокимёвий ўзгаришларнинг турғунлиги, ушбу ҳолатнинг асосий белгиларини эрта аниқлаш, ривожланиш механизмларини ўрганиш ҳамда бартараф этишга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Буни, хусусан янги туғилган чақалоқларни парвариш қилиш стратегияси ва тактикаси, шунингдек ёрдам кўрсатиш масалалари бўйича Халқаро педиатрлар коллегияси² (АҚШ, 2016 й.) томонидан бир қатор мамлакатларда Умумий амалиёт шифокорлари билан ўтказилган сўров натижалари ҳам тасдиқлайди. Дунёнинг ривожланган мамлакатларида, шу жумладан АҚШ, Россияда ДФХни (диспепсия, конъюгацион сариқлик, юракнинг транзитор ишемияси, туғруқ дисфункцияси, нефропатия шаклланиши) аниқланганлар сони кўпайиши кузатилмоқда, бу эса янги туғилган чақалоқларни туғруқхонадан эрта чиқариб юборилиши ва уйда тиббий кузатувнинг етарлича ташкил этилмаганлиги билан боғлиқ.³ Хусусан, адаптация бузилишининг асосий омиллари, болалардаги ва уларнинг оналарида

¹ Giorgio Tamburlini, Anduena Alushaj. Центр здоровья детей некоммерческой организации Должен ли педиатр знать больше о раннем развитии ребенка. //Педиатрическая фармакология 2016. Т. 13. №5.С499-501.

² Фанарофф Д. М., Ж.-М. Гаско, Хансен Т.В.Р. соавт. Этические и практические аспекты неонатологии при пограничной жизнеспособности: международные тенденции //Неонатология: новости, мнения, обучение. 2016. № 4. С. 16-27.

³ Байбарина Е. Н., Дегтярев Д. Н. Перинатальная медицина: от теории к практике // Росс.вест. перин. и педиатрии. – 2017. - №5. - С. 4-8..

дисфункциянинг қўшимча белгиси бўлиб хизмат қилувчи клиник-парақлиник тавсифи аниқланмаган.

Мамлакатимизда бир ёшгача бўлган болалар касалликлари ҳамда уларнинг хавф омилларини олдини олиш, даволаш ва назорат қилиш, болалар ўлими ҳамда касалланишини камайтириш бўйича изчил чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Чақалоқларда дисфункционал жараён ривожланиши клиник-биокимёвий ўзига хос жиҳатларини эрта ташхислаш орқали унинг асоратларни камайтириш мақсадида «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»⁴ каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалар болаларда эрта неонатал даврда мослашишнинг бузилишига олиб келувчи омилларни бартараф этиш, дисфункционал ҳолат ривожланишининг клиник-биокимёвий механизмларини аниқлаш, эрта ташхислашда замонавий тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш ва сифатли тиббий хизмат кўрсатишда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш орқали касалликнинг асоратлари натижасидаги ногиронлик ва ўлим кўрсаткичини камайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ–4947-сон фармони, 2018 йил 7 декабрдаги «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПФ–5590–сон фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлар ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялар ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур тадқиқот республикаси фан ва технологиялар ривожланишининг VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишларига мувофиқ бажарилган.

⁴Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги 5590-сонли фармони. www.lex.uz.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи⁵.

Янги туғилган чақалоқларда органлар ва тизимларнинг бузилишларини олдини олиш, диагностика қилиш бўйича илгари қабул қилинган протоколларни қайта кўриб чиқишга қаратилган илмий тадқиқот ишлари самарали клиник амалиёт ва тиббий ёрдам ташкилоти (СКАТЁТ) бўйича Кохран гуруҳи тадқиқотларида, неонатологлар ассоциацияси - <http://neonatology.pro/>; American Academy of Pediatrics (AAP), Педиатрия академик жамияти (PAS), International Pediatric association (IPA), European Pediatric Association (EPA/UNEPSA), Чандигархнинг (Хиндистон) неонатология маркази ва дипломдан кейинги тиббиёт институти мутахасислари илмий тадқиқотларида олиб борилмоқда.

Чақалоқларда дисфункционал ҳолатларнинг кўп учрашига қарамай, муҳим илмий натижалар саноклигина. Функционал бузилишлардан фақатгина хазм тизими дисфункционал ҳолати кўриб чиқилган: 2006 йилда Халқаро консенсус билан тасдиқланган томонидан маъқулланган ва III Рим мезонлари номини олган, унда илк бор «меъда-ичак трактининг функционал бузилишлари» бўлими ажратилган. Халқаро социал педиатрия ва болалар саломатлиги жамияти (ISSOP), Европа бирламчи тиббий ёрдам педиатрлар конфедерацияси (ЕСРСР), Европа педиатрлар ассоциацияси (ЕРА), Европа педиатрлар жамияти иттифоқи (UNEPSA), Оналар ва болалар соғлиғини химоя қилиш фонди (FUNDASAMIN), таъкидлашча, болаларда эрта неонатал даврда мослашишнинг бузилишига олиб келувчи омиллар ва унинг ривожланиш механизми аниқланмаган^{6,7}. Чақалоқлардаги дисфункционал ҳолатларда азот оксиди молекуласи химоя механизмининг зарарли томонга ўзгариши жараёнлари номаълум бўлиб қолмоқда. Чақалоқларда дисфункционал ҳолат ривожланишининг клиник-биокимёвий жиҳатларининг прогностик аҳамиятини баҳолашнинг юқори самарадорлигига эришиш мақсадида қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда, жумладан, кўйдаги илмий натижалар олинган: Швецария олимлари ҳомиладорлик даврида ақлий меҳнат билан шуғулланган оналардан туғилган болаларда колика ривожланиш хавфининг ошишини кўрсатиб берганлар. Россия педиатрия ва болалар хирургияси илмий амалий маркази тадқиқотчилари гипоксия билан туғилган чақалоқларда ичак санчиғининг кўплаб учрашини қайд этишган, ҳамда ичак микробиоценозидаги ўзгаришлар клиник кўринишлардан анча олдин содир бўлишини ва бола организмнинг клиник ва физиологик ҳолатидаги ўзгаришларнинг хабарчиси эканлиги аниқланган (Россия); чақалоқликнинг эрта неонатал давридаги нафас олиш тизими дисфункционал ҳолати болаларда аллергия жараёнларни ривожланишини

⁵ <http://neonatology-nmo.geotar.ru/>; <http://neonatology.pro/>; <http://clinicaltrials.gov/>; <http://controlled-trials.com/>

⁶ JulijeMestrovic, PaoloManzoni. Врожденные пороки сердца. //Педиатрическая фармакология 2016. Т. 13. №5.С.502-503.

⁷ ВаппСМ, WallanderЛ, 00 В. et al. Home-based early intervention and the influence of family resources on cognitive development. Pediatrics.2016; 137 (4).

прогнозлашга имкон беришини аниқладилар (Испания); Халқаро нефрологлар жамиятининг таъдқиқотлари, неонатал даврда буйрак функциясининг бузилиши унинг суюлтириш ёки концентрация қилиш қобилиятини бузиш эмас, тартибга солиш тизимининг вақти-вақти билан юзага келадиган функционал нуқсониди бўлиши мумкин деган хулосага келган, ундан ташқари ишемик нефропатия самотоневрологик патологияни ёмонлаштириши ва турли асоратлар келтириб чиқариши аниқланган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Бутун дунё бўйлаб чақалоқларда дисфункционал ҳолатларнинг кўп учрашига қарамай, уларга санокли текширувлар бағишланган (Nelson R.M., 2012; Котлукова Н.П., 2014; Барашнева Ю.И., 2016; Яцыка Г.В., 2019); чоп этилган маълумотларга кўра, Испанияда педиатрга барча мурожаатнинг 20% атрофида чақалоқлардаги ичак коликаси билан чақирилган (Perez Solis D. et al., 2013); РФ ССВ Москва педиатрия ва болалар хирургияси ИТИ тадқиқотчилари Россияда чақалоқларда коликанинг учраш частотаси 30-70% гачани ташкил қилишини аниқладилар (Бердникова Е.К., Кешишян Е.С., 2017); Ulleval University Hospital (Испания) нинг туғруқ бўлимида туғруқдан сўнг нафас олишнинг бузилиши 3 ёшдан катта болаларда астма ривожланишини прогнозлашга имкон беришини аниқладилар (Lodrup Carlsen K.C. et al., 2016); Patisson N., Mc Cowan L. (2014) маълумотларига кўра, вақтида туғилган чақалоқларда юрак-қон томири тизими дизадаптация синдромининг тарқалганлиги 12-60% ни ташкил қилади; критик ҳолатда бўлган чақалоқларда, буйрак функциясининг бузилиши деярли 100% ҳолатларда ривожланади. Ишемик нефропатия самотоневрологик патологиянинг кечишини оғирлаштиради ва турли асоратларга олиб келиши мумкин (Чугунова О.Л. 2016).

Замонавий адабиётларда чақалоқлардаги конкрет дисфункционал ҳолатларни ривожланиш механизмини ўрганиш бўйича тадқиқотлар йўқ, жуда санокли. Эрта адаптация даврида чақалоқлар дисфункционал ҳолатларини аниқ баҳолашга имкон берувчи, уларнинг клиник биокимёвий мезонларни аниқламасдан, диагностика қилишнинг имкони бўлмайди, чунки бундай оғишлар функционал бузилишлар ва касалликлар шаклланишининг асоси бўлиб ҳисобланади. .

Бирламчи бўғинда чақалоқларда ДФХнинг профилактика дастурлари ва клиник-лаборатор ўзгаришлар даражасининг диагностик баҳолашни ишлаб чиқиш ва амалиётга татбиқ қилиш соғлиқни сақлаш тизимининг муҳим вазифаларидан биридир.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-текшириш ишлари режаси билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент врачлар малакасини ошириш институти илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ «Болалар касалликлари ва аёллар репродуктив саломатлигининг тиббий ва ижтимоий аспекти» мавзусидаги илмий лойиҳа доирасида бажарилган (2015-2020йиллар).

Тадқиқот мақсади чақалоқларда дисфункционал ҳолат ривожланишининг клиник-биокимёвий механизмини комплекс таҳлил қилиш ва унинг ташхислаш мезонларини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқот вазифалари:

чақалоқларда дисфункционал ҳолатларнинг тарқалиши ва клиник кўриниши хусусиятларини ўрганиш асосида уларни эрта ташхислаш мезонларини ишлаб чиқиш;

чақалоқлар дисфункционал ҳолатини клиник-биокимёвий ва инструментал-диагностик белгиларини ўрганиш ва улардаги чегара ҳолатларини дисфункционал ҳолатга трансформацияси қонуниятларини аниқлаш;

клиник ва биокимёвий кўрсаткичлар динамикаси асосида чақалоқларда дисфункционал ҳолатларнинг ривожланиш механизмини аниқлаш;

етақчи хавф омилларини аниқлаш, мослашиш даврида дисфункционал ҳолат (ретроспектив ва проспектив таҳлил асосида) ривожланишига таъсир даражасини ўрганиш ва уларнинг прогностик қийматини баҳолаш;

болаларда ташхисланган дисфункционал ҳолатларнинг кейинги 3 йилдаги оқибатини таҳлил қилиш;

соғлиқни сақлашни бирламчи бўғинида дисфункционал ҳолатни эрта ташхислаш ва профилактика усулларини оптималлаштириш.

Тадқиқот объекти сифатида 29-40 хафталик гестацион ёшдаги 663 нафар чақалоқлар ва уларнинг 278 нафари оналари, 70 нафар шифокор-тингловчилари ташкил этган (2013- 2020 й).

Тадқиқот предмети сифатида касаллик тарихи, тасодикий танланган 100 нафар боланинг ривожланиш тарихи (Ф-112) нусхаси, шунингдек, қон зардоби ва плазма, сийдик, мекония, нажас, қусуқ массаларининг текширув натижалари олинган.

Тадқиқот усуллари. Тадқиқотда клиник, биокимёвий, микробиологик, инструментал, математик ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги куйидагилардан иборат:

илк маротаба чегарадош ҳолатларнинг дисфункционал ҳолатга айланиши ва улар орқали патологик ҳолатларга ўтиш қонуниятларининг клиник хусусиятлари очиқ берилган;

дисфункционал ҳолат ривожланишининг ўзига хос клиник ва патологик жараёнга ўтиш эҳтимолининг биокимёвий механизмлари асосланган;

транзитор ҳолатни дисфункционал ҳолатга, ундан патологик жараёнга ўтишининг мезонларини белгилашда клиник-биокимёвий кўрсаткичлар натижаларининг чегаралари диагностик ва ўзига хос прогностик белгилари ишлаб чиқилган ва тизимлаштирилган;

неонатал даврда азот оксиди синтезини кучайишини, чақалоқлар орган ва тизимларида микроциркуляциянинг гемодинамик жараёнларни сақлашга қаратилган компенсатор- мослашувчанлик омили эканлиги исботланган;

чақалоқларда дисфункционал ҳолат эхтимolini оширадиган имкониятларнинг нисбати, Good Clinical Practice стандартларига мувофиқ оналардаги етакчи прогностик хавф омиллари аниқланган;

илк маротаба дисфункционал ҳолат ўтказган чақалоқлар ҳаётининг кейинги 3 йилида тез-тез касалланиш, вегетовисцерал ва қовуқ нейроген дисфункция, тубулоинтерстициал нефрит, қабзият кузатилиши аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

чақалоқларда дисфункционал ҳолатни эрта ташхислаш ва прогнослаш бўйича чора-тадбирлар мажмуи, соғлиқни сақлашнинг бирламчи тизимида чақалоқлар патронажини ташкил этишда дифференциялашган ёндашувни таъминлаган;

диагностика алгоритми эрта неонатал дезадаптация ривожланишининг юқори ишончлилик билан аниқлаш, неонатал даврда чақалоқларда функционал бузилишларнинг оғирлик даражасини баҳолаш имконини беради;

хавф омиллари аниқланган, мослашув даврида дисфункционал ҳолат ривожланишига таъсир даражаси кўрсатилиб, прогностик қиймат баҳоланган;

Соғлиқни сақлашнинг бирламчи тизими мутахассисларини (умумий амалиёт шифокорлари, педиатрлар) дисфункционал ҳолатни эрта аниқлашнинг аҳамияти, кечишининг динамик назорати, ўз вақтида консерватив ва тезкор профилактикани амалга ошириш лозимлиги ҳақида хабардор бўлишлари зарурлиги исботланган;

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги объектив, клиник, лаборатор-инструментал, биокимёвий, бактериологик, иммунофермент ва статистик текширув усуллари натижаларига, ҳамда умумий амалиёт шифокорлари сўровномаси ва ретроспектив (вазият-назорат) текширув натижаларига асосланган (имкониятлар ва касаллик ривожланиши нисбий хавфининг ўзаро нисбатини ҳисоблаш).

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Олинган натижаларнинг илмий аҳамияти шундаки, уларда чақалоқларда дисфункционал ҳолат ривожланишининг патогенетик, клиник ва биокимёвий механизмлари очиқ берилган.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти шундан иборатки, олинган натижалар патронажни оптималлаштириш, соғлиқни сақлашнинг бирламчи тизимида чақалоқларни олиб бориш/даволаш самарадорлигини ошириш, уларга тиббий ёрдам кўрсатиш босқичларига риоя қилиш имконини берувчи, дисфункционал ҳолатни эрта ташхислаш алгоритми ва дастлабки патронажини ўтказиш бўйича клиник протокол ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Чақалоқларда дисфункционал ҳолат ривожланишининг клиник-биокимёвий механизмлари ва эрта ташхислаш мезонлари бўйича олиб борилган тадқиқотнинг илмий натижалари асосида:

«Чақалоқларда жигарнинг дисфункционал ҳолати ва уни коррекция қилиш» услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2014 йил 29 декабрдаги 8Н-д/36-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома бемор болаларда ташхислаш самарасини оширишга ёрдам берган. Маълумотлар асосида чақалоқлардаги мослашув жараёнидаги дисфункционал ҳолатлар асослари ва шу ҳолатга мойилликни аниқлашга, уни олдини олишга ҳамда монанд даволаш-профилактика ишларига ёрдам берди.

«Постнатал мослашув даврида чақалоқларда интерферон тизими» услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2014 йил 29 декабрдаги 8Н-д/36-сон маълумотномаси). Ишлаб чиқилган тавсиянома чақалоқларда интерферон тизимининг неонатал даврига хос хусусиятлари, келиб чиқадиган яллиғланиш ҳолатларни эрта ташхислаш, қайта- қайта ўткир респиратор инфекциялар билан касалланиш ва уларни асоратланишини, ҳамда давомийлигини камайтириш имконини берган.

Олинган илмий натижалари соғлиқни сақлаш тизимига, жумладан Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий педиатрия марказида, Олмалиқ шаҳар, Сирдарё вилояти болалар кўптармоқли тиббий марказларида тадқиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 19 ноябрдаги 8Н-з/158-сон маълумотномаси). Жорий қилинган натижалар чақалоқлардаги дисфункционал ҳолатларини эрта ташхислаш, даволаш-профилактика тадбирлар ёрдамида патологик жараён ривожланишини бартараф этиш, қайта касаллик келиб чиқишини 2-3 баробар камайтириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 5та халқаро ва 7 та республика илмий-амалий анжуманлар ва конгрессларда муҳокама этилган.

Тадқиқот натижаларининг чоп этилганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 37 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссияси тавсия этган илмий нашрларда 19 та мақола, 14таси республика ва 5та хорижий журналларда, ҳамда 10 та тезис нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат ва ҳажми 170 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурати, мақсади ва вазифалари асосланган, объект ва предмети, тадқиқотнинг республика фан ва технологияларнинг устивор йўналишларига мослиги тавсифланган, илмий янгилиги ҳамда амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти, амалиётга жорий қилиниши, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар очиқ берилган.

Диссертациянинг «Чақалоқларнинг дисфункционал ҳолатини ташхислаш, кечиши ва башоратлаш масалаларининг ҳозирги ҳолати» деб номланган **биринчи бобида** илмий ишга тегишли адабиётлар шарҳи келтирилган. Мослашиш даврининг ўзига хослиги, чақалоқлар дисфункционал ҳолатини ташхислаш, кечиши ва прогнози, она соғлиғининг аҳволи, эндотелиал тизимнинг функционал-метаболик фаоллигининг шаклланиши ҳамда клиник амалиётда чақалоқларда интерферон даражасини текширишнинг диагностик аҳамияти, муаммонинг ҳолати, воқелиги ва келажаги ҳақидаги замонавий маълумотлар таҳлил қилинган.

Диссертациянинг «Тадқиқот материаллари ва усуллари» деб номланган **иккинчи бобида** текширилган 278 нафар оналарнинг акушер-гинекологик анамнези, ва предгестацион текширувнинг натижалари ҳамда гестацион даврнинг кечиши, дисфункционал ҳолати бўлган чақалоқларнинг оналарида ҳомиладорлик даври ва туғруқнинг кечиши, амбулатор карталарнинг ретроспектив таҳлили ва 70 нафар умумий амалиёт шифокорининг сўровномаси ёритилган.

Когорт бўйлама (проспектив) текширув экстрагенитал касалликлари бўлган оналардан туғилган болаларнинг она қорнидан ташқаридаги ҳаётга мослашиш ҳолатини бутун касаллик даврида кундалик клиник баҳолаш, лаборатор кўрсаткичларни аниқлаш, инструментал усулларни бажариш билан динамикада кузатишни ўз ичига олган. Текширувдан ўтказилганлар:

- ҳомиладорлик даврида мунтазам шифокор назоратида бўлган соғлом оналардан муддатига етиб туғилган 50 нафар чақалоқ; уларда ва уларнинг болаларида туғруқ ва туғруқдан кейинги давр асоратсиз кечган. Барча туғруқлар муддатида кечган ва лактация меъёрида бўлган, Апгар шкаласи бўйича болалар ҳолати 8-9 балл билан баҳоланган;

- гестациянинг турли муддатларида турлича экстрагенитал касалликлари бўлган оналардан туғилган ҳар хил функционал ўзгаришлари бўлган 663 нафар чақалоқлар; Апгар шкаласи бўйича болалар ҳолати 6-8 баллни ташкил қилган; эрта ва кеч неонатал даврларда текширувдан ўтказилган.

Жигарда (114), буйракларда (46), меъда-ичак (200) ва юрак-қон томир (46), (42 бола), марказий асаб тизими (215), интерферон тизим (110) ларида респиратор ўзгаришлар сабабли жами 753 болада дисфункционал ҳолат аниқланган.

