

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

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

АБДУРАХМАНОВА ФАТИМА РИХСИБАЕВНА

**ЧАҚАЛОҚЛАРДА ТУҒМА ЗОТИЛЖАМ КЕЧИШИНИНГ КЛИНИК -
БИОКИМЁВИЙ ВА ИММУНОГЕНЕТИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.09-Педиатрия

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

ТОШКЕНТ -2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of Dissertation Abstract of Doctor of Philosophy (PhD)

Абдурахманова Фатима Рихсибаевна

Чақалоқларда туғма зотилжам кечишининг клиник - биокимёвий ва
иммуногенетик хусусиятлари3

Абдурахманова Фатима Рихсибаевна

Клинико-биохимические и иммуногенетические особенности течения
врожденной пневмонии у новорожденных21

Абдурахманова Фатима Рихсибаевна

Clinical, biochemical and immunogenetic features of the course of congenital
pneumonia in newborns39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works43

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

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

АБДУРАХМАНОВА ФАТИМА РИХСИБАЕВНА

**ЧАҚАЛОҚЛАРДА ТУҒМА ЗОТИЛЖАМ КЕЧИШИНИНГ КЛИНИК -
БИОКИМЁВИЙ ВА ИММУНОГЕНЕТИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.09-Педиатрия

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

ТОШКЕНТ -2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2019.4.PhD/Tib1082 рақами билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:	Салихова Камола Шавкатовна тиббиёт фанлари доктори
Расмий оппонентлар:	Агзамова Шоира Абдусаламовна тиббиёт фанлари доктори, профессор Ходжиметов Абдугаффор Ахатович биология фанлари доктори, профессор
Етакчи ташкилот:	Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази

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

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

Диссертация автореферати 2022 йил «____» _____ куни тарқатилди.
(2022 йил «__» _____ даги ____ рақамли реестр баённомаси).

А.В.Алимов

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

К.Н.Хайтов

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

Д.И.Ахмедова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда янги туғилган чақалоқларда оғир клиник кўринишлар билан юзага келадиган, хаёт учун хавфли асоратларнинг ривожланишига ва неонатал ўлимнинг юқори даражасига олиб келадиган туғма пневмония жиддий тиббий ва ижтимоий муаммолардан ҳисобланади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, «...болалар ўлимининг деярли 2,4 миллион ҳолати янги туғилган чақалоқларнинг дастлабки 28 кунига тўғри келади...»¹. «...Туғма пневмонияларнинг учраш частотаси муддатига етиб туғилган чақалоқлар орасида 1%ни ва муддатига етмай туғилган чақалоқларда 10%ни ташкил қилади, яъни барча туғма инфекциялар сонидан 11-38% оралиғида учрайди...»². Касалликнинг учраш даражаси ортиб бораётганлиги, айниқса, чуқур етилмаган чақалоқлар орасида, патогенетик механизмлари етарлича ўрганилмаганлиги, клиник кечишининг ўзига хослиги ҳамда оғир асоратларни юзага келтириши, янги туғилган чақалоқларда туғма зотилжам бўйича илмий изланишлар олиб борилиши зарурлигини тақозо этмоқда.

Жаҳонда педиатриянинг устувор йўналишлари, айниқса, чақалоқлар туғма пневмониясини эрта ташхислаш, даволаш ва профилактикасини такомиллаштиришга йўналтирилган қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада туғма пневмония ривожланишининг муҳим перинатал ва патогенетик омилларини аниқлаш, чақалоқларда бу касаллик кечишининг биокимёвий ва иммуногенетик хусусиятларини ўрганиш, шунингдек, неонатал даврида унинг оқибатларини баҳолаш алоҳида аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, аҳолини ижтимоий ҳимоя қилиш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, касалликларни эрта ташхислаш, даволаш ва олдини олиш борасида кенг қамровли ишлар амалга оширилмоқда. Аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...аёллар ва болаларга малакали, ихтисослаштирилган юқори технологик тиббий ёрдам кўрсатиш учун замонавий инфратузилмани шакллантириш, соғлом фарзандларнинг туғилиши, ривожланиши ва тарбияси масалалари бўйича аҳоли ўртасида тушунтириш ишларини кучайтириш, ёшлар ўртасида соғлом турмуш тарзи кўникмаларини шакллантириш...»³га қаратилган устувор вазифалар белгиланган. Бу борада болалар саломатлигини мустаҳкамлаш, чақалоқларда ўпка касалликларини ташхислаш, даволаш усулларини такомиллаштириш орқали касаллик асоратини камайтириш ва профилактиканинг самарали усулларини ишлаб чиқиш мақсадга мувофиқ.

¹ World Health Organization (acting as the host organization for the Partnership for Maternal, Newborn & Child Health) 2017. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/326448/9789241516365-eng.pdf> №1 2020 (66)/ ВОЗ.

² Клинические рекомендации. Неонатология., под ред. Володина Н.Н., 2019 г.

³ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 8 ноябрдаги ПҚ-4513-сон «Репродуктив ёшдаги аёллар, ҳомиладорлар ва болаларга кўрсатиладиган тиббий ёрдам сифатини ошириш ва кўламини янада кенгайтириш тўғрисида»ги Қарори

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 10 ноябрдаги ПҚ–4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги, 2021 йил 28 июлдаги ПҚ-5199-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасида ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатиш тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2022 йил 25 апрелдаги ПҚ-216-сон «2022-2026 йилларда оналик ва болаликни муҳофаза қилишни кучайтириш тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Нафас олиш тизими патологияси болалар касалланиши ва ўлими юқорилигининг асосий сабабларидан бири ҳисобланади (Nissen M. 2007, Володин Н.Н., 2019). Туғма пневмония ривожланишига ҳомила организмга анте-, интра- ва постнатал даврларда таъсир қилувчи кўп сонли нохуш омиллар олиб келади. Аммо, ушбу омиллар сонидан қатъий назар, уларнинг ривожланишида иммун тизимининг функционал ҳолати, хусусан, янги туғилган чақалоқнинг иммунитетини жуда ҳам муҳим аҳамиятга эга (Ганковская Л. В., 2015, Меремьянина Е.А., 2018). Кўпгина муаллифлар янги туғилган чақалоқларда туғма пневмония ривожланиши патогенезида цитокинларнинг ролини таъкидлайдилар (Рагимова Н.Д., Гулиев Н.Д., 2017). Яллиғланиш ва яллиғланишга қарши цитокинлар концентрациясининг нисбати, шубҳасиз, янги туғилган болада касаллик оқибатига таъсир қилади (Стагниева И.В., 2017; Семинский И.Ж., Серебренникова С.Н., 2018, Меремьянина Е.А., 2018, Collins A., Weitkamp J.H., 2018, Sweet D.G., Carnielli V., 2019).

Сўнги йилларда респиратор эпителийсининг ўзига хос секретор оқсиллари, хусусан, сурфактант D протеини (S-PD) ва унинг турли ўпка касалликларидаги ролини ўрганишга катта эътибор қаратилмоқда. Сурфактант D протеини ўпканинг инфекцияга қарши ҳимоясида иштирок этади, яллиғланиш жараидан келиб чиққан зарардан сўнг альвеоляр эпителийсининг нормал тикланишига ёрдам беради ва ўпканинг оксидатив шикастланишини олдини олади (Шилова Н. А., 2022). Иммунитетнинг эндоген медиаторлар молекулаларининг ишлаб чиқарилиш даражаси ва функционал етилганлиги шахснинг ирсий хусусиятларига боғлиқ (Меремьянина Е.А., 2018; Свитич О.А., Алиева А.И., 2018). Охирги маълумотларга кўра, организмнинг ҳимоя реакциясини назорат қилувчи генларнинг фарқлари цитокинлар ишлаб чиқарилиш даражаси, шу орқали иммун жавобнинг кечиши ва ривожланишига таъсир қилиши мумкин. Турли экзоген агентларга жавобан цитокин ишлаб чиқарилиши ирсий жиҳатдан асосланган (Рагимова Н.Д., Гулиев Н.Д., 2017). Цитокин генларида энг кўп

учрайдиган мутациялар ягона нуклеотидларнинг полиморфизмидир (SNP) (Семенова Е.А., Свитич О.А., 2015).

Мамлакатимизда ўпка касалликлари билан оғриган чақалоқларни ташхислаш ва даволашни такомиллаштириш борасида қатор илмий ишлар амалга оширилган. Аммо, туғма пневмония муаммоси бўйича иммуногенетик жиҳатдан тадқиқотлар етарли эмас. Бошқа неонатал касалликларида фолик кислотаси алмашуви генларининг, VEGF-A гени полиморф вариантлари мустақил равишда ва ассоциацияси ўрганилган, уларнинг маҳсулотлари касалликларнинг патогенетик алоқаларини ривожлантиришда иштирок этиши кўрсатиб ўтилган (Ходжамова Н., 2018, Ташханова Д. И., 2022).

Шуни таъкидлаш жоизки, бугунги кунга қадар ушбу патология бўйича кўп тадқиқотлар мавжудлигига қарамай, чақалоқларда эрта неонатал даврда туғма пневмония кечишини клиник-биокимёвий ва иммуногенетик хусусиятлари, чақалоқлар саломатлиги ҳолатига тегишли кўпгина масалалар охиргача аниқланмасдан қолмоқда. Туғма пневмонияда хавф омиллари, клиник-функционал, биокимёвий, иммуногенетик жиҳатларини эрта ташхислаш, унинг оғир кечуви ва нохуш оқибатлари ривожланишини камайишга ёрдам беради. Санаб ўтилган муаммога боғлиқ ушбу масалалар батафсил ўрганилиши талаб этилади, бу эса ушбу диссертация мавзусининг долзарблигини асослайди.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган илмий тадқиқот муассасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт маркази илмий тадқиқот ишлари режасининг ПЗ-2017092318-сон “Патологик ҳолат детерминантларига боғлиқ ҳолда чақалоқлар бронх-ўпка дисплазиясини дифференцирланган даволаш ва профилактика усуллари ишлаб чиқиш” мавзусидаги лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади туғма пневмония кечишининг айрим клиник, биокимёвий ва иммуногенетик хусусиятларини чақалоқларнинг гестацион муддатига қараб аниқлаш ҳамда унинг оқибатларининг прогностик мезонларини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқот вазифалари:

чақалоқларда гестацион муддатига қараб туғма пневмонияни ривожланишининг энг муҳим перинатал хавф омилларини аниқлаш;

чақалоқларда гестацион муддатига қараб туғма пневмонияни клиник-биокимёвий хусусиятларини баҳолаш;

чақалоқларда гестацион муддатига кўра туғма пневмонияни иммунопатогенези ҳамда кечишида яллиғланиш ва яллиғланишга қарши цитокинларнинг ролини баҳолаш;

чақалоқларда гестацион муддатига қараб туғма пневмонияни кечиши ва оқибатига цитокин (IL-1 β (T-511C), IL-6 (C-174G), IL-10 (G-1082A), TNF- α (G-308A)) генларнинг полиморфизмидаги генотипик вариантлари таъсирини баҳолаш;

чақалоқларда туғма пневмония ривожланиши ва оқибатини башоратлаш моделини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт марказининг чақалоқлар реанимацияси ва интенсив терапияси ва муддатига етмай туғилган чақалоқларни парваришлаш бўлимларида даволанган туғма пневмонияли 106 нафар чақалоқ олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида бемор чақалоқларнинг қон ва қон зардоби, балғами материаллари олинган.

