

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc 04/30.12. 2019.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

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

УЗАКОВА ШОХСАНАМ БАХРОМОВНА

**БОЛАЛАРДА МУКОВИСЦИДОЗ: КЛИНИК-ЛАБОРАТОР
ТАВСИФИ ВА ДАВОЛАШ ТАКТИКАСИ**

14.00.09 – Педиатрия

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

ТОШКЕНТ – 2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

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

Узакова Шохсанам Бахромовна

Болаларда муковисцидоз: клиник-лаборатор тавсифи ва
даволаш тактикаси3

Узакова Шохсанам Бахромовна

Муковисцидоз у детей: клиничко-лабораторная характеристика и
тактика лечения27

Uzakova Shoksanam Bahramovna

Cystic fibrosis in children: clinical and laboratory characteristics and
tactics of treatment49

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works.....53

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc 04/30.12. 2019.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

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

УЗАКОВА ШОХСАНАМ БАХРОМОВНА

**БОЛАЛАРДА МУКОВИСЦИДОЗ: КЛИНИК-ЛАБОРАТОР
ТАВСИФИ ВА ДАВОЛАШ ТАКТИКАСИ**

14.00.09 – Педиатрия

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

ТОШКЕНТ – 2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2019.2. PhD /Тиб896 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Шамсиев Фурқат Мухитдинович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Шомансурова Эльмира Амануллаевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Камалов Зайнитдин Сайфутдинович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Тошкент тиббиёт академияси

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc 04/30.12.2019.Тиб.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2022 йил «___» _____ куни соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100140, Тошкент шаҳри Юнусобод тумани Боғишамол кўчаси 223-уй. Тел./факс: (+99871) 262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz).

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

Диссертация автореферати 2022 йил «___» _____ куни тарқатилди.

(2022 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.В. Алимов

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

К.Н. Хаитов

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

Д.И. Аҳмедова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда сўнгги йилларда болалар ҳаёти давомийлиги ва сифатини кескин қисқартирувчи муковисцидоз (МВ) ирсий касаллиги кўп кузатилмоқда. Муковисцидоз (Cystic Fibrosis) – ген мутацияси туфайли одамлар орасида жуда кенг тарқалган аутосом-рецессив касаллик (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator, CFTR) бўлиб, Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра «...ҳар йили дунёда 45–50 000 нафар бола ҳаётини муҳим аъзо ва тизимлар экзокрин безлари шикастланиши билан характерланувчи ва ҳатто ўлим ҳолатига олиб келувчи муковисцидоз касаллиги ташхиси билан туғилади. Беморларнинг кўпчилиги (95%) нафас етишмовчилигидан вафот этади...»¹. «...65% болаларда олти ойликкача бўлган ёшда, 80% ҳолатда бир ёшгача ва 90% ҳолатда икки ёшгача бўлган муддатда касалликнинг дастлабки белгилари пайдо бўлади...»². Касалликнинг популяцияда учраш даражаси ортиб бораётганлиги, патогенетик механизмлари ва прогностик хавф омиллари етарлича ўрганилмаганлиги, нафас олиш тизими микробиомини ўрганиш тадқиқотлари олиб борилмаганлиги сабабли, ушбу касаллик бўйича илмий изланишлар олиб борилиши зарурлигини тақозо этмоқда.

Жаҳонда болалар касалликлари, айниқса, ирсий патологияларни эрта ташхислаш, даволаш ва профилактикасини такомиллаштиришга йўналтирилган қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада болаларда муковисцидоз шаклланишининг патогенетик механизмлари ҳамда прогностик хавф омилларини аниқлаш, замонавий клиник-диагностик тадқиқот усуллари асосида CFTR гени мутацияси спектри, иммунореактив трипсин ва тер хлориди даражаси, D витамини ва иммун жавоб медиаторлари ролининг диагностик мезонларини белгилаш, даволашнинг самарали усуллари ишлаб чиқиш ва такомиллаштириш алоҳида аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш, аҳолини ижтимоий ҳимоя қилиш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, касалликларни эрта ташхислаш, даволаш ва олдини олиш борасида кенг камровли ислоҳотлар амалга оширилмоқда. Аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...оила саломатлигини мустаҳкамлаш, оналик ва болаликни муҳофаза қилиш, оналар ва болаларнинг сифатли тиббий хизматдан фойдаланишни кенгайтириш, уларга ихтисослаштирилган ва юқори технологияларга асосланган тиббий ёрдам кўрсатиш, чақалоклар ва болалар ўлимини камайтириш бўйича комплекс чора-тадбирларни янада кенгроқ амалга ошириш...»³ каби устувор вазифалар белгиланган. Бу борада болалар саломатлигини мустаҳкамлаш, ирсий касалликларни ташхислаш,

¹ World Health Organization website, 2014.

² Симонова О.И. и др. Муковисцидоз: руководство для врачей. – Москва: Педиатр, 2018. – 84 с.

³ ЎзР Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «2017–2021 йилларда ЎзР ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

даволаш усулларини такомиллаштириш орқали касаллик асоратини камайтириш ва профилактиканинг самарали усулларини ишлаб чиқиш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 14 ноябрдаги ПФ–6110-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Фармони, 2019 йил 7 сентябрдаги ПҚ–4440-сон «Кам учрайдиган (орфан) ва бошқа ирсий-генетик касалликларга чалинган болаларга тиббий ва ижтимоий ёрдам кўрсатишни янада яхшилаш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2020 йил 10 ноябрдаги ПҚ–4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. ЖССТ маълумотларига кўра, дунёда ҳар йили 45–50 минг бола муковисцидоз билан туғилади (Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., 2017). Етакчи хорижий муаллифлар томонидан олиб борилган тадқиқотларнинг катта қисмида XX асрда МВ касаллиги диагностикасининг фақат биринчи босқичи қайд этилган. Шунингдек, патологоанатом Дороти Андерсен томонидан МВ батафсил тавсифланган, бунда беморларнинг тер суюқлигида натрий ва хлор концентрациясининг юқори бўлиши аниқланган (Di Sant P. Agnese, Dailing R.S., АҚШ, Нью-Йоркдаги болалар госпитали) ва тер намунасини ўтказиш учун пилокарпинли тест таклиф этилган (Gibson, Cooke, АҚШ) (Симонова О.И., 2018; Донников М.Ю., 2020). МВ қайд этилаётган кўплаб мамлакатларда миллий регистрлар мавжуд: Россия (Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., 2019), АҚШ (Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: 2020), Канада (Cystic Fibrosis Canada. The Canadian Cystic Fibrosis Registry 2018), Буюк Британия (UK Cystic Fibrosis Registry. Annual Data Report, 2018) ва бошқа мамлакатлар. Регистрларни тўплаш ва нашр этиш МВ миллий жамиятлари ишлари билан чамбарчас боғлиқ. Умумевропа регистри ECFS (European Cystic Fibrosis Society, МВ европа жамияти) томонидан назорат қилинади ва Европа иттифоқидаги 35 мамлакат (Финляндия, Исландия, Хорватия, Эстониядан ташқари), Туркия, Исроил, Белоруссия, Украина, Россия (European Cystic Fibrosis Society (ECFS) Patient Registry, 2020) нинг миллий регистрлари бўйича ахборотларни ўз ичига олади. АҚШ – МВга чалинган беморларнинг умумий сони бўйича етакчи мамлакат ҳисобланади ва бу ерда 2017 йилда 29887 нафар бемор қайд этилган; 2017 йилда умумевропа регистрида 48204 нафар одам турган. МВга чалинган беморларнинг ўртача ёши кўплаб регистрларда деярли бир хил:

умумий ҳолда Европада – 20,8 (18,5) ёш; АҚШда – 21,7 (19,3) ёш. Вафот этганларнинг ўртача ёши: АҚШда – 30,6 ёш, Европада – 31,2 (медиана – 29,0) ёш. АҚШда касалликка чалинганларнинг яшовчанлик даражаси 43,6 (95% СІ: 42,2–44,8) ёшни ташкил этади. 18 ёшдан катта беморлар улуши доимий равишда ортиб бормоқда: 2017 йилда АҚШда – 53,5% (2007 йилда – 45,0%), Европа бўйича ўртача – 51,3% (2011 йилда – 48,0%). МВ ташхисини қўйишда ўртача ёш 2017 йилда АҚШда 3,0 ойлик, Европа мамлакатларида – 4,0 ойлик; шунингдек, АҚШда 58,4% беморларга ташхис неонатал скрининг маълумотлари бўйича қўйилган (2007 йилда – фақат 34,2% да).

Болаларда МВ да яллиғланиш жараёнининг генетик ва иммунологик маркерлари Кондратьева Е.И. ва ҳаммуаллифлар (2016) томонидан ўрганилган. Kelsey R., Manderson Koivula F.N., McClenaghan N.H., Kelly C. (2019) томонидан эндокринологик ўзгаришлар тадқиқ этилган, Донников М.Ю. (2020) МВ нинг молекуляр-генетик диагностикаси биринчи босқичида қийшиқ эриш таҳлили усулининг ўзига хослиги (100%) ва сезувчанлигини кўрсатиб берган. Olaf Sommerburg (2005) (Германия) янги туғилган чақалоқларда МВ га неонатал скринингни таҳлил қилган ва касалликнинг эрта муддатларида даволашни бошлашда текширишнинг ноинвазив усуллари муҳим аҳамиятга эгаллигини қайд этган. Горяинова А.В. (2019) томонидан МВга чалинган болаларда бириктирувчи тўқима нодифференциал дисплазиясининг тарқалганлик ва клиник шаклларининг оғирлик даражаси ўрганилган.

Ўзбекистон Республикасида муковисцидоз муаммоси етарлича ёритилмаган. Мамлакатимизда МВ билан оғриган болалар ва уларнинг оналарида CFTR гени генотипик ассоциацияларининг энг аҳамиятли аллелларини аниқлаш бўйича илмий тадқиқотлар амалга оширилган (Файзуллаева Н.Я. ва ҳаммуалл., 2018), иммунологик кўрсаткичларнинг силжиш коэффиценти ва касаллик кечишини башоратлаш индекси ишлаб чиқилган.

Шуни таъкидлаш жоизки, бугунги кунга қадар болаларда МВ учраш даражасининг чуқур таҳлили, шунингдек, витамин D нинг аҳамияти ва нафас олиш тизими микробиоми бўйича тадқиқотлар ўтказилмаган, бу, шубҳасиз, асоратларни олдини олишга ёрдам беради. Клиник-функционал, биокимёвий, генетик ва иммунологик кўрсаткичларни ўз вақтида ташхислаш ва патогенетик асосланган коррекциялаш касаллик зўрайиши даражасини камайтириш, ривожланишини секинлаштириш ҳамда ремиссия даврини узайтиришга ёрдам беради. Санаб ўтилган муаммога боғлиқ ушбу масалалар батафсил ўрганилиши талаб этилади, бу эса ушбу диссертация мавзусининг долзарблигини асослайди.

Тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 7 сентябрдаги ПҚ–4440-сон «Кам учрайдиган (орфан) ва бошқа ирсий-генетик касалликларга чалинган болаларга тиббий ва ижтимоий ёрдам кўрсатишни янада яхшилаш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарорини бажариш мақсадида

Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт маркази илмий-тадқиқот ишлари доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади болаларда муковисцидознинг учраш даражасини ўрганиш, касалликнинг клиник-лаборатор хусусиятларини аниқлаш, ножўя таъсирини олдини олиш мақсадида даволаш тактикасини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари қуйидагилардан иборат:

болаларда муковисцидознинг учраш даражасини ва клиник кечишининг ўзига хос хусусиятлари аниқлаш;

муковисцидоз билан оғриган болаларда CFTR гени мутацияси спектри, иммунореактив трипсин ва тер хлориди даражасини баҳолаш;

муковисцидоз билан оғриган беморларда нафас йўлларидаги микрофлоранинг замонавий таркиби ва сезувчанлигини баҳолаш;

муковисцидоз билан оғриган болаларда D витамини (25(OH)D) ва иммун жавоб медиаторлари (IL – 1 β , IL – 8) даражасини баҳолаш;

олинган натижалар асосида муковисцидоз билан оғриган болаларда даволаш тактикасини ишлаб чиқиш ва катамнестик кузатувлар орқали уларнинг самарадорлигини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт марказининг кузатуви остида бўлган 2014 йилдан 2019 йиллар давомида 0–14 ёшдаги муковисцидознинг аралаш шакли билан оғриган 120 нафар болалар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида бемор ва амалий соғлом болалардан қон, қон зардоби, балғам, ахлат ва тер суюқлиги олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумий клиник, инструментал, биокимёвий, иммунологик, генетик, бактериологик, статистик каби тадқиқот ва таҳлил усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

бронх-ўпка патологияси бўлган болаларда муковисцидознинг учраш даражаси (1,9%) ва касалликнинг кечишига таъсир этувчи: хомиладорликнинг асоратли кечиши (73,3%), I–II даражали камқонлик (93,3%), аллергия диатез (60%), оксил энергетик етишмовчилик (73,3%), рахитнинг қолдиқ асоратлари (53,3%), CFTR-F508del (31%) ва 2143delT (13,3%) нинг «оғир» мутациялари мавжудлиги, ташқи нафас функциясининг бузилиши (33,1%, $p < 0,001$) каби хавф омиллари исботланган;

муковисцидозли болаларда CFTR генини текшириш тадқиқот натижалари асосида 8 та мутацияси – F508del (31,0%), 2143delT (13,3%), N1303K (11,1%), 451 del8 (2,2%), R709X (8,9%), Y569D (4,4%), 546 insCTA (4,4%), G85E (4,4%) мавжудлиги исботланган;

муковисцидоз билан оғриган беморларда нафас йўллари микробиоти таркибининг етакчи патогенлари – *Staphylococcus aureus* (26,0%), *Pseudomonas aeruginosa* (20,0%) штамлари ҳамда 20% болаларда уларнинг бирикмаси III авлод цефалоспоринлар ва карбопенемга юқори резистентликка эгалиги исботланган (100%);

муковисцидоз билан оғриган болаларда 25(OH)D концентрациясига хос ўзгаришлар: 37,5% ҳолатда яққол дефицит (25(OH)D <10,0 нг/мл, p <0,001), 32,5% дефицит (25(OH)D <20,0 нг/мл, p<0,001), 20,0% ҳолатда етишмовчилик (25(OH)D<30,0 нг/мл, p<0,01) аниқланган, интерлейкинларнинг 3,4 ва 2,8 баробар кўп ишлаб чиқарилиши билан намоён бўлувчи цитокин профили (IL – 1β, IL – 8) нинг аҳамияти исботланган;

болаларда муковисцидозни даволашда бактериал лизат ва холекальциферолдан фойдаланилган ҳолда қайталанувчи респиратор касалликнинг ремиссия даврини узайтиришга ёрдам берувчи дифференциал даволаш схемаси ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

муковисцидозли болаларда неонатал скрининг маълумотлари эрта ташхислаш ва даволаш усулларини такомиллаштиришга кўмаклашувчи иммунореактив трипсинни баҳолаш нуқтаи назаридан асосланган;

болаларда муковисцидозни даволашнинг дифференциал схемаси ишлаб чиқилган ва иммунологик, биокимёвий ўзгаришларнинг ўзига хос хусусиятлари очиб берилган;

тиббиёт муассасаларида амалий фойдаланиш учун муковисцидоз билан оғриган болаларни даволашни олиб боришнинг иммункоррекцияловчи ва таркибида витамин сақловчи дори воситаларини ўз ичига олган усуллари ишлаб чиқилган ва асосланган;

касалликнинг клиник кечиши, биокимёвий, иммунологик ва функционал кўрсаткичларига ижобий таъсир кўрсатувчи, касалликнинг зўрайишлари даражасини камайтирувчи, узоқ муддатли ремиссияга эришиш имконини берувчи ҳамда касалликнинг салбий оқибатларини бартараф этишга ижобий таъсир кўрсатувчи муковисцидоз билан оғриган болаларни даволашнинг дифференциал усуллари асосланган.

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

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти болаларда муковисцидоз ривожланишининг патогенетик механизмларини клиник-функционал, биокимёвий, генетик, иммунологик маълумотларни баҳолаш орқали аниқлаш республикада келажакда ушбу соҳада янада чуқурроқ тадқиқотлар олиб борилиши учун асос бўлиб хизмат қилади. Олинган маълумотлар муковисцидозни эрта ташхислаш ва даволаш усулларини такомиллаштиришга кўмаклашувчи ва соғлиқни сақлаш соҳасига катта ҳисса қўшувчи диагностик мезонлар сифатида таклиф этилиши мумкинлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти иммункоррекцияловчи ҳамда таркибида витамин сақловчи дори воситаларидан фойдаланиб муковисцидоз билан оғриган беморларга дифференциал даволаш схемаси ишлаб чиқилган ва таклиф этилган. Муковисцидоз билан оғриган беморларга дифференциал даволаш комплексига холекальциферол, бактериал лизатнинг киритилиши касалликнинг клиник кечиши, биокимёвий, иммунологик ва функционал кўрсаткичларига ижобий таъсир кўрсатиб, касалликнинг зўрайиш даражасини камайтириш орқали узоқ муддатли ремиссияга эришиш имконини яратганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Болаларда муковисцидозни клиник-лаборатор тавсифлаш ва даволаш усулларини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

болаларда муковисцидознинг клиник ва диагностик хусусиятларига асосланган илмий натижалар асосида «Болаларда муковисцидознинг клиник-диагностик хусусиятлари» услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 21 апрелдаги 8н-д/140-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома МВ ни ўз вақтида аниқлаш, касалликнинг клиник кечиши, биокимёвий ва иммунологик кўрсаткичларни яхшилаш орқали касалликнинг зўрайиш даражасини камайтириш имконини берган;

болаларда муковисцидозни дифференциал даволаш усулларидан фойдаланиш орқали олинган илмий натижалар асосида «Болаларда муковисцидозни дифференциал даволаш усуллари» услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 9 сентябрдаги №8н-з/417-сон маълумотномаси). Илмий натижаларни жорий этиш даволаш ва профилактик чора-тадбирларни такомиллаштиришга ва касалликнинг ножўй таъсирини олдини олиш имконини берган;

болаларда муковисцидозни клиник-лаборатор тавсифлаш ва даволаш усулларини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Жиззах, Сурхондарё, Хоразм ва Тошкент вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт марказларининг клиник амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 20 апрелдаги 08-09/87-сон маълумотномаси). Олинган тадқиқот натижалари клиник амалиётга жорий қилиниши ушбу касалликка чалинган болаларда касалликнинг зўрайиш даражасини икки баробар камайтириш, болалар ҳаёт сифатини яхшилаш ва шу орқали иқтисодий самарадорликни ошириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 2 та халқаро ва 11 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 24 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 10 та мақола, жумладан, 8 та республика, 1 та хорижий, 1 та Scopus журналларида нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш,

тўртта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, Республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Муковицидоз муаммосига замонавий қарашлар**» деб номланган биринчи боби тўртта бўлимдан иборат бўлиб, маҳаллий ва хорижий адабиётлардаги маълумотлар асосида муаммонинг замонавий ҳолати, касаллик ривожланишининг хавф омиллари ва тарқалганлик даражаси, патогенезининг иммунологик механизмлари, иммунрегуляцияда цитокинлар иштироки тўғрисидаги маълумотлар таҳлил қилинган ҳамда тизимлаштирилган, шунингдек, мазкур ирсий касалликни ташхислаш ва даволаш усуллари изоҳланиб, бугунги кунга қадар ўз ечимини топмаган жиҳатларга тўхталиб ўтилган.

