

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc 04/30.12.2019.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

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

МИРЗАХМЕДОВА ДИЛФУЗА МАРУФОВНА

**МУДДАТИГА ЕТМАЙ ТУҒИЛГАН ЧАҚАЛОҚЛАРДА РЕСПИРАТОР
ДИСТРЕСС-СИНДРОМИ ВА УНИНГ ОҚИБАТЛАРИ
РИВОЖЛАНИШИНИНГ КЛИНИК-БИОКИМЁВИЙ ЖИҲАТЛАРИ**

14.00.09-Педиатрия

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

ТОШКЕНТ -2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of Dissertation Abstract of Doctor of Philosophy (PhD)

Мирзахмедова Дилфуза Маруфовна

Муддатига етмай туғилган чақалоқларда респиратор дистресс-синдроми ва унинг оқибатлари ривожланишининг клиник-биокимёвий жиҳатлари.....3

Мирзахмедова Дилфуза Маруфовна

Клинико-биохимические аспекты развития респираторного дистресс-синдрома и его исходов у недоношенных детей.....19

Mirzakhmedova Dilfuza Marufovna

Clinical and biochemical aspects of the development of respiratory distress syndrome and its outcomes in premature babies35

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works.....39

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc 04/30.12.2019.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

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

МИРЗАХМЕДОВА ДИЛФУЗА МАРУФОВНА

**МУДДАТИГА ЕТМАЙ ТУҒИЛГАН ЧАҚАЛОҚЛАРДА РЕСПИРАТОР
ДИСТРЕСС-СИНДРОМИ ВА УНИНГ ОҚИБАТЛАРИ
РИВОЖЛАНИШИНИНГ КЛИНИК-БИОКИМЁВИЙ ЖИҲАТЛАРИ**

14.00.09-Педиатрия

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

ТОШКЕНТ -2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузурдаги Олий аттестация комиссиясида В2019.4.PhD/Tib1087 рақами билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика иختисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (Ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб саҳифасида (www.tashpmi.uz) ва «ZiyoNeb» Ахборот-таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Салихова Камола Шавкатовна
тиббиёт фанлари доктори

Расмий оппонентлар:

Агзамова Шоира Абдусаломовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Дильмурадова Клара Равшановна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етақчи ташкилот:

**Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини
ривожлантириш маркази**

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузурдаги DSc 04/30.12.2019.Тиб.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «14» декабрь кунини соат 11 даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100140, Тошкент шаҳри Юнусобод тумани Боғишамол кўчаси 223-уй. Тел./факс: (99871) 262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz).

Диссертация билан Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин 348 рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100140, Тошкент шаҳар Юнусобод тумани Боғишамол кўчаси 223-уй. Тел./факс: (99871) 262-33-14.

Диссертация автореферати 2021 йил «4» декабрь кунини тарқатилди.
(2021 йил «4» декабрь даги 119 рақамли реестр баённомаси).



А.В.Алимов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

К.Н.Хантов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий
котиби, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Д.И.Ахмедова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
қопидаги илмий семинар раиси
тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси

Диссертация мавзусини долзарблиги ва зарурати. Дунёда гўдаклар ўлимининг энг юқори хавфи ҳаётининг биринчи ойида кузатилганлиги сабабли, неонатал даврдаги самарали ёрдам муҳим аҳамият касб этади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг (ЖССТ) маълумотларига кўра «...беш ёшгача бўлган болалар ўлимининг қарийб 45% янги туғилган чақалоклар ҳаётининг дастлабки 28 кунига тўғри келади...»¹. Бу борада, муддатига етилмай туғилган чақалокларда критик ҳолатларни келтириб чиқарадиган касалликлар орасида етакчи ўринни, оғир нафас етишмовчилигига олиб келадиган респиратор дистресс-синдром (РДС) эгаллайди. Сўнгги пайтларда, РДСнинг нохуш оқибати муаммоси фаол ўрганилиб, улардан бири бронх-ўпка дисплазияси (БЎД) бўлиб, унинг диагностикаси ва даволаш муҳим тиббий ва ижтимоий муаммо ҳисобланади. Шу жиҳатдан БЎДни ташхислаш ва даволашдаги тажрибаларга қарамай, касалликни эрта ташхислаш, даволаш ва профилактика усулларини самарадорлигини оширишни тақазо этмоқда.

Жаҳонда РДСнинг келиб чиқиши, кечиш вариантлари, даволаш ва оқибатлари механизмларини ўрганишга қаратилган илмий тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада, муддатига етмай туғилган чақалокларда РДС нинг келиб чиқиш хавф омилларини ва ўпкада патологик жараённинг шаклланиш механизмларини аниқлаш, чақалокларда ўпка тўқимасини иккиламчи зарарланишини профилактикасини ўрганишда ютуқларга эришилишига қарамай, ҳозирги кунда бу масалада кўшимча тадқиқотлар талаб қиладиган муҳим муаммолар мавжуддир. Неонатологларнинг кенг доираси ушбу касаллик ҳақида етарли даражада хабардор эмас, бу кўпинча беморларни ташхислаш ва даволашда хатоликларга олиб келмоқда. Шу сабабли, янги туғилган чақалокларда нафас етишмовчилиги ва бронх-ўпка дисплазиясининг ривожланишининг муҳим омилларини ўрганиш неонатология соҳасида алоҳида аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий ҳизматни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, неонатал даврдаги касалликларни эрта аниқлаш, даволаш ва профилактика усулларини такомиллаштириш борасида кенг қамровли ислоҳотлар амалга оширилмоқда. Мамлакатимизда «...диагностика ва даволашнинг замонавий усулларини жорий этиш, юқори сифатли тиббий хизматларни кўрсатиш, шу жумладан телетиббиётни жорий этиш ва ривожлантириш...»² каби устивор вазифалар белгиланган. Бу борада неонатал ўлимни олдини олиш, клиник-функционал белгиларни эрта ташхислаш, даволаш ва профилактиканинг инновацион самарали усулларини ишлаб чиқиш ва улардан кенг фойдаланиб

¹Progress in Partnership: 2017 Progress Report on the Every Woman Every Child Global Strategy for Women's, Children's and Adolescents' Health WHO/FWC/NMC/17.3

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантирига доир кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги Қарори

ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатиш йўли билан гўдаклар ҳаёт сифатини ошириш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6610-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги Фармони, 2020 йил 2 октябрдаги ПҚ-4847-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасида давлат бошқаруви тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2020 йил 10 ноябрдаги ПҚ-4887-сон «Аҳолининг соғлом овқатланишини таъминлаш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида», 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг IV. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Европа перинатал тиббиёт ассоциацияси ҳомийлигида Европа эксперт – неонатологлар коллегиясининг нашр этилган янгиланган тавсияларида БЎД диагностикаси ва даволашдаги етакчи йўналишларга алоҳида эътибор қаратилади (Межинский С.С., Карпова А.Л., ва б., 2019, Sweet D.G., Carnielli V., Greisen G., Hallman M., Ozek E., et al. / European Consensus Guidelines of management of RDS – 2019).

Хорижий адабиётлар маълумотларида кўрсатишича, ҳозирги кунда дунёда янги туғилган чақалоқларда нафас етишмовчилигини ривожланиш устувор омилларини аниқлаш, неонатал ва кейинги ёш даврларида оқибатларини башорат қилиш; БЎД ривожланиши патогенетик хусусиятларини аниқлаш; неонатал даврда нафас етишмовчилигини ўтказган болаларда асоратларини олдини олиш бўйича кенг қамровли ишлар олиб борилмоқда.

Хорижий муаллифларнинг маълумотларига кўра, болаларда РДС ривожланиши патогенези ва бронх-ўпка дисплазияси асорати етарлича ўрганилган, аммо сўнгги ўн йиллар ичида перинатал ёрдам ва респиратор даволашда эришилган ютуқлар туфайли БЎДнинг клиник характеристикаси ва кечиши сезиларли даражада ўзгарди (Овсянников Д.Ю., 2016; Панов П.В., 2016; Abman S.H., Bancalari E., Jobe A., 2017). РДС билан туғилган чақалоқларга перинатал ёрдам кўрсатишдаги сўнгги ютуқларга қарамай, ушбу касалликнинг бир қатор терапевтик ва профилактик стратегиялари тўғрисида ҳали ҳам қарама-қарши фикрлар мавжуд.

Ҳозирги кунда муддатдан олдин туғилган чақалоқларда РДС иммунопатогенезини ўрганиш айниқса долзарб муаммо ҳисобланади. Унинг

шаклланишини алвеоло-ангиогенез жараёнларининг тугалланмаганлиги фонида кўп сонли пренатал ва постнатал омилларнинг таъсири туфайли ўпканинг ривожланишининг бузилиш билан боғлиқлик аниқланган (Stark A., Dammann C., 2018). БЎД – яллиғланиш ва яллиғланишга қарши механизмлар дисбаланси натижаси эканлигига исботлар мавжуд (Лебедева О. В., 2012, Bhandari A., Bhandari V., 2013). Замонавий маълумотларга кўра чақалокларда, айниқса, гестация муддати кичик бўлган чақалокларда цитокин ҳолати кўрсаткичларини баҳолаш ва талқин қилишда зиддиятли мулоҳазалар мавжутдир (Rivera L; Siddaiah R, Oji-Mmuo C. et all. 2016). Шу муносабат билан, БЎД ривожланишини башорат қилиш учун хавф омилларини шаклланишининг иммуногенетик ривожланишини ўрганиш илмий ва амалий қизиқиш уйғотади (Сахипова Г.А 2014, Панченко А.С. 2017). Кўпчилик тадқиқотчилар БЎД ни генетик мойиллиги бўлган мультиорган ва кўп омилли касаллик деб ҳисоблайдилар (Прометной Д.В., Александрович Ю.С., 2017; Rivera L., Siddaiah R., 2017; .Keller R.L., Feng R., DeMauro, 2017; Jo HS, 2014). РДС оқибатларини башорат қилиш ва муддатига етмай туғилган чақалокларда БЎДнинг ривожланиши бўйича илмий тадқиқотлар санокли бўлиб, прогноз қилишнинг айрим қирраларинигина ёритиб берилган (Wong J.J., Jit M., Sultana R., Mok Y.H., 2017).

Шу таъкидлаш жоизки, БЎДнинг шаклланиш предикторларини аниқлаш, босқичма-босқич ташҳислаш ва даволаш бўйича клиник қарорлар қабул қилиш учун РДСли кам вазнли янги туғилган чақалокларда ўпка зарарларини хавфини башорат қилишга имкон берадиган объектив мезонларни белгилашни тақазо этади.

Тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий тадқиқот муассасасининг илмий- тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт маркази илмий ишлар режасига мувофиқ ПЗ-2017092318 «Янги туғилган чақалокларда патологик ҳолатнинг детерминантидан келиб чиқиб бронх-ўпка дисплазиясини дифференцирланган даволаш ва профилактикаси усулларини ишлаб чиқиш» (2018-2020йй.) мавзусидаги илмий лойиҳа доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади муддатига етмай туғилган чақалокларда респиратор дистресс-синдроми ва унинг асорати бронх-ўпка дисплазияси ривожланишининг баъзи клиник-биокимёвий жиҳатларини ўрганиш ва прогностик мезонларини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари қуйидагилардан иборат:

муддатига етмай туғилган чақалокларда респиратор дистресс-синдроми ва унинг асорати бронх-ўпка дисплазияси ривожланишининг перинатал хавф омилларини баҳолаш;

респиратор дистресс-синдромли муддатига етмай туғилган чақалокларда бронх-ўпка дисплазияси клиник кечиш хусусиятларини аниқлаш;

респиратор дистресс-синдромли муддатига етмай туғилган чақалоқларда бронх-ўпка дисплазияси ривожланишида иммунологик омиллар ролини аниқлаш;

респиратор дистресс-синдромли муддатига етмай туғилган чақалоқларда бронх-ўпка дисплазияси ривожланишида пневмопротеинлар аҳамиятини аниқлаш;

респиратор дистресс-синдромли муддатига етмай туғилган чақалоқларда бронх-ўпка дисплазияси ривожланишида прогностик мезонларини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт маркази ва Республика перинатал марказда даволанаётган 140 нафар респиратор-дистресс синдромли муддатига етмай туғилган чақалоқлар ва 30 нафар муддатига етмай туғилган шартли соғлом чақалоқлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида биокимёвий ва иммунологик текширув учун периферик қони ва қон зардоби материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, махсус инструментал (ички аъзолар УТТ, НСГ, МСКТ, рентген), биокимёвий (пневмопротеинлар, Клар хужайралари оксили), иммунологик (яллиғланиш ва яллиғланишга қарши цитокинлар, қон-томирлар эндотелийси ўсиш омили) ва статистик тадқиқот усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк маротаба муддатига етмай туғилган чақалоқларда респиратор дистресс-синдроми ва унинг асорати бронх-ўпка дисплазияси ривожланишида муҳим перинатал ҳамда диагностик ва баъзи патогенетик устивор омиллар аҳамияти исботланган;

муддатига етмай туғилган чақалоқларда респиратор-дистресс синдром ва унинг оқибати БЎД ривожланишида яллиғланиш цитокинлари миқдорининг ошиши ва қон-томирлар эндотелийси ўсиш (VEGF) омилларини камайиши асосланган;

муддатига етмай туғилган чақалоқларда респиратор-дистресс синдром оқибати БЎД ривожланишида пневмопротеинлар пасайишининг диагностик аҳамияти исботланган;

муддатига етмай туғилган чақалоқларда респиратор-дистресс синдроми ва унинг оқибати БЎДни ривожланишини эрта аниқлаш ва башоратлаш бўйича клиник -биокимёвий мезонлар ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

муддатига етмай туғилган респиратор-дистресс синдромли чақалоқларда БЎД ривожланиши хавф омиллари ва патогенетик жиҳатлари асосланган;

муддатига етмай туғилган чақалоқларда гестация муддати ва тана вазнига кўра респиратор-дистресс синдроми ва унинг оқибати БЎД ривожланишининг клиник-биокимёвий хусусиятлари асосланган;

респиратор-дистресс синдромили муддатига етмай туғилган чақалоқларда БЎД ривожланишининг иммунологик (цитокинлар- IL-1 β , IL-6 и TFN- α , IL-4 и VEGF) ва биокимёвий(пневмопротеинлар -SP-D, CC16) диагностик мезонлари асосланган;

респиратор-дистресс синдромли муддатига етмай туғилган чақалоқларда БЎД ривожланишини башоратлаш бўйича дастурий махсулот асосида эрта баҳолаш тартиби очиб берилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган ёндошув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, текширилган беморлар сонининг етарли эканлиги, статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги билан асосланган, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлангани билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти, олинган маълумотлар РДС ва унинг оқибатида БЎДси ривожланишининг ўзига хос жиҳатлари, шу жумладан неонатал даврда муддатига етмай туғилган чақалоқларда БЎД ташхиси ва башоратининг клиник ва патогенетик мезонлари ҳақидаги мавжуд тушунчаларни кенгайтиради ва илмий натижалар педиатрия соҳасида илмий тадқиқотларнинг такомиллаштиришнинг исботланиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти олинган натижалар РДСли муддатига етмай туғилган чақалоқларда БЎД ривожланишини эрта ташхислаш ва башоратини самарадорлигини оширишга имкон бериб, муддатига етмай туғилган чақалоқлар ҳаёт сифатини оширишга, болалар орасида касалланиш ва ногиронликни камайтириш, шунингдек, неонатал ва болалар ўлимини камайтиш имкони яратганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Муддатига етмай туғилган чақалоқларда респиратор дистресс-синдроми ва унинг оқибатлари ривожланишининг клиник-биокимёвий жиҳатларини баҳолаш бўйича олинган натижалар асосида:

муддатидан олдин туғилган чақалоқларда нафас бузилиши синдромининг клиник белгиларига қараб баҳолаш ва самарали ташхислаш бўйича амалга оширилган илмий натижалар асосида «Чақалоқлик даврида респиратор-дистресс синдромни ўтказган кичик ёшли болаларда бронх-ўпка дисплазиясини башорат қилиш» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 28 декабрдаги 8нр/383-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома туғуруққа ёрдам берувчи муассасаларга тадбиқ қилиниши натижасида БЎДнинг белгиларини эрта аниқлаш ва башоратлаш имконини берган;

чақалоқларда нафас етишмовчиликлари респиратор дистресс-синдром ва унинг оқибатларини даволаш орқали амалга оширилган илмий натижалар

асосида «Респиратор дистресс-синдромили кам вазли чақалоқларга ихтисослаштирилган ёрдам кўрсатиш тамойиллари» услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 4 декабрдаги 8нр/563-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома тадбиқ қилиниши натижасида муддатига етмай туғилган чақалоқларнинг клиник ҳолатини яхшиланишига, БЎДли болаларга самарали шошилишча ёрдам кўрсатиш имконини берган;

муддатига етмай туғилган чақалоқларда РДС ва унинг оқибатларини башорат қилиш, ташхислаш ва даволаш усуллари бўйича ишлаб чиқилган илмий натижалар амалиётга, жумладан, РИПИАТМ, Республика Перинатал Маркази, Наманган ва Хоразм Вилоят болалар кўп тармоқли тиббиёт марказларида тадбиқ қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 4 мартдаги 8нр/88-сон маълумотномаси). Таклиф қилинган усулларни тадбиқ қилиш натижасида ижобий натижаларга эришилган: муддатига етмай туғилган чақалоқларни стационарда даволанишини 3 ўрин-кунга қамайтириш, неонатал ўлимни 1,3 бараварга қамайтириш ва эрта неонатал даврда РДС ўтказган бир ёшгача болалар орасида 1,9 баробар ногиронликни қамайтириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 та халқаро илмий анжуманларда, жумладан, 1 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 17 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 7 та мақола, жумладан, 5 та республика, 1 та хорижий, 1 та Scopus журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 116 бетни ташкил этган.

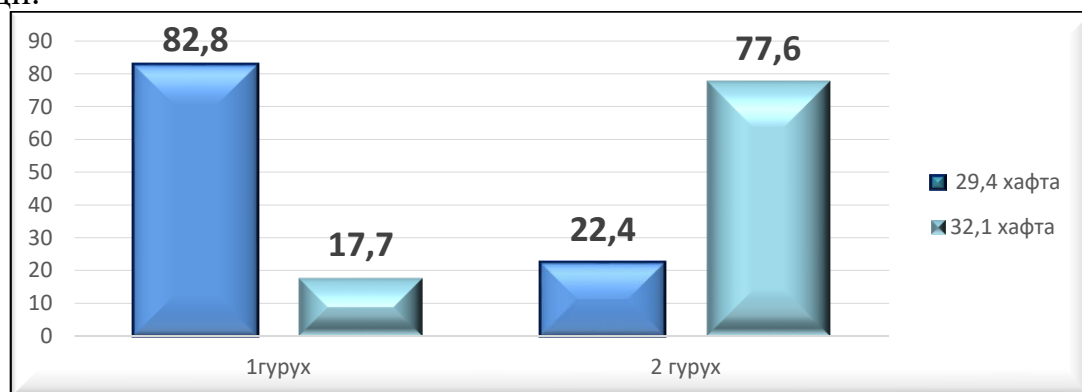
ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Киришда диссертация ишининг долзарблиги ва талаб қилиниши, илмий ишланмаларни илм ва технологиянинг устувор йўналиши ривожланишига мослиги ёритиб берилган. Киришда ўтказилган тадқиқотларни долзарблиги ва талаб қилиниши, тадқиқот мақсад ва вазифалари асослаб берилган, тадқиқот объекти ва предмети характерланади, тадқиқотни натижалари ва илмий янгилиги баён қилинади, олинган натижаларни илмий ва амалий аҳамияти, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр чоп этилган ишлар ва диссертацияни тузилмаси ёритилган.

Диссертациянинг **“Респиратор дистресс-синдромли муддатига етмай туғилган чақалоқларда БЎДнинг ривожланиш генези ҳақидаги замонавий тасаввурлар”** деб номланган биринчи бобида респиратор дистресс синдромли чақалоқларда БЎД нинг шаклланишига мойилликнинг

биокимёвий омиллари ролини ўрганиш билан бирга унинг долзарблиги ва замонавий маълумотларига асосланган адабиётлар шарҳи ёритилган.

Диссертациянинг “**Чақалоқлар умумий характеристикаси ва тадқиқот усуллари**” деб номланган иккинчи бобида материаллар ва тадқиқот усуллари ёритилган. Ушбу иш 2016-2020 йилларда РИПИАТМ ва РПМ да олиб борилган. РДСли 140 нафар чақалоқлар текширилган. БЎД ривожланишига кўра болалар 2 клиник гуруҳга бўлинди: 1-гуруҳни неонатал давр охирида БЎД ривожланган 34 нафар муддатига етмай туғилган чақалоқлар, 2-гуруҳни БЎД ривожланмаган 106 нафар чақалоқлар ташкил қилди.



1-расм. Чақалоқлар туғилгандаги гестация ҳафта муддати (%).

Туғилгандаги гестация ёши таҳлили 1-гуруҳда гестация муддати $29,4 \pm 1,9$ ҳафтани ташкил қилган, тана вазни ўртача $995,1 \pm 56,1$ гр бўлган чақалоқлар кўпроқ учради ва бу 82,8% ни ташкил қилди. 2-гуруҳда эса гестация муддати $32,1 \pm 1,3$ ҳафтани ташкил қилган, тана вазни ўртача $1638,4 \pm 109,3$ гр., бўлган чақалоқлар кўпроқ учради ва 77,6% ни ташкил этди. Назорат гуруҳини шартли соғлом бўлган, гестация муддати $32,4 \pm 1,4$ ҳафтани ташкил қилган, респиратор бузилишларнинг клиник белгиларисиз тана вазни $1900,0 \pm 156,6$ гр. бўлган муддатига етмай туғилган шартли соғлом болалар ташкил қилди.

