

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ PhD.04/30.12.2019.Tib.102.01
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ТУРАЕВА НАФИСА ОМАНОВНА

**БОЛАЛАРДА БРОНХИАЛ АСТМАНИНГ КЛИНИК, ИММУНОЛОГИК
ВА БИОКИМЁВИЙ ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.09 - Педиатрия

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

Самарқанд– 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of the Dissertation Abstract of the Doctor of Philosophy (PhD)

Тураева Нафиса Омановна

Болаларда бронхиал астманинг клиник, иммунологик

ва биёкимёвий хусусиятлари.....3

Тураева Нафиса Омановна

Клинико-иммунологические и биохимические особенности

бронхиальной астмы у детей.....29

Turayeva Nafisa Omanovna

Clinical, immunological and biochemical features of bronchial

asthma in children.....55

Эълонқилинганишларрўйхати

Список опубликованных работ

List of published works.....58

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ PhD.04/30.12.2019.Tib.102.01
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ТУРАЕВА НАФИСА ОМАНОВНА

**БОЛАЛАРДА БРОНХИАЛ АСТМАНИНГ КЛИНИК, ИММУНОЛОГИК
ВА БИОКИМЁВИЙ ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.09 - Педиатрия

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

Самарқанд– 2021

Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси хузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2020.3.PhD/Tib1418 рақами билан рўйхатга олинган.

Диссертация Самарқанд давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертациянинг автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.sammi.uz) ва «ZiyoNet» ахборот таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:	Шамсиев Фуркат Мухитдинович тиббиёт фанлари доктори, профессор
Расмий оппонентлар:	Рустамов Мардонкул Рустамович тиббиёт фанлари доктори, профессор Холматова Барно Турдиходжаевна тиббиёт фанлари доктори, профессор
Етакчи ташкилот:	Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази

Диссертация ҳимояси Самарқанд давлат тиббиёт институти хузуридаги PhD 04/30.12.2019.Тиб. 102.01 рақамли илмий кенгашнинг 2021 йил "16" декабрь соат 13⁰⁰ даги илмий мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: Самарқанд шаҳар Амир Темуր кўчаси,18-уй. Тел/факс: (+99866) 233-30-34, e-mail: ilmiyprorektori@sammi.uz).

Диссертация билан Самарқанд давлат тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (4 рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: Самарқанд шаҳар Амир Темуր кўчаси,18-уй. Тел/факс: (+99866) 233-30-34.

Диссертация автореферати "4 декабрь" куни тарқатилди.
(2021 йил "4 декабрь" даги 4 рақамли реестр баённомаси).


А.М.Шамсиев
Илмий даражалар берувчи
илмий кенгаш раиси, тиббиёт
фанлари доктори, профессор


Ф.З.Муродилова
Илмий даражалар берувчи
илмий кенгаш раиси котиби,
тиббиёт фанлари доктори


А.О.Эргашев
Илмий даражалар берувчи илмий
ресурс маркази раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор



КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертациясига аннотация)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда нафас олиш тизими касалликлари, хусусан бронхиал астма болаларнинг умумий касаллиги таркибида етакчи ўринни эгаллайди. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра «...бронхиал астма билан касалланган 300 миллионга яқин беморлар мавжуд...»¹. Ҳозирги кунда «... БА катталар орасида тарқалиши 5% ва болалар орасида 10% ни ташкил этади.... ISAAC тадқиқотлари натижаларига кўра 13-14 ёшдаги ўспиринларда астма тарқалиши ўртача 5,3%, 7-8 ёшдаги болаларда 4,7% ни ташкил этди...»². Болалар касалликлари таркибида бронхиал астма тарқалишининг мунтазам ўсиши дунёнинг аксарият мамлакатлари соғлиқни сақлаш тизими учун жиддий муаммо бўлиб қолмоқда. Сўнгги йилларда астма касаллигининг эрта бошланиши ва оғир кечиши кузатилиб, касаллик болаларнинг ҳаёт сифатини пасайшига ва ногиронлик кўрсаткичининг ошишига олиб келмоқда. Бу ўз навбатида тиббий ва ижтимоий жиҳатдан долзарб муаммолардан бири бўлиб қолмоқда.

Жаҳонда БА эрта аниқлаш, даволаш тамойилларини такомиллаштириш ва унинг асоратларини олдини олиш бўйича кенг қамровли илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада бронхиал астмада организмдаги макро - ва микроэлементлар мувозанатидаги ўзаро боғлиқлик жиҳатларини баҳолаш, ўзгаришларнинг яхлит клиник кўринишини шакллантириш, профилактика ҳамда даволаш усулларини мувофиқлаштириш, болалар ўртасида соматик касалликларни эрта ташхислаш ва асоратларини олдини олишга қаратилган илмий тадқиқотларни олиб бориш алоҳида аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, жумладан, болалар орасида сурункали касалликлар тарқалишини, уларнинг асоратларини камайтириш ва олдини олишга қаратилган комплекс чора-тадбирлар амалга оширилмоқда «... Оналар ва болаларга сифатли тиббий ёрдамдан фойдаланиш имкониятларини кенгайтириш, ихтисослашган ва юқори технологик тиббий ёрдам кўрсатиш ва чақалоқ, болалар ўлимини камайтириш...»² каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиқган ҳолда БА мавжуд болалар қонида микроэлементлар миқдори аниқлаш, иммунокомпитент хужайралар (IL-4, IL-8, TNF-а; IFN γ) кўрсаткичларини баҳолаш ва даволаш усулларини муқобиллаштириш орқали касалланиш ва оғир асоратлар ривожланишини олдини олишга, ногиронлик кўрсаткичларини камайтиришга, ёш авлод саломатлигини сақлашга имкон беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикасининг соғлиқни сақлаш тизимини тубдан

¹Геппе Н.А., с соавт. Особенности терапии бронхиальной астмы//Медицинский совет.-2015.№16.-С.38-41

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 20 июндаги «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ–3071-сон Қарори.

такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони ва Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 8 ноябрдаги ПҚ-4513-сон «Репродуктив ёшдаги аёллар, ҳомиладор аёллар ва болаларга кўрсатиладиган тиббий ёрдам сифатини ошириш ва кенгайтириш тўғрисида», 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикаси аҳолисига ихтисослаштирилган тиббий ёрдамни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорларида ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян хизмат қилади.

Тадқиқотларнинг республикада фан ва техника тараққиётининг асосий устувор йўналишларига мувофиқлиги. Мазкур диссертация тадқиқоти республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналиши VI. "Тиббиёт ва фармакология" йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Жаҳон илмий адабиётларининг кўплаб тадқиқотлари натижасида сўнгги йилларда педиатрия амалиётдаги энг қийин ва мунозарали муаммолардан бири астманинг оғир шакллари кўпайганлиги қайд этилган (Геппе Н.А. 2020; Чучалин АГ, 2019; Малахов А.Б., 2019;). БА сурункали бронх-ўпка патологияда ногиронликнинг энг кенг тарқалган сабаби бўлиб, сурункали ўпка касалликлари сабабли ногирон болалар умумий сонининг 70 фоизини ташкил қилади (Ковалевская МН, 2017; Каганов С.Ю., 2018 ; Геппе Н.А., 2020). Дунёда болаларда БА ни ўрганиш ва ушбу тоифадаги беморларни бошқариш бўйича табақалаштирилган дастурларни ишлаб чиқиш бўйича кенг илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда (Баранов А.А., 2017). Замонавий концепцияга мувофиқ бронхиал астманинг патогенетик асослари бронхларнинг сурункали аллергик яллиғланиши ҳисобланади. Унинг пайдо бўлишининг аниқ сабаблари ханузгача тўлиқ ўрганилмаган, шунинг учун касалликнинг патогенези бўйича янги тадқиқотлар ўтказишга эҳтиёж мавжуд. Сурункали яллиғланишнинг пайдо бўлиши ва қўллаб - қувватланишига ёрдам берадиган ва унинг интенсивлигини аниқлайдиган кўплаб молекуляр, ҳужайра ва иммун механизмлар ўрганишга қаратилган илмий изланишлар ўтказиш ҳозирги кун талаби бўлиб қолмоқда (Захарова И.Н., 2018; Мешчеряков В.В., 2018; Мизернитский Ю.Л., 2019) .

Бугунги кунда ноқулай эпидимиологик вазият бутун дунёда, шунингдек МДХ мамлакатларида ўпка-бронх касалликлари билан касалланиш ҳолатини барқарор ортиб бориши билан тавсифланади. Сўнгги йилларда БА касаллигида минераллар ва микроэлементларнинг аллергия патогенезидаги турли бўғинлардаги иштирокини кўрсатадиган кўплаб, аммо тарқоқ ва қарама-қарши фактлар тўпланган. Бронхиал астма билан оғриган беморлар организмидаги макро- ва микроэлементлар мувозанатидаги ўзгаришларнинг яхлит кўринишини шакллантиришга имкон бермайди, шунинг учун муаммони, айниқса болаларда ўрганиш долзарб бўлиб қолмоқда (Павленко НС, 2016; Рустембекова С.А., 2016). Оилада аллергик анамнез, атопия, эозинофилия каби тез-тез учрайдиган бронхиал обструкция эпизодларига

олиб келадиган болаларда БА ривожланишининг ҳавfli омиллари орасида Д витаминининг (25(OH)D) аҳамияти ва унинг етишмаслиги нафас олиш йўллари касалликларининг тез-тез учрашга мойилликнинг аҳамияти ўрганилмоқда (Зайцева О.В., 2019, Захарова И.Н., 2020). Болаларда организмида Д витамин миқдорини муътадил кўрсаткичларга етказиш вирусли инфекциялар миқдорини камайтириришга, ҳужайра ва гуморал иммунитет фаоллашишига бевосита хизмат қилади айниқса болалик даврида кучайишлар сонини бевосита камайтиради (Захарова И.Н., 2018; Мизернитский Ю.Л., 2019).

Адабиётларда болалардаги бронхиал астма муаммосига бағишланган етарли миқдордаги илмий ишлар мавжуд. Шу билан бирга, касаллик патогенезини ҳар томонлама ўрганиш ва терапиянинг янги самарали ёндашувларини ишлаб чиқишга бағишланган етарли маълумот йўқ, бу эса ушбу тоифадаги беморларни бошқариш бўйича чуқур изланишларни талаб қилади (Бобомуратов Т.А. ва бошқ., 2019; Шамсиев Ф.М. ва бошқ., 2017; Чучалин А.Г., 2019). Кўпгина ҳолларда БА аввало болалиқдан келиб чиқади ва етук ёшгача давом этади.

Шунингдек, астма билан касалланган болаларда клиник, биокимёвий, иммунологик ва функционал ўзгаришларни ўз вақтида ташхислаш ва патогенетик жиҳатдан асослаш ва даволаш муаммоси қатор олимлар томонидан ўрганилганлигига қарамасдан долзарблигича қолмоқда. Ушбу муаммоларни ҳал қилиш, болаларнинг соғлиғини сақлашнинг асосий вазифаларидан бири бўлган БА касаллиги бўлган болаларда даволаш самарадорлигини оширишга ва ногиронликнинг олдини олишга ёрдам беради. Юқорида баён этилганлардан келиб чиқиб, БА касаллигини олдини олиш, ташхислаш ва даволаш тамойилларини такомиллаштириш замонавий тиббиётнинг энг муҳим муаммоси ҳисобланади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Самарқанд давлат тиббиёт институтининг илмий ишлари режасига мувофиқ, №012000261«Репродуктив саломатликни мустаҳкамлаш, оналар, болалар ва ўсмирларнинг соғлиғини сақлаш соҳасида илғор технологияларни ишлаб чиқиш» (2017-2020 йй) илмий лойиҳа доирасида амалга оширилган.

Тадқиқотнинг мақсади болаларда турли хил оғирликдаги бронхиал астманинг клиник - лаборатор хусусиятларини эътиборга олган ҳолда, даволаш турларини баҳолаш ва такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

бронхиал астманинг турли даражали оғирликдаги клиник кўринишларининг хусусиятларини аниқлаш;

бронхиал астма билан касалланган болаларда иммунитет ҳолати, яллиғланишга хос ва яллиғланишга қарши цитокинларнинг кўрсаткичларини баҳолаш;

болаларда касаллик оғирлиги даражаси ҳар хил бўлган бронхиал астма ҳосил бўлишида микроэлементларнинг аҳамиятини баҳолаш;

Д витаминининг ахамиятини ва унинг болалардаги бронхиал астманинг клиник кўриниши ва кечишига таъсирини аниқлаш;

турли даражадаги бронхиал астма билан касалланган болалар учун интеграл ёндашув ва табақалаштирилган даволаш схемаларини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2015-2020 йилларда Самарқанд вилоят болалар кўп тармоқли тиббиёт марказида ва Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт марказида бронхиал астма билан касалланган 5 ёшдан 15 ёшгача бўлган 120 нафар беморлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети веноз қон, капилляр қон, биокимёвий ва иммунологик тадқиқотлар учун қон зардоби ташкил қилади.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумий клиник, лаборатор, биокимёвий (Витамин Д ва микроэлементлар), иммунологик (IL-4, IL-8, TNF- α ; IFN γ), инструментал ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қўйидагилардан иборат:

болаларда бронхиал астманинг ҳар хил оғирлик даражаларида микроэлементларнинг таркиби таҳлил қилиниб, рух, селен, темир ва миснинг кўпроқ "ҳаракатчанлиги" натижасида бронхиал астмада яллиғланиш жараёнининг патогенетик аҳамияти асосланган;

болаларда ҳар хил оғирликдаги бронхиал астманинг клиник кўриниши ва кечишида Д витамин миқдорининг таъсири ҳамда яллиғланиш жараёндаги роли исботланган;

турли даражадаги бронхиал астма билан касалланган болаларда микроэлементлар ва Д витаминининг иммун ҳолатига, яллиғланишга хос ва яллиғланишга қарши цитокинлар параметрларига таъсирининг патогенетик аҳамияти асосланган;

бронхиал астма билан оғриган болаларда витамин-минерал комплекси ва Д витамини ёрдамида комплекс даволаш самарадорлиги баҳоланиб, касалликнинг ремиссия даври узайиши аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қўйидагилардан иборат:

тиббий муассасалар амалиётида болаларда бронхиал астма шаклланишининг ҳавф омилларини эрта аниқлашга, шунингдек уларни ўз вақтида бартараф этишга қаратилган чора-тадбирлар таклиф қилинган; иммунологик, биокимёвий, функционал ўзгаришларнинг хусусиятлари баҳоланиб, болаларда бронхиал астма учун қўшимча ташхис мезонлари ишлаб чиқилган;

тиббий муассасаларда болалардаги бронхиал астмани даволашда витамин Д препаратини қўллаш мақсадга мувофиқлиги асосланган;

бронхиал астма билан касалланган болаларни даволашнинг клиник лаборатор ва функционал кўрсаткичларига ижобий таъсир кўрсатадиган, касалликни кучайиш частотасини камайтиришга, узоқ муддатли ремиссияга эришишга ва ножўя оқибатларга йўл қўймасликка имкон берадиган табақалаштирилган даволаш бўйича амалий тавсиялар ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқотишида

қўлланилган назарий ёндашувнинг тўғрилиги, тасдиқланган замонавий, бир-бирининг ўрнини тўлдирувчи клиник-иммунологик, биохимик усуллар ҳамда етарли даражада беморларнинг сони, ўтказилган таҳлиллар натижаларининг аниқлиги ва статистик ишлов берилганлиги, шунингдек, олинган маълумотларни халқаро ҳамда маҳаллий тадқиқотлар натижалари билан таққосланганлиги, хулосалар ҳамда олинган натижаларнинг асосланганлиги ва уларнинг ишончилиги ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти назарий тиббиёт учун муҳим бўлиб, клиник-функционал, биокимёвий, иммунологик маълумотларни баҳолаш орқали болаларда бронхиал астма ривожланишининг патогенетик механизмларини очиб бериш, ҳамда болаларда бронхиал астмани даволашни такомиллаштириш учун қўшимча диагностика мезонлари сифатида таклиф қилиниши мумкинлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти бронхиал астма билан оғриган беморларни витамин-минерал комплекси ва D витамини ёрдамида даволаш дифференциал усулларини ишлаб чиқиш, касалликни авж олишини назорат қилиш, касалхонада даволаниш кунларини камайиши ҳамда эрта ногиронлик юзага келиш ҳавфини камайтириш ва ёш авлод саломатлигини сақлашга эришганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Болаларда бронхиал астманинг клиник, иммунологик ва биокимёвий хусусиятларини баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

"Болаларда бронхиал астманинг диагностика ва даволаш усуллари" номли услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигини 2021 йил 16 майдаги н-р/389-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсия бронхиал астманинг клиник кечишини башорат қилиш, эрта ташхислашни ва даволашни муқобиллаштириш имконини берган;

болаларда бронхиал астмани ташхислаш ва даволашни такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Самарқанд вилоят болалар кўп тармоқли тиббиёт марказида ва Самарқанд давлат тиббиёт институти 1-клиника болалар бўлими амалиётига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигини 2021 йил 08 июлдаги 08-09/7749 сон маълумотномаси.) Олинган натижаларнинг амалиётга тадбиқ этилиши, эрта ташхислаш, касаллик кечишини башорат қилиш ҳамда касалликнинг авж олиш частотасини икки баравар камайтиришига, болаларнинг ҳаёт сифатини яхшилашига ва даволаш чора-тадбирларининг самарадорлигини ошириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари жами 7 та, жумладан, 3 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 16 та илмий иш нашр этилган, шу жумладан 6 та мақола, улардан 4 та республика ва 1 та халқаро ва 2 та Scopus журналларда,

барчаси Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда эълон қилинган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 130 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Киришқисмида тадқиқот мавзусининг долзарблиги ва зарурати, тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги, тадқиқ этилаётган муаммонинг ўрганилганлик даражаси, диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари, объекти ва предмети, усуллари, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижаси, тадқиқот натижаларининг ишончлилиги, илмий ва амалий аҳамияти, жорий қилиниши, апробацияси, эълон қилинганлиги ҳамда диссертациянинг ҳажми ва тузилиши бўйича маълумот берилган

Диссертациянинг **"Болаларда бронхиал астма ривожланишининг долзарб ҳолати"** деб номланган биринчи бобида илмий манбалардан олинган маълумотлар келтирилган бўлиб, болалардаги бронхиал астма ҳақидаги замонавий маълумотларга оид мунозарали саволлар акс этган. Хужайра ва гуморал иммунитетнинг хусусиятлари берилган, микроэлемент ҳолати, Д витаминининг роли ва аҳамияти очиб берилган, болаларда бронхиал астмани диагностика қилиш ва даволашнинг замонавий усуллари акс этирилган.

Диссертациянинг **"Клиник материалнинг хусусиятлари, тадқиқот усуллари ва бронхиал астма билан касалланган болаларни комплекс даволаш схемалари"** деб номланган иккинчи бобида клиник материалнинг хусусиятлари, тадқиқот усуллари ва дифференциал даволаш усуллари берилган. Болаларда бронхиал астма пайдо бўлишининг частотасини аниқлаш учун бронхо-ўпка патологияси бўлган болаларнинг 1845 та ҳолатларини ретроспектив таҳлиллари ўтказилди. Бронхиал астма (БА) болаларнинг 17,8 фоизида аниқланган.

Умуман олганда, 5 ёшдан 15 ёшгача бўлган 120 болада истиқболли тадқиқотлар ўтказилди, улардан 43 беморга енгил доимий БА ташхиси қўйилди, 42 мўътадил доимий БА билан 35 болага ва кучли доимий БА билан 35 бола. Назорат гуруҳи шу ёшдаги амалда соғлом 20 боладан иборат эди. Тадқиқот Самарқанд шаҳридаги вилоят болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази ва Тошкентдаги Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт маркази негизида олиб борилди.

Бронхиал астма ташхиси **"Болаларда бронхиал астма. Даволаш стратегияси ва олдини олиш"** 1997 йилда Россияда қабул қилинган тасниф ва 2019 йилда GINA томонидан тўлдирилган миллий дастурига мувофиқ қўйилди. Беморларда ўтказиладиган тадқиқотлар комплексига умумий

клиник, функционал, биокимёвий ва иммунологик тадқиқот усуллари киритилди.

Биокимёвий тадқиқот усуллари ўтказилди:

Ўзбекистон Республикаси Фанлар академиясининг Ядро физикаси институтида "Perkin Elmer" спектрофотометрида нейтронларни фаоллаштиришни таҳлил қилиш усули ёрдамида қон таначаларида Se, Zn, Br, Cr, Fe, Sc, I, Hg, Co, Cu, Rb микроэлементлари аниқланди.

Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт марказида лабораторияси EUROIMMUN АГтомонидан ишлаб чиқарилган EUROIMMUN 25-ОН Vitamin D ELISA E150519BY диагностика тест тизимида қон зардобидаги 25 - гидроксикалсиферол (Д витамини) даражасини аниқлаш учун ишлатилган.

Иммунологик тадқиқотлар Ўзбекистон Республикаси Фанлар академиясининг Иммунология ва одам геномикаси институтида олиб борилди. Иммунитет ҳолатининг кўрсаткичларини аниқлаш: СД3 +, СД4 +, СД8+, СД16+, СД20+-лимфоцитлар, А,Г,М,Е синфидаги иммуноглобулинларнинг концентрацияси, нейтрофиллар фагоцитлик фаоллиги (НФФ), цитокинлар (IL-4, IL-8, TNF- α ; IFN γ) "MultiskanFC" (Финляндия) ярим автоматик ИФ анализаторида иммунофермент усули билан амалга оширилди.

Ташқи нафас олиш функциясини ўрганиш (ТНОФ) Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт марказининг пульмонология бўлимида Schiller Spirovit SP-1ускунасида компьютер спирометрияси ёрдамида амалга оширилди (нормалар ўрнатилган Spiro PC software 1.5.0.0 дастурий таъминотига мувофиқ ўрнатилди).

Дифференциал терапия схемасини танлашда беморларнинг биокимёвий, иммунологик ва функционал маълумотлари ҳисобга олинди.

I гуруҳни (назорат гуруҳи енгил БА бўлган 14 нафар бемор, 10 нафар БАнинг ўртача оғирлик даражаси билан бўлган бемор, оғир БА билан бўлган 10 нафар бемор ташкил этди, улар фақат асосий терапия (АТ) олган - гипоаллергенли парҳез, режим, бронходилатацион терапия (β 2-агонистлар қисқа ва узун), қисқа ва узоқ муддатли таъсирга эга глюкокортикостероидлар, антилеукотриенлар), антигистаминлар, антиспазмодиклар, муколитик ва балғам кўчирувчи дорилар, тизимли фермент терапияси, антиоксидантлар (аевит, балиқ ёғи), симптоматик терапия ва физиотерапия билан даволанган.