Текширувда қуйидаги клиник, математик, лаборатор, инструментал ва рентгенологик текширув усуллари қўлланилган:

1. анъанавий клиник таҳлиллар - умумий қон, пешоб, нажас таҳлиллари; кусуқ массасининг рН;

- қон ва пешобнинг биокимёвий таҳлиллари - билирубин, ишқорий фосфатаза, аланин (АлАТ) ва аспартат трансаминазалар (АсАТ), альбумин, умумий оксил, мочевина, креатинин, холинэстераза;

- кардиоспецифик ферментлар – Креатинин фосфокиназа (КФК) ва лактатдегидрогеназа 1 (ЛДГ1) изоферментлари;

- аспират, меконий ва нажаснинг бактериологик тахлили - Bifidobacterium spp., Lactobacterium spp., анаэроб коклар, Enterobacteriaceae, E.coli (л+), E.coli (л-), Citrobacter spp., Proteus spp., ферментацияланмайдиган грам манфий таёқчалар, Streptococcus гр.Д., Staphylococcus epidermidis, St. Aureus, Corynebacterium spp., Bacillus spp., Candida spp.

2. Эндотелиал тизим ҳолатини баҳолаш - Грисс рактивидан фойдаланган ҳолда, унинг асосий барқарор метаболитлари(NO^{2-} va NO^{3-}) учун азот оксидининг (NO) эндоген даражаси;

3. α ва γ интерферонини аниқлаш - периферик қон зардобида вирусга қарши (α -ИФН) ва яллиғланишга қарши (γ -ИФН) интерферонлар даражаси «Вектор-Бест» тест – тизимдан фойдаланган ҳолда иммунофермент усули билан ўрганилган (Новосибирск, Россия).

4. Математик таҳлил - ретроспектив (вазият-назорат) текишируви имкониятлар ва касаллик ривожланиши нисбий хавфининг ўзаро нисбатини ҳисоблаш асосида олиб борилди (1-жадвал):

1-жадвал

Имкониятлар ва нисбий хавфининг ўзаро нисбатини ҳисоблаш

| Воқеа (вазият) | Омил бор (асосий гуруҳ) | Омил йўқ (назорат гуруҳи) |
|----------------|----------------------------|------------------------------|
| Бор | <i>a</i> | <i>b</i> |
| Йўқ | <i>c</i> | <i>d</i> |

Белги борлигида (белгининг) касалликнинг ривожланиши имконияти:

$$\frac{\frac{a}{a+c}}{c} = \frac{a}{a+c} \quad (1)$$

Белги йўқлигида касалликнинг ривожланиши имконияти: $\frac{\frac{b}{b+d}}{d} = \frac{b}{b+d} \quad (2)$

Имкониятлар нисбати (*odds ratio*): асосий гуруҳда таъсир кўрсатиш мавжудлигидаги имконият ва назорат гуруҳида таъсир кўрсатиш мавжудлигидаги имкониятга бўлинган:

$$OR = \frac{\frac{a}{c}}{\frac{b}{d}} = \frac{a \cdot d}{c \cdot b} \quad (3)$$

Касалликнинг ривожланиш хавфи – бу омилнинг таъсирига учраган гуруҳдаги касалланиш $a/(a+b)$ (4), омилнинг таъсирига учрамаган гуруҳдаги касалланиш $c/(c+d)$ (5).

Касаллик ривожланишининг нисбий хавфи (relative risk) – омил таъсирига учраган гуруҳдаги касалланишнинг омил таъсирига учрамаган гуруҳдаги касалланишга нисбати:

$$RR = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}} = \frac{a \cdot (c+d)}{c \cdot (a+b)} \quad (6)$$

5. *Инструментал усуллар*: нейросонография, ички аъзоларнинг ультратовуш, ЭКГ, пульсоксиметрия текширишлари.

Статистик ишлов бериши Microsoft Excel 2012 for Windows дастурининг статистик таъминот тўпламларидан фойдаланилган ҳолда вариацион статистика усули билан амалга оширилди.

Диссертациянинг «Неонатал даврда чақалоқларда дисфункционал ҳолатлар диагностикаси, клиникаси ва кечишининг ўзига хослиги» деб номланган **учинчи боб**да соғлиқни сақлашнинг бирламчи тизимида патронаж кўригининг асосий йўналишлари, ҳамда функционал бузилишларга нисбатан эпидемиологик вазиятлар ва унинг шаклланишида ҳар бирининг дифференциацияланган улуши тахлилининг натижалари келтирилган (амбулатор карталарнинг ретроспектив тахлили).

Сўров иштирокчилари (70 УАШ) функционал бузилишлар бўлган болалар сонини кўрсатишлари ва ўз участкаларида уларни олиб бориш тактикаларини баҳолашлари лозим бўлди. Натижалар шуни кўрсатдики, кўпчилик УАШ лар неонатал даврдаги функционал бузилишларни бири-биридан ажрата олмайдилар. Амбулатор карталарда патронажликнинг асосий йўналишларини рўйхатга олишни ўрганиш муҳим бўлиб ҳисобланди. Шу нарса аниқландики, оилавий поликлиника ва қишлоқ врачлик пунктларидаги 85,9% шифокорлар ўз қайдларида функционал бузилишларни акс эттирмаганлар. ДФХ бўлган болалар транзитор ва патологик ҳолатларга кўра мос равишда 3,6 ва 3,7 баравар кўп бўлганлиги қайд этилди. Транзитор ҳолатларни ДФХларга, уларни патологик ҳолатга айланишининг башоратлаш мезонлари аниқланди, гуруҳларга ажратилди ва клиник белгилар - (симптомларнинг юзага келиш вақти, давомийлиги, ўсиш/интенсивлиги, боланинг умумий ҳолати), лаборатор-инструментал кўрсаткичлар (ўзгаришлар давомийлиги, ошиши/камайиши) асосланди. Чегара ҳолатларини (n=441) ўтказган чақалоқлар кузатилиб, клиник кўринишлар давомийлигига эътибор қаратилди (1 расм).



1- расм. Чегара ҳолатларининг трансформацияси

Бизнинг фикримизча, бу натижалар соғлиқни сақлашнинг бирламчи тизими шифокорлари эътиборидан четда қолмаслиги лозим.

Чақалоқларда неонатал даврда функционал бузилишларнинг учраш сони клиник-диагностик белгилар тахлилининг натижалари бўйича баҳоланди.

Марказий асаб тизимининг дисфункционал ҳолати. Ҳаётининг дастлабки 5 кундаги бирламчи кўрикда болаларнинг асосий қисмида спонтан ҳаракат фаоллигининг ўзгариши, чинқирик, талваса, сўриш ва маҳкам тутиб олувчи рефлекслар ёки Бабинский рефлeksi, тахи - ёки брадикардия кўринишидаги вегетатив дисфункциялар, артериал қон босими даражасининг, нафас олиш ритмининг ва қорачиқ реакциясининг ўзгаришлари аниқланмади. Бироқ 5% болаларда вақти-вақти билан юзага келган кўзнинг сузилувчи ҳаракати, 5% да – йўргакланганда ёки кўрув жараёнида турғун тремор, 6% да – мушак тонусларининг енгил ўзгариши, 7% да – физиологик гипертонус яъни тонуснинг ошиши, 5% да – мушаклар тонусининг пасайиши кузатилган. 2% чақалоқларда периостал рефлексларнинг жонланиши, 12,5% да – Моро (1 абортив фазаси), 12,5% да – Галант ва Перес, 8% - да кадам ташлаш ва 10% да – таянч рефлексларининг пасайиши кузатилган. Бундай оғишларнинг энг кўп тарқалганлари орасида тремор ва мушаклар тонусининг ошиши, Галант ва Перес ҳамда, таянч ва кадам ташлаш рефлексларининг пасайишларини келтириш мумкин.

Шартли равишда соғлом деб баҳоланган чақалоқлар неврологик ҳолати динамикаси тахлил қилинганда чақалоқлик даврида неврологик бузилишларга эга бўлганларда ҳаётининг биринчи йилида неврологик статусида оғиш кўпроқ кузатилганлигидан иборат аниқ қонунийликни кўрсатди. Чақалоқлик даврида сўнги гуруҳда кўпинча тремор ҳолати, мушак тонуси физиологик даражасининг ошиши, ёки ушбу симптомларнинг биргаликда учраши кузатилган.

Биз неврологик статусда транзитор физиологик ўзгаришларни соғлом болаларнинг ярмидан кўпида (57,7%) аниқладик. Улар (чақалоқларнинг неврологик дисфункцияси) ўтиб кетувчи ғилайлик ёки эпизодик тарзда рўй

берган кўзларнинг сузулувчи ҳаракати, кўрув жараёнига реакциянинг пасайиши, турғун бўлмаган тремор ва перинатал рефлекслар амплитудасининг бироз ўзгариши, физиологик мушак тонусининг енгил ошиши ёки пасайиши, Моро, Галант, қадам ташлаш ва таянч рефлексларининг пасайиши, тарқоқ ўчоқли белгилардан (иккитадан кўп эмас) иборат бўлди. Ҳаётининг биринчи тўрт кунда қуйидаги динамика кузатилди: 1-кунда эзувчи симптомларининг устунлиги, 2- кунда уларнинг ошиб бориши, 4-кунга келиб энг кам намоён бўлиши ва чақалоқлик даврининг охирида йўқолиб бориши (ҳаётининг 4-ҳафтасига келганда). Мия перинатал гипоксиясининг неврологик симптомлари соғлом чақалоқлардаги асаб тизимининг транзитор ўзгаришидан клиник кўринишларининг ифодаланди ва турли-туманлиги, ҳамда қуйидаги динамика билан фарқ қилди: ҳаётининг 1-кунда енгил манифестация, 2-кунда клиник кўринишнинг текисланиши ва ўчоқли неврологик симптоматиканинги ошиши 4-кунда максимал намоён бўлди.

Респиратор тизимнинг дисфункционал ҳолати. Бола аҳволининг клиник характеристикаси ҳаётининг дастлабки 10 куни давомида ташқи нафас фаолияти бузилишининг мавжудлиги ва характерини баҳолашни ўз ичига олган. Ҳаётининг дастлабки дақиқалари ва соатларига алоҳида эътибор қаратилди - туғилгандан сўнг дастлабки 30 дақиқа, 2,6 ва 24 соатдан сўнг. Текширувда Silverman ва модификацияланган Downs шкалаларидан фойдаланилди [Н.П. Шабалов, 2004]. Бироқ нафас бузилишининг оғирлиги ҳақидаги охирги хулоса ЎзР ССВ тавсиялари асосида тузилди (225 буйруқ, 2013 й.). Унинг белгилари: нафас олишда ёрдамчи мушакларнинг иштироки, нафас олиш сони (10 дақиқа ичида санаш), сатурация, оксигенотерапиянинг давомийлиги.

Туғилгандан сўнг 15-30 дақиқа ўтгач олиб борилган кўрув 34% болаларда, айниқса, брадикардия билан бирга келган апноэ мавжудлигини кўрсатди.

Дисфункционал ҳолатга қараганда патологик ҳолатда апноэ кўпроқ учраши аниқланди. Патологик ҳолат бўлган болаларда апноэнинг давомийлигини неврологик бузилишлар билан эмас, нафас оғирлиги билан кечиши аниқланди.

Апноэ ҳолатларининг давомийлиги ва қуйидаги мезонлардан бир нечасига ёки уларнинг бирикмасига жавоб берувчи апноэлар сони таҳлил қилинди: 20 сонияга тенг ёки ортиқ давом этган, қоннинг кислород билан сатурациясининг SpO₂ 90% ва ундан кам даражага пасайиши, ЮҚС ≤ 80 марта/дақ. билан брадикардия. ДФҲ бўлган болаларда бўлмаганлардан фарқли равишда апноэ ҳолати анча қисқа бўлиб, давомийлиги - ≤ 20 сониядан ошмаган. Патологик ҳолат аниқланган болаларда SpO₂ нинг 80 % дан пасайиши бир неча марта кўп учраган. Туғилгандан сўнг 15-30 дақиқа ўтгач барча болаларда тахипноэ кузатилган - нафас олиш сони бир дақиқада 60-80 марта, уларнинг 12 нафарида ундан ҳам кўп; 17 болада эса нафас

олишда бироз ёрдамчи мушакларнинг иштироки кузатилган. Аускултацияда 23 болада нафас олиш сустлашган (2-жадвал).

2 -жадвал

Чақалоқларда функционал бузилишларга боғлиқ ҳолда респиратор мониторинги

| Кўрсаткич | Дисфункционал ҳолат (n = 10) | Патологик ҳолат (n = 10) | P |
|--|------------------------------|--------------------------|-------|
| Апноэ бўлган болалар сони | 4 | 7 | - |
| Апноэ сони | 5 | 18 | - |
| Апноэнинг давомийлиги, сон | 12,7±1,1 | 19,0±2,6 | ≥0,05 |
| Десатурацияли апноэ≤ (90%) | 2 | 9 | ≤0,05 |
| Юрак қисқаришлари сони (ЮҚС) ≤80 марта/дақ апноэ билан | 3 | 2 | ≥0,05 |

Барча болаларда SpO₂ 90% дан камни ташкил қилган ва улар кислородотерапия олганлар. Кислород назал вилка (канюля) ёрдамида 0,5л/дақ тезлигида берилган ва сатурация 92-95% ни ташкил қилган. Оксигенотерапия болалар ҳолатини стабиллаштириш ва оғирлашишининг олдини олиш мақсадида амалга оширилган. Бола мустақил равишда тўйиниш даражасини 90% дан юқорида тутиб тура олганда ва унинг умумий аҳволи яхшиланганда кислород бериш тўхтатилди ҳамда юқорида келтирилган симптомлар эса йўқолган.

Ҳаётининг дастлабки 2 соати давомида симптомлар сақланиб турган, бироқ 14-соатларга келиб фақат 7 болада нафас олиш суст бўлган. 1-2 кундан (24- 48- соатлар) сўнг чақалоқларнинг аҳволи яхшиланган ва кислород бериш тўхтатилган. Афтидан, онанинг соматик ва акушерлик патологиясининг оғирлиги чақалоқнинг респиратор функциясига салбий таъсир кўрсатган бўлиши мумкин. Респиратор бузилиш ривожланишининг хавф омилларини тўғри баҳолаш бундай чақалоқларга тўлиқроқ тайёрланиш ва самарали тиббий ёрдам кўрсатишга имкон беради. Профилактика ва даво чораларининг ўз вақтида ўтказилиши эса нафас бузилишларининг оғирлигини ва асоратларнинг сонини пасайтиради.

Юрак-қон томири тизимининг дисфункционал ҳолати. Уни аниқлаш мақсадида болаларнинг 2 гуруҳида текширув олиб борилди: уларни биринчи гуруҳини ДФХ бўлган 34 бола ва иккинчисини патологик ҳолат аниқланган 12 бола ташкил этади. Юрак-қон томир тизими ўзгаришларида кузатиладиган у ёки бу клиник белгилар 1-гуруҳдаги барча болаларда қайд этилди. Булар периорал ва акроцианоз билан тери қопламанинг рангпарлиги (78%), юрак қисқариш сонининг 80–110 марта/дақ билан брадиаритмия кўринишидаги

юрак ритмининг синусли бузилиши (49%) ёки ЮҚС нинг 160–180 марта/дақ тахиаритмия (11%), юрак тонларининг бўғиқлашиши (11%) каби белгилар эди. Барча беморларда тўш соҳасининг чап томонида дағал бўлмаган систолик шовқин эшитилди.

Ҳаётининг 2-ҳафтасида ритмнинг синусли бузилиши 60-92% болаларда рўйхатга олинди - кўпинча — синусли брадиаритмия (58%), камроқ — тахиаритмия (34%) кузатилди. ST–T қоринча комплексининг якуний қисмидаги ўзгаришлар барча ЭКГ текшируви ўтказилган болаларда аниқланди. ST сегментининг юқорига кўтарилиши (чап кўкрак соҳасидан) 71% болаларда, T тишчасининг ўзгариши 63-97% да, бунда T тишчаси 58% болаларда пасайганлиги учради. ЭКГ даги бошқа ўзгаришлар орасида 80% болаларда ўнг қоринчанинг ортиқча зўриқиши аниқланган. Кўп ҳолларда (34%) болаларда атриовентрикуляр ўтказувчанликнинг, кам ҳолларда (20%) QT интервалининг бироз қисқариши ёки узайиши рўйхатга олинган.

Бир ойга тўлган 1-гуруҳ болаларнинг юрак-қон томир тизими ҳолатида ижобий динамика кузатилган. Уларнинг кўпчилигида – микроциркулятор бузилишлар камайган, юрак ритми стабиллашган, барча пациентларда юрак тонларининг товуши қониқарли бўлган. Бу гуруҳдаги болаларнинг ярмидан кўпида (57%) ЭКГ – параметрлари яхшиланган ёки меъёрлашган.

Ушбу гуруҳ болаларда кардиоспецик изоферментлар фаоллигини ўрганиш унинг меъёридан анча юқори бўлганлигини тасдиқлади (3-жадвал).

3- жадвал

Юрак-қон томири тизимининг дисфункционал ҳолати аниқланган болаларда кардиоспецифик изоферментларнинг кўрсаткичи, (моль/л).

| Кўрсаткич | Ёши, кун | Соғлом болалар, n =15 | Дисфункционал ҳолат, n=22 | Патологик ҳолат, n=12 |
|-----------|----------|-----------------------|---------------------------|-----------------------|
| КФК | 3-5 | 2,26±0,16 | 3,31±0,15*** | 4,37±0,21***^^^ |
| | 14-21 | 0,39±0,05 | 2,12±0,11*** | 3,2±0,26***^^^ |
| | 30-40 | | 1,19±0,14 | 2,11±0,61** |
| ЛДГ | 3-5 | 11,9±0,74 | 12,9±0,6 | 14,12±0,64* |
| | 14-21 | 4,85±0,57 | 9,78±0,78*** | 12,82±1,05***^ |
| | 30-40 | | 7,91±0,84 | 10,31±0,24***^^ |

Изоҳ: *,**,***- соғлом болаларнинг кўрсаткичидан ишончли фарқи ва ^,^^, ^^ - асосий гуруҳдан P<0,05, P<0,01 и P<0,001, мос равишда.

Энг яқин катамнезда олиб борилган текширувлар дизадаптация синдроми бўлган болаларда КФК ва ЛДГ даражаси иккала гуруҳдаги болаларда ҳаётининг 40-кунигача юқори бўлганлигини кўрсатган.

Шундай қилиб, юрак дизадаптациясининг яширин клиник шакллари аниқланганда туғруқхонадан уйга жавоб беришда ва 40 кунлигида ЭКГ текширувини ўтказиш лозим.

Сариқлик синдроми. Клиник-диагностик белгиларнинг дифференциацияланган тахлили шуни кўрсатдики, транзитор ҳолатда бўлган барча болалар юз ва кўкрак қисми енгил сариқликка эга бўлганлар ва ҳаётининг 7-10 кунда йўқолган. Дисфункционал ҳолат аниқланган чақалоқларда сариқликнинг анча кеч – ҳаётининг 25-30 кунига келиб йўқолиши аниқланган; 12% болаларда иктериклик даражаси пасайган, қолганларда (87,8%) эса сариқлик 4-5 ҳафтадан сўнг йўқолган. Гипербилирубинемиянинг 171-250 мкмоль/л даражаси мавжуд бўлган чақалоқлар сони транзитор ва патологик ҳолатларга нисбатан 3,3 ва 1,1 баравар кўп бўлган (4-жадвал).

4-жадвал.

Гипербилирубинемия даражасига қараб сариқлик синдроми кузатилган чақалоқларни ажратиш

| Гипербилирубинемия, мкмоль/л | Транзитор ҳолат (n=20) | | Дисфункционал ҳолат (n=76) | | Патологик ҳолат (n=18) | |
|---------------------------------|---------------------------|------|-------------------------------|---------|---------------------------|---------|
| | мутлақ | % | мутлақ | % | мутлақ | % |
| ≤ 170 | 14 | 70,0 | 11 | 14,5*** | 2 | 11,1*** |
| 171- 250 | 4 | 20,0 | 56 | 73,7*** | 13 | 72,2*** |
| ≥ 255 | 2 | 10,0 | 9 | 11,8 | 3 | 16,7 |

Изоҳ: * - чегара ҳолати маълумотларига нисбатан фарқ сезиларли (***) - P<0,001

Шундай қилиб, дисфункционал жигар ҳолатининг белгилари сариқлик синдромининг эрта кўриниши (24-48 соат ичида), кейинчалик (3-4 кундан кейин) сариқликнинг ошиши ва узоқ кечиши (3 ҳафтадан ортиқ), қонда умумий билирубин кўрсаткичларининг (200 ммол/л дан ортиқ), жумладан унинг бевосита фракциясининг нисбий ошиши (15% дан ортиқ) билан характерланди. Қайд этилган ўзгаришларга қарамасдан, болаларнинг умумий аҳволи қониқарли эди.