РДС ривожланганлигини баҳолаш учун мослаштирилган Сильверман–Андерсен (Silverman W., Andersen D., 1956) шкаласидан фойдаланилди. Муддатига етмай туғилган чақалоқларда умумий баҳолаш 4 баллни ташкил қилса-РДС 1 даражаси, 5-6 балл – РДС 2 даражаси, >6 балл–РДС 3 даражаси деб баҳоланади.

БЎД ташҳиси ҳаётининг 28 кунини давомида анамнез маълумотлари, нафас етишмовчилиги (тахипноэ, аускультацияда хириллишлар, нафас олишда кўкрак қафасининг ретракцияси ва бошқ.) билан бир қаторда хос бўлган рентгенологик ўзгаришлар ва кислородга бўлган эҳтиёжнинг сақланиб туриши асосида қўйилди.

Махсус тадқиқотларга “Biovendor” (Чехия) фирмаси поликлонал антитаначалар реактивлар тўплами орқали ИФА усулида сурфактант оксили D (SP-D) ва Клар (БКК) ҳужайра оксилени аниқлаш киритилди;

Иммунологик тадқиқот усулларга «Human» МЧЖ (Германия) нинг стандарт тестлари ёрдамида интерлейкинлар (ўсма некроз омили -TFN-а, IL-1β ва IL-6), қон томир эндотелиал ўсиш омилини (VEGF) аниқлашни ўз ичига олган;

Олинган натижаларни статистик қайта ишланиши Microsoft Excel Version 7.0 математик-статистик таҳлил амалий дастуридан фойдаланилган ҳолда олиб борилди. Муддатига етмай туғилган чақалоқларда БЎД ривожланишини башорат қилиш учун Visual Basic 6.0 алгоритм тилида дастур модули ишлаб чиқилди.

Диссертациянинг **“Респиратор дистресс-синдромли муддатига етмай туғилган чақалоқларда БЎД ривожланиш хавфларининг ахамияти ва клиник характеристикаси”** деб номланган учинчи бобда оналарда ҳомиладорлик ва туғруқнинг кечиши, экстрагенитал патология ва онада акушерлик анамнези хусусиятлари ёритилган. РДСли муддатига етмай туғилган чақалоқларда БЎД ривожланиш хавф омилларини ўрганишда оналарда сийдик йўллари инфекцияси – пиелонефрит (35,2%), хориоамнионит (14,7%) ва ҳомилада гипоксия хавфни келтириб чиқарувчи анемия (70,5%) аниқланди.

Акушерлик анамнезининг таҳлили 1 гуруҳ чақалоқларда БЎД ривожланишига преэклапсия (41,2%), оператив туғруқ (32,4%) каби туғруқ даври патологиялари, ҳомила тушиш хавфи (47,0%), ва плацентанинг муддатидан олдин кўчишининг оғир даражаси (32,4%) ишончли кўпроқ учради. РДСнинг антенатал профилактикаси 1 ва 2- гуруҳда мос равишда 70,4% ва 44,2% ҳолатларда кузатилди.

Туғилгандаги тана вазни ўрганилганда экстремал кам вазнли болалар кўпроқ 1-гуруҳда (44,2%), жуда камвазнли ва камвазнли болалар эса (мос равишда 29,4% ва 26,4%) аниқланди. 2-гуруҳда камвазнли болалар кўпроқ - 64,2% учради. Текширилган болаларнинг саломатлик ҳолати таҳлил қилинганда, туғилгандаги тана вазни ва гестация муддати қанчалик кам бўлса, БЎД ривожланиш хавфи юқори бўлишини кўрсатди. Бу муддатига етмай туғилган чақалоқларнинг етуклик даражаси ва РДС ривожланиши ўртасида боғлиқлик борлигини кўрсатди. Янги туғилган чақалоқлар жинси солиштирилганда, ўғил болалар БЎД ривожланишига кўпроқ мойиллиги аниқланиб 1-гуруҳдаги 61,1% ташкил қилди.

Болаларнинг туғилгандаги аҳволи Апгар шкаласи бўйича 1-гуруҳда - 32,4% ўта оғир ва 61,8% оғир деб, 2-гуруҳда ушбу ҳолатлар мос равишда 17,0% ва 68,3% деб баҳоланди. Сильверман бўйича нафас етишмовчилиги 3- даражаси 1 ва 2-гуруҳ болаларида 91,2% ва 28,8% ҳолатларда ($p \leq 0,01$) аниқланди. 1-гуруҳ болаларни реанимация бўлимида даволаниш давомийлиги 2-гуруҳга нисбатан 3,1 барабар кўпроқ давом этди ($28,6 \pm 2,3$ кун ва $9,3 \pm 2,2$ кун, мос равишда $p \leq 0,01$). Туғилганидан бошлаб асосий гуруҳдаги РДСли барча болалар СРАР аппарати ёрдамида бурун канюллалари орқали ижобий босим билан ўпканинг ноинвазив вентилляцияси ва ўпканинг сунъий вентилляцияси каби респиратор ёрдам муолажаси қўлланилди.

Аппарат билан вентиляциянинг ўртача давомийлиги 1 ва 2-гуруҳ болаларида мос равишда ўртача $30,5 \pm 2,6$ ва $10,5 \pm 2,8$ кунни ташкил қилди.

Қоннинг кислота-асос мувозанати назорати 1 гуруҳ болаларида рН-нинг ўртача қиймати ($7,18 \pm 0,05$) 2-гуруҳ болалари кўрсаткичига ($7,2 \pm 0,03$) нисбатан паст. Кислороднинг парциал босими 1-гуруҳ болаларида 2 болалар кўрсаткичига нисбатан камайган миқдорда бўлиб, мос равишда $40,6 \pm 1,5$ мм.сб.уст. ва $43,0 \pm 1,8$ мм.сб.уст. ни ташкил этди. Шунингдек, карбонат анагидриднинг парциал босими анча юқори эди ва мос равишда $60,2 \pm 0,9$ мм.сб.уст. ва $40,3 \pm 1,2$ мм.сб.уст. ни ташкил этди. Қондаги буфер асослари танқислигининг ўртача кўрсаткичлари ҳам 1-гуруҳ болаларида 2-гуруҳ болалари кўрсаткичига нисбатан анча кам бўлиб, мос равишда $-8,0 \pm 0,07$ ммоль/л ва $-4,9 \pm 0,04$ ммоль/л ни ташкил этди, бу эса декомпенсацияланган ацидоз ҳолатига ҳослиги билан изоҳланади. Қон газларидаги яққол патологик ўзгаришлар одатда, текширилган болаларда нафас олиш бузилишларининг оғирлигига мос келади.

Шундай қилиб, РДС ли янги туғилган чақалоқларда БЎД ривожланишида анте-, интра- ва неонатал омиллар жумладан, онанинг касалликлари, туғилиш давридаги патологиялар, чақалоқнинг гестация ёши ва туғилгандаги тана вазни, Апгар ва Сильверман шкалалари бўйича боланинг аҳволи баҳоланиши, узок муддатли кислород терапия ўтказилиши, қон газларида ва кислота-асос мувозанатидаги ўзгаришлар энг муҳим омиллар бўлиб ҳисобланади.

Диссертациянинг **“Респиратор дистресс-синдромли муддатига етмай туғилган чақалоқларда БЎДнинг ривожланишидаги иммунологик ва биокимёвий хусусиятлар”** деб номланган тўртинчи бобида РДС ва унинг асоратлари ривожланиш патогенетик механизмларини аниқлашнинг иммунологик ва биокимёвий тадқиқотлари натижалари келтирилган.

РДСли болаларда цитокинлар миқдори ўзгаришлари ҳаётининг 7 ва 28 кунлари баҳоланди. 1 - гуруҳ болаларида ҳаётининг 7 кунини яллиғланиш цитокинлари даражасининг сезиларли ортиши ИL-1b миқдори $14,8 \pm 1,3$ пг/мл, ИL-6 $-56,3 \pm 6,2$ пг./мл ва TFN-а $10,8 \pm 0,9$ пг/мл гача назорат гуруҳининг мос равишдаги $5,1 \pm 0,6$ пг/мл, $4,1 \pm 0,4$ пг/мл и $3,9 \pm 0,4$ пг/мл ($p \leq 0,01$) курсаткичларига нисбатан ортиши кузатилди. 2- гуруҳ болаларида ҳам ушбу кўрсаткичлар назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан ортди аммо уларнинг ортиши эътиборли эмас эди. Тадқиқотларимиз натижаси яллиғланиш цитокинларини 28-кунига ҳам иккала гуруҳда, айниқса 1 гуруҳ беморларида, миқдори юқорлигини исботлади.

Демак, БЎД ривожланиш жараёнида муддатига етмай туғилган чақалоқларнинг иммун тизимида яллиғланиш цитокинларини миқдорининг ишончли ошиши кузатилади (1-жадвал)

Улардан фарқли, яллиғланишга қарши ИL-4 кўрсаткичининг миқдори назорат гуруҳига ($87,7 \pm 7,8$ пг/мл) нисбатан 1-гуруҳда $26,3 \pm 2,5$ пг/мл гача, 2-гуруҳ болаларида $38,7 \pm 3,9$ пг/мл гача камайганлиги кўрсатди ($p < 0,001$).

Чақалоқларда цитокинлар миқдори (пг/мл)

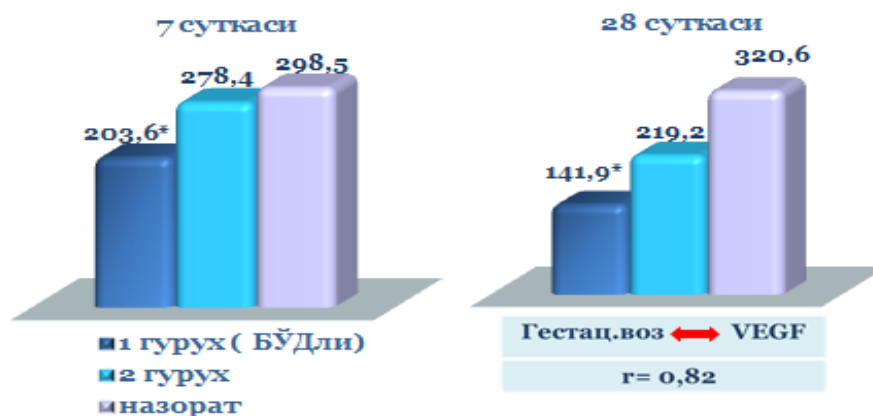
Гуруҳлар	1 гуруҳ (n=34)		2 гуруҳ (n=106)		Назорат гуруҳи (n=30)	
	7 кун	28 кун	7 кун	28 кун	7 кун	28 кун
IL-1 β	14,8 \pm 1.3* [^]	29,3 \pm 3.2 [^]	7,8 \pm 0.6*	11,4 \pm 0.9	5,1 \pm 0.6	7,4 \pm 0.6
IL-6	56,3 \pm 6.2* [^]	75,2 \pm 8.3 [^]	22,8 \pm 2.1*	33,3 \pm 2.8	4,1 \pm 0.4	8,2 \pm 0.9
TFN- a	10,8 \pm 0.9* [^]	39,2 \pm 3.01 [^]	7,3 \pm 0,6*	14,5 \pm 1,2	3,9 \pm 0,4	6,7 \pm 0,5
IL-4	26,3 \pm 2,5	30,6 \pm 2,9	38,7 \pm 3,9	56,3 \pm 5,7	87,7 \pm 7,8	98,7 \pm 8,9

Изоҳ: *- назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан ишончилиги ($p \leq 0,01$)

[^]- таққословчи гуруҳлар кўрсаткичларига нисбатан ишончилиги ($p \leq 0,01$)

Шундай қилиб, олинган натижалар IL-1 β , IL-6, TFN-a ва уларнинг антогонисти IL-4 нинг функционал ҳолати мувозанати тизимли равишда бузилишини кўрсатди. Янги туғилган чақалоқларда цитокинлар даражасини мажмуий аниқлаш клиник неонатологияда болаларда БЎД ривожланишида информатив мезон сифатида фойдаланиши мумкинлигини кўрсатди.