II гуруҳ – 17 та БА нинг енгил кечиши, 15 та ўртача оғирликдаги БА билан бўлган бемор ва 10 та оғир даражали БА билан бўлган беморда витамин Д миқдорининг камайиши ва микроэлемент ҳолатида кучли бўлмаган оғишга эга бўлган беморлар киритилди. Улар АТ фониди холекальциферолни (Аквадетрим препарати, MedanaPharmaS.A.,Польша) қабул қилишди. Холекальциферол дозаси қон зардобиди Д витамини миқдориға қараб буюрилди.

Д витамини қон зардобиди 20-30 нг/мл бўлганида, препаратнинг терапевтик дозаси бир ой давомида ҳар куни 2000 ХБ ни ташкил этди, қон

зардобида 10-20 нг/мл, препаратнинг терапевтик дозаси 3000 ХБ га тенг бўлиб ҳар куни бир ой давомида берилди, қон зардобида 10 нг/мл дан кам бўлган ҳолда, препаратнинг терапевтик дозаси бир ой давомида ҳар куни 4000ХБ ни ташкил қилди. Даволаш курсидан сўнг беморлар кунига 1500 ХБ профилактик дозаларга ўтказилди.

III гуруҳ - D витамини етишмовчилиги бўлган ва микроэлемент ҳолатида аниқ оғишларга учраган енгил астма билан касалланган 12 бемор, ўртача астма билан касалланган 17 бемор, оғир астма билан касалланган 15 бемор киритилди. Уларга АТ+холекальциферол (Аквадетрим, MedanaPharmaS.A.,Польша)+витамин ва минерал комплекси (Витрум кидс, Унифарм, АҚШ) берилди.

Витрум кидс болаларга 1 та таблеткадан 1 ой давомида кунига бир марта буюрилди. "Витрум кидс" витамин-минерал комплекси таркибида поливитаминлар, макро ва микроэлементлар мавжуд бўлиб, улар танадаги кунлик эҳтиёжига мос келадиган маҳсус танланган дозаларда эга. Чайнаш таблеткалари овқатдан сўнг оғиз орқали қабул қилинди ва яхшилаб чайнаш тавсия этилди, кунига 1 марта 1 таб., курс 1 ойни ташкил этди.

Натижаларни статистик қайта ишлаш Microsoft Office Excel-2010 пакетида ишлаб чиқилган дастур ёрдамида амалга оширилди. Вариация статистикаси усуллари ўртача арифметик қийматларни (M), уларнинг стандарт ҳатоларини (m) ва Фишер-Стьюдент тестига мувофиқ сезиларли фарқларни ҳисоблаш билан ишлатилган. Корреляцион таҳлил Спирмена (Rs) ва Пирсон (r) усуллари ёрдамида амалга оширилди.

Диссертациянинг **"Бронхиал астма билан касалланган беморларни клиник ва лаборатория тадқиқотлари натижалари"** деб номланган учинчи бобида ўз тадқиқотлари натижалари таҳлил қилинган. Текширилган 120 болада ривожланиш учун ҳавф омилларини истиқболли таҳлили шуни кўрсатдики, кузатилган беморларнинг оналарининг кўпчилигида ҳомиладорлик пайтида турли хил асоратлар 104 (86,6%) бўлган. Ҳомиладорлик даврида ўтказилган 96 (80,0%) ўРИ. Ҳомиладорлик даврида оналарга 99 (82,5%) да енгил ёки ўртача даражада темир танқислиги қамқонлик ташҳиси қўйилган. Ушбу маълумотлар касалликларнинг ривожланишига таъсир қилувчи ҳавф омиллари сифатида болалардаги перинатал ва интранатал патологик белгиларнинг сезиларли частотасини аниқ кўрсатиб беради.

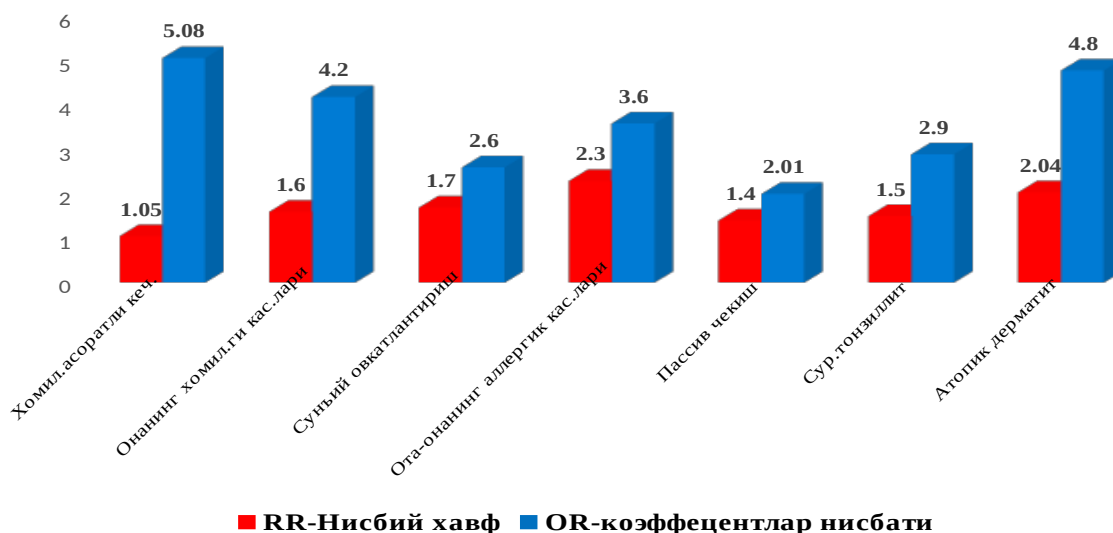
Аллергия касалликларининг ирсий мойиллиги назорат гуруҳида 2 баробар кўпроқ қайд этилган. Оналардаги аллергия касалликлар 94 (78,3%) оналарда, отадаги аллергия касалликлар 46 (38,3%) да кузатилган. Ота-оналарнинг бола олдида чекиш омиллар ҳам аниқланди - 75 (62,5%). Беморларнинг касалликнинг оғир кечишига сезиларли даражада ноҳуш преморбид фон ва унга қўшилиб келадиган патология таъсир қилади. Астма билан касалланган болаларда I-II даражали камқонлик, рахитнинг қолдиқ асоратлари ва атопик дерматит энг кўп учрайдиган фон бўлди.

Факторли таҳлилда кўрсатилгандек (1-расм), ирсий мойиллик, перинатал омиллар, ҳомиладорлик патологияси, ўтказилган касалликлар,

сунъий озиқлантириш, ота-оналарнинг зарарли одатлари туфайли БА ривожланиш ҳавфи ортди (RR, OR>1,0; p<0,001).

Касалхонага ётқизилганидан сўнг, БА беморларининг 120 (100,0%) ҳолатдаги асосий шикоятлари асосан оз миқдорли шиллиқ балғам билан бўлган йўтал, айниқса уйғониш пайтида нафас қисилиши 120 (100,0%) болаларда, иштаҳани пасайиши 90 % (108), 93.3% (112) да лоҳаслик, 96 (80.0%) да периорал хириллашлар 60 (50,0%) да кўп терлаш, 54 (45,0%) да бош оғриғи кузатилди. Барча 120 (100%) беморларда астманинг етакчи клиник кўринишларидан бири нафас олиш пайтида ёрдамчи мушаклар иштирокида экспиратор ҳансираш кузатилди.

Ҳансираш давомийлиги $4,2 \pm 0,2$ кунни ташкил этди. Бурун-лаб учбурчак цианози кўринишидаги гипоксия белгилари беморларнинг 59 (49,1%) да кузатилган, қолган болаларда цианоз $5,5 \pm 0,3$ кун давом этди. БА билан оғриган барча болаларда перорал хириллаш кузатилди (100%); уларнинг давомийлиги $5,2 \pm 0,2$ кун давом этди.



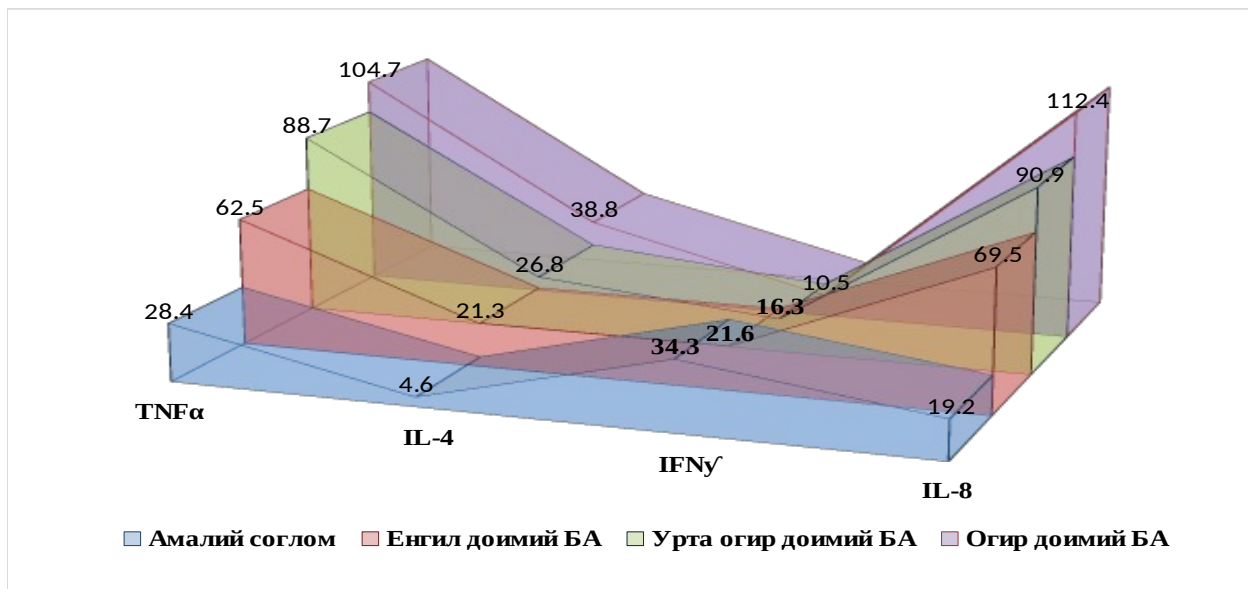
1-расм. БА ривожланишининг тиббий-биологик хавф омиллари

Нафас олиш органларини рентгенологик текшириш маълумотларига кўра, касалликнинг биринчи кунларида қабул қилинган беморларнинг аксарият қисмида ўпканинг иккала томонида қовурғаларнинг горизонтал эмфизематоз кенгайиш кузатилган, аниқ қон томир нақшлари 49,2%, барча беморларнинг 100% да рентгенологик морфологик тузилиши бузилган ҳолда ўпкалар илдизларида инфилтрацион ўзгаришлар аниқланди. БА болаларини стационар даволанишнинг ўртача давомийлиги $11,6 \pm 0,3$ кунни ташкил этди.

Иммунитет ҳолати бўйича қуйидаги оғишлар аниқланди. Болалардаги иммунологик тадқиқотлар натижалари чуқур бузилишларни кўрсатди: СД3 + лимфоцитлари таркибидаги сезиларли пасайиш $38,7 \pm 0,7\%$ гача (p < 0,01), шу жумладан иммунорегуляцион субпопуляциялар, СД4 + лимфоцитлар $25,8 \pm 1,3\%$ гача (p < 0,01) ва СД8 + лимфоцитлар ва рекуррент кечган обструктив касаллик билан таққослаганда $13,9 \pm 0,6\%$ га (p < 0,01) тенг.

Цитокин ҳолатини ўрганиш натижалари шуни кўрсатдики, енгил БА

бўлган болаларда ИЛ-4 ишлаб чиқарилиши сезиларли даражада ($p < 0,01$) соғлом болалар билан таққослаганда $21,3 \pm 0,34$ нг/мл га ошди. Ўрта оғирликдаги астма билан касалланган беморларда ИЛ-4 ишлаб чиқариш индекси сезиларли даражада ($p < 0,01$) $26,88 \pm 0,59$ нг/мл га кўтарилди, бу меъёрдан 6 баравар юқори эди. Оғир БА бўлган беморларда ИЛ-4 ишлаб чиқариш индекси $38,87 \pm 0,43$ нг/мл га кўтарилди. Барча текширилган гуруҳларда яллиғланишга қарши цитокин ИЛ-4 нинг мунтазам ўсиши кузатилади, ammo у оғир БА да сезиларли бўлиб, меъёрдан 8,4 марта ошиб кетди (2-расм).

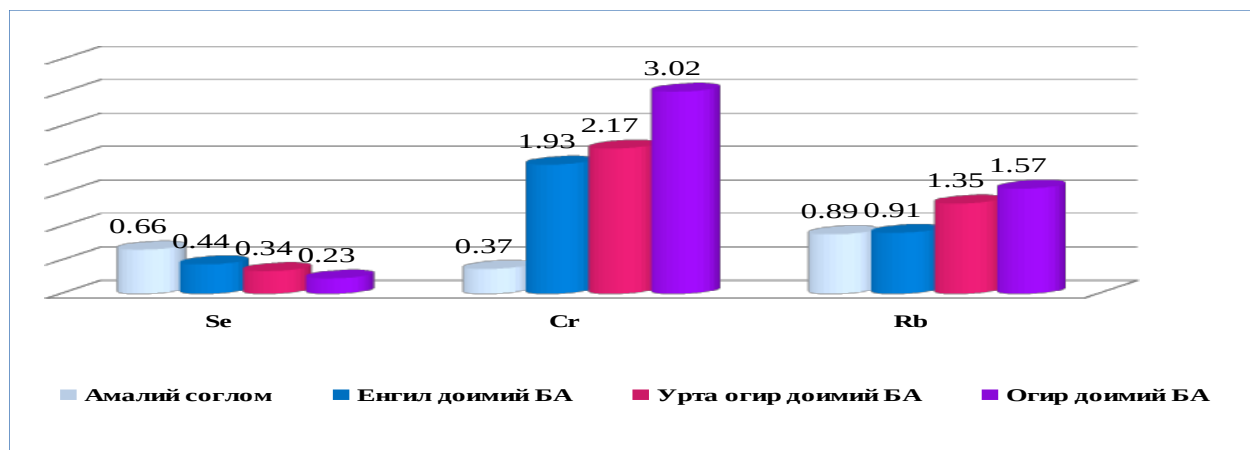


2-расм. Текширилаётган болаларда цитокинларнинг таркиби, мг/мл

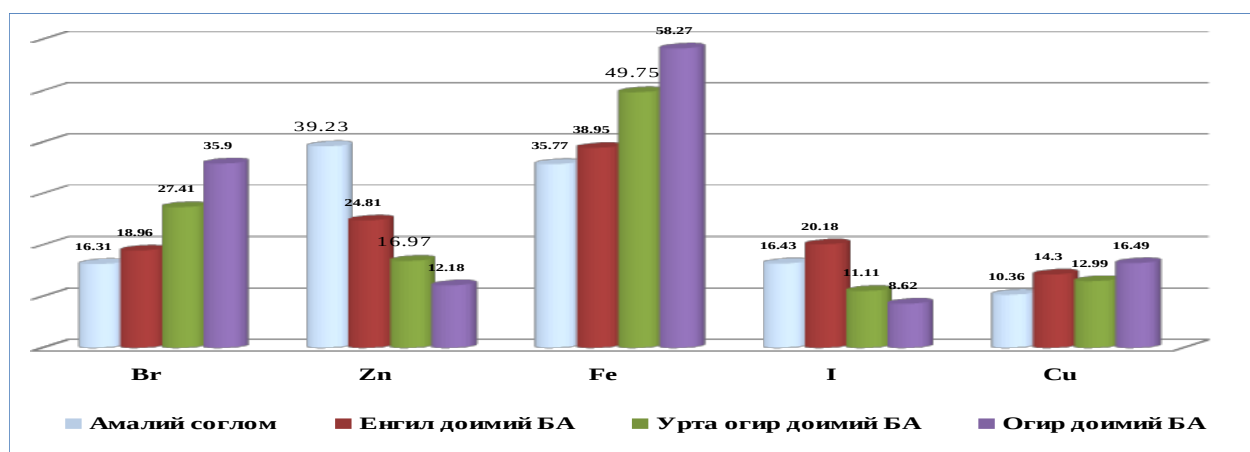
IL-8 ўпкада яллиғланиш жараёнининг муҳим воситачисидир. ИЛ-8 таркибидаги мўътадил БА билан оғриган болаларда таҳлилни ўтказишда у соғлом болалар билан таққослаганда сезиларли даражада ($p < 0,01$) $69,54 \pm 2,45$ нг/млга ошди. Ўртача оғирликда кечаётган астма билан касалланган беморларда IL-8 ишлаб чиқариш индекси сезиларли даражада ($p < 0,01$) $90,9 \pm 7,7$ нг/млга кўтарилди, бу меъёрдан 4,5 баравар юқори. Оғир БА бўлган беморларда IL-8 ишлаб чиқариш кўрсаткичи $112,48 \pm 1,17$ нг/млга кўтарилди. Текширилаётган беморларда интерферон - γ даражасини ўрганиш бўйича олиб борган тадқиқотларимиз уларнинг таркибида чуқур танқисликни кўрсатди. Шундай қилиб, енгил астма бўлган болалар қон зардибида IFN γ даражаси ўртача $21,64 \pm 0,63$ нг/мл ($p < 0,05$), ўртача астма билан - $16,31 \pm 0,37$ нг/мл ва оғир БА - $10,5 \pm 0,89$ нг/мл ни ташкил этиб, амалий жиҳатдан соғлом болаларнинг қийматларидан 1,6-1,8-2,2 баравар паст (p барча ҳолатларда $< 0,05$ дан $< 0,001$ гача). БА нинг оғир даражаси билан бўлган беморларда янада сезиларли ўсиш аниқланди. Оғир БА билан беморларда ўсма некрози факториини - α назорат гуруҳидаги болалар билан таққослаганда оғир БА бўлган болаларда 3,8 марта сезиларли даражада ошди ($P < 0,001$). Енгил астма билан оғриган беморларда - $62,5 \pm 1,16$ нг/мл, ўртача астма - $88,7 \pm 2,04$ нг/мл га нисбатан $28,4 \pm 1,5$ нг/мл ($P < 0,001$), бу эса яллиғланиш жараёнини

қувватловчи макрофагларнинг фаоллигини оширади.

Микроэлемент ҳолатини ўрганиш натижалари БА билан оғриган барча беморларда дисмикроэлементоз мавжудлигини кўрсатди. Энг аниқ дисмикроэлементозлар селен (Se), рух (Zn), бром (Br), хром (Cr), темир (Fe), йод (I) ва мис (Cu) каби элементларда кузатилди (3-расм, 4).



3-расм. Текширилаётган болаларда селен, хром ва рубидий миқдори, мг / г



4-расм. Текширилаётган болаларда бром, рух, темир, йод ва миснинг таркиби, мг/г

Маълумки, иммун тизимининг етарли даражада ишлаши учун барча элементлар орасида цинк энг муҳим ҳисобланади. Цинк таркибини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, энгил БА бўлган гуруҳда у $24,81 \pm 0,5$ мкмоль/л ни ташкил этди, бу назорат гуруҳига қараганда 1,5 баравар паст, ўртача мўътадил бўлган гуруҳда у икки баравар паст ва энг муҳим микроэлементлар индексларидаги фарқлар оғир БА бўлган гуруҳда кузатилди, уларнинг цинк даражаси назорат гуруҳида 3 баравар паст ($p < 0,01$) ва $12,18 \pm 0,41$ мкмоль/л ни ташкил этди. Селен иммунитет тизимида муҳим рол ўйнайди. Селен таркибини таҳлил қилганда, у энгил БА бўлган гуруҳда $0,445 \pm 0,03$ мкмоль/л ни ташкил этганлиги, бу назорат гуруҳига нисбатан 1,5 баравар пастлиги, ўртача БА бўлган гуруҳда у икки баравар пастлиги ва микроэлементлар индексларидаги энг муҳим фарқлар оғир БА бўлган гуруҳда кузатилди, бу

ерда селен миқдори назорат гуруҳида қараганда 3 баравар паст ($p < 0,01$) ва $0,238 \pm 0,012$ мкмоль/л ни ташкил этди.

Енгил БА бўлган гуруҳдаги йод миқдори $20,18 \pm 3,37$ мкмоль/л ни ташкил этди, бу эса назорат гуруҳидан 1,25 баравар юқори, мўътадил БА бўлган гуруҳда $11,11 \pm 2,92$ мкмоль/л ни ташкил этди, бу эса нормадан 1,5 баравар паст, оғир БА бўлган гуруҳда $8,615 \pm 3,44$ мкмоль/л ни ташкил этди, бу меъёрдан 2 баравар паст. Енгил БА бўлган гуруҳдаги темир миқдори $38,95 - 0,04$ мкмоль/л ни, ўртача оғирлик даражаси $49,75 - 0,33$ мкмоль/л ни, оғир БА бўлган гуруҳда темир 1,6 марта ($58,27 - 0,5$ мкмоль/л) сезиларли даражада юқори бўлди.

Маълумки, микроэлементларнинг етишмаслиги ёки ортиқча бўлиши иммунитет тизимининг ҳолатига бевосита ёки билвосита таъсир қилади. Шу муносабат билан иммунитетнинг ўрганилган параметрлари ва қондаги микроэлементларнинг таркиби ўртасида корреляцион таҳлил ўтказилди (1-жадвал).

1-жадвал.