Жигар фаолияти бузилган чақалоқларда асосий биокимёвий кўрсаткичлар бўйича турли муаллифларнинг маълумотлари таққосланганда (5-жадвал) бизнинг маълумотларимиз билан мослигини кўрсатди.

ДФХ бўлган болаларда жигарнинг ултратовушли текшируви ўтказилганда билиар тизимда қуйидаги ўзгаришлар кузатилди: ўт қопи деворининг қалинлашиши ва таркибининг ҳар хиллиги (бу ўтнинг ёпишқоқ оқувчанлиги хоссасининг ўзгарганлиги билан боғлиқ бўлиши мумкин) унинг ёпишқоқлигининг ошиши, сладж ва ўт қопидаги реактив ўзгаришлар.

Физиологик сариқликнинг узоқроқ кечишида жигарга таъсир кўрсатувчи турли сабаблар гепатобилиар тизимнинг меъёрида ишлашига тўсқинлик қилган. Бундай ҳолат ўт кислотаси синтези, конъюгацияси, энтерогепатик

циркуляция ва экскрециясини бузилишига олиб келган. Бундай ўзгаришлар ўтнинг ёпишқоқлик ва оқувчанлиги хоссасини ҳамда унинг ўт қолида реактив ўзгаришларини чақирган.

Шундай қилиб, физиологик сариқликнинг узоқроқ кечиши кузатилган чақалоқларда жигарнинг дисфункционал ҳолати фақатгина унинг экскретор функциясининг бузилиши билан намоён бўлади ва жараённинг компенсация босқичи ҳисобланади.

5 - жадвал

Чақалоқлардаги сариқлик синдромида асосий биокимёвий кўрсаткичлар (турли муаллифларнинг маълумотларига кўра)

| Муаллифлар | Умумий билирубин (мкмоль/л) | Боғланмаган билирубин (мкмоль/л) | Боғланган билирубин (мкмоль/л) | Ишқорлифосфат аза (МЕ/л) | АлАТ (Е/л) |
|--------------------------|--|----------------------------------|--------------------------------|--------------------------|------------|
| Ш.Шерлок, Дж.Дули (1999) | 5-17 мкмоль/л (0,3-1,0 мг%) 15% дан кам | - | - | 35-130 | 5-35 |
| А. В. Дегтярева (2008) | 208 | - | - | 201 | 60 |
| И. Н. Гориков (2012) | 301 | - | - | 188 | 66 |
| А.А. Григоренко (2015) | 280 | - | - | 141 | 59 |
| Ўз маълумотлари миз | 289,3±3,2 | 244,2±2,1 | 45,1±0,47 | 189,1±2,8 | 68,3±1,1 |

Ошқозон ичак тизимининг дисфункционал ҳолати. Неонатал даврда ошқозон-ичак тизимининг функционал бузилишлари чақалоқлар туғилгандан сўнг 24-36 соат давомида гастроинтестинал синдром (ГИС) белгилари - қусиш – 88 %, қусукни кислотали бўлиши – 79 %, ичак санчиқлари – 60,7 %, нажасда макроскопик ўзгаришлар – 91 %, ич қотиши – 39,3 % кўринишида намоён бўлган.

Туғилганда (аспират ва меконий) ҳамда ҳаётининг 3 ва 10-кунларида ичакнинг бактериялар билан эгалланганлигини ўргандик. Ҳаётнинг 3-кунига келиб лактобактериялар чақалоқларнинг 81,3 % аниқланиб, уларнинг даражаси 10^6 - 10^{10} КОЕ/г ни ташкил қилган; болаларнинг 18,7 %

лактобактериялар учрамаган. Айни вақтда 10^6 КОЕ/г гача бўлган бифидобактериялар фақат 12 % болалардагина аниқланган. Чақалоқларнинг 56,3 % нормал *E.coli* (10^5 - 10^{10} КОЕ/г), 50 % – энтеробактериялар - *proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, лактозонегатив ва заиф ферментловчи *E.coli* униб чиққан.

10-кунга келиб лактобактериялар барча чақалоқларда (10^5 - 10^{10} КОЕ/г), бифидобактериялар эса, худди аввалдагидек, фақат 12 % аниқланган. Нормал *E.coli* текширилганларнинг 62.5 % юқори титрларда - 10^6 - 10^{10} КОЕ/г да, энтеробактериялар (*Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*) чақалоқларнинг 18 % учраган.

Шундай қилиб, чақалоқлар ҳаётининг 10 кунидан кейин ичак микробиоценози болаларнинг фақат 50 % шаклланган. Ошқозон ичак тизимининг дизадаптацияси синдромига учраган чақалоқларнинг ярмидан зиёдроғида унинг нормал микрофлорасининг тикланиш жараёни издан чиққан.

Буйракларнинг дисфункционал ҳолати. Олигурия (бир неча кундузда 15мл/кг дан кам) ва шиш синдромининг мавжудлиги буйраклар фаолияти бузилиши борлигига шубҳа уйғотади. Белгиларнинг узоқ вақт давомида сақланиб туришини таҳлил қилиш бизга буйраклар функцияси бузилишини дифференциация қилишга ёрдам берди.

7 кунлик (ва ундан катта) чақалоқларда ўтиб кетувчи ҳолатларнинг белгилари сақланиб турганда буйраклар фаолияти бузилиши мавжуд деб қараш ва нефропатия характерини аниқлаш мақсадида текширувдан ўтказиш лозим.

Буйраклар дисфункционал ҳолатининг клиник кўриниши чақалоқлар ҳаётининг дастлабки уч кунда шиш синдроми билан характерланиб, биринчи ҳафтасида максимал даражада намоён бўлган ва биринчи-иккинчи ҳафталарнинг охиригача сақланиб турган ҳамда ҳаётининг иккинчи-учинчи ҳафталарининг охиригача давом этиб диурезнинг пасайиши билан характерланган.

Ферментурияни текшириш асосан буйрак касалликларини ташхислаш учун муҳим. Чунки нефротелий ҳужайралари унинг асосий манбаси бўлиб ҳисобланади (6-жадвал).

Барча болаларда ҳаётининг 5-7 кунда пешобда ишқорий фосфатаза (ИФ)нинг юқори даражаси аниқланган. Транзитор ҳолатда бу кўрсаткичлар ҳаётининг иккинчи ҳафтасининг охирига келиб пасайган ва биринчи ойининг охирига меъёрлашган. Буйракларнинг дисфункционал ва патологик ҳолатларида эрта неонатал даврнинг охирига келиб пешобда ИФ нинг фаоллиги тегишли равишда 5,1 ва 6,2 баробарга кўп бўлган.

Ҳаётининг 5-7 кунда чақалоқларда холинэстеразининг фаоллиги соғлом кўрсаткичлардан 3,6 ва 5,7 баробарга юқори бўлиб, неонатал даврнинг охирига келиб мос равишда 2 ва 8,5 марта ортиқ бўлган.

Чақалоқларда буйракларнинг ДФХ да гиперферментуриянинг узоқ вақт сақланиши аъзонинг морфофункционал, асосан унинг тубуляр етилмаганлиги билан боғлиқ бўлиши мумкин.

6-жадвал

Буйрак фаолияти бузилиши кузатилган чақалоқларда пешобдаги ферментларнинг фаоллиги

| Креатинин кўрсаткичи, бирл/мг | Ёши | Транзитор ҳолат (n=20) | Дисфункционал ҳолат (n=26) | Патологик ҳолат (n=8) |
|-------------------------------|---------|------------------------|----------------------------|-----------------------|
| Ишқорий фосфатаза | 5-7 кун | 115,2±2,4 | 142,3±1,3*** | 178,2±1,9*** |
| | 2 ҳафта | 89,1±2,8 | 163,7±2,1*** | 202,4±1,3*** |
| | 1 ой | 37,3±2,7 | 189,5±1,1*** | 228,2±1,9*** |
| Холинэстераза | 5-7 кун | 7,6±0,3* | 8,8±0,4* | 14,9±0,5* |
| | 2 ҳафта | 6,9±0,4* | 10,9±0,22* | 19,7±0,41* |
| | 1 ой | 5,6±0,4* | 11,8±0,2** | 47,8±4,2** |

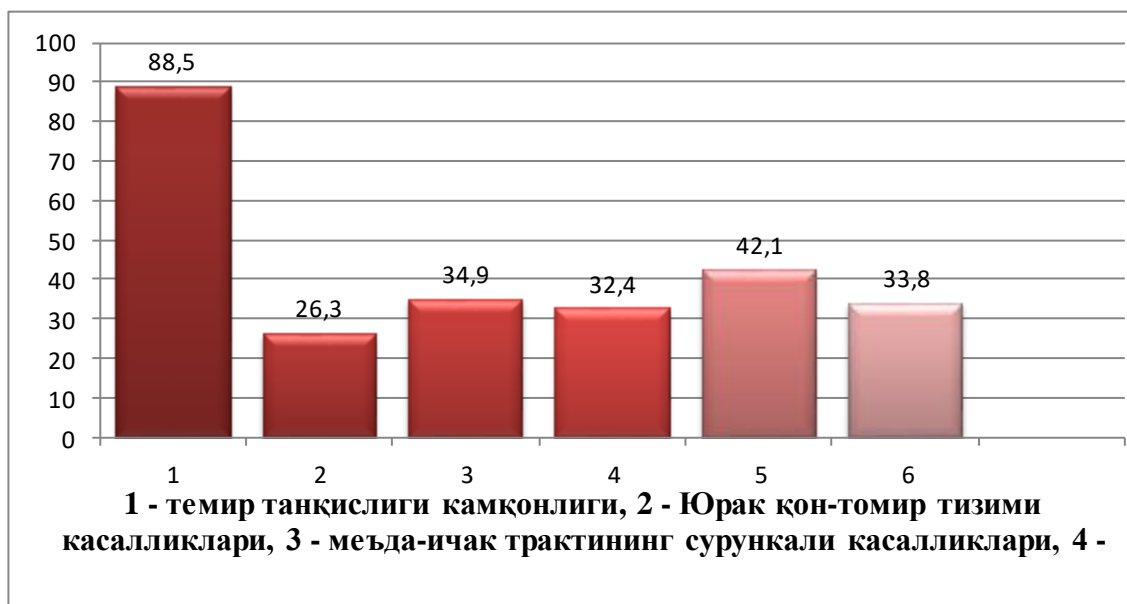
Изоҳ: * - транзитор ҳолатнинг кўрсаткичига кўра ишончлилик тафовути (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001)

Шундай қилиб, ҳаётининг дастлабки кунда пешобда ферментлар фаоллигини аниқлаш, касалликнинг прогнози ҳали номаълум бўлганда, буйраклар дисфункционал ҳолатининг кечишини башорат қилиш ва ташхислаш имконини беради.

Чақалоқларда эрта неонатал даврда дисфункционал ҳолатнинг интеграл баҳолаш функционал бузилишларнинг ривожланишида алоҳида ёки биргаликда прогностик ёки клиник мезонлар бўлиб хизмат қилувчи патология ривожланишининг турли хавф омиллари мавжудлигини кўрсатди.

Касаллик хавф омилларини аниқлаш (чегаравий ҳолатлар босқичидан бошлаб, реабилитациясигача бўлган даврда патологик ҳолатларни эрта ташхислаш) бошқа тактик ва терапевтик ёндошишларни талаб қилади.

«Янги туғилган чақалоқ дисфункционал ҳолатининг патогенетик бўғини ва антенатал диагностика» номли **тўртинчи боб** чақалоқлар дисфункционал ҳолатининг патогенетик звеноларини ўрганиш натижаларига ва уни антенатал ташхислашга бағишланган. Ҳомиладорларда экстрагенитал касалликларнинг бўлиши ҳомила ва чақалоқда турли патологик ҳолатлар ривожланишининг хавф омили бўлиб ҳисобланади. Шунинг учун 278 аёлда ретроспектив акушерлик ва гинекологик анамнези ўрганилган. Бунда ҳомиладорликнинг қандай якун топиши ва кўп учрайдиган соматик касалликларга алоҳида эътибор қаратилган (2-расм).



2-расм. Йўлдош экстрагенитал касалликларнинг сони, (%).

ДФХ бўлган болалар анамнези шуни кўрсатдики, ўрта ва оғир даражадаги темир танқислиги камқонлиги бошқа касалликларга нисбатан уларда 2-3 баробар кўп учраган.

Ушбу ҳомиладорликда сурункали тубулоинтерстициал нефритнинг зўрайиши аёлларнинг деярли ярмида ташхисланган.

Меъда-ичак тизимининг сурункали касалликлари орасида гастрит (12,2%) ва холецистит (15,1%) энг кўп учраган. Оналарнинг учдан бирида метаболлик синдром - асосан қандли диабет (10,4%) ва семизлик (13,7%) аниқланган.

Юқори нафас йўллариининг яллиғланишли касалликлари ва юрак-қон томири патологияси тегишли равишда, ҳар учинчи ва тўртинчи беморда ташхисланган.

Касалликлар сонининг кўп бўлиши шубҳасиз, акушерлик патологиясига таъсир кўрсатади (7-жадвал). 34 ҳафталикгача бўлган муддатда текширувдан ўтказилганларнинг ярмида оғир преэклампсия кузатилган. Деярли худди шундай кўрсаткичлар кўп сувлилик ҳолатида ҳам (гестациянинг 26-28 ҳафтасидан сўнг) қайд этилган.

Ҳомиладорларнинг беш қисмида туғруқнинг кечиши қоғоноқ сувининг вақтидан олдин кетиши билан асоратланган, туғаётган аёлларга инфекциянинг тарқалишини олдини олиш мақсадида антибиотиклар юборилган бўлса ҳам, 37 ҳафтадан кейинги муддатда аёлларнинг уч қисмида сувсизлик даври 18 соатдан ортиқ давом этган. 24,1% аёлларда туғруқ тез суратда жадал кечган (туғруқнинг давомийлиги 6 соатдан камни ташкил қилган, ўртача $4,5 \pm 0,7$ соат).

Шундай қилиб, оналарнинг соматик анамнези чақалоқлар дисфункционал ҳолатининг патогенезида экстрагенитал патология хавф омилларининг ролини ўрганиш, ҳамда функционал бузилишни башоратлаш ва эрта клиника ташхислаш учун асос бўлиб хизмат қилди.

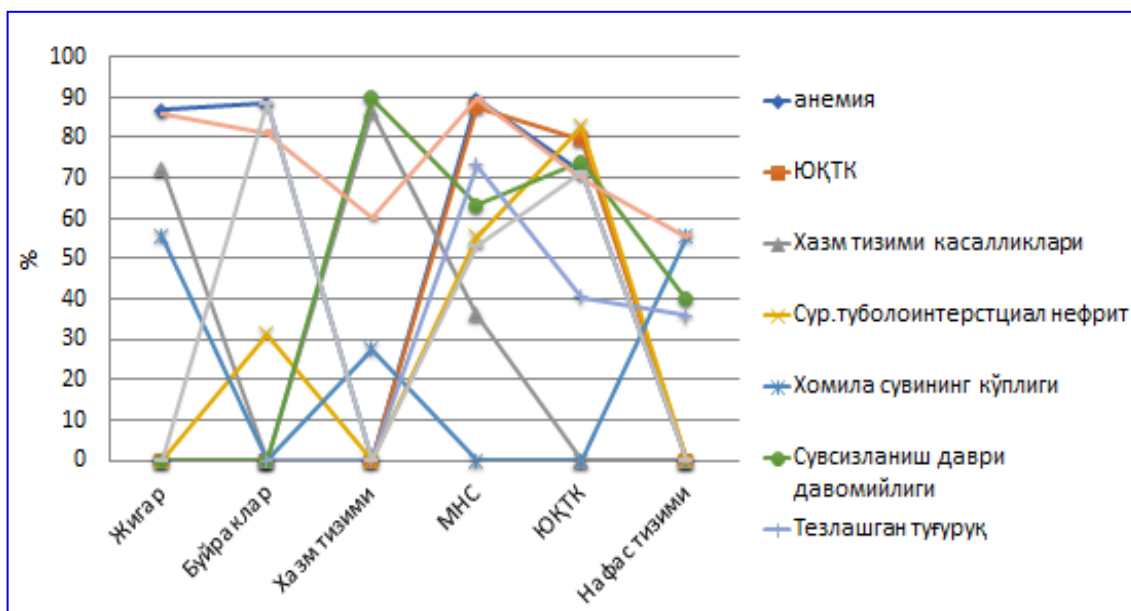
Текширувдан ўтказилган болаларнинг акушерлик анамнези (%).

| Кўрсаткич | Бор | Йўқ |
|--|------------|------------|
| Презекламписия | 227 (81,7) | 51 (18,3) |
| Ҳомиланинг чаноқ билан олдин келиши | 9 (3,2) | 269 (96,8) |
| Ўқиға ўралиши | 47 (16,9) | 231 (83,1) |
| Нормал жойлашган йўлдошнинг барвақт кўчиши | 42 (15,1) | 236 (84,9) |
| Кўпсувлилик | 76 (27,3) | 202 (72,7) |
| Қоғоноқ сувининг барвақт кетиши | 57 (20,5) | 221 (79,5) |
| Узоқ вақт сувсизлик даври | 88 (31,7) | 190 (68,3) |
| Туғруқ фаолиятининг сустлиги | 47 (16,9) | 231 (83,1) |
| Жадал туғруқ | 67 (24,1) | 211 (75,9) |
| Кесар кесиш амалиёти | 45 (16,2) | 233 (83,8) |

Ретроспектив таҳлил (вазоят-назорат) ёрдамида ҳомиладорликнинг асорати (ёки ҳомиладорликнинг асоратли кечишига олиб келувчи касалликлар) ва чақалоқларда дисфункционал ҳолатнинг ривожланиши орасидаги боғлиқлик аниқланди. Имкониятлар ва юзага келиш хавфлари ҳамда чақалоқларда функционал бузилишларнинг ривожланиши ҳисоблаб чиқилди.

Ретроспектив тарзда текширувдан ўтказилган болаларнинг оналарида биз энг кўп учрайдиган соматик касалликлар ва акушерлик патологияларни танлаб олдик. Булар темир танқислик камқонлиги, юрак қон-томир касалликлари, меъда-ичак тизимининг сурункали касалликлари, сурункали тубулоинтерстициал нефрит, метаболик синдром, кўпсувлилик, узоқ вақт давом этган сувсизлик даври, жадал туғруқлар, оғир презекламписиялар ҳисобланади. Чақалоқларда дисфункциянинг клиник кўриниши носпецифик ва специфик белгилар мажмуаси ва организмнинг турли аъзолари ва тизимларини шикастлаш синдромлари билан характерланган.

Она соғлиғидаги ўзгаришларни чақалоқнинг дисфункционал ҳолати билан кетма-кет солиштириб аниқ қонунийликни аниқладик. Масалан, кўп сувлилик бўлган ҳомиладорлардан 42 (55,3%) ҳолатда жигар функциясининг ва нафас йўллариининг бузилиши бўлган чақалоқлар туғилган. Яъни кўп сувлиликда бундай ўзгаришлар бўлган боланинг туғилиш эҳтимоли бошқаларга қараганда 3,3 марта, кейинги хавфи эса 2 марта юқори бўлган (3-расм).



3-расм. Чақалоқлардаги функционал бузилишларнинг ҳомиладорлик жараёнидаги она касалликлари ва асоратларига боғлиқлиги, (%).

Шундай қилиб, янги туғилган чақалоқларда дисфункционал ҳолатларнинг ривожланиши тасодифий бўлмай улар бевосита ҳомиладор аёллар соғлиғининг ҳолатига боғлиқ ва ташқи салбий перинатал омиллар мажмуасининг таъсири оқибатида кузатилади. Улар эрта неонатал даврда чақалоқларда адаптация жараёнининг бузилишига ва патологик ҳолатларнинг ривожланишига олиб келади.

Эндотелиал тизим ҳолати. Экстрагенитал касаллиги мавжуд оналардан ўз муддатида туғилган 85 нафар чақалоқлар ўрганилди. Улар Ю.И.Барашнев тавсияси бўйича гуруҳларга ажратилди. 1-гуруҳ перинатал хавф кам (ПХ) бўлган 25 чақалоқдан, 2-гуруҳ юқори ПХли 20та ва 3-гуруҳ 18та жуда баланд ПХ чақалоқлардан иборат эди. Назорат гуруҳини (НГ) ҳомиладорлик ва туғилишнинг физиологик кечиши меъёрида бўлган оналардан туғилган, норма ривожланаётган 20 нафар янги туғилган чақалоқлар ташкил қилди.

