

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

---

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ**

**ЮСУПОВА УМИДАЖОН УЛУҒБЕКОВНА**

**НОҚУЛАЙ ЭКОЛОГИК МУҲИТ ТАЪСИРИДА КИЧИК ЁШЛИ  
БОЛАЛАР ЎТКИР ЗОТИЛЖАМ КАСАЛЛИГИДА ГЕМОСТАЗ  
ТИЗИМИ ЎЗГАРИШЛАРИ**

**14.00.09 – Педиатрия**

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

**САМАРҚАНД – 2022**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

**Content of dissertation abstract of the doctor of philosophy (PhD)**

**Юсупова Умидажон Улуғбековна**

Ноқулай экологик муҳит таъсирида кичик ёшли болалар ўткир зотилжам касаллигида гемостаз тизими ўзгаришлари.....

**Юсупова Умидажан Улуғбековна**

Изменения системы гемостаза при острой пневмонии у детей раннего возраста в условиях неблагоприятной экологической среды.....

**Yusupova Umida Ulugbekovna**

Changes in the hemostasis system in acute pneumonia in early children in an unfavorable environmental environment.....

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ

List of published works .....

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

---

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ**

**ЮСУПОВА УМИДАЖОН УЛУҒБЕКОВНА**

**НОҚУЛАЙ ЭКОЛОГИК МУҲИТ ТАЪСИРИДА КИЧИК ЁШЛИ  
БОЛАЛАР ЎТКИР ЗОТИЛЖАМ КАСАЛЛИГИДА ГЕМОСТАЗ  
ТИЗИМИ ЎЗГАРИШЛАРИ**

**14.00.09 – Педиатрия**

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

**САМАРҚАНД – 2022**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертация мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси хузуридаги Олий аттестация комиссиясида № В2019.4.PhD/Tib899 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) веб саҳифасининг ([www.tashpmi.uz](http://www.tashpmi.uz)) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:**

**Бобомуратов Турдикул Акрамович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Шамсиев Фурқат Мухидинович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Рустамов Мардонкул Рустамович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот**

**С.Д. Асфандиёров номидаги Қозоғистон Миллий тиббиёт Университет**

Диссертация ҳимояси Самарканд давлат тиббиёт университети хузуридаги PhD.04/30.12.2019.Tib.102.01 рақамли илмий кенгашининг 2022 “\_\_\_”\_\_\_\_\_ кун соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: Самарканд шаҳри, М.Улуғбек кўчаси, 70А-уй, СамДТУ 2-сон клиникаси (Кўп тармоқли ихтисослашган болалар хирургия маркази), Тел./факс: 0(366)-233-58-92,233-79-03, e-mail:shodikulovagulandom@mail.ru).

Диссертация билан Самарканд давлат тиббиёт университети Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин ( \_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 140100, Самарканд шаҳри, Амир Тимур кўчаси, 18 уй. Тел./факс:(+99866) 233-30-34.

Диссертация автореферати 2022 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ да таркатилди.  
(2022 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**А.М. Шамсиев**

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

**Г.З.Шодикулова**

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

**Ж.О. Атакулов**

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

## КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертациянинг мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бугунги кунда пандемия даврида нафас олиш органларининг ўткир касалликлар ўлим кўрсаткичи таркибида етакчи ўринни эгаллайди. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти экспертларининг фикрига кўра, «...пневмония дунё бўйлаб, 5 ёшгача бўлган болалар ўлимининг 15% ҳолатларини ташкил қилади, Ўзбекистон Республикасида болалар ва ўсмирлар ўртасида зотилжам касаллигининг тарқалиши 17,7% дан 19,5% гача ташкил этади ва унинг кечиши тўғридан тўғри экологик омиллар билан чамбарчас боғлиқдир...атроф-муҳит омилларининг саломатлик ҳолатига таъсирининг улуши 17-20% да келиб, генетик- биологик омиллардан кейинги ўринда туради»<sup>1</sup>. Айни пайтда Орол бўйи худуди экологияси ва аҳолисининг саломатлиги нафақат Ўзбекистон, балки бутун жаҳон жамоатчилиги учун ҳам долзарб муаммолардан бири ҳисобланади. Зотилжам касаллигини эрта ташхислаш, таъсир этувчи омилларни ва касалликни клиник-лаборатор хусусиятларини намоён бўлишини аниқлаш, гемостаз тизимининг ҳолати ва касаллик асоратларини олдини олиш учун патогенетик жиҳатларини ҳисобга олган ҳолда муолажаларини буюриш, касалликнинг эрта муддатларда бартараф этиш каби тиббиётда ечими топилиши зарур бўлган муаммолардан ҳисобланади.

Жаҳонда болаларда учрайдиган зотилжам касаллигининг кечишига организмнинг жавоб реакцияси сифатида яллиғланиш жараёнига гемостаз тизимининг таъсирини асослаш ва патогенетик даволаш усулларини такомиллаштиришга қаратилган бир қанча қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада болаларда ушбу касалликнинг этиологик омилни ўз вақтида аниқлаш, анамнестик маълумотларнинг хусусиятларини, клиник кўринишларини, яллиғланиш белгилари ва цитокинлар таркибий кўрсаткичларининг ҳолатини, уларнинг ўзаро боғлиқлигини аниқлаш, гемостаз тизимининг ҳолатини, экологик вазиятнинг таъсирини ўрганиш ва даволаш чора-тадбирларининг патогенетик усулларини ишлаб чиқиш, шунингдек самарали даволаш тартибини амалиётга тадбиқ қилишга қаратилган илмий тадқиқотларни олиб бориш алоҳида аҳамият касб этмоқда.

(Бу борада кичик ёшдаги болаларда шифохонадан ташқари ўткир зотилжам ривожланишида прогностик хавф омилларини шаклланишининг патогенетик механизмларини, замонавий текширув усуллари, клиник ва лаборатор хусусиятларига асосланиб, ташхислаш механизмларини аниқлаш ва самарали даволаш усулларини ишлаб чиқиш долзарб масала ҳисобланади)

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, хусусан, бронх-ўпка патологияси мавжуд болалар орасида соматик касалликларни эрта ташхислаш, касалликнинг даволаш усулларини такомиллаштириш ва олдини олишга қаратилган кенг қамровли чора тадбирлар амалга оширилиб

---

<sup>1</sup>. ЖССТ. «ЖССТ Европа минтақасида соғлиқни сақлаш тизимини бошқариш» 2018

муайян натижаларга эришилмоқда. Бу борада «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, касалликларни эрта ташхислаш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизматини яратиш, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни олдини олиш ва самарали ташхислаш»<sup>2</sup> вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда ноқулай экологик шароит ҳисобланган Хоразм вилоятида яшайдиган эрта ёшли болаларда ўткир зотилжам касаллигида гемостаз тизими ҳолатини баҳолаш, фон касалликларини учраш частотасини, зотилжам касаллигининг кечишини, интерлейкинлар IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6 ва TNF $\alpha$  миқдорини аниқлаш орқали цитокин статусини баҳолаш, зотилжам касаллигида гемостаз тизимидаги ўзгаришлар эҳтимолини аниқлаш учун дастур ишлаб чиқиш ва ўткир зотилжамни комплекс даволашни такомиллаштириш орқали касаллик асоратларини бартараф этиш натижасида юзага келадиган ногиронликни ва ўлим кўрсаткичини камайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон “2022 — 2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида”, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон “Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида”ги фармонлари, 2021 йил 29 июлдаги ПҚ-5199-сон “Соғлиқни сақлаш соҳасида ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатиш тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг Республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги.** Мазкур тадқиқот Республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Сўнгги йилларда аҳоли саломатлигига турли хавф омилларининг таъсири, масалан, ташқи ноқулай экологик муҳит, ҳомиладорлик ва туғишнинг патологик кечиши, болани сунъий овқатлантириш, дунёдаги экологик ўзгаришлар иммунитетнинг пасайишига олиб келмоқда, унга параллел равишда катталар ва болалар ўртасида турли патологияларнинг кўпайиши, шу жумладан ўткир зотилжам касаллиги дунёдаги болалар ўлимининг биринчи энг муҳим сабабидир-ҳар йили у беш ёшгача бўлган 1,8 миллион болани ҳаётдан олиб кетади, улардан 98% дан кўпроқ қисми ривожланаётган мамлакатларга тўғри келади (ЖССТ ахборот бюлетени ноябрь 2018г.).<sup>3</sup> Шундай қилиб, Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, зотилжам касаллиги бутун дунёдаги болалар ўлимининг асосий инфекцион сабабидир, у дунёдаги 5 ёшгача

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармони

<sup>3</sup> ЖССТ ахборот бюллетени ноябрь 2018г.

бўлган болалар орасида барча ўлим ҳолатларининг 15% га сабаб бўлади. Иқтисодий ривожланиш даражаси юқори бўлган мамлакатларда шифохонадан ташқари ўткир зотилжам касаллигидан ўлим кўрсаткичи даражаси паст ва 12% дан ошмайди, аммо ривожланаётган мамлакатларда ҳар йили 5 ёшгача бўлган 5 миллионга яқин бола ушбу касаллик туфайли ҳаётдан кўз юмади (Н. Д. Азизова, Р. А. Мусажанова.2019). (Кичик ёшдаги болалар ўртасида зотилжамнинг кенг тарқалганлиги, ҳамда ўлим даражасининг нисбатан юқорилиги муаммонинг долзарблигини, касалликни даволаш усулини янада такомиллаштиришни белгилайди.) (Ўзбекистон олимлари томонидан ўтказилган текширувлар шифохонага боғлиқ бўлган зотилжам тахминан 40% болаларда ўлим сабабларидан бири бўлиб, кўпинча бир ёшгача бўлган болалар, аксарият 6 ойликгача учраши исботланган (Даминов Т.О., 2019).)

Болаларда зотилжам касаллигининг ўзига хос хусусияти – ТИТҚИ синдромининг гипокоагуляция фазасида инфекцион-токсик шокнинг тез-тез ривожланишидир (Колосов В.П., Кочегарова Е.Ю. 2022). Ўпкада ўткир яллиғланиш жараёни уларнинг метаболик функциясининг бузилишига олиб келади, бу ўпканинг гемостаз тизимининг протеаза-антипротеаза мувозанатини бошқариш қобилятини йўқотишида намоён бўлади. Бир қатор муаллифларнинг фикрига кўра, ўткир бронх-ўпка патологиясининг турли шакллари бўлган болаларда гемостаз тизимин ва протеаза-антипротеазалари мувозанатининг бузилиши ўпкада патологик жараённинг оғирлик даражасига боғлиқ бўлиб, прокоагулянт тизими фаоллашуви ва қон ивишига қарши тизимининг етишмовчилигида намоён бўлади (Jin X, Zhu Y, Zhang Y,2018). Бироқ, зотилжам касаллигига учраган болаларда гемостаз кўрсаткичларида аниқланган ўзгаришларнинг табиати ва даражаси томир ичи қон ивишининг мавжудлигини кўрсатади, унинг яқоллиги ўпкада патологик жараённинг оғирлиги билан бевосита боғлиқ (Zhou.T., Chen,Y.L.2019). Шифохонадан ташқари ўткир зотилжамга чалинган болаларда жараённинг табиати ва босқичлари ҳақида тўлиқ маълумот олиш учун муайян текширув схемалари ишлаб чиқилмаганлигини ва айниқса, экологик ноқулай муҳитда гемостаз ва яллиғланиш маркерлари кўрсаткичларининг хусусан, цитокинларнинг прогностик аҳамияти ўрганилмаганлигини таъкидлайдилар (Шабалов Н.П., 2016).

Ўзбекистон Республикасида болаларда шифохонадан ташқари ўткир пневмония кечиши ва эрта ташхислашни ўрганиш бўйича бир қатор тадқиқотлар олиб боришига қарамай, бу муаммо Ўзбекистон соғлиқни сақлаш ташкилоти учун жиддий бўлиб, долзарблигини сақлаб қолмоқда (Шамсиев Ф.М., Умарназарова З.Е. 2014). Ҳозирги кунда Республикамизда болаларда нафас тизими патологияларида гемостаз тизимини баҳолаш ва касалликни айнан экологик ноқулай шароитда кечишини ўрганиш бўйича илмий ишлар етарлича эмаслигини такидлаган (Розинова Н.Н., Волков И. К.,2019).

Ушбу муаммоларни ҳал қилиш, соғлиқни сақлашнинг асосий вазифаларидан бири бўлган пульмонология амалиётида болаларда шифохонадан ташқари зотилжамда диагностика ва даволаш тактикасини такомиллаштиришга ёрдам беради. Юқорида баён этилганлардан келиб

чиқиб, эрта ёшдаги болаларда ўткир зотилжам кечилишининг ўзига хослигини, гемостаз тизимидаги бузилишларни эрта талқин қилишга, клиник ва лаборатор намоён бўлишининг хусусиятларини ўрганишга, касалликнинг гемостазиологик асоратларни даволашни ва эрта профилактикаси самарадорлигини оширишга қаратилган илмий тадқиқотларни амалда бажариш имконини беради.

**Диссертация тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқотлари Тошкент тиббиёт академиясининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ № 01.070071 «Болаларда нафас аъзолари касалликлари ташхислаш, даволаш ва олдини олиш борасидаги янгича ёндашиш» (2017-2019йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** ноқулай экологик муҳит таъсирида (Хоразм вилоят мисолида) эрта ёшли болаларда ўткир зотилжам касаллигида гемостаз тизими ва цитокин ҳолатини ўзгаришларини баҳолаш орқали эрта ташхислашни оптималлаштиришдан иборат.

#### **Тадқиқот вазифалари:**

ноқулай экологик муҳит омилларини (Хоразм вилоятида яшовчи бемор болалар мисолида) эрта ёшли болаларда ўткир зотилжам касаллигининг клиник кечилишига салбий таъсирини ўрганиш;

ушбу ҳудудда яшовчи эрта ёшли болалар шифохонадан ташқари ўткир зотилжам касаллигида гемостаз тизимининг коагуляцион, тромбоцитар ва қон томир бўғинида ўзгаришларнинг хусусиятларини аниқлаш;

ўткир зотилжам билан касалланган болаларда гемостаз тизими ва цитокин тизимидаги ўзгаришларни ўзаро боғлиқлигини баҳолаш;

экологик бузилишларнинг ноқўя таъсири натижасида ўткир зотилжам касаллигида гемостаз тизимида бўладиган бузилишларни инobatга олган ҳолда гемостаз тизимидаги асоратларни ташхислаш ва олдини олиш бўйича чора-тадбирлар ишлаб чиқиш.

**Тадқиқот объекти** сифатида Хоразм вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази ва Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси пульмонология бўлимларига мурожат қилган 1 ёшдан 3 ёшгача бўлган шифохонадан ташқари ўткир пневмония ташхиси билан даволанган 165 нафар болалар олинган.

**Тадқиқотнинг предметини** умумий клиник ва биохимик тадқиқотлар учун беморларнинг веноз қони ва унинг зардоби ташкил этган.

**Тадқиқот усуллари.** Тадқиқотда умумклиник, лаборатор, гемостазиологик, инструментал, рентгенологик ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

илк бор Хоразм вилоятида яшайдиган эрта ёшли болаларда ўткир зотилжам касаллиги ноқулай экологик атроф муҳит омиллари таъсири натижасида оғир кечилиши асосланган;

ноқулай экологик шароитда яшовчи эрта ёшли болаларда фон касалликларини 3 баробар кўп учраши ва ўткир зотилжам касаллигини оғир кечишига таъсири аниқланган;

экологик муҳитнинг салбий таъсири натижасида гемостаз тизимида мувозанатнинг бузилиши, юқори тромботик тайёргарлик мавжудлиги ҳамда ўткир зотилжамни клиник шакли, оғирлик даражаси, асоратига боғлиқ равишда ўзгариши асосланган;

ўткир зотилжам касаллигида интерлейкинлар IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6 ва TNF $\alpha$  миқдорини аниқлаш орқали болаларда цитокин статусидаги ўзгаришларнинг гемостаз тизимини (ҚФТВ, фибриноген, ЭФМК, Д -димер) ўзгаришлари билан боғлиқлиги исботланган;

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

шифохонадан ташқари ўткир зотилжами билан оғриган болаларни комплекс текшириш натижасида касалликда қон ивиш фаоллигининг ошиши/камайиши каби ўзгаришларни аниқлаш орқали гемостаз тизимидаги бузилишлар эрта босқичда аниқланган;

ноқулай экологик шароитда яшовчи эрта ёшли болаларда ўткир пневмонияни ташхислашнинг комплекс чора-тадбирларига қон ивишининг (ҚИВ, ҚФТВ, ТВ, фибриноген, ХМН, ЭФМК, Д -димер) кўрсаткичларини аниқлаш тавсия этилган; цитокин бузилишларининг юқори частотаси, касалликнинг дастлабки босқичида ва динамикасида гемостаз тизимини баҳолаш билан бирга яллиғланиш цитокинларини (ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6 ва TNF $\alpha$ ) ҳам аниқлаш зарурияти асосланган;

шифохонадан ташқари ўткир зотилжам билан касалланган болаларда гемостаз тизимидаги бузилишларни ҳисобга олган ҳолда, анъанавий терапия билан биргаликда ушбу тизимнинг функционал фаоллигини яхшилаш, коагуляцион бузилишнинг олдини олиш мақсадида даво чора тадбирлари бўйича таклиф берилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** тадқиқотда қўлланилган назарий ёндашувлар ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада беморлар сони танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган клиник-лаборатор, инструментал ва статистик тадқиқот усуллари асосида болаларда шифохонадан ташқари ўткир зотилжамни ташхислаш ва даволашга қаратилган чора тадбирларнинг ўзига хослиги ҳалқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти, ноқулай экологик шароитда яшовчи эрта ёшдаги болаларда ривожланадиган шифохонадан ташқари ўткир зотилжамни клиник-функционал хусусиятларини ва гемостаз тизимини (ҚФТВ, фибриноген, ЭФМК, Д -димер) баҳолаш натижасида касалликнинг патогенетик механизмларини эътиборга олган ҳолда зотилжамнинг диагностика ва даволаш усулларини такомиллаштириш натижасида

даволаш самарадорлигини ошириш ва асоратларини олдини олиш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти замонавий диагностик текширувлар натижасида болаларда иммунологик ва гемостазологик ўзгаришларни ташхислаш алгоритми ва болаларда касаллик асоратларини ўз вақтида аниқлаш ва даволаш ҳамда унинг самарадорлигини баҳолаш ТИТҚИ синдромини башорат қилиш учун ЭВМ дастури ишлаб чиқилганлиги болаларда шифохонадан ташқари ўткир зотилжамнинг ривожланишини эрта ташхислаш ва тиббий ёрдам сифатини оширишга имкон берувчи амалий тавсияномалар билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларини жорий қилиниши.** Ноқулай экологик муҳит таъсирида кичик ёшли болалар ўткир зотилжам касаллигида гемостаз тизими ўзгаришларини баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

ноқулай экологик шароитда яшовчи эрта ёшли болаларда ўткир зотилжамни ташхислаш ва прогнозлашда геморрагик синдромни оқибатини аниқлаш бўйича ишлаб чиқилган “Болалардаги шифохонадан ташқари ўткир пневмониялардаги геморрагик синдромни оқибатини аниқлаш усули” номли услубий тавсияномаси тасдиқланди (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 20 августдаги 8н-з/751-сонли маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома шифохонадан ташқари ўткир зотилжам бор беморларни олиб бориш, шу жумладан гемостаз ва цитокинларни статусини баҳолаш орқали касалликни асоратларини камайтириш имконини берган;

ноқулай экологик муҳит таъсирида кичик ёшли болалар ўткир зотилжам касаллигини ташхислаш ва гемостаз тизими баҳолашга қаратилган тадқиқотдан олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан Хоразм вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт марказининг пулмонология бўлимига ва Хоразм вилояти Урганч тумани тиббиёт бирлашмаси бўлимлари амалиётига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 23 сентябрдаги 08-29309-сонли маълумотномаси). Олинган натижаларнинг амалиётга татбиқ этилиши болалардаги шифохонадан ташқари ўткир пневмонияда геморрагик синдромнинг оқибатини аниқлашнинг янги усуллари қўллаш натижасида касалликнинг давомийлигини 2,7 кунга қисқартиришга ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Тадқиқот натижалари 6 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан 2 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий конференцияларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 16 та илмий иш нашр этилган, шу жумладан 6 та мақола, улардан 4 та республика ва 2 та халқаро журналларда, барчаси Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда эълон қилинган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлан рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 137 бетни ташкил этади.