Нафас етишмовчилиги ва ўпка тўқималари шикастланишлари ёки унинг тикланиш жараёнлари динамикасининг яна бир муҳим белгиси қон томир эндотелийси ўсиш омилидир (VEGF). VEGF нафақат васкулогенез жараёнларига таъсир қилади, балки сурфактант секрецияси ва ўпка етилишига ёрдам беради. Текширувлар натижасида болаларнинг асосий гуруҳида VEGF миқдори 7 - кунга назорат гуруҳига нисбатан ишончли пасайганлиги аниқланди ва неонатал даврнинг якунига (28 кун) унинг миқдорини прогрессив равишда пасайишини кўрсатди ($p \leq 0,05$). 2-гуруҳ болаларида VEGF миқдори бироз ошди, аммо назорат гуруҳи кўрсаткичи нисбатига етмади. (2-расм).



2-расм. Текширилган чақалоқларда томирлар эндотелийси ўсиш омили- VEGF миқдори (пг/мл).

Муддатига етмай туғилган чақалоқларда РДСни оғирроқ кечишидаги VEGF миқдорини прогрессив камайиши ўпкаларнинг ўткир шикастланишига олиб келади. Ангиогенезни яллиғланиш билан чамбарчас боғлиқ бўлганлигини VEGF ва яллиғланиш цитокинлари ($r = -0,79$; $p \leq 0,05$) орасидаги манфий корреляцион боғлиқлик исботлайди. Шунингдек, гестация ёши ва

VEGF орасида ҳам кучли корреляцион боғлиқлик аниқланди.

Ушбу маълумотлар янги туғилган чақалоқларда БЎД ривожланишида “васкуляр” гипотезанинг роли ва унга кўра альвеолалар ривожланишининг бузилиши билан кечадиган ўпка ангиогенези жараёнининг акс эттиради.

Пневмопротеинлар – яллиғланиш реакцияларининг модуляторлари бўлиб, нафас йўлларида апоптик ва некротик хужайралар сонини назорат қилади ва жароҳатдан кейин альвеолалар эпителийсининг тикланишига ҳисса қўшади.



3-расм. Текширилган чақалоқларда пневмопротеин - Сурфактант оксили-Д (SP-D) миқдори (нг/мл).

SP-D альвеолаларнинг яхлитлиги таъминлайди ва ўпка инфекциясига қарши ҳимоя учун зарур шарт-шароитларни яратади. 1-гуруҳ чақалоқларида ҳаётининг 7-куни SP-D кўрсаткичи 2-гуруҳ кўрсаткичига нисбатан ишончли паст бўлди. Динамикада SP-D кўрсаткичи БЎДли болаларда ҳаётининг 7-кунидаги кўрсаткичга нисбатан 28 кунига сезиларли пасайди. БЎДли 2-гуруҳ болаларида эса 28 кунги SP-D кўрсаткичи 401,2±38,9 нг/мл гача ортди лекин назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан паст эди. Бу БЎД ли болаларда ўпка эпителиysi ушбу оксилларни ишлаб чиқишга қодир эмаслигидан далолат беради (3-расм).



4-расм. Текширилган чақалоқларда Клар хужайралари оксили миқдори (нг/мл).

Текширувлар натижасида SP-D кўрсаткичи миқдорини IL-1β яллиғланиш цитокини ва PCO₂ даражаси билан ўзаро тескари боғлиқлиги аниқланди.

Клар хужайраси оксиллари терминал бронхиолаларни қоплайдиган Клар хужайраларида ҳосил бўлади. Клар хужайралари бронх-ўпка эпителийсини тикланишида ўзак хужайралари сифатида ишлаши аниқланди.

Ушбу болаларнинг қон зардобидаги Клар хужайралари оксиллари даражасини баҳолаш, 1-гуруҳдаги чақалоқларда ушбу оксилнинг миқдори 2-гуруҳдаги чақалоқларга қараганда анча пастлигини кўрсатди (p<0,01). Корреляцияли таҳлил Апгар шкаласи баллари ва Клар хужайралари оксиллари орасидаги бевосита тўғри кучли боғлиқлик мавжудлигини аниқлади (r=+0,71; p<0,05) (4-расм).

Диссертациянинг “РДСли муддатига етмай туғилган чақалоқларда БЎД ривожланишини башоратлашни математик моделлаштириш” деб номланган бешинчи бобида РДСли муддатига етмай туғилган чақалоқларда БЎД ривожланиши патогенези ва математик модели ёритилган.

Анте-, интра- ва неонатал омиллар ва биокимёвий кўрсаткичларни инобатга олган ҳолда БЎД турли оғирлик даражалари ривожланиши патогенези схемаси ишлаб чиқилди. Тадқиқотларимиз натижалари РДСли муддатига етмай туғилган чақалоқларда БЎД ривожланишини схематик тарзда тақдим этиш имконини берди (5-расм).



5-расм. Янги туғилган чақалоқларда турли оғирлик даражасидаги БЎД патогенези схемаси.

Олинган натижалар асосида РДСли муддатига етмай туғилган чақалоқларда БЎД ривожланишини башоратлаш математик модели ишлаб чиқилди. Унда энг ахамиятли омиллар ва клиник-лаборатор кўрсаткичлардан

гестация муддати 30 ҳафтадан кам, хориоамнионит, онанинг инфекциялари, экстремал кам вазлик, ЎСВ 14 кундан ортиқ давомийлиги, кислороднинг юқори даражадаги концентрацияси аниқланган.

Клиник мезонлар	Лаборатор мезонлар
$\text{Prog(L)} = 0,2799 + 0,0634*Y_{12} - 0,2339*Y_{18} + 0,4527*Y_{19} + 0,1206*Y_{20} - 0,0817*Y_{25} + 0,1534*Y_{27} - 0,0658*Z_{24} - 0,0744*Z_{26} + 0,1439*Z_{28} + 0,0370*Z_{39} + 0,1153*Z_{50}$	$\text{Prog (Kl)} = 0,1856 - 0,0021*X_2 + 0,0215*X_{13} + 0,0200*X_{14} + 0,0110*X_{15} + 0,0995*X_{16} + 0,0153*X_{29} - 0,0014*X_{39} + 0,0214*X_{43} + 0,0027*X_{44}$
30 ҳафтадан кам бўлган гестацион ёш	IL-1b
Хориоамнионит, онадаги инфекциялар	TNF-a
Туғилгандаги экстремал кам тана вазни (1000 гр кам)	IL-6
14 кундан ортиқ қўлланилган ЎСВ, назал СРАР, нафас олгандаги кислороднинг юқори концентрацияси	VEGF
	SP-D

6-расм. Муддатидан олдин туғилган чақалоқларда БЎД ривожланишини башорат қилишнинг математик модели.

Математик моделларни куриш қонуниятини аниқлашда регрессион тахлилдан фойдаланилди. Бунда ресрессион тахлил асосий усули бўлган энг кам квадратлар усули қўлланилади.

Касалликнинг оғирлик даражаси ва оқибатлари моделини куришда уларнинг самарадорлиги шарти t-мезонига мувофиқ $p < 0,05$ даражасидан паст бўлмаган параметрларга ўрнатилди.

Олинган моделнинг самарадорлиги РДСли 140 нафар муддатига етмай туғилган чақалоқларда синовдан ўтказилди. Бунда БЎД башорат қилинган оқибати 34 нафар чақалоқларда келиб чиқади.

Шундай қилиб, чақалоқларда РДС оқибатини ва БЎД ривожланишини аниқлаш учун ишлаб чиқилган башоратлаш моделини амалиётга жорий қилиш реанимация ва интенсив терапия бўлимига келган чақалоқларнинг аҳволини тўғри баҳолашга ёрдам беради, шунингдек, ножўя оқибатлар хавфи юқори бўлган чақалоқлар гуруҳини ўз вақтида аниқлашни таъминлайди.

ХУЛОСА

1. РДСли чақалоқларда БЎД ривожланишида энг муҳим анте-, интра- ва неонатал омиллардан оналарнинг касалликлари (анемия – 70,5%), СЎИ- (35,2%), хориоамнионит (14,7%), презклампсия (41,2%) ва плацентани вақтидан олдин кўчиши (32,4%), ҳомила тушиш хавфи (47,0%), гестация ёши – 30 ҳафтадан кам ва экстремал кам вазлик (47,2%) ҳисобланади.

2. БЎД ривожланиши хавфи бўлган болаларда асфиксиянинг оғир

даражаси белгилари (Апгар шкаласи бўйича – 5 баллдан кам бўлган) ва нафас етишмовчилиги (Сильверман шкаласи бўйича 7 баллдан юқори) намоён бўлади, бу эса узоқ муддатли (14 кундан кўп) респиратор қўллаб-қувватлаш зарурлигини кўрсатди.

3. РДС ли чақалоқларда БЎД намоён бўлишида гестация ёшидан келиб чиққан ҳолда яллиғланиш цитокинлари IL-1 β (14,8 \pm 1,3пг/мл) ва IL-6 (56,3 \pm 6,2пг/мл), TFN- α (10,8 \pm 0,9пг/мл) сезиларли даражада ортиши қайд қилинди.

4. VEGF ($p \leq 0,05$) миқдорини пасайиши ўпканинг альвеоляризацияси ва ангиогенезнинг бузилиши ва БЎД шаклланишига олиб келади. Ҳаётининг 7 кунда қон зардобида VEGF миқдори пасайиши (201,9 \pm 19,3нг/мл) РДСли болаларда БЎД прогностик ривожланиши мезонлари ҳисобланади.

5. Респиратор дистресс-синдромли чақалоқларда БЎД ривожланиши ахборотли биокимёвий маркерлари пневмопротеинлар (Д сурфактант оксили ва Клара ҳужайралари оксили) ҳисобланади. Муддатига етмай туғилган чақалоқларда қон зардобида SP-D миқдори 135,4 нг/мл дан кам ва БКК даражаси 1,9 нг/мл дан кам аниқланиши РДСнинг ноҳўя кечиши ва БЎД ривожланиши прогностик мезонлари бўлиб хизмат қилади.