Диссертациянинг «**Муковисцидоз билан текширилган болаларнинг умумий тавсифи ва тадқиқот усуллари**» деб номланган иккинчи бобида олиб борилган тадқиқот ишининг босқичлари ва ҳажми тўғрисида маълумот берилган, шунингдек, 2014–2019 йиллар давомида ЎзР ССВ РИПИАТМ пульмонология бўлимида стационар даволанишда бўлган болалар касаллик тарихининг ретроспектив таҳлили келтирилган.

11956 нафар боланинг касаллик тарихи ретроспектив таҳлил қилиниши асосида бронх-ўпка патологияси бўлган 229 (1,9%) нафар болада МВ аниқланган, улар орасида ўғил болалар 54,5% ва қиз болалар 45,4% ни ташкил этган. Болаларнинг 82,5% ида МВ нинг аралаш шакли ва 17,5% ида касалликнинг ўпка шакли қайд этилган. 229 нафар боладан 186 нафар (81,2%) ида ташхис қўйилган сана бўйича натижалар йиғилган. 18,8% боланинг касаллик тарихида натижалар ташхис қўйилган сана бўйича акс эттирилмаган. Ёшга кўра ташхис қўйилиши энг катта – 87,6% кўрсаткичга эга бўлиб, 0–3 ёшга тўғри келади.

0–14 ёшгача бўлган МВ нинг аралаш шакли билан оғриган 120 нафар болада чуқурлаштирилган проспектив текширишлар олиб борилди. Беморларнинг умумий сонига нисбатан ўғил болалар – 54,2% ҳамда қиз болалар 45,8% ни ташкил этди. 12,5% болада ташхис клиник текширишлар асосида тасдиқланган, шунингдек, ушбу болаларда иммунореактив трипсинни аниқлаш усули бўйича ҳам МВ га ижобий жавоб қайд этилган. Такқослаш гуруҳи сифатида обструктив бронхитнинг рекуррент кечиши

(ОБРК) билан касалланган 35 нафар бола кўриқдан ўтказилди. Назорат гуруҳи ўхшаш ёшдаги амалий соғлом 20 нафар боладан иборат бўлди.

Болаларни комплекс клиник-лаборатор текширишлар жараёнида умумклиник, инструментал, биокимёвий, иммунологик, генетик, бактериологик ва статистик тадқиқот ва таҳлил усулларидадан фойдаланилди. Жумладан:

1. Тадқиқотнинг махсус усуллари. Тер намунасини текшириш беморнинг тер суюқлигида хлор ионлари ўтказувчанлигини ўрганиш орқали Vescor (АҚШ) 3700 – SYS фирмасининг «Macroduct»-Sweat-Chek анализаторларида аниқланган. Тадқиқотлар ЎзР ССВ РИПИАТМ пульмонология бўлимида олиб борилган.

Ахлатдаги панкреатик эластазалар миқдори «Гунча Мед» диагностик марказида иммунофермент таҳлил (ИФТ) (ELISA) (ScheVo Tech, Wetterberg, Германия) усулидан фойдаланиб аниқланган.

МВ билан оғриган 45 нафар болада CFTR гени генетик жиҳатдан текширилган. Генетик тадқиқот «НПО-ДНК-Технология» ва «Синтол», Москва реагентлар жамланмаси ёрдамида РТ–ПЗР усулида ЎзР ФА иммунология ва инсон геномикаси институтида олиб борилган.

2. Биокимёвий текшириш. Иммунореактив трипсин даражаси ИФТ усулида Blood Spot Trypsin-MW ELISA аппаратида аниқланган. Тадқиқотлар Республика она ва бола Скрининг марказида олиб борилган.

25-гидроксикальциферол (D витамини) EUROIMMUN AG томонидан ишлаб чиқарилган EUROIMMUN 25-OH Vitamin D ELISA E150519 ВУ диагностик тест-тизими ёрдамида ИФТ усулида ЎзР ССВ РИПИАТМ лабораториясида аниқланган.

3. Иммунологик текширишлар. CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-, CD16⁺-, CD20⁺- лимфоцитлар, нейтрофиллар фагоцитар фаоллиги (НФФ) Россия Федерацияси ИТИ (Москва)да ишлаб чиқарилган антилимфоцитар антитаналаридан фойдаланиб ЎзР ФА иммунология ва инсон геномикаси институтида аниқланган.

Қон зардобидаги IL – 1β ва IL – 8 цитокинлари таркиби ЎзР ССВ РИПИАТМ институти биохимия лабораториясида «Multiskan FC» (Финляндия) ярим автомат анализаторида аниқланган.

4. Бактериологик текширишлар. Томоқдан олинган суртмалар ва балғам микрофлораси микробиологик текширилган. Бактериал сезувчанлик ва резистентлик клиник ва лаборатор стандартлар (ЎзР ССВ РИПИАТМ) тавсияларига мувофиқ диско-диффуз усулда аниқланган.

5. Инструментал текширишлар. ЎзР ССВ РИПИАТМ пульмонология бўлимида SEMA 2000 дастуридан фойдаланиб SHILLER SPIROVIT SP-1 (Москва) спирометрида ташқи нафас функцияси (ТНФ) текширилган.

Дифференциал даволаш схемасини танлашда беморлар уч гуруҳга ажратилди:

I гуруҳ (назорат гуруҳи) га МВ билан оғриган ва фақат базис даво (БД) – кун тартиби, антибактериал даво, муколитик ва йўталга қарши дори воситалари, бронхолитик даво, тизимли энзимотерапия, симптоматик

даволаш ва физиоуолажалар (кинезотерапия) қабул қилган 40 нафар бемор киритилди.

II гуруҳ базис даво (БД) фонида Бактериал лизат (Исмижен) (ҳар куни эрталаб оч қоринга 7 мг дан 1 маҳал 10 кун давомида; профилактик курс 10 кунлик цикллар орасида 20 кунлик оралиқ интерваллар билан 3 та цикли ўз ичига олади) қабул қилган 40 нафар бемордан иборат бўлди.

III гуруҳни МВ билан оғриган, холекальциферолнинг паст миқдори (30 нг/мл дан паст) ва иммун тизимининг қуйи кўрсаткичлари қайд этилган 40 нафар бемор ташкил этди. Улар БД фонида + холекальциферол (аквадетрим препарати, Medana Pharma S.A., Польша) + бактериал лизат (Исмижен) (ҳар куни эрталаб оч қоринга 7 мг дан 1 маҳал 10 кун давомида; профилактик курс 10 кунлик цикллар орасида 20 кунлик оралиқ интерваллар билан 3 цикл) қабул қилишди.

Олинган натижаларнинг статистик ишлови Microsoft Office Excel – 2012 пакетида ишланган дастур томонидан амалга оширилди. Ўртача арифметик аҳамият (M), уларнинг стандарт хатолиги (m) ва Фишер-Стьюдент мезонлари бўйича ишончли фарқларни ҳисоблашда ўзгарувчанлик статистикаси усулларидадан фойдаланилди.

Диссертациянинг «**Болаларда муковисцидоз кечишининг клиник хусусиятлари ва учраш даражаси**» деб номланган учинчи бобида шахсий тадқиқот натижалари таҳлил қилинган.

Ўзбекистонда МВ ни аниқлаш натижалари таҳлили беморларнинг ўртача ёшидаги тебранишлар диапазонининг ортиб бориш кўрсаткичи 6,4 ёшни ташкил этишини кўрсатди. Шунингдек, МВ билан оғриган 229 нафар бемор рўйхатга олинган ва улар улушининг катта қисми Тошкент шаҳри ва Тошкент вилоятига тўғри келади (1-расм).



1-расм. Ўзбекистонда МВ билан рўйхатдан ўтказилган болалар тўғрисида маълумот, (%)

Кузатув остидаги болалар текшириш ва даволанишга касаллик бошланишининг турли муддатларида қабул қилинган. Шундай қилиб, болалар стационарга 13,3% ҳолатда 3–5-суткада, 33,3% – 5–7-кунда, 53,3%

беморлар – зотилжамни уйда муваффақиятсиз даволашлардан кейин 8 ва ундан ортиқ кунларда қабул қилинган. МВ билан оғриган 21,7% болада узок давом этувчи сариқлик аниқланган, бу таққослаш гуруҳи кўрсаткичларидан ишончли фарқланади ($p < 0,01$).

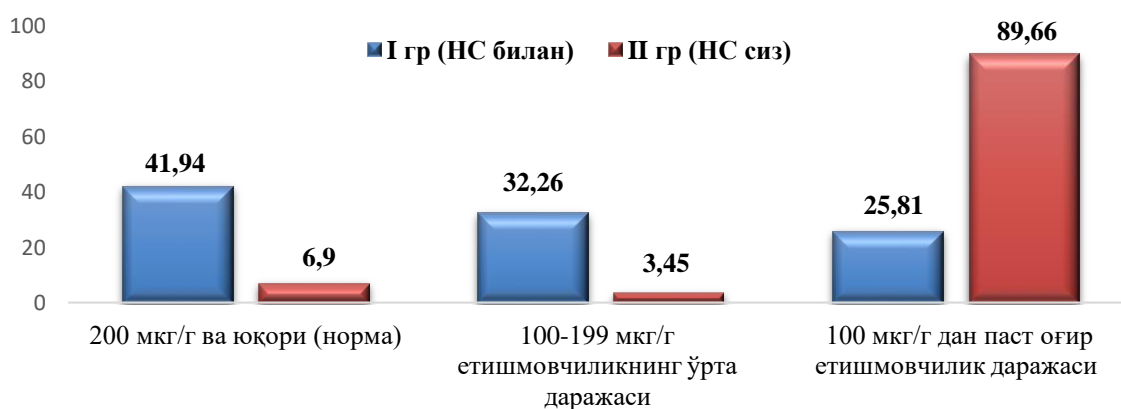
Фон ҳолати таҳлил қилинганда энг кўп учровчи омиллар ажратилди, улардан I–II даражали камқонлик 93,3% болада аниқланди, бу, биламизки, болада кислородга тўйинмаслик ҳолатини оғирлаштиради; аллергик диатез – 60,0%, оксил энергетик етишмовчилик – 73,3% болада қайд этилди, бу таққослаш гуруҳи кўрсаткичларидан фарқланади ($p < 0,01$). Рахитнинг қолдиқ асоратлари 53,3% болада аниқланди ($p > 0,05$), бу ўпка вентиляциясини қийинлаштиради.

Стационарга қабул қилинган кунда беморларнинг умумий ҳолати, асосан, 53,3% болада оғир ва 26,7% болада ўртача оғир деб баҳоланган. Бемор болалар ота-оналари томонидан қилинган энг кўп шикоят 89,2% ҳолатда, асосан, эрталабки соатларда юзага келувчи хуружсимон йўтал, $8,5 \pm 0,3$ сутка давом этган кун давомидаги камдан-кам йўтал ($p < 0,01$) бўлган. МВ беморларда 17,5% – бурундан нафас олишнинг қийинлашиши, 80,8% – ёғли нажас, 15,0% – нафас сиқиш хуружлари, 45,0% – аралаш характердаги хансирашлар, 55,8% – иштаҳанинг йўқолиши, 45,0% – ланжлик, 93,3% – рангпарлик, 42,5% – уйқунинг бузилиши, 31,7% – ринит, 0,8% – кўкрак қафаси деформацияси кузатилган. Ўпкадаги перкутор ўзгаришлар 28,3% беморда ўпка товшининг қисқариши кўринишида, 38,33% – қутичасимон перкутор товуш ҳолати кузатилди. Дағал нафас олиш фонида 63,3% ҳолатда МВ билан оғриган беморлар аускультациясида турли калибрли нам хириллашлар эшитилди, уларнинг давомийлиги $8,8 \pm 0,2$ суткани ташкил этди ($p < 0,01$). Қуруқ ҳуштаксимон хириллашлар 25,0% беморда қайд этилди, уларнинг давомийлиги $4,5 \pm 0,18$ сутка бўлди ($p < 0,01$). 10,0% болада хириллашлар кузатилмади. Йўталгандан кейин ўтиб кетувчи ўрта ва йирик пуфакчали хириллашларнинг унча катта бўлмаган микдори 5,8% болада аниқланди. Ўпкаларнинг дистал соҳаси шикастланганлигидан дарак берувчи майда пуфакчали хириллашлар 22,0% беморда аниқланди.

МВ билан оғриган болаларда тер суюқлигида хлоридлар ўтказувчанлиги текширилганда 86,7% беморда мусбат натижалар қайд этилди, энг паст мусбат натижа 85 ммоль/л ва энг юқори натижа 147,0 ммоль/л бўлди. МВ билан оғриган болаларда тер суюқлигида хлоридлар ўтказувчанлиги текширилганда хлоридларнинг ўртача таркиби $115,2 \pm 1,3$ ммоль/л ни ташкил этди.

120/62 болада ўтказилган скрининг текшируви МВ бўйича хавф гуруҳи ҳисобланувчи 56,4% болада иммунореактив трипсин (ИРТ)нинг 100 нг/мл (ўртача $121,1 \pm 1,25$ нг/мл), 17,7% болада 150 нг/мл (ўртача $176,4 \pm 1,05$ нг/мл) ва 19,3% ида 250 нг/мл (ўртача $262,03 \pm 2,41$ нг/мл)дан юқори даражасини кўрсатди. 6,45% болада қондаги ИРТ концентрацияси меъёр чегарасида бўлди (ўртача $56,94 \pm 1,21$ нг/мл).

Скрининг гуруҳидаги болаларда касалликнинг дастлабки клиник белгилари касалликнинг бошланишидаёқ аниқланган. МВ билан оғриган бемор болаларни текшириш натижалари неонатал скрининг (НС) га боғлиқ ҳолда шуни кўрсатдики, гуруҳларда госпитализациялар сони статистик аҳамиятга эга бўлмади ($p>0,05$), бироқ НС сиз беморлар ўрин/кунларининг умумий сони НС билан гуруҳга нисбатан кўп бўлди ва бу статистик аҳамиятли ҳисобланди ($P<0,01$). I гуруҳда вазн жиҳатидан ортда қолиш, аҳамиятсиз стеаторея ва ахлатда панкреатик эластазнинг 200 мкг/г дан ортиқ юқори даражаси (меъёр) 41,9% болада қайд этилди, 32,3% болада – 100 дан 200 мкг/г гача ва 25,8% болада 100 мкг/г дан камлиги кузатилди. II гуруҳда ташхис қўйилган пайтда барча болаларда ошқозон-ичак тракти (ОИТ) томонидан ўзгаришлар (стеаторея, полифекалия, вазн қўшмаслиги) аниқланди, негаки, ушбу гуруҳдаги беморларнинг кўпчилиги адекват ўринбосар терапия (ферментотерапия) қабул қилмаган. Ахлатда панкреатик эластаза даражасининг 200 мкг/г дан ортиқлиги 6,9% болада, 100 дан 200 мкг/г гача – 3,4% бола ҳамда 100 мкг/г дан камлиги – 89,7% болада аниқланди (2-расм).

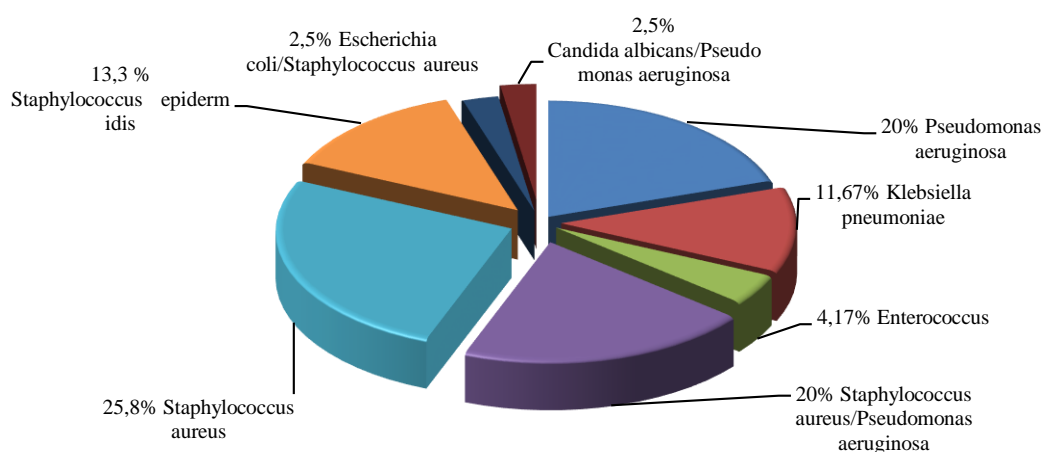


2-расм. МВ билан оғриган болаларда панкреатик эластаза даражаси кўрсаткичлари, (%)

МВ билан оғриган болалар кўкрак қафасини рентгенологик текширишдан олинган маълумотларга кўра 51,7% болада – ўпкаларнинг ҳар икки томонидан ҳам эмфизематоз кенгайиш, 37,5% болада – яққол томирли манзара, 90,0% болада – ўпканинг рентгеноморфологик таркиби бузилишлари билан ўпка илдизларида инфильтратив ўзгаришлар аниқланди. Қорин бўшлиғи ультратовушли текширилганда 5,0% болада – буйраклардаги диффуз ўзгаришлар, 2,5% болада – ўт пуфағи дискинезияси, 9,2% болада – ичаклар пневматози, 1,7% болада – ичак тутилишининг эҳобелгилари, 5,0% болада – гепатомегалия, 15,0% болада – жигарнинг диффуз ўзгариши кузатилди. Нейросонография (НСГ) ўтказилганда беморларнинг 7,5% ида – гипоксик ўзгаришлар, 5,0% ида – вентрикуломегалия, 0,8% ида – ички гидроцефалия қайд этилди. МСКТ текширувида бемор болаларнинг 3,3% ида – бронхиолит белгилари, 1,7% ида – сурункали энтероколит, 5,8% ида –

полисегментар зотилжам белгилари, 3,3% ида – кардит белгилари аниқланди. ЭхоКГ ўтказилганда 7,5% болада қўшимча хорда ва 0,8% болада – очик овал ойна қайд этилди.

Бактериологик текшириш натижаларига кўра МВ билан оғриган беморлар орасида таққослаш гуруҳига нисбатан томоқдан олинган суртманинг бронхиал секрет ва балғамда *Staf. aureus* – 26,0%, *Pseudomonas aeruginosa* – 20,0%, *Klebsiella pneumonia* – 11,7%, *Enterococcus* – 4,2%, *Staphylococcus epidermidis* – 13,3%, *Staphylococcus aureus/Pseudomonas aeruginosa* – 20,0%, *Escherichia coli/Staphylococcus aureus* – 2,5%, *Candida albicans/Pseudomonas aeruginosa* – 2,5% ҳолатда аниқланди. Олинган натижалар асосида тасдиқлаш мумкинки, *Staf. aureus* ва *Pseudomonas aeruginosa* МВ қўзғатувчилари ҳисобланади (3-расм).