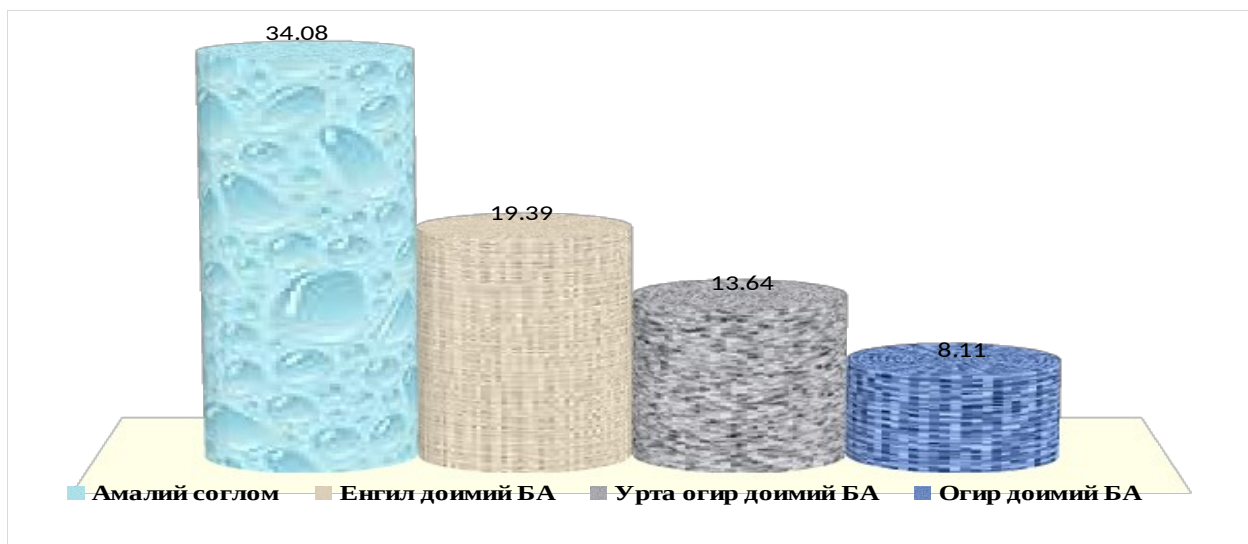
Қон ҳужайраларидаги микроэлементлар таркиби ва оғир даражали БА билан бўлган болаларда иммунитет ҳолати кўрсаткичлари ўртасидаги ўзаро боғлиқлик кўрсаткичлари

МЭ Иммун кўрсат	Се	И	Фе	Рб	Зн	Ср	Хг	Бр	Су	Сс
Еоз.	+0,8				+0,71		-0,38			
СД3+										
СД4+		-0,39							+0,73	
СД8+	-0,41			-0,61						
СД16+	-0,52			+0,75			-0,39	+0,44		+0,38
СД20+										
ФНФ									-0,69	
Иг						-0,37				
ИгА	-0,69								-0,70	
ИгМ		+0,52	-0,91							
ИгЕ	-0,77		+0,46		+0,73	+0,44				
ТНФ α			-0,51		-0,84					
ИЛ – 4	+0,82									
ИФН γ		+0,48								

ИЛ – 8					+0,81					
Белгиланишлар										
	ишончли кучли ижобий муносабатлар					муҳим ўртача ижобий муносабатлар				
	ишончли кучли салбий муносабатлар					муҳим ўртача салбий муносабатлар				

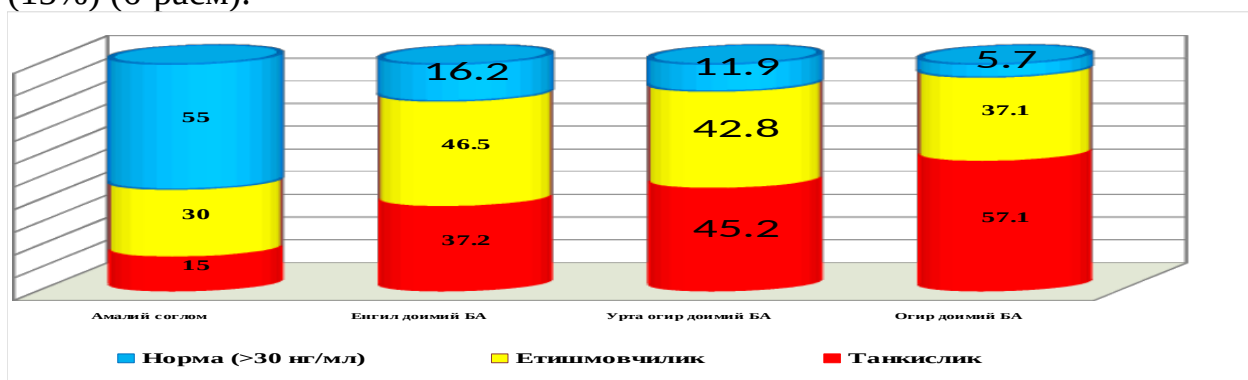
Корреляцион таҳлил натижаларига кўра, оғир БА билан оғриган беморлар гуруҳида 27 та муҳим корреляциятсин боғлиқлик аниқланди. Улардан 7 таси кучли ижобий, 6 таси салбий. Шундай қилиб, селен эозинофиллар таркибидаги ($r=+0,8$), ИЛ-4 ($r = +0,82$)) кучли даражада салбий IgA ($p = -0,69$), IgE ($r = -0,77$) ўртача даражада СД8 + ($r = -0.41$), СД16 + ($r = -0.52$) билан салбий эканлиги аниқланди. Йод IgM ($r= +0.52$), IFN γ ($r = + 0.48$), СД4 + ($r = + 0.39$) билан мўътадил манфий муносабатларни кўрсатди. Темир IgM ($r = -0.91$), IgE ($r= +0.46$) билан мўътадил ижобий, TNF α ($r = -0.51$) билан ўртача салбий корреляция кузатилди. Рубидий СД8 + ($r = -0.61$) билан ўртача, СД16 + ($r= +0.75$) билан ижобий ижобий салбий корреляция қилинди. Цинк эозинофиллар ($r = + 0.71$), IgE ($r = +0.73$), ИЛ - 8 ($r = +0.81$) ва TNF α ($r = -0.84$) билан кучли манфий корреляция қилинди. Хром IgG ($r = -0.37$) билан ўртача салбий, IgE ($r = +0.44$) билан ўртача ижобий корреляция қилинди. Симоб эозинофиллар ($r = -0.38$) ва СД16 + ($r = -0.39$) билан ўртача даражада салбий корреляция қилинди. Бром СД16 + ($r = +0.44$) билан ўртача ижобий корреляция кузатилди. Мис НАФ ($r = -0.69$) ва IgA ($r = -0.70$), СД4 + ($r = +0.73$) билан кучли ижобий корреляция қилинди. Сурма СД16 + ($r= +0.38$) билан ўртача ижобий корреляция қилинди.

Қон зардобидидаги Д витамини таркибини ўрганаётганда, учта гуруҳда ҳам Д витамини даражаси меъёрдан паст эканлиги аниқланди. Расмдан кўриниб турибдики, оғир БА бўлган болаларда Д витамини даражаси сезиларли даражада камайиб, $8,11 \pm 0,79$ нг/мл ни ташкил этди, бу соғлом болаларнинг ўртача кўрсаткичларидан $4,2$ баравар паст ($34,08 \pm 2,2$ нг/мл; $p < 0.001$) ва енгил ва ўртача БА (19.39 ± 0.92 нг/мл ва 13.64 ± 1.24 нг/мл ва мос равишда $p < 0,01$) билан бўлган болалар кўрсаткичларига нисбатан анча паст бўлди (5-расм).



5-расм. Д витамин кўрсаткичлари текширилаётган болаларда, нг/мл

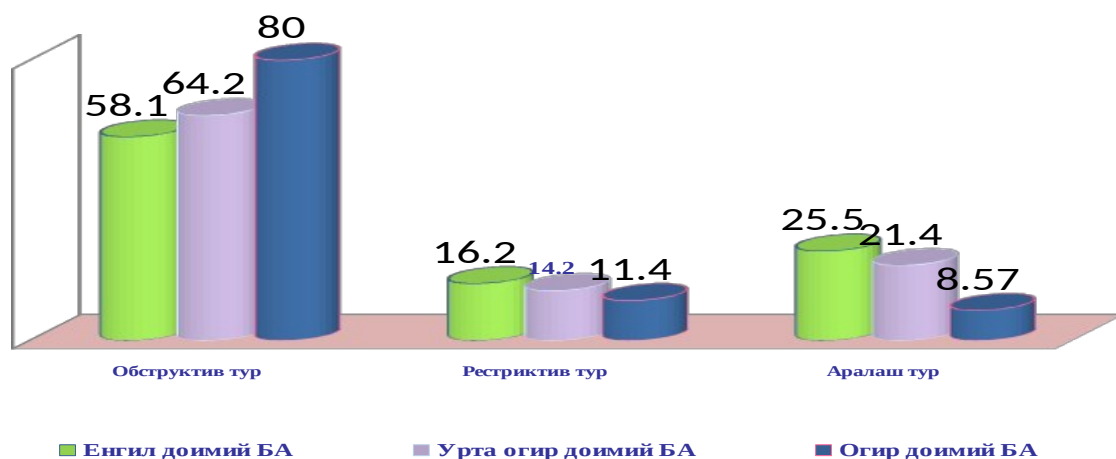
Ҳар бир тадқиқот гуруҳида Д витамини билан таъминланиш даражасини ўрганиш шуни кўрсатдики, енгил доимий астма бўлган гуруҳда Д витамини етишмовчилиги кўпроқ (46,5%), ўртача ва оғир доимий астма бўлган гуруҳда Д витамини етишмовчилиги устун бўлган. БА нинг оғир даражасида етишмовчилик назорат гуруҳига қараганда анча юқори (45,2% ва 57,1%) (15%) (6-расм).



6-расм. Тадқиқот гуруҳларидаги беморларни Д витамин билан таъминланиш даражаси, (%)

Шундай қилиб, Д витамини етишмовчилиги бошқа омиллардан қатъи назар, бронхиал астманинг янада оғир кечиши учун ноқулай омил ҳисобланади.

Тадқиқот гуруҳларидаги барча болаларга компьютер спирографияси ўтказилди. Учала гуруҳда ҳам бронхиал астма бўлган болаларда вентилизациянинг обструктив бузилган тури устун келди: енгил астмада 25 (58,1%), ўртача астмада 27 (64,2%), оғир астмада 28 (80,0%), вентилизация етишмовчилигининг рестриктив турида: 7 (16,2%), 6 (14,2%), 4 (8,57%), шунингдек, барча гуруҳларда вентилизация бузилишининг аралашган турида 11 (25,5%), 9 (21,4%), 3 (11,4%) паст бўлган: (Расм 7).



7-расм. Тадқиқот гуруҳларидаги беморларнинг спирометрик кўрсаткичлари, (%)

ТНФни дастлабки ўрганиш ҳар бир гуруҳдаги беморларда барча кўрсаткичларнинг сезиларли даражада пасайганлигини кўрсатди. Ўзгаришлар Д витамини етишмаётган кичик гуруҳ билан таққослаганда Д витамини етишмаётган кичик гуруҳда аниқ намоён бўлди.

Маълумки, Д витамини етишмовчилиги тўғридан-тўғри ёки билвосита иммун тизимининг ҳолатига таъсир қилади. Шу муносабат билан қон зардобдаги Д витамини миқдори билан ҳужайра ва гуморал иммунитетнинг баъзи параметрлари ўртасида корреляцион таҳлил ўтказилди (2-жадвал).

2-жадвал

Тадқиқот гуруҳларидаги болаларда Д витамини кўрсаткичлари ва ҳужайра иммунитетни ўртасидаги боғлиқликни тавсифи

Кўрсаткичлар	Д витамини			P	P1
	БА энгил кечиши	БА ўрта ogir кечиши	БА ogir кечиши		
Эозинофиллар	-0,259	-0,369	0,757	<0,05	<0,001
СД4+	-0,074	0,007	-0,447	<0,01	<0,01
СД8+	0,730	0,126	0,461	<0,001	<0,05
СД16+	0,417	-0,539	0,019	<0,001	<0,001
СД20+	0,0121	0,466	0,615	<0,01	<0,01

Изоҳ: I ва II гуруҳ беморларнинг кўрсаткичлари ўртасидаги фарқларнинг P-ишончилиги; P1 - беморларнинг I ва III гуруҳлари кўрсаткичлари ўртасидаги ишончилик.

Ҳужайра иммунитетни таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, ogir БА билан бўлган гуруҳда Д витамини ва эозинофиллар, СД20 + ва СД23 + ($p = 0,757$; $p = 0,615$; $p = 0,690$) ўртасида юқори ижобий муносабатлар, СД8 + билан ўртача ижобий муносабатлар мавжуд эди. ($p = 0,461$) ва СД4 + ($p = -0,447$) билан ўртача салбий боғлиқлик мавжуд бўлиб, бу Д витамини даражаларининг яллиғланишга хос ва яллиғланишга қарши лимфоцитларнинг фаоллигига таъсирини кўрсатади.

Тадқиқот гуруҳлари беморларида Д витамини ва А, М, G, E, ИЛ-4, ИЛ-8, TNF α , IFN- γ иммуноглобулинлари ўртасидаги ўзаро боғлиқлик таҳлили юқори ижобий ва салбий корреляциялар мавжудлигини кўрсатди, айниқса

оғир БА билан бўлган гуруҳда (3-жадвал.). Амалга оширилган корреляция таҳлили оғир БА билан ($p = -0,663$) бўлган болаларда қонда IgE ва Д витамини таркиби ўртасида юқори салбий корреляция мавжудлигини кўрсатди; шу гуруҳда ИЛ-4 ва Д витаминининг қондаги даражаси ўртасида юқори ижобий корреляцияни ҳам кўрсатди ($p = 0,727$), ИЛ-8 ва ўртача салбий корреляция TNF α ва Д витамини ўртасида ($p = -0,456$; $p = -0,551$) кузатилди.

3-жадвал.

Тадқиқот гуруҳларидаги болаларда Д витамини кўрсаткичлари ва гуморал иммунитет ўртасидаги боғлиқликнинг хусусиятлари

Гуморал иммунитет кўрсаткичлари	Д витамини			P ₁	P ₂
	БА энгил кечиши	БА ўрта оғир кечиши	БА оғир кечиши		
IgE	0,142	-0,258	-0,663	<0,01	<0,01
IL-4	-0,242	0,430	0,727	<0,001	<0,05
IL-8	-0,412	0,571	-0,456	<0,001	<0,001
TNF α	-0,243	-0,044	-0,551	<0,01	<0,01

Изоҳ: I ва II гуруҳ беморларнинг кўрсаткичлари ўртасидаги фарқларнинг P-ишончилиги; P₁ - беморларнинг I ва III гуруҳлари кўрсаткичлари ўртасидаги ишончилик

Энгил БА билан бўлган гуруҳдаги болаларда ИЛ -8 ва Д витамини ($p = -0,412$) ўртасида ўртача салбий корреляцияси кузатилди. Ўртача БА билан бўлган гуруҳдаги болаларда қонда ИЛ -4, ИЛ -8 ва Д витамини ўртасида ўртача ижобий корреляция мавжуд ($p = 0,430$; $p = 0,571$).

Ушбу бобда келтирилган тадқиқотлар натижаларини хулоса қилиб шуни кўришимиз мумкинки, болаларда олдиндан БА ноқулай интранатал ва перинатал даврлар фонида ривожланади, ирсий касаллик билан мойил преморбид фон, қўшма ва ўтмишдаги касалликлар иммунитет тизимини функционал қобилятсизликка олиб келиб, бу касалликнинг салбий ривожланишига ёрдам беради.

Шунингдек, БАда хужайра иммунитетининг барча бўғинларида пасайиш кузатилади. Турғун Т-иммунитет танқислиги оғир Т-лимфоцитопения, гипосупрессия билан кечди. Т-лимфоцитлар субпопуляциясининг таркиби сезиларли даражада паст эди. Иммунорегуляция индексининг пасайиши иммунитетнинг етарли бўлмаган жавобининг кўрсаткичи бўлди.

Микроэлементлар ҳолатини ўрганиш шуни кўрсатдики, уларнинг энг катта номуноносиблиги оғир БА касаллиги билан бўлган болалар гуруҳида аниқланди. Натижалар бемор болалар танасида рух, селен, темир ва миснинг кўпроқ "ҳаракатчанлиги" ни кўрсатади, бу уларнинг бронхиал астмада яллиғланишни амалга оширишда иштирок этиши билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Корреляцион таҳлил натижалари бир қатор микроэлементларнинг (Se, Fe, Zn, Cu) баъзи иммунологик параметрлари билан концентрацияси ўртасидаги юқори даражадаги боғлиқликни кўрсатади. Микроэлементларнинг таркиби ва иммунологик параметрлар ўртасидаги бундай муносабатларнинг пайдо бўлиши компенсатор-адаптив

заҳираларнинг зўриқишини, патологик жараённинг давомийлигини, жараённинг сурункали бўлишига ёрдам бериб, БА ривожланишда ва кечишига диагностик ва прогностик белгига эга бўлиши мумкин.

Характерли хусусият – бу Д витамини даражасининг пасайиши, касалликнинг мумкин бўлмаган ҳолатини кўрсатади; ушбу параметрлардан фойдаланиш ушбу тоифадаги беморларни даволашда ўз вақтида тузатишлар киритиши мумкин.

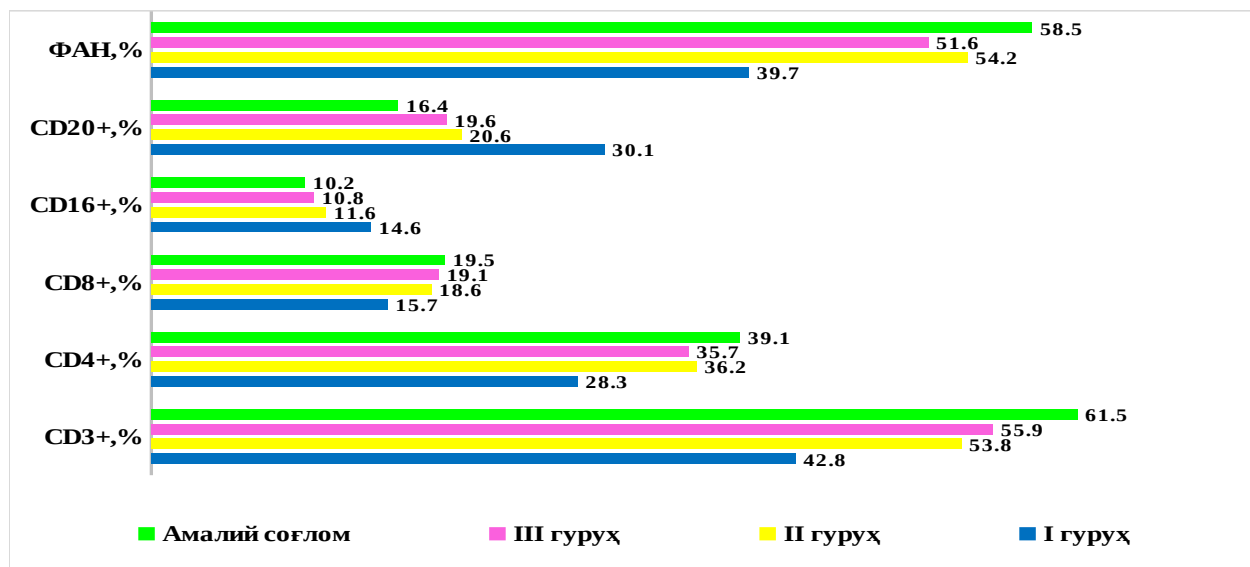
Диссертациянинг **"Болаларда бронхиал астмани даволашга комплекс ёндашувни асослаш"** деб номланган тўртинчи бобида бронхиал астма билан касалланган болаларни даволашда дифференциал ёндашувлар асосланди.

Беморларни дифференциал даволашнинг клиник самарадорлигини таҳлил қилиш маълумотлари шуни кўрсатдики, II ва III гуруҳларда бронхиал обструксиянинг намоён бўлиши қисқа вақт ичида сезиларли даражада тўхтатилди, қуруқ ва ҳўл йўталнинг давомийлиги анъанавий даволанишда бўлган I гуруҳ беморларга нисбатан анча камайди ($P < 0,001$). Ҳансираш давомийлигининг ($P < 0,001$), бурун-лаб учбурчагининг цианози ($P < 0,001$), оғиз орқали хириллаш ($P < 0,001$), ўпкада нам хириллаш ($P < 0,001$) пасайиши кузатилди. Комплекс терапия таъсирида лоҳаслик ($P < 0,001$) пасайиб, иштаҳа нормаллашди ($P < 0,01$).

Перкуссия пайтида, II ва III гуруҳдаги беморларда қутчасимон перкуссия товуши комплекс терапия фонида ($P < 0,001$), назорат гуруҳига қараганда анча кам бўлганлигини кўрсатди.

Комплекс терапия олган II ва III гуруҳ беморларида аускултацияда қаттиқ нафас олиш фонида нам ва қуруқ хириллашлар I гуруҳга нисбатан анча кам кунларга тенг бўлди ($P < 0,001$). Дифференциал даволанган II ва III гуруҳдаги беморларнинг касалхонада бўлиш муддати мос равишда $10, \pm 0,2$ ва $10,2 \pm 0,3$ ётоқ кунгача, I гуруҳда эса $12,1 \pm 0,4$ кунга камайди ($P < 0,001$).

Дифференциал даволашнинг текшириляётган беморларда иммун ва цитокин ҳолати параметрларига таъсирини таҳлил қилиш ўрганиляётган параметрларда ижобий таъсир кўрсатди (8-расм).



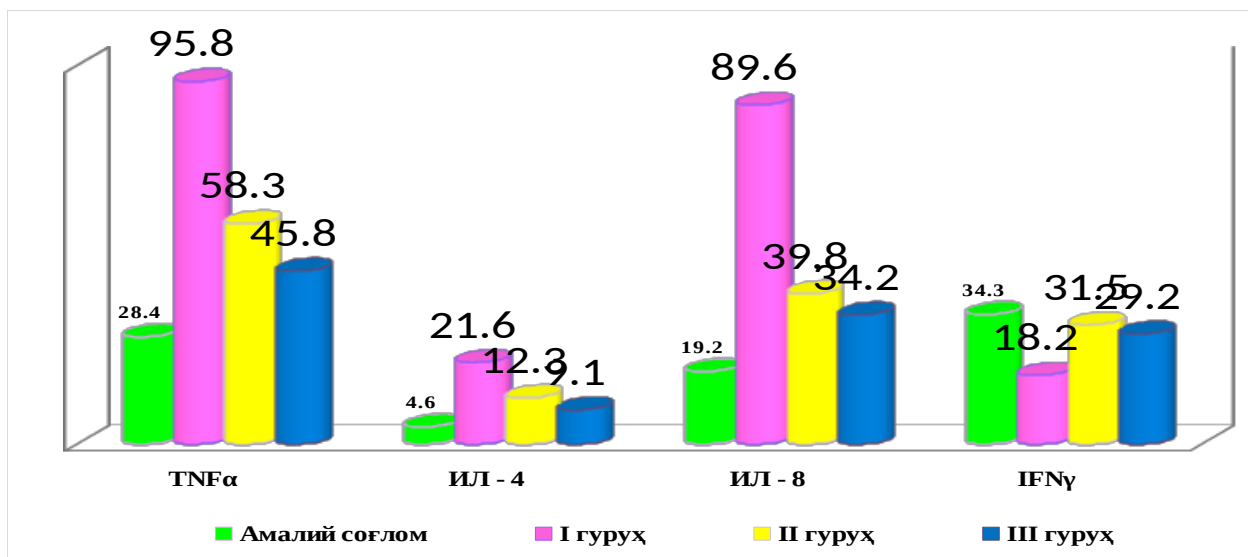
8-расм. Тадқиқот гуруҳларидаги беморларда ҳужайра иммунитет кўрсаткичлари динамикаси, (М ± м)

Расмдан кўришиб турибдики, терапия курсининг охирига келиб СДЗ + - ва СД4+-лимфоцитлар нисбий сонининг $55,04 \pm 0,87\%$ ва $35,7 \pm 1,06\%$ гача II гуруҳ кўрсаткичлари билан ($P < 0,01$) нисбатан кўпайиши кузатилди. СДЗ + - ва СД4+-лимфоцитларининг абсолют қиймати даражаси I гуруҳ маълумотларига нисбатан 1,3 ва 1,25 марта ошди ($P < 0,01$).