6. Янги туғилган чақалоқларда РДС оқибати ва БЎД ривожланишининг оқибатларини аниқлаш учун ишлаб чиқилган прогностик моделни амалиётга жорий қилиш реанимация ва интенсив терапия бўлимига келган чақалоқларнинг аҳолини тўғри баҳолашга ёрдам беради, шунингдек, ноҳўя оқибатлар хавфи юқори бўлган чақалоқлар гуруҳини ўз вақтида аниқлашни таъминлайди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc 04/30.12.2019.Tib.29.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ПЕДИАТРИЧЕСКОМ
МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

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

МИРЗАХМЕДОВА ДИЛФУЗА МАРУФОВНА

**КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ
РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА И ЕГО ИСХОДОВ У
НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ**

14.00.09 – Педиатрия

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

ТАШКЕНТ – 2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2017.1.PHD/Tib52.

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре педиатрии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице по адресу www.tashpmi.uz и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyounet.uz).

Научный руководитель: Салихова Камола Шавкатовна
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты: Агзамова Шоира Абдусаломовна
доктор медицинских наук, профессор
Дильмурадова Клара Равшановна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: Центр развития профессиональной квалификации
медицинских работников

Защита диссертации состоится «14 декабря» 2021 г. в 14⁰⁰ часов на заседании Научного совета DSc 04/30.12.2019.Tib.29.04 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте. (Адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богитшамол, дом 223. Тел./факс: (+998) 71-262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz).

С диссертацией доктора философии (PhD) можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского педиатрического медицинского института (зарегистрирована за № 592). Адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богитшамол, дом 223. Тел./факс: (+998) 71-262-33-14.

Автореферат диссертации разослан «4» декабрь 2021 года.
(реестр протокола рассылки № 119 от 4 декабрь 2021 года).



А. В. Алимов
Председатель Научного совета по присуждению
учёной степени, доктор медицинских наук, профессор

К. Н. Хаитов
Ученый секретарь Научного совета по присуждению
учёной степени, доктор медицинских наук, профессор

Д. И. Ахмедова
Председатель научного семинара при научном совете
по присуждению учёной степени,
доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире самый высокий риск смерти ребенка наблюдается в течение первого месяца жизни, когда решающее значение имеют безопасные роды и эффективная помощь в неонатальный период. По данным ВОЗ, «... в структуре смертности детей до 5 лет 45% приходится на смертность новорожденных в первые 28 дней жизни...»¹. Среди заболеваний, приводящих к критическим состояниям у недоношенных новорожденных, одно из первых мест занимает респираторный дистресс-синдром (РДС).

В последнее время активно изучается проблема неблагоприятного исхода РДС, одним из которых является бронхолегочная дисплазия (БЛД), диагностика и лечение которой остается сложной медико-социальной проблемой. Это заболевание оказывает неблагоприятное влияние на дальнейший прогноз жизни и здоровье таких недоношенных детей в другие возрастные периоды. Распространенность БЛД остаётся высокой среди выживших новорожденных с 23-29 недельным сроком гестации. Максимальная частота возникновения БЛД отмечается у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, которым требовалось проведение ИВЛ. Летальность среди этой группы пациентов составляет 44,4% (Овсянников Д.Ю., Панов П.В. 2016). В связи, с чем необходимо изучение новых патогенетических механизмов, диагностических и лечебных подходов данного заболевания.

В мире проводятся научные исследования, направленные на изучение механизмов возникновения, вариантов течения, лечения и исходов РДС. Однако, углубленные исследования по выявлению факторов риска и механизмов формирования патологического процесса в легких, объективных ранних методов диагностики, патогенетически обоснованных методов терапии и профилактики вторичных поражений легочной ткани у новорожденных до настоящего времени окончательно не решены. Широкий круг неонатологов недостаточно осведомлен о данном заболевании, что приводит нередко к ошибкам в диагностике и тактике ведения больных.

В этой связи, изучение значимых факторов риска развития РДС и бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных представляет большой интерес. В настоящее время установлено достаточное количество факторов риска и предикторов развития БЛД, однако большинство из них обладают низкой прогностической способностью, в связи с чем проблема выявления относительно доступных и высокоэффективных маркеров ранней диагностики заболевания требует дальнейшего исследования.

В нашей стране в реформировании системы здравоохранения особое внимание отводится охране материнства и детства, рождению здоровых

¹ Progress in Partnership: 2017 Progress Report on the Every Woman Every Child Global Strategy for Women's, Children's and Adolescents' Health WHO/FWC/NMC/17.3

© World Health Organization (acting as the host organization for the Partnership for Maternal, Newborn & Child Health) 2017.

детей и формированию здорового поколения. В связи с этим, актуальными задачами являются предотвращение неонатальной смертности и повышение качества жизни младенцев путем оказания специализированной медицинской помощи с разработкой и широким применением современных высокотехнологических методов диагностики и лечения.

Данное исследование в определенной степени служит решению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан №УП-6110 от 12 ноября 2020 года «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ», №ПП-4847 от 2 октября 2020 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы государственного управления сферой здравоохранения», №ПП-4887 от 10 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению здорового питания населения», №ПП-4891 от 12 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии приоритетным направлениям развития науки и технологии Республики IV «Медицина и фармакология»

Степень изученности проблемы. По данным зарубежной литературы, в настоящее время в мире ведутся масштабные работы по определению приоритетных факторов развития респираторных нарушений у новорожденных, прогнозированию их исходов в неонатальном и в последующие возрастные периоды; выявлению патогенетических особенностей развития БЛД; разработке эффективных методов лечения и реабилитации детей с последствиями перенесенных в неонатальном периоде явлений респираторных нарушений.

Согласно данных зарубежных авторов, вопросы патогенеза развития РДС и его осложнений БЛД у детей достаточно изучены, однако благодаря достижениям в области перинатальной помощи и неонатальной респираторной терапии клиническая характеристика и течение БЛД за последнее десятилетие значительно изменились (Овсянников Д.Ю., 2016; Панов П.В., 2016; Abman S.H., Bancalari E., Jobe A., 2017).

Несмотря на прогресс в перинатальной помощи новорожденным детям с РДС, в отношении прогнозирования течения и исходов данного заболевания до настоящего время существуют противоречивые мнения. В обновленных Европейских согласительных рекомендациях особое внимание уделяется передовым направлениям в диагностике и лечении данной патологии (Межинский С.С., Карпова А.Л., и др., 2019p., Sweet D.G., Carnielli V., Greisen G., Hallman M., Ozek E., et al./European Consensus Gguidelines of management of RDS – 2019).

В настоящее время особо актуальной проблемой является изучение иммунопатогенеза БЛД, развивающейся преимущественно у глубоко недоношенных новорожденных. Ее формирование связывают с нарушением развития легких вследствие действия большого количества пренатальных и постнатальных факторов на фоне незавершенности процессов альвеоло- и ангиогенеза (Stark A., Dammann C., 2018). Существует все больше доказательств, что БЛД — это результат дисбаланса про- и противовоспалительных механизмов (Лебедева О. В., 2012, Bhandari A., Bhandari V., 2013). Современные данные свидетельствуют о весьма разноречивых суждениях в оценке и интерпретации показателей цитокинового статуса у новорожденных, особенно у детей малого гестационного возраста (Rivera L; Siddaiah R, Oji-Mmuo C. et all. 2016). В этой связи изучение факторов риска, иммуногенетических аспектов формирования БЛД с целью прогнозирования развития данной патологии представляет научный и практический интерес (Сахипова Г.А., 2014; Панченко А. С., 2017). Однако, до настоящего времени данных об их значении в развитии БЛД остаются разноречивыми (Hofer N., Kothari R., Morris N., 2013; Kayik B., Cetinkaya M., 2012).

Большинство исследователей считают БЛД мультиорганным и многофакторным заболеванием с генетическим влиянием (Прометной Д.В., Александрович Ю.С., 2017; Rivera L., Siddaiah R., 2017; Keller R.L., Feng R., DeMauro, 2017; Jo HS, 2014). Научные исследования по прогнозированию исходов РДС и развития БЛД у недоношенных новорожденных единичны и отражают только отдельные аспекты прогнозирования (Wong J.J., Jit M., Sultana R., Mok Y.H., 2017).

В этой связи, актуальным является выявление предикторов формирования БЛД, установление объективных критериев, позволяющих предвидеть риск поражения легких у маловесных недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом для принятия клинических решений пошаговой диагностики и лечения.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз по проекту ПЗ-2017092318 «Разработка дифференцированных методов терапии и профилактики бронхолегочной дисплазии новорожденных в зависимости от детерминант патологического состояния» (2018-2020г).

Целью исследования является определение некоторых клиничко-биохимических аспектов формирования респираторного дистресс-синдрома и разработка прогностических критериев риска реализации бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных.

Задачи исследования заключаются в следующем:

оценить информативность перинатальных факторов риска развития респираторного дистресс-синдрома и его осложнения бронхолёгочной дисплазии у недоношенных детей

изучить особенности клинического течения бронхолёгочной дисплазии у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс- синдромом;

определить роль иммунологических факторов в развитии бронхолёгочной дисплазии у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом;

оценить значение пневмопротеинов в развитии бронхолёгочной дисплазии у недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом;

разработать прогностические критерии развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом.

Объектом исследования были 140 недоношенные новорожденные с респираторным дистресс-синдромом и 30 условно здоровые недоношенные новорожденные, находившиеся под наблюдением в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре педиатрии и Республиканском перинатальном центре.

Предмет исследования были периферическая кровь и сыворотка крови детей, взятые для клинических, биохимических и иммунологических исследований.

Методы исследований. Общеклинические, инструментальные (УЗИ, НСГ, МСКТ, рентген), биохимические (пневмопротеины, белки клеток Клара), иммунологические (про- и противовоспалительные цитокины, фактор роста эндотелия сосудов) и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые определены значимые перинатальные факторы риска развития респираторного дистресс-синдрома и его исхода бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных, а также диагностические и некоторые патогенетические приоритеты;

на основании повышения концентрации провоспалительных цитокинов и низкого уровня фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) представлены критерии развития респираторного дистресс синдрома и его исхода-БЛД у недоношенных новорожденных;

определена диагностическая значимость пневмопротеинов в развитии респираторного дистресс-синдрома и его исхода - БЛД у недоношенных новорожденных;

разработаны прогностические критерии развития РДС и его исхода БЛД у недоношенных новорожденных.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

установлены наиболее информативные факторы риска и патогенетические аспекты развития БЛД у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом;

определены клинико-биохимические особенности проявлений БЛД у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс синдромом в зависимости от срока гестации и массы тела;

определены иммунологические (цитокины- IL-1 β , IL-6 и TFN- α , IL-4 и VEGF) и биохимические (пневмопротеины -SP-D, CC16) критерии диагностики БЛД у недоношенных новорожденных респираторным дистресс-синдромом;

разработана математическая модель прогностических критериев БЛД у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом;

Достоверность результатов исследования подтверждена применением современных клинико-инструментальных, биохимических, иммунологических методов, а также достаточным количеством обследованных больных, сравнением результатов исследования с международными и отечественными исследованиями, утверждением проведенных выводов и полученных результатов уполномоченными структурами, обоснованным набором методов статистического анализа.