Тадқиқот усуллари. Диссертацияда умумий клиник, инструментал (рентгенологик, НСГ), биокимёвий (С-реактив оксил, сурфактант Д оксили), иммунологик (ялиғланиш ва ялиғланишга қарши цитокинлар), молекуляр-генетик (citoкинларнинг генлари) ва статистик тадқиқот усулларида фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

чақалоқларда туғма пневмония ривожланишига олиб келадиган муддатига етмай туғилган чақалоқларда ҳомила тушиш хавфи (56,4%), сурункали буйрак касалликлари (45,4%), нафас йўллари инфекциялари (78,2%), муддатда туғилган чақалоқларда узок сувсизлик даври (27,4%), камсувлик (25,5%), оператив туғруқ (43,1%) каби энг муҳим перинатал хавф омиллари исботланган;

туғма пневмония ривожланишида сурфактант Д оксилени роли исботланган, муддатга етмай туғилган чақалоқларда унинг таркиби 1,2 ва муддатда туғилган болаларда 1,3 баробар кўпайиши билан ифодаланиб, уларда касалликнинг нохуш кечиши учун прогностик мезон сифатида қўлланилиши исботланган;

чақалоқларда туғма пневмониянинг информатив диагностик маркерлари аниқланган бўлиб, бу муддатга етмай туғилган ва муддатда туғилган чақалоқларда ялиғланиш цитокинларнинг: IL-1 β (5,8 марта ва 6,4 марта мос равишда), IL-6 (1,9 марта; 1,6 марта), TNF- α (4,2 марта ва 4,5 марта) миқдорлари кўп ишлаб чиқарилиши ва ялиғланишга қарши ИЛ-10 нинг миқдори (1,6 марта ва 1,2 марта мос равишда) пасайиши билан намоён бўлувчи цитокин профили (IL – 1 β , IL – 6, TNF- α , IL – 10) нинг аҳамияти исботланган;

туғма пневмонияли чақалоқларда цитокин генларидаги (IL-1 β (Т-511С), IL-6 (С-174G), IL-10 (G-1082A), TNF- α (G-308A)) полиморфизмининг ирсий аҳамияти исботланган; туғма пневмония ривожланиши ва оғир кечиши хавфи ҳамда ИЛ-1 β ген полиморфизмининг С аллел вариантыни ($\chi^2 = 5,3$; $p = 0,30$; OR=1,96; 95%CI 1,1-3,5), патологик С/С генотипини ташувчанлиги (OR=6,4; $\chi^2 = 3,48$; $p = 0,38$); IL-6 ген полиморфизмининг G нохуш аллелларини (OR=1,94; $\chi^2 = 3,4$; $p = 0,35$) ташувчанлиги; TNF- α ген полиморфизмининг гетерозигота генотипини G/A ($\chi^2 = 3,22$; $p = 0,53$; OR=2,02; 95%CI 0,94-4,35) ташувчанлиги ўртасидаги муносабатлар исботланган, чақалоқларда гестацион ёшига боғлиқ бўлмаган холда туғма пневмонияни оғир кечиши хавфини 3,2 мартага оширадиган ($\chi^2 = 4,5$; $p = 0,03$; OR = 3,2; 95% CI 1,038- 10,21) цитокин

генларининг полиморф маркерларини 3-талиқ нохуш генотип комбинацияларининг таъсири исботланган;

“Чақалоқларда туғма пневмония оқибатлари ривожланишини башорат қилиш” электрон дастури ва унинг асосида ушбу тоифадаги беморларда касалликнинг нохуш кечишини олдини олишга имкон берувчи олиб бориш схемаси ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

чақалоқларда гестацион муддатига кўра туғма пневмония ривожланишининг муҳим хавф омиллари асосланган;

чақалоқларда туғма пневмониянинг клиник-биокимевий ва иммунологик ўзгаришларининг хусусиятлари гестацион муддатига боғлиқлиги асосланган;

чақалоқларда гестацион муддатига кўра туғма пневмонияни ташхислашда иммуногенетик мезонлари ва унинг оқибатлари асосланган;

чақалоқларда туғма пневмониянинг оқибатлари ривожланишини башоратлаш дастури ишлаб чиқилган ва ушбу тоифадаги беморларни олиб бориш схемаси очиб берилган.

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

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти чақалоқларда гестацион муддатига кўра туғма пневмония ривожланишининг баъзи патогенетик механизмлари тўғрисида мавжуд тушунчаларни кенгайтирилганлиги, яллиғланиш жараёнини ифодаловчи кўрсаткичлар ва клиник кўринишлар ўртасидаги боғлиқликлар аниқланганлиги, сурфактант Д оксилининг туғма пневмония патогенезидаги роли баҳоланганлиги, касалликнинг кечишида ва оқибатларини башоратлашда цитокинлар генларининг полиморфизмини таъсири белгиланганлиги, ҳамда ташхислаш усуллариининг такомиллаштирилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти клиник, биокимевий ва иммуногенетик тадқиқотлар натижалари ушбу патологиянинг оғирлигини башорат қилиш ва улардан касалликнинг диагностик ва прогностик мезони сифатида фойдаланиш имконини бериши, ишлаб чиқилган “Чақалоқларда туғма пневмониянинг оқибатлари ривожланишини башорат қилиш” электрон дастуридан фойдаланилиши касалликнинг даволаш тактикасини белгилашда устувор йўналишларни аниқлаш ва нохуш оқибатларини олдини олишга олиб келганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Чақалоқларда туғма зотилжам кечишининг клиник, биокимёвий ва иммуногенетик хусусиятларини баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

чақалоқларда туғма зотилжам касаллигини ташҳислашнинг клиник ва биокимёвий усулларини баҳолаш бўйича ўтказилган тадқиқот натижалари асосида «Чақалоқларда туғма пневмонияни ташҳислашнинг клиник-биокимёвий усуллари» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 10 октябрдаги №8н-з/542-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома чақалоқларда туғма зотилжамни эрта аниқлаш, касалликнинг клиник кечиши, биокимёвий ва иммунологик кўрсаткичларни яхшилаш орқали касалликнинг оғир кечишини ва нохуш оқибатларини камайтириш имконини берган;

чақалоқларда туғма зотилжам касаллигини иммуногенетик хусусиятларини баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар асосида «Туғма пневмонияли чақалоқларда иммуногенетик кўрсаткичлари» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 10 октябрдаги №8н-з/542-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома чақалоқларда оғир туғма пневмонияни клиник белгиларини эрта аниқлаш, касалликнинг кечишини яхшилаш ва нохуш оқибатини олдини олиш, ушбу тоифадаги болаларнинг чақалоқлар реанимацияси ҳамда муддатидан олдин туғилган чақалоқларни парвариш қилиш бўлимларидаги ўрин-қунини 2-3 кунга қисқартириш имконини берган;

туғма зотилжамли чақалоқларда клиник-биокимёвий ва иммуногенетик ташҳислаш ва даволаш усулларини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Тошкент ва Наманган вилоятлари болалар кўп тармоқли тиббиёт марказларида клиник амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 21 ноябрдаги №08–36847-сон маълумотномаси). Олинган тадқиқот натижаларини клиник амалиётга жорий қилиниши ушбу касалликка чалинган чақалоқларнинг ташҳислаш сифатини ва ҳар бир босқичда даволаш самарадорлигини ошириш, касаллик зўрайишини ва асоратлар шаклланишини камайтириш имконини берган.

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

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 16 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий Аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 7 та мақолалар, 5 та республика, 2 та хорижий журналларида нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўрт боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 105 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Киришда ўтказилган тадқиқотни долзарблиги ва талаб қилиниши, тадқиқот мақсад ва вазифалари асослаб берилган, тадқиқот объекти ва предмети характерланади, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва техникасининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинади, олинган натижаларни илмий ва амалий аҳамияти, уларни амалиётга тадбиқ қилиш, нашрда чоп этилган ишлар тўғрисидаги маълумотлар ва диссертацияни тузилмаси ёритилган.

Диссертациянинг «**Янги туғилган чақалоқларда туғма пневмония генези ҳақидаги замонавий ғоялар**» деб номланган биринчи бобида туғма пневмониянинг патогенези, этиологияси ва ташхисланиши, ҳамда унинг ривожланиши ва кечишида молекуляр-генетик омилларнинг аҳамиятига оид замонавий илмий тадқиқотлар таҳлил қилинган.

Диссертациянинг “**Тадқиқот материаллари ва усуллари**” деб номланган иккинчи бобида ишни бажаришда қўлланилган клиник, биокимевий, молекуляр - генетик ва математик тадқиқот усуллари батафсил ёритилган.

Ушбу иш 2019-2021 йилларда РИПИАТМ да олиб борилган. Туғма пневмонияли 106 та чақалоқ текширилган. Гестацион ёшига қараб асосий гуруҳнинг болалари иккита гуруҳга бўлинган. 1-чи гуруҳни гестацион ёши - $32,3 \pm 0,2$ ҳафталик, ўртача тана вазни $1908,5 \pm 115,47$ гр. бўлган 55 та муддатдан олдин туғилган чақалоқлар, 2-чи гуруҳни гестацион ёши $38,1 \pm 0,5$ ҳафта, ўртача тана вазни $3014,6 \pm 123,5$ гр. бўлган 51 та муддатга етиб туғилган чақалоқлар ташкил қилган. Назорат гуруҳига туғма пневмонияни клиник белгиларсиз, туғма нуқсонлари ва ирсий касалликлари йўқ 40 та чақалоқ: 1-чи назорат гуруҳига (K1) $32,4 \pm 1,4$ ҳафталик, $1900,0 \pm 156,6$ гр. тана вазни ташкил қилган 20-та шартли соғлом муддатдан олдин туғилган чақалоқлар, 2-чи назорат гуруҳига (K2) соғлом муддатига етиб туғилган чақалоқлар кирди. Ташхислар неонатал пневмония таснифи бўйича қўйилган (Сотникова К.А., 1985г.). Чақалоқларнинг туғилгандаги ҳолати Апгар шкаласи ёрдамида баҳоланган. Туғма зотилжамли чақалоқларда нафас етишмовчилигининг (НЕ) оғирлигини клиник баҳолашда Силверман ва Даунс шкалаларидан фойдаланилди. Иммуно-биокимевий тадқиқот усуллари РИПИАТМ лабораториясида (лаборатория мудири, т.ф.д., профессор Арипов А.Н.) олиб борилди. Цитокинларнинг таркиби БИОЧИП технологиясидан фойдаланган ҳолда ИФА усулида, “Biovendor” (Чехия) реагентлари тўплами билан поликлонал антитаначалардан фойдаланган ҳолда ИФА усулида сурфактант Д оксили (SP-D) аниқланди. Молекуляр-генетик тадқиқотлар “Молекуляр генетика, цитогенетика ва FISH” лабораториясида (лаборатория мудири т.ф.д. Бобоев К.Т.) олиб борилди. Цитокин генларнинг промотор ҳудудлардаги полиморфизми: IL-6-нинг (-174) позициясида, IL-1 β -нинг (-511) позициясида, IL-10-нинг (-1082) позициясида ва TNF- α -нинг (-308) позициясида аниқланди.

Олинган натижаларни статистик қайта ишланиши Microsoft Excell Version 7.0 математик-статистик тахлил амалий дастуридан фойдаланилган ҳолда олиб борилди. Генларнинг аллел вариантлари частоталарини аниқлаш учун Харди-Вайнберг конунидан фойдаланилган. Амалдаги генлар маркерларининг касаллик билан боғлиқлигини тахлил қилиш учун χ^2 мезони ёрдамида беморлар гуруҳларидаги аллеллар ва генотипларнинг частоталари таққосланди. Ассоциацияларни баҳолаш учун нисбий хавф (OR) ҳисоблаб чиқилди.

Диссертациянинг **“Туғма пневмония ривожланишида перинатал омилларнинг ахамияти ва чақалоқларнинг клиник характеристикаси”** деб номланган учинчи бобида ҳар икки гуруҳ чақалоқларида туғма пневмония ривожланишининг хавф омилларини (онанинг соматик, акушерлик ва гинекологик тарихи, хомиладорлик ва туғруқ жараёни) ва клиник кечишини тахлили тақдим этилган.