Тадқиқотлар янги туғилган чақалоқларнинг киндик қонида азот оксидининг барқарор метаболитлари даражасини сезиларли ошганлиги кўрсатди (8- жадвал). Азот оксидининг барқарор метаболитлари ошиши перинатал хавф омилларининг қанчалик яққоллигига боғлиқ бўлиб, 1, 2 ва 3 гуруҳларда назорат гуруҳи қийматларидан 1,09; 1,4 ва 1,8 марта ошиб кетди. Шунингдек, ПХ бўлган чақалоқларда eNOS фаоллиги сусайгани аниқланди.

Унинг энг катта ингибирланиши 3-даражали ПХ билан янги туғилган чақалоқларда 1,4 мартага кузатилди. Адабиётларга кўра, eNOS юрак-қон томир тизимида ҳимоя вазифасини бажаради. ПХ билан туғилган чақалоқларнинг киндик қонида eNOS фаоллиги сусайишининг кузатилиши энсефалопатиялар ривожланишида оғирлаштирувчи омил бўлиши мумкин, тадқиқотларимизда ҳам унинг яққол кузатилиши eNOS фаолиятининг пасайиш даражасига мос келган.

**Янги туғилган чақалоқларнинг киндик қонида азот оксиди
метаболитлари кўрсаткичлари**

| Гуруҳ | NO, мкмоль/л | eNOS, мкмоль/л/мин | iNOS, мкмоль/л/мин | ONOO ⁻ , мкмоль/л/мин |
|-------------|--------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------------------|
| НГ, n=20 | 8,3±0,36 | 12,5±0,82 | 0,48±0,07 | 0,12±0,01 |
| 1 гр, n=25 | 9,1±0,30 | 11,3±0,52 | 0,57±0,03 | 0,15±0,01* |
| 2 гр., n=20 | 11,4±0,48*** | 10,1±0,48* | 0,73±0,03** | 0,18±0,01*** |
| 3 гр., n=18 | 14,9±0,74*** | 8,8±0,40*** | 0,86±0,04*** | 0,23±0,02*** |

Изоҳ: * - назорат гуруҳи маълумотларига нисбатан фарқлар сезиларли (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001)

iNOSнинг юқори даражалари турли патологияларда хусусан, бактериал инфекцияларда, яллиғланиш жараёнларида макрофагларнинг гиперактивацияси бошқа ҳолатлар NO гиперпродукцияси натижасида қон босими сезиларли даражада пасайиши мумкин, бу эса полиорганлар дисфункциясига олиб келади. Кўрсаткичларнинг таҳлили 1-, 2-ва 3-гуруҳ чақалоқлари мос равишда 1,2; 1,5 ва 1,8 мартага унинг фаоллиги ошганлигини кўрсатди.

Шундай қилиб, хавф омили билан туғилган чақалоқларда ДФХ ҳосил бўлишида томир эндотелияси дисфункциясининг ривожланиши, унинг барьер фаолиятининг бузилиши, хусусан, ўтказувчанлиги ва хужайралараро интеграциясидаги ўзгаришлар катта аҳамиятга эга.

Чақалоқлар интерферон тизимининг текшириш натижалари. Соғлом чақалоқлар қон зардобиди α -ИФН ва γ -ИФН миқдорини аниқлаш уларнинг кўрсаткичлари анчагина тарқоқ эканлигини кўрсатди (9- жадвал).

Ҳомиладорлик ва туғруқ даври ижобий кечган соғлом аёллардан туғилган, ҳамда эрта неонатал даври ижобий кечган чақалоқларда альфа ва гамма интерферонларнинг ажралиши етарли даражада назорат қилинмаслиги аниқланди. Эрта ёшда ИФН нинг функцияси кўп даражада антиинфекцион ҳимояга нисбатан ривожланишни бошқаришига қаратилган [Ершов Ф.И., 2000]. Шу сабабли чақалоқлар 3 гуруҳга бўлинди: 1 -гуруҳ (n=35) интерферон ҳолати нол бўлган, 2 гуруҳ (n=37) – шартли соғлом, 3 гуруҳ (n=38) - интерферон ҳолати юқори бўлган. Чақалоқда интерферон тизимининг ҳолати унинг иммун етуклигини аниқлагани учун уларда унинг миқдорини ўзгариш динамикаси ўрганилди.

Дастлабки «интерферон даражаси нол» бўлган 1-гуруҳдаги чақалоқларда ҳаётининг 3-ойида α-ИФН ва γ -ИФН ларнинг миқдори тегишли равишда 10,3 ва 35 баробарга ошган. 2-гуруҳда бундай ошиш 3,2-1,2 баробарни ташкил қилган. Дастлабки интерферон даражаси юқори бўлган 3-гуруҳда уларнинг ишлаб чиқарилиши кескин пасайган. 1- ва 2- гуруҳларда интерферон ҳолатининг кўрсаткичлари деярли бир хилда бўлган, 3-гуруҳда

α -ИФН даражаси 1- ва 2- гуруҳ кўрсаткичларидан 6,6 ва 5,7 баробарга ошган, γ –ИФН даражаси эса 220,6 ва 228 марта паст бўлган. Чақалоқларда интерферон ҳолатини ўзгаришини биз ҳомиладорлик ва туғруқ, шунингдек эрта неонатал даврдаги экстремал таъсирларга бўлган жавоб реакцияси деб ҳисоблаймиз. Олинган катамнестик маълумотларга кўра, «нол интерферон» ва «шартли соғлом чақалоқлар» гуруҳи бўлганларда ривожланиши “қулай кечувчи», 3- гуруҳ, яъни “юқори интерферон» гуруҳини эса ривожланиши «ноқулай кечувчи» сифатида башорат қилиш мумкин.

9- жадвал

Соғлом болалар қон зардобдаги интерферонлар ўзгаришининг динамикаси ($M \pm m$), пг/мл

| Гуруҳ | Ҳаётининг 3- куни | | Ҳаётининг 3 оyi | |
|-------|-------------------|-------------------|-----------------|-----------------|
| | α -ИФН | γ -ИФН | α -ИФН | γ -ИФН |
| 1 | 0,7 \pm 0,03 | 0 | 7,2 \pm 0,10 | 35,3 \pm 0,13 |
| 2 | 2,6 \pm 0,12 | 31,6 \pm 0,13 | 8,3 \pm 0,12 | 36,5 \pm 0,17 |
| 3 | 90,05 \pm 3,2 | 1239,6 \pm 53,8 | 47,5 \pm 0,15 | 0,16 \pm 0,03 |

Изоҳ: ҳаётининг 3-кунидаги барча кўрсаткичларнинг гуруҳлар орасидаги аниқ тафовути $P < 0,001$.

Зардобдаги ИФН- γ даражаси инфекцияланганликнинг ташхисий мезони эканлигини ҳисобга олсак, унинг таркибининг кескин пасайиши инфекция ва яллиғланиш жараёнларининг ривожланишга мойиллигини билдиради. Бу тахминни аниқлаш мақсадида биз уни бу гуруҳдаги болаларнинг касалланиш салмоғини тадқиқот даврида ўрганиб чиқдик.

Тадқиқотлар 3-гуруҳ болаларида ўткир респиратор инфекция (ЎРИ) ва қуйи нафас йўллари инфекциялари ривожланишига мойиллигини кўрсатди.

Шундай қилиб, чақалоқлик даврида ЎРИ касалланиш 3,5% ни ташкил этган бўлса, келажакда ИФН- γ даражаси пасайгани учун бу уларнинг сони 18 мартага ошган ва текширилаётган болаларнинг 63% ида кузатилган. Пневмония 37,1 ва 96,3% болаларда ривожланган бўлиб, ИФН- γ ишлаб чиқарилиши камайган сари бу касалликнинг учраши неонатал даврга нисбатан 2,6 мартага ортган. Ҳаётининг 1-3 ойларида ўткир респиратор инфекцияларни 63% болалар ўтказган бўлса, унинг иккинчи ярмида болаларда қайталанувчи ЎРИ сони 73% га кўпайди. Шунинг учун янги туғилган чақалоқларда ИФН- γ нинг юқори даражаси ва унинг келажакда кескин пасайиши нафас олиш тизими инфекцияларининг ривожланишига омил бўлади деб айтиш мумкин. Бу эса тез-тез касал бўлувчи болаларнинг хавф гуруҳини аниқлаш ва улар орасида касалланишни камайтириш бўйича профилактик тадбирларни амалга ошириш имконини беради.

Шундай қилиб, чақалоқларда вирусга қарши ва яллиғланишга қарши интерферонлар мувозанатини ўрганиш касалликнинг клиник

манифестациясини аниқлашга имкон беради. Интерферон ҳолатининг дисфункцияси (алфа- ва гамма интерферонлар чиқишининг етарли бўлмаган даражада назорат қилиниши) ҳомиладорлик ва туғруқ вақтидаги, шунингдек эрта неонатал даврдаги экстремал таъсирларга бўлган жавоб реакцияси бўлиб ҳисобланади.

Чақалоқлардаги ДФХ кечишини интеграл баҳолаш шуни кўрсатдики, патологиянинг ривожланиши учун турли хавф омиллари мавжуд, бу алоҳида ёки биргаликда функционал бузилишларнинг ривожланиши учун прогностик ва клиник мезон бўлиб хизмат қилади.

«Дисфункционал ҳолат ўтказган чақалоқларнинг катамнестик маълумотларини истиқболли таҳлил қилиш» номли **бешинчи бобда** чақалоқ дисфункционал ҳолатининг комплекс катамнестик таҳлили келтирилган. Исталган кейинги даврга нисбатан эрта неонатал даври (қисқа вақт) янги туғилган чақалоқнинг тақдири учун катта аҳамиятга эга бўлганлиги сабабли бизга дисфункционал ҳолат бўлган болаларни проспектив кузатувини олиб бориш заруриятини туғдирди.

Чақалоқлардаги ДФХнинг таъсирини ҳисобга олиб, гўдак организмнинг физиологик ва функционал ҳолатини катамнезда тўлиқроқ баҳолаш учун ўрганиш қизиқиш уйғотади. Биз 3 ёшгача бўлган болаларнинг истиқболли гуруҳини катамнестик маълумотларини чуқур таҳлил қилдик. Энг кўп учрайдиган соматик касалликлар - нафас тизими касалликлари, вегетовисцерал дистония, пиелонефрит, ич қотиши ва ич кетиши (10 жадвал), кабилар ўрганилди.

Шундай қилиб, марказий нерв тизимининг дисфункционал ҳолатини ўтказган болаларнинг 43% ида вегето-висцерал дистония аниқланган. Ю.И.Барашнев, ҳаммуаллифлар (2012) маълумотларига кўра, гипоксиянинг енгил даражасини ўтказган 47% чақалоқларда вегето-висцерал дистонияси ташхисланган. Бу бизнинг тадқиқотларимизни ишончлилигини кўрсатади.

Юрак қон томир тизими дисфункциясида 100% вегето-висцерал дистонияси ва 68% респиратор касалликларнинг тез учраши кузатилди. Ушбу натижаларнинг ишончлилиги Н.П. Котлукова, ҳаммуаллифлар (2010) маълумотлари билан тасдиқланган. Улар миокардиал дисфункцияни ўтказган чақалоқларда озукланишнинг бузилиши (гипотрофия) ва кардит ҳамроҳ бўлган респиратор касалликларнинг тез учрашини аниқлаганлар.

Респиратор тизим ДФХдан сўнг 14%болада респиратор касалликларнинг тез учраши Г. Хеланд, ҳаммуаллифларнинг (2016) туғилгандан сўнг биринчи кунларда ўпка функционал қобилятининг пасайиши ҳаётининг дастлабки 10 йилида астма ва нафас йўллариининг обструктив шикастланиши ривожланишининг хавф омили бўлиб ҳисобланади, деган хулосаларига мос келади.

Катамнезда дисфункционал ҳолатларнинг клиник прогнози

| Дисфункционал ҳолат | Функция бузилишининг давомийлиги | Катамнез (ҳолатлар сони,%) |
|-----------------------------|---|--|
| Марказий нерв тизими, n=165 | 30-40 кунликкача | Вегето-томир дистонияси - 43 |
| Юрак қон-томир тизими, n=29 | 3 ойликкача, (оқариш, цианоз чўккида систолик шовкин) | Вегето-томир дистонияси - 100 Респиратор касалликни тез учраши 68 |
| Респиратор тизим n=25 | 24 соат | Респиратор касалликни тез учраши - 14 |
| Ҳазм қилиш тизими, n=172 | 3 ойликкача | Вегето-томир дистонияси - 76, ич кетиш - 79 тубулоинтерстициал нефрит - 69 |
| Сариқлик синдроми, n=87 | 3 ойликкача | Вегето-томир дистонияси - 68 Қабзият - 79 |
| Буйрақлар, n=26 | 3 ойликкача | Сийдик пуфагининг нейроген дисфункцияси - 89 |

Сариқлик синдромида вегето-висцерал дистонияси ва қабзият 78 ва 81% болаларда қайд этилган. Ҳазм тизими ДФХда 76% да вегето-висцерал дистонияси ва 81%да ич кетиши, ундан ташқари 69%да тубулоинтерстициал нефрит аниқланди. Олинган маълумотлар В.В. Длин ва ҳаммуаллифи фикрига мос келади (2016), яъни чақалоқлар ва бир ёшгача бўлган болаларда тубулоинтерстициал нефрит ривожланишига 75-85% ичак таёқчаси, 33% Proteus, 12%гача St. aureus. кўзғатувчиси сабаб бўлган. Муаллифлар ўз ишларида келтиришларича 10 йил давомида тубулоинтерстициал нефритда 85% ичак таёқчаси ва 30%гача St. aureus улуши кузатилган. Шу каби маълумотларни Ф.И. Ершов, ҳаммуаллифлари (2011) ҳам келтирган. Ичак таёқчасининг энг кам концентрацияси ҳам марказий нерв тизими беқарор бузилишларини ривожланишига сабаб бўлган. Бу эса тадқиқотимиз натижаларини тасдиқлайди.

Буйрақлардаги ДФХ 89%да сийдик пуфагининг нейроген дисфункцияси учраган, О.Л.Чугунова (2010) тадқиқотлари ҳам шуни тасдиқлайди. Гипоксик нефропатия ўтказган чақалоқлар динамик кузатилганда (тахминан 50%) сийдик пуфагининг нейроген дисфункцияси, камроқ метаболик нефропатия ва пелонефрит аниқланган.

Шундай қилиб, она касалликлари ёки асоратланган ҳомиладорлик ва чақалоқларнинг дизадаптацияси орасидаги боғлиқлик, кейинчалик

дисфункционал ҳолатнинг юзага келишининг олдини олиш учун, индивидуал ёндошувни талаб қилади. Текширув натижаларига кўра ҳар бир аъзо ва тизим бўйича чақалоқлар дисфункционал ҳолатини ташхислаш алгоритминини ишлаб чиқдик, уларнинг мезонлари функционал бузилишлар ривожланиши юқори хавф гуруҳидаги чақалоқларни ажратиш олишга, бу эса даволаш-профилактик ва реабилитацион чора-тадбирларни ўз вақтида олиб боришга имкон беради.

ХУЛОСАЛАР

«Чақалоқларда дисфункционал ҳолат ривожланишининг клиник - биокимёвий механизмлари ва эрта ташхислаш мезонлари» мавзусидаги диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар олинди:

1. Транзитор ҳолат 64% ҳолларда дисфункционал ҳолатига ўтиши, яъни неонатал давр тугаганидан узоқроқ давом этиши аниқланди. Унинг 17,5% ида патологик ҳолатлиги қайд этилди. Барча органлар ва тизимларнинг дисфункционал ҳолати, одатда, марказий нарв тизимининг дисфункционал ҳолатлари билан бирга кечди. Бу болани биринчи кўрадиган шифокорлардан аниқланган белгиларни тўғри баҳолаш ва ўз вақтида ҳамда етарли тиббий ёрдам кўрсатиш учун уларнинг потенциал оқибатларини тахмин қилиш талаб этилади.

2. Неонатал даврда чақалоқларда функционал бузилишларнинг ривожланиши ҳақида умумий амалиёт шифокорлари хабардорлигининг ўта пастлиги аниқланди: 85,9% оилавий поликлиника ва қишлоқ врачлик пунктлари шифокорлари амбулатор карталарда (112-шакл) функционал бузилишлар акс эттирилмаган.

3. Асосий предикторлар сифатида транзитор ҳолатларни дисфункционал ҳолатга ва патологик ҳолатга айланишининг прогностик мезонлари белгиланди ва асослаб берилди- клиник белгилар (симптомлар кузатилиш вақти, давомийлиги, ошиши / жадаллиги, боланинг умумий ҳолати), лаборатор ва инструментал кўрсаткичлар (ўзгаришлар давомийлиги, ўсиш/камайиши). Дисфункционал ҳолати ташхисининг ушбу мезонини умумий амалиёт врачининг биринчи патронаж ташрифи дастурига киритиш, ёш оналарга дисфункционал ҳолатнинг эрта белгиларини билиш ва тиббий ёрдамини ўз вақтида кўрсатиш ҳақида маълумот бериш учун тавсия этилди.

4. «Амбулатор-поликлиника муассасаларида болаларга тиббий хизмат кўрсатиш» стандартларида ферментлар фаоллигини аниқлашни қўллаш, чақалоқлар эрта неонатал даврида дзатаптациyani юқори даражада аниқлаш имконини беради;

5. Симптомларнинг оғирлиги ва давомийлиги, боланинг қониқарсиз умумий аҳволи ДФХнинг патологик жараёнга ўтиш эҳтимолини башорат қилишда муҳим аҳамиятга эга.

6. Дисфункционал ҳолатни ташхислашнинг энг муҳим мезонлари сифатида қуйидагилар аниқланди:

- кўпчиликда аниқланган, узоғи билан 4 ҳафта давом этган неврологик дисфункция;

- нафас олиш дисфункциясини (доимий апноэ, оғир гипоксемия, нафас олиш аритмияси) олти соатдан ортиқ кузатиш;

- юрак қон-томир тизимида бекарорликларни (кардиоспецифик ферментларнинг кўпайиши, рангпарлик ва цианоз, аритмия, ўткинчи QT чўзилиш, ST-T инверсияси) уч ойдан ортиқ давом этиши;

- уч ой давомида ошқозон-ичак тизимининг (регургитация, санчик, функционал диарея, дисхезия) нинг дезадаптацияси;

- кучаймаган ва уч ҳафтадан ортиқ давом этадиган гипербилирубинемия;

- буйрақлар дисфункционал ҳолатининг (олигоурия, кучаймаган ферментурия) икки ҳафтагача давоми этиши;

7. Дисфункционал ҳолатнинг етакчи хавф омиллари:

- ҳомила сувининг кўплиги янги туғилган чақалоқларда нафас олиш тизими ва жигар дисфункционал ҳолат хавфини (2,02 марта юқори), ошқозон-ичак тизими дисфункционал ҳолатини (1,1 марта юқори) оширади;

- ҳомиланинг узоқ вақт сувсизланиши янги туғилган чақалоқларда ошқозон-ичак тизими дисфункционал ҳолат хавфини 2,8 марта, марказий нерв тизими ва юрак қон-томир тизими хавфини (2,3 марта юқори) оширади;

- туғриқ жараёнининг тезлашуви чақалоқларда нафас олиш тизими дисфункционал ҳолатни (1,5 марта юқори), юрак қон-томир тизими дисфункционал ҳолат хавфини (1,7 марта юқори) оширади;

- преэклампсия чақалоқларда буйрақ дисфункционал ҳолат (2,8 марта юқори), ЮҚТ тизими дисфункционал ҳолат (2,2 марта юқори), марказий нерв тизими (1,7 марта юқори) хавфини оширади;

- янги туғилган чақалоқларда юрак қон-томир тизими ва дисфункционал ҳолат хавфи оналардаги камқонликда (1,0 марта юқори), юрак қон-томир тизими касаллигида (3,3 ва 3,0 марта юқори), сурункали тубулоинтерстициал нефритда (1,3 ва 1,9 марта юқори) ортади;

- ҳазм тизими сурункали касалликларида чақалоқларнинг - ҳазм тизими ва марказий нерв тизими дисфункционал ҳолат юзага келиш хавфини оширади (2,5 ва 1,03 марта юқори);

- метаболик синдром барча ўрганилган дисфункционал ҳолатлар хавфини оширади;

- хавф омили билан туғилган чақалоқларда функционал бузилишларнинг шаклланишида эндотелиал дисфункциянинг ривожланиши катта аҳамиятга эга, яъни перинатал хавф омилларининг оғирлигига қараб, барқарор азот оксиди метаболитлари даражаси 1,09 дан 1,8 мартагача ошади;

- чақалоқларда ИФН-γ нинг юқори даражаси ва унинг келажакда кескин пасайиши нафас олиш тизими инфекцияларининг ривожланишига мойиллик туғдиради. Олинган катамнестик маълумотларга кўра ИФН-γ даражаси юқори бўлган болаларнинг 63% да 1-3 ойлигида ўткир респиратор инфекция

ўтказган, ҳаётнинг иккинчи ярмида қайталанувчи ўткир респиратор инфекция сони 73% га ошган.