Научная и практическая значимость результатов исследований.

Научная значимость полученных результатов заключается в том, что полученные данные расширяют существующие представления о некоторых аспектах развития РДС и его исхода БЛД включающей клинико-патогенетические критерии диагностики, прогноза БЛД у недоношенных детей в неонатальном периоде. Научные результаты вносят существенный вклад в совершенствовании научных исследований в области педиатрии.

Практическая значимость исследования заключается в том, что результаты клинико-биохимических исследований позволят повысить эффективность ранней диагностики БЛД у недоношенных детей с РДС, путем прогнозирования течения и неблагоприятных исходов для своевременного применения лечебно-профилактических мероприятий. Это будет способствовать повышению качества жизни у недоношенных детей, уменьшению детской заболеваемости и инвалидности, а также снижению неонатальной и младенческой смертности.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по изучению значимых факторов риска и некоторых клинико-биохимических механизмов формирования дыхательной недостаточности и бронхолегочной дисплазии были разработаны и внедрены в практику:

методические рекомендации «Прогнозирование бронхолегочной дисплазии детей раннего возраста, перенесших респираторный дистресс-синдром в периоде новорожденности» (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-р/383 от 28.12.2018г.). Данные методические рекомендации способствовали ранней диагностике и прогнозированию БЛД у новорожденных с РДС в учреждениях родовспоможения.

методические рекомендации «Принципы оказания специализированной помощи маловесным детям с бронхолегочной дисплазией» (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-р/563 от 04.12.2019г.). Данные методические рекомендации позволили повысить эффективность неотложной помощи детям с БЛД путем улучшения клинического состояния недоношенных детей;

полученные научные результаты по прогнозированию, диагностике и лечению РДС и его исходов у недоношенных новорожденных внедрены в практическое здравоохранение, в частности, в практическую деятельность РСНПМЦ Педиатрии, Республиканского Перинатального центра, детских многопрофильных медицинских центров Наманганской и Хорезмской областей (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-д/88 от 04.03.2021). Внедрение результатов обусловило уменьшение пребывания недоношенных новорожденных в стационаре на 3 койко-дней, снижение неонатальной смертности - в 1,3 раза и снижение инвалидности в 1,9 раза среди детей первого года жизни, перенесших РДС в раннем неонатальном периоде.

Публикация результатов исследования. Результаты исследования были обсуждены на 3 республиканских и 1 международной научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, из них 7 журнальных статей, в том числе 5 в республиканских и 2 в зарубежных журналах (1 в журнале Scopus), рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 6 глав, выводов и практических рекомендаций, и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 116 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе **«Современные представления о генезе респираторного дистресс-синдрома и его исхода бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных (обзор литературы)»** представлен обзор литературных данных на примере источников зарубежной и отечественной литературы, проведен анализ современных представлений о респираторном дистресс-синдроме у новорожденных, представлены факторы

риска, а также диагностическое значение биохимических и иммунологических факторов развития БЛД у недоношенных с РДС.

Во второй главе диссертации «**Общая характеристика новорожденных и методы исследования**» описаны материалы и методы исследований. Настоящая работа выполнялась на протяжении 2016-2020 гг. в РСНПМЦП и РПЦ. Было обследовано 140 недоношенных новорожденных с РДС. В зависимости от развития БЛД эти дети были разделены на 2 клинические группы: 1 –ю группу составили 34 недоношенных детей, у которых в конце неонатального периода развилась БЛД, 2-группу составили 106 новорожденных без БЛД.

Анализ гестационного возраста при рождении показал, что в 1 группе преобладали дети (82,8%), рожденные на сроке гестации $29,4 \pm 1,9$ недель с массой тела $995,1 \pm 56,1$ гр. Во 2ой –группе преобладали дети (77,6%) $32,1 \pm 1,3$ недель гестации с массой тела $1638,4 \pm 109,3$ гр (рис.1).

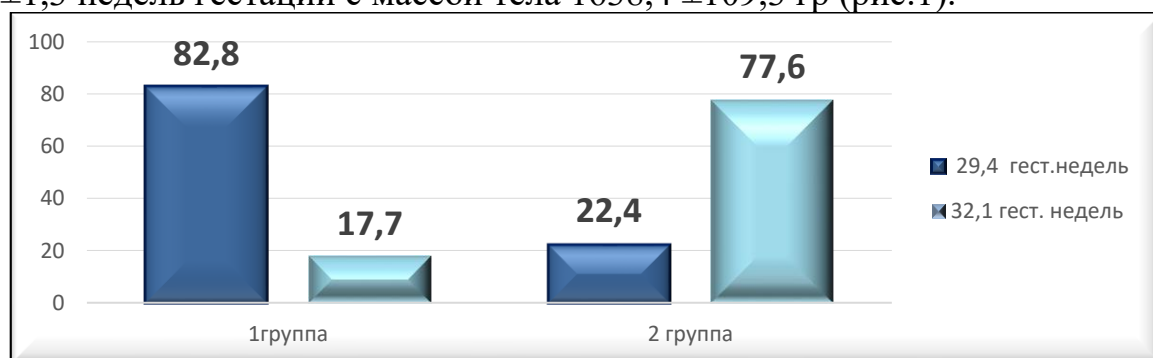


Рис.1. Срок гестации в неделях при рождении (%).

В контрольную группу были включены 30 условно здоровых недоношенных, родившихся на $32,4 \pm 1,4$ неделе гестации, с массой тела $1900,0 \pm 156,6$ гр. без клинических признаков респираторных нарушений.

Для оценки выраженности РДС применяли адаптированную шкалу Сильвермана–Андерсена (Silverman W., Andersen D., 1956). У недоношенных новорожденных при суммарной оценке равной 4 баллам расценивали как РДС 1 ст., 5-6 баллов – РДС 2 ст., > 6 баллов–РДС 3 ст.

Диагноз БЛД был установлен на основании анамнестических данных, сохранения в возрасте 28 суток жизни симптомов дыхательной недостаточности (тахипное, хрипы при аускультации, ретракция грудной клетки при дыхании и др.), наряду с характерными рентгенологическими изменениями и необходимостью в кислородной поддержке.

Специальные методы исследования включали определение сурфактантного белка D (SP-D) и белка клеток Клара (БКК) методом ИФА с использованием поликлональных антител набором реактивов фирмы “Biovendor” (Чехия);

Иммунологические методы исследования включали определение интерлейкинов (фактор некроза опухоли -TFN-а, IL-1 β и IL-6) фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) с помощью стандартных тест-систем ООО «Human» (Германия) для ИФА.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием прикладных программ математико-статистического анализа Microsoft Exell, Version 7.0. Для определения прогноза развития БЛД у недоношенных новорожденных с РДС был разработан программный модуль на алгоритмическом языке Visual Basic 6.0.

В третьей главе **«Значение перинатальных факторов риска развития БЛД и клиническая характеристика недоношенных новорожденных с респираторным дистресс- синдромом»** представлен анализ течения беременности и родов, экстрагенитальной патологии и особенности акушерского анамнеза матерей. Изучение факторов риска развития БЛД у недоношенных с РДС показало значимость наличия соматической патологии у матерей таких как инфекции мочевыводящих путей - пиелонефрит (35,2%), хориоамнионит (14,7%) и анемия (97,1%) создающие риск гипоксии плода.

Анализ акушерского анамнеза показал, что на развитие БЛД у новорожденных большое влияние оказывает преэклампсия (41,2%), патология родового периода, в виде оперативных родов (32,4%), угроза прерывания беременности (47,1%), и отслойка плаценты тяжелой степени (32,4%), которые встречались достоверно чаще у детей 1 группы. Антенатальная профилактика РДС отсутствовала в 70,4% и 44,2% случаях у детей 1 и 2 группы соответственно.

Изучение массы тела при рождении показало, что дети с ЭНМТ чаще встречались в 1 группе (44,2%) и почти одинаковой частотой с ОНМТ и НМТ (29,4% и 26,4% соответственно). Во 2 группе преобладали дети с НМТ - 64,2%. Анализ состояния здоровья обследованных детей показал, что чем ниже масса тела и срок гестации ребенка при рождении, тем выше частота формирования БЛД. Это свидетельствовало о взаимосвязи степени незрелости недоношенного ребенка и развития РДС у новорожденных. Сравнение в половом составе новорожденных свидетельствует о предрасположенности мужского пола к развитию БЛД, который составил 61,7% у детей 1 группы

Состояние детей 1 группы по шкале Апгар при рождении оценено как очень тяжелое 32,4%, тяжелое в 61,8%, у детей 2 группы в 17,0% и 68,3% соответственно. Дыхательная недостаточность 3 степени по Сильверману детей 1 и 2 группы выявлена в 82,2% и 30,6% случаев соответственно ($p \leq 0,01$).

Длительность пребывания в отделении реанимации детей 1 группы превысила в 3,1 раза по сравнению с детьми 2 группы ($28,6 \pm 2,3$ и $9,3 \pm 2,2$ соответственно, $p \leq 0,01$). С рождения у всех детей с РДС основной группы применялась респираторная поддержка в виде ИВЛ средняя продолжительность которой 1 и 2 группы составила в среднем $15,7 \pm 1,2$ и $4,5 \pm 2,2$ дней соответственно.

Всем обследованным недоношенным детям проводился контроль кислотно-основного равновесия.

Анализ изменений результатов исследования кислотно основного состояния крови показал, что у новорождённых I группы среднее значение водородного показателя -рН крови было значимо ниже ($7,15 \pm 0,05$) против показателя детей 2 группы ($7,2 \pm 0,03$). Величина парциального давления кислорода крови у детей данной группы существенно снижено ($40,7 \pm 1,2$ мм.рт.ст) по сравнению с аналогичным показателем детей 2 группы ($42,8 \pm 1,1$ мм.рт.ст). В тоже время, парциальное давление углекислого газа было значимо выше ($60,5 \pm 0,6$ мм.рт.ст.) по сравнению с этим же показателем детей 2 группы ($40,3 \pm 1,1$ мм.рт.ст). У детей 1 группы также отмечается дефицит буферного основания ($-8,1 \pm 0,05$ ммоль/л) против данного показателя детей 2 группы ($-5,1 \pm 0,03$ ммоль/л), что объясняется развитием некомпенсированного респираторного ацидоза.

Выраженность патологических изменений газов крови как правило, соответствовала тяжести дыхательных расстройств у обследуемых детей.

Таким образом, наиболее значимыми анте-, интра- и неонатальными факторами развития БЛД у новорожденных с РДС являются заболевания матери, патология родового периода, гестационный возраст и масса тела при рождении, оценка по шкалам Апгар и Сильвермана, длительная кислородотерапия, состояния газов крови и КОС.

В четвертой главе «**Особенности иммунологических и биохимических изменений в развитии бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом**» представлены результаты иммунологических исследований для определения патогенетического механизма развития РДС и его осложнении БЛД.