3-расм. МВ билан оғриган беморларда бактериологик текширув натижалари, (%)

МВ билан оғриган беморларда ажратилган микроорганизмларнинг антибиотикларга сезгирлиги ўрганилганда *Staphylococcus aureus* 100% ҳолатда III авлод цефалоспоринлар, карбапенемларга, 80% ҳолатда VI авлод цефалоспоринлар ва макролидларга, 60% ҳолатда – пенициллин, III авлод цефалоспоринлар ва аминогликозидларга сезгирлиги аниқланди. *Staphylococcus aureus* III авлод цефалоспоринлар, карбапенемларга мутлоқ сезгир, шунинг учун улар МВ билан оғриган болаларда эмпирик антибиотикли даво тавсия этилиши мумкин. *Pseudomonas aeruginosa* штамлари баҳоланганда 80% ҳолатда аминогликозидларга, 60% – карбапенемга ва фақат 20% ҳолатда – III авлод цефалоспоринларга юқори сезгирлиги аниқланди.

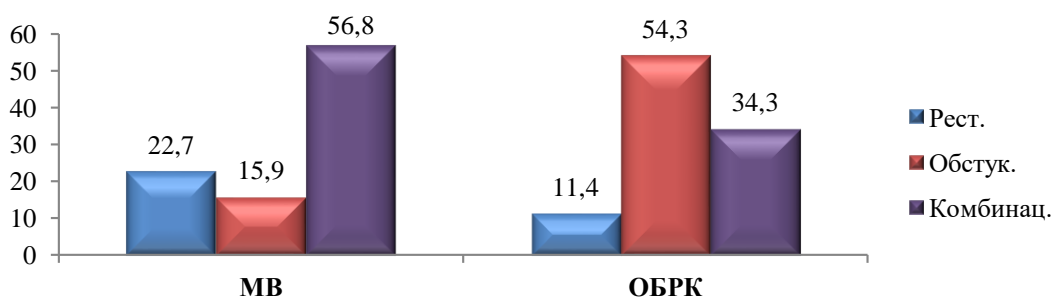
Pseudomonas aeruginosa сезгирлигини ўрганишдан олинган натижалар МВда эмпирик антибактериал даво тавсия этилган воситалар сифатида аминогликозидлар ва карбапенемлар гуруҳидан фойдаланиш имконини берди.

P. aeruginosa аниқланган болаларда касалликнинг нохуш кечиши кузатилди. Беморлардан олинган балғамни бактериологик текшириш натижалари ёмон вазиятлардан далолат берди ва улар орасида *P. aeruginosa*

нинг имитацияланувчи колонизацияси энг кўп учради ($p < 0,05$). Бу МВ кеч ташхисланган шароитларда бронх-ўпка жараёнларининг жуда оғир кечиши билан характерланди. Бироқ *St. aureus* нинг сурункали колонизацияси учраш даражаси бўйича фарқлар аниқланмади.

Спирометрик маълумотлар таҳлилида МВ билан оғриган 42 нафар болада ёшга боғлиқ бўлмаган ҳолда ташқи нафас функцияси (ТНФ) нинг турли бузилишлари аниқланди. МВ билан оғриган мактаб ёшидаги бемор болаларнинг 22,7% ида – рестриктив тип бўйича, 15,9% ида – обструктив тип бўйича ва 56,8% ида – комбинацияланган тип бўйича ТНФ бузилишлари кузатилди ($p < 0,01$).

МВ билан оғриган болаларда аниқланган ТНФ нинг комбинацияланган бузилишлари рестрикциянинг устунлиги билан характерланди, ўпканинг ҳаётий зарурий ҳажми (ЎХХ) нинг камайиши ва параллел равишда 1 секундда тезлаштирилган нафас ҳажми (ТНХ1) нинг ҳам камайиб бориши бунинг тасдиғи ҳисобланади ва бу ўпка кенгаювчанлигининг камайиши ва фиброз ривожланишидан далолат беради. Кўпчилик болаларда ЎХХ ва Тиффно индекси камайганлиги аниқланди, бу бронхиал ўтказувчанликнинг ўзгаришидан дарак беради. МВда ўпка вентилацияси ўзгаришининг комбинацияланган тип кўп учради (4-расм).



4-расм. Текширилган беморларда спирометрик кўрсаткичлар, (%)

Кўриқдан ўтказилган беморларда ТНФ ни текшириш натижалари ТНХ1 даражасининг назорат гуруҳига нисбатан 1,63 баробар (назорат гуруҳидаги болаларда $88,6 \pm 1,7\%$ бўлганда $54,0 \pm 0,9\%$, $p < 0,001$) ва таққослаш гуруҳига нисбатан 1,1 баробар (ОБРК бўлган болаларда $60,9 \pm 0,9\%$ бўлганда, $p < 0,001$) ишончли камайганлигини белгилаш имконини берди. Ўз навбатида ОБРК бўлган болаларда ТНХ1 даражасининг назорат гуруҳига нисбатан 1,5 баробар камайганлиги қайд этилди ($p < 0,001$).

ЎХХ даражаси ўрганилганда МВ билан оғриган болаларда назорат гуруҳига нисбатан унинг 1,2 баробар (назорат гуруҳидаги болаларда $83,05 \pm 2,0\%$ бўлганда $69,52 \pm 1,05\%$, $p < 0,01$) ва таққослаш гуруҳига нисбатан 1,1 баробар (ОБРК бўлган болаларда $63,6 \pm 1,0\%$ бўлганда, $p < 0,01$) ишончли камайганлиги аниқланди. Ўз навбатида ОБРК бўлган болаларда ЎХХ даражасининг назорат гуруҳига нисбатан 1,3 баробар камайганлиги қайд этилди ($p < 0,001$). Тиффно индекси даражаси ҳам МВ билан оғриган болаларда амалий соғлом болалар кўрсаткичларига нисбатан 1,5 баробар паст

бўлди. МВ билан оғриган болаларда Тиффно индексининг ишончли (назорат гуруҳидаги болаларда $80,3 \pm 2,1\%$ бўлганда $55,0 \pm 1,0\%$, $p < 0,001$) ва таққослаш гуруҳига нисбатан 1,1 баробар ишончсиз камайганлиги қайд этилди ($59,7 \pm 1,1\%$, $p > 0,05$).

ОБРК бўлган беморларда ҳам Тиффно индексининг амалий соғлом болалар билан таққосланганда 1,4 баробар ишончли камайганлиги қайд этилди ($p < 0,01$). Бундан ташқари, МОС50 даражасининг назорат гуруҳига нисбатан 1,7 баробар камайганлиги кузатилди ва амалий соғлом болаларда $92,9 \pm 1,6\%$ бўлганда $53,0 \pm 1,0\%$ ни ташкил этди ($p < 0,001$). II ва III гуруҳлар ўртасида МОС50 фарқи ишончсиз бўлди ($p > 0,05$). Ўз навбатида ОБРК оғриган беморларда МОС50 даражаси назорат гуруҳидаги болаларга нисбатан 1,7 баробар паст ($55,1 \pm 0,9\%$) ва бу кўрсаткичлар ишончли бўлди ($p < 0,001$).

МВ билан оғриган болаларда иммун тизимни текшириш натижалари касалликнинг зўрайиш фазасида қуйидаги оғишларни кўрсатди: $CD3^+$ –лимфоцитларининг назорат гуруҳига нисбатан 1,9 баробар (назорат гуруҳидаги болаларда $65,2 \pm 6,4\%$ бўлганда $33,1 \pm 1,1\%$, $p < 0,001$) ва таққослаш гуруҳига нисбатан 1,4 баробар ишончли камайиши (ОБРК бўлган болаларда $45,1 \pm 2,2\%$ бўлганда, $p < 0,001$). Ўз навбатида ОБРК бўлган болаларда $CD3^+$ –лимфоцитларининг назорат гуруҳига нисбатан 1,4 баробар ишончли камайиши қайд этилди ($p < 0,001$). $CD4^+$ –лимфоцитлар миқдори ўрганилганда уларнинг назорат гуруҳига нисбатан 1,5 баробар (назорат гуруҳидаги болаларда $39,1 \pm 2,1\%$ бўлганда $25,8 \pm 0,5\%$, $p < 0,001$) ва таққослаш гуруҳига нисбатан 1,0 баробар ишончли камайганлиги аниқланди (ОБРК бўлган болаларда $30,3 \pm 2,9\%$ бўлганда, $p < 0,01$).

Ўз навбатида ОБРК бўлган болаларда $CD4^+$ –лимфоцитларининг назорат гуруҳига нисбатан 1,3 баробар ишончли камайганлиги қайд этилди ($p < 0,01$). МВ билан оғриган болаларда $CD8^+$ –лимфоцитлар миқдори амалий соғлом болалар кўрсаткичлари билан таққосланганда 1,3 баробар кўпайганлиги аниқланди. МВ билан оғриган болаларда $CD8^+$ –лимфоцитларнинг назорат гуруҳига нисбатан ($15,91 \pm 1,44\%$, $p < 0,01$) 1,5 баробар ишончли ошганлиги (назорат гуруҳидаги болаларда $19,5 \pm 1,9\%$ бўлганда $23,9 \pm 0,9\%$, $p < 0,05$) қайд этилди. ОБРК бўлган болаларда ҳам $CD8^+$ –лимфоцитларнинг амалий соғлом болалар билан таққосланганда 1,3 баробар ишончли ошганлиги қайд этилди ($p < 0,01$).

Шу билан бирга $CD16^+$ –лимфоцитларининг нисбий миқдори назорат гуруҳига нисбатан 1,7 баробар ошганлиги кузатилди (амалий соғлом болаларда $15,4 \pm 1,9\%$ бўлганда $25,8 \pm 0,9\%$, $p < 0,01$). МВ билан оғриган болаларда $CD16^+$ –лимфоцитлар миқдори таққослаш гуруҳига нисбатан 1,4 баробар юқори, ушбу кўрсаткич ОБРК бўлган болаларда $18,06 \pm 1,36\%$ ни ташкил этди ($p < 0,05$). Ўз навбатида ОБРК бўлган болаларда $CD16^+$ –лимфоцитлари таркиби назорат гуруҳига нисбатан 1,2 баробар юқори, бироқ ушбу кўрсаткичлар ишончсиз бўлди ($p > 0,05$).

Шунингдек, ушбу тадқиқотни амалга ошириш давомида МВ билан оғриган болаларда НФФ нинг ишончли камайиши аниқланди. МВ билан оғриган болаларда ушбу кўрсаткич $33,8 \pm 1,02\%$ ни ташкил этди ва бу назорат гуруҳига нисбатан 1,7 баробар кам ($58,5 \pm 2,3\%$, $p < 0,001$). ОБРК бўлган болаларда НФФ таркиби назорат гуруҳига нисбатан 1,4 баробар кам бўлди ва $41,8 \pm 1,3\%$ ни ташкил этди ($p < 0,001$). II ва III гуруҳлар ўртасидаги фарқ 1,2 га тенг бўлди ($p < 0,01$). МВ билан оғриган болалар гуруҳида $CD20^+$ – лимфоцитларнинг 1,5 баробар ошиш тенденцияси қайд этилди (назорат гуруҳидаги болаларда $18,2 \pm 1,7\%$ бўлганда $26,9 \pm 0,5\%$, $p < 0,01$). Таққослаш гуруҳидаги болаларда ҳам $CD20^+$ – лимфоцитларнинг 1,6 баробар ишончли ошиши қайд этилди ($p < 0,01$), бироқ II ва III гуруҳлар ўртасида ишончли фарқлар аниқланмади ($p > 0,05$).

МВ билан оғриган болаларда цитокинлар даражаси текширилган ва таҳлил қилинганда қуйидаги натижалар олинди: МВ билан оғриган болаларда касалликнинг зўрайиш фазасида $IL - 1\beta$ даражаси амалий соғлом болалардан олинган маълумотлар билан таққосланганда 3,4 баробар юқорилиги аниқланди ва ўртача $101,0 \pm 4,8$ пг/мл ни ташкил этди ($p < 0,001$), таққослаш гуруҳига нисбатан эса 1,3 баробар юқори бўлди ($75,0 \pm 4,5$ пг/мл, $p < 0,01$). Ўз навбатида ОБРК бўлган болаларда $IL - 1\beta$ таркиби амалий соғлом болалардан олинган маълумотлар билан таққосланганда 2,5 баробар юқори ($p < 0,001$). $IL - 8$ даражаси назорат гуруҳига нисбатан 2,8 баробар ишончли юқори бўлди ва бу ўртача $59,3 \pm 2,4$ пг/мл ни ташкил этди ($p < 0,001$), бироқ ушбу кўрсаткич таққослаш гуруҳига нисбатан 1,3 баробар ишончли паст бўлди ($p < 0,01$).

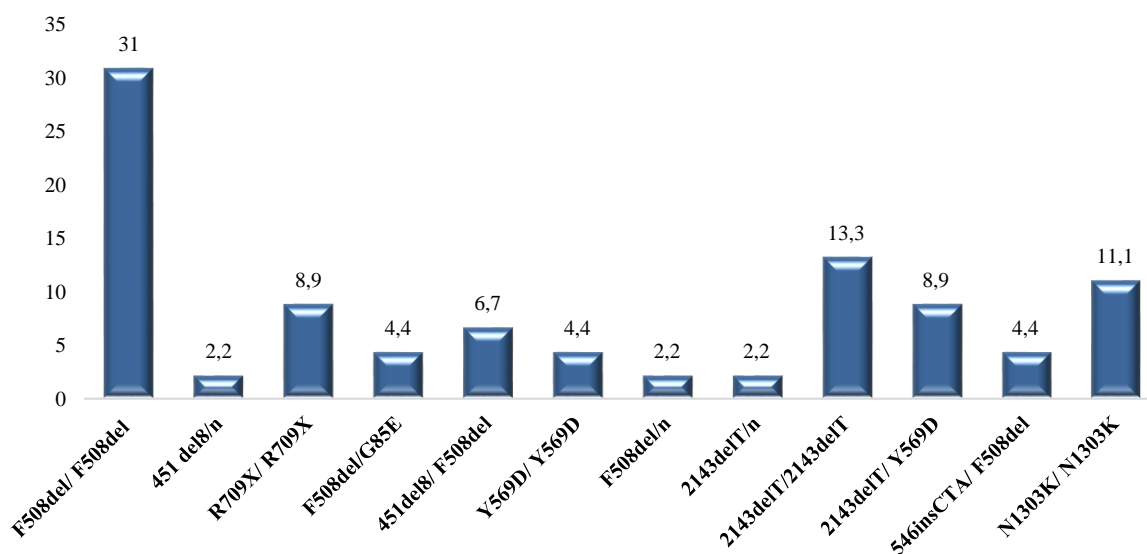
Базис даво олган болалар гуруҳида иммунологик кўрсаткичлар тикланмади, ҳатто айрим ҳолатларда бир йил давомида ушбу кўрсаткичлар бошланғич ҳолатига нисбатан камайди.

D витамини даражасини текшириш натижаларига кўра 90% бемор болаларда унинг миқдори 30 нг/мл дан паст бўлди. МВ билан оғриган болаларда D витаминининг ўртача даражаси 16,8 (6,0–40,6) нг/мл ни ташкил этди. Олинган маълумотлар таҳлилида МВ билан оғриган болаларнинг 10% ва назорат гуруҳидаги болаларнинг 55% ида D витаминининг меъёрий даражаси аниқланган. Қон зардобида D витамини етишмаслиги (25(OH) D 30 нг/мл дан камроқ) беморларнинг 20% ида ва амалий соғлом болаларнинг 30% ида қайд этилди ($p < 0,01$).

МВ билан оғриган болаларда CFTR гени полиморфизмлари мутацияси таҳлили шуни кўрсатдики, энг кўп учрайдиган ва ишончли мутация гомозигота ҳолатидаги болаларнинг 31% ида аниқланди, шунингдек, гомозигота ҳолатидаги болаларнинг 13,3% ида – 2143delT, 8,9% ида – R709X, 4,4% ида – Y569D ва 11,1% ида – N1303K кузатилди. Гетерозиготали ҳолатда F508del/G85E – 4,4%, 451del8/ F508del – 6,7%, 2143delT/ Y569D – 8,9%, 546insCTA/ F508del – 4,4% болада ҳамда уч нафар болада 451 del8/n, F508del/n, 2143delT/n мутациялари бўйича ташувчанлик аниқланди. CFTR-

F508del ва CFTR-2143delT мутациялари билан идентификацияланган барча болаларда МВнинг оғир кечиши билан характерланди.

Шунингдек, ушбу тадқиқотда CFTRнинг илгари тавсифланмаган бешта мутацияси – 451 del8, R709X, Y569D, 546insCTA, G85E аниқланди. Мутацияларнинг учта янги варианты гетерозиготали ҳолатдаги беморларда энг кўп учрайдиган мутация билан бириккан ҳолда ҳамда иккита янги варианты гомозиготали ҳолатда учради. МВ билан оғриган беморларда CFTR генининг генетик маълумотлари таҳлил қилинганда «оғир» ва «юмшоқ» мутациялар аниқланди. Иккита идентификацияланган CFTR аллеллари билан 120/45 беморда 8 та турли мутациялар аниқланди: ошқозон ости безини шикастлаш даражасига кўра улардан 5 таси «оғир» ва 3 таси «юмшоқ» мутацияларга киради. МВ билан оғриган беморлар гуруҳида «оғир» мутация генотиплари 31 нафар болада иккита «оғир» мутациялар – I, II ва/ёки III синфи билан учради; «юмшоқ» генотиплар бўлган гуруҳда – камида битта «юмшоқ» мутация – IV, V ёки VI синф мутациясига эга 14 нафар бемор (5-расм).



5-расм. Ўзбекистонда болалар ва ўсмирларда CFTR мутацияси спектри маълумотлари, (%)

Кўплаб муаллифлар қайд этишича, I–III синф мутациялари IV–VI синф мутацияларига нисбатан CFTR функциясини жиддий ишдан чиқаради ва классик МВ билан боғлиқ бўлади. Бироқ қайд этиш жоизки, бир хил мутация CFTR функциясининг турли бузилишларини кўзгаши мумкин. МВ билан оғриган беморларда ошқозон ости безининг экзокрин функцияси бузилиш даражасига мувофиқ мутациялар «оғир» ва «юмшоқ» га ажратилади. Улардан биринчисига I–III синф мутациялари, иккинчисига IV–VI синф мутациялари киритилади. I синфга киритилувчи CFTR-2143delT ва R709X гени мутациялари 8,9% гомозиготали ҳолатда R709X генини, 2143delT – 13,3% ва гетерозиготали ҳолатда 2143delT гени 11,1% ни ташкил этди. Мутациянинг ушбу синфи оқсил синтезининг бузилишига олиб келади ва унинг натижасида мРНК транскрипцияси бузилади. Ушбу синфга оқсил синтези

тамоман бузилганлиги сабабли энг жиддий фенотипик ўзгаришлар билан намоён бўлувчи мутациялар киритилади. Иккинчи синфга F508del ва N1303K генларининг мутациялари киритилади. F508del гени, умуман олганда, гомова в гетерозиготали ҳолатларда ҳам 42% болада учради, бу бизнинг минтақада ҳам ушбу геннинг юқори учраш даражасини кўрсатади. II синф мутациялари оксил молекулаларининг нотўғри йиғилиши ва унинг хужайра апикал мембранасига транспорти бузилишига олиб келади. III синф мутациясида Y569D гени 13,3% ҳолатда учради, IV ва V синф мутацияларда G85E ва 546 ins CTA генлари атиги 4,4% ҳолатда ва фақат гетерозиготали ҳолатда II синф F508del гени билан бириккан ҳолда аниқланди. VI синф 451 del8 мутация фақат гетерозиготали 8,9% ҳолатда учради.