## **ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ**

**Кириш қисмида** ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари тавсифланган, ҳимояга киритилган асосий қисмлари келтирилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги, натижаларининг илмий-амалий аҳамияти баён қилинган, тадқиқот апробацияси, тадқиқотнинг нашр этилган натижалари ва диссертация тузилиш бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **“Эрта ёшдаги болаларда ўткир зотилжам касаллиги муаммосининг замонавий ҳолати”** номли биринчи бобида Болаларда бронх-ўпка патологиясининг келиб чиқиши ва кечишида ташқи муҳит омилларининг ўрни ўткир бронх-ўпка касалликларини ўзига хос кечиш ва шифохонадан ташқари ўткир пневмония тўғрисидаги сўнги адабиётларнинг маълумотлари тизимлаштирилган. Болаларда шифохонадан ташқари ўткир зотилжамнинг клиник жиҳатлари, гемостаз тизимидаги турли бўғинларининг ҳолати, гемостаз бузилишлари коррекцияси тамойили ва усуллари, цитокинларнинг диагностик аҳамияти ва профилактик ёрдамнинг асосий йўналишлари тавсифланган.

Бу борадаги мавжуд ютуқларни тавсифлаш жараёнида, ушбу ҳолатда юзага келадиган гемостаз тизими ўзгариши билан боғлиқ оғир асоратларнинг ривожланиш механизмини ўрганишдаги муаммоларга эътибор қаратилган. Ўткир зотилжам касаллиги асосида юзага келадиган гемостаз тизимидаги оғир асоратларни ташхислаш усуллари тақомиллаштириш учун ушбу соҳада янада чуқур изланишлар олиб бориш зарурлиги асосланган.

Диссертациянинг **“Шифохонадан ташқари ўткир зотилжам билан оғриган болаларда клиник тавсифи ва қўлланилган тадқиқот усуллари”** деб номланувчи иккинчи бобида клиник материалнинг умумий хусусиятлари, лаборатория тадқиқот усуллари оид маълумотлар тавсифланган. Тадқиқот ишининг мақсад ва вазифаларига мувофиқ Хоразм вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази ва Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникасида шифохонадан ташқари ўткир зотилжам ташхиси билан даволанган 165 нафар 1 ёшдан 3 ёшгача бўлган бўлган беморлар текширилди. Шунингдек, Лаборатория кўрсаткичларининг меъёрий кўрсаткичларини баҳолаш учун худди шу ёшдаги 40 нафар соғлом бола кўриқдан ўтказилди, ҳамда шифохонадан ташқари ўткир зотилжамга чалинган 1602 та эрта ёшли болаларнинг касаллик тарихи ретроспектив тарзда ўрганиб чиқилди.

Ўтказилган тадқиқотлар асосида текширувдаги болалар икки гуруҳга ажратилди:

1- асосий гуруҳга Хоразм вилоятида яшовчи ва Хоразм вилояти кўп тармоқли болалар тиббиёт маркази пулмонология бўлимида даволанган 120 (72,7%) нафар бемор.

2- таққослаш гуруҳига Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси болалар пулмонология бўлимида даволанган 45 (27,3%) нафар бемор ташкил қилди. Шулардан 95 (57,6%) нафарини ўғил болалар, 70 (42,4%) нафарини қиз болалар ташкил этиб, 1 ёшдан 2 ёшгача – 93 та (56,4%), 2 ёшдан 3 ёшгача – 72 (43,6%) нафар беморлардан ўрганилди.

Тадқиқотга киритиш мезонлари: 1 ёшдан 3 ёшгача бўлган болалар, клиник-рентгенологик тасдиқланган шифохонадан ташқари ўткир зотилжам касаллиги бор беморлар ва уларни ота-онасининг розилик хати.

Экологик ноқулай муҳитда яшовчи ўткир зотилжам билан касалланган болаларнинг клиник хусусиятлари ва касаллигининг клиник кечиши, оғирлик даражасини аниқлашда анамнез маълумотлари, ташқи нафас олиш функциясининг бузилиши, интоксикация белгилари яқоллиги, ўпкада рентгенологик ва юрак-қон томир тизими ҳолатидаги ўзгаришларни шунингдек, бошқа аъзолар ва тизимларда бузилишлар яқоллигини ҳисобга олган ҳолда таҳлил қилинди.

Илмий ишни бажаришда қуйидаги тадқиқот усуллари қўлланилди:

Тадқиқотга киритилган болаларнинг гемостаз кўрсаткичлари ҳолатини ўрганиш мақсадида қуйидаги коагулограмма текшируви ўтказилди:

Томир-тромбоцитар гемостазни тавсифловчи тромбоцитлар сони «Couiter MD» анализатори ёрдамида ва қон кетиш вақти - (ҚКВ), қонни ивиш вақти (ҚИВ) Фолио бўйича аниқланди. Гемостазнинг плазма-коагуляцион бўғинини тавсифловчи тестлар сифатида “HUMAN CLOT DUO plus” асбобида протромбин вақти (ПТВ), фибриноген концентрацияси, қисман фаоллашган тромбопластин вақти (ҚФТВ), протромбин индекси (ПТИ), тромбин вақти (ТВ), эрувчан фибрин мономер комплекси (ЭФМК), халқаро меъёрлаштирилган нисбат (ХМН), D-димер миқдори ўрганилди.

Иммунологик текширишлар цитокинлар (IL-1, IL-4, IL-6 и ФНО-α) Ўзбекистон Республикаси фанлар академияси иммунология ва инсон геномикаси институти лабораториясида (С.Петербург Давлат ИТИ ОЧБ томонидан ишлаб чиқилган) уч фазали иммунофермент таҳлил усули - "сендвич" усулига асосланди.

Олинган натижаларнинг статистик қайта ишланиши Microsoft Office Excel - 2013 дастурлари ёрдамида компьютерда амалга оширилди. Ҳар бир натижалар серияси учун ўртача арифметик (M), стандарт оғиш (σ) ва ўртача қийматнинг хатоси (m) ҳисоблаб чиқилди. Ўртача қийматларни солиштириш учун Стюдент t-критерийси қўлланилди. Статистик жиҳатдан муҳим ўзгаришлар учун тўртта асосий муҳимлик даражаси қабул қилинди: юқори- $P < 0,001$ , ўрта- $P < 0,01$ , паст (чегаравий) –  $P < 0,05$ , аҳамиятсиз (ишончсиз) -  $P > 0,05$ .

Диссертациянинг "Экологик ноқулай шароитда яшайдиган эрта ёшдаги болаларда шифохонадан ташқари ўткир зотилжам касаллиги клиник кўринишларининг ўзига хос хусусиятлари" деб номланган

учинчи бобида ўткир зотилжам касаллиги билан ётқизилган беморларнинг клиник – лаборатор хусусиятларига қиёсий баҳо берилган.

Бугунги кунда Орол бўйида атроф муҳитни бузилиши оналар саломатлигига ва оналар касалликларига таъсир кўрсатмасдан қолмайди. Анамнестик маълумотларга кўра бемор болаларнинг оналарини ярмидан кўпида ҳомиладорлик вақтида сурункали соматик касалликлар учради ва Хоразм воҳасида яшовчи аёллар орасида таққослаш гуруҳига нисбатан 1,5 мартадан юқори эканлиги маълум бўлди: Сурункали холецистит асосий I гуруҳдаги 55,6% аёлда ва таққослаш II гуруҳидаги 47,5% аёлда кузатилди. Сийдик-таносил тизими сурункали касалликлари (сурункали пиелонефрит) асосий I гуруҳдаги 37,8% аёлда, шу билан бирга таққослаш II гуруҳида эса 28,3% аёлда учради. Асосий I гуруҳдаги аёлларда ёғли гепатоз учраш частотаси ўсиш тенденциясига эга бўлиб, 22,5% ни ташкил қилди, бу эса таққослаш II гуруҳидаги аёллардан 1,4 марта юқори кўрсаткич (15,8%). Эндокринологик патология асосий I гуруҳдаги аёлларда кўпроқ учраган, бунда таққослаш II гуруҳига нисбатан 3,6 марта кўпроқ эканлиги исботланган (8,9% га нисбатан 23,3%;  $P < 0,01$ ) Узоқ вақт давом этган гестозлар, ҳомиладорлик эрта туғиш хавфи билан, темир танқислиги камқонлиги ва асоратланган акушерлик-гинекологик касалликлари энг кўп Хоразм воҳасидаги аёлларда учради. Экологик ноқулай шароитда оналарда экстрагенитал касалликларни кўп учраши, туғруқ ва бола туғилиш жараёнига салбий таъсирини кўрсатди: туғруқ вақтида асфиксия - асосий гуруҳда – 22,5%, таққослаш гуруҳида – 8,8%, чала туғилиш асосий гуруҳ – 5,8%, таққослаш гуруҳи – 4,4% ҳолатда кузатилди.

Бола организмнинг ривожланиши, касалликларга чалиниши, касалликни кечиши эрта ёшда болаларнинг овқатлантириш турига ҳам боғлиқ. Ҳар икки гуруҳда ҳам болаларнинг 55 % дан кўпроқ сунъий ва аралаш овқатланишда бўлган: асосий гуруҳда 45,8% болалар кўкрак сути билан, 17,5 % аралаш овқатлантиришда, 36,7% ҳолларда болалар сунъий овқатлантишда бўлган бўлса, II гуруҳда кўкрак сути билан 44,4%, аралаш овқатлантирилганлар 17,8%, сунъий овқатлантирилганлар эса 37,8% ташкил этди ва деярли бир биридан фарқ қилмади. Аммо Хоразм минтақасидаги болаларнинг 73,3% ва Тошкент шаҳридаги болаларнинг 42,2% ( $P < 0,01$ ) да кўкрак билан эмизиш давомийлиги камайганлиги қайд этилди.

Преморбид фон касалликларни таҳлили шуни кўрсатдики, биринчи ўринда экологик ноқулай муҳит хисобланган Хоразм воҳасида яшовчи болаларда Тошкент шаҳрида яшайдиган болаларга кўра аллергия касалликларни учраши (74,5%), 2,3 марта кўп, рахит касаллигини учраши (70,3 %) 1,6 марта кўп эканлигини аниқланди. Бемор болада бир вақтнинг ўзида 3 ва ундан ортиқ преморбид фон касалликларининг бирга келиши асосий I гуруҳда сезиларли даражада кўп 47,5% ва таққослаш гуруҳида эса 26,6% ҳолларда кузатилди. Бу эса, ўз навбатида болалар соғлиғида сезиларли бузилишларга олиб келишига сабаб бўлган. Асосий I гуруҳда 50,8% ҳолатда ( тез тез респиратор касалликлар учраган бўлса, уларнинг 46 нафари (38,3 %) 6 дан 9 мартагача бронхит, ўткир зотилжам билан касалланган. Таққослаш II гуруҳидаги болалар орасида эса 14 нафар (31,1%)

болалар, асосий I гуруҳ болаларига нисбатан 1,2 марта кам касалланиши кузатилди

Кузатувимизда бўлган асосий гуруҳдаги беморларнинг 44,2 % (53 нафари) оғир ва 55,8 % (67 нафари) ўрта оғир бўлган, таққослаш гуруҳида 31,2% (14 та) оғир, 68,8 % (31 нафар) ўртача оғир ҳолатда ёқизилган. ШТЗ билан оғриган болаларда нейротоксик синдром 29,4%, юрак-қон томир (25,3%) ва обструктив синдромлар (45,3%) кўринишидаги асоратларнинг ривожланиши асосий гуруҳ болалари орасида кўпроқ кузатилди.

Морфологик шакллари бўйича шифохонадан ташқари ўткир зотилжам: Асосий I гуруҳда ўчоқларнинг қўшилган шакли (56,7%) қайд этилган бўлса, II гуруҳда унинг улуши 35,5% ни ташкил этди ( $P < 0,05$ ), ўчоқли шакли асосий гуруҳда (мос равишда 35% га нисбатан 51,1%), сегментар зотилжам тури эса камроқ (мос равишда 8,3%га нисбатан 13,3%) учради. Рентгенологик текширувларга кўра икки томонлама зотилжам кўпроқ кузатилган (57,7% га нисбатан 20,0%;  $P < 0,05$ ).

(Морфологик шакллари бўйича: ўчоқли зотилжам асосий I гуруҳда (мос равишда 35% га нисбатан 51,1%) кўпроқ, сегментар зотилжам тури эса камроқ (мос равишда 8,3%га нисбатан 13,3%) учради, аммо кўрсаткичлар ишончли характерга эга эмас (3.4-жадвал).

Таққослаш II гуруҳида кўпроқ ўчоқли зотилжам тури (51,1%) қайд этилган бўлса, асосий I гуруҳда унинг улуши 2,5% ни ташкил этди ( $P < 0,05$ ). Ўчоқли қўшилган зотилжам эса (мос равишда 56,7%га нисбатан 35,5%) учради. Асосий I гуруҳида кўпроқ ўчоқли қўшилган зотилжам тури (56,7%) қайд этилган бўлса, таққослаш II гуруҳда унинг улуши 2,3% ни ташкил этди ( $P < 0,05$ )

Шифохонадан ташқари ўткир зотилжам билан касалланган болаларда икки томонлама зотилжам кўпроқ кузатилган (57,7% га нисбатан 20,0%;  $P < 0,05$ )

Ўткир зотилжам касаллигининг клиник кечишини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, I- гуруҳда нафас тезлашиши 81,7% беморларда, II-гуруҳда эса 71,1% ҳолатда кузатилди. Капилляр қоннинг кислород билан тўйинганлиги асосий гуруҳдаги 72 нафар (86,4 %) беморда кислороднинг камайиши ( $90,3 \pm 3,4\%$  гача) кузатилган бўлса, таққослаш гуруҳида  $93,5 \pm 4,2\%$ , соғлом болаларда бу кўрсаткич  $98,5 \pm 1,5\%$  га тенг бўлди.

Беморларни касалхонага ётқизиш вақтида асосий шикоятларидан 77,5% ҳолатда қуруқ йўтал ва 100% ҳолатда эса нам йўтал кузатилди. Қуруқ йўтал I-гуруҳ болаларда сезиларли даражада тез тез 37,5% учради, II-гуруҳда эса (40%) болада учради, нам йўтал эса I-гуруҳда тез тез учраган 62,5% ҳолатда II-гуруҳда эса 60% болада кузатилган. Касалликнинг бошида тана харорати фебрил 93,0% ва субфебрил 31,7% ҳолларда кузатилди. Фебрил тана хароратни кўтарилиши I-гуруҳдаги болаларда сезиларли даражада устунлик қилди (88,3% нисбатан 80%). Ота - оналарнинг болаларнинг аҳволи тўғрисидаги шикоятлари орасида тана хароратининг 38,6 дан 40,1 С гача ошиши ва 6-8 кунгача сақланиб қолганлиги кузатилди. Экологик ноқулай муҳитда яшовчи болаларнинг 100,0% интоксикация белгилари кучли намоён бўлган, уйқу бузилиши мос

равишда 86,7% ва 66,7% ( $P < 0,01$ ), тери рангпарлик – мос равишда 86,7% нисбатан 60,0%, иштаҳанинг йўқолиши асосий гуруҳда 100 % ва таққослаш гуруҳида 80% ҳолатларда кузатилди у эса II-гуруҳ болаларига нисбатан 1,9 марта кўп демакдир. Клиник белгиларнинг кучли намоён бўлиши ўткир зотилжамнинг кечишини оғирлаштиришга сабаб бўлиб, бу болалар организмида гемостаз системасида дисбаланс ривожланишига сабаб бўлади.

### 1.жадвал

#### Шифохонадан ташқари зотилжам билан касалланган болаларда

#### клиник кўрсаткичлари

Клиник белгилар	Асосий I гуруҳ (Хоразм вил) n=120		Таққослаш II гуруҳи (Тошкент ш.) n=45	
	Сони	%	Сони	%
Ҳолсизлик	61	50,8	32	71,1
Иштаҳа бузилиши	120	100,0	36	80,0
Уйқу бузилиши	104	86,7	30	66,7
Бурун-лаб учбурчаги цианози	87	72,5	20	44,4
Тери ранги оқарганлиги	104	86,7	27	60,0
Субфебрил тепература	14	11,7	9	20,0
Фебрил температура	106	88,3	36	80
Ҳансираш	88	73,3	18	40,0
Нафас олишнинг тезлашиши	98	81,7	35	71,1
Йўтал: - қуруқ	45	37,5	18	40
- нам	75	62,5	27	60
Перкуссия: қисқарган	<b>68</b>	<b>56,7</b>	36	80,0
Қутича товуши	26	21,7	9	20,0
- дағал нафас	45	<b>37,5</b>	<b>32</b>	<b>71,1</b>
- сусайган нафас	66	55,0	14	31,1
Хириллашлар: қуруқ	45	37,5	32	71,1
Нам	66	55,0	14	31,1

Шундай қилиб, Хоразм вилояти болаларида касалликнинг асосий клиник кўрсаткичлари умумий аҳволнинг ўта оғирлиги, юқори кўрсаткичларда 6-7 кун давом этадиган иситма, асосан қуруқ бўлган йўтал ва нафас етишмовчилиги бўлса, Тошкент шаҳрида яшовчи болаларда эса бу клиник кўрсаткичлар аксинча бир оз ўзгарган чунки уларнинг яшаш муҳити Хоразм вилоятига нисбатан анча яхши.