Комплекс даволанишни олган III гуруҳ болаларидаги СД8+-лимфоцитлар даражасининг динамикаси I гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан кўрсаткичларнинг $19,1 \pm 0,48\%$ гача ўсишини кўрсатди ($P < 0,01$).

Иммуноглобулинлар даражасини ўрганишда ўтказилган терапия IgG, IgA, IgM и IgE кўрсаткичларининг I гуруҳ кўрсаткичлари билан таққослаганда ижобий динамикасига ҳисса қўшди. Уларнинг III гуруҳ болаларидаги таркиби стандарт кўрсаткичларга сезиларли даражада яқинлашади ва $846,3 \pm 8,18$ мг/% ни ташкил қилади; $105,85 \pm 2,65$ мг/%; $99,4 \pm 2,31$ мг /%; I гуруҳидаги беморлардан фарқли ўлароқ $115,85 \pm 13$ ($715 \pm 3,87$ мг/%; $90 \pm 2,38$ мг/%; $124,27 \pm 2,16$ мг /%; навбати билан $198,47 \pm 13,42$, $P < 0,01$) ташкил этди. БА билан бўлган беморларда цитокин ҳолати кўрсаткичларига дифференциал даволашнинг таъсирини таҳлил қилиш ўрганилаётган параметрларга ижобий таъсир кўрсатди (9-расм). Расмдан кўришиб турибдики, III гуруҳдаги IL-4 даражаси I гуруҳ кўрсаткичларига ($P < 0,01$) нисбатан $9,1 \pm 0,39$ мг/мл гача сезиларли даражада камайди. IL-4 кўрсаткичлари I гуруҳ маълумотларига нисбатан 2,3 баравар камайди. III гуруҳ беморларида IL-8 даражаси комплекс даволаш натижасида $34,2 \pm 1,06$ нг/мл ($P < 0,01$) гача сезиларли даражада пасайган, бу I гуруҳ маълумотларига қараганда 2,6 баравар пастдир. III гуруҳдаги TNF α даражасининг динамикасини таҳлили 1-гуруҳ маълумотларига ($95,25 \pm 2,16$ нг/мл) нисбатан $45,8 \pm 1,78$ нг/мл гача кўрсаткичларнинг сезиларли даражада пасайганлигини кўрсатди ($P < 0,01$).

TNF α қийматлари I гуруҳ маълумотларига нисбатан 2 баравар камайди. III гуруҳ болаларидаги комплекс даволаш таъсири остида I гуруҳ маълумотларига нисбатан IFN γ 1,6 баравар кўпайганлиги қайд этилди ($18,2 \pm 0,96$ нг/мл ($P < 0,01$) га нисбатан ($29,2 \pm 1,21$ нг/мл). 0,01).

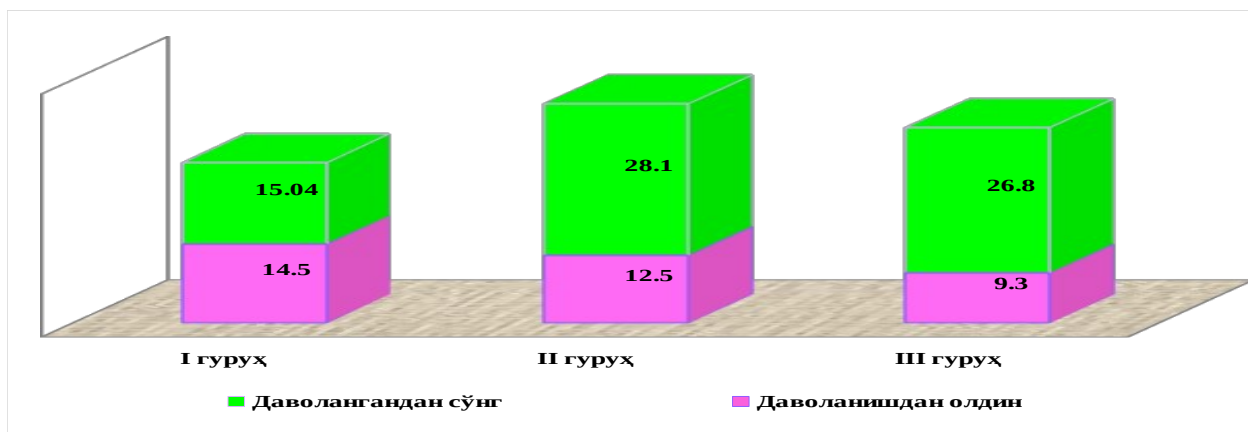


9-расм. Тадқиқот гуруҳларидаги беморларда цитокинлар даражасининг динамикаси, (M ± m)

БА беморларида микроэлемент ҳолати кўрсаткичларига дифференциал даволашнинг таъсири натижалари шуни кўрсатдики, дифференциал даволанган III гуруҳ болаларида микроэлемент бузилишларининг нормаллашуви кузатилган. Даволаш селен таркибидаги моддаларнинг 0,55 - 0,01 мкмоль/л ($P < 0,01$) гача сезиларли ўсишига ёрдам берди ва унинг даражаси I гуруҳ кўрсаткичларига (0,312 - 0,01 мкмоль/л) нисбатан 1,7 баравар юқори бўлди. III гуруҳ болаларида комплекс терапия таъсирида темир даражасида сезиларли пасайиш кузатилди, бу 38.12,00.04 мкмоль/л ($P < 0,01$) ни ташкил этди, бу I гуруҳга қараганда 1,1 баравар паст бўлиб чиқди ($42,14 \pm 0,5$ мкмоль/л).

Дифференциал даволаш цинк таркибининг сезиларли даражада ошишига ҳам ёрдам берди ($34,81 - 0,5$ мкмоль/л) ($P < 0,01$) ва II гуруҳга қараганда 1,8 баравар юқори бўлди. III гуруҳда бром, хром, кобальт ва рубидий даражаси сезиларли даражада пасайган ва 18,96 - 0,34 мкмоль/л ни ташкил этди; 1,02 - 0,023 мкмоль/л; 0,023 - 0,01 мкмоль/л; 0,95-0,07 мкмоль/л ($P < 0,01$) ва назорат гуруҳининг кўрсаткичларига яқинлашди. III гуруҳ болаларида комплекс терапия таъсирида мис даражасида сезиларли пасайиш кузатилди, бу эса $11,7 \pm 1,42$ мкмоль/л ($P < 0,01$) ни ташкил этди, бу I гуруҳга нисбатан 1,2 баравар паст ($14,33 \pm 0,41$ мкмоль/л). Даволаш, шунингдек, йод таркибида $14,19 \pm 2,15$ ммоль/л ($P < 0,01$) га сезиларли даражада ўсишига ёрдам берди ва унинг даражаси I гуруҳ кўрсаткичларига ($7,43 \pm 2,41$ ммоль/л) нисбатан 2 баравар юқори бўлди.

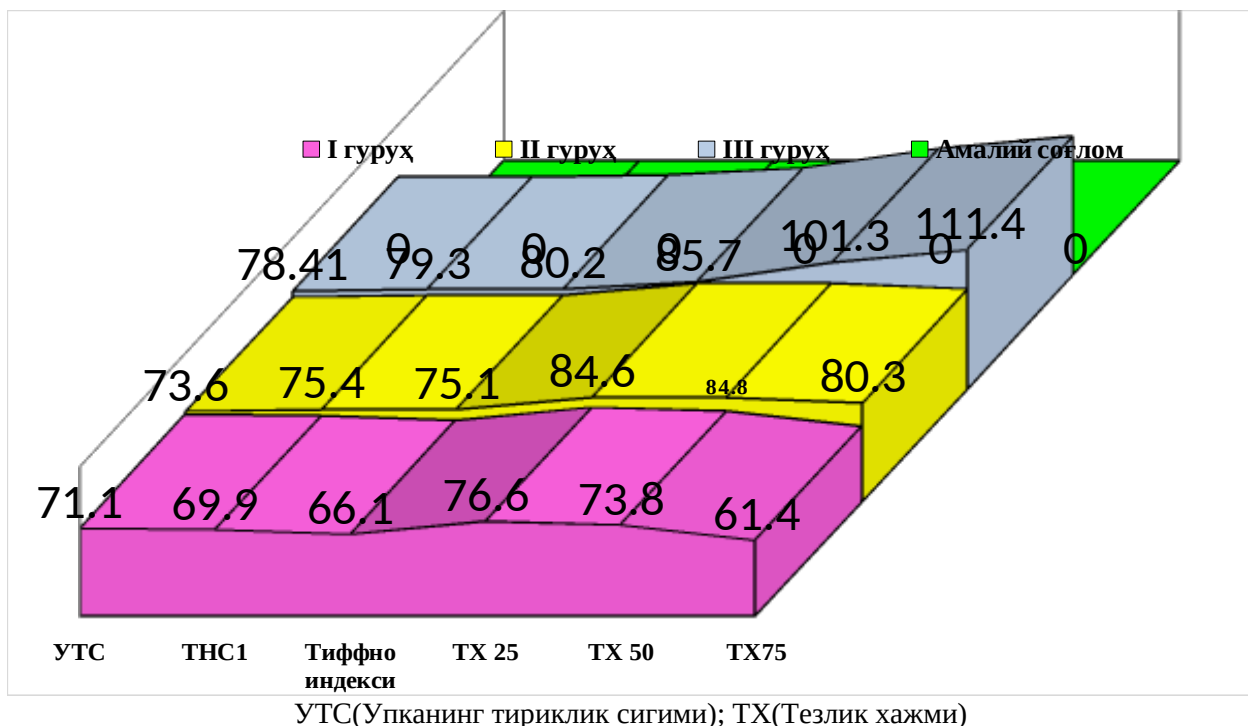
Астма билан оғриган беморларда дифференциал даволашнинг қон зардобидидаги D витамин миқдори кўрсаткичларига таъсирини ўрганиш натижалари 10 расмда тақдим этилган маълумотлардан кўриниб турибдики, табақалаштирилган даволанишни олган II ва III гуруҳ болаларида D витамини кўрсаткичлари навбати билан $28,1 \pm 0,5$ нг/мл ва $26,8 \pm 0,3$ нг/мл гача I гуруҳга $15 \pm 0,4$ нг/мл ($P < 0,05$ ва $P < 0,001$) кўтарилган.



10-расм. Тадқиқот гуруҳларидаги болалардаги қон зардобдаги Д витамини кўрсаткичларининг динамикаси, (М ± м)

Барча даволаш гуруҳларида ташқи нафас функцияси (ТНФ) кўрсаткичларини динамик баҳолаш билан кўрсаткичларини стандарт қийматларга қайтариш қайд этилади (11-расм). Тақдим этилган маълумотлардан кўриниб турибдики, II ва III гуруҳ болаларида дифференциал даволанишдан сўнг мажбурий ҳаётий имкониятлар (МХИ) $73,6 \pm 2,6\%$ ва $78,41 \pm 3,4\%$ гача ўсди, бу I гуруҳ кўрсаткичларидан юқори - $71,1 \pm 2,5\%$. III гуруҳдаги нафас олишнинг мажбурий ҳажми (НОМХ) $79,3 \pm 1,2\%$ ни ташкил этди, бу I гуруҳга нисбатан 1,14 баравар юқори ($69,9 \pm 4,4\%$). III гуруҳдаги Тиффно индекси $80,2 \pm 4,2\%$ гача кўтарилди, бу I гуруҳга нисбатан 1,2 баравар юқори ($66,1 \pm 2,11\%$). Энг яхши натижалар кичик калибрли бронхиал ўтказувчанлик кўрсаткичлари - МОС 75, III гуруҳда МОС 75 $111,4 \pm 11,8\%$ ни ташкил этди, бу I гуруҳ кўрсаткичларидан 1,7 баравар юқори ($61,4 \pm 2,0\%$).

Шундай қилиб, БА беморлари учун анъанавий терапиянинг бир қисми сифатида табақалаштирилган даволаш усулидан фойдаланганда касал боланинг иммунитет ҳолати сезиларли даражада барқарорлашди, қон зардобдаги микроэлементлари ва Д витамини нормаллашди, бу клиник кўрсаткичларга, патологик жараён фаолияти ва ташқи нафас олиш кўрсаткичларига ижобий таъсир кўрсатди.



11-расм. Ўрганилаётган гуруҳларда ТНС(ташқи нафас сигими) кўрсаткичлари динамикаси, (%)

Кейинги кузатувлар шуни кўрсатдики, асосий терапиядан сўнг, болаларда бир йил давомида астма касаллигининг такрорланишини давом этди. Дифференциал терапия олган беморларда касалликнинг кучайиш частотаси анъанавий даволанадиган гуруҳга нисбатан камайди.

Кузатув даврида ўтказилган иммунологик тадқиқотлар тавсия этилган дифференциал терапия схемаларининг юқори самарадорлигини кўрсатди. Айнан иммунологик параметрларни тиклаш ва клиник йўналишни такомиллаштириш болани тез-тез касалланишдан чиқаришга имкон берди. БА билан касалланган ва табақалаштирилган даволанган болаларни кейинги кузатувлари давомида иммунологик кузатув ўтказилганда, касалхонадан чиққанидан 6 ой ўтгач, илгари қайд этилган кўрсаткичларга нисбатан сезиларли ўзгаришлар аниқланди. БА билан оғриган 60 беморларни катамнестик кузатувлар таққослаган даволанишни олган беморларни 3, 6 ва 12 ойдан кейин анъанавий даволаш олган беморлар гуруҳи билан солиштирганда кучайиш частотаси пасайганлиги билан ажралиб турди. Касаллик кучайиш частотасини ўрганиш шуни кўрсатдики, асосий даволанишни олган болаларда 3 ойдан кейин 70,0% (14) болада, 6 ойдан кейин -50,0% (10) да, 12 ойдан кейин -50,0% да (10) касаллик кучайиши кузатилди.

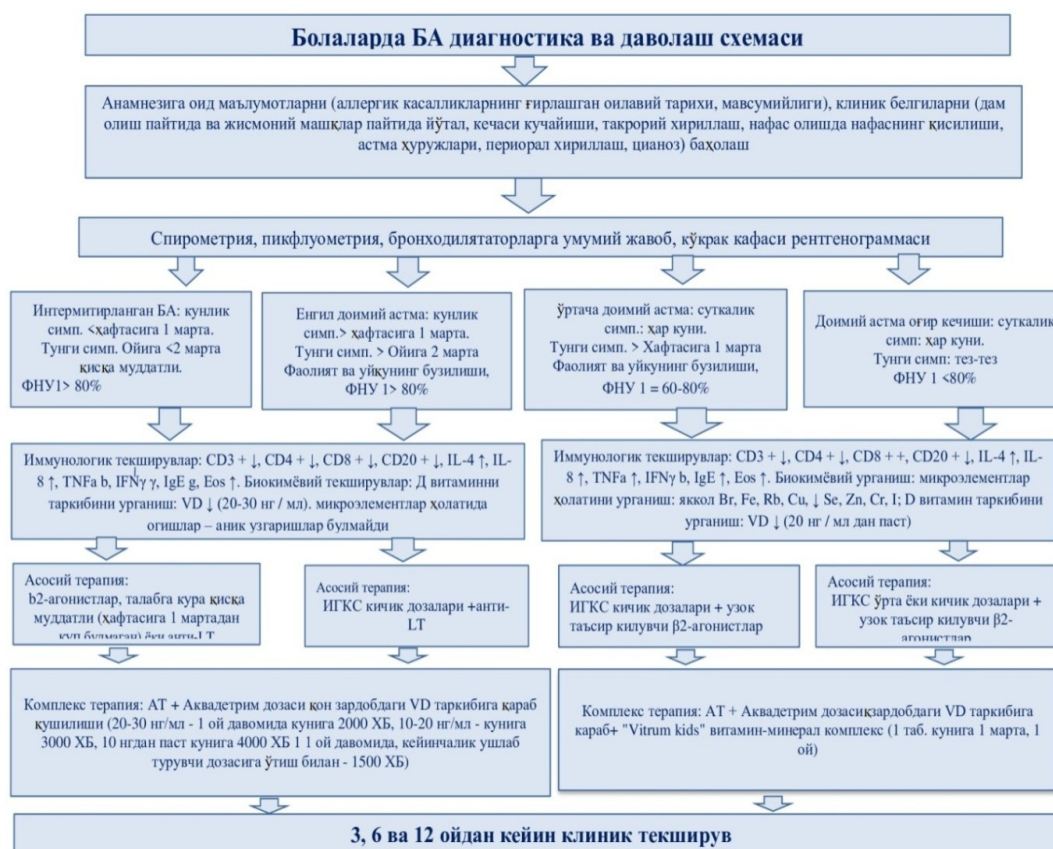
Дифференциал даволанган болалар гуруҳида 3 ойдан кейин касалликнинг кучайиши 45,0% (18) болада, 6 ойдан кейин - 30,0% (12) болада, 12 ойдан кейин. - 20% да (8) содир бўлган. Шундай қилиб, табақалаштирилган даволанишни олган болалар гуруҳида касалликни кучайиш частотаси 1,5; 1,6; асосий даволанишни олган болаларга қараганда 2,5 баравар кам кузатилди (4-жадвал).

Кузатув даврида текширилаётган болаларда кучайиш частотаси

Кўрсаткичлар	БА, n=60			
	асосий даволаш, n=20		табақалаштирилган даволаниш n=40	
	абс.	%	абс.	%
3 ой	14	70	18	45
6 ой	10	50	12	30
12 ой	10	50	8	20

Тадқиқот натижаларига кўра болаларда бронхиал астмани даволашнинг табақалаштирилган усулидан фойдаланиш самарадорлиги исботланди. Шу билан бирга, узоқ муддатли кузатувлар маълумотларини таҳлил қилар эканмиз, Д витамини ва "Витрум кидс" витамин-минерал комплекси ёрдамида астма билан касалланган болалар учун табақалаштирилган даволаш схемаларидан оқилона фойдаланиш инкор этилмайдиган афзалликларга эга эканлигига амин бўлдик: клиник ва биокимёвий, иммунологик ва функционал маълумотларни яхшилади, бу касаллик кучайиш частотаси пасайиши, касалликнинг қулай кечиши билан узоқ муддатли ремиссияга эришишга имкон берди.

Юқоридагилар билан боғлиқ ҳолда биз астма билан касалланган болаларни диагностикаси ва даволаш схемасини ишлаб чиқдик (12-расм).



12-расм. Болаларда астмани ташхислаш ва даволаш схемаси

Расмдандан кўриниб турибдики, схемани тузишда, клиник ва анамнестик маълумотлар, ТНСни ўрганиш натижалари, уларнинг асосида касалликнинг оғирлиги аниқланди. Д витамини таркибини ва микроэлементлар ҳолатини аниқлашни ўз ичига олган биокимёвий тадқиқотлар, асосий терапия билан биргаликда, Аквадетрим ва Витрум кидсни фарқлашга имкон берди. Шу муносабат билан ушбу алгоритм астма билан касалланган болаларни диагностикаси ва даволашда катта қизиқиш уйғотади.

Шундай қилиб, ушбу бобда келтирилган тадқиқотлар натижаларини сарҳисоб қилар эканмиз, БАнинг замонавий клиник, патогенетик ва патофизиологик намоёнларини чуқур таҳлил қилиш иммунитет ҳолати ва микроэлементлар ва Д витамини етишмовчилигининг етакчи ролини ва болаларда ушбу патологияни амалга оширишни кўрсатди Бу астма билан оғриган болалар учун даволанишни танлашда болага зарур бўлган микроэлементлари ва Д витаминини ўз ичига олган витаминлар ва минераллар мажмуасидан фойдаланиш учун асос бўлди.

Тақдим этилган клиник маълумотлар витамин Д препарати Аквадетрим ва витамин-минерал комплекс Витрум кидсдан асосий терапия билан биргаликда гипоаллергенли парҳез, режим, бронхолитик терапия (қисқа ва узоқ муддатли таъсирга эга β 2-агонистлар, қисқа ва узоқ таъсир этувчи ингалицион глюкокортикостероидлар, антилейкотриенлар), антигистаминлар, спазмолитиклар, муколитик ва балғамни кўчирувчи дорилар билан биргаликда фойдаланишнинг муҳим самарадорлигини кўрсатади.

Терапия фонида барча текширилган беморларда ижобий ўзгаришлар қайд этилди, аммо асосий терапияни олган БА бўлган беморларда иммунологик, биокимёвий ва функционал параметрларнинг тўлиқ нормаллашуви кузатилмади. Комплекс терапия олган болалар гуруҳларида қисқа муддат ичида сезиларли даражада касалликни клиник кечиши нормаллашди, иммунологик, биокимёвий ва функционал кўрсаткичлар сезиларли даражада яхшиланди.

Тадқиқотларимиз натижаларини хулоса қилиб шуни хулоса қилишимиз мумкинки, БА билан оғриган беморларда биз ишлаб чиққан дифференциал терапия схемалари касалликни клиник кечишига, биокимёвий, иммунологик ва функционал кўрсаткичларнинг динамикасига ижобий таъсир кўрсатади, бу эса даво-профилактик муолажаларни такомиллаштиришга имкон беради ва профилактика чоралари ва касаллик оқибатларнинг олдини олади.