8. Янги туғилган чақалоқлардаги дисфункционал ҳолат, улар ҳаётининг кейинги 3 йили ичида асоратлар ҳосил бўлиши боғлиқлиги аниқланди: марказий нерв тизими дисфункцияси билан-43% ҳолларда вегето-виссерал дисфункция ривожланган, юрак қон-томир тизими дисфункционал ҳолатда 100% вегето-висцерал дисфункция, ва 68% - қайталовчи респиратор касалликлар қайталанувчи респиратор касалликлар нафас олиш дисфункцияларида-14% болаларда топилди, жигар дисфункцияларида - вегето-виссерал дисфункция ва қабзият 2/3 болаларда аниқланди, ҳазим тизими дисфункционал ҳолатда вегето-виссерал дисфункция, тубулоинтерстициал нефрит ва диарея аниқланди, буйраклар дисфункциясида болаларда 90%, қовуқ невроген дисфункцияси кузатилди.

9. Чақалоқларнинг ҳар бир аъзо ва тизимида дизадаптациyani ташхислаш алгоритми ишлаб чиқилди. Бу ҳаётининг дастлабки ҳафтасидан боладаги ҳолатини аниқлаш ва зудлик билан унинг олдини олиш, эрта неонатал даврда ўлим сонини камайтириш, ва демографик кўрсаткичларни яхшилашга имконини беради.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ DSc04/30.12.2019.Tib.30.02 ПРИ
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

ТАШКЕНТСКИЙ ИНСТИТУТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

ГАФАРОВА ФЕРУЗА МУРАТХОДЖАЕВНА

**КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И
КРИТЕРИИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ДИСФУНКЦИОНАЛЬНОГО
СОСТОЯНИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ**

**14.00.25 –Клинико-лабораторная и функциональная диагностика
14.00.09 - Педиатрия**

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА (DSc) МЕДИЦИНСКИХ НАУК**

ТАШКЕНТ – 2020

Тема докторской (DSc) диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2020.2.DSc/Tib118

Докторская диссертация выполнена в Ташкентском институте усовершенствования врачей.

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице (www.timpe.uz) и информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziyo.net).

Научный консультанты:

Арипов Абдумалик Нигматович
доктор медицинских наук, профессор

Шамсиев Фазлитдин Сайфиевич
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Ройтман Александр Польевич
доктор медицинских наук, профессор (Российская федерация)

Хайдарова Мухтабар Маннаповна
доктор медицинских наук, в.н.с.

Алиев Ахмаджон Лутфуллаевич
доктор медицинских наук, доцент

Ведущая организация:

Андижанский Государственный медицинский институт

Защита диссертации состоится «___» _____ 2020 г. в ___ часов на заседании Научного совета DSc04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии по адресу: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фараби 2. Тел./Факс☎+99878) 150-78-25

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре при Ташкентском институте усовершенствования врачей (зарегистрирована №___). Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазорский район, ул. Фаробий , 2. Тел./Факс☎+99878) 150-78-25. E-mail: info@tma.uz.

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

А.Г. Гадаев

Председатель разового Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д.А. Набиева

Учёный секретарь разового Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, доцент

Л.К. Рахманова

Председатель разового Научного семинара при разовом научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, доцент

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Одним из актуальных вопросов неонатологии является верификация пограничных состояний новорожденного и определение границ между внешне сходными физиологическими и патологическими феноменами этого периода. Характеристика тран-зиторных состояний четко очерчена, но для дисфункциональных состояний (ДФС) эти границы не определены. Установление истинных клинко-биохимических механизмов в развитии ДФС, поможет глубже понять природу перинатальной патологии и необходимость научного определения факторов риска, развития функциональных нарушений у новорожденных. Это, в свою очередь, является предпосылкой для предоставления услуг «...«первый контакт» - первичной медико-санитарной помощи (ПМСП), правильного определения их прогностической ценности и своевременного проведения соответствующих мер медицинской реабилитации, а также оптимальных условий для здорового роста и развития »¹ играет важную роль в создании. Поэтому ранняя диагностика дисфункциональных состояний, предотвращение перехода в патологическое состояние, своевременно разработать комплекс мероприятий по снижению отрицательного влияния вредных факторов на различных этапах неонатального периода, является актуальной проблемой современной медицины.

В глобальном масштабе особое внимание уделяется распространенности дисфункциональных состояний у младенцев, стабильности клинических и биохимических изменений, раннему выявлению основных симптомов этого состояния, изучению и коррекции механизмов развития. Это подтверждается, в частности, результатами проведенного в ходе Международной коллегии педиатрии (США, 2016г.) анкетирования врачей общей практики ряда стран по вопросам стратегии и тактики ухода за новорожденными, а также оказанием помощи². Хотя в развитых странах мира, включая США, Россию, отмечается увеличение частоты выявления ДФС (диспепсии, конъюгационная желтуха, транзиторная ишемия миокарда, респираторный дистресс-синдром, формирование нефропатии), ассоциированных с ранней выпиской новорожденных из акушерских стационаров и недостаточно тщательной организацией медицинского наблюдения за ними на дому³. В частности, не установлены основные факторы нарушения адаптации детей, а

¹ Giorgio Tamburlini, Anduena Alushaj. Центр здоровья детей некоммерческой организации Должен ли педиатр знать больше о раннем развитии ребенка. //Педиатрическая фармакология 2016. Т. 13. №5.С499-501.

² Фанарофф Д. М., Ж.-М. Гаско, Хансен Т.В.Р. соавт. Этические и практические аспекты неонатологии при пограничной жизнеспособности: международные тенденции //Неонатология: новости, мнения, обучение. 2016. № 4. С. 16-27.

³ Байбарина Е. Н., Дегтярев Д. Н. Перинатальная медицина: от теории к практике // Росс.вест. перин. и педиатрии. – 2017. - №5. - С. 4-8..

также клинико-параклинические характеристики детей и их матерей, служащие дополнительными маркерами дисфункции.

В нашей стране последовательно принимаются меры по профилактике, лечению и контролю заболеваний детей до одного года и факторов их риска, снижению преждевременной смертности и заболеваемости детей. С целью уменьшения его осложнений путем ранней диагностики, клинико-биохимических особенностей развития дисфункциональных процессов у новорожденных, поставлена задача «... повышение эффективности, качества и популярности медицинской помощи в нашей стране, а также формирование системы медицинской стандартизации, внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения, создание эффективных моделей патронажа и диспансера, поддержка здорового образа жизни и профилактика заболеваний ... »⁴. В эти задачи входит устранение факторов, приводящих к адаптационным нарушениям у детей в раннем неонатальном периоде, выявление клинико-биохимических механизмов дисфункционального развития, поднятие уровня современных медицинских услуг по ранней диагностике на новый уровень, за счет сокращения использования современных технологий в качественной медицинской помощи для снижения инвалидности и смертности в результате осложнений заболевания.

Данное диссертационное исследование служит в определенной степени выполнению задач, определенных в Указе Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», от 7 декабря 2018 года № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», Постановление Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», а также других нормативно-правовых документов, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан. Работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии Республики Узбекистан VI «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации⁵. Научно-исследовательские работы, направленные для пересмотра ранее принятых протоколов по профилактике, диагностике нарушений функций органов и систем у новорожденных проводились в обзорах исследований Кохрановской группы по эффективной клинической практике и организации медицинской помощи (ЕРОС), Ассоциацией неонатологов - на

⁴ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги 5590-сонли фармони. www.lex.uz.

⁵ <http://neonatology-nmo.geotar.ru/>; <http://neonatology.pro/>; <http://clinicaltrials.gov/>; <http://controlled-trials.com/>

<http://neonatology.pro/>; American Academy of Pediatrics (AAP), Педиатрической академиком обществом (PAS), International Pediatric association (IPA), European Pediatric Association (EPA/UNEPSA), специалистами неона тального центра и медицинского института последипломного образования и научных исследований Чандигарха, Индия.

Значимые научные результаты, направленные на изучение дисфункциональных состояний у новорожденных единичны, несмотря на большую частоту их встречаемости. Из функциональных нарушений рассмотрено лишь дисфункциональное состояние ЖКТ: в 2006 г. оно было одобрено Международным консенсусом и получило название Римских критериев III, в которых впервые был выделен раздел «функциональные расстройства ЖКТ». Международное общество социальной педиатрии и детского здоровья (ISSOP), «Европейская конфедерация педиатров первичной медицинской помощи» (ЕСРСР), Европейская педиатрическая ассоциация (ЕРА), Союз европейских педиатрических обществ (UNEPSA), Фонд охраны здоровья матери и ребенка (FUNDASAMIN) отметили, что факторы, приводящие к нарушениям адаптации у детей в раннем неонатальном периоде, и механизм их развития не выявлены^{6,7}. В дисфункциональных состояниях у новорожденных процессы, посредством которых защитный механизм молекулы оксида азота изменяется в неблагоприятном направлении, остаются неизвестными.

Для достижения высокой эффективности в оценке прогностической значимости клиничко-биохимических аспектов развития дисфункционального статуса у детей раннего возраста проводится ряд исследований, включающих следующие научные результаты: Швецарские ученые показали, что в несколько раз повышается риск развития колик у детей, чьи матери во время беременности занимались «умственным трудом»; исследователи Российского научно-практического центра педиатрии и детской хирургии отметили высокую частоту кишечных колик у младенцев, рожденных с гипоксией, а так же установлено, что изменения микробиоценоза кишечника происходят задолго до клинических проявлений и являются предвестником изменения клиничко-физиоло-гического состояния организма ребенка (Россия); установлено, что респираторное нарушение, раннем неонатальном периоде новорожденных, позволяет прогнозировать развитие аллергических процессов у детей (Испания); исследования Международного общества нефрологов пришли к выводу, что нарушение функции почек в неонатальном периоде может быть вызвано случайными функциональными нарушениями регуляторной системы, а не нарушением ее способности разбавлять или концентрировать.

⁶ JulijeMestrovic, PaoloManzoni. Врожденные пороки сердца. //Педиатрическая фармакология 2016. Т. 13. №5.С.502-503.

⁷ ВаппСМ, WallanderЛ, 00 В. et al. Home-based early intervention and the influence of family resources on cognitive development. Pediatrics.2016; 137 (4).

Степень изученности проблемы. Несмотря на большую распространенность дисфункциональных состояний у новорожденных во всем мире им посвящены единичные исследования (Nelson R.M., 2012; Н.П. Котлукова, 2014; Барашнева Ю.И., 2016; Яцыка Г.В., 2019); по опубликованным данным, в Испании около 20% всех обращений к педиатру вызваны детской коликой у новорожденных (Perez Solis D. et al., 2013); исследователи Московского НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ выявили, что частота детских колик у новорожденных в России составляет 30 - 70% (Бердникова Е.К., Кешишян Е.С., 2017); в родильном отделении Ulleval University Hospital (Испания) установили, что нарушение дыхания после рождения позволяет прогнозировать развитием астмы в возрасте старше 3 лет (Lodrup Carlsen K.C., et al., 2016); по данным Patisson N., Mc Cowan L. (2014), распространенность синдрома дизадаптации сердечно-сосудистой системы у доношенных новорожденных составляет 12-60%; у новорождённых, находящихся в критическом состоянии, нарушение функции почек развивается почти в 100% случаев. Ишемическая нефропатия ухудшает течение соматоневрологической патологии и может привести к различным осложнениям (Чугунова О.Л. 2016).

Изучено влияние многих факторов и патологических состояний на исход беременности и степень развития плода, прослежена взаимосвязь состояния здоровья матери, плода и новорожденного (Таболин В.А. 2015; Чугунова О.Л., 2018). Однако в современной литературе исследования по изучению искажающих (конкретных) факторов дисфункциональных состояний у новорожденных единичны.

В современной литературе мало исследований о механизме развития конкретных дисфункциональных состояний у младенцев, очень мало. Невозможно диагностировать дисфункциональное состояние у новорожденных в период ранней адаптации, без определения их клинико-биохимических критериев, так как такие отклонения являются основой формирования функциональных нарушений и заболеваний.

Одной из важных задач системы здравоохранения является разработка и внедрение диагностической оценки уровня профилактики ДФС и клинико-лабораторных изменений у младенцев в первичном звене медицинской помощи.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского института усовершенствования врачей по теме «Медицинские и социальные аспекты педиатрии и репродуктивного здоровья женщин» (2015-2020).

Цель исследования комплексный анализ клинико-биохимических механизмов развития и разработки критериев диагностики дисфункциональных состояний у новорожденных.

Задачи исследования:

на основании изучения распространенности и особенностей клинической картины ДФС у новорожденных, разработать критерии их ранней диагностики;

изучить клинико-биохимическую и инструментально-диагностическую картину дисфункциональных состояний новорожденных и выявить закономерности трансформации пограничных состояний в ДФС;

определить механизм развития дисфункциональных состояний у новорожденных по динамике клинико-биохимических показателей;

определить ведущие факторы риска, степень их влияния на развитие дисфункциональных состояний новорожденных в период ранней постнатальной адаптации (на основе ретроспективного и проспективного анализа) и оценить их прогностическую ценность;

проанализировать исходы перенесенных дисфункциональных состояний у детей в последующие 3 года жизни;

разработать алгоритм ранней диагностики дисфункциональных состояний в первичном звене здравоохранения и оптимизировать методы профилактики.

Объект исследования. 663 новорождённых гестационного возраста 29-40 недель и 278 их матерей; 70 врачей-курсантов.

Предмет исследования. 100 выкопированных амбулаторных карт, случайно выбранных СП и СВП, а также сыворотка и плазма крови, моча, меконий, кал, срыгиваемая масса.

Методы исследования. Использованы общеклинические, биохимические, микробиологические, инструментальные, математические и статистические методы исследования.

Научная новизна:

впервые раскрыты клинические особенности закономерностей трансформации пограничных состояний в дисфункциональные и перехода через них в патологические состояния;

основаны на биохимических механизмах возможности перехода к конкретному клинико-патологическому процессу развития дисфункционального состояния;

особенности клинико-биохимических показателей при определении критериев перехода транзиторного состояния в дисфункциональное, из него в патологическое состояние;

повышенный синтез оксида азота в неонатальном периоде оказался компенсаторно-приспособительным фактором, направленным на поддержание гемодинамических процессов в микроциркуляции в органах и системах новорожденных;

определены ведущие факторы риска у матери, соотношение шансов, повышающих вероятность ДФС новорожденных по стандартам Good Clinical Practice;

у новорожденных с дисфункциональным состоянием впервые, в последующие 3 года жизни наблюдались частая заболеваемость, вегетативно-висцеральная и нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, тубулоинтерстициальный нефрит, запоры.

Практические результаты исследования: комплекс мероприятий по ранней диагностике и прогнозу дисфункциональных состояний у новорожденных позволит обеспечить дифференцированный подход к организации патронажа новорожденного в первичном звене здравоохранения;

алгоритм диагностики позволит с высокой достоверностью выявлять развитие ранней неонатальной дизадаптации новорожденных, оценить степень тяжести функциональных нарушений у новорожденных в неонатальном периоде;

выделены факторы риска, показана степень их влияния на развитие ДФС в период адаптации, оценена прогностическая ценность;

доказана необходимость повышения информированности специалистов ПЗ (врачей общей практики, педиатров) о важности раннего выявления ДФС, обеспечения динамического контроля за его течением и своевременного проведения консервативной и оперативной профилактики.

Достоверность полученных результатов основывается на результатах объективных клинических, лабораторно-инструментальных, биохимических, бактериологических, иммуноферментных и статистических методов исследования, а также на опросах ВОП и результатах ретроспективного (случай-контроль) исследования (расчет соотношения шансов и относительного риска развития заболевания).

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что полученные данные раскрывают патогенетические механизмы развития ДФС у новорожденных.

Практическая значимость исследования заключается в том, что полученные результаты позволят достичь оптимизации патронажа, ведения/лечения новорожденных в ПЗ для совершенствования эффективности, соблюдения этапности оказания медицинской помощи новорожденным. Разработан алгоритм ранней диагностики ДФС новорожденных и клинический протокол по проведению первичного патронажа новорожденного ребенка.

Внедрение результатов исследования. На основании результатов исследования клиничко-биохимических механизмов развития дисфункционального статуса у новорожденных и критериев ранней диагностики:

Разработаны и утверждены методические рекомендации «Дисфункциональное состояние печени у новорожденных и их коррекция» (Заключение МЗ РУз № 8Н-д/36 от 29.12.2014 года). Данные методические

рекомендации позволяют выявить основные факторы, приводящие к развитию дисфункциональное состояние и повысить эффективность диагностики у новорожденных. Внедрение результатов исследования позволило определить основу дисфункциональных состояний в процессе адаптации у новорожденных, помогли, предотвратить функциональное нарушение печени и профилактика.

Разработаны и утверждены (Заключение МЗ РУз № 8Н-д/36 от 29.12.2014 года) методические рекомендации «Интерфероновая система у новорожденных в период постнатальной адаптации». Разработанная рекомендация специфична для неонатального периода системы интерферона у новорожденных детей, ранней диагностики воспалительных состояний, повторные ОРЗ и позволили уменьшить их осложнение, а также их продолжительность.

Полученные научные результаты были внедрены в систему здравоохранения в деятельность Республиканского специализированного научно-практического педиатрического центра, детских многопрофильных медицинских центров г. Алмалыка, Сырдарьинской и Наманганской областей (Заключение МЗ РУз № 8Н-з/158 от 19.11.2020 года). Введенные результаты позволили на ранней стадии диагностировать дисфункциональные состояния у новорожденных детей, исключить развитие патологических процессов с помощью лечебно-профилактических мероприятий, снизить рецидивы в 2-3 раза.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 5 международных и 7 республиканских научно-практических конференциях и конгрессах.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 37 научных работ, из них 19 журнальных статей, в том числе 14 в республиканских и 5 в международных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан, а также 10 тезисов.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 5 глав собственных исследований, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 170 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, , характеризуются объект и предмет, соответствие исследования приоритетным направлениям науки и технологий республики, раскрывается научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Современное состояние вопросов диагностики, течения и прогноза дисфункционального состояния новорожденных на амбулаторном этапе**», приводится обзор публикаций. Проанализированы современные данные об особенностях периода адаптации, диагностики, течения и прогноза дисфункциональных состояний новорожденных, состояния здоровья матери, особенностях становления функционально-метаболической активности эндотелиальной системы и диагностической ценности исследования уровней интерферонов у новорожденных в клинической практике.

Во второй главе диссертации «**Материал и методы исследования**» Описана акушерско-гинекологический анамнез 278 матерей, и результаты исследования предгестационного и течение гестационного периодов, течение беременности и родов у матерей новорожденных с дисфункциональным состоянием, ретроспективный анализ амбулаторных карт и опросник 70–ти врачей общей практики (ВОП).

Когортное продольное (проспективное) исследование включало динамическое наблюдение за адаптацией новорожденных детей от матерей с экстрагенитальными заболеваниями к внеутробной жизни, в течение всего периода заболевания, с ежедневной клинической оценкой состояния, определением лабораторных показателей, выполнением инструментальных методов. Обследовано:

- 50 доношенные новорожденные, родившиеся от здоровых матерей, которые во время беременности регулярно наблюдались врачами; роды и послеродовой период у них и их детей протекал без осложнений. Все роды были срочными, лактация без отклонения от нормы, оценка состояния детей по шкале Апгар - 8-9 баллов;

- 663 новорожденные с различными функциональными нарушениями, родившиеся от матерей с различной экстрагенитальной патологией в разные сроки гестации; оценка по шкале Апгар - 6-8 баллов; обследованы в раннем и позднем неонатальном периодах.

Выявлены дисфункциональные состояния: печени (114 детей), почек (46 детей), желудочно-кишечного тракта (200 детей), сердечно-сосудистой системы (46 детей), респираторные нарушения (42 ребенка), ЦНС (215 детей), интерфероновой системы (110 детей).