Ушбу бобда келтирилган тадқиқот натижаларини бойитган ҳолда хулоса қилиш мумкинки, МВда скрининг туфайли ушбу нозологияли беморларни эрта аниқлаш, ўз вақтида даво муолажаларини тайинлаш ва шу орқали касаллик прогнозини яхшилаш мумкин. МВ нохуш пери- ва интранатал даврлар, ирсий оғирлашган преморбид фон ёки бошдан кечирилган касалликлар фонида ривожланади ва бу касалликнинг нохуш кечишига таъсир кўрсатувчи иммун тизимининг функционал етишмовчилигига олиб келиши мумкин. МВ билан оғриган болаларда томоқдан олинган суртма ва балғамни бактериологик текширишда бронхиал секретда аниқланишича, энг катта фоиз кўрсаткичлари *Staf.aureus* ва *Pseudomonas aeruginosa* улушига тўғри келади. МВ билан оғриган болалар спирометрик текширилганда ҳам ҳажмий (обструкция), ҳам тезлик (рестрикция) кўрсаткичларининг пасайиши кузатилади. МВ билан оғриган бемор иммун тизими деярли туғилган пайтидан бошлаб ортиқча антиген юклама шароитида ишлай бошлайди, бунга организмнинг адаптацион тизимларининг доимий мобилизациясини талаб этувчи перманент стресс сифатида қараш мумкин. Гомо- ёки гетерозиготали ҳолатда биринчи ва иккинчи синф мутациялари бошқа синфларга нисбатан кўпроқ учрайди ва касалликнинг оғир кечиши билан характерланади.

Диссертациянинг «**Муковисцидоз билан оғриган болаларни комплекс даволаш самарадорлигини баҳолаш**» деб номланган тўртинчи бобида муковисцидоз билан оғриган беморларни даволашга дифференциал ёндашувлар асосланган. МВ билан оғриган беморларни комплекс дифференциал даволаш схемаси самарадорлигини аниқлаш учун касаллик динамикасида клиник симптомларни баҳолаш амалга оширилган.

II ва III гуруҳлардаги МВ билан оғриган беморлар дифференциал даво ўтказилганда жуда қисқа муддатларда интоксикация симптомлари бартараф этилди, базис даводаги I гуруҳ болалари билан таққосланганда нам ва қуруқ йўтал давомийлиги аҳамиятли камайди ($p<0,05$ ва $p<0,01$). Ҳансирашлар ($p<0,01$), перорал хириллашлар ($p<0,05$) давомийлигининг қисқариши қайд этилди. Комплекс даво таъсири остида ланжлик ($p<0,01$) ва рангпарлик ($p<0,01$) камайди. II–III гуруҳдаги беморларда перкутор қутичасимон товуш фақат базис даво ўтказилган беморларга нисбатан комплекс даво фонида камроқ кунлар сони билан аниқланди ($p<0,01$). II–III гуруҳ беморларида аускультатив дағал нафас олиш фонида нам ва қуруқ хириллашлар базис

даводаги беморларга нисбатан камроқ миқдордаги кунларда эшитилиб турди ($p<0,05$; $p<0,01$). Беморларнинг стационарда бўлиш муддатлари $10,2\pm 0,1$ ўрин/кунгача, I гуруҳда эса – $11,5\pm 0,2$ кунгача қисқарди ($p<0,01$). I гуруҳдаги МВли беморларни рентгенологик текшириш шуни кўрсатдики, базис даводан кейин ўпкада рентгенологик ўзгаришларнинг яхшиланиши II–III гуруҳдаги болалар билан таққосланганда $60,0\%$ беморда қайд этилди.

II–III гуруҳдаги болаларда дифференциал даволаш ўтказилгандан кейин иммун тизими томонидан иммунитет параметрларининг бирмунча аҳамиятли барқарорлашувини ифодаловчи қатор кўрсаткичлар аниқланди. II–III гуруҳларда иммун тизимининг ўрганилиши $CD3^{+}$ – лимфоцитларининг дастлабки маълумотларга нисбатан мос ҳолда $46,4\pm 1,8\%$ ва $49,9\pm 0,9\%$ гача ишончли ошганлигини кўрсатди ($p<0,001$), бу пайтда I гуруҳда даволашдан кейинги кўрсаткичлар $38,6\pm 1,5\%$ ни ташкил этди ($p<0,05$). $CD4^{+}$ – лимфоцитлар даражаси ҳам ҳар иккала гуруҳда бошланғич маълумотлар, шунингдек, I гуруҳ беморлари кўрсаткичлари ($28,6\pm 1,0\%$, $p>0,05$)га нисбатан даволашдан кейин мос ҳолда $32,9\pm 1,4\%$ ва $33,7\pm 0,8\%$ га ошди ($p<0,001$).

$CD8^{+}$ – лимфоцитлари таркиби ҳам дифференциал даволаш таъсири остида ижобий динамикага эга бўлди ($20,6\pm 1,3\%$ ва $17,5\pm 0,5\%$), бу пайтда I гуруҳ кўрсаткичларида ишончли ўзгаришлар кузатилмади ($24,9\pm 0,8\%$, $p>0,05$). Ўтказилган дифференциал даволаш қонда $CD16^{+}$ – лимфоцитлари таркибига ҳам ижобий таъсир кўрсатди.

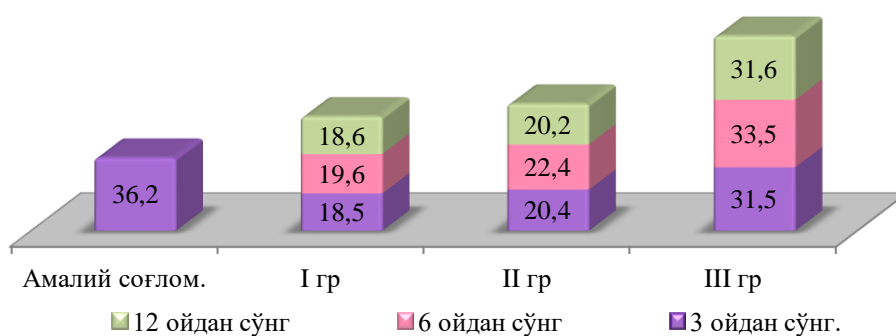
Бунда даволашгача ва даволашдан кейин $CD16^{+}$ кўрсаткичларидаги фарқ I, II ва III гуруҳ беморларида ишончли бўлди ($21,1\pm 0,8\%$, $19,5\pm 1,2\%$ ва $16,9\pm 1,1\%$, $p<0,01$). II ва III гуруҳ беморларида $CD20^{+}$ – лимфоцитлар таркиби I гуруҳ кўрсаткичлари ($24,8\pm 1,0\%$, $p>0,05$) га нисбатан мос ҳолда $22,3\pm 1,2\%$ ва $20,2\pm 1,1\%$ гача ишончли пасайди ($p<0,01$). НФА ҳар иккала гуруҳда ҳам даволашгача бўлган кўрсаткичларга нисбатан кўпайди ($40,8\pm 1,9\%$ ва $49,8\pm 1,9\%$) ($p<0,001$), бу пайтда I гуруҳда ушбу кўрсаткичлар аҳамиятли ишончли фарқга эга бўлмади ($38,6\pm 1,4\%$, $p<0,05$).

Ўтказилган дифференциал даволашдан кейин II ва III гуруҳдаги болаларда ремиссия фазасида цитокинли статус томонидан ушбу параметрларнинг бирмунча аҳамиятли барқарорлашувидан дарак берувчи қатор кўрсаткичлар аниқланди. II ва III гуруҳ болаларида $IL - 1\beta$ даражаси даволашгача олинган кўрсаткичлар билан таққосланганда даволашдан кейин ишончли пасайди ва мос ҳолда ўртача $82,9\pm 3,4$ пг/мл ва $66,2\pm 2,8$ пг/мл ни ташкил этди ($p<0,001$), бу пайтда I гуруҳда ушбу кўрсаткичлар ишончли фарқларга эга бўлмади ($p>0,05$).

II ва III гуруҳ болаларида $IL - 8$ концентрацияси даволашгача олинган кўрсаткичлар билан таққосланганда мос ҳолда $50,4\pm 1,2$ пг/мл ва $38,9\pm 1,9$ пг/мл гача ишончли пасайди ($p<0,001$), бу пайтда I гуруҳда ушбу кўрсаткичлар ишончли фарқларга эга бўлмади ($p>0,05$). $IL - 8$ кўрсаткичлари ҳар иккала гуруҳда ҳам I гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан ишончли фарқланди ($54,9\pm 2,7$ пг/мл, $p>0,05$).

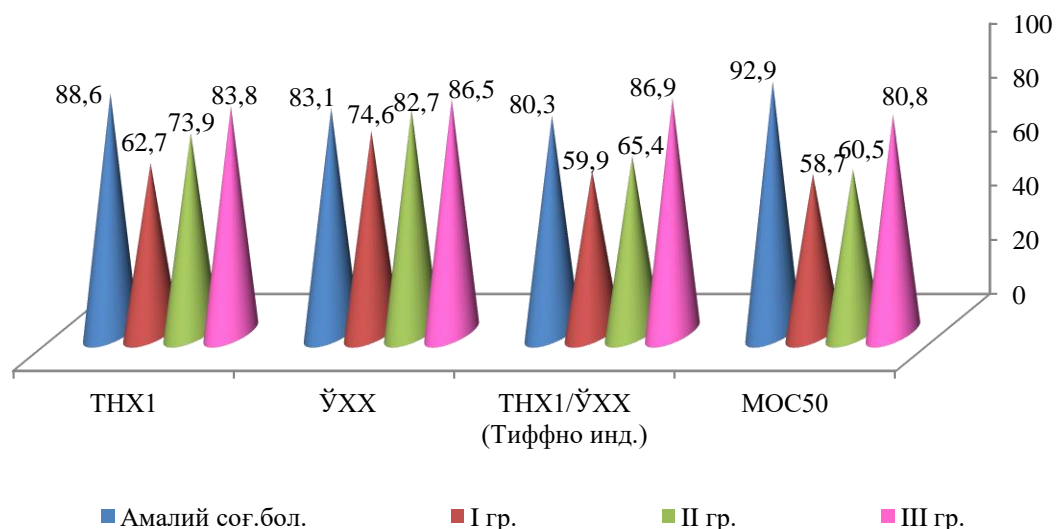
Ўтказилган дифференциал даволашдан кейин III гуруҳда қон зардоби таркибида D витамини дастлабки маълумотлар нисбатан ($p < 0,001$) ҳамда I ва II гуруҳларнинг даволанишдан кейинги кўрсаткичлари ($17,7 \pm 0,9$ нг/мл ва $18,5 \pm 0,7$ нг/мл) ($p < 0,05$)га нисбатан $29,6 \pm 0,8$ нг/мл гача ишончли ошганлигини кўрсатди (6-расм).

Ўпканинг ҳаётий зарурий ҳажми (ЎХХ) даражаси ҳар иккала гуруҳда ҳам даволанишдан кейин дастлабки маълумотлар, шунингдек, I гуруҳ кўрсаткичлари ($71,5 \pm 2,3\%$, $p < 0,05$)га нисбатан мос ҳолда $80,9 \pm 1,2\%$ ва $85,3 \pm 0,6\%$ ошди ($p < 0,001$). Тиффно индекси фақат III гуруҳда ишончли ижобий динамикага эга бўлганлигини кўрсатди ($85,6 \pm 0,6\%$, $p < 0,01$), бу пайтда I ва II гуруҳларда кўрсаткичларда ишончли ўзгаришлар кузатилмади ($56,6 \pm 2,4\%$ ва $60,7 \pm 1,3\%$, $p > 0,05$).



6-расм. Текширилаётган гуруҳдаги болалар қон зардобида D витамини кўрсаткичлари динамикаси, ($M \pm m$)

Ўтказилган дифференциал даволаш ўрта калибрли бронхларда максимал ҳажмий тезлик (МХТ50) даражасига ижобий таъсир кўрсатди. Бунда даволашгача ва даволашдан кейин МХТ50 кўрсаткичларидаги фарқ фақат III гуруҳдаги беморларда ишончли бўлди ($79,1 \pm 0,6\%$, $p < 0,01$), бу пайтда I ва II гуруҳларда ишончли ўзгаришлар аниқланмади ($55,2 \pm 2,5\%$ ва $58,5 \pm 1,2\%$, $p > 0,05$) (7-расм).



7-расм. МВ билан оғриган болаларда катамнестик кузатувлар жараёнида ТНФ параметрлари кўрсаткичлари, 12 ойдан кейин, (%)

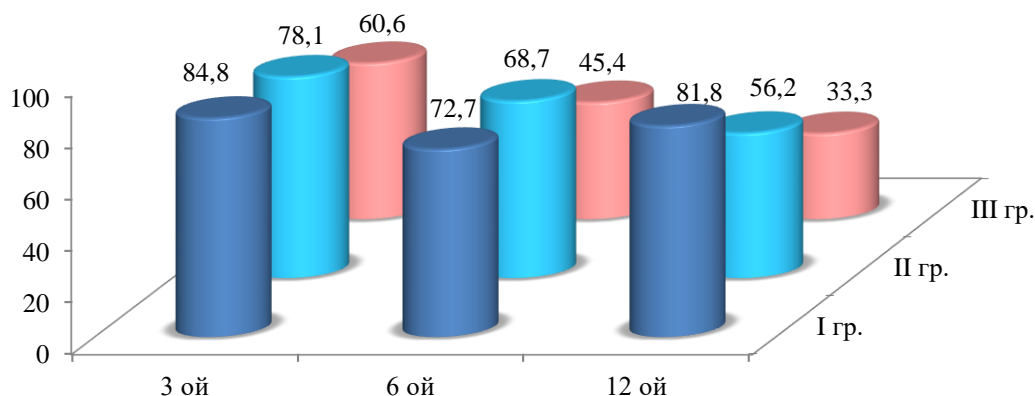
Таклиф этилган даволашнинг дифференциал схемасидан фойдаланилганда II ва III гуруҳдаги болалар катамнезида 6 ва 12 ойдан кейин I гуруҳга нисбатан CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-, CD16⁺-, CD20⁺- лимфоцитлар ва НФФ кўрсаткичларида ишончли ижобий динамика кузатилди (p<0,01 дан <0,001 гача). НФФ мос ҳолда 1,6 баробар ошди (p<0,01).

Цитокинлар таркиби ўрганилганда базис даво олган МВ билан оғриган болалар катамнезида касалхонадан чиқгач, 6 ва 12 ойдан кейин дастлабки кўрсаткичларга нисбатан ишончли ўзгаришлар аниқланмади (p<0,05). II ва III гуруҳдаги болалар катамнезида 6 ва 12 ойдан кейин ишончли фарқлар қайд этилди. Шунингдек, II гуруҳда IL – 1β ва IL – 8 даражаси 2,6 ва 1,9 баробар ишончли камайди (p<0,01). III гуруҳда IL – 1β ва IL – 8 даражаси мос ҳолда 2,3 ва 2,7 баробар ишончли камайди (p<0,001).

Дифференциал даволашдан кейин қон плазмасида холекальциферол таркиби баҳоланганда I ва II гуруҳдаги болалар катамнезида яққол ишончли ўзгаришлар аниқланмади. МВ билан оғриган III гуруҳ болаларида 6 ва 12 ойдан кейин D витамини таркибида ишончли ижобий динамика қайд этилди (p<0,001), бунда D витамини даражаси 2,2 баробар ортди ва амалий соғлом болалардан олинган кўрсаткичларга яқинлашди.

ТНФ кўрсаткичлари баҳоланганда дифференциал даволанган МВ билан оғриган болалар катамнестик кузатишлари даврида 12 ойдан кейин II ва III гуруҳда I гуруҳдаги болалар билан таққосланганда ЎХХ, ФЎХХ, ТНХ1, Тиффо индекси ва МОС% кўрсаткичларида ишончли ўзгаришлар қайд этилди (p от <0,01 до <0,001).

МВ билан оғриган 98 нафар бола катамнестик кузатилганда 3 ва 6 ойдан кейин дифференциал даволашнинг самарасини кўрсатди (8-расм), бунда анъанавий тарзда даволанган болалар гуруҳи билан таққосланганда касалликнинг зўрайишлари частотаси камайганлиги аниқланди. I гуруҳдаги болаларда касалликнинг зўрайиб бориши 3 ойдан кейин – 84,8%, 6 ойдан кейин – 72,7%, 12 ойдан кейин – 81,8% болада қайд этилди.



8-расм. МВ билан оғриган болаларда катамнестик кузатувлар давомида қайталанишлар даражаси, (%)

II гуруҳда касалликнинг зўрайиб бориши 3 ойдан кейин – 75%, 6 ойдан кейин – 56,2%, 12 ойдан кейин – 56,2% болада аниқланди. III гуруҳда касалликнинг зўрайиб бориши 3 ойдан кейин – 63,6%, 6 ойдан кейин – 51,5%, 12 ойдан кейин – 45,4% болада кузатилди. Бактериал лизат ва холекальциферол қабул қилган II–III гуруҳлардаги болаларда касалликнинг қайталаниш даражаси базис даво олган болаларга нисбатан 1,4 ва 1,8 баробар кам бўлди.

Тадқиқотдан олинган натижалар асосида хулоса қилиш мумкинки, муковисцидоз билан оғриган болаларда бактериал лизат ва холекальциферолдан фойдаланиш орқали даволашнинг дифференциал схемаси қўлланилиши касалликнинг зўрайиш даражасини камайтириш ҳамда ремиссия даврини узайтириш имконини беради. Юқорида келтирилган дифференциал даволаш тахлилларини ҳисобга олган ҳолда ушбу тадқиқотни амалга ошириш давомида муковисцидоз билан оғриган болаларда ташхислаш ва даволаш схемаси ишлаб чиқилди.

ХУЛОСА

«Болаларда муковисцидоз: клиник-лаборатор тавсифи ва даволаш тактикаси» мавзусидаги тиббиёт фанлари бшйича фалсафа доктори (PhD) илмий даражасини олиш учун бажарилган диссертация иши натижалари бўйича қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Муковисцидознинг учраш даражаси бронх-ўпка патологияси бўлган болалар умумий сонининг (11956) 1,9% (229)ини ташкил қилади. Болаларнинг 82,5% ида касалликнинг аралаш шакли ҳамда 17,5% ида ўпка шакли қайд этилди. Ҳомиладорликнинг асоратли кечиши (73,3%), I–II даражали камқонлик (93,3%), аллергия диатез (60,0%), оксил энергетик етишмовчилик (73,3%), рахитнинг қолдиқ асорати (53,3%) муковисцидознинг клиник манзарасини оғирлаштирувчи омиллар бўлиб ҳисобланади. Овқатланиш, нафас олиш тизими, шунингдек, суяк-мушак тизими бузилиши, комбинацияланган тип бўйича ташқи нафас функционал кўрсаткичларининг ўзгариши асосий клиник кўринишлар саналади (56,82%).