ХУЛОСА

“Болаларда бронхиал астманинг клиник, иммунологик ва биокимёвий хусусиятлари” мавзуи бўйича олиб борилган диссертация тадқиқоти доирасида қуйидаги хулосалар шакллантирилди:

1. Болалардаги барча бронх-ўпка патология орасида бронхиал астма билан касалланиш 17,4% ни ташкил қилади. Омиллар таҳлиллари шуни кўрсатдики, астма ривожланиш ҳавфи қуйидаги омиллар билан кучаяди:

пери- ва интранатал даврларнинг нохуш кечиши, атопик касалликларнинг ирсий мойиллиги, келиб чиқиш ҳолатлари, қўшилиб келадиган патологиялар, сунъий озиклантириш, пассив чекиш. Ҳансираш давомийлиги, бурун-лаб учбурчак цианози кўринишидаги гипоксия белгилари, оғиз орқали хириллаш, ўпка перкуссиядаги ўзгаришлар, ҳар хил нам хириллашлар эшитилиши, доимий оғир БА билан бўлган болаларда анча узоқроқ ва қийинроқ кечди.

2. БА билан касалланган беморларда гуморал боғланиш фаоллашиши фониди (СД 20+ лимфоцитларнинг кўпайиши), СД3+ -, СД4+ -, СД8+ -, СД16+ лимфоцитларнинг пасайиши туфайли иммунитетнинг ҳужайра боғланишининг номутаносиблиги аниқланди, нейтрофиллар фагоцитик фаоллигининг пасайиши, цитокинлар ишлаб чиқаришнинг кўпайиши ва энг аниқ оғишлар оғир доимий БА билан бўлган болаларда кузатилди. Оғир доимий БА билан бўлган болаларда цитокин профилининг аниқланган номутаносиблиги аниқ барқарорлик билан тавсифланади, бу патологик жараённинг давомийлигини, бронхиал гиперреактивликнинг ошишини ва касалликнинг шакли ва оғирлигига боғлиқлигини кўрсатади.

3. Микроэлементлар ҳолатини ўрганиш бром, темир, рубидий ва мис концентратсиясининг сезиларли даражада ошганлигини, шунингдек, селен, цинк, хром ва йод концентрациясининг сезиларли даражада пасайганлигини оғир доимий БА билан касалланган болаларда кузатилди. Оғир доимий БА билан касалланган болалар гуруҳидаги микроэлемент ҳолати ва иммунитет ҳолати параметрлари ўртасидаги ўзаро боғлиқликни ўрганиш 27 та муҳим ишончли алоқалар мавжудлигини кўрсатди. Микроэлементларнинг таркиби ва иммунологик параметрлар ўртасида бундай муносабатларнинг пайдо бўлиши ушбу микроэлементларнинг иммунитетни ҳимоя қилиш жараёнларида иштирок этишидан далолат беради ва болаларда астма ривожланиши ва диагностик ва прогностик белгиси бўлиши мумкин.

4. Астма билан оғриган беморларда гиповитаминоз шаклида Д витамини таъминотида номутаносиблик мавжуд. Д витамини даражаси соғлом болаларнинг ўртача қийматидан сезиларли даражада 4,2 баравар паст бўлган оғир доимий БА билан бўлган болаларда энг аниқ оғишлар кузатилди. Оғир доимий БА билан касалланган болалар гуруҳидаги касалликни кучайиш частотаси ва касаллик давомийлиги Д витамини даражаси билан ишончли, кучли, тўғридан-тўғри боғлиқликка эга эди. Д витаминининг ҳужайра ва гуморал иммунитет билан ўзаро боғлиқлигини ўрганиш оғир доимий БА билан бўлган болалар гуруҳида ишончли, мустаҳкам алоқалар мавжудлигини кўрсатди.

5. Компютер спирографиясининг натижалари ўпканинг обструктив типдаги вентилациясининг бузилишининг устунлигини кўрсатди. Д витамини таркибига қараб спирометрик параметрларни ўрганиш (етишмовчилик ва дефицити) ҳар бир гуруҳдаги беморларда ТНФнинг барча параметрлари сезиларли даражада пасайганлигини кўрсатди. Д витамини етишмовчилиги бўлган кичик гуруҳларда энг аниқ ўзгаришлар юз берди. Энг оғир бузилишлар оғир доимий астма билан оғриган болаларда кузатилди. Д витамини ва ТНФ индекслари ўртасидаги юқори боғлиқлик мавжудлиги Д

витамины нафас йўллари қайта қуриш жараёнига таъсирини кўрсатади. Д витаминининг оптимал даражаси ТНФни яхшилашга ёрдам беради, бу эса беморнинг касалхонада бўлиш муддатини қисқартиришга кўмаклашади.

6. Аквадетрим препарати ва Витрум кидс витамин-минерал комплексидан БА терапияси билан оғриган болаларда комплекс терапияда фойдаланиш касалликнинг клиник кечишига, биокимёвий, иммунологик ва функционал кўрсаткичларнинг динамикасига ижобий таъсир кўрсатиб, даволаш-профилактика чораларини яхшилашга имкон беради, касалликнинг оқибатини яхшилади ва узоқ муддатли ремиссияга эришишга олиб келади.

7. Катамнестик кузатувлар болаларда БА нинг дифференциал даволаш комплекси самарадорлигини тасдиқлади, бу касалликни кучайиш частотасининг 2,1 баравар камайиши, функционал, биокимёвий, иммунологик кўрсаткичларнинг барқарорлашуви билан ифодаланади, бу эса – узоқ муддатли ремиссия ва касалликнинг оқибатларини яхшилашга олиб келади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ PhD04/30.12.2019.Тіб. 102.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ САМАРКАНДСКОМ
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

ТУРАЕВА НАФИСА ОМАНОВНА

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ**

14.00.09 – Педиатрия

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

Самарканд– 2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2020.3.PhD/Tib1418.

Диссертация выполнена в Самаркандском государственном медицинском институте.

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

Научный руководитель: Шамсиев Фуркат Мухитдинович
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: Рустамов Мардонкул Рустамович
доктор медицинских наук, профессор
Холматова Барно Турдиходжаевна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: Центр развития профессиональной квалификации
медицинских работников

Защита диссертации состоится «16» декабря 2021 г. в 13⁰⁰ часов на заседании Научного совета PhD 04/30.12.2019.Tib.102.01 при Самаркандском государственном медицинском институте. (Адрес: г.Самарканд улица Амира Темура, дом 18 Тел./факс: (+99866) 233-30-34, e-mail: ilmiyprorektori@sammi.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Самаркандского государственного медицинского института (зарегистрирована за № 4). Адрес: г.Самарканд улица Амира Темура, дом 18 Тел./факс: (+99866) 233-30-34.

Автореферат диссертации разослан «4» декабря 2021 года.
(Реестр протокола рассылки № 4 от 4 декабря 2021 года).

Резюме

А.М.Шамсиев
Председатель научного совета по присуждению учёных степеней, д.м.н., профессор

З.Шодикулова
Член экспертного совета по присуждению учёных степеней, д.м.н.

Ж.О.Атакулов
Председатель научного семинара при научном совете по присуждению учёных степеней, д.м.н., профессор



ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертациидоктора философии(PhD)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Актуальность и востребованность темы диссертации. В структуре общей заболеваемости детей ведущее место занимают болезни органов дыхания, в частности бронхиальная астма. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «...в мире насчитывается около 300 млн. больных бронхиальной астмой...».¹ В настоящее время «...распространенность достигла уровня 5% среди взрослого и 10% среди детской популяции...»². По результатам проведенного исследования ISAAC, распространенность БА у подростков 13–14 лет составила в среднем 5,3%, у детей 7–8 лет — 4,7%. Неуклонный рост распространенности БА в структуре детской заболеваемости, представляют серьезную проблему для здравоохранения большинства стран мира. В последние годы наблюдается тенденция к раннему возникновению и более тяжелому течению БА, что снижает качество жизни больных детей и способствует увеличению детской инвалидности. Это, в свою очередь, остается одной из самых актуальных медицинских и социальных проблем.

В мире проводится ряд научных исследований по БА у детей, являющейся одной из важных социальных и медицинских проблем. Наиболее сложной проблемой клинической пульмонологии является трудность профилактики обострений, предупреждение дальнейшего прогрессирования болезни, удлинение периодов стойкой ремиссии у больных БА. Сохранение и укрепление здоровья детей является одной из актуальных проблем здравоохранения нашей Республики, современная медицина направлена на повышение качества оказания помощи детям и подросткам, которая реализуется целевыми государственными программами.

В нашей Республике получены весомые результаты по ранней диагностике и предупреждению осложнений соматических заболеваний среди различных слоёв населения, особенно среди детей с заболеваниями бронхолегочной системы. Наряду с этим в системе здравоохранения существует ряд нерешенных проблем, среди которых наиболее важными являются выявление и профилактика БА у детей. В связи с этим, комплексные меры по коренному улучшению системы здравоохранения будут осуществляться в следующих областях: «... расширение доступа к качественной медицинской помощи для матери и ребенка, предоставление специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи и снижение младенческой и детской смертности».³ В связи с этим, особенно важно повысить уровень медицинской помощи населению, в том числе принимать меры по выявлению БА на ранних стадиях его формирования, разработать критерии диагностики и меры профилактики, являющиеся

¹(Геппе Н.А., с соавт. Особенности терапии бронхиальной астмы//Медицинский совет.-2015.№16.-С.38-41)

²(Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» 2017 г)

³Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 20 июндаги «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда иxtисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ–3071-сон Қарори.

перспективным научным направлением в улучшении состояния здоровья детей подрастающего поколения.

Диссертационное исследование способствует реализации целей, изложенных в Указе Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года № УП-5590 «О комплексных мерах коренного совершенствования системы здравоохранения Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», и в Постановлениях Президента Республики Узбекистан от 8 ноября 2019 года № ПП-4513 «Об улучшении и расширении качества медицинской помощи оказываемой женщинам репродуктивного возраста, беременным и детям», от 20 июня 2017 года № ПП - 3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» и в других нормативных актах, связанных с этой деятельностью.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. В большинстве работ ведущих зарубежных пульмонологов отмечается, что в последние годы одной из наиболее сложнорешаемых и дискуссионных проблем в педиатрической практике является возрастание числа тяжелых форм БА (Лебеденко А.А., 2017; Германова О.Н., 2017; Чучалин А.Г., 2019; Малахов А.Б., 2019; Геппе Н.А. 2020). В результате ограничения физической и социальной активности детей с БА ухудшается их качество жизни больных. БА является наиболее частой причиной инвалидности при хронической бронхолегочной патологии и составляет 70% от общего числа детей-инвалидов вследствие хронических заболеваний легких (Лешукович Ю.В., 2016; Ковалевская М.Н., 2017; Каганов С.Ю., 2018; Геппе Н.А., 2020).

В мире проводится широкий круг научных исследований по изучению БА у детей и разработки дифференцированных программ по ведению такой категории больных (Соловьева Н.А., 2016; Баранов А.А., 2017). Согласно современной концепции, патогенетической основой бронхиальной астмы является хроническое аллергическое воспаление бронхов. Точные причины его возникновения до сих пор не установлены, в связи с чем очевидна необходимость дальнейшего исследования патогенеза заболевания. В первую очередь, требуют изучения многие молекулярные, клеточные и иммунные механизмы, способствующие возникновению и поддержке хронического воспаления, и определяющие его интенсивность (Захарова И.Н., 2018; Мещеряков В.В., 2018; Мизерницкий Ю.Л., 2019). За последние годы накоплены многочисленные, но разрозненные и противоречивые факты, свидетельствующие об участии минералов и микроэлементов в разных звеньях патогенеза аллергии. В то же время число клинических исследований, посвященных обмену макро- и микроэлементов при бронхиальной астме, ограничено. Кроме того, в большинстве экспериментальных и клинических исследований изучались лишь эффекты

одного или нескольких элементов. Все это не позволяет составить целостного представления об изменениях баланса макро- и микроэлементов в организме больных бронхиальной астмой, в связи с чем изучение данной проблемы, особенно у детей, остается актуальным (Молокова А.В., 2014; Павленко Н.С., 2016; Рустембекова С.А., 2016).

Среди известных факторов риска развития БА у детей, таких как семейный аллергоанамнез, проявления атопии, эозинофилия, приводящие к частым эпизодам бронхиальной обструкции на сегодняшний день активно изучается роль витамина D (25(OH)D) и значение его дефицита в склонности к частым респираторным заболеваниям (Пигарова Е.А., 2015; Зайцева О.В., 2019, Захарова И.Н., 2020). Интерес к витамину D обусловлен его эффектами, реализуемыми через VDR – рецепторы, располагающиеся на поверхности иммунных клеток. Повышение уровня провоспалительных цитокинов, вырабатываемых макрофагами, компенсаторно снижает синтез IgE и риск бактериальных осложнений. Имеются данные о корреляции низкого содержания витамина D у больных с астмой, что предполагает возможные пути коррекции его уровня у детей. Второй возможный механизм действия витамина D на улучшение контроля БА заключается в снижении количества приступов, индуцируемых инфекциями. Анализ распространенности дефицита витамина D и заболеваемости свидетельствует о более частой встречаемости низкого содержания кальциферола у часто болеющих детей. Существуют данные о снижении заболеваемости ОРВИ, хроническими тонзиллитами и аденоидитами после терапии витамином D за счет повышения уровня кателицидинов и активности клеток врожденного иммунитета. Уменьшение бремени вирусных инфекций напрямую снижает количество обострений за год, особенно в детском возрасте (Сенцова Т.Б., 2016; Коденцова В.М.; Захарова И.Н.)

В настоящее время в мире выполняются приоритетные научно-исследовательские работы по оптимизации диагностических и профилактических мероприятий по снижению заболеваемости на основе оценки эпидемиологических и клиничко-функциональных, биохимических, иммунологических особенностей БА у детей, а также работы по снижению инвалидности и улучшению качества жизни детей (Захарова И.Н., 2018; Мещеряков В.В., 2018; Мизерницкий Ю.Л., 2019). В литературе имеются достаточное количество научных работ, посвященных проблеме бронхиальной астмы у детей. В то же время, в литературе недостаточно сообщений, посвященных комплексному изучению патогенеза заболевания и разработке новых эффективных подходов к терапии, требующего проведение углубленных исследований по ведению такой категории больных (Бобомурадов Т.А., с соавт, 2014; Шамсиев А.М., с соавт, 2017; Чучалин А.Г., 2019).

Несомненно, важно и то, что только путем комплексного обследования с использованием современных методов возможна правильная диагностика и лечение БА у детей. Во многих случаях БА своими корнями произрастает из самого раннего детского возраста, продолжается в старшем детском и в

зрелом возрасте.

Своевременная диагностика и патогенетически обоснованная коррекция клинико-биохимических, иммунологических, функциональных отклонений у детей с БА, способствуют снижению частоты обострений и замедлению прогрессирования, удлинению периодов ремиссии, это снизит рост заболеваемости, детской инвалидности и обеспечит активную полноценную жизнь подрастающего поколения. Решение этих вопросов может способствовать повышению эффективности лечения и предупреждению инвалидности у детей с БА, что является одной из основных задач детского здравоохранения. В связи с этим, проблема совершенствования мер профилактики, диагностики и лечения этого заболевания приобретает первостепенное значение.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа входит в план НИР Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии, и соответствует приоритетным научным исследованиям, осуществляемым в республике. Данная работа была выполнена в рамках укрепленной темы гранта АДСС 15.1.4. «Разработка критериев прогнозирования и методов этапной коррекции бронхиальной астмы у детей» (2015 - 2017 гг.).

Цель исследования: изучить клинико-лабораторные особенности бронхиальной астмы у детей с различной степенью тяжести, разработать комплексный подход и дифференцированные схемы лечения.

Задачи исследования:

изучить характер и выявить особенности клинических проявлений бронхиальной астмы у детей с различной степенью тяжести.

изучить показатели иммунного статуса, про- и противовоспалительных цитокинов у детей с бронхиальной астмой;

оценить значимость микроэлементов в формировании бронхиальной астмы у детей с различной степенью тяжести

определить роль витамина D и его влияние на клиническую манифестацию и течение бронхиальной астмы у детей;

разработать комплексный подход и дифференцированные схемы лечения детей с бронхиальной астмой с различной степенью тяжести.

Объект исследования: 120 детей с бронхиальной астмой, в возрасте от 5 до 15 лет, получавших лечение и находившиеся под наблюдением в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре педиатрии и Областном детском многопрофильном медицинском центре г. Самарканда.

Предмет исследования: венозная кровь, сыворотка крови для биохимических и иммунологических исследований.

Методы исследований: общеклинические, инструментальные, биохимические, иммунологические и статистические.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

обоснована патогенетическая значимость воспалительного процесса при бронхиальной астме в результате повышенной «подвижности» цинка, селена, железа и меди путем анализа состава микроэлементов у детей БА с различной степенью тяжести;

доказано влияние уровня витамина D на клиническую картину и течение, а также его роль в воспалительном процессе у детей с бронхиальной астмой различной степенью тяжести;

обоснована патогенетическая значимость влияния микроэлементов и витамина D на иммунный статус, показатели про- и противовоспалительных цитокинов у детей с бронхиальной астмой различной степени тяжести;

определено продление периода ремиссии заболевания посредством оценки эффективности комплексного лечения детей с бронхиальной астмой витаминно-минеральным комплексом и витамином D.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

предложена в практическую деятельность медицинских учреждений дополнительная информация, способствующая раннему выявлению факторов риска формирования бронхиальной астмы у детей, а также своевременной их коррекции;

оценены особенности иммунологических, биохимических, функциональных изменений и разработаны дополнительные диагностические критерии БА у детей;

разработаны и предложены методы лечения бронхиальной астмы у детей для практического использования в медицинских учреждениях, включающие иммуномодулирующие и витаминосодержащие препараты;

обоснованы дифференцированные методы лечения детей с бронхиальной астмой, оказывающие положительное влияние на клиническое течение, биохимические, иммунологические и функциональные показатели, позволяющие снизить частоту обострений, достигнуть длительной ремиссии и предупредить неблагоприятные исходы.

Достоверность результатов исследования определяется применением апробированных теоретических и практических подходов и методов, достаточным объемом выборки пациентов, достоверность результатов подтверждена использованием современных методов биохимических, иммунологических, функциональных и статистических методов исследования. Сопоставление полученных данных с зарубежными и отечественными исследованиями, показывает, что выводы вытекают из собственных результатов, обоснованы и подтверждают достоверность полученных результатов.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования имеет значение для теоретической медицины, поскольку раскрывает патогенетические механизмы развития бронхиальной астмы у детей путем оценки клинико-функциональных, биохимических, иммунологических данных и могут быть основой для продолжения в Республике более глубоких исследований. Полученные данные могут быть предложены в качестве дополнительных

диагностических критериев, позволяющих усовершенствовать лечение бронхиальной астмы у детей.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что разработаны и предложены дифференцированные методы лечения больных бронхиальной астмой с использованием витаминно-минерального комплекса и витамина D. Дифференцированное включение витамина D и витаминно-минерального комплекса в комплексную терапию бронхиальной астмы оказывает положительное влияние на клиническое течение, биохимические, иммунологические и функциональные показатели, позволяющие достигнуть длительной ремиссии с уменьшением обострений, способствуя благоприятному течению заболевания.

Внедрение результатов исследования. На основании результатов научного исследования по прогнозированию, диагностике и совершенствованию лечения бронхиальной астмы у детей:

утверждены методические рекомендации утверждены методические рекомендации «Способы диагностики и лечения бронхиальной астмы у детей» (справка о заключении Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № н-з/208 от 23 июня 2021 года). Данная методическая рекомендация способствовала положительному влиянию на клиническое течение бронхиальной астмы, улучшению биохимических и иммунологических показателей, позволяющих достигнуть длительной ремиссии с уменьшением обострений заболевания;

полученные научные результаты диссертационной работы по диагностике и совершенствованию лечения бронхиальной астмы у детей внедрены в практическую деятельность здравоохранения, в частности в клиническую практику областных детских многопрофильных медицинских центров Самаркандской и Ташкентской областей (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №08-09/7749 от 08 июля 2021 года) Внедрение результатов исследования позволило в 2 раза уменьшить частоту обострений заболевания и улучшить качество жизни детей, что привело к повышению экономической эффективности.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 3 международных и 4 республиканских конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, в том числе 6 журнальных статей, 4 из которых в республиканских, 1 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, 2 в базе Scopus.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой литературы. Объем текстового материала составляет 130 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновываются актуальность и необходимость проведения исследований, охарактеризованы цель и задачи, объект и предмет исследования, указано соответствие приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыто научное и практическое значение полученных результатов, приведены сведения о внедрении результатов исследований в практику, опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе **«Современное состояние проблемы развития бронхиальной астмы у детей (обзор литературы)»** диссертации представлены данные научных источников, отражающие дискуссионные вопросы, касающиеся современных данных о бронхиальной астме у детей. Приведены особенности клеточного и гуморального иммунитета, раскрыта роль и значение микроэлементного статуса, витамина D, и отражены современные методы диагностики и лечения бронхиальной астмы у детей.

Во второй главе **«Характеристика клинического материала, методы исследования и схемы комплексного лечения детей с бронхиальной астмой»** диссертации приведена характеристика клинического материала, методов исследования и дифференцированные методы лечения. Для установления частоты встречаемости бронхиальной астмы у детей проведен ретроспективный анализ 1845 историй болезни детей с бронхолегочной патологией. У 17,8% детей была выявлена бронхиальная астма (БА). Всего проспективное исследование проведено у 120 детей в возрасте от 5 до 15 лет, из них у 43 больных диагностирована БА легкой персистирующей формы, у 42 детей БА среднетяжелой персистирующей формы, у 35 детей БА тяжелой персистирующей формы. Контрольную группу составили 20 практически здоровых детей того же возраста. Исследование проводилось на базе Областного детского многопрофильного медицинского центра г. Самарканда и Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии г. Ташкента.

Бронхиальная астма диагностировалась согласно классификации, принятой Национальной программой «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», в России 1997 году, которая была дополнена в 2019 году программой GINA. Комплекс исследования больных включал общеклинические, функциональные, биохимические и иммунологические методы исследования.

Биохимические методы исследования проводились:

в институте ядерной физики АН РУз, При помощи метода нейтронно-активационного анализа на спектрофотометре «Perkin Elmer» определялись микроэлементы: Se, Zn, Br, Cr, Fe, Sc, I, Hg, Co, Cu, Rb в форменных элементах крови; в лаборатории РСНПМЦП. С помощью диагностической тест-системы EUROIMMUN 25-OH Vitamin D ELISA E150519BY производства EUROIMMUN AG определялся уровень 25-гидроксикальциферола (витамина D) в сыворотке крови.