В исследовании использованы клинические, математические, лабораторные, инструментальные и рентгенологические методы исследования:

1. *Традиционные клинические анализы:* общие анализы крови, мочи, кала; рН срыгиваемой массы; кислотно-основное состояние крови;

- биохимические анализы крови и мочи: билирубин, холестаза, щелочная фосфатаза, АлАТ, АсАТ, альбумин, общий белок, протромбин, мочевины, креатинин, холинэстераза;

- кардиоспецифические ферменты –КФК и ЛДГ;

- бактериологические анализы аспирата, мекония и кала: Bifidobacterium spp.; Lactobacterium spp.; анаэробные кокки; Enterobacteriaceae; E.coli (л+); E.coli (л-); Citrobacter spp.; Proteus spp.; неферментирующие грамотрицательные палочки; Streptococcus гр.Д.; Staphylococcus epidermidis; St. aureus; Corynebacterium spp.; Bacillus spp.; Candida spp.

2. *Оценка состояния эндотелиальной системы:* эндогенный уровень оксида азота (NO) по основным стабильным его метаболитам (NO₂- и NO₃-) с помощью реактива Грисса (Голиков П. П. и соавт., 2005);

3. *Определение интерферона α и γ:* уровень противовирусных (α-ИФН) и провоспалительных (γ-ИФН) интерферонов в сыворотке периферической крови иммуноферментным методом с использованием тест-систем «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия).

4. *Математический анализ:* ретроспективное (случай-контроль) исследование проводили на основании расчета соотношения шансов и относительного риска развития заболевания (смотрите таблицу 1):

Таблица 1.

Расчета соотношения шансов и относительного риска

| Событие (случай) | Фактор есть (основная группа) | Фактора нет (контрольная группа) |
|------------------|----------------------------------|-------------------------------------|
| Есть | <i>a</i> | <i>b</i> |
| Нет | <i>c</i> | <i>d</i> |

Шанс развития заболевания (признака) при присутствии признака:

$$\frac{\frac{a}{a+c}}{\frac{c}{a+c}} = \frac{a}{c}$$

Шанс развития заболевания при отсутствии признака: $\frac{\frac{b}{b+d}}{\frac{d}{b+d}} = \frac{b}{d}$

Отношение шансов (odds ratio): шанс наличия воздействия в основной группе, деленный на шанс наличия воздействия в группе контроля:

$$OR = \frac{\frac{a}{c}}{\frac{b}{d}} = \frac{a \cdot d}{c \cdot b}$$

Риск развития заболевания – это заболеваемость в группе, подвергавшейся воздействию $a/(a+b)$, и заболеваемость в группе, не подвергавшейся воздействию $c/(c+d)$.

Относительный риск развития заболевания (relative risk) – отношение заболеваемости в группе, подвергавшейся воздействию, к заболеваемости в группе, не подвергавшейся воздействию:

$$RR = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}} = \frac{a \cdot (c+d)}{c \cdot (a+b)}$$

5. *Инструментальные методы*: нейросонография, УЗИ внутренних органов, ЭКГ, пульсоксиметрия.

Статистическая обработка проводилась методом вариационной статистики с использованием пакета статистических программ Microsoft Excel 2012 for Windows.

В третьей главе **«Диагностика, клиника и особенности течения дисфункционального состояния у новорожденных в неонатальном периоде»** рассмотрены результаты анализа основных аспектов патронажа в первичном звене здравоохранения, а также эпидемиологической ситуации в отношении основных функциональных нарушений и дифференцированный вклад каждого из них в ее формирование (ретроспективный анализ амбулаторных карт).

Участники опроса (70 ВОП) должны были указать количество новорожденных детей с функциональными нарушениями и оценить тактику их ведения на своём участке. Результаты показали, что большая часть ВОП не дифференцирует функциональные нарушения в неонатальном периоде. Представилось важным, изучить регистрацию в амбулаторных картах основных аспектов патронажа. Выявлено, что 85,9% врачей общего профиля СП и СВП не отражали функциональные нарушения в записях. Оказалось, что детей с ДФС в 3,6 и 3,7 раза больше, чем с транзиторным и патологическим состоянием, соответственно. Прогностические критерии трансформации транзиторных состояний в ДФС, их патологическое состояние определялись, выделялись и базировались на: клинических признаках (время появления симптомов, длительность, рост/интенсивность, общее состояние ребенка), лабораторно-инструментальных показателях (длительность изменений, увеличение/уменьшение). Проведены наблюдения за младенцами с пограничными случаями ($n = 441$), ориентированными на продолжительности клинических проявлений (смотрите рисунок 1)

На наш взгляд, эти результаты не должны остаться без внимания врачей первичного звена здравоохранения.

Частоту функциональных нарушений у новорожденных в неонатальном периоде оценивали по результатам анализа клинко-диагностических признаков.



Рис. 1. Трансформация транзиторных состояний

Дисфункциональное состояние центральной нервной системы. Первичный осмотр в первые 5 суток жизни ни у одного из детей не выявил изменений спонтанной двигательной активности, крика, наличия судорог, снижения или повышения сосательного и хватательных рефлексов или рефлекса Бабинского, вегетативной дисфункции в виде тахи- или брадикардии, изменений уровня артериального давления, нарушения ритма дыхания, изменений зрачковых реакций. Но у 5% детей отмечались периодически возникающие плавающие движения глаз, у 5% – стойкий тремор подбородка при распеленании и осмотре, у 6% – легкие изменения мышечного тонуса, у 7% – физиологический гипертонус; у 5% – снижение мышечного тонуса. У 2% новорожденных наблюдалось оживление периостальных рефлексов, у 12,5% – снижение рефлекса Моро (абортивная 1 фаза), у 12,5% – снижение рефлекса Галанта и Переса, у 8% – шагового рефлекса, у 10% – рефлекса опоры. Среди наиболее распространенных сочетаний этих отклонений необходимо отметить тремор и повышение мышечного тонуса, снижение рефлексов Галанта и Переса, опоры и шагового рефлексов.

Анализ динамики неврологического статуса новорожденных, условно оцененных как здоровых, выявил четкую закономерность, заключающуюся в том, что отклонения в неврологическом статусе в первом году жизни у детей, имевших неврологические нарушения в период новорожденности, отмечаются достоверно чаще, чем у детей, у которых они не зафиксированы. В период новорожденности у этих детей чаще отмечались явления тремора, повышение физиологического уровня мышечного тонуса, либо сочетание этих симптомов.

Мы установили транзиторные физиологические изменения в неврологическом статусе более, чем у половины здоровых детей (57,7%). Они (неврологическая дисфункция новорожденного), заключались в преходящем косоглазии или эпизодически плавающих движениях глаз, в снижении реакции на осмотр, нестойком треморе и незначительном изменении амплитуды перинатальных рефлексов, незначительном повышении физиологического или снижении мышечного тонуса, снижении рефлексов Моро, Галанта, шагового и опоры, рассеянных очаговых знаках (не более двух). В первые четверо суток жизни наблюдалась следующая динамика: преобладание симптомов угнетения в 1-е сутки жизни с нарастанием угнетения - на 2-е, наименьшие проявления угнетения - к 4-ым суткам и последующее их исчезновение в конце периода новорожденности (к 4-ой неделе жизни).

Неврологические симптомы перинатальных гипоксий мозга отличаются от транзиторных изменений нервной системы у здоровых новорожденных выраженности и многообразием клинических проявлений, а также их динамикой: умеренная манифестация в 1-е сутки, сглаживание клинической картины - на 2-е и максимальное проявление к 4-м суткам с нарастанием очаговой неврологической симптоматики.

Таким образом, интегральная оценка течения дисфункционального состояния у новорожденных в раннем неонатальном периоде показала, что существуют различные факторы риска развития патологии, которые раздельно или в совокупности служат прогностическими и клиническими критериями развития функциональных нарушений.

Распознавание факторов риска заболеваний (начиная со стадии пограничных состояний, ранней диагностики патологических состояний до реабилитации больных) требует иных тактических и терапевтических подходов.

Дисфункциональное состояние респираторной системы. Выясняя степень их тяжести, мы оценивали наличие и характер нарушений функции внешнего дыхания в течение первых 10 дней жизни. Особое внимание обращали на первые минуты и часы жизни: в первые 30 мин., через 2, 6 и 24 час. после рождения. В исследовании использовали шкалу Silverman и модифицированную шкалу Downs (Н.П. Шабалов, 2004). Но окончательное заключение о тяжести дыхательных нарушений составляли на основании рекомендаций Минздрава РУ (приказ № 225, от 2015 г.). Признаки: участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, частота дыхания (подсчет за 10 мин.), сатурация, длительность оксигенотерапии.

Осмотр через 15-30 мин. после рождения показал у 34% детей апноэ, особенно в сочетании с брадикардией (смотрите таблицу 2).

Таблица 2

Респираторный мониторинг в зависимости от функциональных нарушений у новорожденных

| Показатель | Дисфункциональное состояние (n = 10) | Патологическое состояние (n = 10) | P |
|------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|-------|
| Дети с апноэ, чел. | 4 | 7 | - |
| Кол-во апноэ, n раз. | 5 | 18 | - |
| Длительность апноэ, сек. | 12,7±1,1 | 19,0±2,6 | ≥0,05 |
| Апноэ с десатурацией ≤ 90%, кол-во | 2 | 9 | ≤0,05 |
| Апноэ с ЧСС ≤ 80 уд/мин, кол-во | 3 | 2 | ≥0,05 |

При патологическом состоянии мы установили более частую встречаемость апноэ, чем при дисфункциональном. Длительность апноэ у детей с патологическим состоянием мы ассоциировали с тяжестью дыхательных, а не неврологических нарушений.

Проанализирована длительность эпизодов апноэ, а также частота эпизодов апноэ, отвечающих одному из следующих критериев или их сочетанию: длительность равная или более 20 сек., падение сатурации крови кислородом SpO₂ до уровня 90 % и менее, брадикардия с частотой сердечных сокращений (ЧСС) ≤ 80 уд/мин.

У детей с ДФС, в отличие от патологии апноэ были значительно короче, длительностью - ≤ 20 сек. У детей с патологическим состоянием несколько чаще отмечались апноэ с падением SpO₂ ниже 80 %.

Через 15-30 мин. после рождения у всех детей отмечалось тахипноэ: частота дыхания- 60-80 в мин., у 12 детей она была чаще, у 17- наблюдалось небольшое участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания. При аускультации у 23 детей дыхание было ослабленным. У всех детей SpO₂ составляло менее 90%. Все дети получили кислородотерапию: с помощью назальной вилки (канюли) со скоростью подачи кислорода 0,5 л/ мин., насыщение крови кислородом (сатурация) составляло 92-95%. Оксигенотерапия была направлена на стабилизацию состояния и предупреждение ухудшения. Подачу кислорода прекратили, когда ребенок мог самостоятельно поддерживать уровень насыщения выше 90%, при комнатной температуре и общее состояние младенца улучшилось, а приведенные выше симптомы исчезли.

В течение первых 2 час. жизни симптомы сохранялись, но уже к 14-му часу только у 7 детей дыхание было ослаблено. Через 1-2 суток (24- 48-му часу) состояние новорожденных улучшилось, и кислород прекратили давать.

Видимо, тяжесть соматической и акушерской патологии матери отрицательно сказалась на респираторной функции новорожденного. Правильная оценка факторов риска развития респираторного нарушения позволяет более полно подготовиться и эффективно оказать медицинскую помощь таким новорожденным. Своевременное же проведение профилактических и лечебных мероприятий снижает тяжесть дыхательных нарушений и частоту осложнений.

Дисфункциональное состояние сердечно-сосудистой системы. Обследовали 2 группы детей: 1-я - 34 ребенка с ДФС, 2-я - 12 детей с патологическим состоянием. Те или иные клинические признаки вовлечения в процесс сердечно-сосудистой системы выявлялись у всех детей 1-ой группы. Это были бледность кожных покровов в сочетании с периоральным и акроцианозом (78%), синусовые нарушения ритма сердца в виде брадиаритмии с частотой сердечных сокращений 80–110 уд/ мин. (49%) или тахиаритмии с ЧСС 160–180 уд/ мин. (11%), приглушение сердечных тонов (11%). У всех больных выслушивался негрубый систолический шум по левому краю грудины.

На 2-ой неделе жизни синусовые нарушения ритма регистрировались у 60-92% детей: чаще — синусовая брадиаритмия (58%), реже - тахиаритмия (34%). Изменения конечной части желудочкового комплекса ST–T наблюдались у всех обследованных детей. Подъем сегмента ST вверх в левых грудных отведениях отмечался у 71%, изменения зубца T - у 63-97%, при этом зубцы T были снижены у 58% детей. Среди других изменений на ЭКГ выявлялись перегрузка правого желудочка — у 80%. Довольно часто регистрировалось небольшое укорочение или удлинение атриовентрикулярной проводимости у 34%, реже — интервала QT- у 20% детей.

У детей 1-ой группы, достигших месячного возраста в состоянии сердечно-сосудистой системы отмечалась положительная динамика. У большинства - уменьшались микроциркуляторные расстройства, стабилизировался сердечный ритм, у всех пациентов звучность тонов сердца была удовлетворительной. Более чем у половины детей (57%) этой группы улучшались или нормализовались ЭКГ- параметры.

Изучение активности кардиоспецифических изоферментов у этих детей показало значительное ее повышение от нормы (смотрите таблицу 3).

Увеличение содержания КФК и ЛДГ у здоровых детей – транзиторное: в последующие две недели жизни эти показатели нормализуются.

Исследования, проведенные в ближайшем катамнезе, показали, что уровень КФК и ЛДГ у детей с синдромом дизадаптации остается повышенным до 40-го дня жизни в обеих группах детей.

Таблица 3

Значения кардиоспецифических изоферментов у детей с дисфункциональным состоянием сердечно-сосудистой системы, моль/л

| Показатель | Возраст, день | Здоровые дети, n =15 | Дисфункциональное состояние, n=22 | Патологическое состояние, n=12 |
|------------|---------------|----------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| КФК | 3-5 | 2,26±0,16 | 3,31±0,15*** | 4,37±0,21***^^^ |
| | 14-21 | 0,39±0,05 | 2,12±0,11*** | 3,2±0,26***^^^ |
| | 30-40 | | 1,19±0,14 | 2,11±0,61** |
| ЛДГ | 3-5 | 11,9±0,74 | 12,9±0,6 | 14,12±0,64* |
| | 14-21 | 4,85±0,57 | 9,78±0,78*** | 12,82±1,05***^ |
| | 30-40 | | 7,91±0,84 | 10,31±0,24***^^ |

Примечание. *,**,***- достоверное отличие от показателя здоровых детей и ^,^^, ^^ - от основной группы P<0,05, P<0,01 и P<0,001, соответственно

Таким образом, при выявлении стертых клинических форм сердечной дизадаптации перед выпиской из родильного дома и в 40-дневном возрасте необходимо провести ЭКГ.

Желтушный синдром. Дифференцированный анализ клинико-диагностических признаков показал, что все дети с транзиторным состоянием имели легкий желтушный оттенок лица и груди, который исчезал на 7-10-е сутки жизни. У новорожденных с ДФС отмечено более позднее исчезновение желтухи: к 25-30 дням жизни; у 12% детей уровень иктеричности снижался, а у остальных (87,8%) желтуха исчезала через 4-5 недель жизни. Число новорожденных с уровнем гипербилирубинемии 171-250 мкмоль/л в 3,3 и 1,1 раза было больше, чем при пограничных и патологических состояниях.

Таким образом, признаки дисфункционального состояния печени характеризовались ранним появлением (в течение 24-48 час. жизни) желтушного синдрома, более поздним (спустя 3-4 сут.) нарастанием желтухи, ее длительным течением (более 3 нед.), увеличением концентрации общего билирубина в крови (более 200 мкмоль/л), относительным увеличением прямой фракции билирубина крови (более 15%). Но при этом общее состояние ребенка было удовлетворительным (смотрите таблицу 4).

При сопоставлении данных различных авторов по основным биохимическим показателям у новорожденных с нарушением функции печени (смотрите таблицу 5) с нашими данными отмечалось соответствие.

При ультразвуковом исследовании печени у пациентов с ДФС визуализировались изменения в билиарной системе: утолщение стенки желчного пузыря и неоднородность его содержимого. Видимо, это связано с

изменением вязко-текучих свойств желчи: повышение её вязкости, сладж и реактивные изменения в желчном пузыре.

Таблица 4

Распределение новорожденных с желтушным синдромом в зависимости от уровня гипербилирубинемии

| Гипербилирубинемия, мкмоль/л | Транзиторные состояния (n=20) | | Дисфункциональные состояния (n=76) | | Патологические состояния (n=18) | |
|------------------------------|-------------------------------|------|------------------------------------|---------|---------------------------------|---------|
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| ≤ 170 | 14 | 70,0 | 11 | 14,5*** | 2 | 11,1*** |
| 171- 250 | 4 | 20,0 | 56 | 73,7*** | 13 | 72,2*** |
| ≥ 255 | 2 | 10,0 | 9 | 11,8 | 3 | 16,7 |

Примечание: * - различие относительно данных пограничного состояния значимы (***) - P<0,001)

Разнообразные причины, воздействующие на печень, при затяжном течении физиологической желтухи препятствовали нормальному функционированию гепатобилиарной системы. Соответственно, такое состояние нарушало синтез, конъюгацию, энтерогапатическую циркуляцию и экскрецию желчных кислот. Причем, любое из этих нарушений вызывало изменение вязко-текучих свойств желчи и реактивные изменения желчного пузыря.

Таким образом, дисфункциональное состояние печени у новорожденных с затяжным течением физиологической желтухи проявляется нарушением только экскреторной функции печени и является компенсированной стадией печеночных синдромов.

Таблица 5

Основные биохимические показатели при желтушном синдроме у новорожденных (по разным авторам)

| Авторы | ОБ, мкмоль/л | Непрямой билирубин, мкмоль/л | Прямой билирубин, мкмоль/л | ЩФ, МЕ/л | АлАТ, Е/л |
|--------------------------|--|------------------------------|----------------------------|----------|-----------|
| Ш.Шерлок, Дж.Дули (1999) | 5-17 мкмоль/л (0,3-1,0 мг%) менее 15% от уровня общего билирубина | - | - | 35-130 | 5-35 |
| Дегтярева А. В. (2008) | 208 | - | - | 201 | 60 |
| Гориков И. Н. | 301 | - | - | 188 | 66 |

| | | | | | |
|---------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|
| (2012) | | | | | |
| Григоренко А.А. (2015) | 280 | - | - | 141 | 59 |
| Собственные данные | 289,3±3,2 | 244,2±2,1 | 45,1±0,47 | 189,1±2,8 | 68,3±1,1 |

Дисфункциональное состояние ЖКТ. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта выявлены в течение 24-36 час. после рождения и проявлялись признаками гастроинтестинального синдрома (ГИС): срыгивания - 88%, рН срыгивания кислая - 79%, кишечные колики - 60,7%, макроскопические изменения кала - 91%, запор - 39,3%.

Изучены бактериологическое заселение кишечника в пробах, взятых при рождении (аспират и меконий) на 3- и 10-е сутки жизни.

На 3-й день жизни лактобактерии выявлялись у 81,3% новорожденных, их уровень составлял $10^6 - 10^{10}$ КОЕ/г; у 18,7% детей лактобактерии отсутствовали. В то же время бифидобактерии до 10^6 КОЕ/г обнаруживали только у 12% детей. У 56,3% новорожденных высевались нормальные *E.coli* ($10^5 - 10^{10}$ КОЕ/г), у 50% - энтеробактерии: *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, лактозонегативная и слабоферментирующая *E.coli*.

К 10-му дню лактобактерии высевались у всех новорожденных ($10^5 - 10^{10}$ КОЕ/г), а бифидобактерии – по-прежнему лишь у 12,5%. Нормальные *E.coli* присутствовали у 62,5% обследованных в высоком титре $-10^6 - 10^{10}$ КОЕ/г, энтеробактерии (*Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*) - у 18% новорожденных.

Таким образом, через 10 суток жизни микробиоценоз кишечника был сформирован только у 50% детей. Более чем у половины новорожденных с синдромом дизадаптации ЖКТ процесс становления нормальной микрофлоры в пищеварительном тракте был нарушен.

Дисфункциональное состояние почек. Подозрением на нарушение функции почек служило олигоурия (менее чем 15 мл/кг в сутки) и отечный синдром. Анализ длительности сохранения признаков способствовал дифференцированию нарушений функции почек.

При сохранении признаков переходных состояний у 7-дневных (и старше) новорожденных необходимо относиться к ним как к нарушениям функции почек и обследовать их с целью установления характера нефропатии.

Клиническая картина дисфункционального состояния почек характеризовалась отечным синдромом в первые три дня жизни, с максимумом проявлений на первой неделе и сохраняющимся до конца первой-второй недель жизни и сниженным диурезом, продолжающимся до конца второй-третьей недель жизни.