2. Муковисцидозли болаларда CFTR генини текшириш тадқиқот натижалари асосида 8 та мутацияси – F508del (31,0%), 2143delT (13,3%), N1303K (11,1%), 451 del8 (2,2%), R709X (8,9%), Y569D (4,4%), 546 insCTA (4,4%), G85E (4,4%) аниқланган. Муковисцидозли болаларда тер суюқлигида хлоридлар аниқланганда 86,7% беморда мусбат натижа қайд этилди, иммунореактив трипсин беморларнинг 61,2% ида – 100 ± 15 нг/мл, 19,3% ида – 150 ± 17 нг/мл, 19,3% ида – 250 ± 18 нг/мл дан ортиқлигини кўрсатди ва бу касалликни жуда эрта ташхислашда муҳим аҳамият касб этади.

3. Муковисцидозли болаларда этиологик таркибида 25,8% ҳолатда – *Staf. aureus*, 11,4% – *Klebsiella pneumonia*, 13,3% – *Staphylococcus epidermidis*, 20,4% – *Staphylococcus aureus/Pseudomonas aeruginosa*, 2,5% – *Escherichia coli*/

Staphylococcus aureus штамлари диагностик жиҳатдан аҳамиятли саналади ва уларни даво чораларини тайинлашда ҳисобга олиш керак.

4. Муковисцидоз билан оғриган болаларда қон зардобиди D витамини (25(OH)D) нинг нормаси – 10%, етишмаслик – 20,0%, тақчиллик – 32,5%, яққол тақчиллиги – 37,5% ҳолатда қайд этилди. Муковисцидозли болаларда CD3⁺–, CD4⁺– лимфоцитлар, НФФ камайиши ҳисобига иммунитетнинг ҳужайра бўғинида номувофиқлик, CD8⁺–, CD16⁺–, CD20⁺– лимфоцитларининг фаоллашиши фонида 1,4–1,7 баробарга, IL – 1β цитокини гипермаҳсулотининг 3,4 баробарга, IL – 8 цитокинининг 2,9 баробарга ошиши аниқланди ва бу таққослаш гуруҳига нисбатан 1,3 баробар аҳамиятли бўлган.

5. Таклиф этилган холекальциферол ва иммункоррекцияловчи дори воситаларини ўз ичига олган дифференциал даволаш усули муковисцидозли беморларни клиник кечишига ижобий таъсир кўрсатади, касаллик зўрайишини бартараф этиш имконини берувчи функционал, биокимёвий ва иммунологик кўрсаткичларни яхшилади ва даволаш самарадорлигини оширади.

6. Катамнестик кузатувлар болаларда муковисцидозни даволашнинг ишлаб чиқилган комплекс усули респиратор касалликнинг қайталанишлар даражасини 1,4–2,4 баробар камайиши, узоқ муддатли ремиссия ва натижаларнинг яхшиланиши билан ифодаланувчи самарадорлигини тасдиқлади.

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

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

УЗАКОВА ШОХСАНАМ БАХРОМОВНА

**МУКОВИСЦИДОЗ У ДЕТЕЙ: КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА И ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ**

14.00.09 – Педиатрия

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

ТАШКЕНТ – 2022

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2019.2. PhD /Tib896.

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

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tashpmi.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Научный руководитель:

Шамсиев Фуркат Мухитдинович
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Шомансурова Эльмира Амануллаевна
доктор медицинских наук, профессор

Камалов Зайнитдин Сайфутдинович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Ташкентская медицинская Академия

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2022г. в ____ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 при Ташкентском Педиатрическом Медицинском Институте (Адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, дом 223. Тел./факс: (+99871) 262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz.)

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского педиатрического медицинского института (зарегистрирована за № ____). (Адрес: 100140, г.Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, дом 223.Тел.: (+99871) 262-33-14.).

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2022 года.

(Реестр протокола рассылки № ____ от « ____ » _____ 2022 года).

А. В. Алимов

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

К.Н. Хаитов

Ученый секретарь Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д.И. Ахмедова

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В последние годы в мире все чаще встречается наследственное заболевание муковисцидоз (cystic fibrosis) - аутосомно-рецессивное заболевание человека, обусловленное мутацией гена (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator, CFTR), резко сокращающее продолжительность и качество жизни детей. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «...ежегодно в мире рождается 45–50 000 детей с диагнозом муковисцидоз, характеризующееся поражением экзокринных желез жизненно важных органов и систем и даже приводящее к летальному исходу. Большинство больных (95%) умирают от дыхательной недостаточности ...»¹. «... Первые симптомы появляются у 65% детей в возрасте до шести месяцев, 80% до одного года и 90% до двух лет ...»². Рост заболеваемости среди населения, недостаточная изученность патогенетических механизмов и прогностических факторов риска, отсутствие исследований микробиома дыхательных путей требуют исследований данного заболевания.

Во всем мире проводится ряд научных исследований по приоритетным направлениям педиатрии, особое внимание уделяется исследованиям, направленным на улучшение ранней диагностики, лечения и профилактики детских заболеваний, особенно наследственных патологий, среди которых МВ занимают лидирующее место. В связи с этим выявление патогенетических механизмов и прогностических факторов риска формирования муковисцидоза у детей, спектра мутаций гена CFTR, уровня иммунореактивного трипсина и хлорида пота, роли витамина D и медиаторов иммунного ответа на основе современных клинических данных и методов диагностических исследований, разработка эффективных методов лечения является актуальной.

В нашей стране особое внимание отводится совершенствованию системы здравоохранения и социальной защиты нашей страны, включая раннюю диагностику, лечение и профилактику генетических заболеваний. Чтобы повысить уровень медицинского обслуживания населения ставятся важные задачи «... укрепление здоровья семьи, охрана материнства и детства, расширение использования качественных медицинских услуг матерям и детям, оказание им специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи, дальнейшей реализации комплексных мер по снижению смертности младенцев и детей»³. В связи с этим важно укрепить здоровье детей, особенно в раннем детстве, для разработки новейших методов диагностики и лечения наследственных заболеваний.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит решению задач, предусмотренных в Указе президента Республики

¹ World Health Organization website, 2014.

² Симонова О.И. и др., Муковисцидоз: руководство для врачей Москва: Педиатр, 2018. - 84 с.

³ Стратегия действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017–2021 годах от 7 февраля № УП-4947.

Узбекистан №УП-6110 от 12 ноября 2020 года «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ», в постановление Президента Республики Узбекистан №ПП-4440 от 7 сентября 2019 года «О мерах по дальнейшему улучшению медицинской и социальной помощи детям с редкими (орфанными) и другими наследственно-генетическими заболеваниями», в постановление №ПП-4891 от 10 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике» а также в других нормативно-правовых актах, связанных с данной деятельностью.

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

Степень изученности проблемы. По данным ВОЗ ежегодно в мире рождаются более 45–50 тыс. детей с муковисцидозом (Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., 2017). В большинстве работ ведущих зарубежных авторов было отмечено, что первые этапы диагностики заболевания МВ начали проводить в XX веке. Патологоанатом Дороти Андерсен МВ подробно описала, и указала что при этом констатировала рост уровней Na и Cl в потовой жидкости исследуемых (Di Sant P.Agnese, Dailing R.S., США, детский госпиталь в Нью-Йорке) и предлагает пилокарпиновый тест для потовой пробы (Gibson, Cooke, США) (Симонова О.И., 2018; Донников М.Ю., 2020). В государствах, где выявляют МВ, созданы национальные регистры: «...в Российской Федерации, США (Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: 2017), Канаде (Cystic Fibrosis Canada. The Canadian Cystic Fibrosis Registry: 2018), Великобритании (UK Cystic Fibrosis Registry. Annual Data Report: 2018), общеевропейский регистр ECFS (European Cystic Fibrosis Society) включает информацию по 35 странам ЕС» (Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., 2019). Лидером по количеству пациентов с МВ является США, где в 2017 г. было 29 887 больных; в ЕС на тот момент зарегистрировано 48 204 пациента. Средний возраст больных МВ в ЕС составляет 20,8 лет, в США – 21,7 лет, а летальность от МВ – в 30,6 лет в среднем, в ЕС – 31,2 лет (Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., 2019). Следует учитывать, что возрастает количество больных старше 18 лет: «...в 2017 г. в США – 53,5% (в 2007 г. – 45,0%), в среднем по Европе – 51,3% (в 2011 г. – 48,0%), причем средний возраст при постановке диагноза МВ в США составил в 2017 г. – 3 мес., в странах Европы – 4 мес., причем диагноз по данным неонатального скрининга в США был поставлен у 58,4% пациентов (в 2007 г. – только у 34,2%)» (R. Kelsey, F.N. Manderson Koivula, N.H. Mc Clenaghan, C. Kelly, 2019).

Генетические и иммунологические признаки воспаления а при МВ у детей изучались Е.И. Кондратьевой с соавт. (2016); М.Ю. Донников (2020)

доказал высокую специфичность и чувствительность «анализа кривых плавления на первом этапе молекулярно-генетической диагностики МВ»; Olaf Sommerburg (2005) (Германия) проанализировал неонатальный скрининг новорожденных на МВ и отметил важность неинвазивных методов обследования для начало ранней терапии; А.В. Горяинова (2019) изучила распространенность и тяжесть клинических форм недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей с МВ.

В Республике Узбекистан проблема муковисцидоза в достаточной степени не освещена. В Республике проводились (Файзуллаева Н.Я. с соавт., 2018) научные исследование по выявлению наиболее значимых аллелей гаплотипических ассоциации гена CFTR у детей с МВ и их матерей, разработан коэффициент сдвига иммунологических показателей и индекс прогноза течения заболевания.

На сегодняшний день тщательного анализа частоты встречаемости МВ у детей, также исследований роля витамина D и микробиом дыхательного тракта не проводилось, что, несомненно, является профилактикой осложнений. Своевременная диагностика и патогенетический обоснованная коррекция клинико-функциональных, биохимических, генетических и иммунологических показателей способствуют снижению частоты обострений, замедлению прогрессирование и удлинению периодов ремиссии. Эти вопросы, связанные с данной проблемой, заслуживают детального изучения, что и обусловило проведение настоящего исследования.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре педиатрии МЗ РУз в соответствии с Постановлением Президента Республики Узбекистан № ПП-4440 «О мерах по дальнейшему улучшению медицинской помощи детям с редкими (орфанными) и другими наследственно-генетическими заболеваниями» от 07.09.2019.

Цель исследования явились изучить частоту встречаемости, выявить клинико-лабораторные особенности муковисцидоза у детей, разработать тактику лечения для профилактики неблагоприятного течения заболевания.

Задачи исследования заключаются в следующем:

определить частоту встречаемости и особенности клинического течения муковисцидоза у детей;

изучить спектр мутаций гена CFTR, уровней иммунореактивного трипсина и хлоридов пота у детей с муковисцидозом;

оценить современный состав и чувствительность бактериальной микрофлоры дыхательных путей больных муковисцидозом.

определить значимость уровня витамина D (25(OH)D) и медиаторов иммунного ответа (ИЛ-1 β , ИЛ-8) при муковисцидозе у детей.

на основании полученных результатов разработать тактику лечения муковисцидоза у детей и оценить их эффективность путем катamnестических наблюдений.

Объектом исследования были 120 детей с смешанной формой муковисцидоза в возрастном цензе от 0 до 14 лет, наблюдавшихся с 2014 по 2019 года, в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре педиатрии МЗ РУз.

Предметом исследования были периферическая кровь, сыворотка крови, мокрота, кал и потовая жидкость.

Методы исследования. В диссертационной работе использованы общеклинические, инструментальные, биохимические, иммунологические, генетические, бактериологические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

установлено частота встречаемости муковисцидоза у детей (1,9%) с бронхолегочной патологией, выявлены наиболее значимые факторы влияющие на течение заболевания: осложненное течение беременности (73,3%), анемия I-II степени (93,3%), аллергический диатез (60%), белково-энергетическая недостаточность (73,3%), остаточные явления рахита (53,3%), наличие «тяжелых» мутаций CFTR-F508del (31%), 2143delT (13,3%), нарушение функции внешнего дыхания (33,1%, $p < 0,001$);

на основании результатов исследования гена CFTR доказаны восемь мутации гена CFTR - F508del (31,0%), 2143delT (13,3%), N1303K (11,1%), 451 del8 (2,2%), R709X (8,9%), Y569D (4,4%), 546 insCTA (4,4%), G85E (4,4%), что позволит увеличить информативность диагностики муковисцидоза в Республике;

доказаны ведущие патогены состава микробиомы дыхательных путей больных муковисцидозом – штаммы *Staphylococcus aureus* (26,0%), *Pseudomonas aeruginosa* (20,0%) и их сочетание у 20,0% детей, обладающие высокой резистентностью к карбапенемам и цефалоспорином III поколения (100%);

установлены характерные изменения концентрации 25(OH)D, выявлено большее число наблюдений с выраженным дефицитом в 37,5% (25(OH)D $< 10,0$ нг/мл, $p < 0,001$), дефицитом в 32,5% (25(OH)D $< 20,0$ нг/мл, $p < 0,001$), недостаточностью в 20,0% (25(OH)D $< 30,0$ нг/мл, $p < 0,01$), показано значимость профиля цитокинов, проявляющиеся гиперпродукцией интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-8) в 3,4 и 2,8 раза у детей, больных муковисцидозом;

разработана и внедрена дифференцированная схема лечения муковисцидоза у детей путем использования бактериального лизата и холекальциферола, способствующих удлинению периодов ремиссии повторных респираторных заболеваний.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

обоснованы данные неонатального скрининга у детей муковисцидозом с позиции оценки иммунореактивного трипсина, которые способствуют ранней диагностике и усовершенствованию лечения;

обоснованы особенности иммунологических, биохимических изменений и разработаны дифференцированные схемы терапии муковисцидоза у детей;

разработаны и предложены методы лечения детей с муковисцидозом для практического использования в медицинских учреждениях, включающие иммуномодулирующие и витаминсодержащие препараты;

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

Достоверность результатов исследования подтверждается методологическим подходом и методом, совместимостью теоретических данных с полученными результатами, правильным планированием исследований, достаточным числом больных, обработаны с помощью современных, апробированных, корректных методов медицинской статистики, а также объективным сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследованиями, утверждением полученных выводов и результатов исследования уполномоченными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования имеют значение для теоретической медицины, поскольку раскрывают патогенетические механизмы развития муковисцидоза у детей путем оценки клинико-функциональных, биохимических, генетических, иммунологических данных и могут быть основой для продолжения более глубоких исследований в республике. Полученные данные могут быть предложены в качестве диагностических критериев, способствующих ранней диагностике и усовершенствованию лечения, и вносят существенный вклад в сферу здравоохранения.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что разработаны и предложены дифференцированные схемы лечения больных муковисцидозом с использованием иммунокорректирующих и витаминсодержащих препаратов. Дифференцированное включение холекальциферола, бактериального лизата в комплексную терапию больных муковисцидозом оказывает положительное влияние на клиническое течение, биохимические, иммунологические и функциональные показатели, позволяющие достигнуть длительной ремиссии с уменьшением частоты обострений, способствуя благоприятному течению заболевания.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по усовершенствованию клинико-лабораторной характеристики и лечения муковисцидоза у детей:

на основании научных результатов, основанных на клинико-диагностических особенностях муковисцидоза у детей, утверждена методическая рекомендация «Клинико-диагностические особенности муковисцидоза у детей» (утверждено в Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-д/140 от 21 апреля 2021 года). Данная

методическая рекомендация способствовала своевременному выявлению МВ, улучшению клинического течения заболевания, биохимических и иммунологических показателей, позволяющих достигнуть длительной ремиссии с уменьшением частоты обострений заболевания;

на основании научных данных, полученных с помощью дифференциальных методов лечения муковисцидоза у детей, утверждена методическая рекомендация «Способы дифференцированной терапии муковисцидоза у детей» (утверждено в Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан №8н-з/417 от 9 сентября 2021 года). Внедрение научных результатов позволяет усовершенствовать лечебно-профилактические мероприятия и предупреждает неблагоприятный исход заболевания;

полученные научные результаты диссертационной работы по диагностике и совершенствованию лечения МВ у детей внедрены в практическую деятельность здравоохранения, в частности в клиническую практику областных детских многопрофильных медицинских центров Джизакской, Сурхандарьинской, Хорезмской и Ташкентской областей (утверждено в Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан № 08-09/87 от 20 апреля 2022 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 представлены и доложены на 2 международных и 11 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 24 научных работ, из них 10 журнальных статей, в том числе 8 в республиканских и 1 в зарубежных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, 1 в журнале Scopus.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, включающий обзор литературы и глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность темы диссертационной работы, сформулированы цель и задачи, а также объект и предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыта научная и практическая значимость полученных результатов, даны сведения о внедрении результатов исследований в практическую медицину, об опубликованных работах и структуре диссертации.

Первая глава диссертации **«Современные взгляды на проблему муковисцидоза»** состоит из четырех подразделов, в которых на основе данных отечественной и зарубежной литературы проанализированы и систематизированы данные о современном состоянии проблемы, факторах риска развития и распространенности заболевания, иммунологических подтипах патогенеза, участии цитокинов в иммунорегуляции объясняющих методы диагностики и лечения данного наследственного заболевания, с акцентом на аспекты, которые еще не решены.

Во второй главе диссертации **«Общая характеристика обследованных детей с муковисцидозом и методы исследования»** описаны этапы работы и объём выполненных исследований. Проведен ретроспективный анализ историй болезни детей за период 2014–2019 гг., находившихся на стационарном лечении в отделении пульмонологии РСНПМЦП МЗ РУз.

На основании ретроспективного анализа 11956 историй болезни детей с бронхолегочной патологией – у 229 (1,9%) детей был выявлен МВ, среди них было 54,5% мальчиков и 45,4% девочек, у 82,5% детей смешанная форма и у 17,5% больных легочная форма заболевания. Из 229 детей у 186 (81,2%) были собраны результаты по датам установления диагноза. У 18,8% детей результаты по датам установления диагноза не были отображены в истории болезнях. Самый наибольший процент – 87,6% по возрасту установления диагноза приходится на 0–3 года.

Проспективное углубленное исследования проводилось у 120 больных детей с МВ смешанной формой в возрасте от 0 до 14 лет. Из общего числа больных мальчиков было – 54,2%, девочек – 45,8%. У 12,5% детей диагноз был подтвержден клиническим обследованием, также у этих детей методом определения иммунореактивного трипсина был ответ положительный на МВ. В качестве группы сравнения обследованы 35 детей с рекуррентным течением обструктивного бронхита (ОБРТ). Контрольную группу составили 20 практически здоровых детей аналогичного возраста.

В процессе комплексного клиничко-лабораторного обследования детей использовались общеклинические, инструментальные, биохимические, иммунологические, генетические, бактериологические и статистические методы исследования.

1. Специальные методы исследования. Исследования потовой пробы проводили изучением проводимости ионов хлора в потовой жидкости больного, с помощью потовых анализаторов “Macroduct”-Sweat-Chek, фирмы Vescor (США) 3700–SYS. Исследования проводилось в отделении пульмонологии РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз. Определение количества панкреатической эластазы в кале изучали методом иммуноферментного анализа (ИФА) (ScheVo Tech, Wetterberg, Германия) и проводилось в диагностическом центре «Гунча Мед».

Генетические исследования гена CFTR проведено у 45 детей с МВ. Исследования проводилось методом РТ-ПЦР с использованием реагентов «НПО-ДНК-Технология» и «Синтол», г. Москва в Институте иммунологии и

геномики человека АН РУз. У 9 детей исследование мутации гена CFTR проводилось зарубежом (Россия, Израиль, Индия).