Иммунологическое исследование проводилось в Институте Иммунологии и геномики человека АН РУз. Определение показателей иммунного статуса: CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺- лимфоцитов, концентрации иммуноглобулинов класса А, G, M, E, фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН), цитокинов (IL-4, IL-8, ФНО- α ; IFN γ) проводилось методом иммуноферментного анализа на полуавтоматическом ИФ анализаторе «MultiskanFC» (Финляндия).

Изучение функции внешнего дыхания (ФВД) проводилось с помощью компьютерной спирометрии в отделении пульмонологии РСНПМЦП на оборудовании Schiller Spirovit SP-1 (нормы устанавливались в соответствии со встроенным программным обеспечением Spiro PC software 1.5.0.0.).

При выборе схемы дифференцированной терапии учитывались биохимические, иммунологические и функциональные данные больных.

I группу (контрольная группа) составили 14 больных с БА легкого течения, 10 больных с БА среднетяжелого течения, 10 с БА тяжёлого течения, получавших только базисную терапию (БТ) - гипоаллергенную диету, режим, бронхолитическая терапия (β 2-агонисты короткого и длительного действия, ингаляционные глюкокортикостероиды короткого и длительного действия, антилейкотриены), антигистаминные препараты, спазмолитики, муколитические и отхаркивающие препараты, системная энзимотерапия, антиоксиданты (аевит, рыбий жир), симптоматическое лечение и физиопроцедуры.

II группа – 17 больных с БА легкого течения, 15 больных с БА среднетяжелого течения, 10 с БА тяжёлого течения, у которых отмечалось низкое содержание витамина D и незначительные отклонения в микроэлементном статусе. Они на фоне БТ получали холекальциферол (препарат Аквадетрим, MedanaPharmaS.A., Польша). Холекальциферол назначался в дозировке в зависимости от содержания витамина D в сыворотке крови. При содержании витамина D в сыворотке крови 20-30 нг/мл, лечебная доза препарата составляла – 2000 МЕ ежедневно в течение месяца, при содержании 10-20 нг/мл, лечебная доза препарата – 3000 МЕ ежедневно в течение месяца, при содержании менее 10 нг/мл, лечебная доза препарата – 4000 МЕ ежедневно в течение месяца. После проведенного курса лечения пациенты переходили на профилактические дозы по 1500 МЕ ежедневно.

III группа – 12 больных с БА легкого течения, 17 больных с БА среднетяжелого течения, 15 больных с БА тяжёлого течения, у которых отмечался дефицит витамина D и выраженные отклонения в микроэлементном статусе. Они получали на фоне БТ + холекальциферол (препарат Аквадетрим, Medana Pharma S.A., Польша) + витаминно-минеральный комплекс (препарат Vitrum kids, Unifarm, США). Vitrum kids назначали по 1 табл. 1 раз в день, в течение 1 месяца. Витаминно-минеральный комплекс «Vitrumkids» - комбинированный препарат, содержащий поливитамины, макро- и микроэлементы в специально подобранных дозах, соответствующих полной суточной потребности

детского организма. Жевательные таблетки принимали внутрь, после еды, тщательно разжёвывая, по 1 табл. 1 раз в день, курс 1 месяц.

Статистическая обработка результатов проводилась программой, разработанной в пакете Microsoft Office Excel-2010. Использовались методы вариационной статистики свычислением средних арифметических значений (M), их стандартных ошибок (m) и достоверных различий по критерию Фишера-Стьюдента. Корреляционный анализ проводился с использованием методов Спирмена (Rs) и Пирсона (r).

В третьей главе **«Результаты клинико-лабораторных исследований больных с бронхиальной астмой»** диссертации проанализированы результаты собственных исследований. Проспективный анализ факторов риска развития у обследованных 120 детей показал, что у большинства матерей наблюдаемых больных имели место быть различные осложнения течения беременности 104 (86,6%). Перенесенные ОРИ во время беременности 96 (80,0%). В период беременности у матерей была диагностирована легкая или средне - тяжелая форма железодефицитной анемии у 99 (82,5%). Недоношенность и рождение в асфиксии выявилось у 4 (6,2%) и 14 (21,5%) соответственно. Эти данные наглядно свидетельствуют о значительной частоте перинатальных и интранатальных патологических признаков у детей, как факторов риска, оказывающие влияние на развитие заболеваний. В 2 раза чаще регистрировалась наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям по сравнению с контрольной группой. Аллергические заболевания у матерей отмечались у 94 (78,3%) матерей, аллергические заболевания отца встречались у 46 (38,3%). Также был выявлен факт курения родителей при ребенке - 75 (62,5%). На тяжесть обследованных больных существенное влияние оказывает неблагоприятный преморбидный фон и сопутствующая патология. У детей с БА наиболее часто встречались такие фоновые состояния как анемия I-II степени, остаточные явления рахита и атопический дерматит.

Как показал факторный анализ (рис.1) риск развития БА увеличивается за счет наследственной отягощенности, перинатальных факторов, патологии беременности, перенесенных заболеваний, искусственного вскармливания, вредных привычек родителей (RR, OR>1,0; p<0,001).

При поступлении в стационар, основными жалобами больных с БА в 120 (100,0%) случаях были кашель с небольшим количеством преимущественно слизистой мокроты, особенно при пробуждении, одышки у 100,0% (120) детей, снижения аппетита у 90,0% (108), вялости у 93,3% (112), приступов удушья у 80,0% (96) обследуемых, пероральных хрипов у 80,0% (96), потливости у 50,0% (60), головной боли у 45,0% (54) больных. Ведущим клиническим проявлением БА у всех больных 120 (100%) была одышка экспираторного характера с участием в акте дыхания вспомогательной мускулатуры. Продолжительность одышки составляла $4,2 \pm 0,2$ суток. Признаки гипоксии в виде цианоза носогубного треугольника наблюдались у 49,1% (59) больных, у остальных детей цианоз продолжительность их составила $5,5 \pm 0,3$ суток. Пероральные хрипы наблюдались у всех детей

больных БА (100%), продолжительность их составила $5,2 \pm 0,2$ суток.

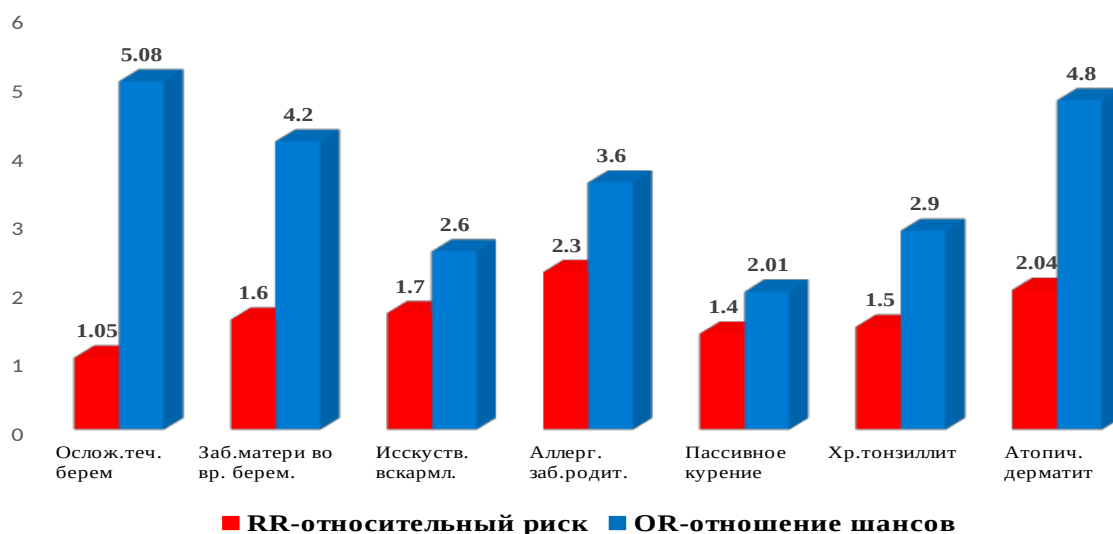


Рис.1. Медико-биологические факторы риска развития БА

По данным рентгенологических исследований органов дыхания, у большинства больных, поступивших в первые дни заболевания, наблюдалось эмфизематозное расширение легких с обеих сторон с горизонтальным стоянием ребер у 60%, выраженный сосудистый рисунок 49,2%, у 100% всех больных выявлялись инфильтративные изменения в корнях легких с нарушением их рентгеноморфологической структуры. Средняя продолжительность лечения детей БА в стационаре составила $11,6 \pm 0,3$ дней.

Со стороны иммунного статуса были выявлены следующие отклонения. Результаты иммунологических исследований детей указывают на глубокие нарушения: определяется достоверное снижение содержания $CD3^+$ -лимфоцитов до $38,7 \pm 0,7\%$ ($p < 0,01$), включая иммунорегуляторные субпопуляции, $CD4^+$ - лимфоцитов до $25,8 \pm 1,3\%$ ($p < 0,01$) и $CD8^+$ -лимфоцитов до $13,9 \pm 0,6\%$ ($p < 0,01$) по сравнению с показателями ОБ и ОБ с рекуррентным течением. Содержание $CD20$ - лимфоцитов у больных БА было достоверно ($p < 0,01$) выше и составило $34,7 \pm 0,5\%$, чем у детей с ОБ и ОБ с РТ. Относительное число $CD16^+$ -лимфоцитов в изучаемой группе было достоверно повышено и составило $17,6 \pm 0,8\%$ ($p < 0,01$). Анализ показателей фагоцитоза характеризующего неспецифическое звено иммунитета, в группе больных БА, показал достоверное ФАН до $36,1 \pm 1,2\%$ по сравнению больными с ОБ ($p < 0,01$).

Результаты изучения цитокинового статуса показали, что у детей с БА лёгкой степени тяжести продукция $IL - 4$ достоверно ($p < 0,01$) повышалась до $21,3 \pm 0,34$ нг/мл по сравнению со здоровыми детьми. У больных с БА средней степени тяжести показатель продукции $IL - 4$ был достоверно ($p < 0,01$) повышен до $26,88 \pm 0,59$ нг/мл, что было в 6 раз выше по сравнению с нормой. У больных с БА тяжёлой степени показатель продукции $IL - 4$ был повышен до $38,87 \pm 0,43$ нг/мл. Наблюдается закономерное нарастание противовоспалительного цитокина $IL - 4$ во всех обследованных

группах, но оно более выражено при БА тяжёлой степени, превышая норму в 8,4 раза(рис.2).

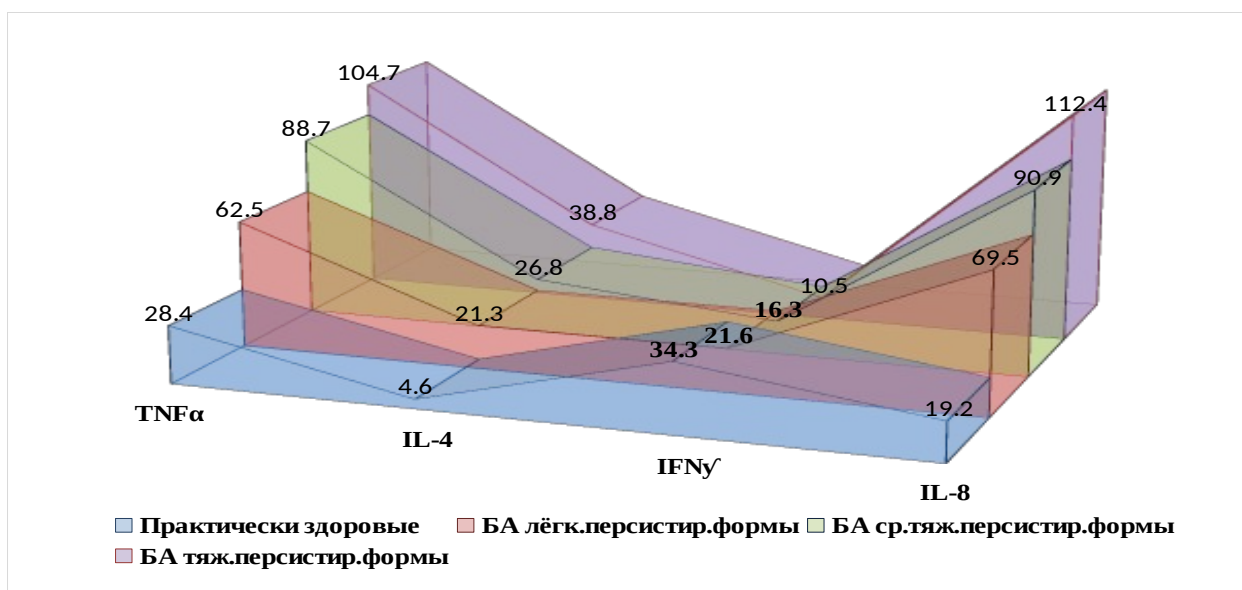


Рис. 2. Содержание цитокинов у обследованных детей, мг/ мл

IL-8 является важным медиатором воспалительного процесса в лёгких. При анализе содержания IL –8 у детей с БА лёгкой степени тяжести достоверно ($p < 0,01$) повышался до $69,54 \pm 2,45$ нг/мл по сравнению со здоровыми детьми. У больных с БА средней степени тяжести показатель продукции IL – 8 был достоверно ($p < 0,01$) повышен до $90,9 \pm 7,7$ нг/мл, что было в 4,5 раза выше по сравнению с нормой. У больных с БА тяжёлой степени показатель продукции IL-8 был повышен до $112,48 \pm 1,17$ нг/мл. Проведенные нами исследования по изучению уровня интерферона - γ у обследованных больных показали глубокий дефицит в их содержании. Так, у детей, больных БА лёгкой степени тяжести уровень сывороточного IFN γ в среднем составил - $21,64 \pm 0,63$ нг/мл ($p < 0,05$), при БА средней степени тяжести – $16,31 \pm 0,37$ нг/мл и БА тяжёлой степени – $10,5 \pm 0,89$ нг/мл соответственно, что в 1,6-1,8-2,2 раза ниже значений практически здоровых детей (p во всех случаях от $< 0,05$ до $< 0,001$). Более значительное увеличение определялось у больных с БА тяжёлой степени. Уровень фактора некроза опухоли- α был более значительно повышенным в 3,8 раз у детей с БА тяжёлой степени по сравнению с детьми контрольной группы ($P < 0,001$). У больных БА лёгкой степени тяжести – $62,5 \pm 1,16$ нг/мл, БА средней степени тяжести - $88,7 \pm 2,04$ нг/мл против $28,4 \pm 1,5$ нг/мл в контроле ($P < 0,001$), что отражает повышенную активность макрофагов, участвующих в поддержании воспалительного процесса.

Результаты изучения микроэлементного статуса показали наличие дисмикроэлементозов у всех больных с БА. Наиболее выраженные дисмикроэлементозы отмечаются у таких элементов как селен (Se), цинк (Zn), бром (Br), хром (Cr), железо (Fe), йод (I) и медь (Cu) (рис. 3, 4).



Рис. 3. Содержание селена, хрома и рубидия у обследованных детей, мкг/г

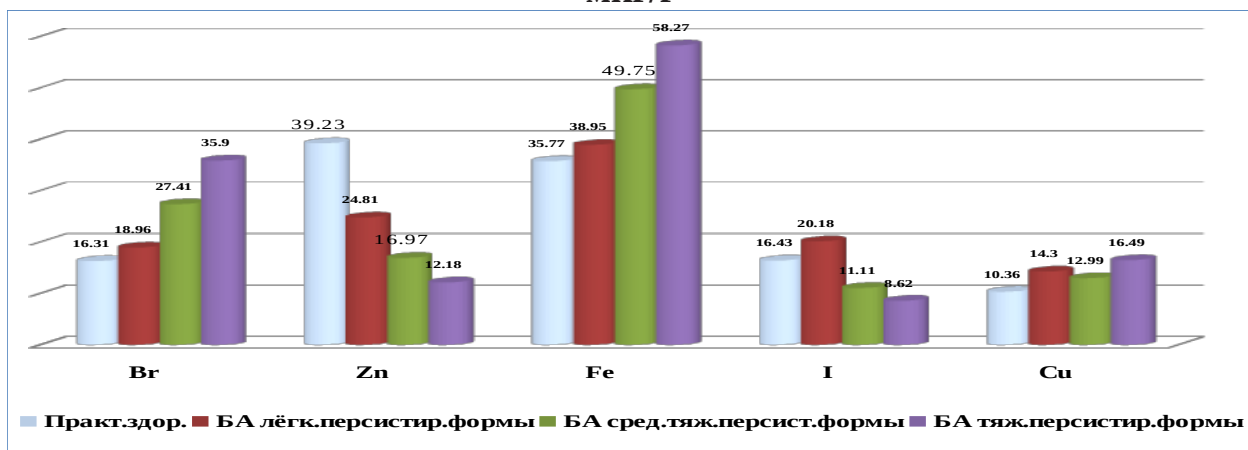


Рис. 4. Содержание брома, цинка, железа, йода и меди у обследованных детей, мкг/г

Известно, что среди всех элементов для адекватного функционирования иммунной системы наиболее значим цинк. Анализ содержания цинка показал, что в группе с БА лёгкого течения он составил $24,81 \pm 0,5$ мкмоль/л, что было в 1,5 раза достоверно ниже контрольной группы, в группе с БА среднетяжёлого течения- в два раза ниже, и наиболее значимые различия в показателях МЭ отмечались в группе с БА тяжёлого течения, у них уровень цинка был в 3 раза достоверно ниже ($p < 0,01$) контрольной группы, и составил $12,18 \pm 0,41$ мкмоль/л. Важную роль в иммунной системе играет селен. При анализе содержания селена было выявлено, что в группе с БА лёгкого течения он составил $0,445 \pm 0,03$ мкмоль/л, что было в 1,5 раза достоверно ниже контрольной группы, в группе с БА среднетяжёлого течения- в два раза ниже, и наиболее значимые различия в показателях МЭ отмечаются в группе с БА тяжёлого течения, там уровень селена был в 3 раза достоверно ниже ($p < 0,01$) контрольной группы, и составил $0,238 \pm 0,012$ мкмоль/л. Содержание йода в группе с БА лёгкого течения он составило $20,18 \pm 3,37$ мкмоль/л, что было в 1,25 раза достоверно выше контрольной группы, в группе с БА среднетяжёлого течения составил $11,11 \pm 2,92$ мкмоль/л, что в 1,5 раза ниже нормы, в группе с БА тяжёлого течения составил $8,615 \pm 3,44$ мкмоль/л, что в 2 раза ниже нормы. Содержание железа в группе с

БА лёгкого течения составило $38,95 \pm 0,04$ мкмоль/л, в группе среднетяжёлого течения $49,75 \pm 0,33$ мкмоль/л, в группе с БА тяжёлого течения железо было достоверно выше в 1,6 раз ($58,27 \pm 0,5$ мкмоль/л).

Известно, что дефицит или избыток микроэлементов прямо или опосредованно влияет на состояние иммунной системы. В связи с этим был проведён корреляционный анализ между изученными параметрами иммунитета и содержанием микроэлементов в крови (табл.1.).

Таблица 1.

Показатели корреляции между содержанием микроэлементов в клетках крови и показателями иммунного статуса у детей с БА тяжёлой степени

МЭ Показ иммун	Se	I	Fe	Rb	Zn	Cr	Hg	Br	Cu	Sc
Эоз.	+0,8				+0,71		-0,38			
CD3+										
CD4+		-0,39							+0,73	
CD8+	-0,41			-0,61						
CD16+	-0,52			+0,75			-0,39	+0,44		+0,38
CD20+										
ФАН									-0,69	
Ig						-0,37				
IgA	-0,69								-0,70	
IgM		+0,52	-0,91							
IgE	-0,77		+0,46		+0,73	+0,44				
TNF α			-0,51		-0,84					
IL – 4	+0,82									
IFN γ		+0,48								
IL – 8					+0,81					

Обозначения

	достоверная сильная положительная взаимосвязь		достоверная средняя положительная взаимосвязь
	достоверная сильная отрицательная взаимосвязь		достоверная средняя отрицательная взаимосвязь

По результатам корреляционного анализа в группе больных с БА тяжёлой степени тяжести выявлено 27 значимых корреляционных взаимосвязей. Из них 7 сильных положительных и 6 сильных отрицательных.

Так содержание селена сильно положительно коррелировало с эозинофилами ($r=+0,8$), IL – 4 ($r= +0,82$), сильно отрицательно коррелировало с IgA ($r= -0,69$), IgE ($r= -0,77$), средне отрицательно с CD8+ ($r= -0,41$), CD16+ ($r= -0,52$). У йода отмечалась средне положительная взаимосвязь с IgM($r= +0,52$), IFN γ ($r=+0,48$), и средне отрицательная с CD4+ ($r=+0,39$). Железо сильно отрицательно коррелировало с IgM ($r= -0,91$), средне положительно с IgE ($r= +0,46$), средне отрицательно с TNF α ($r= -0,51$). Рубидий средне отрицательно коррелировал с CD8+ ($r= -0,61$), сильно положительно CD16+ ($r= +0,75$). Цинк сильно положительно коррелировало с эозинофилами ($r=+0,71$), IgE ($r= +0,73$), IL – 8 ($r= +0,81$) и сильно отрицательно с TNF α ($r= -0,84$). Хром средне отрицательно коррелировал IgG ($r= -0,37$), средне положительно с IgE ($r= +0,44$). Ртуть средне отрицательно коррелировала с эозинофилами ($r= -0,38$) и CD16+ ($r= -0,39$). Бром средне положительно коррелировал CD16+ ($r= +0,44$). Медь сильно отрицательно коррелировала с ФАН ($r= -0,69$) и IgA ($r= -0,70$), сильно положительно с CD4+ ($r= +0,73$). Сурьма средне положительно коррелировала с CD16+ ($r= +0,38$).

При изучении содержания витамина D в сыворотке крови было выявлено, что во всех трех исследуемых группах уровень витамина D был ниже нормы. Как видно из рисунка уровень витамина D у детей, больных БА тяжёлой степени достоверно было снижен до $8,11 \pm 0,79$ нг/мл, что в 4,2 раза было ниже чем средние показатели здоровых детей ($34,08 \pm 2,2$ нг/мл; $p < 0,001$) и был достоверно ниже по сравнению с показателями детей БА лёгкой и среднетяжёлой степенью ($19,39 \pm 0,92$ нг/мл и $13,64 \pm 1,24$ нг/мл и соответственно, $p < 0,01$) (рис. 5).