Чақалоқлар гуруҳларида туғма пневмония ривожланиш хавф омилларини ўрганиш оналарда соматик патология мавжудлигининг ахамиятини кўрсатди, масалан: пиелонефрит, цистит, кольпитнинг кучайишини кўринишидаги сурункали урогенитал инфекция (45,4% ва 29,4% ҳолларда), анемия (69,1% ва 58,8% ҳолларда) хомила гипоксияси хавфини келтириб чиқаради. I гуруҳдаги болаларнинг оналарини ярмидан кўпи (56,4%) ва II чи гуруҳдаги чақалоқларнинг оналарини учдан бирида (33,3%) хомила тушиш хавфи, ўткир респиратор инфекциялар фонида (78,2 % ва 62,7% ҳолатларда) ўтган ($p < 0,01$).

Акушерлик анамнезини тахлили шуни кўрсатдики, II гуруҳ чақалоқларда туғма пневмония ривожланишига туғруқ даври патологияси: оператив туғруқ (39,2% га ва 23,6%), ўзоқ сувсизлик даври (18 соатдан ортиқ) (27,5%, ва 16,4%) камсувлик (25,5% ва 14,5%) катта таъсир кўрсатган ($p < 0,05$). I-чи гуруҳдаги болаларнинг оналарида прееклампсия ва йўлдош барвақт кўчиши II -чи гуруҳдаги болаларнинг оналарига қараганда кўпроқ учраган (16,4% ва 10,9%, 13,7% ва 7,8% ҳолларда) ($p < 0,05$).

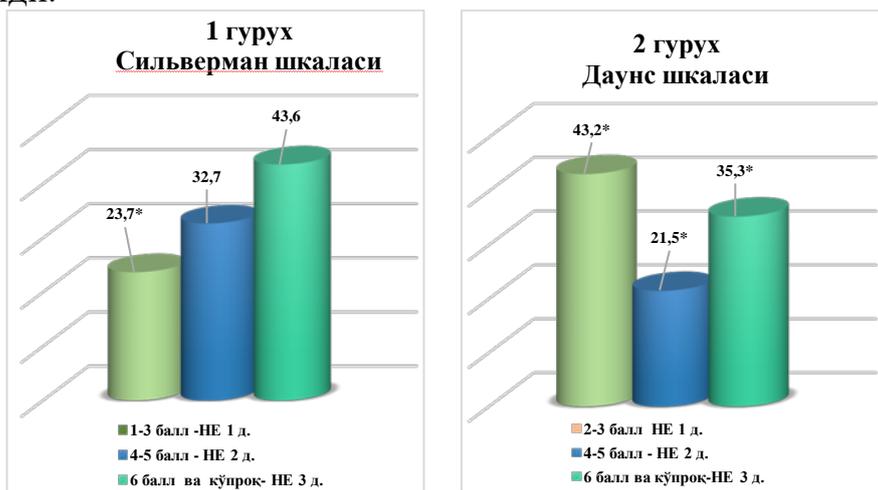
Шундай қилиб, гестацион ёшидан катъий назар, чақалоқларда туғма пневмония ривожланишининг энг муҳим анте- ва интранатал омиллари: она касалликлари, хомиладорлик даври ва туғруқ жараенининг патологиялари ҳисобланади.

Микробиологик текшириш натижаларига кўра, туғма пневмониялик чақалоқларда трахеобронхиал дарахт ва томоқдан олинган экмалар 67,9% ҳолларда манфий жавоб берди. I-чи гуруҳ болаларида кўпроқ *Streptococcus agalactiae* - 10,9% ҳолатларда, *Chlamidia trachomatis* - 9,1% ҳолатларда аниқланган. II-чи гуруҳ болаларида кўпроқ *Escherihya coli* - 5,9%, *Staphylococcus spp* - 7,8% аниқланди ($p < 0,05$).

Рентгенологик тадқиқотлар тахлили натижалари шуни кўрсатдики, I гуруҳ чақалоқларида 74,5% ҳолатларда бронховаскуляар расми кучайиши ва ўпка майдонларининг шаффофлигини пасайиши шаклида ўчоқли пневмония, II чи гуруҳ болаларида эса 56,9% ҳолатларда полисегментар пневмония

устунлик қилган. I гуруҳ болаларида ўпка ателектази кўпроқ аниқланган ($p < 0,05$).

Туғма пневмонияли чақалоқларнинг туғилгандаги ҳолати таҳлил қилинганда II гуруҳдаги болаларнинг 25,5%да, I гуруҳдаги болаларга қараганда (14,5%), Апгар шкаласи бўйича 1-3 балл билан оғир асфиксияда туғилган ва чуқур бирламчи реанимацион ёрдамга мухтож бўлган. Апгар шкаласи бўйича 4-6 баллга 56,4% I гуруҳ болалари ва 43,1% II гуруҳ болалари баҳоланди, қолган чақалоқларга Апгар шкаласи бўйича 6 ва ундан кўп балл қўйилди.



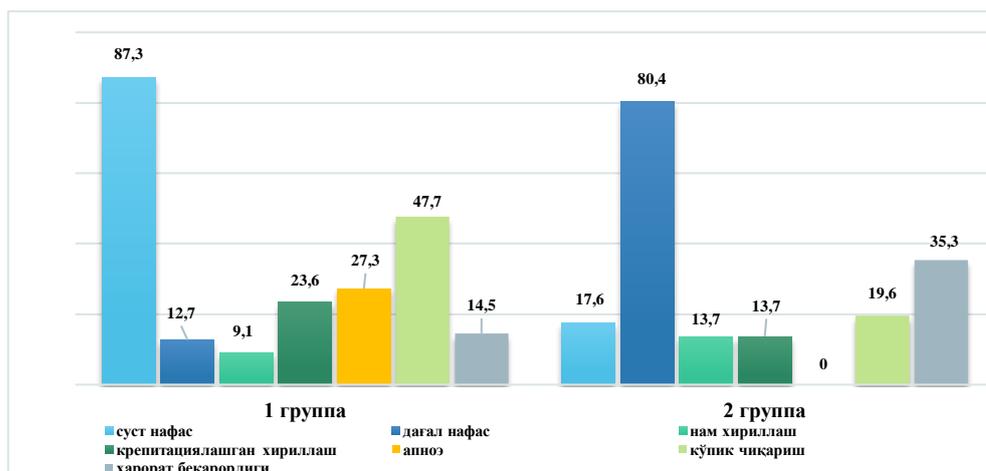
1-расм. Туғма пневмонияли чақалоқларда нафас етишмовчилигининг оғирлигини баҳолаш.

Нафас етишмовчилигининг оғир даражали чақалоқлари респиратор ёрдамга мухтож эди, 43,6% I гуруҳдаги болалар ва 35,3% II гуруҳ болалари СЎВ аппаратида бўлган, иккала гуруҳдаги 32,7% ва 21,5% чақалоқларида респиратор терапиянинг асосий усули nCPAP бўлган ва қолган чақалоқларда бурун канюляси орқали кислородотерапия қўлланилган ($p < 0,05$).

Туғма пневмонияли чақалоқларда клиник кўринишларнинг таҳлили шуни кўрсатдики, I гуруҳ болаларида ўпкада асосан суст нафас фониди крепитациялашган хириллашлар эшитилди (23,6% ва 13,7% мос равишда, $p < 0,05$). II гуруҳ болаларида эса ўпкада дағал нафас фониди нам хириллашлар эшитилди. Фақат I гуруҳ чақалоқларда апноэ эпизодлари (27,3% ҳолларда) учради, оғзидан кўпик чиқариш асосан камвазтли чақалоқларда учради (47,7% ва 19,6% ҳолатларда). II гуруҳ болаларида, I гуруҳ болаларига нисбатан кўпроқ хароратини беқарорлиги, гипертермия кўринишида учради (35,4% қарши 14,5% ҳолатларда).

Барча туғма пневмония билан оғриган чақалоқларда нафас бузилиш белгилари билан бирга церебрал ишемия (ЦИ) кўринишида неврологик ўзгаришлар ҳам кузатилди. I гуруҳ чақалоқларида ЦИ 2-3 даражаси марказий асаб тизимининг сустлик синдроми белгилари (мушак гипотонияси, гипорефлексия, мия фаолиятининг пасайиши) шаклида (49,1%), II гуруҳ болаларига нисбатан (37,2%) устунлик қилди. Иккала гуруҳнинг қолган болаларида I гуруҳ даражали ЦИ белгилари (нейро - рефлексор кўзғалиш синдроми) мавжуд эди. Талваса синдроми 2-3 даражали ЦИ бўлган I гуруҳ

чақалоқларида (18,1% холларда), II гуруҳ чақалоқларига (9,8%) нисбатан кўпроқ аниқланди.



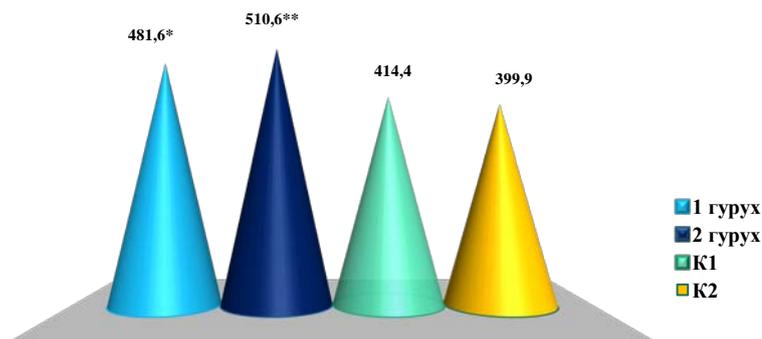
2-расм. Чақалоқларда туғма пневмониянинг клиник кўринишлари(%)

Шундай қилиб, бизнинг тадқиқотимиз натижалари шуни кўрсатдики, туғма пневмонияли муддатдан олдин туғилган болаларнинг оналари оғир соматик ва акушер гинекологик анамнези билан юқори хавф гуруҳига кирган аёллар эди. Рентгенологик ташхислаш туғма пневмонияли чақалоқларда гестацион ёшига мос равишда ўпкадаги ўзгаришларни аниқлади. Бактериологик текширув туғма пневмонияли муддатдан олдин туғилган чақалоқларда хомила ичи инфекцияси, муддатга етиб туғилган чақалоқларда эса инфицирланиш интранатал тарзда содир бўлганлиги тасдиқланди. Чақалоқларда пневмониянинг клиник кўриниши неспецифик ва белгилари кам бўлиб, асосан нафас етишмовчилигининг оғир кўриниши ва неврологик белгилар билан кузатилди.

Диссертациянинг **“Чақалоқларда туғма пневмония ривожланиши ва кечишида биокимёвий ва иммуногенетик омилларини ахамияти”** деб номланган тўртинчи бобида биокимёвий маркерлар, иммунологик текширувлар ва экспрессияси туғма пневмония билан патогенетик боғлиқ бўлган 4 та цитокин генларнинг полиморфизми натижалари тақдим этилган.

Гуруҳлардаги С-реактив оқсил (CRP) таркибини баҳолаш шуни кўрсатдики, туғма пневмонияли болаларда ($20,80 \pm 0,85$ г/л, $23,95 \pm 1,37$ г/л мос равишда) назорат гуруҳлари ($5,05 \pm 0,27$ г/л, $6,2 \pm 0,21$ г/л) билан солиштирганда CRP миқдори сезиларли даражада юқори эди ($p < 0,05$).

Тадқиқотимиз натижалари туғма пневмонияли чақалоқларда сурфактант D (SP-D) оқсилининг кўпайишини аниқлади. I-гуруҳ болаларида ($481,6 \pm 56,29$ нг/мл) II- гуруҳ болалари ($510,6 \pm 49,54$ нг/мл) билан солиштирганда SP-D нинг нисбатан пастлиги кам вазнли болаларнинг етилмаганлиги ва ўпканинг антиинфекцион химояси учун респиратор эпителий хужайраларнинг зарур бўлган концентрацияларда SP-Dни ишлаб чиқариш қобилияти пастлиги билан боғлиқ бўлиши мумкин.