Исследование ферментурии перспективно для диагностики преимущественно заболеваний почек, так как ее основным источником являются клетки нефротелия (смотрите таблицу 6).

Таблица 6

Активность ферментов в моче у новорожденных с нарушением функции почек

| Показатель, Ед/мг креатинина | Возраст Т | Транзиторно е состояние (n=20) | Дисфункционально е состояние (n=26) | Патологическо е состояние (n=8) |
|------------------------------|-----------|--------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|
| ЩФ | 5-7 дн. | 115,2±2,4 | 142,3±1,3*** | 178,2±1,9*** |
| | 2 нед. | 89,1±2,8 | 163,7±2,1*** | 202,4±1,3*** |
| | 1 мес. | 37,3±2,7 | 189,5±1,1*** | 228,2±1,9*** |
| Холинэстераз а | 5-7 дн. | 7,6±0,3* | 8,8±0,4* | 14,9±0,5* |
| | 2 нед. | 6,9±0,4* | 10,9±0,22* | 19,7±0,41* |
| | 1 мес. | 5,6±0,4* | 11,8±0,2** | 47,8±4,2** |

Примечание: * - достоверное отличие от показателя транзиторного состояния (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001)

У всех детей высокий уровень ЩФ в моче отмечался на 5-7-й дни жизни. При транзиторном состоянии эти показатели снижались к концу второй недели жизни и нормализовались – к концу месяца жизни. При дисфункциональном и патологическом состояниях почки к концу раннего неонатального периода активность ЩФ в моче превышала норму в 5,1 и 6,2 раза, соответственно.

Активность холинэстеразы у этих новорожденных на 5-7-й дни жизни превышала показатели здоровых детей в 3,6 и 5,7 раза, а к концу неонатального периода - в 2 и 8,5 раза.

При ДФС почки длительность сохранения гиперферментурии, видимо, объясняется морфофункциональной незрелостью почек новорожденных, преимущественно тубулярного отдела.

Итак, определение активности ферментов в моче в первые дни жизни дает возможность прогнозировать и диагностировать течение дисфункционального состояния почек, когда прогноз заболевания еще неясен.

В четвертой главе «Патогенетические звенья дисфункционального состояния новорожденного и антенатальная диагностика», описаны результаты изучения патогенетических звеньев дисфункционального состояния новорожденных и его антенатальной диагностики. Наличие у беременной экстрагенитальной патологии является фактором риска развития различных патологических состояний плода и новорожденного. Поэтому ретроспективно у 278 женщин изучен акушерский и гинекологический

анамнез. Особое внимание уделяли исходам беременностей и часто встречаемым соматическим заболеваниям (смотрите рисунок 2).



Рис. 2. Частота сопутствующих экстрагенитальных заболеваний, %

Анамнеза больных основной группы показал, что железодефицитная анемия умеренной и тяжелой степени у них встречается в 2-3 раза чаще, чем другие заболевания. Причем, по мере увеличения срока гестации болезнь усугублялась.

Обострение хронического тубулоинтерстициального нефрита при данной беременности диагностировалось почти у половины женщин.

Среди хронических заболеваний ЖКТ, наиболее часто отмечались гастрит (12,2%) и холецистит (15,1%). У трети матерей выявлены метаболический синдром: в основном сахарный диабет (10,4%) и ожирение (13,7%).

Простудные заболевания верхних дыхательных путей и патология сердечно-сосудистой системы диагностировались у каждой третьей и четвертой беременной женщины, соответственно.

Безусловно, большая частота заболеваний не могла не повлиять на акушерскую патологию (таб. 7). Тяжелая преэклампсия в сроках 34 недель была отмечена у половины обследованных. Примерно такие же показатели можно отнести и к многоводию (после 26-28 недели гестации).

Течение родов у одной пятой части беременных осложнялось преждевременным излитием околоплодных вод, причем безводный период более 18 час. продолжался у трети женщин в сроках после 37 недель, хотя роженицам вводили с целью профилактики генерализации инфекции антибиотики. У 24,1% женщин роды протекали стремительно (продолжительность родов составила менее 6 час., в среднем $4,5 \pm 0,7$ часа).

Таблица 7.

Акушерский анамнез у матерей обследованных детей, чел. %

| Показатель | Есть | Нет |
|---|------------|------------|
| Преэклампсия | 227 (81,6) | 51 (18,3) |
| Тазовое предлежание | 9 (3,2) | 269 (96,7) |
| Обвитие пуповиной | 47 (16,9) | 231 (83,1) |
| Отслойка нормально расположенной плаценты | 42 (15,1) | 236 (84,9) |
| Многоводие | 76 (27,3) | 202 (72,6) |
| Преждевременное излитие околоплодных вод | 57 (20,5) | 221 (79,5) |
| Длительный безводный период | 88 (31,6) | 190 (68,3) |
| Слабость родовой деятельности | 47 (16,9) | 231 (83,1) |
| Стремительные роды | 67 (24,1) | 211 (75,8) |
| Кесарево сечение | 45 (16,2) | 233 (83,8) |

Таким образом, соматический анамнез матерей, послужил основанием для изучения роли факторов риска экстрагенитальных патологий в патогенезе дисфункционального состояния новорожденных, а также возможности прогнозирования и ранней доклинической диагностики функционального нарушения.

Причинно-следственную связь между осложнениями беременности (или заболеваниями, осложняющими беременность) и развитием дисфункционального состояния новорожденного выявили с помощью ретроспективного анализа (случай - контроль): рассчитали шансы и риски возникновения и развития функциональных нарушений у новорожденных.

Ретроспективно мы выбрали наиболее часто встречаемые соматические заболевания и акушерскую патологию у матерей обследованных детей. Это- ЖДА, заболевания ССС, хронические заболевания ЖКТ, хронический тубулоинтерстициальный нефрит, метаболический синдром, многоводие, длительный безводный период, стремительные роды, тяжелая преэклампсия. Клинические проявления дисфункции у новорожденных характеризовались комплексом неспецифических и специфических симптомов и синдромов поражения различных органов и систем организма.

Последовательно сопоставляя конкретное нарушение здоровья матери с дисфункциональным состоянием ее новорожденного, мы установили четкую закономерность. Например, у беременных с многоводием в 42 (55,3%) случаях родились новорожденные с нарушением функции печени и дыхательных путей, т.е. при многоводии у матери шанс рождения ребенка с

этими нарушениями в 3,3 раза выше, чем у других детей, а риск дальнейшего развития этих нарушений выше в 2 раза (смотрите рисунок 3).

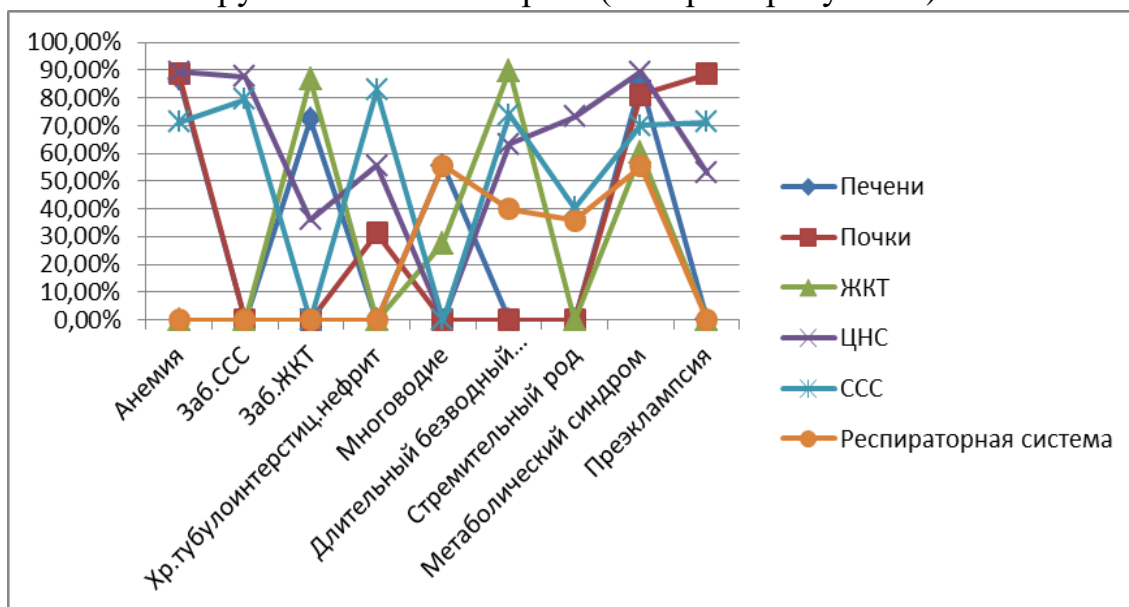


Рис. 3. Зависимость функционального нарушения у новорожденных от заболеваний и осложнений у матери в процессе беременности

Таким образом, развитие дисфункциональных состояний у наблюдаемых новорожденных детей не являются случайностью: они прямо связаны с состоянием здоровья беременных женщин и обусловлены комплексом неблагоприятных перинатальных приводящих факторов. Причинные факторы негативно влияют на перинатальные исходы, вызывают срыв процесса адаптации и развитие патологических состояний у новорожденных в раннем неонатальном периоде.

Состояние эндотелиальной системы. Исследованы 85 доношенных новорожденных, рожденных от матерей с ЭГЗ. Новорожденные были разделены на группы в соответствии с рекомендациями Ю. И. Барашнева. 1-я группа состояла из 25 младенца с низким (перинатальным риском) ПР. 2-я группа включала 20 - с повышенным ПР и 3-ая группа - 18 с высоким ПР. Контрольная группа- 20 новорожденных с нормальным развитием, рожденных от матерей с физиологическим течением беременности и родов.

Проведенные исследования показали достоверное увеличение уровня стабильных метаболитов оксида азота в пуповинной крови новорожденных (смотрите таблицу 8). Степень повышения уровня стабильных метаболитов оксида азота напрямую зависел от степени выраженности перинатальных факторов риска, достоверно превышая значения контрольной группы новорожденных в 1,09; 1,4 и 1,8 раза, соответственно в 1-й, 2-й и 3-й группах. Определение активности eNOS у новорожденных с ПР показало достоверное угнетение.

Наибольшее ее ингибирование было отмечено у новорожденных с 3-й степенью ПР в 1,4 раза. Согласно данным литературы, в сердечно-сосудистой системе eNOS выполняет защитную функцию. Возможно, что наблюдаемое

нами снижение активности eNOS в пуповинной крови новорождённых с ПР является усугубляющим моментом в формировании энцефалопатий, выраженность которых в наших исследованиях совпадала со степенью снижения активности eNOS.

Таблица 8

Показатели системы оксида азота в пуповинной крови новорожденных

| Группы | NO, мкмоль/л | eNOS, мкмоль/л/мин | iNOS, мкмоль/л/мин | ONOO ⁻ , мкмоль/л/мин |
|-------------|--------------|--------------------|--------------------|----------------------------------|
| КГ, n=20 | 8,3±0,36 | 12,5±0,82 | 0,48±0,07 | 0,12±0,01 |
| 1 гр, n=25 | 9,1±0,30 | 11,3±0,52 | 0,57±0,03 | 0,15±0,01* |
| 2 гр., n=20 | 11,4±0,48*** | 10,1±0,48* | 0,73±0,03** | 0,18±0,01*** |
| 3 гр., n=18 | 14,9±0,74*** | 8,8±0,40*** | 0,86±0,04*** | 0,23±0,02*** |

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

Повышенный уровень iNOS может свидетельствовать о различных патологиях: гиперактивации макрофагов при инфекциях бактериальной природы, при воспалительных процессах. В результате гиперпродукции NO кровяное давление может значительно снижаться, что приводит к полиорганной дисфункции. Анализ данного показателя у новорожденных показал достоверное повышение ее активности в 1,2; 1,5 и 1,8 раза, соответственно в 1-й, 2-й и 3-й группах.

Таким образом, в формировании ДФС у новорожденных, родившихся с фактором риска, большое значение имеет развитие эндотелиальной дисфункции, проявляющейся нарушением барьерной функции эндотелия сосудов, в частности нарушением его проницаемости и межклеточной интеграции.

Результаты исследования системы интерферона новорожденных. Изучение содержания α -ИФН и γ -ИФН в сыворотке крови здоровых новорожденных показало значительный разброс их значений (смотрите таблицу 9).

Установлено, что у новорожденных, родившихся от здоровых женщин с благоприятным течением беременности и родов, а также с благоприятным течением раннего неонатального периода, недостаточно контролируется выброс альфа- и гамма- интерферонов. В раннем возрасте функции ИФН направлены в большей степени на регуляцию развития, чем на антиинфекционную защиту (Ершов Ф. И., 2000). Поэтому новорожденные были разделены на 3 группы: 1 группа (n=35) - с нулевым интерфероновым статусом, 2 группа (n=37) - условно здоровые, 3 группа (n=38) - с высоким интерфероновым статусом. Так как состояние системы интерферона у новорожденного определяет его иммунологическую зрелость, мы изучили динамику изменения содержания интерферонов у детей трех групп.

У новорожденных 1-ой группы с исходно «нулевым уровнем интерферонов» в 3-й месяц жизни содержание α -ИФН и γ -ИФН статистически значимо возросло в 10,3 и в 3,5 раз, соответственно. Во 2-ой группе это повышение составило в 3,2 и 1,2 раза. В 3-й группе с исходно высоким уровнем интерферонов их выработка резко снижалась. Причем, показатели интерферонового статуса в 1- и 2-ой группах были приблизительно одинаковы, а в 3-й - уровень α -ИФН все еще превышал показатели 1- и 2-ой групп в 6,6 и 5,7 раза, а γ -ИФН был ниже в 220,6 и 228 раз. Можно предположить, что изменение интерферонового статуса у новорожденных является ответной реакцией на экстремальные воздействия во время беременности и родов, а также в раннем неонатальном периоде. Согласно полученным катаральным данным группы «новорожденные с нулевым интерфероновым статусом» и «условно здоровых новорожденных» можно прогнозировать как группы с благоприятным течением, а 3-ю группу – «новорожденные с высоким интерфероновым статусом» прогнозировать как неблагоприятное.

Таблица 9.

Динамика изменения содержания интерферонов сыворотки крови практически здоровых детей ($M \pm m$), пг/мл

| Группа | 3-ий день жизни | | 3 мес. жизни | |
|--------|-----------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| | α -ИФН | γ -ИФН | α -ИФН | γ -ИФН |
| 1-я | 0,7 \pm 0,03 | 0 | 7,2 \pm 0,10*** | 35,3 \pm 0,13*** |
| 2-я | 2,6 \pm 0,12 | 31,6 \pm 0,13 | 8,3 \pm 0,12*** | 36,5 \pm 0,17*** |
| 3-ья | 90,05 \pm 3,2 | 1239,6 \pm 53,8 | 47,5 \pm 0,15*** | 0,16 \pm 0,03*** |

Примечания: * - различия относительно данных 3-го дня жизни значимы (***) - $P < 0,001$

Учитывая, что уровень ИФН- γ в сыворотке крови является диагностическим критерием инфицирования, можно предположить, что резкое снижение его содержания будет предрасполагать к развитию инфекционно-воспалительных процессов. Для выяснения данного предположения мы исследовали заболеваемость детей этой группы в исследуемом промежутке времени.

Проведенные исследования показали, предрасположенность детей 3-й группы к развитию ОРИ и инфекций нижних отделов дыхательных путей. Так, если заболеваемость ОРИ за период новорожденности составила 3,5%, то в дальнейшем по мере снижения уровня ИФН- γ частота данной патологии возросла в 18 раз и отмечалась у 63% обследованных детей. Пневмония развилась у 37,1 и 96,3% детей, причем по мере снижения выработки ИФН- γ заболеваемость этим патологиям возросла в 2,6 раза по сравнению с периодом новорожденности. Острые респираторные вирусные инфекции на 1-3 месяцах жизни перенесли 63% детей, во втором полугодии жизни число

периодически повторяющихся у детей ОРИ возросло до 73%. Следовательно, можно сказать, что высокий уровень ИФН-γ у новорожденных и резкое его снижение в дальнейшем является фактором, предрасполагающим к развитию инфекций органов дыхательной системы. Это позволит выделять группу риска часто болеющих детей и проводить среди них профилактические мероприятия по снижению заболеваемости.

Таким образом, изучение баланса противовирусных и провоспалительных интерферонов у новорожденных детей позволит определить клиническую манифестацию заболевания. Дисфункция интерферонового статуса (с недостаточной контролируемостью выброса альфа- и гамма- интерферонов) у новорожденных является ответной реакцией на экстремальные воздействия во время беременности, родов и в раннем неонатальном периоде.

Таким образом, интегральная оценка течения ДФС у новорожденных в неонатальном периоде показала, что существуют различные факторы риска развития патологии, которые раздельно или в совокупности служат прогностическими и клиническими критериями развития функциональных нарушений.

В пятой главе **«Перспективный анализ катamnестических данных при дисфункциональном состоянии новорожденных»** представлены результаты изучения комплексного катamnестического анализа дисфункционального состояния новорожденного. Ранний неонатальный период (это небольшой отрезок времени) имеет для судьбы новорожденного ребенка большее значение, чем любой следующий, что и побудил нас провести проспективное наблюдение детей с дисфункциональным состоянием.

Учитывая влияние ДФС у новорожденных, представляло интерес изучение более полной оценки физиологического и функционального состояния организма младенца в катamnезе. Проведен тщательный анализ катamnестических данных детей до 3-х летнего возраста проспективной группы. При этом учитывали наиболее часто встречаемые соматические заболевания: респираторные заболевания, вегетовисцеральную дистонию, пиелонефрит, колит и диарею.

Итак, при ДФС ЦНС в 43% случаях обнаружили вегетовисцеральную дисфункцию (ВВД). По данным Барашнева Ю.И., соавт. (2012), у 47 % новорожденных, перенесших легкую степень гипоксии, диагностирована вегетососудистая дистония (ВСД). Это подтверждает результаты нашего исследования. При дисфункции ССС в 100% случаях мы выявили ВСД, и в 68%- частые респираторные заболевания (ЧРЗ); по данным Котлуковой Н. П. и соавт. (2010), у новорожденных, перенесших, миокардиальную дисфункцию установлены нарушение питания (белково-энергетическая недостаточность) и частые респираторные заболевания с сопутствующим кардитом (таб. 10).

При ДФС респираторной системы у 14% детей обнаружили частые респираторные заболевания. Исследования Г. Хеланда и соавт. (2016) подтверждают, что снижение функциональной способности легких в течение первых дней после рождения, является фактором риска развития астмы и обструктивного поражения дыхательных путей у детей в течение первых 10 лет жизни.

Таблица 10

Клинический прогноз дисфункциональных состояний

| Дисфункциональные состояние | Продолжительность нарушений функций | Катамнез (количество случаев,%) |
|-----------------------------|---|---|
| ЦНС, n=165 | 30-40 дней. возраста | ВВД 43 |
| ССС, n=29 | 3-х мес. (бледность, цианоз систолический шум) | ВВД 100 ЧРЗ 68 |
| Респираторная система n=25 | 24 час. | ЧРЗ 14 |
| ЖКТ, n=172 | 3-х мес. | ВВД 76, Диарея 79 тубулоинтерстициальный нефрит 69 |
| Желтушный синдром, n=87 | 3-х мес. | ВВД 68 Запор 79 |
| Почки, n=26 | 3-х мес. | Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря 89 |

При желтушном синдроме ВСД и запор были выявлены у 78 и 81% детей. При дисфункции ЖКТ в 76% случаях мы обнаружили ВСД и 81% диарею, кроме того, в 69% случаях мы обнаружили пиелонефрит. Полученные данные соответствуют данным В. В. Дина с соавторами (2016), которые описали наблюдение у новорожденных и детей первого года жизни: в 75-85 % возбудителем при пиелонефрите является кишечная палочка, до 33% Proteus, до 12% St. aureus. Авторы в своих работах доказали до 10 лет при пиелонефрите также часто высевается кишечная палочка (до 85%) и St. aureus (до 30%). Похожие данные приводят Ершова Ф.И. соавт. (2011), что низкие концентрации кишечной палочки вызывают развитие неустойчивых нарушений ЦНС у детей. Это подтверждает результаты нашего исследования.

При дисфункции почки в 89% случаях мы обнаружили нейрогенную дисфункцию мочевого пузыря. Исследования Чуговой О.Л. (2010) подтверждают, что у детей, перенесших гипоксическую нефропатию в периоде новорожденности, наиболее часто при динамическом наблюдении выявляется нейрогенная дисфункция мочевого пузыря (примерно у 50% детей), реже - обменная нефропатия и пиелонефрит.