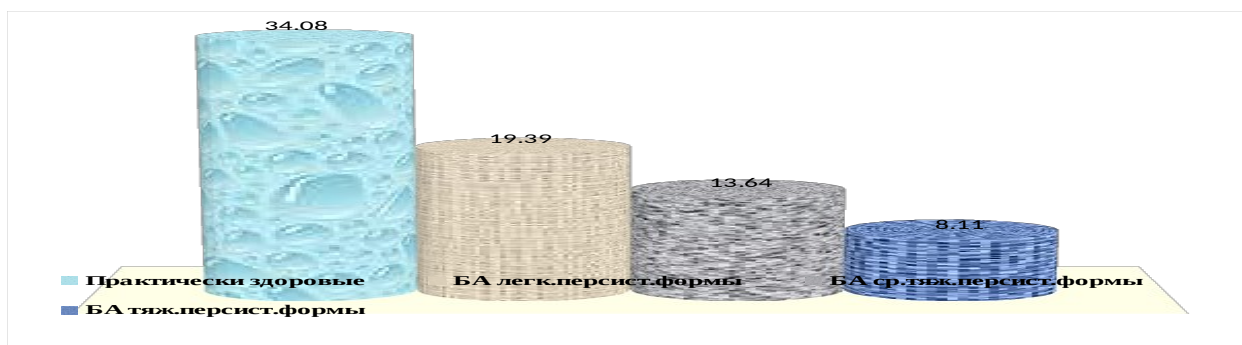


Рис.5. Показатели витамина D у обследованных детей, нг/мл

Изучение уровня обеспеченности витамином D в каждой исследуемой группе показал, что в группе с БА лёгкой персистирующей формы больше отмечалась недостаточность витамина D (46,5%), в группе с БА среднетяжёлой и тяжёлой персистирующей формы преобладал дефицит витамина D. Причем в группес тяжёлой БА дефицит был намного больше (45,2% и 57,1%) чем в контрольной группе (15%) (рис.6).

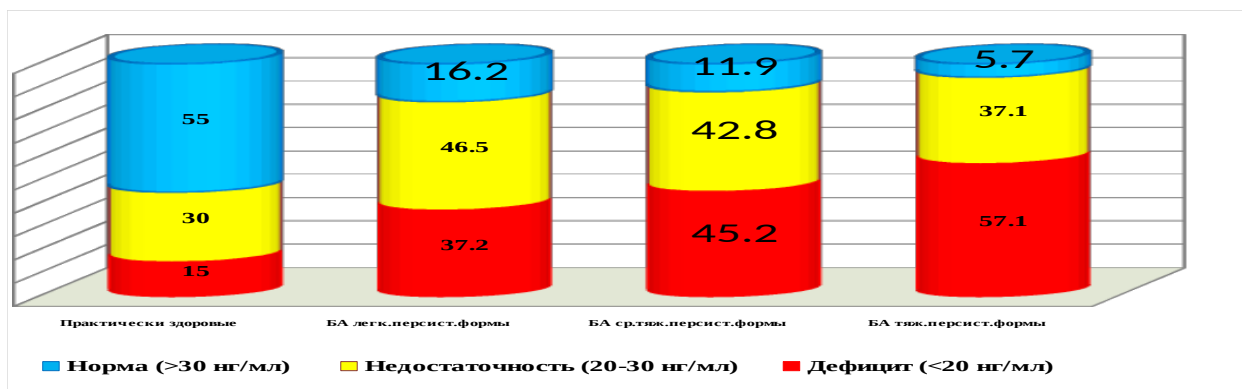


Рис. 6. Уровень обеспеченности витамином D среди пациентов в исследуемых группах, (%)

Таким образом, дефицит витамина D служит неблагоприятным фактором риска более тяжелого течения бронхиальной астмы независимо от других факторов.

Всем детям в исследуемых группах была проведена компьютерная спирография. У детей с БА во всех трех группах превалировал обструктивный тип нарушения вентиляции легких: при БА лёгкой степени тяжести 25 (58,1%), при БА средней степени тяжести 27 (64,2%), при БА тяжёлой степени 28 (80,0%), рестриктивный тип нарушения вентиляции: 7 (16,2%), 6 (14,2%), 4 (8,57%), также во всех группах отмечался более низкий смешанный тип нарушения вентиляции: 11 (25,5 %), 9 (21,4 %), 3 (11,4%) (рис.7).

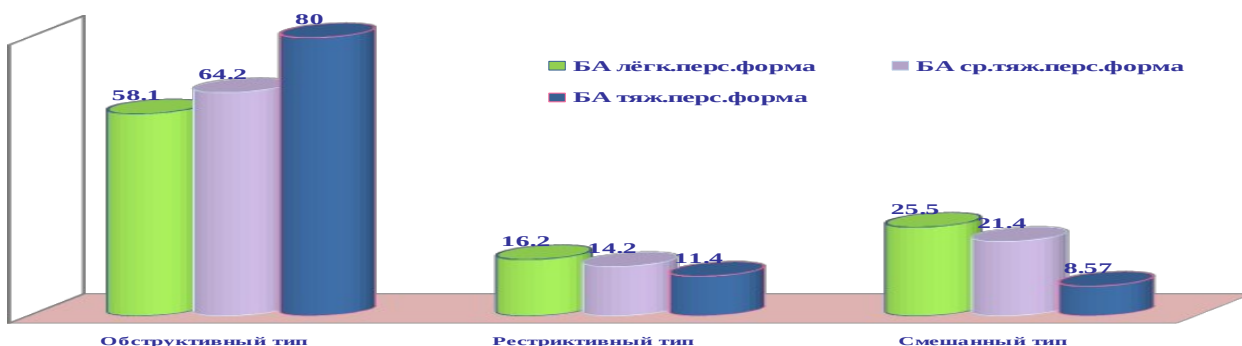


Рис. 7. Спирометрические показатели больных исследуемых групп, (%)

Исходное исследование ФВД показало достоверное снижение всех показателей, у больных каждой группы. Наиболее ярко были выражены изменения в подгруппах с дефицитом витамина D, по сравнению с подгруппой с недостаточностью витамина D.

Известно, что дефицит витамина D прямо или опосредовано влияет на состояние иммунной системы. В связи с этим был проведен корреляционный анализ между содержанием витамина D в сыворотке крови и некоторыми параметрами клеточного и гуморального иммунитета (табл.2).

Анализ клеточного иммунитета показал, что в группе с БА тяжёлой степени отмечалась высокая положительная взаимосвязь витамина D с эозинофилами, CD20+ и CD23+ ($r=0,757$; $r=0,615$; $r=0,690$), средняя

положительная связь с CD8+ ($r=0,461$) и средняя отрицательная связь с CD4+ ($r=-0,447$), что говорит о влиянии уровня витамина D на про- и противовоспалительную активность лимфоцитов.

Таблица 2.

Характеристика взаимосвязей между показателями витамина D и клеточным иммунитетом у детей в исследуемых группах

Показатели	Витамин D			P	P1
	БА лёгк.ст.тяж	БА ср.ст. тяж	БА тяж.степени		
Эозинофилы	-0,259	-0,369	0,757	<0,05	<0,001
CD4+	-0,074	0,007	-0,447	<0,01	<0,01
CD8+	0,730	0,126	0,461	<0,001	<0,05
CD16+	0,417	-0,539	0,019	<0,001	<0,001
CD20+	0,0121	0,466	0,615	<0,01	<0,01

Примечание: P-достоверность различий между показателями I и II групп больных; P1 – достоверность между показателями I и III групп больных.

Коррелятивный анализ между витамином D и иммуноглобулинами A, M, G, E, IL-4, IL-8, TNF α , IFN- γ у больных исследуемых групп показал наличие высоких положительных и отрицательных коррелятивных взаимосвязей, особенно в группе с БА тяжёлой степени (таб. 3). Проведенный корреляционный анализ показал наличие высокой отрицательной коррелятивной зависимости между содержанием в крови IgE и витамином D у детей, больных с БА тяжёлой степени тяжести ($r= -0,663$), также в этой группе отмечалась высокая положительная коррелятивная зависимость между содержанием в крови IL-4 и витамином D ($r= 0,727$), средняя отрицательная коррелятивная зависимость между IL-8, TNF α и витамином D ($r= -0,456$; $r= -0,551$).

Таблица 3.

Характеристика взаимосвязей между показателями витамина D и гуморальным иммунитетом у детей в исследуемых группах

Показатели гуморального иммунитета	Витамин D			P ₁	P ₂
	БА лёгк.ст.тяж	БА ср.ст. тяж	БА тяж.степени		
IgE	0,142	-0,258	-0,663	<0,01	<0,01
IL-4	-0,242	0,430	0,727	<0,001	<0,05
IL-8	-0,412	0,571	-0,456	<0,001	<0,001
TNF α	-0,243	-0,044	-0,551	<0,01	<0,01

Примечание: P-достоверность различий между показателями I и II групп больных; P1 – достоверность между показателями I и III групп больных.

У детей в группе с БА лёгкой степени тяжести отмечались средняя отрицательная коррелятивная зависимость между IL-8 и витамином D ($r= -0,412$). У детей в группе с БА средней степени тяжести отмечалась средняя положительная коррелятивная зависимость между содержанием в крови IL-4, IL-8 и витамином D ($r= 0,430$; $r=0,571$).

Обобщая результаты исследований, представленных в настоящей главе, можно заключить, что БА у детей развивается на фоне неблагоприятного пери- и интранатального периодов, наследственно отягощенном

преморбидном фоне, сопутствующих и перенесенных заболеваний, что может привести к функциональной несостоятельности иммунной системы, способствующей неблагоприятному течению заболевания. Также при БА отмечается снижение всех звеньев клеточного иммунитета. Стойкий Т-иммунодефицит сопровождался выраженной Т-лимфоцитопенией, гипосупрессией. Содержание субпопуляций Т-лимфоцитов имело достоверно низкое значение. Снижение иммунорегуляторного индекса являлось показателем неполноценного иммунного ответа. Исследование микроэлементного статуса показало, что наибольший дисбаланс микроэлементов встречался в группе детей с БА тяжелой степени. Результаты свидетельствуют о большей "подвижности" цинка, селена, железа и меди в организме больных детей, что может быть обусловлено их участием в реализации воспаления при бронхиальной астме. Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о высокой степени взаимосвязи концентрации ряда микроэлементов (Se, Fe, Zn, Cu) с некоторыми иммунологическими параметрами. Возникновение такого количества взаимосвязей между содержанием микроэлементов и иммунологическими параметрами, свидетельствует о напряжении компенсаторно-адаптационных резервов, о стойкости патологического процесса, способствующих хронизации процесса и может иметь диагностический и прогностический признак в развитии и течении БА у детей.

Характерным является снижение уровня витамина D, предполагающего возможное неблагоприятное течение заболевания, использование данных параметров может позволить своевременно вносить необходимую коррекцию в лечение данной категории больных.

В четвертой главе «**Обоснование комплексного подхода к лечению бронхиальной астмы у детей**» диссертации обоснованы дифференцированные подходы к лечению детей с бронхиальной астмой. Данные анализа клинической эффективности дифференцированного лечения больных показали, что во II и III группе значительно в более короткие сроки купировались проявления бронхиальной обструкции, достоверно уменьшались длительность сухого и влажного кашля по сравнению с детьми I группы, находившимися на традиционном лечении ($P < 0,001$). Отмечалось сокращение продолжительности одышки ($P < 0,001$), цианоза носогубного треугольника ($P < 0,001$), пероральных хрипов ($P < 0,001$), влажных хрипов в легких ($P < 0,001$). Под влиянием комплексной терапии уменьшилась вялость ($P < 0,001$) и нормализовался аппетит ($P < 0,01$). При перкуссии коробочный оттенок перкуторного звука у больных II и III групп на фоне комплексной терапии определялся значимо меньше ($P < 0,001$), чем в контрольной группе. Аускультативно на фоне жесткого дыхания у больных II и III групп, получавших комплексную терапию влажные и сухие хрипы выслушивались значимо меньшее количество дней по сравнению с I группой ($P < 0,001$). Сроки пребывания в стационаре больных II и III групп, получавших дифференцированное лечение, сократились до $10,0 \pm 0,2$ и $10,2 \pm 0,3$ койко-дней соответственно, а в I группе - $12,1 \pm 0,4$ дней ($P < 0,001$).

Анализ влияния дифференцированного лечения на показатели иммунного и цитокинового статуса у обследуемых больных выявил положительный эффект в исследуемых параметрах (рис. 8).

Как видно из рисунка, к концу курса терапии отмечалось отчетливое повышение относительного числа CD3⁺- и CD4⁺ - лимфоцитов до 55,04±0,87% и 35,7±1,06% соответственно по сравнению с показателями I группы (P<0,01). Уровень абсолютного значения CD3⁺- и CD4⁺ - лимфоцитов достоверно повышен в 1,3 и 1,25 раза по сравнению с данными I группы (P<0,01). Динамика уровня CD8⁺- лимфоцитов у детей III группы, получавших комплексное лечение показало повышение показателей до 19,1±0,48% по сравнению с показателями I группы (P<0,01).

При изучении уровней иммуноглобулинов, проведенная терапия способствовало положительной динамике показателей IgG, IgA, IgM и IgE по сравнению с показателями I группы. Их содержание у детей III группы, более существенно приближается к нормативным показателям и составляет 846,3±8,18 мг/%; 105,85±2,65 мг/%; 99,4±2,31 мг/%; 115,85±3,13 соответственно, в отличие от больных I группы (715±3,87 мг/%; 90±2,38 мг/%; 124,27±2,16 мг/%; 198,47±13,42 соответственно P<0,01).

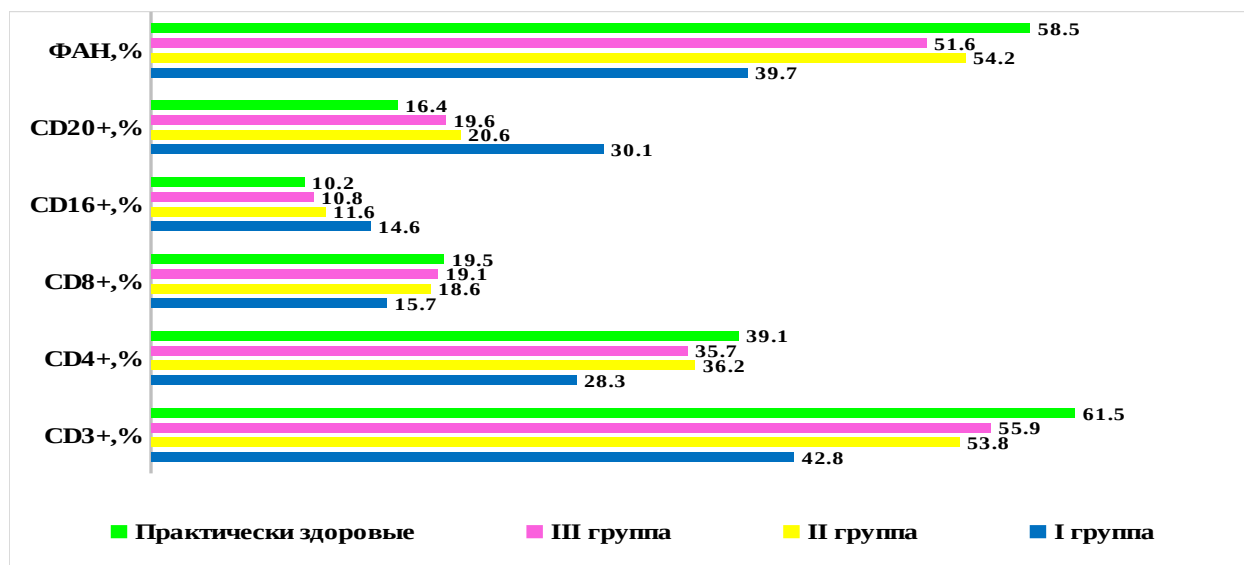


Рис.8. Динамика показателей клеточного иммунитета у больных в исследуемых группах, (M±m)

Анализ влияния дифференцированного лечения на показатели цитокинового статуса у больных с БА выявил положительный эффект в исследуемых параметрах (рис. 9). Как видно из рисунка, уровень IL-4 в III группе достоверно снизился до 9,1±0,39 мг/мл по сравнению с показателями I группы (P<0,01). Значения IL-4 достоверно снизился в 2,3 раза по сравнению с данными I группы. У больных III группы уровень IL-8 в результате комплексного лечения достоверно снизился до 34,2±1,06 нг/мл (P<0,01), что в 2,6 раз ниже по сравнению с данными I группы. Анализ динамики уровня TNFα в III группе показал, достоверное снижение показателей до 45,8±1,78 нг/мл по сравнению с данными I группы

(95,25±2,16 нг/мл) (P<0,01). Значения TNFα достоверно снизился в 2 раза по сравнению с данными I группы. Под влиянием комплексного лечения у детей III группы отмечено повышение IFNγ в 1,6 раза по сравнению с данными I группы, что составило (29,2±1,21 пг/мл) против 18,2±0,96 пг/мл (P<0,01).

Результаты влияния дифференцированного лечения на показатели микроэлементного статуса у больных с БА показали, что у детей III группы, получавших дифференцированное лечение, отмечалась нормализация микроэлементных нарушений. Лечение способствовало достоверному повышению содержания селена до 0,55±0,01 мкмоль/л (P<0,01), и его уровень стал в 1,7 раз выше по сравнению с показателями I группы (0,312±0,01 мкмоль/л). У детей III группы под влиянием комплексной терапии отмечалось достоверное снижение уровня железа, который составил 38,12±0,04 мкмоль/л (P<0,01), что оказалось в 1,1 раз ниже чем в I группе (42,14±0,5 мкмоль/л).

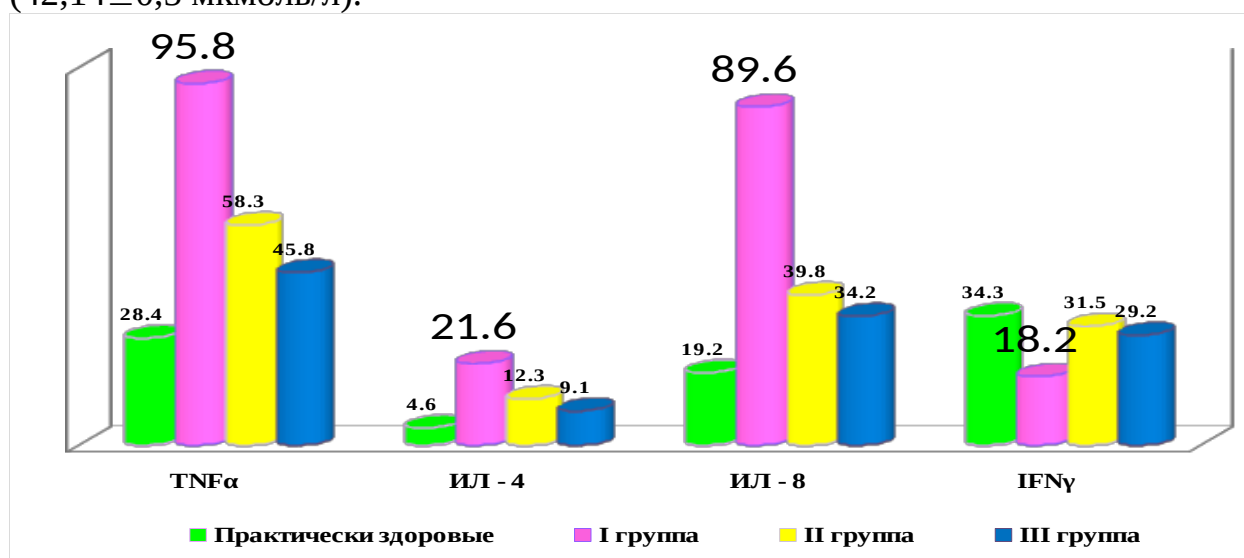


Рис. 9. Динамика уровня цитокинов у больных в исследуемых группах, (M±m)

Дифференцированное лечение также способствовало достоверному повышению содержания цинка (34,81±0,5 мкмоль/л) (P<0,01), и стало в 1,8 раз выше показателей I группы. Уровень брома, хрома, кобальта и рубидия в III группе достоверно снизился и составил 18,96±0,34 мкмоль/л; 1,02±0,023 мкмоль/л; 0,023±0,01 мкмоль/л; 0,95±0,07 мкмоль/л (P<0,01), соответственно и приблизился к показателям контрольной группы. У детей III группы под влиянием комплексной терапии отмечалось достоверное снижение уровня меди, который составил 11,7±1,42 мкмоль/л (P<0,01), что оказалось в 1,2 раз ниже чем в I группе (14,33±0,41 мкмоль/л). Лечение также способствовало достоверному повышению содержания йода до 14,19±2,15 мкмоль/л (P<0,01), и его уровень стал в 2 раза выше по сравнению с показателями I группы (7,43±2,41 мкмоль/л).

Результаты исследований влияния дифференцированного лечения на показатели содержания витамина D в сыворотке крови у больных с БА представлены на рис. 10. Как следует из представленных данных, у детей II и III группы, получавших дифференцированное лечение, отмечалось

повышение содержания витамина D до $28,1 \pm 0,5$ нг/мл и $26,8 \pm 0,3$ нг/мл соответственно по сравнению с показателями I группы $15 \pm 0,4$ нг/мл ($P < 0,05$ и $P < 0,001$).