* - назорат гуруҳлари билан кўрсаткичларнинг ишончилиги ($p < 0,001$)

3-расм. Чақалоқларда сурфактант Д оксилининг миқдори

СЎВ аппаратида ётган икки гуруҳ чақалоқларида ҳам SP-D нинг миқдори баландлиги кузатилди. Юқори даражадаги SP-D ва оғир нафас етишмовчилигини (HE) ўртасида тўғридан тўғри корреляцион боғлиқлик аниқланди ($r = 0,73$, $p < 0,05$). Ушбу тоифадаги болаларда SP-D нинг миқдори баландлиги альвеоляр-капилляр тўсиқнинг янада кучлироқ (инфекцион ва СЎВ ўтказиш натижасида механик) шикастланиши, унинг ғовақлигининг ошиши ва SP-D нинг тизимли қон айланишга чиқиши билан ифодалаш мумкин.

Туғма пневмонияли чақалоқларнинг цитокин ҳолатини таҳлил қилиш натижалари шуни кўрсатдики, иккала гуруҳдаги чақалоқларда барча яллиғланиш цитокинларнинг таркиби сезиларли даражада ошган ва яллиғланишга қарши IL-10 даражаси назорат гуруҳларига нисбатан сезиларли даражада паст бўлган ($P < 0,01$). Ушбу маълумотлар шуни кўрсатадики, туғма пневмония билан оғриган чақалоқнинг оғир ахволи яллиғланиш жараёнига тўғри иммун реакцияси билан жавоб бериш қобилиятини сезиларли даражада камайтиради (1-чи жадвал).

Жадвал 1.

Туғма пневмонияли чақалоқларда цитокинларнинг миқдори (пг/мл)

Цитокин (пг/мл)	Асосий гуруҳ n=106		К 1 n=20	К 2 n=20
	1 гуруҳ n=55	2 гуруҳ n=51		
IL- 6	42,8±1,25*^	35,5±0,80**^	22,1±0,56	24,0±0,42
IL- 1β	29,8±0,81*^	32,9±0,67**^	5,1±0,42	6,6±0,21
TNF-α	77,4±1,4*^	85,9±1,99**^	18,5±0,88	20,5±0,64
IL- 10	4,1±0,13*^	5,5±0,15**^	5,9±0,15	6,7±0,20

Изоҳ: * и ** - назорат гуруҳларига нисбатан кўрсаткичларни ишончилиги ($p \leq 0,01$)

^ - таққосланган гуруҳлар орасида гуруҳларнинг кўрсаткичларни ишончилиги ($p \leq 0,05$)

I-чи гуруҳ чақалоқларида IL-6 нинг концентрацияси II-чи гуруҳ болаларига нисбатан сезиларли даражада 1,2 марта баланд, бу ҳолат интенсив комплекс даволашга қарамасдан етилмаган кам вазнли болаларнинг

яллиғланиш жараёнини енгишни суствлигини кўрсатади. Корреляцион тахлил натижаларига кўра, CRP ва IL- 6 ўртасида тўғридан тўғри корреляцион боғлиқлик аниқланган ($r=0,69$, $p<0,05$), бу кўрсаткичлар яллиғланиш маркерлари бўлиб уларнинг қондаги миқдори мезенхимал яллиғланиш синдромини оғирлигига боғлиқлиги бор деган маълумотларга мос келди.

Туғма пневмонияли чақалоқлар ва назорат гуруҳдаги болаларда ген цитокинларнинг аллел ва генотиплар полиморфизмлари тахлили туғма пневмония патогенезида индивидуал полиморфизмларни иштирокини исботловчи таққослаш гуруҳлар ўртасидаги фарқларни кўрсатди.

Жадвал 2.

Туғма пневмония билан боғлиқ цитокин генларининг полиморф маркерларининг аллел ва генотип частоталари

Аллел Генотип	Дети с ВП. n=106 abc/%	Контроль n=83 abc/%	1 группа n=55 abc/%	2 группа n=51 abc/%	χ^2 p	OR 95%CI
IL- 6 генининг C174G полиморфизми						
Аллел G	40/18,87	33/19,9	26/33,4	14/13,7	0,06 0,45	0,93; 0,55–1,56
Генотип G/G	6/5,7	5/6,02	5/9,1	1/2,0	3,39 0,35	1,94 0,95-3,95
IL-1β генининг T511C полиморфизми						
Аллел C	43/20,3	19/11,4	24/21,8	19/18,6	5,4 0,44	2,15 1,1-4,1
Генотип C/C	6/5,7	1/1,2	4/7,3	2/3,9	3,5 0,38	6,4 0,9-45,3
TNF-α генининг G308A полиморфизми						
Аллел A	25/11,8	11/6,6	13/11,8	12/11,8	2,8 0,31	1,8 0,91-3,9
Генотип G/A	25/23,6	11/13,2	13/23,6	12/23,6	3,42 0,52	2,02 0,93-4,35

IL-10 генининг 1082-позициядаги полиморфизмини тахлил қилиш натижалари кўрсатдики, ўрганилётган гуруҳларда IL-10 генининг G1082A полиморфизмининг аллеллари ва генотипларининг тарқалиш частотасида сезиларли фарқлар аниқланмади. Бу шуни кўрсатадики, IL-10 ген полиморфизмининг ушбу варианты туғма пневмония кечишига мустақил равишда таъсир қилмайди.

Туғма пневмониянинг оғир кечишини ривожланиши хавфига таъсир қиладиган муҳим ягона генетик маркерлар қуйидагилар эканлиги аниқланди:

- IL-1 β генининг T(511)C полиморфизмидаги C аллел варианты (2 марта) ва C/C патологик генотипини ташувчанлиги (6,4 марта),

- IL-6 генининг C174G полиморфизмидаги ноқулай аллел G (1,9 марта) ни ташувчанлиги;

- TNF- α генининг G308A полиморфизмидаги G/A гетерозигота генотипини ташувчанли (2 марта).

Оғир туғма пневмония ривожланиш хавфи билан боғлиқ бўлган генотипик бириктирмаларни кидириш учун туғма зотилжамли чақалоқлар ва назорат гурухидаги болаларда “ген - ген” ўзаро таъсири тахлили ўтказилди. Туғма зотилжам билан касалланган 15-та нафар болаларида 3- талик ва 2- талик генотипларнинг комбинацияси топилган. Цитокин генларини полиморф маркерларининг 3-талик функционал ноқулай генотипларини бир вақтнинг ўзида ташувчанлиги туғма пневмонияли чақалоқларда назорат гурухида қараганда туғма пневмониянинг оғир кечиши ривожланиш хавфини 3,2 марта оширади ($\chi^2 = 4,5$; $p = 0,03$; OR = 3,2; 95% CI 1,04-10). Назорат гурухидаги болаларга нисбатан касал бўлган чақалоқлар гурухида 2 талик функционал ноқулай генотиплари бир вақтнинг ўзида ташувчанлиги туғма пневмониянинг оғир кечиши ривожланиш хавфини 1,9 баробар ошишига олиб келувчи статистик фарқланиш тенденцияси аниқланди ($\chi^2 = 2,8$; $p = 0,09$; OR = 1,9; 95% CI 0,89-4,24) (3-жадвал).

Жадвал 3.

Ўрганилаётган чақалоқлар гурухларида ноқулай генотипларнинг комбинацияси

№	Гурухлар	Қулай генотип		Ноқулай генотипик вариантлар							
				1-талик		2-талик		3-талик		4-талик	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I	Асосий гурух n=106	29	27.4	37	34.9	24	22.6	15	14.1	1	0.9
II	Назорат гурухи n=83	37	44.6	31	37.3	11	13.2	4	4.8	0	0.0

Бизнинг тадқиқотда, 3-талик нохуш генотип комбинацияларига эга бўлган туғма пневмонияли болаларнинг 15-тасида (10-та муддатдан олдин туғилган ва 5-та муддатида туғилган чақалоқлар) ва 4-талик нохуш генотип комбинациясига эга 1-та чақалоқда, ўтказилган интенсив комплекс даво муолажаларига қарамасдан, нохуш оқибат кузатилди: 3-та бола хаётининг 1-чи хафтасида полиорган етишмовчилиги синдромидан нобуд бўлган, 2 -та болада сепсис, 3-та болада кейинчалик бронх-ўпка дисплазияси ривожланган.

Биз чақалоқларнинг клиник, иммуногенетик маълумотларига асосланиб, уларнинг гестацион ёшига қараб туғма пневмониянинг дастлабки оқибатини аниқлашга имкон берувчи башоратлаш дастурини ишлаб чиқдик. Олинган маълумотлар туғма пневмонияни оқибатларининг нохуш ривожланиши эхтимоли бўлган чақалоқларда даволаш режасини қайта кўриб чиқишга асос беради.

Хисоб- китоблар натижасида қуйидаги моделлар яратилди:

Муддатида туғилган чақалоқлар учун ($R^2 = 0,76$)

$$I_{sx-D} = 0.0472 + 0.0776*Y_{55} + 0.3489*Y_{56} + 0.1929*Y_{57} + 0.2502*Y_{58} + 0.2469*Y_{59} + 0.0111*Y_{25} - 0.0958*Y_{20} + 0.0627*Y_{27} + 0.0595*Y_{50}$$

где:

$Y(20)$ - Апгар шкаласи

$Y(25)$ - кислородотерапия

Y(27)-CЎB

Y(50)-полисегментар пневмония

Y(55)-церебрал ишемия

Y(56)- IL-6 гени

Y(57)- IL-1β гени

Y(58)- IL-10 гени

Y(59)- TNF- α гени

Прогноз исхода врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных	
По шкале Апгар =	4-6 баллов
СРАР (дни) =	более 3 дней
ИВЛ (дни) =	до 3 дней
Апноэ =	нет
Церебральная ишемия =	I степени
Ген ИЛ-6 =	гомозигота
Ген ИЛ-1в =	мутация
Ген ИЛ-10 =	гетерозигота
Ген ФНО-α =	гомозигота

Модель (значение) = 0,70

Прогноз исхода = неблагоприятный исход

Градация состояний	
ниже 0,40	благоприятный исход
от 0,41 до 0,60	переходная зона
0,61 и выше	неблагоприятный исход

В НАЧАЛО ПЕЧАТЬ

Прогноз исхода врожденной пневмонии у доношенных новорожденных	
По шкале Апгар =	4-6 баллов
Кислородотерапия (дни) =	более 3 дней
ИВЛ (дни) =	более 3 дней
Полисегментарная пневмония =	есть
Церебральная ишемия =	II-III степени
Ген ИЛ-6 =	гетерозигота
Ген ИЛ-1в =	мутация
Ген ИЛ-10 =	гомозигота
Ген ФНО-α =	гетерозигота

Модель (значение) = 1,08

Прогноз исхода = неблагоприятный исход

Градация состояний	
ниже 0,40	благоприятный исход
от 0,41 до 0,60	переходная зона
0,61 и выше	неблагоприятный исход

В НАЧАЛО ПЕЧАТЬ

4-расм. Чакалоқларда туғма пневмониянинг оқибатларини башорат қилиш дастури.