Таким образом, причинно-следственная связь между болезнями или осложненной беременностью матери и дизадаптацией новорожденного требует индивидуального внимания дизадаптационных нарушений во избежание развития его дисфункционального состояния в дальнейшем. По результатам исследования мы разработали алгоритм диагностики дисфункциональных состояний новорожденных, критерии которого позволяют четко выделить новорожденных группы высокого риска развития функциональных нарушений, что позволит своевременно проводить лечебно-профилактические и реабилитационные мероприятия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по докторской диссертации на тему «Клинико-биохимические механизмы развития и критерии ранней диагностики дисфункционального состояния у новорожденных» сформулированы следующие выводы:

1. Установлено, что транзиторные состояния трансформируются в ДФС 64% случаях, т.е. сохранялись дольше завершения неонатального периода. У 17,5% отмечались развернутые патологические состояния. ДФС всех органов и систем, как правило, сопровождалось дисфункциональными состояниями ЦНС. Это требует от врачей служб первого контакта умения правильно оценивать выявляемые признаки и прогнозировать их потенциальные последствия для оказания своевременной и адекватной медицинской помощи.

2. Установлена крайне низкая информированность врачей общей практики о развитии функциональных нарушений у новорожденных в неонатальном периоде: 85,9% врачей общей практики СП и СВП не отражали функциональных нарушений в записях амбулаторных карт (форма 112).

3. В качестве основных предикторов установлены, выделены и обоснованы прогностические критерии трансформации транзиторных состояний в ДФС и в патологическое состояние: клинические симптомы (срок появления симптомов, продолжительность, нарастание/интенсивность, общее состояние ребенка), лабораторно-инструментальные показатели (продолжительность изменений, повышение/снижение). Эти критерии диагностики ДФС рекомендованы нами для включения в программу первого патронажного визита ВОП.

4. Применение определение активности ферментов в стандартах «Оказания медицинских услуг детям в амбулаторно- поликлинических учреждениях», позволяет с высокой достоверностью диагностировать развитие ранней неонатальной дизадаптации.

5. Выраженность и длительность сохранения симптомов, неудовлетворительное общее состояние ребенка имеют значение при прогнозировании вероятности трансформации ДФС в патологию.

6. В качестве важнейших критериев диагностики ДФС нами выделены:

- неврологическая дисфункция, выявленная у большинства пациентов, длительностью не более 4х недель;
- респираторная дисфункция (персистирующее апноэ, выраженная гипоксемия, аритмия дыхания), наблюдаемая более 6 часов;
- нестабильность ССС (повышения кардиоспецифических ферментов, бледность и цианоз, аритмия, преходящее удлинение QT, смещение и инверсия ST-T), более 3-х месяцев;
- дизадаптации ЖКТ (регургитация, колика, функциональная диарея, дисхезия) в течение 3-х месяцев;
- гипербилирубинемия, персистирующая ≥ 3 -х нед. без нарастания;
- дисфункциональное состояние почек (олигоурия, ферментурия без нарастания), длительностью не более 2-х недель.

7. Ведущими факторами риска ДФС являются:

- многоводие повышает риск развития ДФС респираторной системы и печени у новорожденных (в 2,02 раза выше), ЖКТ (в 1,1 раза выше).
- длительный безводный период повышает риск развития ДФС ЖКТ у новорожденных (в 2,8 раза выше), ЦНС и ССС (в 2,3 раза выше)
- стремительные роды повышают риск развития ДФС респираторной системы у новорожденных (в 1,5 раза выше), ССС (в 1,7 раза выше)
- преэклампсия повышает риск развития ДФС почек у новорожденных (в 2,8 раза выше), ССС (в 2,2 раза выше), ЦНС (в 1,7 раза выше).
- риск развития ДФС ССС и ЦНС у новорожденных повышают анемия (в 1,0 раза выше), заболевания ССС (в 3,3 и 3,0 раза выше), хронический тубулоинтерстициальный нефрит (в 1,3 и 1,9 раза выше);
- хронические заболевания ЖКТ повышают риск развития ДФС ЖКТ и ЦНС у новорожденных (в 2,5 и 1,03 раза выше);
- метаболический синдром повышает риск развития всех изучаемые дисфункциональных состояний.
- в формировании функциональных нарушений у новорожденных, родившихся с фактором риска, большое значение имеет развитие эндотелиальной дисфункции, т.е. в зависимости от степени выраженности перинатальных факторов риска, уровень стабильных метаболитов оксида азота повышается от 1,09 до 1,8 раза;
- высокий уровень ИФН- γ у новорожденных и резкое его снижение в дальнейшем является фактором, предрасполагающим к развитию инфекций органов дыхательной системы. Согласно полученным катаральным данным у детей с высоким уровнем ИФН- γ , ОРИ на 1-3 месяцах жизни перенесли 63% детей, во втором полугодии жизни число периодически повторяющихся у детей ОРИ возросло до 73%.

8. Установлена достоверная взаимосвязь ДФС новорожденных в период адаптации с формированием у них в последующие 3 года осложнений: при дисфункциях ЦНС - в 43% случаев развилась вегетовисцеральная

дисфункция (ВВД), при дисфункции ССС - в 100% случаев выявлялась ВВД, и в 68% - ЧРЗ, при респираторных дисфункциях - у 14% детей обнаруживали ЧРЗ, при дисфункциях печени - ВВД и запоры выявлялись у 2/3 детей, при дисфункции ЖКТ - ВВД, тубулоинтерстициальный нефрит и диарея диагностированы у большинства детей, при дисфункции почки в 90% случаев наблюдалось осложнение в виде нейрогенной дисфункции мочевого пузыря.

9. Разработан алгоритм диагностики дизадаптации по каждому органу и системе новорожденного. Он позволит определить состояние ребенка в первую неделю его жизни и своевременно провести коррекцию нарушений, предупредить дисфункцию у ребенка, снизить частоту ранней неонатальной смертности, улучшить демографические показатели.

**ONE TIME SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING THE
SCIENTIFIC DEGREE DSc04/30.12.2019.Tib.30.02 AT
TASHKENT MEDICAL AKADEMY**

TASHKENT INSTITUTE OF POSTGRADUATE MEDICAL EDUCATION

GAFAROVA FERUZA MURATKHODJAEVNA

**CLINICAL AND BIOCHEMICAL MECHANISMS OF DEVELOPMENT
AND CRITERIA FOR EARLY DIAGNOSIS OF A DYSFUNCTIONAL
CONDITION IN NEWBORNS**

**14.00.25-Clinical, laboratory and functional diagnostics
14.00.09 - Pediatrics**

**ABSTRACT OF DOCTORAL
DISSERTATION (DSc) ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT-2020

The theme of doctoral dissertation was registered at the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan for B2020.2.DSc/Tib118

The dissertation was completed at the Tashkent Institute of postgraduate medical education.

The abstract of the dissertation in two languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is available on the web page at www.tipme.uz and on the Information and Educational Portal "ZiyoNet" at www.ziynet.uz.

Scientific consultants: **Aripov Abdumalik Nigmatovich**
Doctor of Medical Sciences, Professor

Shamsiev Fazlidin Sayfieovich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents: **Roytman Aleksandr Polevich**
Doctor of Medical Sciences, Professor (Russian Federation)

Haydarova Muhtabar Mannapovna
Doctor of Medical Sciences

Aliev Ahmadjon Lutpullaevich
Doctor of Medical Sciences, docent

Leading organization: **Andijan State Medical Institute**

Defence will be held «____» _____ 2020 at ____ hours at a meeting of the Scientific Council DSc04/30.12.2019.Tib.30.02 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent, Almazar district, Farobiy St., 2. Phone/Fax: (+99871) 150-78-25; e-mail: tta2005@mail.ru.)

The dissertation (PhD) is available at the Information Resource Center of the Tashkent Medical Academy (No. ____). Address: 100109, Tashkent, Almazar district, st. Farobiy, 2. Phone/Fax: (+99871) 150-78-25.

An abstract of the thesis was sent out on _____ 2020 year.
(Protocol of maining № _____ from «_____» _____ 2020year)

A.G. Gadaev

Chairman of scientific council for the award of a degree, Doctor of Medical Sciences

D.A. Nabieva

Scientific secretary of scientific council on the award of a scientific degree, Doctor of Medical Sciences

L.K. Rahmanova

Chairman of scientific seminar with scientific council on awarding a degree, Doctor of Medical Sciences

INTRODUCTION (abstract of the DSc dissertation)

The aim of research work: comprehensive analysis of the clinical and biochemical mechanisms of development and the design of criteria for the diagnosis of dysfunctional conditions in newborns.

Object of study. 663 infants with a gestational age of 29-40 weeks and 278 of their mothers; 70 doctors-listeners.

Subject of study. 100 copied maps, randomly chosen SP and SVP, as well as serum and plasma, urine, meconium, stool; regurgitate mass.

Research methods. We used clinical, functional, instrumental, immunological, biochemical, microbiological, mathematical and statistical methods.

Scientific novelty of the research: the clinical features of the regularities of the transformation of borderline states into dysfunctional ones and the transition through them into pathological states were revealed firstly;

clinical and biochemical mechanisms of development of dysfunctional conditions were revealed;

diagnostic and prognostic signs of clinical and biochemical indicators in determining the criteria for the transition of a transitional state to a dysfunctional state, from it to a pathological state were developed and systematized;

it was found that increased synthesis of nitric oxide should be considered as a compensatory-adaptive reaction aimed at preserving microcirculatory hemodynamic processes in the organs and systems of newborns;

the leading risk factors in the mother, the odds ratio that increase the likelihood of DFS in newborns according to the Good Clinical Practice standards have been determined;

in newborns with a dysfunctional state vegetative-visceral and neurogenic bladder dysfunction, frequent morbidity, tubulo-interstitial nephritis, constipation were observed for the first time, in the next 3 years of life.

Implementation of research results. Based on the results of a study of the clinical and biochemical mechanisms of the development of dysfunctional status in newborns and the criteria for early diagnosis:

Developed and approved (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8N-d / 36 dated December 29, 2014) guidelines "Dysfunctional state of the liver in newborns and their correction." These guidelines make it possible to identify the main factors leading to the development of a dysfunctional state and improve the efficiency of diagnostics in newborns. The implementation of the research results made it possible to determine the basis of dysfunctional states in the process of adaptation in newborns, helped to prevent functional disorders of the liver and prevention.

Methodological recommendations "Interferon system in newborns during postnatal adaptation" were developed and approved (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8N-d / 36 dated December 29, 2014). The developed recommendation is specific for the neonatal period of the interferon system in newborns, early diagnosis of inflammatory conditions, repeated acute

respiratory infections and made it possible to reduce their complication, as well as their duration.

The obtained scientific results were introduced into the health care system in the activities of the Republican Specialized Scientific and Practical Pediatric Center, children's multidisciplinary medical centers in Almalyk, Syrdarya and Namangan regions (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8N-z / 158 dated November 19, 2020). The introduced results made it possible to diagnose dysfunctional conditions in newborns at an early stage, exclude the development of pathological processes with the help of therapeutic and prophylactic measures, and reduce relapses by 2-3 times.

The structure and scope of the thesis. The dissertation consists of introduction, five chapters, conclusion, conclusions of the list of used literature. The thesis is 170 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I Бўлим (I часть; I part)

1. Каримжанов И. А., Гафарова Ф. М. Причины перинатального поражения нервной системы у новорожденных // Журн. Педиатрия. – Ташкент, 2001. - №4. – С. 37-39. (14.00.00, №16)
2. Гафарова Ф.М. Некоторые иммунологические реакции и особенности течения перинатального периода у новорожденных, перенесших гипоксию // Журнал Вестник врача. – Самарканд, 2008. - №4. - С. 33-34. (14.00.00, №20)
3. Гафарова Ф.М. Оценка состояния системы оксида азота у новорожденных // Журнал Вестник врача. – Самарканд, 2009. - №4. - С. 30-34. (14.00.00, №20)
4. Гафарова Ф.М. Соғлом ва анамнези огир булган чакалоқлар интерферон статусидаги курсаткичлар // Журнал Вестник врача. – Самарканд, 2009. - №4. - С. 108-111. (14.00.00, №20)
5. Гафарова Ф. М. Состояние углеводного обмена и его взаимосвязь с уровнем оксида азота в крови новорожденных с повышенным перинатальным риском // Ж. Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. – Москва, 2009. - №4. - С. 158-159. (14.00.00, №106)
6. Гафарова Ф. М. Роль оксида азота в патогенезе повышенного перинатального риска у новорожденных детей // Российский медицинский журнал. – Москва, 2010. - №1. - С. 22-25. (14.00.00, №126)
7. Гафарова Ф. М. Особенности течения и коррекция желтушного синдрома у новорожденных // Журн. теорет. и клин. медицины. – Ташкент, 2010. - №3. – С. 134-137. (14.00.00, №3)
8. Гафарова Ф. М. Система оксида азота в крови новорожденных с повышенным перинатальным риском // Журнал Вестник Российской Академии Мед. науки. – Москва, 2010. - №3. - С. 36-40. (14.00.00, №22)
9. Гафарова Ф. М. Интерфероновая система у здоровых новорожденных детей с физиологическим течением раннего периода // Вестник Ташкентский Медицинский Академии. – Ташкент, 2012. - №1. - С. 12-14. (14.00.00, №13)
10. Гафарова Ф. М. Ретроспективный анализ течения беременности у матерей обследованных новорожденных с дисфункциональными состояниями // Журн. Педиатрия. – Ташкент, 2014. - №3-4. - С. 65-68. (14.00.00, №16)
11. Гафарова Ф. М., Абдусаломова З. У. Состояния микробиоценоза у новорожденных с разным характером ранней неонатальной адаптации // Журн. Педиатрия. – Ташкент, 2014. - №3-4. - С. 68-70. (14.00.00, №16)
12. Гафарова Ф. М. Проспективный анализ катамнестических данных при дисфункциональном состоянии новорожденных // Журн. Теорет. и клин. медицины. – Ташкент, 2015. - №1. – С. 134-137. (14.00.00, №3)
13. Гафарова Ф. М. Патогенетические звенья дисфункционального

состояния респираторной системы новорожденного и его антенатальная диагностика // Вестник Ташкентский Медицинский Академии. – Ташкент, 2015. - №1. - С. 12-14. (14.00.00, №13)

14. Гафарова Ф. М., Шамсиев Ф. С. Деадаптация сердечно-сосудистой системы в период постнатальной адаптации у новорожденных // Журн. Педиатрия. –Ташкент, 2015. - №3. - С. 56-59. (14.00.00, №16)

15. Гафарова Ф. М. Патогенетические звенья деадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных и проспективный анализ катамнестических данных // Вестник современной клинической медицины. – Казань, 2015. - №5. - С. 27-32. (14.00.00, №24)

16. Gafarova F. M. Dysfunctional state kidney during postnatal adaptation in the newborn // J. European Science Review. – Vienna, 2016. - №3-4. - P. 80-82. (14.00.00, №19)

17. Гафарова Ф.М. Шамсиев Ф.С., Алимова Х.А., Абдужаббарова З.М., Исраилова Н.А. Клинический случай врожденного ихтиоза у новорожденного // Дерматовенерология и эстетическая медицина – Ташкент, 2016. - №2 (30). - С. 108-110. (14.00.00, №1)

18. Гафарова Ф. М., Бабаджанов А.С. Качество патронажа новорожденных в первичном звене здравоохранения и пути его оптимизации // Бюллетень Ассоциации врачей Узбекистана. – Ташкент, 2018. -№2(91). - С. 11-16. (14.00.00, №17)

19. Гафарова Ф. М., Кахарова К.А. Дисфункциональные состояния неонатального периода и их значение в организации первичной медико-санитарной помощи новорожденным // Бюллетень Ассоциации врачей Узбекистана. – Ташкент, 2019. - №2(95). - С. 41-46. (14.00.00, №17)

II Бўлим (II часть; II part)

20. Гафарова Ф. М. Особенности течения перинатального периода и некоторые иммунологические реакции у новорожденных с внутриутробными инфекциями // Матер. Республиканского научно-практического форума «Олима аёлларнинг фан-техника тараккиётида тутган урни». – Ташкент, 2007. – С. 42.

21. Гафарова Ф. М. Показатели интерферонового статуса у новорожденных детей в норме и отягощенными инфекциями // Педиатрия. Журн. для практикующих врачей. - Нижний Новгород, 2007. - С. 58-60.

22. Гафарова Ф.М. Особенности поражения желудочно-кишечного тракта у новорожденных детей при внутриутробных инфекциях // Патология. - Ташкент, 2009. - №4. - С. 34-36.

23. Гафарова Ф. М. Комплексная терапия дисфункциональных состояний у новорожденных с перинатальным риском // Республ. Научн.-практ. конф. «Актуальные проблемы педиатрии». – Ташкент, 2010. – С. 37.

24. Gafarova F. M. Activity state of nitrogen oxide system in blood of neonates with increased perinatal risk // European J. of natural history. – 2010. - №5. -P. 41-45.

25. Гафарова Ф.М. Дисфункциональное состояние печени у

новорожденных и их коррекция. Методические рекомендации. – Ташкент. – 2011. - ___ с.

26. Гафарова Ф. М. Интерфероновая система у новорожденных в период постнатальной адаптации. Методические рекомендации. – Ташкент. – 2011. - ___ с.

27. Gafarova F. M. Diagnosis of dysfunctional liver condition in newborns and their correction // Intern. J. of Applied and Fundamental Research. - 2011.- №6. - P. 7-9.

28. Гафарова Ф. М. Причины и факторы риска дисфункционального состояния у новорожденных // Сб. матер. втор. конгрес. педиатров Урала с международ. участием «Актуальные проблемы педиатрии». - Екатеринбург, 2012. – С. 57-58.

29. Гафарова Ф. М. Дисфункциональное состояние желудочно-кишечного тракта в период постнатальной адаптации у новорожденных и их коррекция // Сб. матер. научн.-практ. конф. «Здоровые дети - здоровое будущее». - Н/Новгород, 2012. – С. 26-27.

30. Гафарова Ф. М. Состояние системы интерферона у здоровых новорожденных в период ранней неонатальной адаптации // Материалы VI Росс. Форума «Здоровье детей: проф. и терапия социально-значимых заболеваний. - С.Пб, 2012. - С. 50.

31. Гафарова Ф. М., Шамсиев Ф. С. Дисфункциональное состояние почек в период постнатальной адаптации у новорожденных // Республ. Научн.-практ. конф. молодых ученых посвященной 70-летию Академии наук РУз. – Ташкент, 2013. – С. 37-38.

32. Gafarova F. M., Shamsiev F.Sh. State of skin microbiocenosis in neonates in period of an early neonatal adaptation // The 27 th Congress of the International Pediatrics Association (ICP). - Melbourne, Australia, 2013. - P. 567.

33. Gafarova F. M., Shamsiev F. Sh. Dysfunctional state of gastro-intestinal tract in period of postnatal adaptation in neonates // The 27 th Congress of the International Pediatrics Association (ICP). - Melbourne, Australia, 2013. - P. 567.

34. Гафарова Ф. М., Шамсиев Ф. С., Исраилова Н.А. Частота встречаемости кардита при острой пневмонии у детей раннего возраста// VII Съезд педиатров Узбекистана «Приоритетные направления и модернизация охраны здоровья детей в Узбекистане» - Ташкент, 2014 - С. 120-121.

35. Гафарова Ф. М. Связь экстрагенитальной патологии рожениц с состоянием здоровья новорожденных // Науч.-практ. мед. журнал. Практическая медицина. – Казань, 2015. - №7 (92). - С. 45-48.

36. Гафарова Ф. М., Шамсиев Ф. С., Алимова Х.А., Абдужаббарова З.М. Прогнозирование развития ишемической нефропатии у новорожденных в период постнатальной адаптации // Республ. научн.-практ. конф. «Старшие научные сотрудники-соискатели в сфере здравоохранения» - Ташкент, 2016.

С

37. Шамсиев Ф. С., Латипова.Г.Г., Гафарова Ф. М., Абдужаббарова.З.М. Младенческие кишечные колики: патогенез, клиника, лечение // Журнал Здоровье Узбекистана. – 2017. - №7 (18). - С. 34-39.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси»
журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилди

Босишга рухсат этилди: 01.12.2020 йил
Бичими: 60x84 ¹/₁₆. Рақамли босма усули. Times гарнитураси.
Шартли босма табағи: 3. Адади 100 нусха. Буюртма №19.

Гувоҳнома reestr №10-3719

«Тошкент кимё-технология институти» босмахонасида чоп этилган.
Босмохона манзили: 100011, Тошкент ш., Навоий кўчаси, 32-уй.