Таблица 1
Содержание цитокинов у новорожденных (пг/мл)

Группы	1 группа (n=34)		2 группа (n=106)		Контрольная группа (n=30)	
	7 день	28 день	7 день	28 день	7 день	28 день
IL-1 β	$14,8 \pm 1,3^{*^{\wedge}}$	$29,3 \pm 3,2^{\wedge}$	$7,8 \pm 0,6^{*}$	$11,4 \pm 0,9$	$5,1 \pm 0,6$	$7,4 \pm 0,6$
IL-6	$56,3 \pm 6,2^{*^{\wedge}}$	$75,2 \pm 8,3^{\wedge}$	$22,8 \pm 2,1^{*}$	$33,3 \pm 2,8$	$4,1 \pm 0,4$	$8,2 \pm 0,9$
TFN- a	$10,8 \pm 0,9^{*^{\wedge}}$	$39,2 \pm 3,01^{\wedge}$	$7,3 \pm 0,6^{*}$	$14,5 \pm 1,2$	$3,9 \pm 0,4$	$6,7 \pm 0,5$
IL-4	$26,3 \pm 2,5$	$30,6 \pm 2,9$	$38,7 \pm 3,9$	$56,3 \pm 5,7$	$87,7 \pm 7,8$	$98,7 \pm 8,9$

Примечание: * - достоверность показателей относительно контрольной группы ($p \leq 0,01$)
 \wedge - достоверность показателей между сравниваемыми группами ($p \leq 0,01$)

Оценку изменений уровня цитокинов у детей с РДС проводили на 7 и 28 сутки жизни. У детей 1 группы отмечалось значительное увеличение уровня провоспалительных цитокинов на 7 сутки IL-1 β до $14,8 \pm 1,3$ пг/мл, IL-6 до $56,3 \pm 6,2$ пг./мл и TFN-a $10,8 \pm 0,9$ пг/мл против $5,1 \pm 0,6$ пг/мл, $4,1 \pm 0,4$ пг/мл и $3,9 \pm 0,4$ пг/мл ($p \leq 0,01$) соответственно показателей контрольной группы. Во 2 группе показатели провоспалительных цитокинов были также повышены относительно контроля, однако их повышения были незначительными ($p \geq 0,05$) (таб.2). Наши исследования свидетельствовали о высоком содержании этих показателей и на 28 сутки жизни, особенно у детей

1 группы. Соответственно иммунная система у недоношенных детей среператорными нарушениями и развитием БЛД способна к более высокой продукции провоспалительных цитокинов (таб.2).

В отличие от них, содержание противовоспалительного цитокина IL-4 относительно показателей контрольной группы ($87,7 \pm 7,8$ пг/мл) у детей 1 группы было понижено до $26,3 \pm 2,5$ пг/мл ($p \leq 0,001$); у детей 2-ой группы – до $38,7 \pm 3,9$ пг/мл ($p < 0,001$).

Таким образом, полученные данные указывают, что на системном уровне нарушается сбалансированность функционального состояния цитокинов IL-1 β , IL-6, TFN- а и их антогониста IL-4. Комплексное определение уровня цитокинов у новорожденных может быть использовано в клинической неонатологии в качестве информативного критерия формирования БЛД у детей.

Другим важным маркером динамики респираторных нарушений и повреждения легочной ткани или его восстановительных процессов служит фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). VEGF оказывает влияние не только на процессы васкулогенеза, но и может способствовать секреции сурфактанта и созреванию легких .



Рис.2. Уровень VEGF- Фактор роста эндотелия сосудов у обследованных новорожденных (пг/мл).

У обследованных детей 1 группы уровень VEGF был достоверно ниже относительно группы сравнения на 7 сутки, наиболее выраженное снижение отмечалось к окончанию неонатального периода (28 сутки) ($p \leq 0,05$) (рис.2). Уровень VEGF у детей 2 группы повышался незначительно и не достигал уровня детей контрольной группы.

Низкие концентрации VEGF у недоношенных детей с более тяжелым РДС могут способствовать развитию острого повреждения легких. Так как, ангиогенез тесно связан с воспалением нами выявлена отрицательная корреляционная связь VEGF и провоспалительных цитокинов ($r = -0,79$; $p \leq 0,05$). Также, выявлена прямая сильная корреляционная связь между гестационным возрастом и содержанием VEGF.

Эти данные доказывают, что в развитие БЛД у новорожденных значимое место отводится «васкулярной» гипотезе, согласно которой данное заболевание отражает нарушение процесса легочного ангиогенеза с последующим нарушением развития альвеол.

Пневмопротеины – являются модуляторами воспалительной реакции, путем контроля за количеством апоптотических и некротизированных клеток в дыхательных путях, и способствует восстановлению альвеолярного эпителия после повреждения.

SP-D создают необходимые условия для целостности альвеол и антиинфекционной защиты легких. Показатель SP-D у новорожденных 1 группы на 7 сутки жизни было достоверно ниже показателя 2 группы, что составляло $201,9 \pm 19,3$ нг/мл и $391,8 \pm 25,7$ нг/мл соответственно.



Рис.3. Содержание пневмопротеина - Сурфактантного белка-Д (SP-D) у обследуемых новорожденных (нг/мл).

В динамике содержания SP-D у детей 1 группы значительно снизилась на 28 сутки у детей с БЛД, как относительно 7 дня и показателей 2 группы. У детей 2 группы на 28 сутки данный показатель имел тенденцию к увеличению до $401,2 \pm 38,9$ нг/мл но оставался низким относительно контрольной группы (рис.3).

В результате исследований выявлена закономерная обратная зависимость уровня SP-D с уровнем провоспалительного цитокина IL-1β и pCO2.

Белки Клеток Клара секретируемые клетками Клара, которые выстилают терминальные бронхиолы. Установлено, что клетки Клара работают как стволовые клетки при восстановлении бронхолегочного эпителия.

Оценка уровня белков клеток Клара в сыворотке крови у этих детей показала, что у новорожденных 1 группы содержание этого белка также значительно ниже показателей новорожденных 2 группы (р < 0,01).



* - достоверность показателей в сравниваемых группах относительно контроля $p < 0,05$ достоверность между группами

Рис.4. Содержание белков клеток Клара (ССР) у обследуемых новорожденных (нг/мл).

Корреляционный анализ показал наличие прямой сильной зависимости между баллами по шкале Апгар и белками клеток Клара ($r=+0,71$; $p<0,05$) (Рис.4).

Низкое содержание пневмопротеинов свидетельствует о неспособности легочного эпителия к выработке этих белков, которые создают необходимые условия для целостности альвеол и антиинфекционной защиты легких. Также необходимо отметить, что это связано с низкой функциональной активностью клеток Клара, которые являются основными протекторами респираторного тракта.

В пятой главе «**Математическое моделирование прогноза развития бронхолегочной дисплазии среди недоношенных новорожденных на фоне респираторного дистресс-синдрома**» представлены схема патогенеза развития и математическая модель прогноза БЛД у недоношенных с РДС.

На основании полученных данных с учетом анте-, интра- и неонатальные факторы и биохимических показателей нами разработана схема патогенеза развития различной степени тяжести БЛД.

Результаты исследования позволили схематично представить патогенез развития БЛД у недоношенных новорожденных детей с РДС (рис.5).

На основании полученных результатов исследований нами разработана математическая модель прогнозирования развития БЛД у недоношенных детей с РДС, где выявлены наиболее значимые факторы и клинико-лабораторные показатели, среди которых можно выделить: гестационный возраст менее 30 недель, хориоамнионит, инфекции матери, экстремально низкая масса тела при рождении, ИВЛ более 14 дней, назальный СРАР, высокая концентрация вдыхаемого кислорода.



Рис. 5. Схема патогенеза различной степени тяжести БЛД у новорожденных.

Статистическая обработка сформированного таким образом информационного массива данных позволила определить наиболее информативные показатели, которые и легли в основу построения линейных интегральных характеристик при РДС.

Клинические критерии	Лабораторные критерии
$\text{Prog(L)} = 0,2799 + 0,0634*Y_{12} - 0,2339*Y_{18} + 0,4527*Y_{19} + 0,1206*Y_{20} - 0,0817*Y_{25} + 0,1534*Y_{27} - 0,0658*Z_{24} - 0,0744*Z_{26} + 0,1439*Z_{28} + 0,0370*Z_{39} + 0,1153*Z_{50}$	$\text{Prog (Kl)} = 0,1856 - 0,0021*X_2 + 0,0215*X_{13} + 0,0200*X_{14} + 0,0110*X_{15} + 0,0995*X_{16} + 0,0153*X_{29} - 0,0014*X_{39} + 0,0214*X_{43} + 0,0027*X_{44}$
Гестационный возраст менее 30 недель	IL-1b
Хориоамнионит, инфекции матери	TNF-a
Экстремально низкая масса тела при рождении (менее 1000гр)	IL-6
ИВЛ более 14 дней, назального СРАР, высокая концентрация вдыхаемого кислорода	VEGF
	SP-D

Рис.6. Математическая модель прогнозирования развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей

Эффективность полученной модели была апробирована на 140 недоношенных новорожденных с РДС. При этом прогнозируемый исход БЛД возникает у 34 новорожденных.

Таким образом, внедрение разработанной прогностической модели по определению исхода респираторного дистресс-синдрома и развития БЛД у новорожденных способствует адекватной оценке состояния новорожденных на момент поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии, а также обеспечивает своевременное выявление группы новорожденных с высоким риском неблагоприятного исхода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Наиболее значимыми анте-, интра- и неонатальными факторами развития БЛД у новорожденных с РДС являются заболевания матери (анемия - 70,5%), ИМТ- (35,2%), хориоамнионит (14,7%), преэклампсия (41,2%) и отслойка плаценты (32,4%), угроза прерывания беременности (47,0%), гестационный возраст - менее 30 недель и экстремально низкая масса тела новорожденных при рождении (47,2%).

2. У детей с риском развития БЛД отмечаются признаки тяжелой степени асфиксии (по шкале Апгар- менее 5 баллов) и дыхательной недостаточности (по шкале Сильвермана более 7 баллов), что свидетельствует о необходимости длительной респираторной поддержки (более 14 дней).

3. У новорожденных с РДС на фоне БЛД отмечается выраженное повышение провоспалительных цитокинов IL-1 β (14,8 \pm 1.3 пг/мл), IL-6 (56,3 \pm 6,2 пг/мл) и TFN-а (10,8 \pm 0.9 пг/мл), степень выраженности которого зависит от гестационного возраста.

4. Снижение содержания VEGF ($p \leq 0,05$) приводит к нарушению альвеоляризации и ангиогенеза легких и формированию БЛД. Низкий уровень VEGF (201,9 \pm 19,3 нг/мл) в сыворотке крови на 7 сутки жизни является критерием прогнозирования развития БЛД у детей с РДС.

5. Информативным биохимическим маркером развития БЛД у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом являются пневмопротеины. Уровень SP-D в сыворотке крови недоношенных новорожденных ниже 135,4 нг/мл и уровень БКК ниже 1,9 нг/мл служат прогностическим критерием неблагоприятного течения РДС и развития БЛД.