2. Биохимические исследования. Определение уровней иммунореактивного трипсина (ИРТ) методом ИФА Blood Spot Trypsin-MW ELISA. Исследование проводилось в Республиканском Скрининг центре матери и ребенка. Определение 25 – гидроксикальциферола (витамин D) – методом ИФА с помощью диагностической тест-системы EUROIMMUN 25-OH Vitamin D ELISA E150519 ВУ производства EUROIMMUN AG в лаборатории РСНПМЦП МЗ РУз.

3. Иммунологические исследования. Исследование системы иммунитета: CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-, CD16⁺-, CD20⁺-лимфоцитов, фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН) определяли с использованием антилимфоцитарных антител производства НИИ иммунологии РФ (г.Москва), в Институте иммунологии и геномики человека АН РУз. Определение содержания цитокинов: IL-1 β и IL-8 в сыворотке крови методом ИФА на полуавтоматическом анализаторе “Multiskan FC” (Финляндия), в лаборатории биохимии института РСНПМЦП МЗ РУз.

4. Бактериологические исследования. Проводились микробиологические исследование мазков из зева и мокроты на микрофлору. Бактериальная чувствительность и резистентность определялись диско-диффузным методом согласно рекомендациям института клинических и лабораторных стандартов (РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз).

5. Инструментальные: исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводили на спирометре SHILLER SP-1 (Москва) с помощью программы SEMA 2000 в отделении пульмонологии РСНПМЦП МЗ РУз.

При выборе схемы дифференцированной терапии больные МВ были разделены на три группы: I группа (контрольная группа) – составили 40 больных с МВ получавших только базисную терапию (БТ) – режим, антибактериальная терапия, муколитические и отхаркивающие препараты, бронхолитическая терапия, системная энзимотерапия, симптоматическое лечение и физиопроцедуры (кинезотерапия).

II группа – 40 больных, которые получали на фоне БТ + Бактериальный лизат (Исмижен) (ежедневно, утром, натошак по 7 мг 1 раз 10 дней, профилактический курс включает три цикла по 10 дней с 20-дневными интервалами между ними).

III группа – 40 больных с МВ, у которых отмечалось низкое (ниже 30 нг/мл) содержание холекальциферола и низкие показатели иммунного статуса. Они получали на фоне БТ + холекальциферол (препарат аквадетрим, Medana Pharma S.A., Польша) + бактериальный лизат (Исмижен) (ежедневно, утром, натошак по 7 мг 1 раз 10 дней, профилактический курс включает три цикла по 10 дней с 20-дневными интервалами между ними).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась программой, разработанной в пакете Microsoft Office Excel-2012. Использовались методы вариационной статистики с вычислением средних арифметических значений (M), их стандартных ошибок (m) и достоверных

различий по критерию Фишера-Стьюдента.

В третьей главе диссертации «**Частота встречаемости и клинические особенности течения муковисцидоза у детей**» проанализированы результаты собственных исследований. Результаты анализа выявляемости МВ в Узбекистане показали, что возрастающие показатели диапазона колебаний среднего возраста больных составило 6,4 лет. При этом зарегистрировано 229 больных с МВ и наибольшее число, приходится на долю город Ташкент и Ташкентскую область (рис. 1).

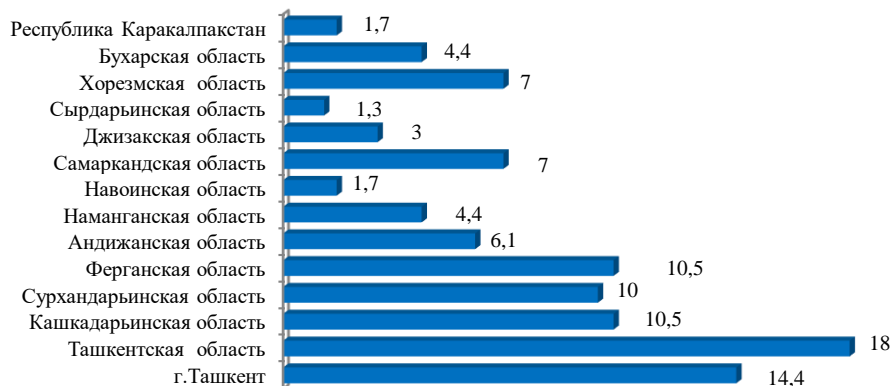


Рис. 1. Данные зарегистрированных детей с МВ в Узбекистане, (%)

На лечение и обследование, наблюдаемые дети поступали в различные сроки от начала заболевания. Так, в 13,3% случаев дети поступали в стационар на 3–5-е сутки, 33,3% – на 5–7-е дни, а 53,3% больных поступали на 8 и более дни с пневмонией после безуспешного лечения на дому. У 21,7% детей с МВ была затянувшаяся желтуха, что достоверно ($p < 0,01$) отличается от показателя группы сравнения. При анализе фонового состояния выделены наиболее частые факторы, из них анемия I-II степени определялось у 93,3%, это, как известно, усугубляет кислородное голодание у ребенка, аллергический диатез у 60,0%, БЭН у 73,3% детей с МВ, что отличается от показателей группы сравнения ($p < 0,01$). Остаточные явления рахита определялись у 53,3% ($p > 0,05$), что затрудняет вентиляцию легких.

Общее состояние больных на день поступления было в основном тяжелое у 53,3% и среднетяжелое у 26,7% детей. Основными жалобами родителей больных детей были кашель 89,2% – приступообразный наиболее часто возникавший в утренние часы, редкий кашель в течение дня, который продолжался $8,5 \pm 0,3$ суток ($p < 0,01$), жалобы на затруднение носового дыхания при МВ предъявляли 17,5% больных, жирный стул 80,8%, приступы удушья 15,0%, одышка 45,0% смешанного характера, снижение аппетита 55,8%, вялость 45,0%, бледность 93,3%, нарушение сна 42,5%, ринит 31,7%, деформация грудной клетки 0,8%. Перкуторные изменения в легких у 28,3% имели в виде укорочения легочного звука, у 38,33% наблюдался коробочный оттенок перкуторного звука. На фоне жесткого дыхания 63,3% при аускультации у больных с МВ выслушивались разнокалиберные влажные хрипы ($p < 0,01$). Сухие свистящие хрипы прослушивались у 25,0% больных, ($p < 0,01$). У 10,0% детей хрипы отсутствовали. Небольшое количество средне-

и крупнопузырчатых хрипов было выявлено у 5,8% детей, исчезающих после откашливания. Мелкопузырчатые хрипы, свидетельствующие о поражении дистальных отделах легких, определялись у 22,0% больных.

При исследовании проводимости хлоридов в потовой жидкости у детей с МВ результаты были положительными у 86,7% больных, самый низкий положительный результат был 85 ммоль/л и самый высокий результат составил 147,0 ммоль/л. Среднее содержание хлоридов пота при исследовании проводимости хлоридов у больных с МВ составило $115,2 \pm 1,3$ ммоль/л.

Скрининговое обследование 120/62 детей показало высокий уровень ИРТ более 100 нг/мл у 56,4% детей (в среднем $121,1 \pm 1,25$ нг/мл), более 150 нг/мл у 17,7% детей (в среднем $176,4 \pm 1,05$ нг/мл) и больше 250 нг/мл у 19,3% обследованных больных (в среднем $262,03 \pm 2,41$ нг/мл), которые и являются группой риска по МВ. У 6,45% детей концентрация ИРТ в крови была в пределах нормы (в среднем $56,94 \pm 1,21$ нг/мл). Первые клинические признаки заболевания у детей группы скрининга выявлены в самом начале заболевания. Результаты обследований детей, больных МВ в зависимости от неонатального скрининга (НС) показал, что число госпитализаций в группах не имела статистически значимых различий ($p > 0,05$), но суммарное число койко-дней больных без НС было больше, чем в группе с НС, что оказалось статистически значимым ($p < 0,01$). В I группе наблюдалось отставание в весе, незначительная стеаторея и высокий уровень панкреатической эластазы более 200 мкг/г кала была обнаружена у 41,9% детей, от 100 до 200 мкг/г у 32,3% детей и меньше 100 мкг/г у 25,8% детей. В II группе к моменту установления диагноза у всех детей наблюдалось изменение со стороны ЖКТ (стеаторея, полифекалия, плохая прибавка в весе), потому что, большинство из них не получали адекватной заместительной терапии (ферментотерапия). Уровень панкреатической эластазы более 200 мкг/г кала (норма) была обнаружена у 6,9% детей, от 100 до 200 мкг/г у 3,4% ребенка и меньше 100 мкг/г у 89,7% детей (рис. 2.).

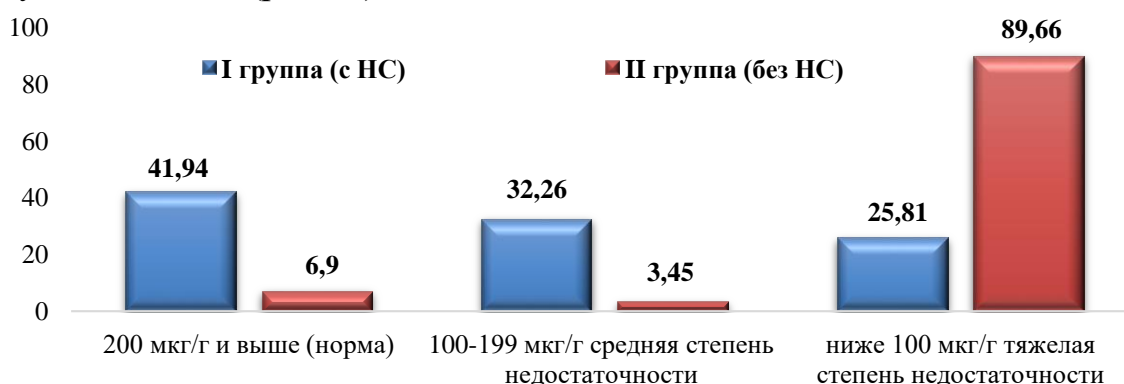


Рис. 2. Показатели уровней панкреатической эластазы у детей с МВ, (%)

По данным рентгенологических исследований грудной клетки у детей с МВ, наблюдалось эмфизематозное расширение легких с обеих сторон у 51,7%, выраженный сосудистый рисунок 37,5%, у 90,0% детей выявлялись

инфильтративные изменения в корнях легких с нарушением их рентгеноморфологической структуры.

При ультразвуковом исследовании брюшной полости диффузное изменение почек наблюдалось у 5,0%, дискинезия желчного пузыря у 2,5%, пневматоз кишечника у 9,2%, эхопризнаки кишечной непроходимости у 1,7%, гепатомегалия у 5,0%, диффузное изменение в печени у 15,0% детей. При проведении НСГ гипоксические изменения наблюдались у 7,5%, венрикуломегалия у 5,0%, внутренняя гидроцефалия у 0,8% ребенка. При проведении МСКТ признаки бронхолита наблюдалось у 3,3%, хронический энтероколит у 1,7%, признаки полисегментарной пневмонии у 5,8%, признаки кардита у 3,3% детей. При проведении ЭхоКГ выявилось дополнительная хорда у 7,5% и открытое овальное окно у 0,8% ребенка.

По результатам бактериологического исследования среди обследованных больных МВ по отношению к группе сравнения в диагностических титрах в бронхиальном секрете мазка из зева и мокроты было выявлено, *Staf. aureus* – в 26,0% случаев, *Pseudomonas aeruginosa* – 20,0%, *Klebsiella pneumoniae* – 11,7%, *Enterococcus* – 4,2%, *Staphylococcus epidermidis* – 13,3%, *Staphylococcus aureus* / *Pseudomonas aeruginosa* – 20,0%, *Escherichia coli* / *Staphylococcus aureus* – 2,5%, *Candida albicans* / *Pseudomonas aeruginosa* – 2,5%. На основании полученных результатов можно утверждать, что основными возбудителями МВ являются *Staf. aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* (рис. 3).

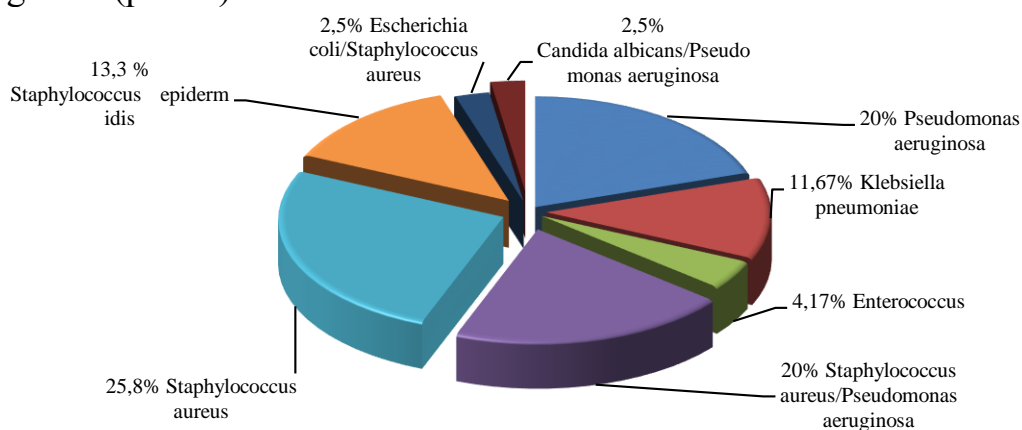


Рис. 3. Бактериологическое исследование у больных МВ, (%).

При изучении антибиотик чувствительности выделенных микроорганизмов у больных МВ было установлено, что *Staphylococcus aureus* в 100% случаев имели чувствительность к цефалоспорином III поколения, карбапенемам, в 80% к цефалоспорином VI поколения и макролидам, в 60% – к пенициллинам, цефалоспорином III поколения и аминогликозидам. *Staphylococcus aureus* абсолютно чувствителен к цефалоспорином III поколения, карбапенемам, в связи с этим они могут быть рекомендованы для эмпирической антибиотикотерапии у детей с МВ. При оценке штаммов *Pseudomonas aeruginosa* определен высокий уровень чувствительности к аминогликозидам в 80% случаев, в 60% – к карбапенему, и только в 20% – к

цефалоспорином III поколения. Результаты изучения чувствительности *Pseudomonas aeruginosa* позволили в качестве рекомендуемых средств для эмпирической АБТ МВ использовать группы аминогликозидов и карбопенем. Неблагоприятное течение болезни наблюдалось у детей с выделением *P. aeruginosa*. Результаты бактериологического исследования мокроты больных свидетельствовали о худшей ситуации, в которой чаще встречалась интермиттирующая колонизация *P. aeruginosa* ($p < 0,05$). Это характеризовало более тяжёлое течение бронхолёгочного процесса в условиях поздней диагностики МВ. Однако, по частоте встречаемости хронической колонизации *St. aureus* различий не установлено.

При анализе спирометрических данных у 42 больных детей с МВ независимо от возраста выявлены различные нарушения ФВД. У больных с МВ выявлены нарушения ФВД по рестриктивному типу – у 22,7% детей, по обструктивному типу – у 15,9% детей и комбинированный тип у 56,8% детей школьного возраста ($p < 0,01$). У детей с МВ, выявленный комбинированный тип нарушений ФВД характеризовался преобладанием рестрикции, подтверждением чему является снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и параллельное снижение ОФВ1, что свидетельствует о снижении растяжимости легких и развитии фиброза. У большинства детей определялось снижение и ЖЕЛ и индекс Тиффно, что говорит о нарушении бронхиальной проходимости. При МВ чаще встречается комбинированный тип нарушения вентиляции легких (рис. 4).

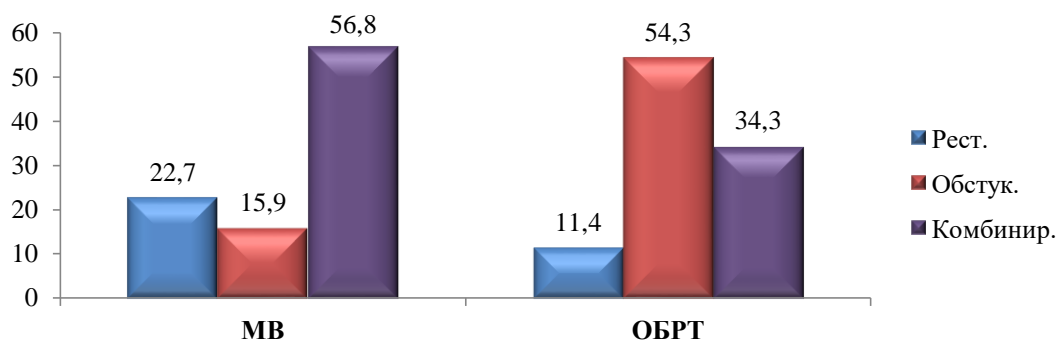


Рис. 4. Спирометрические показатели у обследованных больных, (%)

Результаты исследований ФВД у обследованных больных позволили установить достоверное снижение уровня ОФВ1 в 1,63 раз, по отношению к контрольной группе ($54,0 \pm 0,9\%$ при $88,6 \pm 1,7\%$ у детей контрольной группы, $p < 0,001$) и в 1,1 раз по отношению к группе сравнения (при $60,9 \pm 0,9\%$ у детей с ОБРТ, $p < 0,001$). В свою очередь у детей с ОБРТ отмечается достоверное снижение уровня ОФВ1 в 1,5 раз, по отношению к контрольной группе ($p < 0,001$). При изучении уровня ЖЕЛ было выявлено его достоверное снижение в 1,2 раза у детей с МВ по отношению к контрольной группе ($69,52 \pm 1,05\%$ при $83,05 \pm 2,0\%$ у детей контрольной группы, $p < 0,01$) и в 1,1 раз по отношению к группе сравнения (при $63,6 \pm 1,0\%$ у детей с ОБРТ, $p < 0,01$). В свою очередь у детей с ОБРТ отмечается достоверное снижение

ЖЕЛ в 1,3 раз, по отношению к контрольной группе ($p < 0,001$). Уровень индекса Тиффно, у детей с МВ оказался также сниженным в 1,5 раз по сравнению с показателями практически здоровых детей. Отмечалось достоверное снижение индекса Тиффно у детей с МВ ($55,0 \pm 1,0\%$ при $80,3 \pm 2,1\%$ у детей контрольной группы, $p < 0,001$) и недостоверное снижение в 1,1 раз по отношению к группе сравнения ($59,7 \pm 1,1\%$, $p > 0,05$). У больных ОБРТ также отмечалось достоверное снижение в 1,4 раз индекса Тиффно по сравнению с практически здоровыми детьми, $p < 0,01$. Кроме этого отмечалось достоверное снижение в 1,7 раза уровня МОС50, по сравнению с детьми контрольной группы и составило $53,0 \pm 1,0\%$ при $92,9 \pm 1,6\%$ у практически здоровых детей, $p < 0,001$. Разница МОС50 между II и III группами была не достоверной ($p > 0,05$). В свою очередь уровень МОС50 у детей с ОБРТ был в 1,7 раз ниже ($55,1 \pm 0,9\%$) чем у детей контрольной группы и эти показатели были достоверными ($p < 0,001$).