Хулоса ўрнида айтиш мумкинки ушбу регионда экологик ҳолат сабабли, Орол бўйи аҳолисини, айниқса оналар ва болаларнинг саломатлик кўрсаткичларига салбий таъсир этаётганлигини исботлайди, бемор болаларнинг оналарини ярмидан кўпида ҳомиладорлик вақтида сурункали соматик касалликлар, узоқ вақт давом этган гестозлар, ҳомиладорлик эрта туғиш хавфи юқорилиги, темир танқислиги камқонлиги ва асоратланган акушерлик-гинекологик касалликлари, туғруқ вақтида чақалоқларни асфикция билан туғилиши, чала туғилиш, Хоразм минтақасидаги болаларнинг кўкрак билан эмизиш давомийлиги камайганлиги, бемор болада бир вақтнинг ўзида 3 ва ундан ортиқ преморбид фон касалликларининг бирга келиши, (Преморбид ҳолатлари, аслида, асосий патологиянинг кечишини етарли даражада оғирлаштирадиган ва оғир кечишининг ривожланишига сабаб бўлади) аллергик касалликларни кўп учраши ўз навбатида шифохонадан ташқари зотилжам касаллигини оғир ва узоқроқ ўтиши ва асоратларини кўп учрашига олиб келади. (Юқорида санаб ўтилган барча омилларни эрта болалик даврида, шунингдек, кейинги ёш давларида ҳам ўткир касалликларни келтириб чиқарувчи хавф омиллари қаторига киритамиз. Ҳар бир омилнинг алоҳида-алоҳида эмас, балки ҳар бир бола учун уларнинг биргаликда учрашининг аҳамиятини таъкидлаш керак. Болада қанчалик кўп хавф омиллари бўлса ва унда бартараф этиш чоралари кўрилмаса, такрорий касалликларга мойилликни келиб чиқиш хавфи шунчалик юқори бўлади.)

Диссертациянинг **«Экологик ноқулай муҳитда яшовчи ўткир зотилжам билан оғриган болаларда гемостаз тизими ва интерлейкинларнинг ҳолати»** номли тўртинчи боби ўткир зотилжам билан оғриган болаларда гемостаз тизимидаги ўзгаришларнинг ва цитокин ҳолатига ўзаро боғлиқлигини ўрганишга бағишланган.

Болалар умумий патологиясида, айниқса ўткир зотилжам касаллигида гемостаз бузилиши юқори хавфга эга бўлиб, гиперкоагуляция ҳолатидан яққол ёки кам ифодаланган гипокоагуляциянинг турли фазаларига ўтади. Гемостаз тизими бошқа физиологик тизимлар билан чамбарчас узвий боғланган бўлиб, асосан гемокоагуляция фаоллигига таъсир қилувчи қатор омиллар, ҳомила ичи ривожланиш шароитлари, ҳомиладорлик патологик кечиши билан боғлиқ бўлади ва аксинча, болаларда қон ивиши параметрларининг ўзгариши гомеостаз тизимининг бошқа бўғинлари фаолиятида акс этади

Гемостаз тизими ҳолатини баҳолаш учун 155 нафар болаларда текширишлар ўтказилган бўлиб, 115 нафар ўткир зотилжамга чалинган болаларни ва 40 нафар соғлом ташкил этди. Бемор болалар гемостаз

тизимида ўзгаришлари гиперкоагуляция ва гипокоагуляция тафовут килинди. Хоразм вилоятида яшовчи 75 нафар боланинг 63 (84%) нафарида гиперкоагуляция ва 12 нафари (16 %) да гипокоагуляция, иккинчи гуруҳдадаги 40 та беморнинг 35 нафари (87 %)да гиперкоагуляция, 5 нафарида 12,5 % да гипокоагуляция кузатилди.

Тошкент шаҳри ва Хоразм вилоятида яшовчи ўткир зотилжам билан оғриган болаларда гемостаз тизимининг таққосланган ҳолати. Ушбу ўрганилаётган ШТЎЗ ли болаларда (таққослаш гуруҳи) ҳам тромбоцитлар сони кўпайган ( $326,1 \pm 10,9 \times 10^9/\text{л}$ ), аммо уларнинг ўртача кўрсаткичи Хоразм вилоятида яшовчи ШТЗ ли болалар асосий гуруҳига қараганда ( $348,1 \pm 7,7 \times 10^9/\text{л}$ ), бир оз пастроқ эди, амалий соғлом болалар орасида деярли тенг қийматлар кўрилди ( $284,8 \pm 15,52 \times 10^9/\text{л}$ ) (1-жадвал).

2-жадвал

**ШТЎЗ билан оғриган болаларда гиперкоагуляция жараёни кечганда гемостаз кўрсаткичлари.**

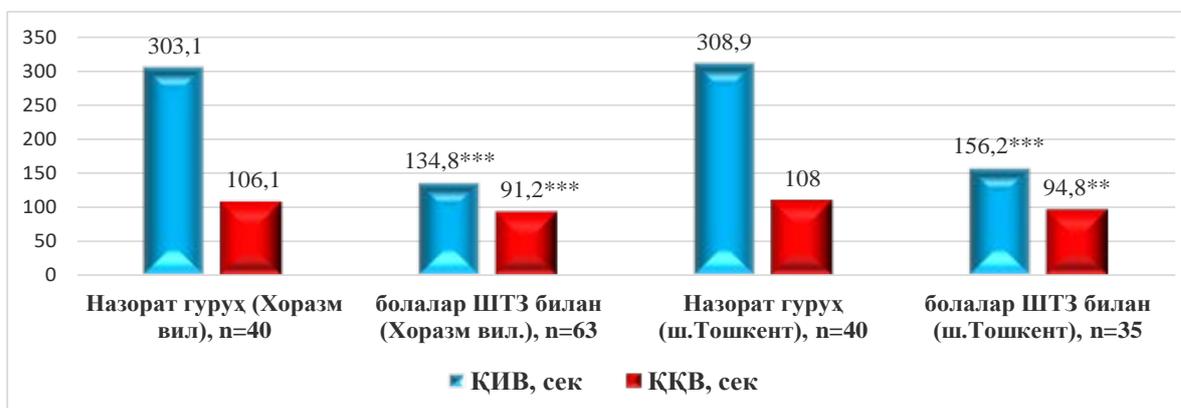
Кўрсаткичлар	Соғлом назорат гуруҳи n=40	Асосий гуруҳнинг ШТЎЗ ли болалари n=63	Таққослаш гуруҳи ШТЎЗ n=35	Ишончлилик, <P
Тромбоцитлар сони ( $\times 10^9/\text{л}$ )	$284,8 \pm 15,52$	$348,1 \pm 7,7$	$326,1 \pm 10,9$	<0,01
ҚИВ, сония	$303,1 \pm 3,2$	$134,8 \pm 5,1$	$156,2 \pm 6,0$	<0,001
ҚКВ, сония	$106,1 \pm 1,22$	$91,2 \pm 1,3$	$94,8 \pm 3,2$	<0,001
ҚФТВ, сония	$32,4 \pm 1,6$	$24,3 \pm 0,62$	$27,6 \pm 1,1$	<0,001
ПТВ, сония	$13,4 \pm 1,16$	$10,2 \pm 0,32$	$11,8 \pm 0,44$	<0,05
ПТИ, %	$91,03 \pm 1,2$	$132,5 \pm 3,2$	$128,2 \pm 4,6$	<0,001
ХМН, бирлик	$0,99 \pm 0,04$	$0,78 \pm 0,02$	$0,80 \pm 0,03$	<0,001
ТВ, сония	$26,2 \pm 1,18$	$14,6 \pm 0,48$	$17,2 \pm 0,61$	<0,001
Фибриноген (г/л)	$3,43 \pm 0,25$	$5,8 \pm 0,18$	$5,2 \pm 0,18$	<0,001
ЭФМК, г/л	$2,92 \pm 0,06$	$9,56 \pm 0,31$	$9,34 \pm 0,30$	<0,001
D-димер, мкг/мл	$0,21 \pm 0,05$	$0,98 \pm 0,03$	$0,89 \pm 0,03$	<0,001

**Эслатма:**  $P(<0,05)$  - статистик жиҳатдан ишончли фарқ ва  $P(>0,05)$  - таққослаш гуруҳи билан солиштирганда кўрсаткичларнинг статистик ишончли бўлмаган фарқи.

Ўртача ҚИВ ва ҚКВ ҳам назорат гуруҳига нисбатан солиштирганда ҚИВ асосий гуруҳда ШТЎЗ бўлган болаларда ва (таққослаш гуруҳи)га нисбатан 2,25 марта статистик жиҳатдан ишончли даражада қисқарган эди

( $303,1 \pm 3,2$  сония -  $134,8 \pm 5,1$  сония сония  $p < 0,05$ ) ва ҚҚВ-  $91,2 \pm 1,3$  сония. га пасайиш тенденциясига эга.

Олинган натижалар Хоразм вилоятидаги яшовчи ШТЎЗ билан касалланган болаларда қон ивиш тизимининг умумий фаоллиги ошганини ҳам кўрсатади. Шу билан бирга, бу ўзгаришлар Тошкент шаҳрида ШТЎЗ билан оғриган болаларга нисбатан бирмунча камроқ бўлди (1-расмга қаранг).

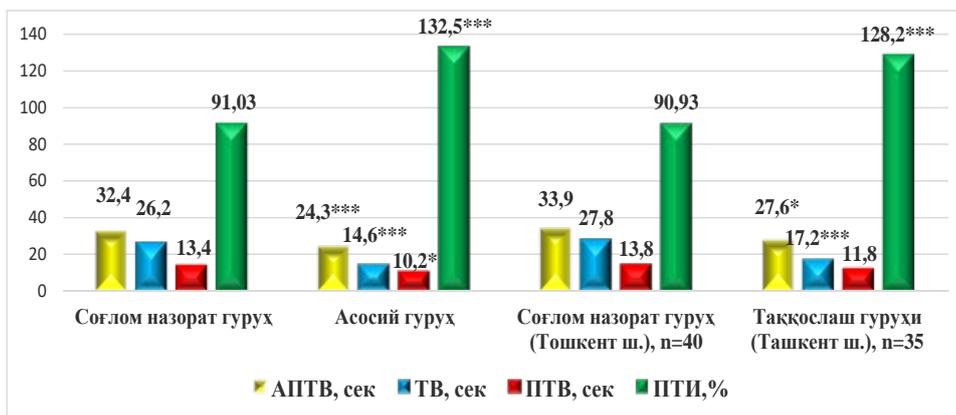


**Изоҳ:** \*- таққослаш гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли (\*- $P < 0,05$ ; \*\*- $P < 0,01$ ; \*\*\*- $P < 0,001$ )

### 1-расм. Эрта ёшли ШТЗ билан оғриган беморларда ҚИВ ва ҚҚВ ўртача қийматларини қиёсий таҳлили

Қон коагуляциясининг ошиши ички йўлда ҳам, ташқи йўлда ҳам қайд этилган. Хусусан, ҚФТВ ички фаоллашув йўли гемостазнинг ички механизмини баҳолаш учун қўлланилиб плазма факторлари етишмовчилигига ўта сезгир тест ҳисобланади, бунда ивишнинг бузилиши тромбоцитларнинг микдорий ва функционал етишмовчилигига боғлиқ эмас. ШТЎЗ билан оғриган беморларда ўртача ҚФТВ асосий ва таққослаш гуруҳлардаги беморлар орасида ҚФТВ нинг ўртача қийматлари таҳлили қилинганда, назорат гуруҳи билан солиштириганда ( $24,3 \pm 0,62$  сонияга нисбатда  $27,6 \pm 1,2$  сониягача) қисқариши аниқланди. ТВ–қон ивишнинг охирги босқичи яъни тромбин таъсирида фибриногендан фибрин ҳосил бўлиш фазасини баҳолайди. Унга плазмадаги фибрин ва фибрин дегидрадацияловчи маҳсулотлар микдори таъсир қилади. ТВ ўртача қийматларини ҳар иккала гуруҳда ҳам ( $14,6 \pm 0,48$  сония нисбатан  $17,2 \pm 0,61$  сонияга) қисқарган. Шу билан бирга, ПТВ ўртача қиймати ( $11,8 \pm 0,52$  сония нисбатан  $10,2 \pm 0,32$  сониягача) қисқарди, ПТИ ўртача қиймати ( $132,5 \pm 3\%$ га нисбатан  $2128,2 \pm 1,2\%$  гача ошганлиги кузатилди. Уларнинг ўртача қийматлари назорат гуруҳларида (ПТВ- $13,4 \pm 1,16$  сония ПТИ- $91,03 \pm 1,2\%$ ) тенг бўлди.

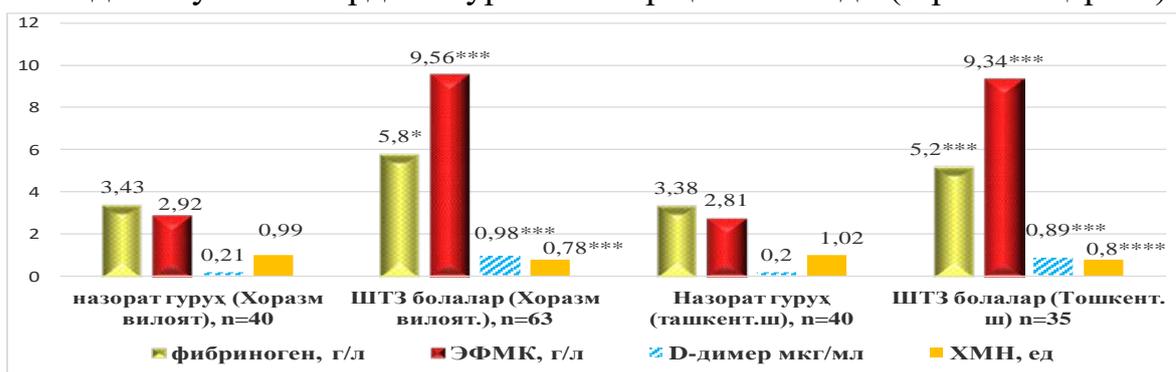
Шу билан бирга, ушбу кўрсаткичларнинг ўртача қийматларини қиёсий баҳолаш Хоразм вилоятидаги ШТЎЗ билан касалланган болалар ўртасида энг яққол силжишларда намоён бўладиган фарқлар мавжудлигини кўрсатди. (2-расмга қаранг).



**Изоҳ:** \*- таққослаш гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли (\*- $P < 0,05$ ; \*\*- $P < 0,01$ ; \*\*\*- $P < 0,001$ )

### 2-Расм Шифохонадан ташқари зотилжам билан касалланган болаларда гиперкоагуляция жараёни кечганда гемостаз кўрсаткичлари.

Фибриноген ва фибринолиз кўрсаткичлари - фибрин парчаланиш маҳсулотлари ЭФМК ва Д-димер миқдорининг кўпайиши аниқланди. Асосий ва таққослаш гуруҳларини солиштирганда фибриноген миқдори ( $5,8 \pm 0,18$  г/л нисбатан  $5,2 \pm 0,18$  г/л) гача, назорат гуруҳида эса қийматлари  $3,38 \pm 0,21$  г/л га тенг, назорат гуруҳида ЭФМК -  $2,92 \pm 0,06$  г/л дан асосий ва таққослаш гуруҳларида эса ( $9,56 \pm 0,31$  г/л нисбатан  $9,34 \pm 0,30$  г/л) гача ва Д-димернинг миқдори асосий гуруҳида  $0,98 \pm 0,03$  мкг/мл гача бўлса таққослаш гуруҳида эса  $0,89 \pm 0,18$  мкг/мл гача бўлган қийматларда, назорат гуруҳида эса -  $0,2 \pm 0,05$  мкг/мл га ошган. ХМН эса асосий ва таққослаш гуруҳларида ( $0,78 \pm 0,02$  бир нисбатан  $0,80 \pm 0,03$  бирлик гача қисқарганлиги кузатилди бу тўғридан-тўғри гиперкоагуляция шароитида шаклланган фибринолитик тизимдаги бузилишлардаги кўрсаткичлар ҳисобланади (3-расмга қаранг).



**Изоҳ:** \*- таққослаш гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли (\*- $P < 0,05$ ; \*\*- $P < 0,01$ ; \*\*\*- $P < 0,001$ )

### 3-расм. Яшаш жойига қараб соғлом болалар ва ШТЗ билан оғриган беморларнинг текширилган гуруҳлари орасида фибриноген, ХМН, ЭФМК ва Д-димернинг ўртача қийматларини қиёсий таҳлили

Шу билан бирга, шуни таъкидлаш керакки, Тошкент шаҳридаги беморларнинг кўрсаткичлари Хоразм вилоятидаги ШТЎЗ билан касалланган болаларга нисбатан 1.2га 1.02 ва 1.1га кам кузатилди.

Шундай қилиб, гемостаз текширувларида таҳлил қилинган натижалар коагуляция ва фибринолитик тизимларнинг фаоллиги Хоразм вилоятида ШТЗ билан оғриган беморлар орасида максимал яққоллик билан ажралиб турадиган гиперкоагуляция мисолида ошишини кўрсатади. Бундан ташқари, биз юқорида айтиб ўтганимиздек, ШТЗ бўлган болалар орасида қонда коагуляция фаоллиги пасайган, яъни, гипокоагуляция босқичига ўтиши ҳолати ҳам учради. Асосий гуруҳда ўтказилган объектив текшириш натижасида юқори келтирилган симптомлар комплексидан ташқари, мазкур гуруҳдаги 36 та (30%) бемор терисида нафақат циркулятор ўзгаришлар, балки 12 та беморда инъекция жойидан қон кетишлар каби белгилар ҳам учради.

Адабиётлардаги маълумотларга кўра, гемостаз тизими ва иммунитет ҳолатига мавсумий ритмлар ва биотропик омиллар таъсир қилади. Хоразм вилоятида қиш совуқ, ёз иссиқ келади. Вилоят ҳудуди кескин континентал, ёзи иссиқ ва куруқ, қиши эса анча совуқ. Қишда Хоразм вилоятида ҳаво ҳарорати Ўзбекистоннинг қолган жанубий ва шарқий қисмига нисбатан ўртача 5—8° паст бўлади. Хусусан, болалар ўртасида гемостаз тизимидаги кўрсаткичларни таҳлил қилиш куз-қиш даврида баҳор-ёз даврига нисбатан анча кам силжишларни кузатилди. Хоразм вилоятидаги ШТЗ билан касалланган болаларда куз-қиш мавсумида тромбоцитларнинг ўртача миқдори  $318,3 \pm 5,8$  ( $\times 10^9/\text{л}$ ) бўлса, баҳор-ёз даврида  $334,4 \pm 6,2$  ( $\times 10^9/\text{л}$ ) гача кўтарилган. Шу билан бирга, худди шундай ҳолат ҚИВнинг миқдори баҳор-ёзги мавсумда  $195,5 \pm 2,4$  ( $\times 10^9/\text{л}$ ) ва куз-қиш мавсумида  $214,4 \pm 3,6$  ( $\times 10^9/\text{л}$ ) гача ва ҚКВ  $87,3 \pm 1,12$  ( $\times 10^9/\text{л}$ ) га нисбатан  $96,2 \pm 1,1$  ( $\times 10^9/\text{л}$ ) гача куз-қиш мавсумида бир оз ошгани кузатилди, уларнинг медианаси мос равишда  $214,4 \pm 3,6$  сония ва  $96,2 \pm 1,1$  сония дан  $195,5 \pm 2,4$  сония ва  $87,3 \pm 1,12$  сония. гача қисқарди.