Муддатидан олдин туғилган чакалоқлар учун ($R^2=0.77$)

$$Isx-H = 0.0085 - 0.0823*Y_{20} - 0.1451*Y_{22} + 0.0199*Y_{27} - 0.2058*Y_{30} + 0.2122*Y_{55} + 0.0940*Y_{56} + 0.3031*Y_{57} + 0.3249*Y_{58} - 0.1702*Y_{59}$$

шунда:

Y(20)- Апгар шкаласи

Y(22)- СРАР

Y(27)-ИВЛ

Y(30)- апноэ

Y(55)-церебральная ишемия

Y(56)- IL-6 гени

Y(57)- IL-1β гени

Y(58)- IL-10 гени

Y(59)- TNF-α гени

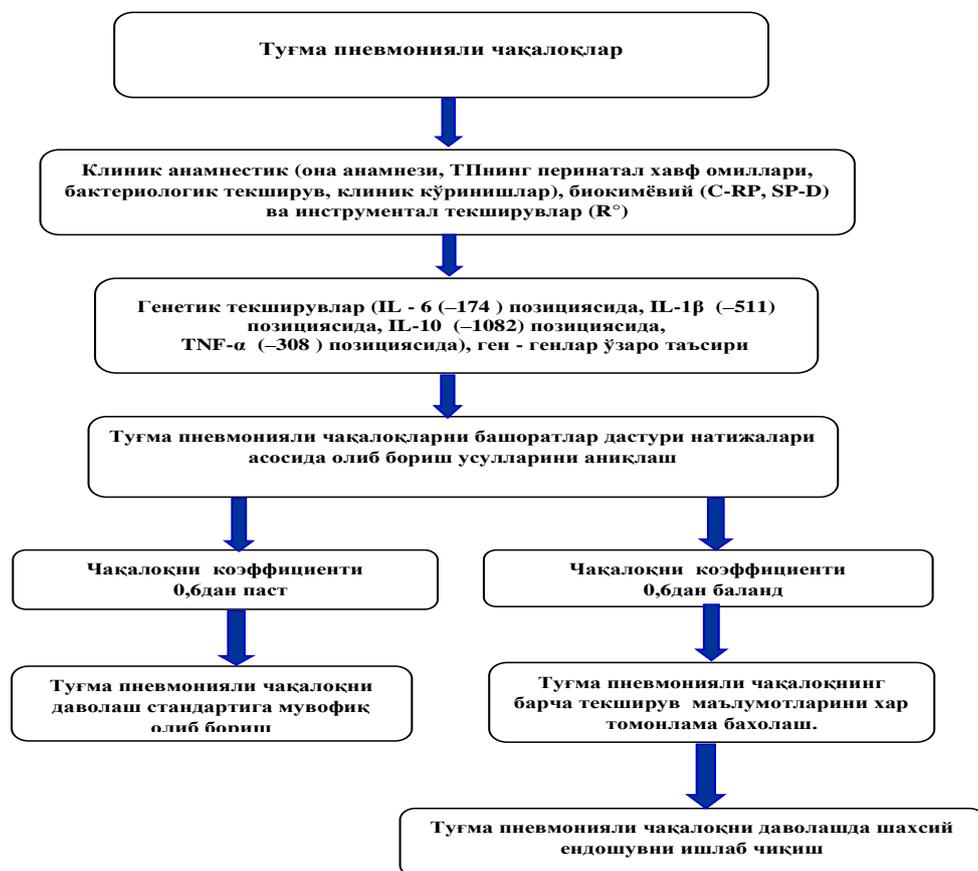
Холатлар градацияси:

Агар Isx 0,40 дан паст бўлса – ижобий оқибат

0,41–0,6 – ўтиш зонаси

0,61дан ва юқори – нохуш оқибат

Ушбу дастур асосида туғма пневмониянинг оғир кечиши ва салбий оқибатларини ривожланиш хавфи юқори бўлган чақалоқларни олиб бориш схемаси таклиф қилинди, шу тоифадаги чақалоқларни даволашда шахсий эндошувини ишлаб чиқишда қўлланилади.



5-расм. Туғма пневмонияли чақалоқларни олиб бориш схемаси.

Шундай қилиб, биокимёвий тадқиқотлар натижалари шуни кўрсатдики, туғма пневмония билан касалланган чақалоқларда, гестацион ёшидан қатъий назар, пневмопротеинлар миқдори ошади, бу ушбу тоифадаги болаларда алвеолаларнинг яхлитлигини ва ўпканинг инфекцияга қарши химоя қиладиган шу оксилларни ишлаб чиқиш қобилиятини кўрсатади.

Туғма пневмонияли чақалоқларда гестацион ёшидан қатъий назар, цитокин спектридаги номуносивлик аниқланди ва чақалоқнинг оғир ҳолати ялғиланиш жараёнига тўғри иммун жавоб бериш қобилиятини сезиларли даражада камайтиради.

Цитокин генларининг муҳим ягона генетик белгиларини ва уларнинг турли комбинацияларини аниқлаш бўйича таҳлил шуни кўрсатдики, бир қатор бошқа омиллар (оналар, плацентар, генетик, ижтимоий - биологик) фонида ушбу генларнинг нохуш генотипик вариантлари онтогенезнинг дастлабки босқичида боланинг организмига салбий таъсир кўрсатади ва туғма пневмониянинг оғир кечиши ва нохуш оқибати ривожланишининг ахамиятли омиллари бўлиб қолади.

ХУЛОСА

1. Муддатдан олдин туғилган чақалоқларда туғма пневмония ривожланишининг эътиборга лойиқ хавф омиллари: хомила тушиш хавфи (56,4%), сурункали буйрак хасталиги (45,4%), юқори нафас йўллари инфекциялари (78,2%) кирди. Муддатида туғилган чақалоқларда эса туғма зотилжам ривожланишининг асосий хавф омиллари бу: оператив туғрук (43,1%), давомли сувсизлик даври (18 соатдан ортиқ) (27,4%), камсувлик (25,5%).

2. Чақалоқларда, сурфактант D оксиленинг (1,2 ва 1,3 маротаба ошганлиги) туғма пневмония билан касалланишдаги ахамияти аниқланди, бу эса касалликнинг салбий кечишининг прогностик мезони хисобланади, SP-D ва оғир HE ўртасидаги ижобий узаро корреляция борлиги аниқланди.

3. Туғма пневмония билан оғриган чақалоқларнинг цитокин профилида номутаносиблик аниқланиб, IL-1b, IL-6, TNF-a микдорларининг сезиларли даражада ошиши ва IL-10 микдорининг пасайиши билан тасдиқланиб касалликнинг салбий кечиши ва салбий оқибатларга олиб келишини курсатади.

4. Туғма пневмониянинг оғир кечишини ривожланиши хавфига таъсир қиладиган муҳим ягона генетик омиллар қуйидаги: IL-1β генининг T511C локусидаги салбий аллел С (2 баробар), C/C патологик генотип (6,4 баробар) муддатдан олдин туғилган чақалоқлар орасида; IL-6 генининг C174G полиморфизмидаги G салбий аллел (1,9 баробар) муддатдан олдин туғилган чақалоқлар орасида; гестацион ёшидан қатъий назар TNF-a генининг G308A полиморфизмидаги G/A гетерозигот генотип (2 баробар) ташувчанлиги. Цитокин генлари полиморф маркерларининг 3 талик салбий генотип комбинацияси туғма пневмония ривожланиш хавфини 3,2 баробарига оширади, бу эса ушбу патологиянинг оғирлиги ва оқибатларини тахмин қилиш имконини беради.

5. Клиник ва функционал, иммуногенетик маълумотларни баҳолаш йўли билан ишлаб чиқилган "Чақалоқларда туғма пневмониянинг оқибатларини башорат қилиш" электрон дастури қўшимча диагностик мезони бўлиб хизмат қилади ва таклиф қилинган схема шу тоифадаги чақалоқларни даволашда индивидуал ендошувини ишлаб чиқиш имконини беради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc 04/30.12. 2019.Tib.29.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ПЕДИАТРИЧЕСКОМ
МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

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

АБДУРАХМАНОВА ФАТИМА РИХСИБАЕВНА

**КЛИНИКО – БИОХИМИЧЕСКИЕ И ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИИ У
НОВОРОЖДЕННЫХ**

14.00.09-Педиатрия

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

ТАШКЕНТ - 2022

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2019.4.PhD/Tib1082

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

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

Научный руководитель: **Салихова Камола Шавкатовна**
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты: **Агзамова Шоира Абдусаламовна**
доктор медицинских наук, профессор
Ходжиметов Абдугаффор Ахатович
доктор биологических наук, профессор

Ведущая организация: **Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников**

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2022 г. в ____ часов на заседании Научного совета DSc 04/30.12.2019.Tib.29.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте. (Адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, дом 223.Тел./факс: (+998) 71–262–33–14, e-mail: mail@tashpmi.uz).

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

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2022 года.
(реестр протокола рассылки № ____ от _____ 2022 года).

А.В. Алимов

Председатель Научного совета по присуждению учёной степени, доктор медицинских наук, профессор

К.Н. Хаитов

Ученый секретарь Научного совета по присуждению учёной степени, доктор медицинских наук, профессор

Д.И. Ахмедова

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению учёной степени, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире врожденные пневмонии у новорожденных детей, протекающие с тяжелыми клиническими проявлениями и обуславливающие развитие частых жизнеугрожающих осложнений и высокую неонатальную смертность, являются серьезной медицинской и социальной проблемой. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), «...в структуре детской смертности на долю новорожденных, проживших менее 28 суток, приходится 2,4 миллиона случаев смерти...»¹. «...Частота врожденных пневмоний составляет около 1% среди доношенных и около 10% у недоношенных детей, то есть колеблется в пределах 11–38% от числа всех врожденных инфекций...»² Рост заболеваемости, особенно среди глубоко недоношенных новорожденных, недостаточная изученность её патогенетических механизмов, специфика клинического течения и развитие тяжелых осложнений требуют проведения научных исследований по этой нозологии.

В мире проводится целый ряд научных исследований, направленных на совершенствование ранней диагностики, лечения и профилактики заболеваний периода новорожденности, в том числе, врожденной пневмонии у новорожденных детей. В этом отношении определение значимых перинатальных и патогенетических факторов развития врожденной пневмонии, выявление биохимических и иммуногенетических особенностей её течения у новорожденных детей, а также оценка её исходов в неонатальном периоде, представляют важное значение.

В нашей стране осуществляются масштабные реформы по развитию медицинской сферы, адаптации медицинских услуг к требованиям мировых стандартов, совершенствованию методов раннего выявления, лечения и профилактики заболеваний. Для перехода медицинского обслуживания населения на новый уровень, «...формирование современной инфраструктуры для оказания квалифицированной, специализированной высокотехнологичной медицинской помощи женщинам и детям...» и «...усиление информированности населения по вопросам рождения, развития и воспитания здоровых детей, формирования у молодежи навыков здорового образа жизни...»³ определены приоритетные задачи. В связи с этим важно укрепить здоровье детей, уменьшить осложнения заболеваний за счет совершенствования методов диагностики и лечения у детей в периоде новорожденности, разработать эффективные методы профилактики.

Данное диссертационное исследование в определенной степени соответствует решению задач, предусмотренных в ПП-4891 Президента

¹ <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/326448/9789241516365-eng.pdf> №1 2020 (66)/ ВОЗ. /Информационный бюллетень. Февраль © World Health Organization (acting as the host organization for the Partnership for Maternal, Newborn & Child Health) 2017

² Клинические рекомендации. Неонатология., под ред. Володина Н.Н., 2019 г.

³ Постановление Президента Республики Узбекистан №РQ-4513 от 8 ноября 2019 года «О повышении качества и дальнейшем расширении объема медицинской помощи, оказываемой женщинам репродуктивного возраста, беременным женщинам и детям»

Республики Узбекистан от 10 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике», ПП-5199 от 28 июля 2021 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы оказания специализированной медицинской помощи в сфере здравоохранения», ПП №216 от 25 апреля 2022 года «Об усилении охраны материнства и детства в 2022-2026 годах», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. Патология дыхательной системы является одной из основных причин высокой заболеваемости и смертности новорожденных детей (Nissen M. 2007, Володин Н.Н., 2019). Развитию врожденной пневмонии способствует большое количество неблагоприятных факторов, действующих на организм плода в анте-, интра- и постнатальном периодах. Однако, вне зависимости от числа этих факторов, чрезвычайно важную роль в их развитии играет функциональное состояние иммунной системы новорождённого ребенка (Ганковская Л. В., 2015, Меремьянина Е.А., 2018). Многие авторы отмечают значительную роль цитокинов в патогенезе развития врожденной пневмонии у новорожденных (Рагимова Н.Д., Гулиев Н.Д., 2017). Соотношение концентраций провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, несомненно, оказывает влияние на исход заболевания у новорождённого ребенка (Стагниева И.В., 2017; Семинский И.Ж., Серебренникова С.Н., 2018, Меремьянина Е.А., 2018, Collins A., Weitkamp J.H., 2018, Sweet D.G., Carnielli V., 2019).