Результаты исследований иммунного статуса у больных МВ в фазе обострения заболевания показали следующие отклонения: достоверное снижение $CD3^+$ -лимфоцитов в 1,9 раз, по отношению к контрольной группе ($33,1 \pm 1,1\%$ при $65,2 \pm 6,4\%$ у детей контрольной группы, $p < 0,001$) и в 1,4 раз по отношению к группе сравнения (при $45,1 \pm 2,2\%$ у детей с ОБРТ, $p < 0,001$). В свою очередь у детей с ОБРТ отмечается достоверное снижение $CD3^+$ -лимфоцитов в 1,4 раз, по отношению к контрольной группе ($p < 0,001$). При изучении количества $CD4^+$ -лимфоцитов было выявлено их достоверное снижение в 1,5 раза у детей с МВ по отношению к контрольной группе ($25,8 \pm 0,5\%$, при $39,1 \pm 2,1\%$ у детей контрольной группы, $p < 0,001$) и в 1,0 раз по отношению к группе сравнения (при $30,3 \pm 2,9\%$ у детей с ОБРТ, $p < 0,01$).

В свою очередь у детей с ОБРТ отмечается достоверное снижение $CD4^+$ -лимфоцитов в 1,3 раз, по отношению к контрольной группе ($p < 0,01$). Количество $CD8^+$ -лимфоцитов, у детей с МВ оказалось увеличенным в 1,3 раза по сравнению с показателями практически здоровых детей. Отмечалось достоверное повышение $CD8^+$ -лимфоцитов у детей с МВ ($23,9 \pm 0,9\%$ при $19,5 \pm 1,9\%$ у детей контрольной группы, $p < 0,05$), и достоверное повышение в 1,5 раз по отношению к группе сравнения ($15,91 \pm 1,44\%$, $p < 0,01$). У больных ОБРТ также отмечалось достоверное снижение в 1,3 раза $CD8^+$ -лимфоцитов по сравнению с практически здоровыми детьми, $p < 0,01$. Вместе с этим отмечалось достоверное повышение в 1,7 раза относительного числа $CD16^+$ -лимфоцитов, по сравнению с детьми контрольной группы и составило $25,8 \pm 0,9\%$ при $15,4 \pm 1,9\%$ у практически здоровых детей; $p < 0,01$. Число $CD16^+$ -лимфоцитов у детей с МВ по отношению к группе сравнения было 1,4 раза выше, этот показатель у детей с ОБРТ составил $18,06 \pm 1,36\%$ ($p < 0,05$). В свою очередь содержание $CD16^+$ -лимфоцитов у детей с ОБРТ было в 1,2 раза выше, чем у детей контрольной группы, но эти показатели были не достоверны ($p > 0,05$).

Также нами определилось достоверное снижение ФАН у детей с МВ. У детей с МВ оно составило $33,8 \pm 1,02\%$, что было в 1,7 раз меньше по отношению к контрольной группе ($58,5 \pm 2,3\%$, $p < 0,001$). Содержание ФАН у

детей с ОБРТ было в 1,4 раз меньше по сравнению с контрольной группой и составило $41,8 \pm 1,3\%$ ($p < 0,001$). Разница между II и III группами была равна 1,2 ($p < 0,01$). В группе детей с МВ отмечалась тенденция к повышению CD20⁺-лимфоцитов в 1,5 раза ($26,9 \pm 0,5\%$ при $18,2 \pm 1,7\%$ у детей контрольной группы, $p < 0,01$). У детей из группы сравнения также отмечалось достоверное повышение CD20⁺-лимфоцитов, в 1,6 раз ($p < 0,01$), однако между II и III группами достоверных различий обнаружено не было ($p > 0,05$).

Проведенные нами исследования и анализ уровня цитокинов у больных МВ позволили получить следующие результаты. Было выявлено, что у детей с МВ в фазе обострения заболевания уровень IL-1 β повысился в 3,4 раза по сравнению с данными практически здоровых детей и составил в среднем $101,0 \pm 4,8$ пг/мл ($p < 0,001$), по отношению к группе сравнения повысился в 1,3 раза ($p < 0,01$). В свою очередь у детей с ОБРТ содержание IL-1 β достоверно повысилось в 2,5 раза по сравнению с данными практически здоровых детей ($p < 0,001$). Уровень IL-8 достоверно повысился в 2,8 раза по сравнению с данными детей контрольной группы, что составило в среднем $59,3 \pm 2,4$ пг/мл ($p < 0,001$), но по отношению к группе сравнения этот показатель был достоверно ниже в 1,3 раза ($p < 0,01$). В группе детей, получавших базисную терапию, иммунологические показатели не восстановились, в течение года в некоторых случаях даже снижались от исходного значения.

По результатам исследования уровня витамина D менее 30 нг/мл был выявлен у 90%. Средний уровень витамина D у детей с МВ составил 16,8 нг/мл. При анализе полученных данных нормальный уровень витамина D выявлен у 10,0% детей с МВ и у 55,0% детей контрольной группы. Недостаточный уровень витамина D в сыворотке крови (25(OH) D менее 30 нг/мл) обнаружен у 20,0% больных и лишь у 30,0% здоровых детей ($p < 0,01$).

Результаты анализа полиморфизмов мутаций гена CFTR у детей с МВ показало, что наиболее частой и достоверной была мутация CFTR-F508del у 31,0% детей в гомозиготном состоянии, также у 13,3% – 2143delT, у 8,9% – R709X, у 4,4% – Y569D и у 11,1% – N1303K детей в гомозиготном состоянии. В гетерозиготном состоянии F508del/G85E – у 4,4%, 451del8 / F508del – 6,7%, 2143delT / Y569D – 8,9%, 546insCTA / F508del – 4,4% и у троих детей было выявлено носительство по мутации – 451 del8/n, F508del/n, 2143delT/n. Все дети с идентифицированными мутациями CFTR-F508del и CFTR-2143delT клинически характеризовались тяжелым течением МВ. При этом в наших исследованиях выявлены пять ранее неописанные мутации CFTR-451 del8, R709X, Y569D, 546insCTA, G85E. Три новых варианта мутаций выявлены у больных в гетерозиготном состоянии, в сочетании с одной из частых мутаций гена и два новых варианта встречались в гомозиготном состоянии. При анализе данных генетических вариантов гена CFTR у больных с МВ были определены «тяжелые» и «мягкие» мутации. У 120/45 больных с двумя идентифицированными CFTR аллелями определены 8 разные мутации: 5 из них относятся к «тяжелым»; 3 – к «мягким» в соответствии с тяжестью поражения поджелудочной железы. Группу

больных МВ с «тяжелыми» генотипами составили 31 детей с двумя «тяжелыми» мутациями – мутациями I, II и/или III классов; в группе с «мягкими» генотипами – 14 больных, имеющих, по крайней мере, одну «мягкую» мутацию – мутации IV, V или VI классов (рис. 5.).

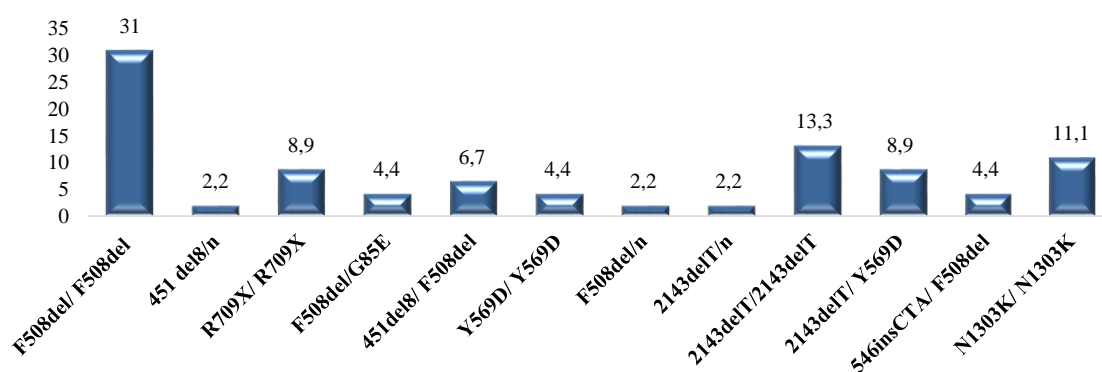


Рис. 5. Данные спектра мутаций CFTR у детей и подростков в Узбекистане, (%)

Многие авторы отмечают, что мутации 1–3-го классов серьезнее нарушают функцию CFTR, чем мутации 4–6-го классов, и ассоциированы с классическим МВ. Но следует отметить, что одна и та же мутация может провоцировать разные нарушения функции CFTR. В соответствии со степенью нарушения экзокринной функции поджелудочной железы у больных МВ мутации разделили на «тяжелые» и «мягкие». К первым относятся мутации 1–3-го классов, ко вторым – 4–6-го. Гены мутации CFTR-2143delT и R709X которые относятся к I-му классу составило R709X гена в гомозиготном состоянии 8,9%, 2143delT – 13,3% и в гетерозиготном состоянии 2143delT гена составило 11,1%. Этот класс мутации приводит к нарушению синтеза протеина, результатом которых является нарушение транскрипции мРНК. К этому классу относятся мутации с наиболее серьезными фенотипическими проявлениями, поскольку синтез белка полностью нарушен. К второму классу относятся мутации генов F508del и N1303K. Ген F508del в общем и в, гомо- и в гетерозиготном состоянии встречался у 42,0% детей, что показывает высокий уровень встречаемости данного гена и в нашем регионе. Мутации II класса приводят к неправильному сворачиванию молекулы белка и нарушению ее транспорта к апикальной мембране клетки. III класс мутаций, ген Y569D встречался в 13,3% случаях, IV и V классы мутаций, гены G85E и 546 ins CTA встречались лишь в 4,4% случаях, только в гетерозиготном состоянии в сочетании с геном F508del II класса. VI класс мутаций 451 del8 был обнаружен только в гетерозиготном состоянии в 8,9% случаях.

Обобщая результаты исследований, представленных в настоящей главе, можно заключить, что благодаря скринингу на МВ, возможно более раннее выявление больных с данной нозологией, своевременное назначение терапии, а, следовательно, улучшение жизненного прогноза. МВ 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. В бронхиальном секрете при бактериологическом исследовании мазка из зева и мокроты у детей с МВ было установлено, что самый наибольший процент приходится на долю *Staf.aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*. При спирометрических исследованиях у детей с МВ наблюдается снижение как объёмных (обструкция), так и скоростных (рестрикция) показателей. Иммунная система больного МВ практически с момента рождения функционирует в условиях избыточной антигенной нагрузки, что можно рассматривать как перманентный стресс, требующий постоянной мобилизации адаптационных систем организма. Носители мутации первых и вторых классов в гомо- или гетерозиготном состоянии встречаются чаще других классов и характеризуются тяжелым течением заболевания.

В четвертой главе диссертации **«Оценка эффективности комплексного лечения детей, больных муковисцидозом»** обоснованы дифференцированные подходы к лечению больных муковисцидозом. Для определения эффективности дифференцированных схем лечения в комплексе базисной терапии больных с МВ проводилась оценка клинических симптомов в динамике заболевания.

У больных с МВ во II и в III группе при проведении дифференцированного лечения, в более короткие сроки купировались симптомы интоксикации, достоверно уменьшались длительность сухого и влажного кашля по сравнению с детьми I группы, находившимися на базисной терапии ($p<0,05$ и $p<0,01$). Отмечалось сокращение продолжительности одышки ($p<0,01$), пероральных хрипов ($p<0,05$). Под влиянием комплексной терапии уменьшилась вялость ($p<0,01$) и бледность ($p<0,01$). При перкуссии коробочный оттенок перкуторного звука у больных II–III группы на фоне комплексной терапии определялся меньшее число дней ($p<0,01$), чем в группе, которые получали только базисную терапию. Аускультативно на фоне жесткого дыхания у больных II–III группы, влажные и сухие хрипы выслушивались меньшее количество дней по сравнению с группой детьми которые были на базисной терапии ($p<0,05$; $p<0,01$). Сроки пребывания в стационаре больных сократились до $10,2\pm 0,1$ койко-дней, а в I группе – $11,5\pm 0,2$ дней ($p<0,01$). Рентгенологические исследования больных с МВ I группы показали, что после базисной терапии улучшение рентгенологических изменений в легких отмечалось у 60,0% по сравнению с II и III группы детей.

Со стороны иммунной системы у детей II и III групп после проведенного дифференцированного лечения выявили ряд показателей, характеризующих более существенную стабилизацию параметров иммунитета. Изучение иммунного статуса во II и III группах показало достоверное повышение содержания CD3⁺-лимфоцитов до $46,4\pm 1,8\%$ и $49,9\pm 0,9\%$ соответственно по отношению к исходным данным ($p<0,001$), чем показатели I группы после лечения $38,6\pm 1,5\%$ ($p<0,05$). Уровень CD4⁺-лимфоцитов также повысился

после лечения в обеих группах до $32,9 \pm 1,4\%$ и $33,7 \pm 0,8\%$ соответственно, по отношению к исходным данным, ($p < 0,001$), а также показателей I группы больных ($28,6 \pm 1,0\%$, $p > 0,05$). Содержание CD8⁺-лимфоцитов, также имело положительную динамику под влиянием дифференцированной терапии ($20,6 \pm 1,3\%$ и $17,5 \pm 0,5\%$), в то время как в I группе достоверных изменений в показателях не наблюдалось ($24,9 \pm 0,8\%$, $p > 0,05$). Проведенное дифференцированное лечение оказало положительное влияние и на содержание в крови CD16⁺-лимфоцитов. Причем, разница в показателях CD16⁺ до и после лечения была достоверной в I, II и III группах больных ($21,1 \pm 0,8\%$, $19,5 \pm 1,2\%$ и $16,9 \pm 1,1\%$, $p < 0,01$). У больных II и III групп содержание CD20⁺-лимфоцитов достоверно снизилось до $22,3 \pm 1,2\%$ и $20,2 \pm 1,1\%$ ($p < 0,01$), соответственно, по отношению к показателям I группы ($24,8 \pm 1,0\%$, $p > 0,05$). ФАН увеличивался в обеих группах по сравнению с показателями до лечения ($40,8 \pm 1,9\%$ и $49,8 \pm 1,9\%$) ($p < 0,001$), в то время как в I группе эти показатели не имели существенной достоверной разницы ($38,6 \pm 1,4\%$, $p < 0,05$).

После проведенного дифференцированного лечения у детей II и III групп в фазе ремиссии со стороны цитокинового статуса выявили ряд показателей, свидетельствующих о более существенной стабилизации этих параметров. Уровень IL-1 β у детей II и III групп после лечения достоверно снизился, составляя в среднем $82,9 \pm 3,4$ пг/мл и $66,2 \pm 2,8$ пг/мл соответственно, по сравнению с показателями до лечения ($p < 0,001$), в то время как в I группе эти показатели не имели достоверной разницы ($p > 0,05$). Концентрация IL-8 у детей II и III групп достоверно снизилась до $50,4 \pm 1,2$ пг/мл и $38,9 \pm 1,9$ пг/мл соответственно, по сравнению с показателями до лечения ($p < 0,001$), в то время как в I группе эти показатели не имели достоверной разницы ($p > 0,05$). Показатели IL-8 достоверно отличались в обеих группах по отношению к показателям I группы ($54,9 \pm 2,7$ пг/мл, $p > 0,05$).

Изучение содержания витамина D в сыворотке крови после проведенного дифференцированного лечения в III группе показало достоверное повышение содержания витамина D до $29,6 \pm 0,8$ нг/мл по отношению к исходным данным ($p < 0,001$), чем показатели I и II группы после лечения ($17,7 \pm 0,9$ нг/мл и $18,5 \pm 0,7$ нг/мл ($p < 0,05$) (рис. 6).

Изучение функции внешнего дыхания (ФВД) в I группе больных после лечения достоверных изменений не выявило ($p > 0,05$).

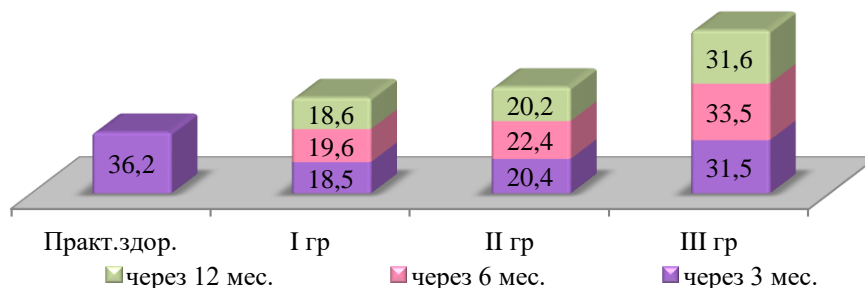


Рис. 6. Динамика показателей витамина D в сыворотке крови у детей в исследуемых группах, (M \pm m)

Изучение ФВД после дифференцированного лечения во II и III группах больных показало достоверное повышение объём форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) до $71,0 \pm 1,2\%$ и $82,0 \pm 0,7\%$ соответственно по отношению к исходным данным ($p < 0,001$), чем показатели I группы после лечения $59,7 \pm 2,4\%$ ($p < 0,05$).

Уровень жизненной ёмкости легких (ЖЕЛ) также повысился после лечения в обеих группах до $80,9 \pm 1,2\%$ и $85,3 \pm 0,6\%$ соответственно, по отношению к исходным данным, ($p < 0,001$), а также показателей I группы больных ($71,5 \pm 2,3\%$, $p < 0,05$). Индекс Тиффно, показал достоверную положительную динамику только в III группе ($85,6 \pm 0,6\%$, $p < 0,01$), в то время как в I и II группе достоверных изменений в показателях не наблюдалось ($56,6 \pm 2,4\%$ и $60,7 \pm 1,3\%$, $p > 0,05$).

Проведенное дифференцированное лечение оказало положительное влияние и на уровень максимальной объёмной скорости воздуха в среднекалиберных бронхах (МОС50). Причем, разница в показателях МОС50 до и после лечения была достоверной лишь в III группе больных ($79,1 \pm 0,6\%$, $p < 0,01$), тогда как в I и II группе достоверных изменений обнаружено не было ($55,2 \pm 2,5\%$ и $58,5 \pm 1,2\%$, $p > 0,05$) (рис. 7.).

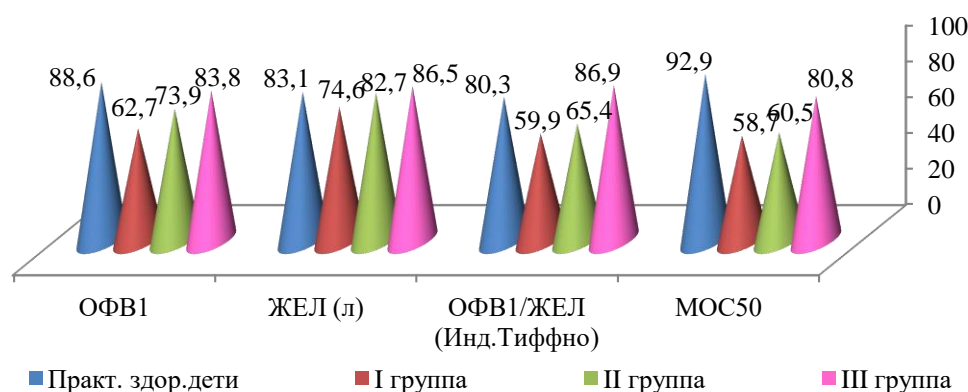


Рис. 7. Показатели параметров ФВД в процессе катamnестических наблюдений у детей с МВ, через 12 мес., (%)

При использовании предложенных дифференцированных схем терапии у детей II и III групп в катamnезе через 6 и 12 месяцев отмечалась достоверная положительная динамика показателей $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD20^+$ -лимфоцитов и ФАН по сравнению с детьми I группы (p от $< 0,01$ до $< 0,001$). ФАН достоверно повысился в 1,6 раз ($p < 0,01$) соответственно.