Шундай қилиб, юқоридаги маълумотлардан республиканинг ҳар иккала ўрганилаётган ҳудудида амалий соғлом ва ШТЗ билан касалланган болаларда биотропик омилларга қараб гемостаз кўрсаткичларида тебранишлар мавжуд бўлиб, баҳор-ёз мавсумида ўзгаришларнинг энг юқори нуқтасига етиши маълум бўлди. Шу билан бирга, экологик ноқулай муҳитда (Хоразм вилояти) яшовчи болалар ўртасида янада сезиларлироқ силжишлар кузатилди, бу қишда ҳаво ҳароратининг пастроқ, ёзда эса юқори ҳарорат билан боғлиқ. Бинобарин, ўтказилган таҳлиллар қон ивиш тизимининг параметрларининг йил фаслларида ҳарорат ўзгаришига боғлиқлигини тасдиқлади.

Кичик ёшдаги болалар иммун тизимининг ҳолати касаллик ривожланиши, касаллик клиник кечишининг хусусиятлари, биринчи ўринда юқумли-яллиғланиш ҳолатини башорат қилишни белгилайди. Иммун

тизими доимий равишда антигенлик стимуляцияга учраб турса, аниқки унинг захираси камайишига ва кейинчалик эса иккиламчи иммунтанқислик ҳолатига ёки патогенетик ахамиятли механизмларни гиперстимуляциясига олиб келади.

Иммунопатогенетик асосга эга бўлган ҳар қандай касалликнинг динамикасини патологик жараёнлардаги иштироки асосан бир қатор цитокинларнинг фаоллиги билан боғлиқ бўлган иммунитет тизимининг эффе́ктор бўғинларининг ўзаро таъсири нуқтаи назаридан кўриб чиқиш керак. Биз яшаш жойига қараб ШТЗ билан оғриган болаларда цитокин параметрларини ўргандик. Натижада, асосий гуруҳдаги ва таққослаш гуруҳидаги болаларда цитокинли номутаносиблик аниқланди, унинг намоён бўлиш даражаси ноқулай экологик муҳитга боғлиқ эди.

### 3-жадвал

#### Шифохонадан ташқари ўткир зотилжам билан оғриган болаларда цитокинлар даражаси қиёсий текширилган ( $M \pm m$ )

Кўрсаткич	Соғлом болалар (n=20)	Асосий гуруҳ (n=35)	Қиёслаш гуруҳи (n=20)
IL-1 пг/мл	1,24±0,12	35,3±5,0**	25,1±1,1**^
IL-4 пг/мл	4,71±0,12	20,3±1,3**	9,3±2,4**
IL-6 пг/мл	6,74±0,18	37,5±6,7**	14,8±2,3^
ТНФ-α	26,8±3,9	102,9±10,6**	87,1±5,4**^

**Эслатма:** назорат гуруҳи маълумотларига кўра фарқ ишончли (\*\* -  $P < 0,001$ ), ^ - ШТЎЗ билан оғриган болалар гуруҳларидаги маълумотларнинг ишончилиги (^ -  $P < 0,05$ ).

Яллиғланиш ривожланишида ва иммунитет реакцияси бошланишида иштирок этадиган асосий цитокинлардан бири ИЛ-1, асосий гуруҳда (35,3±5,4 пг/мл), таққослаш гуруҳида (25,1±4,9 пг/мл) бўлиб, соғлом болалар гуруҳига нисбатан (1,24±0,12 пг/мл  $P < 0,001$ ) 28,5 ва 20,2 марта ошган. Шуниндек ИЛ-4 асосий гуруҳ бемор болаларида (20,3 ± 1,3 пг / мл) сезиларли даражада ошиб, назорат гуруҳига (4,71±0,12 пг/мл) нисбатан 4,31 марта ( $P < 0,001$ ), таққослаш гуруҳига нисбатан эса (9,3±2,4 пг/мл) деярли 2,0 марта ( $P < 0,05$ ) ошган. Яллиғланишнинг ўткир босқичининг яна бир муҳим кўрсаткичи - ИЛ-6 ҳам иккала гуруҳидаги беморларда миқдори сезиларли даражада юқори бўлиб ( $P < 0,001$ ), соғлом болаларга гуруҳи билан солиштирганда, Хоразм вилоятидаги ШТЗли болаларда бу цитокин статистик жиҳатдан сезиларли даражада 5,56 марта, Тошкент шаҳридаги болаларда эса 2,2 мартага ошган. ТНФ-α даражаси назорат гуруҳига нисбатан 3,8 марта ( $P < 0,001$ ), таққослаш гуруҳида 3.2 марта ( $P < 0,001$ ) юқори экани аниқланди. ТНФ-α асосий гуруҳда 102,9 ± 10,6 пг / мл ва таққослаш гуруҳида 87,1 ± 2,4 пг/мл бўлиб, ишончли ( $P < 0,01$ ) фарқ борлиги аниқланди.

Шу билан бирга ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6 ва ТНФ- $\alpha$ нинг ўртача концентрацияси, ўткир зотилжамнинг барча шаклларида патологик жараённинг давомийлиги, оғирлигига боғлиқ равишда яллиғланиш цитокинлари ва яллиғланишга қарши цитокинларни ишлаб чиқариш ўртасидаги номутаносиблик ҳам кузатилди. Хоразм вилояти ва Тошкент шаҳридаги асоратланган ўткир зотилжамда, касалликни асоратланмаган шакллариغا нисбатан 1,42, 1,7, 1,54, 1,4 марта ошган ( $P < 0,001$ ).

Ҳозирги вақтда гемостаз тизимини тартибга солишда макрофаглар, моноцитлар, лимфоцитлар, гранулоцитлар, фибробластлар, эндотелиоцитлар ва бошқа хужайралар роли аниқланди. Экспериментал йўл билан иммун жавоб воситачилари - цитокинларнинг қон томир-тромбоцитлар гемостази, қон ивиши ва фибринолизга таъсири исботланган, аммо гемостаз тизимига цитокинлар таъсир механизмини ўрганиш бўйича муаммолар болаларда клиник амалиётда ўрганилмаган.

Кузатувларимизда бўлган шифохонадан ташқари эрта ёшдаги болаларда гемостаз тизими нотурғун эканлиги, оғир ва жуда оғир зотилжам билан касалланган болаларда гиперкоагуляция ва гипокоагуляция ҳолатларидан то геморрагик синдромгача гемостаз турли бўғинлари бузилишларига олиб келди. Шунингдек яллиғланиш жараёнларига боғлиқ бўлган цитокинлар интерлейкин ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6 ТНФ- $\alpha$ , миқдорий ўзгаришлари натижасида содир бўладиган кучли яллиғланиш реакцияси патологик жараёнлардаги иштироки ҳақида маълумотлар бердик. Шу сабабдан болаларда гемостаз тизимининг бошқарувида цитокинларнинг роли мавжудлиги бронх-ўпка касалликларида юзага келувчи гемостаз тизими бузилишларида прогнозлаш, ташҳисот ва даволашнинг янги йўналишларини ишлаб чиқишга ҳам имкон яратади.

Ўтказилган корреляцион натижаларимиз шуни кўрсатики, қондаги ИЛ-1, ИЛ-4, TNF - $\alpha$  ва коагулацион плазма гемостази кўрсаткичлари ПТИ, ЭФМК, , фибриноген миқдорлари - (0,872; 0,646; 0,607; 0,698), бу юқори корреляцион боғлиқликни кўрсатган, ўртача корреляцион кўрсаткични эса ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, TNF - $\alpha$  ва ҚФТВ, фибриноген, ХМН, ЭФМК, D-димер (0,460, 0,431, 0,567, -0,458; 0,522) миқдорларида аниқланган бўлса, ИЛ-6, ТНФ- $\alpha$  ва коагулацион кўрсаткичлари (ПТИ, ТВ, ХМН) билан нисбатан ўртача кўрсаткични кўрсатган. Бу эса ўткир зотилжам билан оғриган болалар гемостаз кўрсаткичларига таъсири аниқланган, бу корреляцион таҳлил орқали ўз исботини топган.

#### 4-жадвал

**ШТЎЗ билан оғриган болаларда интерлейкинлар ва гемостаз кўрсаткичлари ўртасидаги боғлиқлик кўрсаткичлари (Хоразм вилояти)**

Цитокинлар	Тромбоцитлар	ПТИ, %	ҚФТВ, сек.	Фибриноген г/л,	ТВ, Сек	ХМН ,б/к	ЭФМК , г/л	Д-димер, мкг/мл
IL-1b, пг/мл	-0,066	<b>0,646</b>	-0,271	0,399	-0,073	-0,347	<b>0,421</b>	<b>0,522</b>
IL-4, пг/мл	<b>-0,1278</b>	<b>0,872</b>	<b>-0,460</b>	<b>0,607</b>	-0,309	<b>-0,567</b>	<b>0,458</b>	<b>0,497</b>
IL-6, пг/мл	<b>-0,1122</b>	0,311	<b>-0,422</b>	<b>0,431</b>	-0,345	-0,344	0,389	0,385
TNF - a, пг/мл	<b>-0.2161</b>	0,181	-0,149	0,194	0,057	-0,052	<b>0,698</b>	<b>0,502</b>

Шундай қилиб, яллиғланиш жараёни ортиб бораётганлиги сабабли витамин К га боғлиқ коагуляцион омиллар (қонда ПТИ ва Д-димернинг корреляцияси ( $r=0,625$ ) ўзлаштирилиши ва қонда ЭФМК ва Д-димер даражасининг ошиши, фибринолизнинг фаоллашуви ҳақида тахмин қилиш мумкин, бу эса томир ичи коагуляциясининг пайдо бўлишидан далолат берган.

Биз илмий ишимиз давомида шифохонадан ташқари ўткир зотилжам касаллигида учрайдиган ДВС синдромидаги гиперкоагуляция ва гипокоагуляция фазаларини олдиндан аниқлаш учун “Болалар шифохонасининг эрта ёшли болалар бўлимида ўткир зотилжам касаллигида гемостаз тизимидаги ўзгаришлар эхтимолини аниқлаш” учун дастурий таъминот ишлаб чиқилган.

Дастурий таъминот орқали касалликга ташхис қўйишда (болани онасининг шикоятлари, акушерлик анамнез, клиник белгилари, нафас олиш сони, юрак уриш сони, сатурация (SPO<sub>2</sub>), приморбид фон касалликлари, гемостазологик кўрсаткичлар)ни белгилаш орқали ташхис қўйиш имконини беради. Шунингдек, ўтказилган тадқиқотлар асосида ШТЎЗ билан оғриган болаларда геморрагик синдромнинг ривожланишига қараб яллиғланиш медиаторларининг аҳамиятлилик қиймати ишлаб чиқилган(4-жадвалга ).

#### 5-жадвал

### Яллиғланиш медиаторлари концентрацияси ва гемостаз кўрсаткичларига қараб ШТЗ билан оғриган болаларда гемостазологик бузилишларнинг ривожланиш хавфи

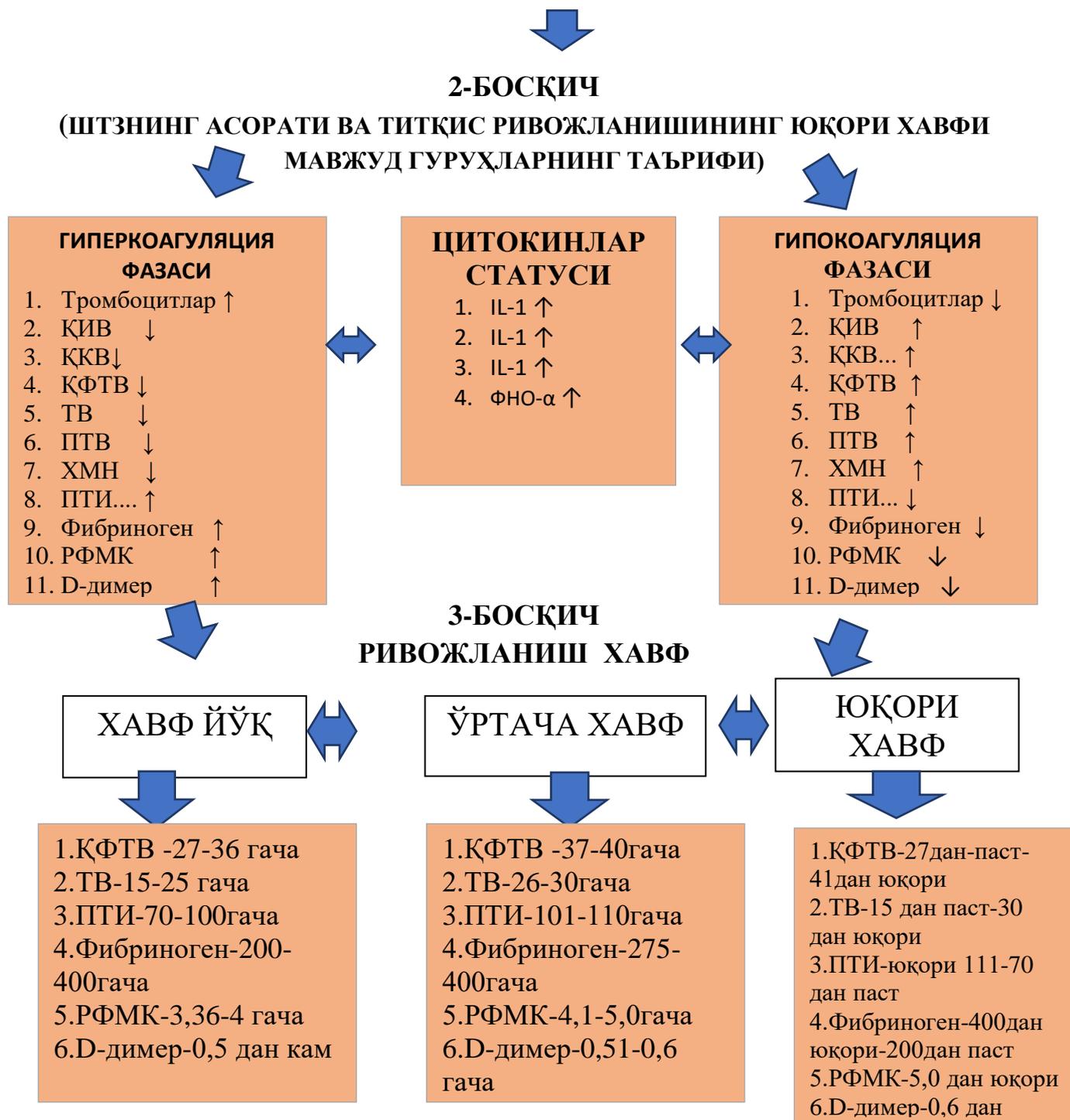
Яллиғланиш маркерлари	Хавф			
	Йўқ	Ўртача	Юқори	
ПТИ, %	70-100	101-110	гиперкоагуляция	гипокоагуляция
			юқори 111	70 дан паст
ҚФТВ, сония.	27-36	37-40	27 паст	41дан юқори
Фибриноген мг/л,	200-400	275-400	400дан юқори	200 дан паст

ТВ, сония	15-25	26-30	15 дан паст	30дан юқори
ХМН, %	0,8-1,0	1,1-1,26	1,1дан паст	1,26дан юқори
ЭФМК, г/л	3,36-4,0	4,1-5,0	5,0дан юқори	
D-димер, мкг/мл	0,5 дан кам	0,51-0,6	0,6дан юқори	
IL-1b, пг/мл	5 дан кам	6-15	15дан юқори	
IL-4, пг/мл	10 дан кам	11-35	35дан юқори	
IL-6, пг/мл	7 дан кам	8-25	25дан юқори	
TNFa, пг/мл	8 дан кам	9-27	27дан юқори	

Шундай қилиб, шифохонадан ташқари ўткир зотилжами билан оғриган болаларда қон ивишидаги ва иммунологик номутаносибликлар қайд этилган бўлиб, уларнинг оғирлиги даражаси ноқулай экологик минтақада (Хоразм вилояти) яшашга боғлиқ. Қон ивиш тизимидаги чуқур бузилишлар цитокинларнинг фаоллашиши билан биргаликда микроциркуляция тизимидаги бузилишлар туфайли болаларда ўткир зотилжамнинг кечишини оғирлаштирган, бу кўплаб тана аъзоларининг бузилишига ва ТИТҚИС каби оғир асоратларнинг ривожланишига олиб келган.

Шунингдек экологик ноқулай ҳудудларда ўткир бронх-ўпка касалликларида юзага келувчи гемостаз тизими бузилишларида прогнозлаш, ташхисот ва даволашнинг янги йўналишларини ишлаб чиқишга ҳам имкон яратилади. Тадқиқотимиз натижалари ШТЗ бўлган болаларда қон ивиш тизими касалликларини эрта аниқлаш ва даволаш алгоритминини такомиллаштиришга имкон берди (1, 2-схема)





**Схема 2**

**Шифохонадан ташқари ўткир зотилжамнинг АСОРАТИ ВА  
ТИТҚИС**

**патогенетик алгоритми**

Патологик омил

Циркуляция қилувчи иммун комплекслар ва  
комплемент тизимининг фаоллашуви



Шундай қилиб, динамикада клиник, гемостаз ва иммунологик кўрсаткичлардан олинган натижалари, шунингдек, қўлланилган математик моделлаштириш усули ШТЎЗ нинг индивидуал сифат, миқдорий ва иммунологик белгиларининг ўзига хослиги ва аҳамияти даражасини аниқлаш имконини берган. ШТЎЗ нинг гемостаз ва иммунологик кўрсаткичларининг ўзаро боғлиқ натижалари ташхислаш мезонлари ва касалликни даволаш усулини такомиллаштириш учун асосдир.

## ХУЛОСА

**«Ноқулай экологик муҳит таъсирида кичик ёшли болалар ўткир зотилжам касаллигида гемостаз тизими ўзгаришлари»** мавзусидаги фалсафа дорторлик (PhD) диссертацияси бўйича ўтказилган тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосалар шакллантирилди:

1.Экологик ноқулай муҳит ҳисобланган Хоразм вилоятида яшовчи болаларни ўткир зотилжам касаллигининг кечишига таъсир қилиш омили сифатида фон касалликлари камқонлик 2,5 баробар, оксил-энергия етишмовчилиги 1,5 баробар, аллергия дерматит 3,5 баробар, рахит 2 баробар кўп учради. Фон ҳолатлари асосий патологиянинг кечишини оғирлаштирадиган ва оғир кечишининг ривожланишига олиб келадиган ёндош касалликлар ҳисобланади. Бу фон касалликлар ўткир зотилжам касаллигини кечишига салбий таъсир кўрсатади.