В последние годы большое внимание уделяется исследованию специфических секреторных белков респираторного эпителия, в частности, сурфактантного протеина D (S-PD) и изучению его роли при различных заболеваниях легких. Сурфактантный протеин D участвует в антиинфекционной защите легких, способствует нормальному восстановлению альвеолярного эпителия после повреждения, вызванного воспалительным процессом, и предотвращает оксидативное повреждение легких (Шилова Н. А. и др., 2022). Уровень продукции и функциональная полноценность молекул эндогенных медиаторов иммунитета зависят от генетических особенностей индивида (Меремьянина Е.А., 2018; Свитич О.А., Алиева А.И., 2018). Согласно последним данным, различия в генах, контролирующих защитные реакции организма, могут влиять на уровень продукции цитокинов и тем самым на характер развития и протекания иммунного ответа. Выработка цитокинов в ответ на различные экзогенные агенты является генетически детерминированной (Рагимова Н.Д., Гулиев Н.Д., 2017). Наиболее частыми мутациями, встречаемыми в генах цитокинов,

бывают полиморфизмы одиночных нуклеотидов (SNP) (Семенова Е.А., Свитич О.А., 2015).

В нашей стране проведен ряд научных исследований по совершенствованию диагностики и лечения новорожденных с заболеваниями легких. Однако, недостаточно исследований по изучению иммуногенетических аспектов по проблеме врожденной пневмонии. По другим заболеваниям новорожденных изучены ассоциации полиморфных вариантов генов фолатного обмена, гена VEGF-A, продукты которых предположительно задействованы в развитии патогенетических звеньев заболеваний (Ходжамова Н., 2018, Ташханова Д.И.).

Несмотря на значительное количество исследований по этой патологии, многие вопросы, касающиеся клинико-иммунологических и генетических особенностей течения и состояния здоровья детей с врожденной пневмонией в раннем неонатальном периоде, остаются до конца не выясненными. В связи с этим, изучение факторов риска, иммуногенетических аспектов развития данной патологии у новорожденных даст возможность снизить развитие его тяжелого течения и неблагоприятного исхода. Принимая это во внимание, представленная диссертационная работа является актуальной, так как исследование ориентировано на достижение новых научных результатов, а их внедрение будет способствовать решению клинических задач, прежде всего, совершенствованию ранней диагностики и прогноза развития тяжелого течения врожденной пневмонии и ее исходов.

Связь темы диссертационного исследования с планами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научного прикладного исследования в Республиканском специализированном научно – практическом центре педиатрии МЗ РУз по проекту ПЗ-2017092318 «Разработка дифференцированных методов терапии и профилактики бронхолегочной дисплазии новорожденных в зависимости от детерминант патологического состояния».

Целью исследования явилось определение некоторых клинико-биохимических и иммуногенетических особенностей течения врожденной пневмонии в зависимости от срока гестации новорожденных детей, разработка прогностических критериев её исхода.

Задачи исследования заключаются в следующем:

выявить наиболее значимые перинатальные факторы риска развития врожденной пневмонии у новорожденных детей в зависимости от гестационного возраста;

изучить клинико-биохимические особенности врожденной пневмонии у новорожденных детей в зависимости от гестационного возраста;

оценить роль про- и противовоспалительных цитокинов в иммунопатогенезе и течении врожденной пневмонии у новорожденных детей в зависимости от гестационного возраста;

определить влияние генотипических вариантов полиморфизма генов цитокинов (IL-1 β (T-511C), IL-6 (C-174G), IL-10 (G-1082A), TNF- α (G-308A)) на течение и исход врожденной пневмонии у новорожденных детей в зависимости от гестационного возраста;

разработать прогностическую модель развития и исходов врожденной пневмонии у новорожденных детей.

Объектом исследования были 106 новорожденных с врожденной пневмонией, находившихся на стационарном лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) и выхаживания недоношенных новорожденных Республиканского специализированного научно – практического центра Педиатрии.

Предметом исследования были мокрота, периферическая кровь и сыворотка крови.

Методы исследования. Использовались общеклинические, инструментальные (рентгенологическая, НСГ), биохимические (С-реактивный белок, сурфактантный белок Д), иммунологические (про- и противовоспалительные цитокины), молекулярно-генетические (гены цитокинов) и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказаны наиболее значимые перинатальные факторы риска развития, влияющие на течение врожденной пневмонии у новорожденных детей: угроза невынашивания (56,4%), хронические заболевания почек (45,4%), инфекции дыхательных путей (78,2%) у недоношенных детей; у доношенных новорожденных - длительный безводный период (27,4%), маловодие (25,5%), оперативное родоразрешение (43,1%);

доказана роль сурфактантного белка Д при врожденной пневмонии у новорожденных детей, выражающаяся увеличением его содержания в 1,2 у недоношенных новорожденных и в 1,3 раза у доношенных детей соответственно, позволяющая использовать их в качестве прогностического критерия неблагоприятного течения заболевания; доказаны информативные диагностические маркеры врожденной пневмонии, проявляющиеся гиперпродукцией цитокинов IL-1 β (в 5,8 раз и 6,4 раз), IL-6 (в 1,9 раза; 1,6 раз), TNF- α (в 4,2 раза и 4,5 раза) и снижением ИЛ-10 (в 1,6 раза и в 1,2 раза) у недоношенных и доношенных детей соответственно, а также определена положительная корреляционная взаимосвязь между показателями СРБ и уровня IL-6 у недоношенных детей ($r=+0,69$, $p<0,05$);

доказано влияние генетического полиморфизма генов цитокинов: IL-1 β (T-511C), IL-6 (C-174G), IL-10 (G-1082A), TNF- α (G-308A) у новорожденных детей с врожденной пневмонией на тяжесть и исход данной патологии; доказана зависимость между риском развития тяжелого течения врожденной пневмонии и носительством аллельного варианта С ($\chi^2 =5,3$; $p=0,30$; OR=1,96; 95%CI 1,1-3,5), патологического генотипа С/С полиморфизма гена ИЛ-1 β (OR=6,4; $\chi^2=3,48$; $p=0,38$), неблагоприятной аллели G (OR=1,94; $\chi^2 =3,4$; $p=0,35$) гена IL-6, гетерозиготного генотипа G/A полиморфизма гена TNF- α

($\chi^2 = 3,22$; $p=0,53$; $OR=2,02$; $95\%CI 0,94-4,35$); доказаны комбинации 3-х неблагоприятных генотипов полиморфных маркеров генов цитокинов, увеличивающих риск развития тяжелого течения пневмонии в 3,2 раза у детей с ВП независимо от гестационного возраста ($\chi^2 =4,5$; $p=0,03$; $OR =3,2$; $95\% CI 1,038-10,21$);

разработана электронная программа «Прогноз развития исходов врожденной пневмонии у новорожденных детей», и на его основе предложена схема ведения данной категории больных, позволяющих предупредить неблагоприятное течение заболевания.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

обоснованы значимые факторы риска развития врожденной пневмонии у новорожденных детей в зависимости от гестационного возраста;

обоснованы особенности клинико-биохимических и иммунологических изменений врожденной пневмонии у новорожденных детей в зависимости от гестационного возраста;

обоснованы иммуногенетические критерии диагностики врожденной пневмонии и его исходов у новорожденных детей в зависимости от гестационного возраста

разработана прогностическая модель развития исходов врожденной пневмонии у новорожденных детей и предложена схема ведения данной категории больных.

Достоверность полученных результатов подтверждается применением в исследовании современных, апробированных взаимодополняющих клинических, лабораторно-инструментальных и статистических методов, а также достаточным количеством обследованных больных, совершенствованием диагностических и прогностических методов развития врожденной пневмонии у новорожденных детей и их исходов, обоснованным набором методов статистического анализа.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость полученных результатов исследования заключается в том, что полученные данные расширяют существующие представления о некоторых патогенетических механизмах развития врожденной пневмонии в зависимости от срока гестации новорожденных детей, установлены взаимосвязи между показателями, отражающими воспалительный процесс и клинические проявления, а также роль сурфактантного белка D в патогенезе врожденной пневмонии, определено влияние полиморфизмов генов цитокинов на течение и исход заболевания, что создают возможность для совершенствования диагностики новорожденных пациентов.

Практическая значимость исследования заключается в том, что результаты клинико-биохимических и иммуногенетических исследований позволили прогнозировать тяжесть данной патологии и использовать их в качестве диагностического и прогностического критерия заболевания; использование разработанной электронной программы «Прогноз развития исходов врожденной пневмонии у новорожденных» позволил наметить

приоритетные направления при определении тактики лечения и предупредить неблагоприятный исход заболевания.

Внедрение результатов исследования. На основе научных результатов, полученных при оценке клинико – биохимических и иммуногенетических особенностей врожденной пневмонии, оформлено и утверждено:

на основании научных данных, полученных путем применения эффективных методов диагностики врожденной пневмонии, утверждены методические рекомендации «Клинико-биохимические методы диагностики врожденной пневмонии у новорожденных» (заключение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан №8н-з/542 от 10.10.2022). Данная методическая рекомендация способствовала снижению развития тяжелого течения и неблагоприятных исходов врожденной пневмонии за счет раннего выявления, улучшения клинического течения заболевания, а также биохимических и иммунологических показателей;

на основании научных данных, полученных путем оценки иммуногенетических методов диагностики врожденной пневмонии у новорожденных детей утверждены методические рекомендации «Иммуногенетические показатели у новорожденных детей с врожденной пневмонией» (заключение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан №8н-з/542 от 10.10.2022). Внедрение данной методической рекомендации способствовало раннему выявлению признаков тяжелой врожденной пневмонии, улучшению клинического состояния и предупреждению неблагоприятного исхода у данной категории новорожденных, сокращению койко-дней в отделениях ОРИТН и отделении выхаживания недоношенных детей на 2-3 дня;

полученные научные результаты по совершенствованию клинико-биохимических и иммуногенетических методов диагностики врожденной пневмонии новорожденных внедрены в практическое здравоохранение, в частности в клиническую практику областных детских многопрофильных медицинских центров Ташкентской и Наманганской областей (заключение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан № 08–36847 от 21.11.2022 г.). Внедрение результатов исследования позволило повысить качество диагностики детей с данным заболеванием, оценить эффективность лечения на каждом этапе, снизить тяжесть течения заболевания и формирование его осложнений.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были представлены и доложены на 1 международном и 3 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, из них 7 журнальных статей, в том числе 5 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырёх глав, включающих обзор литературы и глав собственных исследований, заключения, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 105 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе «**Современные представления о генезе врожденной пневмонии у новорожденных детей**» проведен анализ современных научных исследований, посвященных патогенезу, этиологии, диагностике врожденной пневмонии, а также значимости молекулярно-генетических факторов в её развитии, течении и исходе.

Во второй главе диссертации «**Материалы и методы исследования**» подробно описаны использованные при выполнении работы клинические, биохимические, молекулярно-генетические и математические методы исследований.