6. Внедрение разработанной прогностической модели по определению исхода респираторного дистресс-синдрома и развития БЛД у новорожденных способствует адекватной оценке состояния новорожденных на момент поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии, а также обеспечивает своевременное выявление группы новорожденных с высоким риском неблагоприятного исхода.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc 04/30.12.2019.Tib.29.01 ON AWARD OF
SCIENTIFIC DEGREES AT TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL
INSTITUTE**

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

MIRZAKHMEDOVA DILFUZA MARUFOVNA

**CLINICAL AND BIOCHEMICAL ASPECTS OF THE DEVELOPMENT
OF RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME AND ITS OUTCOMES IN
PREMATURE BABIES**

14.00.09 – Pediatrics

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

Tashkent – 2021

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) on medical sciences was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2017.1.PhD/Tib52

The dissertation was carried out at the Tashkent pediatric medical institute.

The abstract of the dissertation was posted in two (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at (www.tashpmi.uz) and on the website of "ZiyoNet" information-Educational Portal at (www.ziyounet.uz)

Scientific supervisor: **Salikhova Kamola Shavkatovna**
Doctor of Medicine

Official opponents: **Agzamova Shoira Abdusalomovna**
doctor of medicine, professor

Dilmuradova Klara Ravshanovna
doctor of medicine, professor

Leading organization: **Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers**

Defense will take place 14 » december 2021 at 11 at the meeting of scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01. at (to address: 100140, Uzbekistan, Tashkent, Yunusabad district, Bogishamol str, 223. Phone/fax: (99871) 262-33-14, e-mail:mail@tashpmi.uz).

The dissertation can be looked through in the information Resource Centre of Tashkent Pediatric Medical Institute (registered under № 542 Address: 100140, Uzbekistan, Tashkent, Yunusabad district, Bogishamol str, 223. Phone/fax: (99871) 262-33-14.

The abstract of dissertation was distributed on 4 » december 2021 year (Registry report № 119 dated 4.12 2021)



A.V. Alimov
Chairman of the Scientific Council
on Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medicine, Professor

K.N. Khaitov
Scientific Secretary of the Scientific
Council on Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medicine, Professor

D.I. Akhmedova
Chairman of the Scientific Seminar of the
Scientific Council on Award of Scientific
Degrees, Doctor of Medicine, Professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the study is to study of some clinical and biochemical mechanisms of the formation of bronchopulmonary dysplasia and the development of prognostic criteria for its development in premature infants with respiratory distress syndrome.

The object of the research was 140 preterm infants with respiratory distress syndrome and 30 apparently healthy preterm infants/

The scientific novelty of the research consists of the following:

For the first time, based on significant perinatal risk factors for the development of respiratory distress syndrome in premature infants, diagnostic and some pathogenetic priorities were identified;

We present informative data on the significance of cytokines in premature infants in the development and outcomes of respiratory distress syndrome;

The diagnostic significance of pneumoproteins in the development of respiratory distress syndrome and its outcomes in premature infants has been determined;

The influence of vascular endothelial growth factor on the course and outcome of RDS in premature infants has been revealed;

prognostic criteria for the development of RDS and its outcome of LBD in premature infants were developed.

Implementation of research results. Based on the results obtained on the study of some clinical and biochemical mechanisms of dispersion of bronchopulmonary lasias:

approved methodological recommendations "Predicting bronchopulmonary dysplasia in young children who have undergone respiratory distress syndrome during the neonatal period" (certificate of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-r / 383 dated 28.12.2018). These guidelines contributed to the early diagnosis and prognosis of BPD in newborns with RDS in obstetric care facilities.

approved methodological recommendations "Principles for the provision of specialized care for low-birth-weight children with bronchopulmonary dysplasia" (certificate of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-r / 563 dated 04.12.2019). These guidelines have made it possible to increase the effectiveness of emergency care for children with BPD; improve the clinical condition of premature babies;

the scientific results obtained on the prediction, diagnosis and treatment of RDS and its outcomes in premature newborns have been introduced into practical health care, in particular, into the practical activities of the RSNPMC of Pediatrics, the Republican Perinatal Center, children's multidisciplinary medical centers of the Naman and Khorezm regions (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n) -d / 88 dated 03/04/2021). The implementation of the results led to a decrease in the number of premature newborns in the hospital by 3 bed-days, a decrease in neonatal mortality by 1.3 times and a decrease in disability by

1.9 times among children of the first year of life who underwent RDS in the early neonatal period.

Structure and scope of the dissertation. The thesis consists of an introduction, 6 chapters, conclusions and practical recommendations, and a list of references. The volume of the thesis is 116 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Мирзахмедова Д.М., Салихова К.Ш., Ишниязова Н.Д. Некоторые патогенетические аспекты развития бронхолегочной дисплазии у новорожденных // Педиатрия. - 2018. -№3. -С.128-132. (14.00.00. - №16)

2. Салихова К.Ш., Мирзахмедова Д.М., Ишниязова Н.Д., Абдурахманова Ф.Р. Патогенетическое значение пневмопротеинов в развитии респираторных расстройств у недоношенных новорожденных. // Теоретическая и клиническая медицина. - 2018. -№6. - С.106-109. (14.00.00. - №3)

3. Салихова К.Ш., Ишниязова Н.Д, Мирзахмедова Д.М., Умарова Л.Н., Абдурахманова Ф.Р., Агзамходжаева Б.У. Перинатальные факторы формирования бронхолегочной дисплазии у новорожденных// Педиатрия. - 2019.-№1.-С.36-40. (14.00.00. - №16)

4. Мирзахмедова Д.М., Салихова К.Ш., Ишниязова Н.Д. Прогностическое значение иммунобиохимических маркеров в развитие респираторного дистресс- синдрома и его осложнений у недоношенных новорожденных// Теоретическая и клиническая медицина. - 2019. -№6. - С.75-78. (14.00.00. - №3)

5. Mirzakhmedova Dilfuza., Salikhova Kamola., Ishniyazova Nadira. The role of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and pro-inflammatory cytokines in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants // American Journal of Medicine and Medical Sciencesp-ISSN: 2165-901X e-ISSN: 2165-9036 2020;10(5): 333-338doi:10.5923/j.ajmms.20201005.12 (14.00.00. - №2)

6. Mirzakhmedova Dilfuza., Salikhova Kamola., Ishniyazova Nadira. The role of early biomarkers in the development of bronchopulmonary dysplasia in premature newborns // Journal of critical reviews JCR. 2020; 7(17): 2235-2239 doi: 10.31838/jcr.07.17.274. Scopus

7. Мирзахмедова Д.М., Салихова К.Ш., Ишниязова Н.Д. Особенности подхода к энтеральной нутритивной поддержке недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией// Педиатрия.-2020.-№4.-С.128-129. (14.00.00. - №16)

II бўлим (II часть; II part)

8. Салихова К.Ш., Ишниязова Н.Д, Мирзахмедова Д.М., Умарова Л.Н., Абдурахманова Ф.Р. Прогнозирование бронхолегочной дисплазии детей раннего возраста, перенесших респираторный дистресс-синдром в периоде новорожденности: Методические рекомендации. - Ташкент, 2018. – 32 с.

9. Салихова К.Ш., Ишниязова Н.Д, Мирзахмедова Д.М., Умарова Л.Н., Абдурахманова Ф.Р. Принципы оказания специализированной помощи

маловесным детям с бронхолегочной дисплазией: Методические рекомендации. - Ташкент, 2019. – 28 с.

10. Программа для ЭВМ «Прогнозирование бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом» (RRDS-PND.exe) № DGU 2020 1131

11. Салихова К.Ш., Мирзахмедова Д.М., Ишниязова Н.Д., Умарова Л.Н. Эффективность неинвазивной вентиляции легких при дыхательных расстройствах у недоношенных с низкой массой тела// Российский вестник перинатологии и педиатрии. - Россия 2018.- 4(63). -С.186-187.

12. Салихова К.Ш., Ишниязова Н.Д, Мирзахмедова Д.М., Умарова Л.Н., Абдурахманова Ф.Р. Факторы риска формирования бронхолегочной дисплазии у маловесных новорожденных// Материалы республиканской научно-практической конференции.- Ташкент, 2018.-С.22.

13. Салихова К.Ш., Мирзахмедова Д.М., Абдурахманова Ф.Р. Роль пневмопротеинов в прогнозирование бронхолегочной дисплазии у новорожденных// Материалы республиканской научно-практической конференции.- Ташкент, 2018.-С.44.

14. Салихова К.Ш., Ишниязова Н.Д, Мирзахмедова Д.М., Абдурахманова Ф.Р. Диагностическая значимость пневмопротеинов в формировании бронхолегочной дисплазии у глубоко недоношенных новорожденных// Медицина: Теория и Практика. Научно-практический журнал для врачей, спец.выпуск, Санкт-Петербург, 2019. том № 4.- С 362-363.

15. Салихова К.Ш., Ишниязова Н.Д, Мирзахмедова Д.М. Оценка опыта применения антибактериальной терапии у новорожденных при заболеваниях органов дыхания// Материалы VIII съезда педиатров Узбекистана - Ташкент-2019.-С.74-75

16. Salikhova Kamola., Mirzakhmedova Dilfuza., Ishniyazova Nadira. The Role of Pneumoproteins in Forecasting the Results of Respiratory Distress Syndrome in Premature Children// EIP excellence in PEDIATRICS COPENHAGEN11th EDITION 5-7 December 2019.-p.129-130.

17. Салихова К.Ш., Ишниязова Н.Д, Мирзахмедова Д.М. Питание недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией//«Фан, тиббиёт ва инновациялар» мавзусидаги Республика илмий-амалий онлайн конференция. Ташкент, 2020.- С.156-158.

18. Салихова К.Ш., Ишниязова Н.Д, Мирзахмедова Д.М. Влияние фактора роста эндотелия сосудов на формирование бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей// Детская медицина Северо-Запада, Научно-практический медицинский журнал. Материалы IV Национального конгресса с международным участием «Здоровые дети-будущее страны» 2020.-Т.8(1),-С-226.

19. Салихова К.Ш., Ишниязова Н.Д, Мирзахмедова Д.М. Эффективность применения сурфактанта при респираторном дистресс-синдроме у недоношенных детей// Актуальные вопросы медицинского образования,

современные и инновационные методы преподавания. Международная онлайн конференция, Ташкент, 2020.- С.135-136

20. Салихова К.Ш., Мирзахмедова Д.М., Ишниязова Н.Д. Кислотно-основное состояние и газовый состав крови у недоношенных новорожденных в зависимости от степени тяжести дыхательной недостаточности// Российский вестник перинатологии и педиатрии.-2019.- 65(4).-С.242. (14.00.00. - №8)

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали тахририятида тахрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Бичими: 84x60 ¹/₁₆. «Times New Roman» гарнитураси.
Рақамли босма усулда босилди.
Шартли босма табағи: 3,25. Адади 100. Буюртма № 18/21.

Гувоҳнома № 851684.
«Тирограф» МЧЖ босмахонасида чоп этилган.
Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Беруний кўчаси, 83-уй.