2.Хоразмда вилоятида яшовчи болаларда ва таққосланадиган гуруҳлардаги ўткир зотилжамга чалинган болаларда гемостаз тизимининг коагуляцион бўғини кўрсаткичларининг геморрагик синдромга юқори тромботик тайёргарлигини кўрсатди. Гемостаз тизими ўзгаришларнинг даражаси бемор боланинг оғирлигига, зотилжамнинг шакли, асоратланганлиги, фон касалликлари билан бирга кечишига ҳам боғлиқ эканлигилиги аниқланди: 11 % беморда нормал кўрсаткич ёки 75 % беморда турли даражадаги гиперкоагуляция, 14 % беморда гипокоагуляция аниқланди.

3.Ўткир зотилжам касаллигида томир ичида қон ивувчанлиги ошишига таъсир этувчи маркер сифатида РФМК, фибриноген, Д-димер миқдорини яққол ўсиши ортиши кузатилди. ЭФМК нинг 3,27 марта ва Д - димер 4,6 марта ошиши тромбинемиянинг юқорилиги ва микротромблар ҳосил бўлганлигини кўрсатади.

4.Эрта ёшли болаларда ўткир зотилжам касаллигида цитокин механизми реализация бир хил йўналишда бўлиб, ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-6, TNF-α нинг миқдорини ( 4 дан 12 мартагача), Хоразм вилоятида таққосланган гуруҳга нисбатан ошиши TNF-α 21 марта, ИЛ-6 5,6 мартагача ошиши, аниқланди. Цитокинларнинг гиперсекрецияси иммунитет тизимининг барча қисмлари фаолиятида жиддий бузилишларни, носпецифик ва специфик иммун ҳимоя тизими сустлашганидан далолат беради, бу эса асосий касалликнинг кечишига салбий таъсир қилади, унинг оғирлик даражасига ноқулай экологик муҳит шароити таъсир қилади.

5.Корреляцион боғлиқликни ўрганиш натижасида яллиғланиш медиаторлари цитокинлар ва гемостазнинг коагуляцион бўғини кўрсаткичлари ўртасида ўзаро боғлиқлик мавжудлигини кўрсатди: юқори корреляцион боғлиқлик ИЛ-1, ИЛ-4, TNF –а ва ПТИ, ЭФМК, фибриноген миқдорилари, (0,872; 0,646; 0,607; 0,698) ўртасида, ўртача корреляцион кўрсаткични эса ИЛ-1, ИЛ-4, TNF -а ва Д-димер, ҚФТВ, ХМН, ( 0,522-0,460; 0,567 ) ўртасида аниқланди.

6.Яллиғланиш медиаторлари концентрацияси ва гемостаз кўрсаткичлари юқорилиги эрта ёшдаги болаларда шифонадан ташқари ўткир зотилжамнинг оғир кечишини ташхислаш ва асоратлар ривожланишини олдини олиш учун алгоритм ишлаб чиқилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ PhD.04/30.12.2019.Tib.102.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ  
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ САМАРКАНДСКОМ  
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ**  

---

**ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

**ЮСУПОВА УМИДАЖОН УЛУГБЕКОВНА**

**ИЗМЕНЕНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ ОСТРОЙ  
ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА В УСЛОВИЯХ  
НЕБЛАГОПРИЯТНОЙ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ СРЕДЫ**

**14.00.09 –Педиатрия**

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

**Самарканд– 2022**

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2019.4.PhD/Tib899.

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

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

<b>Научный руководитель:</b>	<b>Бобомуратов Турдикул Акрамович</b> доктор медицинских наук, профессор
<b>Официальные оппоненты:</b>	<b>Фуркат Мухидинович Шамсиев</b> доктор медицинских наук, профессор  <b>Мардонкул Рустамович Рустамов</b> доктор медицинских наук, профессор
<b>Ведущая организация:</b>	Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова

Защита докторской диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022г. в \_\_\_ часов на заседании Научного совета PhD.04/30.12.2019.Tib.102.01 при Самаркандском Государственном медицинском университете. (Адрес: г.Самарканд, ул. М.Улугбека, дом 70А. Клиника №2 СамГМУ (Многопрофильный специализированный центр детской хирургии), Тел./факс: 0 (366) 233-58-92, 233-79-03, e-mail: shodikulovagulandom@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Самаркандского Государственного медицинского университета (зарегистрирована за № \_\_\_). Адрес: 140100, г.Самарканд, ул. Амир Темур, 18. Тел./факс: (+99866) 233-30-34.

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 года.  
(Реестр протокола рассылки № \_\_\_\_\_ от «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 года).

**А.М. Шамсиев**  
председатель Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

**Г.З. Шодикулова**  
ученый секретарь Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

**Д.А. Атакулов**  
председатель научного семинара при научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** На сегодняшний день в условиях пандемии острые заболевания органов дыхания занимают ведущее место в структуре смертности населения. По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «...на пневмонию приходится 15 % случаев смерти детей в возрасте до 5 лет во всем мире, распространенность пневмонии среди детей и подростков в Республике Узбекистан разнится в пределах 17,7 % и 19,5 % и напрямую связана с экологическими факторами... Степень влияния внешней среды на состояние здоровья оценивается в 17-20% и немного уступает генетико-биологическим факторам»<sup>4</sup>. На данный момент экология и здравоохранение населения региона Приаралья являются одними из актуальных вызовов не только для Узбекистана, но и для всего мирового сообщества. Одними из таких проблем выступают ранняя диагностика пневмонии, определение факторов риска ее развития и клинико-лабораторных особенностей заболевания, назначение лечения с учетом патогенетических аспектов состояния системы гемостаза и предупреждение осложнений заболевания, ранняя элиминация данной патологии относятся к числу вопросов, требующих решения в медицине.

В мире проводится ряд научных исследований, направленных на обоснование влияния системы гемостаза на течение воспалительного процесса при пневмонии как ответной реакции организма и совершенствование методов патогенетического лечения данной патологии у детей. В связи с этим особенно важно осуществление научных работ, направленных на своевременное выявление этиологических факторов пневмонии у детей, определение анамнестических данных, клинических проявлений, состояния признаков воспаления, составных показателей цитокинов и их взаимосвязи, изучение статуса системы гемостаза и влияния экологии, и разработку патогенетически обоснованных методов лечебных мероприятий, а также внедрение эффективной схемы лечения в практику здравоохранения.

В нашей стране предпринимаются комплексные меры, направленные на развитие медицинской отрасли, в частности, на совершенствование методов ранней диагностики, лечения и профилактики соматических заболеваний у детей с бронхолегочными патологиями, и достигаются определенные результаты. В связи с этим поставлены задачи по «...повышению эффективности, качества и популярности медицинской помощи, оказываемой населению в нашей стране, а также внедрению высокотехнологичных методов ранней диагностики и лечения заболеваний,

---

<sup>4</sup> ВОЗ. « ВОЗ. Управление системой здравоохранения в Европейском регионе » 2018

созданию патронажной службы, популяризации здорового образа жизни и осуществлению профилактики и эффективной диагностики заболеваний»<sup>5</sup>. Исходя из вышеупомянутых задач проведение оценки состояния системы гемостаза у детей раннего возраста, заболевших пневмонией и проживающих в Хорезмской области, обладающей неблагоприятными экологическими условиями, определение частоты фоновых заболеваний, оценка цитокинового статуса, разработка программы по вычислению вероятности развития изменений в системе гемостаза при пневмонии и улучшение комплексного лечения позволит снизить инвалидность и смертность вследствие осложнений заболевания.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, утвержденных Указами Президента Республики Узбекистан № УП-60 от 28 января 2022 г. «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022 — 2026 годы» и № УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», Постановлением Президента Республики Узбекистан за № ПП-5199 от 28 июля 2021 г. «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы оказания специализированной медицинской помощи в сфере здравоохранения», а также другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

**Соответствие исследования с приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан.** Настоящее исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и техники в республике VI «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** В последние годы воздействие различных факторов риска на здоровье населения, таких как внешняя неблагоприятная экологическая среда, патологическое течение беременности и родов, искусственное вскармливание ребенка, вредные привычки у родителей приводят к снижению иммунной сопротивляемости и увеличению различных патологий среди взрослых и детей, в том числе острой пневмонии, которая является первой по значимости причиной смерти детей в мире. Ежегодно она уносит жизни 1,8 млн детей в возрасте до пяти лет, более 98% из которых проживают в развивающихся странах (Информационный бюллетень ВОЗ, ноябрь 2018 г.).

Так, согласно данным ВОЗ, пневмония является главной инфекционной причиной смертности детей во всем мире, она становится причиной 15% всех случаев смерти среди детей до 5 лет в мире.(Такрорланяпти,може олиб ташлаш керак шу жумлани) В странах с высоким уровнем экономического развития летальность от внебольничных пневмоний

---

<sup>5</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармони

невысока и не превышает 12%, однако в развивающихся странах от нее ежегодно погибают около 5 млн детей в возрасте до 5 лет (Н. Д. Азизова, Р. А. Мусажанова 2019).

Особенностью пневмоний у детей является частое развитие инфекционно-токсического шока с нарушением гемостаза по типу фазы гипокоагуляции - ДВС-синдрома (Колосов В.П., Кочегарова Е.Ю. 2022). Острый воспалительный процесс в легких приводит к нарушению их метаболической функции, что проявляется в утрате способности легких регулировать баланс протеаз-антипротеаз в системе гемостаза. По мнению ряда авторов, у детей с различными формами острой бронхолегочной патологии нарушение баланса протеаз-антипротеаз системы гемостаза крови зависит от тяжести патологического процесса в легких, проявляющееся в активации прокоагулянтного и недостаточности антикоагулянтного звеньев свертывания крови (Jin X, Zhu Y, Zhang Y, 2018). Однако степень и характер выявленных изменений показателей гемостаза у детей с пневмониями свидетельствуют о наличии текущего внутрисосудистого свёртывания крови, выраженность которой прямо зависит от тяжести патологического процесса в легких (Zhou.T., Chen.Y.L, 2019). Многие авторы утверждают, что не разработаны определенные схемы обследования детей с внебольничными пневмониями для получения полной информации о характере и стадии процесса (Шабалов Н.П., 2016), а прогностические значения показателей гемостаза и маркеров воспаления, в частности цитокинов в условиях экологического неблагополучия отсутствуют.

Несмотря на проведение ряда исследований, посвященных изучению течения и ранней диагностики острой внебольничной пневмонии у детей в Республике Узбекистан, данная проблема, оставаясь серьезной, сохраняет свою актуальность для организации здравоохранения (Шамсиев Ф.М., Умарназарова З.Е. 2014). В настоящее время ученые подчеркивают недостаточность научных работ по оценке состояния системы гемостаза при патологиях органов дыхания у детей и изучению возникновения данного рода заболеваний на фоне неблагоприятной экологической обстановки (Розинова Н.Н., Волков И. К.,2019).

Решение вышеперечисленных проблем способствует усовершенствованию диагностики и лечебной тактики при внебольничной пневмонии у детей, являющейся одной из основных задач здравоохранения в пульмонологической практике. Исходя из вышеизложенного, возможно проведение научных исследований, касающихся специфики течения острой пневмонии у детей раннего возраста, ранней интерпретации нарушений в системе гемостаза, изучения особенностей клинико-лабораторных

проявлений, лечения гемостазиологических осложнений заболевания и повышения эффективности ранней профилактики данного заболевания, на практике.

**Соответствие диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии №01.070071 «Новый подход к диагностике, лечению и профилактике заболеваний органов дыхания у детей» (2017-2019 гг.).

**Цель исследования** заключается в оптимизации ранней диагностики острой пневмонии у детей раннего возраста путем изучения изменений в системе гемостаза и цитокиновом статусе на фоне воздействия неблагоприятной внешней среды (на примере Хорезмской области).

**Задачи исследования:**

изучить отрицательное влияние неблагоприятных факторов внешней среды (на примере Хорезмской области) на клиническое течение острой пневмонии у детей раннего возраста;

определить особенности изменения в коагуляционном, тромбоцитарном и сосудистых звеньях системы гемостаза при внебольничной острой пневмонии у детей раннего возраста, проживающих в данном регионе;

оценить взаимосвязь между изменениями в системе гемостаза и цитокиновом статусе у детей с острой пневмонией;

разработать мероприятия по диагностике и профилактике осложнений со стороны системы гемостаза с учетом нарушений у детей с острой пневмонией при неблагоприятном действии экологических факторов.

**Объектом исследования** послужили 165 детей, больных внебольничной пневмонией, в возрасте от 1 до 3 лет, получавших лечение в отделении пульмонологии Хорезмской областной многопрофильной клиники и многопрофильной клинике Ташкентской медицинской академии.

**Предметом исследования** явилась венозная кровь и сыворотка крови для общеклинических и биохимических исследований.

**Методы исследования.** В диссертации применены общеклинические, лабораторные, гемостазиологические, инструментальные, рентгенологические и статистические методы исследования.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

впервые тяжелое протекание острой пневмонии у детей раннего возраста, проживающих в Хорезмской области, обосновано результатом воздействия неблагоприятных экологических факторов внешней среды;

выявлено, что проживание детей раннего возраста в неблагоприятных экологических условиях приводит к трехкратному увеличению встречаемости фоновых заболеваний и способствуют тяжелому протеканию острой пневмонии;

обоснована взаимосвязь между развитием дисбаланса в системе гемостаза, наличием высокой тромботической готовности и изменением клинической формы, степени тяжести, осложнений острой пневмонии в результате негативного воздействия экологической среды;

доказана роль изменения цитокинового статуса в нарушении регуляции (АЧТВ, фибриноген, РФМК, Д -димер) системы гемостаза при острой пневмонии у детей путем определения концентрации интерлейкинов IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6 и ФНО $\alpha$ .

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

выявлены на ранней стадии такие нарушения в системе гемостаза, как повышение/снижение активности свертывания крови, в результате комплексного обследования детей с острой внебольничной пневмонией;

рекомендовано определение показателей свертывания крови (ВСК, АЧТВ, ТВ, фибриноген, МНО, РФМК, Д-димер) в составе комплексных мероприятий по диагностике острой пневмонии у детей раннего возраста, проживающих в неблагоприятных экологических условиях;

обоснована важность определения уровня цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6 и ФНО $\alpha$ ) наряду с оценкой системы гемостаза на ранних этапах и в динамике этого заболевания для определения частоты цитокиновых нарушений;

разработаны лечебные мероприятия с целью улучшения функциональной активности системы гемостаза и профилактики коагуляционных нарушений в сочетании с традиционной терапией с учетом нарушений в данной системе у детей с острой внебольничной пневмонией.

**Достоверность результатов исследования** подтверждается использованием современных методов и подходов в исследовании, методологически корректно проведенными исследованиями, достаточным количеством пациентов, специфичностью диагностических и лечебных мероприятий при острой внебольничной пневмонии у детей на основе применения взаимодополняющих клинико-лабораторных, инструментальных и статистических методов исследования, а также сравнением результатов диссертационной работы с международными и отечественными данными и ратификацией полученных данных компетентными органами.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость полученных результатов исследовательской работы заключается в повышении эффективности терапии и профилактики осложнений пневмонии вследствие совершенствования методов диагностики и лечения данной патологии, в результате оценки клинико-функциональных характеристик системы гемостаза (АЧТВ, фибриноген, РФМК, Д-димер) и острой внебольничной пневмонии, развивающейся у детей раннего возраста, проживающих в неблагоприятных экологических условиях, с учетом патогенетического механизма заболевания.

Практическая значимость результатов исследований заключается в создании алгоритма диагностики иммунологических и гемостазиологических изменений у детей с применением современных диагностических методов, своевременном выявлении и лечении осложнений заболевания, а также в создании программы ЭВМ для прогнозирования синдрома ДВС и разработке практических рекомендаций, позволяющих своевременно диагностировать развитие острой внебольничной пневмонии у детей и повысить качество оказания медицинской помощи.

**Внедрение результатов исследования.** На основе научных данных, полученных в ходе оценки изменений в системе гемостаза при острой пневмонии у детей раннего возраста под влиянием неблагоприятной внешней среды:

утверждена методическая рекомендация «Способ определения исхода геморрагического синдрома при внебольничных острых пневмониях у детей» по определению последствий геморрагического синдрома в диагностике и прогнозе острой пневмонии у детей раннего возраста, проживающих в неблагоприятных экологических условиях (Заключение МЗ РУз 8н-з/№751 от 20 августа 2021). Данная методическая рекомендация позволила осуществить ведение больных с острой внебольничной пневмонией, уменьшив развитие осложнений заболевания за счет, в частности, оценки показателей гемостаза и цитокинового статуса.

научные результаты, полученные в результате исследований, направленных на диагностику внебольничной пневмонии и оценку состояния системы гемостаза у детей раннего возраста в условиях воздействия неблагоприятной внешней среды, были внедрены в практику здравоохранения, в частности в отделение пульмонологии Детского многопрофильного медицинского центра Хорезмской области и отделения Ургенчского районного медицинского объединения Хорезмской области. Внедрение результатов с применением новых методов определения исходов геморрагического синдрома при внебольничной пневмонии у детей позволило сократить продолжительность заболевания в 2,4 раза.

**Апробация результатов исследования.** Результаты работы доложены на 6 научно-практических конференциях, в том числе 2 международных и 4 республиканских.

**Публикация результатов исследования.** По материалам диссертационной работы опубликовано 16 научных работ, из них 6 статей в журналах, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан, в том числе 4 в национальных журналах и 2 в зарубежных изданиях.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 137 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

Во введении приводятся сведения относительно актуальности и необходимости проведения данного исследования, описываются его цель и задачи, излагаются основные аспекты, вынесенные на защиту, научная новизна исследования, научная и практическая значимость результатов, представляется апробация, опубликованные результаты научной работы и информация о структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современное состояние проблемы острой пневмонии у детей раннего возраста»** рассмотрена роль факторов внешней среды в возникновении и течении бронхолегочной патологии у детей, особенности течения острых бронхолегочных заболеваний и систематизированы сведения из последней литературы по внебольничной острой пневмонии. Представлено клинических аспекты внебольничной острой пневмонии у детей, состояние различных компонентов системы гемостаза, принцип и методы коррекции нарушений гемостаза, диагностическое значение цитокинов, основные направления профилактической помощи.

В процессе описания современных достижений в этом отношении значительное внимание уделяется проблемам изучения механизмов развития тяжелых осложнений, связанных с возникающими при этом изменениями в системе гемостаза. В результате обоснована необходимость проведения более глубоких исследований в данном направлении с целью совершенствования методов диагностики тяжелых осложнений в системе гемостаза, возникающих на почве острой пневмонии.