Обследовано 106 новорожденных детей с врожденной пневмонией (ВП). В зависимости от гестационного возраста и массы тела при рождении дети с врожденной пневмонией были разделены на две группы. В 1 группу вошли 55 недоношенных новорожденных со сроком гестации $-33,3 \pm 0,2$ недель (32-35 нед), со средней массой тела - $1908,5 \pm 125,47$ гр., во 2 группу - 51 доношенных новорожденных с гестационным возрастом $38,1 \pm 0,3$ недель, со средней массой тела $3014,6 \pm 123,5$ г. В контрольную группу вошли 40 практически здоровых новорожденных детей без признаков врожденной пневмонии: 1 контрольную группу (К1) составили 20 условно здоровых недоношенных детей со сроком гестации $32,4 \pm 1,4$ нед и массой тела при рождении $1900,0 \pm 156,6$ гр и 2 контрольную группу (К2) вошли 20 здоровых доношенных новорожденных, не имеющих врожденных аномалий развития и наследственных заболеваний. Диагнозы установлены согласно классификации неонатальных пневмоний (Сотникова К.А., 1985г.). Состояние новорожденных детей при рождении оценивалось по шкале Апгар. Клиническую оценку степени тяжести дыхательных нарушений (ДН) у новорожденных детей с ВП проводили по шкале Сильвермана и Даунса. Иммуно-биохимические методы исследования проводились в лаборатории РСНПМЦ Педиатрии (заведующий лабораторией д. м. н., профессор Арипов А.Н). Всем новорожденным детям с ВП проводилось рентгенографическое исследование органов дыхания и

нейросонография. Определяли содержание цитокинов методом ИФА по технологии БИОЧИП, сурфактантного белка Д методом ИФА с использованием поликлональных антител набором реактивов фирмы "Biovendor" (Чехия). Молекулярно-генетические исследования проводились в лаборатории «Молекулярной генетики, цитогенетики и FISH» (зав. лабораторией д. м. н. Бобоев К.Т.). Определялся полиморфизм генов цитокинов промоторных регионов IL - 6 в позиции (-174), IL -1 β в позиции (-511), IL -10 в позиции (-1082) и TNF- α в позиции (-308).

Результаты полученных данных подвергались статистической обработке с использованием прикладных программ математико-статистического анализа Microsoft Excel Version 7.0. Статистические методы включали: определение среднего значения выборки (M), стандартной ошибки среднего (m), достоверность различий - по критерию Стьюдента (t). Для определения частот аллельных вариантов генов применялся закон Харди - Вайнберга. Для анализа ассоциации маркеров используемых генов с заболеванием сравнивали частоты аллелей и генотипов в группах больных, используя критерий χ^2 . Для оценки ассоциаций рассчитывали относительный риск (OR).

В третьей главе «**Значение перинатальных факторов в развитии врожденной пневмонии и клиническая характеристика новорожденных детей**» диссертации представлен анализ факторов риска развития (соматический и акушерско-гинекологический анамнез, течение беременности и родов матерей) и клинического течения врожденной пневмонии у новорожденных детей обеих групп.

Изучение факторов риска развития ВП в группах новорожденных детей показало значимость наличия соматической патологии у матерей, таких как: хроническая урогенитальная инфекция в виде обострения пиелонефрита, цистита, кольпита (в 45,4% и 29,4% случаев), анемия (в 69,1% и 58,8% случаев), создающие риск гипоксии плода. У больше половины женщин детей I группы (56,4%) и у трети (33,3%) матерей детей II группы беременность протекала на фоне угрозы прерывания беременности, частых ОРВИ (78,2% и 62,7% случаев соответственно ($p < 0,01$)).

Анализ акушерского анамнеза показал, что на развитие ВП у новорожденных II группы большое влияние оказывает патология родового периода, в виде оперативных родов (39,2% и 23,6%), длительного безводного периода (более 18 часов) (27,5% и 16,4%). Преэклампсия и отслойка плаценты у матерей детей I группы была диагностирована чаще, чем у матерей детей II-й группы (16,4% и 10,9%, 13,7% и 7,8% случаев) ($p < 0,05$).

Таким образом, наиболее значимыми анте- и интранатальными факторами развития ВП у новорожденных детей независимо от срока гестации являются заболевания матери, патология течения беременности и родового периода.

Результаты микробиологического исследования посевов из трахеобронхиального дерева и зева у новорожденных детей с ВП в 67,9% случаев дали отрицательные результаты. У детей I группы чаще выявлен

Streptococcus agalactiae в 10,9 % случаев, *Chlamydia trachomatis*-9,1%. У детей II группы чаще – *Escherihia coli* -5,9%, *Staphylococcus spp*-7,8% ($P<0,05$).

Результаты анализа рентгенологических исследований показали, что очаговая пневмония в виде усиления бронхосудистого рисунка и локального понижения прозрачности легочных полей, превалировала у новорожденных I группы в 74,5% случаев, а полисегментарная пневмония - в 56,9% случаев у детей II-й группы. Ателектазы выявлялись в основном у детей I группы ($p<0,05$).

Результаты анализа состояния здоровья новорожденных при рождении показали, что у 25,5% детей II группы чаще, чем у детей (14,5%) I группы была диагностирована тяжелая асфиксия с оценкой по шкале Апгар 1-3 балла, которым потребовалась проведение расширенной первичной реанимационной помощи. На 4-6 балла по шкале Апгар оценены 56,4% детей I группы и 43,1% детей II группы, остальным младенцам обеих групп была выставлена оценка по шкале Апгар - больше 6 баллов.



Рис.1. Оценка тяжести ДН у новорожденных с ВП

Дети с ДН тяжелой степени нуждались в респираторной поддержке, так 43,6% новорожденных I группы и 35,3% младенцев групп основным методом респираторной терапии был метод nCPAP и у остальных детей с ВП - кислородотерапия через носовые канюли ($p<0,05$).

Анализ клинических проявлений врожденной пневмонии у обследованных детей показал, что у детей I группы, в основном, на фоне ослабленного дыхания выслушивались крепитирующие хрипы (23,6% и 13,7% соответственно, $p<0,05$). У детей II группы достоверно чаще на фоне жесткого дыхания выслушивались влажные хрипы. Только у детей I группы наблюдались эпизоды апноэ (в 27,3% случаев), пенистое отделяемое изо рта (в 47,7% и 19,6% случаев) отмечалось в основном у недоношенных новорожденных детей. У новорожденных II группы чаще отмечалась

нестабильность температуры в виде гипертермии (35,3% и 14,5% случаев соответственно).

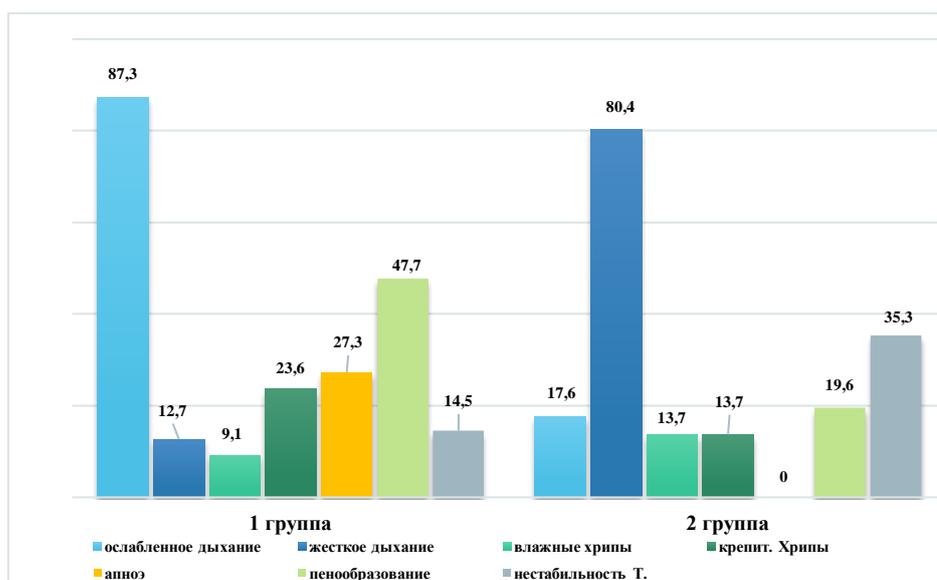


Рис.2. Клинические проявления врожденной пневмонии у новорожденных детей

У всех детей с врожденной пневмонией, кроме выраженной дыхательной недостаточности, наблюдались неврологические расстройства в виде церебральной ишемии (ЦИ), изменения в крови. У новорожденных I группы превалировала ЦИ 2-3 степени (49,1%), чем у детей II группы (37,2%) в виде синдрома угнетения ЦНС (мышечная гипотония, гипорефлексия, снижение уровня церебральной активности), у остальных новорожденных обеих групп отмечалась симптоматика ЦИ 1 степени (синдром нервно - рефлекторной возбудимости). Судорожный синдром чаще наблюдался у детей 1 группы с ЦИ 2-3 степени (18,1% случаев), чем во 2 группе (9,8 % случаев).

Таким образом, результаты наших исследований показали, что матери детей с врожденной пневмонией входили в группу высокого риска с отягощенным соматическим и акушерско-гинекологическим анамнезом. Рентгенологическая диагностика у детей с ВП выявила изменения в легких соответственно их сроку гестации. Бактериологическое исследование подтвердило, что у недоношенных детей с врожденной пневмонией инфицирование произошло внутриутробно, у доношенных новорожденных - интранатально. Клиническая картина пневмонии у новорожденных детей была неспецифическая и скудная, сопровождалась в основном клиническими проявлениями тяжелой дыхательной недостаточности.

В четвертой главе диссертации «**Значение биохимических и иммуногенетических факторов в развитии и течении врожденной пневмонии у новорожденных детей**» представлены результаты биохимических маркеров, иммунологических исследований и полиморфизма 4-х генов цитокинов, продукты экспрессии которых патогенетически связаны с врожденной пневмонией.

Оценка содержания СРБ в группах показала, что уровень СРБ у детей основной группы был достоверно выше ($20,80 \pm 0,85$ г/л, $23,95 \pm 1,37$ г/л в группах новорожденных с ВП), по сравнению с контрольными группами ($5,05 \pm 0,27$ г/л, $6,2 \pm 0,21$ г/л) ($p < 0,05$), причем в группе доношенных новорожденных эти значения были выше, чем у детей 1 группы. Возможно, это связано с недостаточной реактивностью печени у недоношенных новорожденных вследствие её незрелости.

Результаты наших исследований установили повышение значений сурфактантного белка Д (S-PD) у детей с врожденной пневмонией. Более низкий уровень SP-D у детей 1 группы ($481,6 \pm 56,29$ нг/мл), по сравнению со 2 группой ($510,6 \pm 49,54$ нг/мл) может быть связан с незрелостью и более низкой способностью клеток респираторного эпителия низковесных детей с врожденной пневмонией к синтезу SP-D для антиинфекционной защиты легких. Высокий уровень SP-D отмечался у детей обеих групп, находящихся на аппарате ИВЛ (Рисунок 3.).

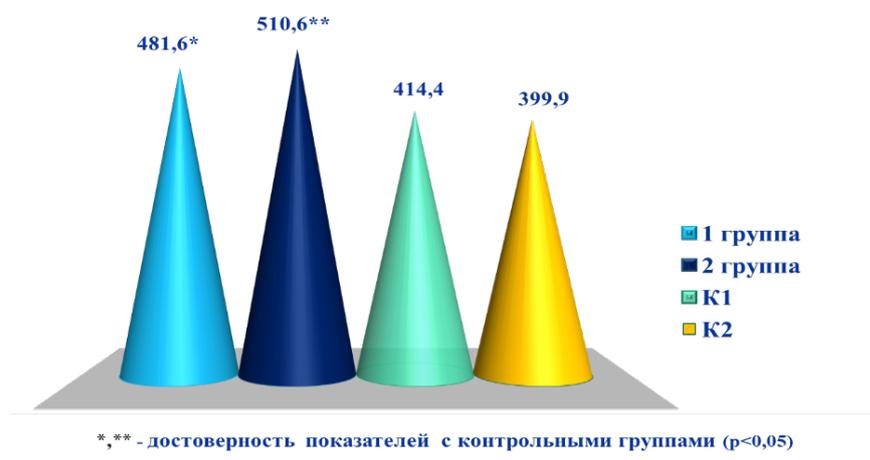


Рис.3. Содержание сурфактантного белка Д новорожденных детей

Выявлена прямая корреляционная связь высокого уровня SP-D с тяжелой ДН ($r = 0,73$, $p < 0,05$). Высокий уровень SP-D в сыворотке крови у этих детей можно объяснить более выраженным сочетанным (инфекционным и механическим в результате проведения ИВЛ) повреждением альвеолярно-капиллярного барьера, повышением его порозности и выходом SP-D в системный кровоток.