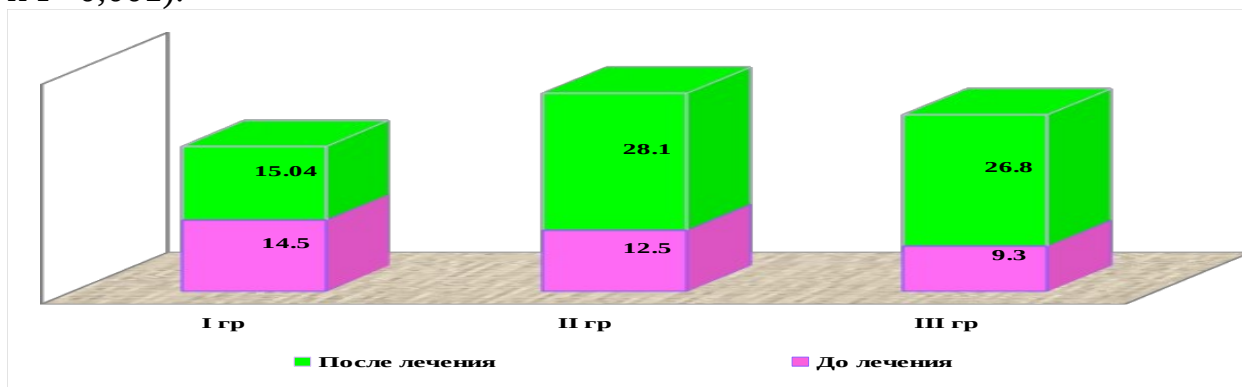


Рис. 10 Динамика показателей витамина D в сыворотке крови у детей в исследуемых группах, ($M \pm m$)

При динамической оценке показателей ФВД во всех лечебных группах отмечается восстановление показателей к нормативным значениям (рис. 11). Как следует из представленных данных, у детей II и III группы, после проведенного дифференцированного лечения, отмечалось повышение ФЖЕЛ до $73,6 \pm 2,6\%$ и $78,41 \pm 3,4\%$, что было выше показателей I группы - $71,1 \pm 2,5\%$. Объем ОФВ1 в III группе составил $79,3 \pm 1,2\%$, что было в 1,14 раз выше показателей I группы ($69,9 \pm 4,4\%$). Индекс Тиффно в III группе поднялся до $80,2 \pm 4,2\%$, что было в 1,2 раза выше показателей I группы ($66,1 \pm 2,11\%$). Самые наилучшие результаты были в показателях проходимости бронхов мелкого калибра - МОС 75. В III группе МОС 75 составил $111,4 \pm 11,8\%$, что было в 1,7 раз выше показателей I группы ($61,4 \pm 2,0\%$).

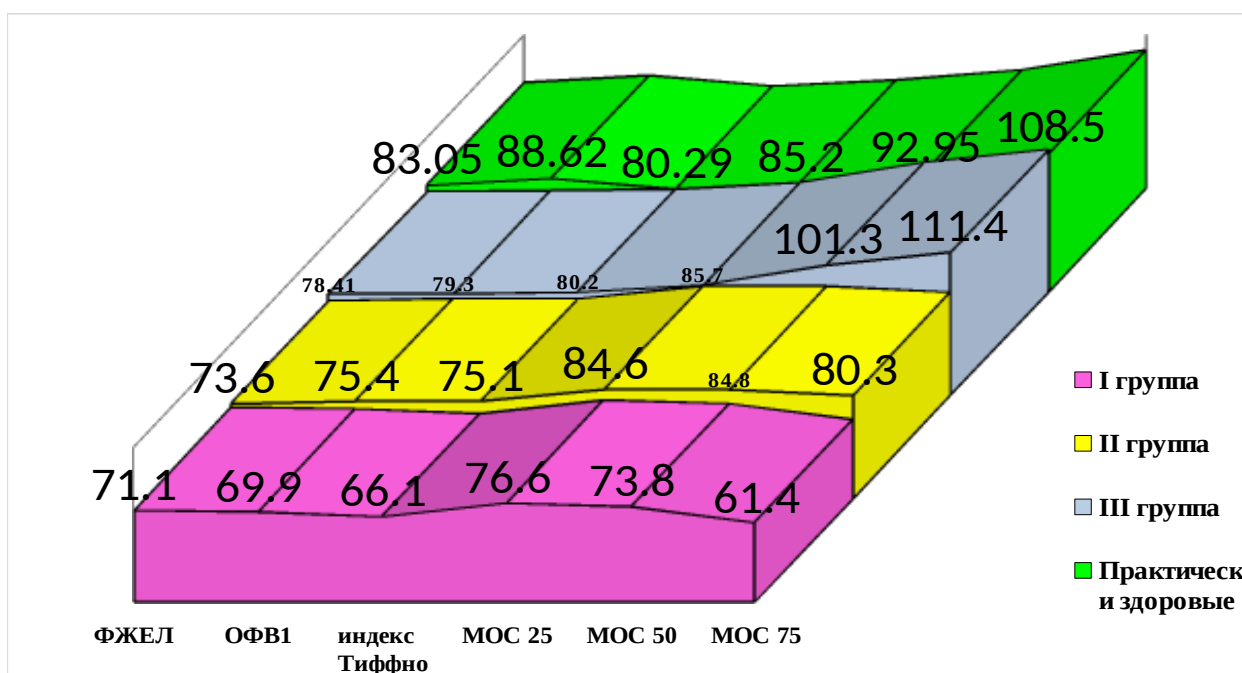


Рис. 11. Динамика показателей ФВД в исследуемых группах, (%)

Таким образом, при применении дифференцированного лечения в составе традиционной терапии больных БА значительно стабилизировался иммунный статус больного ребенка, нормализовалось содержание микроэлементов и витамина D в сыворотке крови, что положительно сказалось на клинических показателях активности патологического процесса и показателях функции внешнего дыхания.

Катамнестическое наблюдение показало, что после базисной терапии у детей в течение года продолжали наблюдаться повторные случаи обострения БА. При дифференцированной терапии частота обострений снижалась по сравнению с группой, получавших традиционное лечение.

Иммунологические исследования, проведенные в периоде катамнестического наблюдения, показали высокую эффективность предложенных дифференцированных схем терапии. Именно восстановление иммунологических показателей и улучшение клинического течения позволило вывести ребенка из частой заболеваемости. При проведении иммунологического мониторинга в периоде катамнестических наблюдений детей с БА и получивших дифференцированное лечение, через 6 месяцев после выписки из стационара, были выявлены значимые изменения по сравнению с показателями, отмеченными ранее.

Катамнестическое наблюдение за 60 больными с БА через 3, 6 и 12 мес. показало эффективность дифференцированного лечения, при этом отмечалось снижение частоты обострений, по сравнению с группой, получавшей традиционное лечение. Изучение частоты обострений показало, что у детей, получавших базисное лечение, через 3 мес. обострения наблюдались у 70,0% (14) детей, через 6 мес. – у 50,0% (10), через 12 мес. - у 50,0% (10). В группе детей, получавших дифференцированное лечение, частота обострений заболевания через 3 мес. встречалась у 45,0% (18) детей, через 6 мес. – у 30,0% (12) детей, через 12 мес. – у 20% (8). Таким образом, в группе детей получавших дифференцированное лечение, частота обострений была в 1,5; 1,6 и 2,5 раз реже, чем у детей получавших базисное лечение (табл.4.).

Таблица 4.

Частота обострений у обследованных детей в период катамнестического наблюдения

Показатели	БА, n=60			
	базисное лечение, n=20		дифференцированное лечение, n=40	
	абс.	%	абс.	%
3 мес	14	70	18	45
6 мес	10	50	12	30
12 мес	10	50	8	20

По результатам исследования обоснована эффективность применения дифференцированного метода лечения БА у детей. Вместе с тем, при анализе данных отдаленных наблюдений мы убедились в том, что обоснованное применение дифференцированных схем лечения больным детям с БА путем

использования витамина D и витаминно-минерального комплекса “Vitrum kids” имеет неоспоримые преимущества, а именно: улучшает клинико - биохимические, иммунологические и функциональные данные, позволяющие достичь длительной ремиссии с уменьшением частоты обострений, благоприятного течения заболевания. В связи вышеизложенным нами была разработана схема диагностики и лечения детей с БА (рис.12.).

Как видно из рисунка, при составлении схемы учитывались клинико - анамнестические данные, результаты исследования ФВД, на основании которых определялась тяжесть течения заболевания. Биохимическое исследование, включающее в себя определение содержания витамина D и микроэлементного статуса, позволяет в комплексе с базисной терапией дифференцированно назначать Аквадетрим и Vitrumkids. В связи с этим данный алгоритм представляет большой интерес при диагностике и лечении детей с БА.



Рис. 12.Схема диагностики и лечения БА у детей

Таким образом, обобщая результаты исследований, представленных в настоящей главе, можно сказать, что углубленный анализ современных клинико-патогенетических и патофизиологических проявлений БА показал ведущую роль дефицита микроэлементов и витамина D на нарушение

иммунного статуса и в реализации данной патологии у детей. Это явилось основой для использования комплекса витаминов и минералов, содержащих необходимые для ребёнка микроэлементы и витамина D при выборе лечения детей с БА. Представленные клинические данные свидетельствуют о существенной эффективности применения препарата витамина D Аквадетрим и витаминно-минерального комплекса Vitrum kids в комплексе с базисной терапией (гипоаллергенная диета, режим, бронхолитическая терапия (β 2-агонисты короткого и длительного действия, ингаляционные глюкокортикостероиды короткого и длительного действия, антилейкотриены), антигистаминные препараты, спазмолитики, муколитические и отхаркивающие препараты). На фоне проводимой терапии положительные сдвиги были зарегистрированы у всех обследованных, однако у больных с БА, получавших только базисную терапию не происходило полной нормализации иммунологических, биохимических и функциональных показателей. В группах детей, получавших комплексную терапию, в значительно короткие сроки нормализовалось клиническое течение, значительно улучшились иммунологические, биохимические и функциональные показатели.

Подводя итог проведенных нами исследований, можно сделать заключение о том, что разработанные нами дифференцированные схемы терапии у больных с БА, оказывает положительное влияние на клиническое течение, динамику биохимических, иммунологических, и функциональных показателей, что позволяет усовершенствовать лечебно-профилактические мероприятия и предупреждает неблагоприятный исход заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Среди всей бронхолёгочной патологии у детей, частота встречаемости бронхиальной астмы составляет - 17,4%. Факторный анализ показал, что риск развития БА увеличивают следующие факторы: неблагоприятное течение пери- и интранатального периодов, наследственная отягощенность по атопическим заболеваниям, фоновые состояния, сопутствующая патология, искусственное вскармливание, пассивное курение. Продолжительность одышки, признаки гипоксии в виде цианоза носогубного треугольника, пероральные хрипы, перкуторные изменения в легких, выслушивание разнокалиберных влажных хрипов достоверно более длительно и тяжело протекали у детей с БА тяжёлого персистирующего течения.

2. У больных с БА выявлен дисбаланс клеточного звена иммунитета, за счет снижения $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$ -лимфоцитов, на фоне активации гуморального звена (повышения $CD20^+$ -лимфоцитов), снижения фагоцитарной активности нейтрофилов, усиления продукции цитокинов, и наиболее выраженные отклонения были у детей с БА тяжёлого персистирующего течения. Выявленный дисбаланс цитокинового профиля у детей с БА тяжёлого персистирующего течения отличается выраженной

стабильностью, что говорит о стойкости патологического процесса, его хронизации, усилении бронхиальной гиперреактивности и зависит от формы и тяжести заболевания.

3. Изучение микроэлементного статуса показало достоверное увеличение концентрации брома, железа, рубидия и меди, а также достоверное снижение концентрации селена, цинка, хрома и йода, и наиболее выраженные отклонения отмечались у детей с БА тяжёлого персистирующего течения. Изучение корреляционной взаимосвязи микроэлементного статуса с параметрами иммунного статуса в группе у детей с тяжёлой персистирующей формой БА показало наличие 27 значимых достоверных взаимосвязей. Возникновение такого количества взаимосвязей между содержанием микроэлементов и иммунологическими параметрами, свидетельствует об участии этих микроэлементов в процессах иммунной защиты и может являться диагностическим и прогностическим признаком в развитии и течении БА у детей.

4. У больных с БА установлен дисбаланс в обеспеченности витамином D, в виде гиповитаминоза. Наиболее выраженные отклонения отмечались у детей с БА тяжёлого персистирующего течения, при которой уровень витамина D был достоверно более чем в 4,2 раза ниже средних показателей здоровых детей. Частота обострений и длительность заболевания в группе у детей с БА тяжёлого персистирующего течения имела достоверную, сильную, прямую коррелятивную связь с уровнем витамина D. Изучение корреляционной взаимосвязи витамина D с клеточным и гуморальным иммунитетом показало наличие достоверных, сильных взаимосвязей в группе у детей с БА тяжёлого персистирующего течения.

5. Результаты компьютерной спирографии показали преобладание обструктивного типа нарушения вентиляции легких. Исследование спирометрических показателей в зависимости от содержания витамина D (недостаточность и дефицит) показало достоверное снижение всех показателей ФВД, у больных каждой группы. Наиболее ярко были выражены изменения в подгруппах с дефицитом витамина D, по сравнению с подгруппой с недостаточностью витамина D. Самые сильные нарушения показали дети с БА тяжёлой персистирующей формы. Наличие высокой корреляционной взаимосвязи между содержанием витамин D и показателями ФВД говорит о влиянии витамина D на процесс ремоделирования дыхательных путей. Оптимальный уровень витамина D способствует улучшению ФВД, что способствует сокращению сроков госпитализации пациента.

6. Применение в комплексной терапии у детей с БА препарата Аквадетрим и витаминно-минерального комплекса Vitrum kids имеет положительное влияние на клиническое течение заболевания, динамику биохимических, иммунологических, и функциональных показателей, выражающееся в достижении длительной ремиссии, что позволяет усовершенствовать лечебно-профилактические мероприятия и улучшает прогноз заболевания.

7. Катамнестическими наблюдениями подтверждена эффективность разработанного комплекса дифференцированного лечения БА у детей, выражающаяся снижением частоты обострений в 2,1 раз, стабилизацией функциональных, биохимических, иммунологических показателей, которая приводит к длительной ремиссии и улучшению исходов заболевания.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING THE SCIENTIFIC
DEGREE PhD.04/30.12. 2019.Tib.102.01
AT THE SAMARKAND STATE MEDICAL INSTITUTE**

SAMARKAND STATE MEDICAL INSTITUTE

TURAYEVA NAFISA OMANOVNA

**CLINICAL, IMMUNOLOGICAL AND BIOCHEMICAL FEATURES OF
BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN**

14.00.09 - Pediatrics

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

Samarkand – 2021

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered at the Supreme Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with B2020.3.PhD/Tib1418.

The dissertation was prepared at the Samarkand state medical institute.

The abstract of the dissertation was posted in three languages (Uzbek, Russian and English (resume)) on the website of the Scientific Council at (www.sammi.uz) and on the website of Information-Educational Portal «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Scientific supervisor: **Shamsiyev Furkat Muhitdinovich**
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents: **Rustamov Mardonkul Rustamovich**
Doctor of Medical Sciences, Professor

Halmatova Barno Turdihodjayevna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Leading organization: **Center for Development of Professional Qualifications of Medical Workes**

The defence of the dissertation will be held on « ____ » _____ 2021, at ____ at the meeting of the Scientific Council PhD.04/30.12.2019.Tib.102.01 at Samarkand Medical Institute (Address: 18 Amir Temur str., 140100 Samarkand. Tel./Fax (+99866) 233-30-34, e-mail: ilmiyprorektori@sammi.uz).

The dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Samarkand Medical Institute (registered under No. ____). Address: 18 Amir Temur str., 140100 Samarkand. Tel./Fax (+99866) 233-30-34.

The abstract of the dissertation was distributed on « ____ » _____ 2021.
(Registry report No. ____ on « ____ » _____ 2021).



A.M.Shamsiev
Chairman of the Scientific council
on award of scientific degrees,
Doctor of Medical Sciences, professor

G.Z.Shodikulova
Scientific secretary of the Scientific council
on award of scientific degrees, Doctor of
Medical Sciences, Associate Professor

J.O.Atakulov
Chairman of the scientific seminar of the
Scientific council on award of scientific degrees,
Doctor of Medical Sciences, professor

INTRODUCTION (Abstract of PhD thesis)

The aim of the research: to study clinical laboratory features of bronchial asthma in children with various severity degree to develop a complex approach and differentiated scheme of treatment.

The object of the research: 120 children with bronchial asthma aged 5-15 years received treatment and were under the observation in Republican specialized scientific practical medical pediatric centre and Regional Children's multiprofile medical centre of Samarkand city. Scientific novelty of the research is the following- for the first time the content of microelements in children's bronchial asthma with various severity has been studied and its pathogenetic significance has been determined;

- for the first time the role of vit. D and its effect on clinical manifestation and course of bronchial asthma in children with various severity degree has been determined;

- for the first time pathogenetic significance of microelement status and Vit.D effect on immune status, pro – and anti-inflammatory cytokines in children with bronchial asthma and various severity degree has been revealed;

- for the first time pathogenetically based differential methods of treatment of bronchial asthma have been improved taking into account microelements content as well as Vit. D in blood serum and immune status condition;

- for the first time the efficacy of complex treatment of patients with bronchial asthma by means of vitaminic mineral complex and Vit. D use, promoting prolongation of remission periods of the disease, has been proved.

Introduction of the research results: On the basis of scientific research results on prognosis, diagnosis and improvement of bronchial asthma treatment in children;

- methodic recommendation "Methods of diagnosis and treatment of bronchial asthma in children have been confirmed (conclusion certificate of Ministry of Public Health of Uzbekistan Republic, N. h-3/208 of 23.06.2021). The presented methodic recommendation promoted favourable effect on bronchial asthma clinical course, improvement of biochemical and immunological indices making it possible to achieve prolonged remission with lessening of acute conditions;

- the obtained scientific results of thesis on diagnostics and improvement of children's bronchial asthma treatment have been introduced into practical activity of Public Health, particularly into clinical practice of regional children's multiprofile medical centres of Samarkand and Tashkent regions (conclusion of Public Health Ministry of Uzbekistan Republic N. 08-09/7749 08.07.2021). Introduction of the research results made it possible to decrease for twice frequency of exacerbation of the disease and to improve the quality of children's life that resulted in increase of economic efficacy.

Structure and volume of the thesis.

The thesis consists of introduction, four chapters, conclusions, practical recommendations and references. The volume of text material covers 130 pages.

ЭЪЛОНҚИЛИНГ АНИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; Part I)

1. Шамсиев Ф.М., Тураева Н.О., Каримова Н.И. Клиническая эффективность применения холекальциферола в лечении бронхиальной астмы у детей. // Медицинские новости, 2019. г. Минск, Беларусь. № 9, С. 62-64.

2. Шамсиев Ф.М., Тураева Н.О., Каримова Н.И. Оценка обеспеченности содержания витамина D при бронхиальной астме у детей с различной степенью тяжести // Журнал теоретической и клинической медицины № 4, 2019.г. Ташкент С. 69-71.

3. Шамсиев Ф.М., Тураева Н.О., Каримова Н.И. Роль витамина D при бронхиальной астме и других коморбидных состояниях // «Педиатрия» научно-практический журнал № 3, 2019. Г. Ташкент. С194-198.

4. Шамсиев Ф.М., Тураева Н.О., Каримова Н.И. Роль витамина D при бронхиальной астме у детей // «Проблемы биологии и медицины» Научный журнал по теоретическим и практическим проблемам биологии и медицины № 2 2020.г. Самарканд. С224-228.

5. Шамсиев Ф.М., Тураева Н.О., Каримова Н.И. Дисмикрэлементозы и особенности иммунного статуса при бронхиальной астме у детей // «Педиатрия» научно-практический журнал № 4, 2020. Г. Ташкент. С105-110.

6. Karimova N.I., Shamsiyev F.M., Turayeva N.O. Dynamics of immunological parameters in the use of vitamin D in children with bronchial asthma // «International Journal of Bio - Science and Bio-Tehnology» № 4, 2019, С 7-15. (Scopus).

II бўлим (II часть; Part II)

7. Шамсиев Ф.М., Каримова Н.И., Тураева Н.О. Особенности иммунного статуса и дисбаланса микроэлементов у детей с бронхиальной астмой // «Здоровье матери и ребёнка» Периодический научно-практический журнал том 12. № 3-4, 2020. р.с. Киргизстан. С 21-24.

8. Turayeva N.O., Shavazi N.M., Shadiyeva Kh.N. Studying of the role of vitamin D depending on the severity of bronchial asthma in children // Solid state Technology Indexed by Scopus No.6(2020) 28 okt.

9. Karimova N.I., Shamsiyev F.M., Turayeva N.O. The role of vit D Deficiency in the Development of Bronchoobstructive syndrome in children and in children and its relationship with cytokine status. // Solid state Technology Indexed by Scopus No. 5(2020).

10. Маматкулова Д.Х., Тураева Н.О. Значение витамина D в развитии бронхообструктивного синдрома у детей и его взаимосвязь с цитокиновым статусом. // "Достижения науки и образования" №3(75), 2021г.

11. Turayeva N.O. Clinical efficacy of cholecalciferol in the treatment of

bronxial asthma in children //Lxxiinternational correspondence scientific and practical conference « International scientific review of the problems and prospects of modern science and education » (Boston. USA. June 23-24, 2021)

12. Turayeva N.O. Immune status and micronutrient imbalance in children with bronchial asthma //Lxxiinternational correspondence scientific and practical conference « International scientific review of the problems and prospects of modern science and education » (Boston. USA. June 23-24, 2021)

13. Тураева Н.О., Каримова Н.И. Роль витамина Д в диагностике и лечении бронхиальной астмы у детей // «Достижения, проблемы и перспективы в области охраны здоровья матери и ребенка в Узбекистане» Республиканская конференция. Постер-доклад. (Ташкент, 2019 г.)

14. Тураева Н.О., Каримова Н.И. Болаларда бронхиал астманинг клиник кечишида микроэлементлар статуси ва Д витаминнинг роли. // "Болалар соғлигини яхшилаш ва болалар ўлимини камайтиришда инновацион ёндошувлар" Республика илмий-амалий конференцияси. Доклад. (Ташкент, 2020 г. 23 ноябрь).

15. Шамсиев Ф.М., Каримова Н.И., Тураева Н.О. «Обеспеченность содержания витамина D при бронхиальной астме у детей с различной степенью тяжести» // Республиканская конференция «Достижения, проблемы и перспективы в области охраны здоровья матери и ребенка в Узбекистане» Сборник тезисов. Ташкент -2019 й.

16. Тураева Н.О., Шамсиев Ф.М. Способы диагностики и лечения бронхиальной астмы у детей // Методическая рекомендация, Ташкент. 16.05.21 8н-р/389.

Автореферат «Биология ва тиббиёт муаммолари» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида (резюме) даги матнлар мувофиқлаштирилди.

2021 йил 6-декабрда босишга рухсат этилди:
Офсет босма қоғози. Қоғоз бичими 60×84_{1/16}.
“Times” гарнитураси. Офсет босма усули.
Ҳисоб-нашриёт т.: 3,7. Шартли б.т. 3,0.
Адади 100 нусха. Буюртма №07/12.

СамДЧТИ нашр-матбаа марказида чоп этилди.
Манзил: Самарқанд ш, Бўстонсарой кўчаси, 93.