Во второй главе диссертации **«Клиническая характеристика и применяемые методы исследования у детей с острой внебольничной пневмонией»** дана общая характеристика клинического материала, приведены сведения о лабораторных методах исследования. В соответствии

с целями и задачами научно-исследовательской работы было обследовано 165 больных детей в возрасте от 1 до 3 лет, находившихся на лечении с диагнозом «острая внебольничная пневмония» в детском многопрофильном медицинском центре Хорезмской области и Многопрофильной клинике Ташкентской медицинской академии. Дополнительно, обследовано 40 здоровых детей того же возраста для оценки нормальных лабораторных показателей и проведено ретроспективное изучение историй болезни 1602 детей раннего возраста с острой внебольничной пневмонией.

На основании проведенных исследований, дети были разделены на две группы:

В 1-ю основную группу вошли 120 (72,7%) больных, проживающих в Хорезмской области и находившихся на лечении в пульмонологическом отделении многопрофильного детского медицинского центра Хорезмской области.

2-ю группу сравнения составили 45 (27,3%) больных, находившихся на лечении в отделении пульмонологии многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии.

Структура больных по полу и возрасту была следующей: 95 (57,6 %) мальчиков и 70 (42,4 %) девочек, из которых 93 (56,4 %) были в возрасте от 1 года до 2 лет, 72 (43,6 %) - от 2 до 3 лет.

Критерии включения в исследование: дети в возрасте от 1 года до 3 лет, пациенты с клинически и рентгенологически подтвержденной острой внебольничной пневмонией, письменное согласие родителей.(Шу жумла керак эмас. Олиб ташласа булади)

Клинические особенности и течение болезни у детей с острой пневмонией, проживающих в экологически неблагоприятной среде, данные анамнеза при определении степени тяжести данной патологии, нарушение функции внешнего дыхания и преобладание признаков интоксикации были проанализированы с учетом выраженности изменений в сердечно-сосудистой системе, рентгенологическом статусе легких и других органах и системах.(Бу абзац умуман тушунарсиз, олиб ташласа булади)

При выполнении научной работы использовались следующие методы исследования:

С целью изучения состояния показателей гемостаза у детей, включенных в исследование, было проведено следующее исследование коагулограммы:

Исследование коагулограммы: количество тромбоцитов, характеризующее состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, определяли с помощью анализатора «Couiter MD», время кровотечения - (ВК), время свертывания крови (ВСК) по Фонио. В качестве тестов,

характеризующих плазмокоагуляционное звено гемостаза были изучены протромбиновое время (ПВ), концентрация фибриногена, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПИ), тромбиновое время (ТВ), растворимый фибрин мономерный комплекс (РФМК), международное нормализованное отношение (МНО) и количество D-димера в приборе «HUMAN CLOT DUO plus».

Уровень цитокинов (IL-1, IL-4, IL-6 и ФНО- $\alpha$ ) было изучено в лаборатории института иммунологии и геномики человека АН РУз (разработан Санкт-Петербургским государственным научно-исследовательским институтом особо чистых биопрепаратов) на основе трехфазного иммуноферментного анализа - «сэндвич» метода.

Статистическую обработку полученных результатов проводили на компьютере с использованием программы Microsoft Office Excel - 2013. Для каждой серии результатов рассчитывали среднее арифметическое (M), стандартное отклонение ( $\sigma$ ) и стандартную ошибку среднего арифметического (m). Для сравнения средних значений использовали t-критерий Стьюдента. Для статистически значимых изменений были приняты четыре основных уровня значимости: высокий -  $p < 0,001$ , средний -  $p < 0,01$ , низкий (пограничный) -  $p < 0,05$ , незначительный (неопределенный) -  $p > 0,05$ .

В третьей главе диссертации **«Особенности клинических проявлений внебольничной острой пневмонии у детей раннего возраста, проживающих в экологически неблагоприятных условиях»** дана сравнительная оценка клинико-лабораторных особенностей госпитализированных больных с острой пневмонией.

На сегодняшний день загрязнение окружающей среды вдоль Приаралья не может не оказывать влияния на материнское здоровье и заболеваемость. По анамнестическим данным у матерей более половины детей, заболевших пневмонией, отмечены хронические соматические патологии во время беременности, причем у женщин, проживающих в Хорезмском регионе, распространенность данных заболеваний была в 1,5 раза выше, чем у матерей больных в группе сравнения: хронический холецистит выступал в качестве коморбидной патологии в 55,6% случаев, жировой гепатоз – в 22,5%; заболевания мочевыделительной системы (хронический пиелонефрит), хронические заболевания эндокринной системы встречались в 2,6 раза чаще, по сравнению со II группой (8,9% против 23,3%;  $p < 0,01$ ).

Среди женщин Хорезмской области наиболее часто встречались такие осложнения и акушерско-гинекологические заболевания, как затяжной гестоз, беременность с риском преждевременных родов и

железодефицитная анемия. Развитие экстрагенитальных патологий у матерей при неблагоприятных экологических условиях оказало негативное влияние на процесс родов и родоразрешения: асфиксия при родах была зарегистрирована у 22,5% детей основной группы, у 8,8% - в группе сравнения, преждевременные роды наблюдались в основной группе - у 5,8%, в группе сравнения - у 4,4%.

В возникновении и течении заболеваний немаловажную роль играет и тип вскармливания детей в раннем возрасте. В обеих группах около 55 % детей находились на искусственном и смешанном вскармливании: в основной группе на грудном вскармливании были 45,8 % детей, на смешанном— 17,5 %, на искусственном— 36,7 % детей, при этом во II группе грудное молоко получали 44,4% детей, смешанное вскармливании - 17,8% и искусственное вскармливание - 37,8%, демонстрируя отсутствие значительных отличий между группами. Однако у 73,3% детей Хорезмской области и 42,2% детей города Ташкента ( $P<0,01$ ) отмечалось сокращение продолжительности грудного вскармливания.

Анализ преморбидных фоновых заболеваний показал, что дети, проживающие в Хорезмской области, считающейся более экологически неблагоприятной, в 2,3 раза чаще, относительно детей, проживающих в г.Ташкенте, болеют аллергическими заболеваниями (74,5%), и в 1,6 раза чаще - рахитом (70,3%). Сопутствующее течение 3-х и более преморбидных фоновых патологий наблюдалось у 47,5% больных детей основной группы, тогда как, в группе сравнения 26,6%. Это, в свою очередь, привело к значительному ухудшению здоровья детей. В I основной группе в 50,8% случаев острой пневмонии предшествовали другие респираторные заболевания, в частности бронхит - у 46 (38,3%) пациентов, с рецидивами от 6 до 9. Для сравнения, дети II группы - 14 (31,1%), в 1,2 раза меньше болели по сравнению с детьми основной группы.

У 44,2% (53) больных основной группы под нашим наблюдением была тяжелая и у 55,8% (67) среднетяжелая формы течения острой пневмонии, в группе сравнения течение данной болезни было сравнительно благоприятнее, так у 31,2% пациентов (14) - тяжелая, у 68,8% (31) - среднетяжелая форма. Развитие осложнений в виде нейротоксического синдрома 29,4%, сердечно-сосудистого (25,3%) и обструктивного синдромов (45,3%) чаще наблюдалось у детей основной группы.

Внебольничная острая пневмония по морфологическим формам: сливная форма - в I основной группе встречалась у 56,7% больных, а во II группе ее доля составила 35,5% ( $R<0,05$ ), очаговая форма пневмонии были характерны для основной группы (35% против 51,1%, соответственно), сегментарная форма при этом встречалась реже (8,3% против 13,3%

соответственно). Двусторонняя пневмония по данным рентгенологического исследования также чаще наблюдались в основной группе (57,7% против 20,0%;  $p < 0,05$ ).

Анализ клинического течения острой пневмонии показал, что в I группе учащение дыхания наблюдалось у 81,7% больных, а во II группе — у 71,1%. Снижение насыщения кислородом капиллярной крови наблюдалось у 72 (86,4%) больных основной группы (до  $90,3 \pm 3,4\%$ ), тогда как в группе сравнения данный показатель равнялся  $93,5 \pm 4,2\%$ , у здоровых детей -  $98,5 \pm 1,5\%$ .

Сухой кашель наблюдался в 53,1% случаев, влажный - в 100% случаев. Сухой кашель достоверно чаще встречался у детей I группы (37,5%) относительно детей II группы (40%), влажный кашель также был более характерен для детей I группы (62,5%) по сравнению с пациентами II группы (60%). Температура тела в начале заболевания была фебрильной у 93,0% и субфебрильной у 31,7% больных. Фебрильная лихорадка достоверно преобладала у детей I группы (88,3% против 80%). Среди жалоб со слов родителей у детей отмечалось повышение температуры тела с  $38,6$  до  $40,1^{\circ}\text{C}$  и сохранялось в течение 6-8 дней. У 100,0% детей, проживающих в экологически неблагоприятной среде, были выраженные признаки интоксикации; нарушение сна отмечалось в 86,7% и 66,7% случаев в I и II группе, соответственно ( $p < 0,01$ ); бледность кожных покровов - у 86,7% и 60,0% детей искомым групп, соответственно; снижение аппетита наблюдалось у 100% случаев в основной группе и в 80% случаев в группе сравнения, что в 1,25 раза чаще, чем у детей II группы. Сильное проявление клинических симптомов является причиной ухудшения течения острой пневмонии, что обуславливает развитие дисбаланса в системе гемостаза в детском организме.

Таблица.1

**Клинические признаки внебольничной острой пневмонии у детей**

Клинические признаки	Основная I группа (Хорезмская обл.) n=120		Сравнительная II группа (Ташкентская обл.) n=45	
	Количество	%	Количество	%
Холсизлик	61	50,8	32	71,1
Нарушения аппетита	120	100,0	36	80,0
Нарушения сна	104	86,7	30	66,7

Цианоз носо-губного треугольника	87	72,5	20	44,4
Побледнение кожи	104	86,7	27	60,0
Субфебрильная температура	14	11,7	9	20,0
Фебрильная температура	106	88,3	36	80
Одышка	88	73,3	18	40,0
Учащение дыхания	98	81,7	35	71,1
Кашель: - сухой	45	37,5	18	40
- влажный	75	62,5	27	60
Перкуссия: укороченный	<b>68</b>	<b>56,7</b>	36	80,0
коробочный	26	21,7	9	20,0
- грубое дыхание	45	<b>37,5</b>	<b>32</b>	<b>71,1</b>
- укороченное дыхание	66	55,0	14	31,1
Хрипы: сухие	45	37,5	32	71,1
влажные	66	55,0	14	31,1

Таким образом, доминирующими клиническими признаками заболевания у детей Хорезмской области являются крайняя тяжесть общего состояния, высокая лихорадка длительностью 6-7 дней, преимущественно сухой кашель и одышка, в то время как у детей, проживающих в г.Ташкент, данные клинические показатели встречались относительно реже и были менее выражены, что вероятнее всего связано с более благоприятными условиями проживания.

В заключение можно отметить, что экологическая ситуация в регионе Приаралья оказывает негативное влияние на показатели здоровья населения, в особенности матерей и детей, что проявляется наличием хронических соматических заболеваний при беременности, затяжных гестозов, высокого риска развития преждевременных родов, железодефицитной анемии и осложнений акушерско-гинекологического профиля у более половины матерей больных детей, в частности родовой

асфиксии, преждевременных родов, сокращение продолжительности грудного вскармливания детей в Хорезмской области, при этом сочетанное течение 3-х и более преморбидных фоновых заболеваний у больного ребенка, частое возникновение аллергических заболеваний обуславливает тяжелое и длительное течение внебольничной острой пневмонии с формированием многочисленных осложнений.

Четвертая глава диссертации «**Система гемостаза и состояние интерлейкинов у детей с острой пневмонией, проживающих в экологически неблагоприятной среде**» посвящена изучению взаимосвязи между изменениями в системе гемостаза и цитокиновом статусе у детей с острой пневмонией.

В общей патологии у детей, особенно при остром пневмонии, высокий риск развития имеют нарушения гемостаза, переходящие от состояния гиперкоагуляции в различные фазы явной или менее выраженной гипокоагуляции. Система гемостаза тесно связана с другими физиологическими системами посредством ряда факторов, влияя на активность гемокоагуляции, условия внутриутробного развития и патологическое течение беременности, а изменение показателей свертывания крови у детей отражаются на деятельности других звеньев системы гомеостаза.

Для оценки состояния системы гемостаза проведено обследование 155 детей, в том числе 115 пациентов с острой пневмонией и 40 здоровых детей. Изменения в системе гемостаза у больных детей различали на гиперкоагуляцию и гипокоагуляцию. У 63 (84%) из 75 детей, проживающих в Хорезмской области, была гиперкоагуляция, а у 12 (16%) - гипокоагуляция, у 35 (87%) из 40 больных второй группы - гиперкоагуляция, у 5 (12,5%) - гипокоагуляция.

Сравнение состояния системы гемостаза у детей с острой пневмонией, проживающих в г.Ташкенте и Хорезмской области, показало следующее. Количество тромбоцитов увеличилось у исследуемых детей с внебольничной острой пневмонией в группе сравнения ( $326,1 \pm 10,9 \times 10^9/\text{л}$ ), но их среднее значение было все еще ниже, чем у детей основной группы с данной патологией, проживающих в Хорезмской области ( $348,1 \pm 7,7 \times 10^9/\text{л}$ ), при этом значительной разницы в отношении значений данных показателей к уровню тромбоцитов у практически здоровых детей не было ( $284,8 \pm 15,52 \times 10^9/\text{л}$ ) (табл. 2).

**Таблица 2**

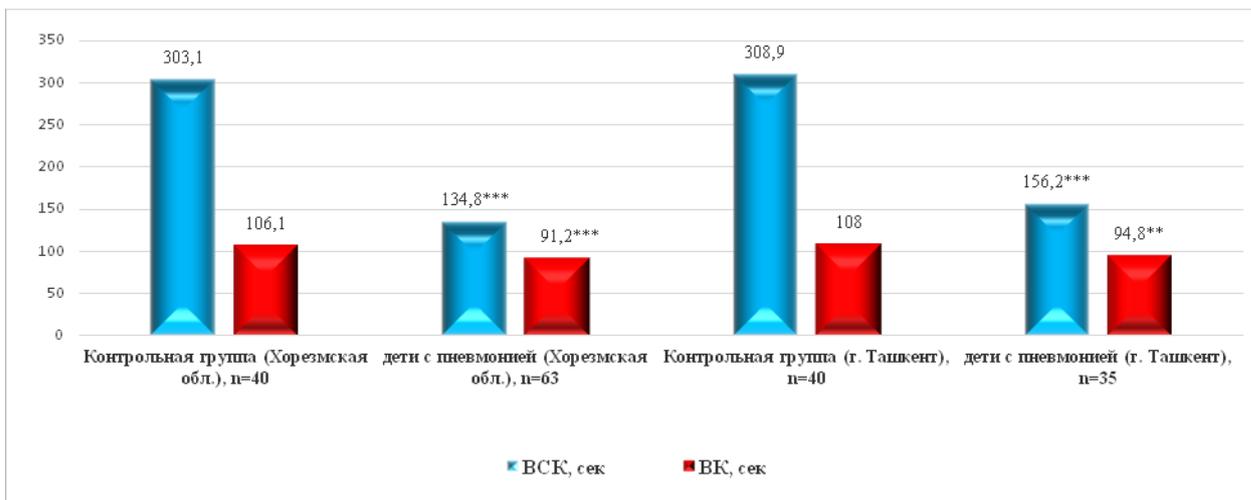
**Показатели гемостаза после гиперкоагуляционного процесса у детей внебольничной острой пневмонией.**

Показатели	Контрольная группа n=40	Основная группа n=63	Группа сравнения n=35	Достоверность, <P
Количество тромбоцитов (x10 <sup>9</sup> /л)	284,8±15,52	348,1±7,7	326,1±10,9	<0,01
ВСК, сония	303,1±3,2	134,8±5,1	156,2±6,0	<0,001
ВК, сония	106,1±1,22	91,2±1,3	94,8±3,2	<0,001
АЧТВ, сония	32,4±1,6	24,3±0,62	27,6±1,1	<0,001
ПТВ, сония	13,4±1,16	10,2±0,32	11,8±0,44	<0,05
ПТИ, %	91,03±1,2	132,5±3,2	128,2±4,6	<0,001
МНО, ед.	0,99±0,04	0,78±0,02	0,80±0,03	<0,001
ТВ, сония	26,2±1,18	14,6±0,48	17,2±0,61	<0,001
Фибриноген (г/л)	3,43±0,25	5,8±0,18	5,2±0,18	<0,001
РФМК, г/л	2,92±0,06	9,56±0,31	9,34±0,30	<0,001
D-димер, мкг/мл	0,21±0,05	0,98±0,03	0,89±0,03	<0,001

**Примечание:**  $P(<0,05)$  — статистически значимое отличие и  $P(>0,05)$  — статистически незначимое отличие показателей по сравнению с группой сравнения.

При сравнении средних значений ВСК и ВК, показатель ВСК был статистически значимо снижен в 2,25 раза у детей основной группы с внебольничной острой пневмонией относительно значений контрольной группы (с  $303,1 \pm 3,2$  с до  $134,8 \pm 5,1$  с,  $p<0,05$ ), а ВК - до  $91,2 \pm 1,3$  с, демонстрируя тенденцию к снижению.

Полученные результаты также свидетельствуют о повышении общей активности свертывающей системы крови у детей, болеющих внебольничной острой пневмонией и проживающих в Хорезмской области. В то же время у детей из г. Ташкента искомые изменения были несколько меньше по сравнению с детьми из Приаралья (см. рис. 1).