При изучении содержания цитокинов в катamnезе в группе детей с МВ, получивших только базисную терапию через 6 и 12 месяцев после выписки из стационара, не выявилось достоверных изменений по сравнению с показателями, полученных ранее ($p < 0,05$). У детей II и III групп в катamnезе отмечались достоверные изменения через 6 и 12 месяцев. Так во II группе уровень $IL-1\beta$ и $IL-8$ достоверно снизился в 2,6 и 1,9 раз ($p < 0,01$). У детей III группы уровень $IL-1\beta$ и $IL-8$ достоверно снизился в 2,3 и 2,7 раз ($p < 0,001$) соответственно.

При оценке содержания холекальциферола в плазме крови после проведения дифференцированного лечения у детей I и II групп выраженных достоверных изменений в катamnезе не было выявлено. В 3 группе детей с МВ через 6 и 12 месяцев отмечалась достоверная положительная динамика содержания витамина D ($p < 0,001$), при этом уровень витамина D увеличился в 2,2 раза и приблизился к показателям практически здоровых детей.

При оценке показателей ФВД в период катamnестических наблюдений у детей с МВ, получавших дифференцированное лечение, через 12 месяцев во II и III группах отмечалась достоверное изменение показателей ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1, индекса Тиффно и МОС% по сравнению с детьми I группы (p от $< 0,01$ до $< 0,001$).

Катamnестическое наблюдение 98 больных с МВ через 3 и 6 мес. показало эффективность дифференцированного лечения (рис. 8.), при этом отмечалось снижение частоты обострений, по сравнению с группой, получившей традиционное лечение. У детей I группы, через 3 мес. обострение наблюдалось у 84,8% детей, через 6 мес. – 72,7%, через 12 мес. – 81,8%.

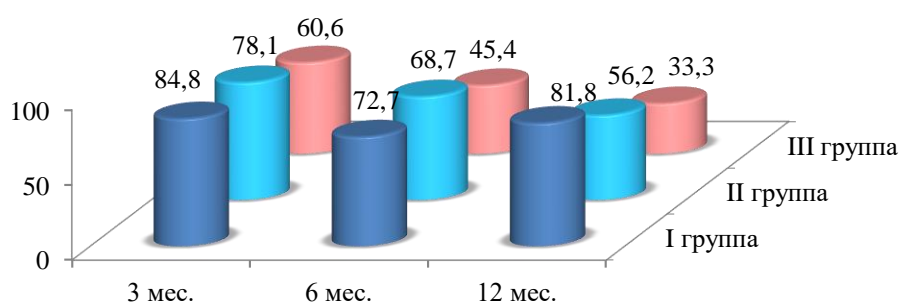


Рис. 8. Частота рецидивов у детей с МВ в период катamnестического наблюдения, (%)

Во II группе, через 3 мес. обострение наблюдалось у 75% детей, через 6 мес. – 56,2%, через 12 мес. 56,2% детей. В III группе, через 3 мес. обострение наблюдалось у 63,6% детей, через 6 мес. – 51,5%, через 12 мес. – 45,4% детей. Во II-III группе детей, получавших бактериальный лизат и холекальциферол частота рецидивов, была в 1,4 и 1,8 раз реже, чем у детей, получавших базисное лечение.

Подводя итог, по результатам исследования можно заключить, что применение дифференцированных схем лечения у детей с муковисцидозом, путём использования бактериального лизата и холекальциферола позволит снизить частоту обострений и удлинение периодов ремиссии заболевания. Учитывая указанные выше результаты дифференцированного лечения, мы разработали схему диагностики и лечения детей с муковисцидозом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных исследований диссертационной работы на тему: «Муковисцидоз у детей: клиничко – лабораторная характеристика и тактика лечения» представлены следующие выводы:

1. Частота встречаемости муковисцидоза составляет 1,9% (229) от общего числа детей с бронхолегочной патологией (11956). У 82,5% детей выявлено смешанная форма и у 17,5% легочная форма заболевания. Факторами усугубляющие клиническую картину муковисцидоза у детей являются: осложненное течение беременности у 73,3%, анемия I-II степени у 93,3%, аллергический диатез у 60%, БЭН у 73,3%, остаточные явления рахита определялись у 53,3%, что затрудняет вентиляцию легких. Основными клиническим проявлениями являются нарушение питания, функции дыхательных систем, а также изменениями в костно-мышечной системе и функциональных показателей внешнего дыхания по комбинированному типу (56,82%).

2. По результатам исследования у детей с муковисцидозом установлены восемь мутаций гена CFTR – F508del (31,0%), 2143delT (13,3%), N1303K (11,1%), 451 del8 (2,2%), R709X (8,9%), Y569D (4,4%), 546 insCTA (4,4%), G85E (4,4%). У детей с МВ определение хлоридов пота показало положительные результаты у 86,7% больных, иммунореактивного трипсина показало высокий уровень более чем 100 ± 15 нг/мл у 61,2%, более 150 ± 17 нг/мл у 19,3% и больше 250 ± 18 нг/мл у 19,3% больных, что и являлся группой риска по муковисцидозу, способствующий наиболее ранней диагностики заболевания.

3. При муковисцидозе у детей в этиологической структуре диагностические значимыми в 25,8% случаев являются штаммы *Staf. aureus*, в 11,4% *Klebsiella pneumonia*, 13,3% *Staphylococcus epidermidis*, 20,4% *Staphylococcus aureus/Pseudomonas aeruginosa*, 2,5% *Escherichia coli/Staphylococcus aureus*, что необходимо учитывать при назначении лечения.

4. У детей с муковисцидозом уровень витамина D (25(OH)D) в сыворотке крови определяется норма – 10%, недостаточность – 20,0%, дефицит – 32,5% и выраженный дефицит – 37,5%. При МВ у детей выявляется дисбаланс клеточного звена иммунитета за счет снижения CD3⁺, CD4⁺-лимфоцитов, ФАН на фоне активации CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺-лимфоцитов, 1,4–1,7 раза, гиперпродукция цитокинов IL-1 β в 3,4 раза, IL-8 в 2,9 раза, которые в 1,3 раза были значительнее по отношению к группе сравнения.

5. Предложенные дифференцированные методы лечения больных муковисцидозом с включением холекальциферола и иммунокорректирующих препаратов, оказывают положительное влияние на клиническое течение заболевания, способствуют улучшению функциональных, биохимических и иммунологических показателей, позволяющие предотвратить прогрессирование заболевания и повысить эффективность терапии.

6. Катамнестическими наблюдениями подтверждена эффективность разработанного комплексного метода лечения муковисцидоза у детей, выражающаяся снижением частоты рецидивов респираторных заболеваний 1,4–2,4 раза, приводящая к длительной ремиссии и улучшению исходов.

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

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

UZAKOVA SHOKHSANAM BAKHROMOVNA

**CYSTIC FIBROSIS IN CHILDREN: CLINICAL AND LABORATORY
CHARACTERISTICS AND TACTICS OF TREATMENT**

14.00.09 – Pediatrics

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

TASHKENT – 2022

The theme of the doctor of philosophy (PhD) dissertation was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under No.B2019.2. PhD /Tib896.

Doctor of philosophy (PhD) dissertation was carried out at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics.

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

Scientific supervisor:	Shamsiev Furkat Mukhitdinovich, Doctor of medical sciences, professor
Official opponents:	Shomansurova Elmira Amanullaevna Doctor of medical sciences, professor Kamalov Zainitdin Sayfutdinovich Doctor of medical sciences, professor
Leading organization:	Tashkent Medical Academy

The defence of the dissertation will be held on «_____» _____ 2022, at _____ at the meeting of the Scientific Council No.DSc.04/30.12. 2019.Tib.29.01 at Tashkent Pediatric Medical Institute (Address: 223 Bogishamol str., Yunusabad district, 100140 Tashkent city. Tel./Fax: (+998) 71-262-33-14; e-mail: info@tashpmi.uz).

The doctor of philosophy (PhD) dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent Pediatric Medical Institute (registered under No.____) Address: 223 Bogishamol str., Yunusabad district, 100140 Tashkent city. Phone/fax: (+998) 71-262-33-14.

Abstract of dissertation sent out on «_____» _____ 2022 year
(mailing report _____ on «_____» _____ 2022 year)

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

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

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

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the research is to study the frequency of occurrence, identify the clinical and laboratory features of cystic fibrosis in children and develop treatment tactics for the prevention of an unfavorable course of the disease.

The object of the research were 120 children aged 0 to 14 years with a mixed form of cystic fibrosis, who were under observation at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan.

The scientific novelty of the research is as follows:

The frequency of occurrence of cystic fibrosis in children (1.9%) with bronchial and lung pathology has been determined; the most significant factors have been identified on the basis of clinical and instrumental data: complicated pregnancy (73.3%), grade I-II anemia (93.3%), allergic diathesis (60%), protein energy insufficiency (73.3%), residual rickets (53.3%), presence of “severe” CFTR-F508del (31%), 2143delT (13.3%) mutations, disorder of external respiratory function (33.1%, $p < 0.001$);

Based on the results of the study of the CFTR gene, eight mutations have been identified: F508del (31,0%), 2143delT (13,3%), N1303K (11,1%), 451 del8 (2.2%), R709X (8.9%), Y569D (4.4%), 546insCTA (4.4%), G85E (4.4%), which allow increasing the information content of the diagnosis of cystic fibrosis in the Republic;

The leading pathogens of the microbiome composition of the respiratory tract of patients with cystic fibrosis have been identified: strains of *Staphylococcus aureus* (26.0%), *Pseudomonas aeruginosa* (20.0%) and their combination in 20.0% of children with high resistance to carbapenems and cephalosporins of the third generation (100%);

The characteristic changes in the concentration of 25(OH)D have been determined: a severe deficit has been observed in 37.5% children (25(OH)D < 10.0 ng/ml, $p < 0.001$), a deficit in 32.5% children (25(OH)D < 20.0 ng/ml, $p < 0.001$) and a deficiency in 20.0% children (25(OH)D < 30.0 ng/ml, $p < 0.01$); the significance of the cytokine profile has been shown, manifested by hyperproduction of interleukins (IL-1 β , IL-8) 3.4 and 2.8 times in children with cystic fibrosis;

A differentiated treatment regimen for cystic fibrosis in children has been developed and implemented by using bacterial lysate and cholecalciferol, which contribute to lengthening the periods of remission of the disease.

Implementation of research results. On the basis of the scientific research results on predicting, diagnosing and improving the treatment of cystic fibrosis in children:

the methodological recommendation entitled “Clinical and diagnostic features of cystic fibrosis in children” was approved (Certificate No.8n-r/144 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan as of 23 February 2021). This methodological recommendation has contributed to the timely detection of cystic fibrosis, improvement of the clinical course of the disease, as well as biochemical and immunological parameters, allowing to achieve long-term remission with a

decrease in the frequency of exacerbations of the disease.

The obtained scientific results of the dissertation work on diagnosing and improving the treatment of cystic fibrosis in children have been introduced into the practical healthcare activities, in particular, into the clinical practice of regional children's multidisciplinary medical centers in Jizzakh, Andijan, Bukhara, Khorezm and Tashkent regions (Certificate No.8n-d/140 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan as of 20 April 2021). The implementation of the research results has made it possible to halve the frequency of exacerbations of the disease and improve the quality of life of children, which led to an increase in economic efficiency.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation was presented on 120 pages consisting of an introduction, 4 chapters including a review of the literature and chapters of own research, conclusions, practical recommendations and a list of used literature.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; Part I)

1. Шамсиев Ф.М., Мусажанова Р.А., Мирсалихова Н.Х., Узакова Ш.Б. Современные аспекты диагностики Муковисцидоза у детей // Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент, 2018, № 6. – С. 24–28 (14.00.00; № 3).

2. Шамсиев Ф.М., Мирсалихова Н.Х., Узакова Ш.Б., Абдуллаева М.К., Зуфарова Н.И. Клинико-диагностические особенности детей, больных муковисцидозом // Журнал инфекция, иммунитет и фармакология. Ташкент, 2019, № 3. – С. 108–117 (14.00.00; № 15).

3. Шамсиев Ф.М., Мирсалихова Н.Х., Узакова Ш.Б., Зуфарова Н.И. Эффективность ранней диагностики муковисцидоза у детей // Журнал Педиатрия. Ташкент, 2019, № 4. – С. 70–74 (14.00.00; № 16).

4. Шамсиев Ф.М., Мирсалихова Н.Х., Узакова Ш.Б., Абдуллаева М.К., Зуфарова Н.И. Диагностические аспекты муковисцидоза у детей // Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент, 2020, № 3. – С. 147–150 (14.00.00; № 3).

5. Шамсиев Ф.М., Узакова Ш.Б., Файзуллаева Н.Я., Зуфарова Н.И. Иммунологические и генетические особенности муковисцидоза у детей // Журнал Педиатрия. Ташкент, 2020, № 4. – С. 102–105 (14.00.00; № 16).

6. Шамсиев Ф.М., Узакова Ш.Б., Абдуллаева М.К., Зуфарова Н.И. Комплексная оценка клинико-лабораторных исследований у детей с муковисцидозом // Тиббиётда янги кун. Бухоро, 2020, № 4 (34). – С. 507-511 (14.00.00; № 22).

7. Shamsiev F.M., Uzakova Sh.B., Mirsalikhova N.Kh., Azizova N.D., Musajanova R. A., Karimova N. I. Complex Approach to The Diagnosis of Cystic Fibrosis in Children // European Journal of Molecular & Clinical Medicine, ISSN 2515-8260. Vol. 07, Issue 03, 2020. – P. 3003–3007. Scopus.

8. Шамсиев Ф.М., Мусажанова Р.А., Узакова Ш.Б., Зуфарова Н.И., Атажанов Х.П. Оптимизация диагностики муковисцидоза у детей // Биология ва тиббиёт муаммолари. Самарканд, 2021, № 1.1 (126). – С. 322–324 (14.00.00; № 19).

9. Шамсиев Ф.М., Мусажанова Р.А., Узакова Ш.Б., Атажанов Х.П., Ибрагимова Ж.Ф. Особенности иммунного статуса и цитокинового профиля у детей с муковисцидозом // Тиббиётда янги кун. Бухоро, 2021, № 6 (38/1). – С. 359-362 (14.00.00; № 22).

II бўлим (II часть; Part II)

10. Шамсиев Ф.М., Узакова Ш.Б., Зуфарова Н.И. Клинико-иммунологические и биохимические особенности у детей с муковисцидозом // Эне жана баланын ден соолугу. Бишкек, 2020, Том 12, № 3-4. – С. 57–60.

11. Шамсиев Ф.М., Мусажанова Р.А., Узакова Ш.Б. Особенности иммунологической реактивности больных муковисцидозом // XXVII Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Санкт-Петербург, 2017. – С. 87.

12. Шамсиев Ф.М., Мусажанова Р.А., Узакова Ш.Б., Абдуллаева М.К. Иммунологические аспекты у больных муковисцидозом // Материалы Республиканской научно-практической конференции с участием международных ученых «Актуальные проблемы медицины, а также принципы и перспективы полноценного питания детей». Ургенч, 2018. – С. 222.

13. Шамсиев Ф.М., Узакова Ш.Б. Анализ мутаций гена CFTR у детей с муковисцидозом в Узбекистане // XIV Национальный конгресс «Актуальные проблемы муковисцидоза». Красноярск, 2019. – С. 43.

14. Узакова Ш.Б., Зуфарова Н.И. Диагностические подходы муковисцидоза у детей в Узбекистане // XIV Национальный конгресс «Актуальные проблемы муковисцидоза». Красноярск, 2019. – С. 59.

15. Шамсиев Ф.М., Узакова Ш.Б., Зуфарова Н.И. Частые мутации гена CFTR и иммунологическая реактивность детей с муковисцидозом в Узбекистане//Материалы VIII съезда педиатров Узбекистана «Оказание медицинской помощи детям на этапах реформирования системы здравоохранения Республики Узбекистан». Ташкент. - 2019. С.-108-109.

16. Шамсиев Ф.М., Узакова Ш.Б., Зуфарова Н.И. Оценка иммунного статуса детей с муковисцидозом и частые мутации гена CFTR в Узбекистане // Материалы научно-практической конференции «Применение высоких инновационных технологий в профилактической медицине». Андижан, 2020. – С. 579.

17. Zufarova N.I., Shamsiev F.M., Uzakova Sh.B. Dynamics of clinical and immunological features and the role of vitamin d in children with mucoviscidosis // International Conference. San Francisco, California, USA. –2020.

18. Шамсиев Ф.М., Узакова Ш.Б., Мусажанова Р.А., Абдуллаева М.К., Атажанов Х.П. Иммунологические маркеры при муковисцидозе // Материалы всероссийской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Фундаментальные исследования в педиатрии». Санкт-Петербург, 2021. – С. 154-155.

19. Шамсиев Ф.М., Узакова Ш.Б., Мусажанова Р.А., Атажанов Х.П. Изменение функции внешнего дыхания у детей с муковисцидозом // Сборник тезисов XIII Всероссийского форума «Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения». Санкт-Петербург, 2021. – С. 269.

20. Шамсиев Ф.М., Узакова Ш.Б., Мусажанова Р.А., Атажанов Х.П. Особенности показателей спирометрии у детей с муковисцидозом // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Оказание медицинской помощи детям в первичном звене здравоохранения и вопросы здорового питания детей в Республике Узбекистан». Ташкент, 2021. – С. 53-54.

21. Шамсиев Ф.М., Узакова Ш.Б., Атажанов Х.П. Характеристика генетических мутаций муковисцидоза у детей // Материалы научно-практической конференции «Инновационные подходы к диагностике, лечению и профилактике туберкулеза и неспецифической респираторной патологии у взрослых и детей». Ташкент 25 март 2021 – С. 152-153.

22. Шамсиев Ф.М., Мусажанова Р.А., Азизова Н.Д., Каримова Н.И. Клинико-диагностические особенности муковисцидоза у детей: Методические рекомендации. – Ташкент, 2021. – 22 с.

23. Шамсиев Ф.М., Узакова Ш.Б., Мусажанова Р.А., Азизова Н.Д., Атажанов Х.П. Способы дифференцированной терапии муковисцидоза у детей: Методические рекомендации. Ташкент, 2021. – 22 с.

24. Шамсиев Ф.М., Камилова А.Т., Иноятова Ф.И., Арипов А.Н., Мирсалихова Н.Х., Абдуллаева Д.А., Узакова Ш.Б., Геллер С.И. Диагностика и тактика ведения детей с муковисцидозом // Национальный клинический протокол. Ташкент, 2021. – 59 с.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали тахририятида тахрирдан ўтказилди.



Разрешено к печати: _____ 2022 года

Объем – 3,0 уч. изд. л. Тираж – 70. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»

Заказ № 1442 - 2022. Отпечатано РИО ТМА

100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru