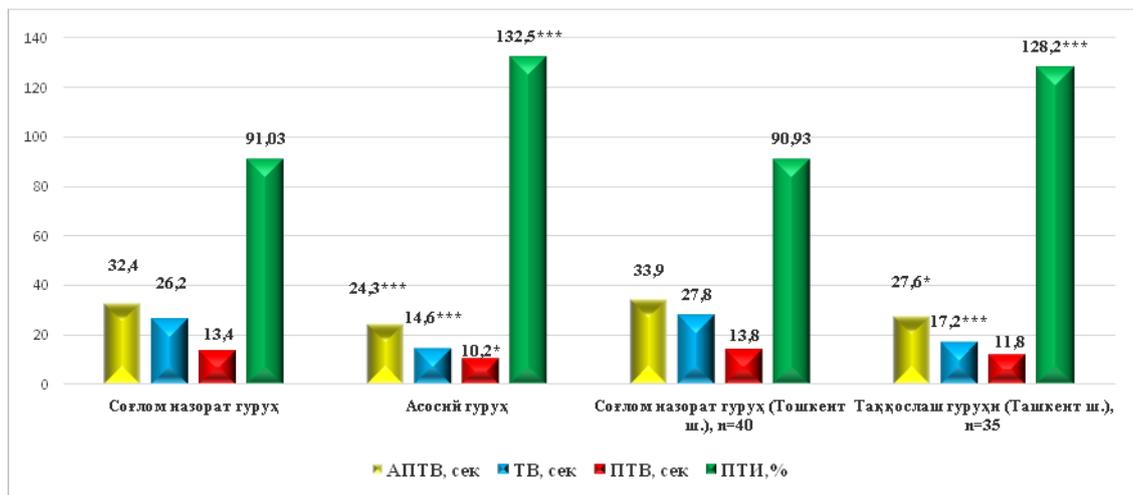


**Примечание:** \*- достоверность различий относительно группы сравнения (\*- $P < 0,05$ ; \*\*- $P < 0,01$ ; \*\*\*- $P < 0,001$ )

**Рисунок 1. Сравнительный анализ средних значений ВСК и ВК у больных внебольничной острой пневмонией раннего возраста**

Повышенная свертываемость крови отмечалась как внутренним, так и наружным путем. В частности, АЧТВ используется для оценки внутренней путь активации механизма гемостаза и считается высокочувствительным тестом на дефицит факторов плазмы, где нарушение свертывания крови не зависит от количественного и функционального дефицита тромбоцитов. При анализе средних значений АЧТВ среди больных основной и сравнительной групп было установлено, что данный показатель у больных с внебольничной острой пневмонией из основной группы был ниже по сравнению с показателем контрольной группы (с  $24,3 \pm 0,62$  с до  $27,6 \pm 1,2$  с). ТВ – это показатель, оценивающий последнюю стадию свертывания крови, т.е. стадию образования фибрина из фибриногена под влиянием тромбина. Большое влияние на данный показатель оказывает количество фибрина и продуктов, дегидратирующих фибрин в плазме. Средние значения ТВ были снижены в обеих группах ( $14,6 \pm 0,48$  по отношению к  $17,2 \pm 0,61$  с). При этом среднее значение ПТВ уменьшилось ( $11,8 \pm 0,52$  с против  $10,2 \pm 0,32$  с), однако среднее значение ПТИ увеличилось ( $132,5 \pm 3$  % против  $2128,2 \pm 1,2$  %). Средние значения вышеописанных показателей в контрольной группе равнялись  $13,4 \pm 1,16$  с для ПТВ и  $91,03 \pm 1,2$  % - ПТИ.

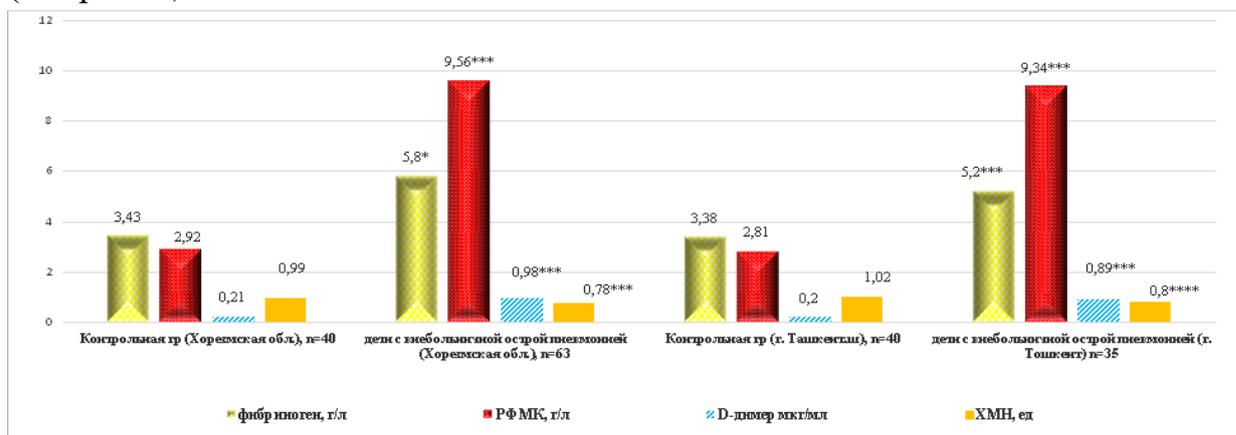
В то же время сравнительная оценка средних значений этих показателей показала наличие различий, проявляющихся в наиболее явных сдвигах у детей с внебольничной острой пневмонией в Хорезмской области. (См. рис. 2)



**Примечание:** \* - \* - достоверность различий относительно группы сравнения (\*-P<0,05; \*\*-P<0,01; \*\*\*-P<0,001)

**Рисунок 2. Показатели гемостаза при гиперкоагуляции у детей с внебольничной острой пневмонией.**

Показатели фибриногена и фибринолиза - ЭФМК и Д-димера, продуктов распада фибрина, увеличились. При сравнении основной и контрольной групп выяснилось, что количество фибриногена было равно  $5,8 \pm 0,18$  г/л против  $5,2 \pm 0,18$  г/л, а значения в контрольной группе -  $3,38 \pm 0,21$  г/л; в контрольной группе РФМК -  $2,92 \pm 0,06$  г/л, а в основной и группе сравнения ( $9,56 \pm 0,31$  г/л против  $9,34 \pm 0,30$  г/л); количество Д-димера в основной группе данный показатель составил  $0,98 \pm 0,03$  мкг/мл, в группе контроля -  $0,2 \pm 0,05$  мкг/мл, а в группе сравнения увеличился до  $0,89 \pm 0,18$  мкг/мл. Значения МНО характеризовались снижением в основной группе и группе сравнения ( $0,78 \pm 0,02$  против  $0,80 \pm 0,03$ ), вышеприведенные изменения служат прямым указанием на наличие нарушений в фибринолитической системе, формирующихся в условиях гиперкоагуляции (см. рис. 3).



**Примечание:** \* - \* - достоверность различий относительно группы сравнения (\*-P<0,05; \*\*-P<0,01; \*\*\*-P<0,001)

**Рисунок 3. Сравнительный анализ средних значений фибриногена, ХМН, РФМК и Д-димера среди обследованных групп здоровых детей и больных внебольничной острой пневмонией в зависимости от места жительства**

При этом следует отметить, что показатели больных в г. Ташкенте были в 1,2-1,02 и на 1,1 раз меньше, чем у детей с внебольничной острой пневмонией из Хорезмской области.

Таким образом, результаты анализа различных показателей гемостаза указывают на то, что активность свертывающей и фибринолитической систем повышаясь при гиперкоагуляции, наиболее ярко выделяется у больных внебольничной острой пневмонией из Хорезмской области. Кроме того, как мы упоминали выше, у детей с данной патологией отмечены случаи снижения свертывающей активности крови, что свидетельствует об истощении системы гемостаза и переходе в стадию гипокоагуляции. В результате объективного обследования пациентов из основной группы, помимо вышеуказанного симптомокомплекса, у 36 (30%) больных этой группы были выявлены не только циркуляторные изменения кожи, но и кровотечение из места инъекций у 12 больных.

По данным литературы сезонные ритмы и биотропные факторы оказывают значимое воздействие на систему гемостаза и иммунный статус. В Хорезмской области зима холодная, а лето жаркое и засушливое, т.е. климат данного региона резко континентальный. Зимой температура воздуха в Хорезмской области в среднем на 5-8 градусов ниже, чем в остальных южных и восточных районах Узбекистана. В частности, анализ показателей в системе гемостаза у детей показал значительно меньшие сдвиги в осенне-зимний период, по сравнению с весенне-летним. В осенне-зимний период у детей с внебольничной острой пневмонией в Хорезмской области среднее количество тромбоцитов составляло  $318,3 \pm 5,8$  ( $\times 10^9/\text{л}$ ), а в весенне-летний период оно возрастало до  $334,4 \pm 6,2$  ( $\times 10^9/\text{л}$ ). В то же время количество ВСК в аналогичные периоды года составляет  $195,5 \pm 2,4$  ( $\times 10^9/\text{л}$ ) и  $214,4 \pm 3,6$  ( $\times 10^9/\text{л}$ ),  $87,3 \pm 1,12$  ( $\times 10^9/\text{л}$ ) и  $96,2 \pm 1,1$  ( $\times 10^9/\text{л}$ ), в осенне-зимнем и весенне-летнем периодах, соответственно, несколько возрастая при этом, а медиана показателей ВК сократилась с  $214,4 \pm 3,6$  сек и  $96,2 \pm 1,1$  сек до  $195,5 \pm 2,4$  сек и  $87,3 \pm 1,12$  сек соответственно.

Таким образом, на основе приведенных выше данных, установлено, что показатели гемостаза у практически здоровых детей, а также больных внебольничной острой пневмонией из исследуемых регионов республики колеблются в зависимости от биотропных факторов, причем изменения становятся наиболее значимыми в весенне-летний сезон. При этом более существенные сдвиги наблюдались у детей, проживающих в экологически неблагоприятной среде (Хорезмская область), что связано с более низкими и более высокими температурами воздуха зимой и летом. Следовательно, анализы подтвердили зависимость показателей свертывающей системы крови от сезонных изменений температуры.

Динамику любого заболевания, обладающего иммунопатогенетической основой, следует рассматривать с точки зрения взаимодействия эффекторных соединений иммунной системы, участие которых в патологических процессах в основном связано с активностью ряда цитокинов. Нами был изучен цитокиновый статус у детей с внебольничной острой пневмонией в зависимости от места жительства. В результате у детей как основной группы и так и группы сравнения был выявлен цитокиновый дисбаланс, степень его проявления при этом демонстрировала корреляцию с неблагоприятной внешней средой.

**Таблица.3**

**Сравнение уровней цитокинов у детей с внебольничной острой пневмонией. (M±m)**

Показатель	Здоровые дети (n=20)	Основная группа (n=35)	Группа сравнения (n=20)
IL-1 пг/мл	1,24±0,12	35,3±5,0**	25,1±1,1**^
IL-4 пг/мл	4,71±0,12	20,3±1,3**	9,3±2,4**
IL-6 пг/мл	6,74±0,18	37,5±6,7**	14,8±2,3^
ФНО-α	26,8±3,9	102,9±10,6**	87,1±5,4**^

**Примечание** : по данным контрольной группы разница достоверна (\*\* -  $P < 0,001$ ), ^ - достоверность данных в группах детей, больных ШТО'З (^ -  $P < 0,05$ )

Один из основных цитокинов, участвующих в развитии воспаления и инициации иммунного ответа, ИЛ-1, концентрация данного биологически активного вещества в основной группе составила 35,3±5,4 пг/мл, в группе сравнения - 25,1±4,9 пг/мл, и оказалась выше нормальных значений по сравнению с группой здоровых детей (1,24±0,12 пг/мл  $P < 0,001$ ) в 28,5 и 20,2 раза. Аналогичным образом концентрация ИЛ-4 достоверно повысилась у детей из основной группы (20,3±1,3 пг/мл) в 4,31 раза, а у больных группы сравнения (9,3 ±2,4 пг/мл) - почти в 2,0 раза ( $p < 0,001$ ) по сравнению с контрольной группой (4,71±0,12 пг/мл) ( $p < 0,05$ ). Другим важным показателем стадии острого воспаления является ИЛ-6, который был достоверно выше в обеих группах больных ( $p < 0,001$ ), по сравнению с группой здоровых детей, стоит отметить что различие между изучаемыми группами было значительным, концентрация данного цитокина у детей с внебольничной острой пневмонией из Хорезмской области оказалась выше показателей здоровых участников исследования в 5,56 раза, в то время как у детей из г.Ташкента - в 2,2 раза. Установлено, что уровень ФНО-α в основной и сравнительной группах в 3,8 раза и в 3,2 раза ( $p < 0,001$ ) выше, чем в контрольной группе, соответственно ( $p < 0,001$ ). Установлено, что концентрация ФНО-α составляет 102,9 ± 10,6 пг/мл в основной группе и

87,1 ± 2,4 пг/мл в сравнительной группе (p<0,01), демонстрируя достоверную разницу между искомыми показателями.

В то же время было отмечено несоответствие между продукцией про- и противовоспалительных цитокинов, средней концентрацией ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО-α и длительностью и тяжестью патологического процесса при всех формах острой пневмонии. В Хорезмской области и г.Ташкенте осложненная форма внебольничной острой пневмонии увеличилась в 1,42, 1,7, 1,54, 1,4 раза по сравнению с неосложненными формами заболевания (p<0001).

В настоящее время определена роль макрофагов, моноцитов, лимфоцитов, гранулоцитов, фибробластов, эндотелиоцитов и других клеток в регуляции системы гемостаза. Воздействие медиаторов иммунного ответа - цитокинов на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, свертывание крови и фибринолиз доказаны экспериментально, но вопросы изучения механизма действия цитокинов на систему гемостаза у детей в клинической практике не изучались.

Нестабильность в системе гемостаза у детей, страдающих тяжелыми и крайне тяжелыми формами внебольничной острой пневмонии, приводила к нарушениям его различных патогенетических компонентов, способствуя развитию от гиперкоагуляции и гипокоагуляции до геморрагического синдрома. Нами также предоставлены сведения об участии таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкины ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО-α, и значения их количественных колебаний в патологических процессах возникновения сильной воспалительной реакции. По этой причине изучение роли цитокинов в регуляции системы гемостаза у детей также позволяет разрабатывать новые направления прогноза, диагностики и лечения нарушений, возникающих при бронхолегочных заболеваниях.

Наши результаты корреляции показывают, что ИЛ-1, ИЛ-4, ФНО-α и коагуляционно-плазменные показатели гемостаза ПТИ, ЭФМК, уровень фибриногена в крови (0,872; 0,646; 0,607; 0,698) обладали высокой корреляцией, средняя корреляция индекса при этом была свойственна для ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО-α и АЧТВ, фибриногена, МНО, ЭФМК, Д-димер (0,460, 0,431, 0,567, -0,458; 0,522), а также между показателями ИЛ-6, ФНО-α и ПТИ, ТВ, МНО. Предположение о влиянии на показатели гемостаза цитокинового статуса у детей с внебольничной острой пневмонией было доказано вышеперечисленным анализом корреляции между различными составляющими данной системы и данных биологически активных веществ.

Таблица.4

**Показатели корреляции между интерлейкинами и показателями гемостаза у детей с внебольничной острой пневмонией (Хорезмская область)**

Цитокины	Тромбоциты	ПТИ, %	АЧТВ, сек.	Фибриноген г/л,	ТВ, Сек	МНО ,б/к	РФМК , г/л	Д-димер, мкг/мл
IL-1b, пг/мл	-0,066	<b>0,646</b>	-0,271	0,399	-0,073	-0,347	<b>0,421</b>	<b>0,522</b>
IL-4, пг/мл	<b>-0,1278</b>	<b>0,872</b>	<b>-0,460</b>	<b>0,607</b>	-0,309	<b>-0,567</b>	<b>0,458</b>	<b>0,497</b>
IL-6, пг/мл	<b>-0,1122</b>	0,311	<b>-0,422</b>	<b>0,431</b>	-0,345	-0,344	0,389	0,385
TNF - a, пг/мл	<b>-0.2161</b>	0,181	-0,149	0,194	0,057	-0,052	<b>0,698</b>	<b>0,502</b>

Таким образом, в связи с нарастанием воспалительного процесса можно предположить, что поглощение витамин К-зависимых факторов свертывания крови (соотношение ПТИ и Д-димера в крови ( $r=0,625$ )) и повышение уровня РФМК и Д-димера в крови указывает на активацию фибринолиза, что свидетельствует об активации внутрисосудистого свертывания крови.

В ходе ведения данной научной работы нами была разработана программа «Определение вероятности развития изменений в системе гемостаза при внебольничной острой пневмонией у детей раннего детского возраста » по детекции фаз гиперкоагуляции и гипокоагуляции при синдроме ДВС, который может развиваться при в острой пневмонии.

Программное обеспечение позволяет диагностировать заболевание посредством регистрации жалоб матери ребенка, акушерского анамнеза, клинических признаков, частоты дыхания, частоты сердечных сокращений, сатурации ( $SPO_2$ ), преморбидных фоновых заболеваний, гемостазиологических показателей. Также на основании проведенных исследований обосновано значение медиаторов воспаления в образовании геморрагического синдрома у детей, болеющих внебольничной острой пневмонией (табл. 5).

Таблица.5

**Риск развития нарушений гемостаза у детей с внебольничной острой пневмонией в зависимости от концентрации медиаторов воспаления и показателей гемостаза**

Маркеры воспаления	Риск			
	Нет	Средний	Высокий	
ПТИ, %	70-100	101-110	гиперкоагуляция	Гипокоагуляция

			более 111	Менее 70 дан паст
АЧТВ, с.	27-36	37-40	Менее 27	более 41
Фибриноген мг/л,	200-400	275-400	более 400	Менее 200
ТВ, сония	15-25	26-30	Менее 15	более 30
МНО, %	0,8-1,0	1,1-1,26	Менее 1,1	более 1,26
РФМК, г/л	3,36-4,0	4,1-5,0	более 5,0	
Д-димер, мкг/мл	Менее 0,5	0,51-0,6	более 0,6	
IL-1b, пг/мл	Менее 5	6-15	более 15	
IL-4, пг/мл	Менее 10	11-35	более 35	
IL-6, пг/мл	Менее 7	8-25	более 25	
ФНО-а, пг/мл	Менее 8	9-27	более 27	

Так, у детей с внебольничной острой пневмонией отмечены гемокоагуляционные и иммунологические дисбалансы, тяжесть которых во многом обусловлена проживанием в экологически неблагоприятном регионе (Хорезмская область). Глубокие нарушения в системе свертывания крови и микроциркуляции в сочетании с активацией цитокинов форсировали отягощение течения острой пневмонии у детей, что приводило к полиорганному поражению организма и развитию тяжелых осложнений типа ДВС синдрома.

Также создана возможность разработки новых направлений прогнозирования, диагностики и лечения нарушений системы гемостаза, возникающих при острых бронхо-легочных заболеваниях в экологически неблагоприятных регионах. Результаты нашего исследования позволили усовершенствовать алгоритм раннего выявления и лечения заболеваний свертывающей системы крови у детей с внебольничной острой пневмонией (схема 1, 2).

Дети с внебольничной острой пневмонией



**1 – ЭТАП (ДИАГНОСТИКА)**

Клинические обследования (анамнез, объективное и субъективное обследование)

Инструментальные обследования (рентгенография, ЭКГ)

Лабораторные обследования (общий анализ, биохимия крови, свертывание крови, иммунологические анализы)



**2- ЭТАП**

**( ОПИСАНИЕ ГРУПП ВЫСОКОГО РИСКА РАЗВИТИЯ ДВС СИНДРОМА И ОСЛОЖНЕНИЙ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ОСТРОЙ ПНЕВМОНИИ)**



**ФАЗА ГИПЕРКОАГУЛЯЦИИ**

1. Тромбоциты; ↑
2. ВСК; ↓
3. ВК; ↓
4. АЧТВ; ↓
5. ТВ; ↓
6. ПТИ; ↑
7. МНО; ↓
8. ПТВ; ↓
9. Фибриноген; ↑
10. РФМК; ↑
11. Д-димер ↑

**СТАТУС ЦИТОКИНОВ**

1. IL-1 ↑
2. IL-1 ↑
3. IL-1 ↑
4. ФНО-α ↑

**ФАЗА ГИПОКОАГУЛЯЦИИ**

1. Тромбоцитлар ↓
2. ВСК ↑
3. ВК... ↑
4. АЧТВ ↓
5. ТВ ↑
6. ПТВ ↑
7. МНО ↑
8. ПТИ... ↓
9. Фибриноген ↓
10. РФМК ↓
11. D-димер ↓



**3- ЭТАП  
РИСК РАЗВИТИЯ**



**НЕТ**

**СРЕДНИЙ**

**ВЫСОКИЙ**

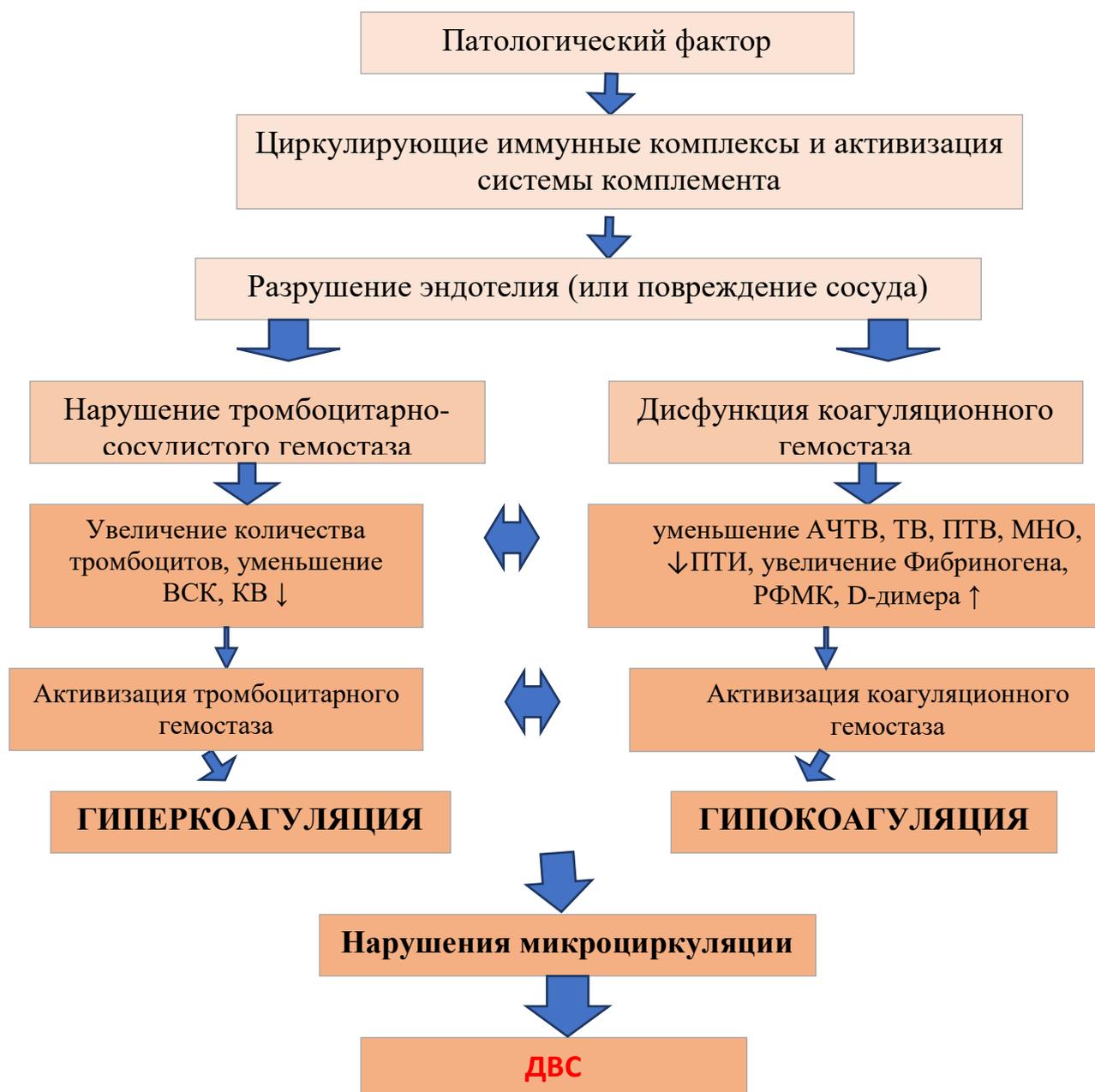


1. АЧТВ – от 27-36  
2. ТВ- от 15 - до 25  
3. ПТИ-от 70 - до 100гача  
4. Фибриноген- от 200- до 400  
5. РФМК- до 3,36-4  
6. D-димер- менее 0,5

1. АЧТВ - от 37- до 40  
2. ТВ- от 26- до 30  
3. ПТИ- от 101- до 110  
4. Фибриноген- от 275- до 400  
5. РФМК- от 4,1- до 5,0  
6. D-димер- от 0,51- до 0,6

1. АЧТВ- менее 27 – более 41  
2. ТВ- менее 15 - более 30  
3. ПТИ- более 111- менее 70  
4. Фибриноген- более 400 - менее 200  
5. РФМК- более 5,0  
6. D-димер-0,6

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ ДВС СИНДРОМА И ОСЛОЖНЕНИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ОСТРОЙ ПНЕВМОНИИ



Таким образом, полученные результаты клинических, гемостатических и иммунологических показателей в динамике, а также примененный метод математического моделирования позволили определить уровень специфичности и значимости отдельных качественных, количественных и иммунологических признаков внебольничной острой пневмонии. Взаимосвязанные результаты исследования показателей системы гемостаза и иммунологических данных внебольничной острой пневмонии являются основанием для совершенствования диагностических критериев и методов лечения заболевания.

## ВЫВОДЫ

В результате проведенных исследований диссертации доктора философии (PhD по медицинским наукам на тему «Изменения системы гемостаза при острой пневмонии у детей раннего возраста в условиях неблагоприятной экологической среды» представлены следующие выводы:

1. У детей, проживающих в Хорезмской области, обладающей неблагоприятной экологической обстановкой, в 2,5 раза чаще встречалась анемия, в 1,5 раза чаще - белково-энергетическая недостаточность, в 3,5 раза чаще - аллергические дерматиты, в 2 раза чаще - рахит. Фоновыми состояниями - это вторичные заболевания, усугубляющие течение основной патологии и приводящие к отягчению ее течения. Данные фоновые заболевания отрицательно сказывались на течении острой пневмонии.

2. У детей, проживающих в Хорезмской области, и у больных с острой пневмонией в сопоставимых группах показатели коагуляционного звена системы гемостаза продемонстрировали высокую тромботическую готовность вплоть до геморрагического синдрома. Установлено, что степень изменений в системе гемостаза взаимосвязана от тяжести течения, формы, осложнений острой пневмонии и наличия фоновых заболеваний: нормальные показатели были зарегистрированы у 11% больных и различная степень гиперкоагуляции - у 75% больных, гипокоагуляция - у 14% больных.

3. При острой пневмонии отмечено достоверное увеличение количества РФМК, фибриногена и Д-димера, служащих маркерами, влияющими на повышение свертываемости крови. Повышение РФМК в 3,27 раза и увеличение Д-димера в 4,6 раза свидетельствует о высокой тромбинемии и образовании микротромбов.

4. Реализация цитокинового механизма при острой пневмонии у детей раннего возраста имеет такую же тенденцию, количество ИЛ-1b, ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО-а повышено (от 4 до 12 раз), по сравнению с группой сравнения у детей в Хорезмской области ФНО-а увеличился в 21 раз, ИЛ-6 - в 5,6 раза. Гиперсекреция цитокинов свидетельствует о серьезных нарушениях в различных звеньях иммунной системы, ослаблении системы неспецифической и специфической иммунной защиты, что отрицательно сказывается на течении основного заболевания. Доказано влияние неблагоприятных условий внешней среды на тяжесть острой пневмонии.

5. В результате корреляционного исследования показано, что существует взаимосвязь между медиаторами воспаления, цитокинами и показателями коагуляционного звена гемостаза: высокая корреляция между ИЛ-1, ИЛ-4, ФНО-а и ПТИ, ЭФМК, количеством фибриногена, (0,872; 0,646; 0,607; 0,698), и средний индекс корреляции между ИЛ-1, ИЛ-4, ФНО-а и Д-димером, ЯЧТВ, МНО, (0,522-0,460; 0,567). .

6. Разработан алгоритм диагностики и предупреждения развития осложнений при тяжелом течении внебольничной острой пневмонии у детей с высокими концентрациями медиаторов воспаления и показателей гемостаза.

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

---

**SAMARKAND STATE MEDICAL INSTITUTE**

**UMIDA ULUGBEKOVNA YUSUPOVA**

**CHANGES IN THE HEMOSTASIS SYSTEM IN ACUTE PNEUMONIA IN  
EARLY CHILDREN IN AN UNFAVORABLE ENVIRONMENTAL  
ENVIRONMENT**

**14.00.05 – Internal Diseases**

**DISSERTATION ABSTRACT  
of doctor of philosophy (PhD) on medical sciences**

**SAMARKAND – 2022**

**The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered at the Supreme Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with № B2019.4.PhD/Tib899.**

The dissertation was prepared at the Tashkent medical academy.

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

**Scientific supervisor:**

**Turdikul Akramovich Bobomuratov**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Official opponents:**

**Furkat Mukhidinovich Shamsiev**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Mardonkul Rustamovich Rustamov**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Leading organization:** Kazakh National Medical University named after S. D. Asfendiyarov

The defense of the dissertation will be held on «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022, at \_\_\_\_\_ in the meeting of the Scientific Council PhD 04/30.12.2019.Tib.102.01 at Samarkand State Medical University (Address: 70A M.Ulugbek str, 140100, Samarkand. Clinic No. 2 at Samarkand State Medical University (Multidisciplinary Specialised Centre of Pediatric Surgery) Tel./fax: 0(366)-233-58-92, 233-79-03; e-mail: shodikulovagulandom@mail.ru)

The abstract of the dissertation was distributed on «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022.  
(Registry record No. \_\_\_\_\_ dated «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022).

**A.M. Shamsiev**

Chairman of the Scientific council on award of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor

**G.Z.Shodikulova**

Scientific secretary of the Scientific council on award of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor

**J.A. Atakulov**

Chairman of the scientific seminar of the Scientific council on award of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor

## **INTRODUCTION (abstract of PhD dissertation)**

**The aim of the study** is to optimize the early diagnosis of acute pneumonia in young children by investigating changes in the haemostasis system and cytokine status in adverse environment (Case study of the Khorezm region).

**The object of the study** was total of 165 children aged from 1 to 3 years who were treated for community-acquired pneumonia in the pulmonology departments of the Khorezm Regional Multidisciplinary Clinic and the multidisciplinary clinic of the Tashkent Medical Academy.

### **The scientific novelty of the study is as follows:**

for the first time, the severe course of acute pneumonia in young children living in Khorezm region was substantiated as a result of adverse environmental factors;

it was revealed that the presence of young children living in adverse environmental conditions leads to a threefold increase in the incidence of background diseases and contributes to the severe course of acute pneumonia.

development of imbalance in the hemostasis system, the presence of high thrombotic state of readiness and changes in the clinical form, severity and complications of acute pneumonia as a result of adverse environmental factors was substantiated.

the role of changes in cytokine status in dysregulation (APTCT, fibrinogen, SFMCs, D-dimer) of the haemostasis system at acute pneumonia in children by determining the concentration of interleukins IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6 and TNF $\alpha$  was proved.

**Implementation of the research results.** On the basis of the scientific data obtained in the course of estimation of changes in the hemostasis system at acute pneumonia in young children under the influence of adverse ecological environment:

methodical recommendation “Method of determination of the outcome of hemorrhagic syndrome in community-acquired acute pneumonia in children” on identifying the consequences of hemorrhagic syndrome in the diagnosis and prognosis of acute pneumonia in young children living in adverse environmental conditions was approved (Conclusion of MH of RUz 8n-z/#751 from August 20, 2021). This methodological recommendation allowed to manage patients with acute community-acquired pneumonia, reducing the development of complications of the disease due, in particular, to the evaluation of hemostasis and cytokine status parameters.

The scientific results obtained as a result of the research aimed at diagnosing community-acquired pneumonia and assessing the status of the hemostasis system in young children under unfavorable environmental conditions were introduced into the health care practice, in particular into the pulmonology

department of the Children's Multiprofile Medical Center in Khorezm region and the departments of the Urgench district medical association in Khorezm region. The introduction of the results, using new methods for determining the outcome of haemorrhagic syndrome in community-acquired pneumonia in children, made it possible to reduce the duration of the disease by 2.4 times.

**The structure and volume of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion and a list of references. The volume of dissertation is 130 pages.

# ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ LIST OF PUBLISHED WORKS

## I бўлим (I часть; Part I)

1. Юсупова У.У, Джуманиязова Г.М. Особенности клинического течения и иммунная регуляция системы гемостаза у детей с острыми бронхолегочными заболеваниями с различными экологическими условиями проживания.// Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси, № 5, 2020 , 170-173 б.
- 2.Бобомуратов Т. А.,Юсупова У.У., Джуманиязова Г.М. Показатели гемостаза у детей с острыми пневмонии в экологически неблагоприятных условиях проживания.// Тиббиётда янги кун, №3 (35), 2021, с.50-55.
3. Бобомуратов Т. А., Юсупова У.У., Джуманиязова Г.М. Особенности цитокинового статуса у детей раннего возраста внебольничной пневмонией, проживающих в двух экологических регионах. // Евразийский вестник педиатрии, №2 (9), 2021, ТашПМИ с. 64-69.
4. Бобомуратов Т. А., Юсупова.У.У., Бакирова М.М., Каримова Н.А., Абдурахмонов Ж.Н. Relationship of Hemostasis indicators and severity of pneumonia in children from the South Area of Aral.// American Journal of Medicine and Medical Sciences. August issue 202,(8) Peg 557-562.
5. Бобомуратов Т. А., Шарипова О.А., Юсупова.У.У., Бахронов Ш.С. The Influence of Ecological Enviroment on the Homeostatic system and the level of Interleukins at Acute Brochitis in early age children.// Central Asian Journal of Medicine Volume 2020:Iss.1,Article 9.Peg 84-91.

## II бўлим (II часть, Part II)

- 6.Юсупова У.У., Матмуратова С.О. Состояние системы гемостаза и интерлейкинов у детей с острой пневмонией проживающих в экологически неблагоприятной зоне Республики Узбекистан.// Central Asian Journal of Medicical and Natural sciences April 11, 2022 3(2), Peg 309-318.
- 7.Бобомуратов Т.А., Юсупова У.У., Худайбергенов М.Р. Ўзбекистон Республикасининг экологик нукулай мухитда яшовчи ўтқир зотилжам билан оғриган болаларда гемостаз тизими кўрсаткичларининг мавсумий ўзгаришлари. “UCHINCHI RENESSANS: MUAMMO VA YECHIMLARI” mavzusidagi ilmiy –amaliy uchinchi Respublika tarmoqli onlayn konferensiyasi Nukus-2022 bet 39-48
- 8.Юсупова.У.У. Состояние системы гемостаз при острых бронхолегочных заболеваниях у детей в условия приаралья.// Актуальные вызовы современной науки ХХХ Международная научная конференция. Сборник научных трудов выпуск 10 (30) Часть 1, 26-27 октября 2018 г. Переяслав-Хмельницкий.
- 9.T.A.Bobomuratov., U.U.Yusupova., G.M.Djumaniyazova. «Features of clinical course and immune regulation of the hemostatic system in children with acute

bronchopulmonary diseases with various ecological residence conditions» European Journal of Research Development and sustainability/ Available online at:<https://www.scholarzest.com> Vol.2 No.5, May 2021y.

10.Бобомуратов Т. А., Юсупова У.У., Шарипова О.А. Нокулай мухит шароитида яшайдиган кичик ёшли болаларда ўткир зотилжам касаллигини кечиши хамда гемостаз тизими ўзгаришлари. //The 5<sup>th</sup> KUMC-TMA International Conference Advances in Future Medicine and Public Health Келажак тиббиёти ва жамоат саломатлиги тизимининг ютиқлари Actual Problems of the Environment and Human Health. Атроф мухит ва инсон саломатлиги муҳофазасининг долзарб муаммолари (12<sup>th</sup>-13<sup>th</sup> June 2019 Wyndham Hotel, Tashkent (стр- 353-354).

11.Бобомуратов Т. А., Юсупова У.У. Экологик жихатдан нокулай мухитда яшовчи эрта ёшли болаларда ўткир пневмонияда гемостаз тизимининг хусусиятлари.// “iScience” Poland.Modern Scientific Challenges and Trends, ISSUE 5(39) Part 2,. Collection of Scientific Works. Warsaw, Poland. Wydawnictwo Naukowe 7-9 June 2021 (peg 107-109).

12.Бобомуратов Т. А., Юсупова У.У. Особенности гемостаза при острой пневмонии у детей раннего возраста проживающих в экологически неблагоприятных регионах.// Innovation in the Modern. Education System, Part Washington, USA 6 May 2021(peg 164-168).

13.Бобомуратов Т. А., Юсупова У.У. Нокулай экологик мухит таъсирида ўткир пневмония билан оғриган болаларда реабилитация тадбирларининг самарадорлигини ўрганиш.// “Медицинская наука XXI века. Взгляд будущего” Тошкент тиббиёт академияси Ахборотномаси № 2 «Вестник ТМА специальный выпуск 2020» Международной научно-практической конференции молодых ученых 2020 йил 18 май (стр136).

14.Бобомуратов Т. А., Юсупова У.У.Особенности течения острой пневмонии у детей раннего возраста с сочетанной патологией.// “Медицинская наука XXI века. Взгляд будущего” Тошкент тиббиёт академияси Ахборотномаси № 2 «Вестник ТМА специальный выпуск 2020» Международной научно-практической конференции молодых ученых 2020 йил 18 май (стр136).

15.Бобомуратов Т. А., Юсупова У.У.,Джуманиязова Г.М. Роль экологических факторов в формировании заболеваемости детей южного Приаралья (Хорезмской области). //«INNOVATIVE ACHIEVEMENTS IN SCIENCE 2021» INTERNATIONAL SCIENTIFIC-ONLINE CONFERENCE Septeber 10 2021.P-67-71 Халқаро Россия Чилиябинск.

16. Бобомуратов Т. А., Юсупова У.У. Аспекты клинического лабораторных показателей данных у детей с острой пневмонией в зоне южного Приаралья.// Центрально-Азиатский журнал медицинских естественных наук май-июнь 2021год стр(113-117).

Автореферат «\_\_\_\_\_» журналі  
таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги  
матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Бичими 84x60 1/16. «Times New Roman» гарнитураси.  
Рақамли босма усулида босилди.  
Шартли босма табоғи: 3,25. Адади 100. Буюртма № 19/21.