Результаты анализа цитокинового статуса новорожденных детей с врожденной пневмонией показали, что содержание всех провоспалительных цитокинов у детей обеих групп было достоверно повышенным, а уровень IL-10 был достоверно низкий по сравнению с показателями групп контроля ($P < 0,01$).

Приведенные данные показывают, что тяжелое состояние новорожденного с врожденной пневмонией в значительной степени снижает

его способность реагировать на воспалительный процесс должным иммунным ответом (Таблица 1.).

Таблица 1.

Содержание цитокинов у новорожденных детей с врожденной пневмонией (пг/мл)

Цитокины (пг/мл)	Группа с ВП n=106		К 1 n=20	К 2 n=20
	I группа n=55	II группа n=51		
IL- 6	42,8±1,25*^	35,5±0,80**^	22,1±0,56	24,0±0,42
IL- 1β	29,8±0,81*^	32,9±0,67**^	5,1±0,42	6,6±0,21
TNF-α	77,4±1,4*^	85,9±1,99**^	18,5±0,88	20,5±0,64
IL- 10	4,1±0,13*^	5,5±0,15**^	5,9±0,15	6,7±0,20

Примечание: * и ** - достоверность показателей относительно контрольных групп ($p \leq 0,01$)
^ - достоверность показателей между сравниваемыми группами ($p \leq 0,01$)

Концентрация IL-6 в 1,2 раза достоверно выше у детей I группы, относительно II группы, это указывает на низкие темпы купирования воспалительного процесса у незрелых новорожденных детей, несмотря на интенсивную комплексную терапию. В результате проведения корреляционного анализа была выявлена прямая корреляционная связь между СРБ и IL- 6 ($r = 0,69$, $p < 0,05$), что соответствует данным о том, что эти показатели являются маркерами воспаления и концентрация в сыворотке крови цитокинов зависит от выраженности синдрома мезенхимального воспаления.

Анализ полиморфизмов аллелей и генотипов отдельных генов цитокинов у новорожденных детей с ВП и в группе контроля показал различия между группами сравнения, доказывающие участие отдельных полиморфизмов в патогенезе врожденной пневмонии.

Результаты анализа полиморфизма гена IL-10 в позиции 1082 показали, что в исследуемых группах по частоте распределения аллелей и генотипов полиморфизма G1082A гена IL-10 не имелось достоверных различий, это говорит о том, что этот вариант полиморфизма гена ИЛ-10 самостоятельно не влияет на течение врожденной пневмонии.

Установлено, что значимыми единичными генетическими маркерами, оказывающими наибольший риск на течение врожденной пневмонии, являются:

- носительство аллельного варианта С (в 2 раза) и патологического генотипа С/С гена IL-1β в позиции -511 (в 6,4 раза) у недоношенных детей,
- носительство неблагоприятной аллели G (в 1,9 раз) гена IL-6 в позиции - 174 у недоношенных детей,
- носительство гетерозиготного генотипа G/A гена TNF-α в позиции - 308 (в 2 раза) независимо от гестационного возраста (Таблица 2.).

Таблица 2.

Частоты аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов цитокинов, ассоциированных с врожденной пневмонией

Аллели Генотипы	Основ. гр. n=106 abc/%	Контроль n=83 abc/%	1 группа n=55 abc/%	2 группа n=51 abc/%	χ^2 p	OR 95%CI
C174G гена IL-6						
Аллель G	40/18,87	33/19,9	26/33,4	14/13,7	0,06 0,45	0,93; 0,55–1,56
Генотип G/G	6/5,7	5/6,02	5/9,1	1/2,0	3,39 0,35	1,94 0,95-3,95
T511C гена IL-1β						
Аллель C	43/20,3	19/11,4	24/21,8	19/18,6	5,4 0,44	2,15 1,1-4,1
Генотип C/C	6/5,7	1/1,2	4/7,3	2/3,9	3,5 0,38	6,4 0,9-45,3
G308A гена TNF-α						
Аллель A	25/11,8	11/6,6	13/11,8	12/11,8	2,8 0,31	1,8 0,91-3,9
Генотип G/A	25/23,6	11/13,2	13/23,6	12/23,6	3,42 0,52	2,02 0,93-4,35

Для поиска генотипических сочетаний, наиболее ассоциированных с риском развития тяжелой врожденной пневмонии, был проведен анализ «ген – генного» взаимодействия у новорожденных с врожденной пневмонией и у детей контрольной группы. У 15 детей с врожденной пневмонией были выявлены сочетания 3-х и 2-х различных генотипов.

Таблица 3.

Сочетания неблагоприятных генотипов в исследуемых группах новорожденных детей.

№	Группы	Благоприятный генотип		Неблагоприятные генотипические варианты							
				1x		2x		3x		4x	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I	Основная группа n=106	29	27.4	37	34.9	24	22.6	15	14.1	1	0.9
II	Контрольная группа n=83	37	44.6	31	37.3	11	13.2	4	4.8	0	0.0

Одновременное носительство 3-х функционально – неблагоприятных генотипов полиморфных маркеров генов цитокинов наблюдалось в 3,2 раза достоверно чаще среди новорожденных детей с врожденной пневмонией, чем

в группе контроля ($\chi^2 = 4,5$; $p=0,03$; $OR=3,2$; 95% CI 1,04–10,21). Была выявлена тенденция к статистическому различию, ведущая к повышению в 1,9 раза риска развития тяжелого течения врожденной пневмонии в группе больных новорожденных по сравнению с детьми контрольной группы ($\chi^2 = 2,8$; $p=0,09$; $OR = 1,9$; 95% CI 0,89–4,24) (Таблица 3.).

В нашем исследовании, у 15 детей с врожденной пневмонией (10 недоношенных и 5 доношенных новорожденных), имеющих комбинации 3-х неблагоприятных генотипов и у 1 ребенка с сочетанием 4-х неблагоприятных генотипов полиморфизма генов цитокинов наблюдалась клиника очень тяжелой пневмонии и у 8 из них, несмотря на интенсивную комплексную терапию отмечался неблагоприятный исход: 3 детей умерли на 1 неделе жизни, у 2-х детей развился сепсис и у 3-х недоношенных детей в последующем – бронхолегочная дисплазия.

Нами была разработана прогностическая модель, которая позволяет на основе клиническо - инструментальных, иммуногенетических данных новорожденных, в зависимости от гестационного возраста новорожденного определить предварительный исход врожденной пневмонии. Полученные данные дают основание переосмыслить план ведения новорожденных с возможным неблагоприятным развитием исхода врожденной пневмонии (Рисунок 4.).

В результате расчетов были получены модели следующего вида:

для доношенных детей ($R^2=0.76$)

$$Isx-D = 0.0472 + 0.0776*Y55 + 0.3489*Y56 + 0.1929*Y57 + 0.2502*Y58 + 0.2469*Y59 + 0.0111*Y25 - 0.0958*Y20 + 0.0627*Y27 + 0.0595*Y50$$

где:

Y(20)- шкала Апгар

Y(25)- кислородотерапия

Y(27)-ИВЛ

Y(50)-полисегментарная пневмония

Y(55)-церебральная ишемия

Y(56)-ген IL-6

Y(57)- ген IL-1 β

Y(58)- ген IL-10

Y(59)- ген TNF- α

для недоношенных детей ($R^2=0.77$)

$$Isx-H = 0.0085 - 0.0823*Y20 - 0.1451*Y22 + 0.0199*Y27 - 0.2058*Y30 + 0.2122*Y55 + 0.0940*Y56 + 0.3031*Y57 + 0.3249*Y58 - 0.1702*Y59$$

где: Y(20)-шкала Апгар

Y(22)- СРАР

Y(27)-ИВЛ

Y(30)- апноэ

Y(55)-церебральная ишемия

Y(56)-ген IL-6

Y(57)- ген IL-1 β

Y(58)- ген IL-10

Y(59)- ген TNF- α

Градация состояний: Если Isx ниже 0,40 – благоприятный исход

0,41–0,6 – переходная зона

от 0,61 и выше – неблагоприятный исход

По шкале Апгар =	4-6 баллов
СРАР (дни) =	более 3 дней
ИВЛ (дни) =	до 3 дней
Апноэ =	нет
Церебральная ишемия =	I степени
Ген ИЛ-6 =	гомозигота
Ген ИЛ-1в =	мутация
Ген ИЛ-10 =	гетерозигота
Ген ФНО-а =	гомозигота

Модель (значение) = 0,70
Прогноз исхода = неблагоприятный исход

ниже 0,40	благоприятный исход
от 0,41 до 0,60	переходная зона
0,61 и выше	неблагоприятный исход

В НАЧАЛО ПЕЧАТЬ

Рис.4. Программа по прогнозу развития исходов врожденной пневмонии у новорожденных детей

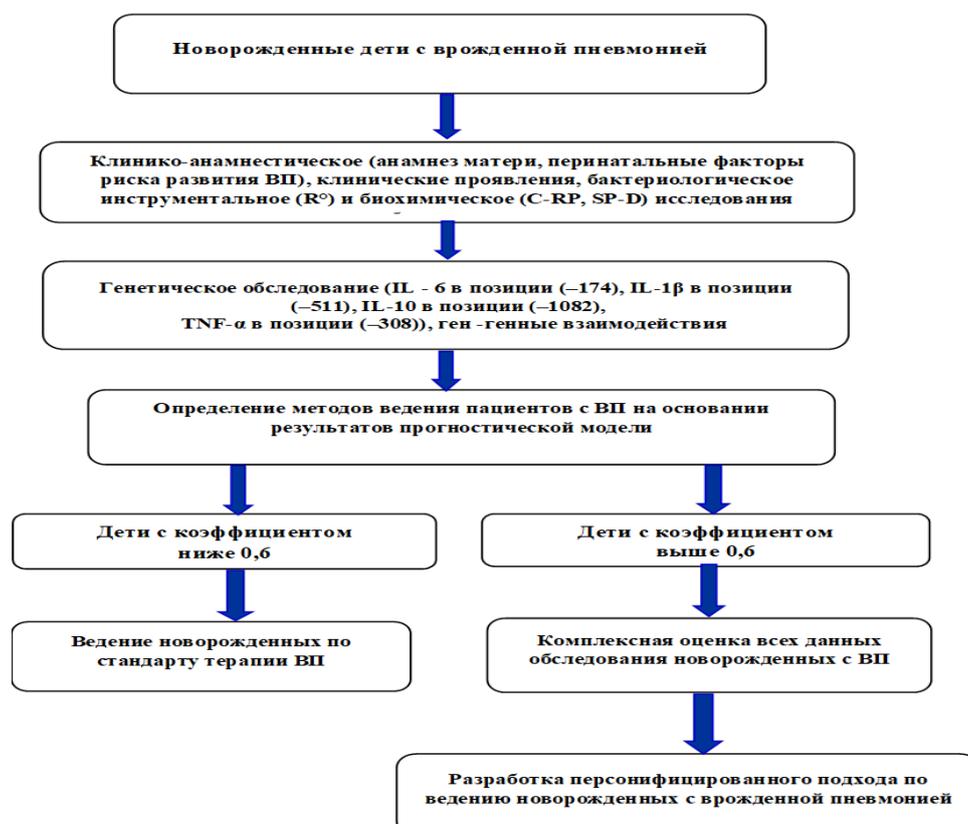


Рис.5. Схема ведения новорожденных с врожденной пневмонией.

На основе этой программы предложена схема ведения данной категории больных, которая будет использована для разработки персонифицированного подхода по ведению новорожденных, входящих в группу высокого риска развития тяжелого течения и неблагоприятного исхода врожденной пневмонии (Рисунок 5.).

Таким образом, результаты биохимических исследований показали, что у новорожденных детей с ВП независимо от гестационного возраста содержание пневмопротеинов повышается, это свидетельствует о способности легочного эпителия у данной категории детей к выработке этих белков, создающих необходимые условия для целостности альвеол и антиинфекционной защиты легких. У новорожденных с врожденной пневмонией независимо от срока гестации определяется дисбаланс цитокинового спектра, и тяжелое состояние новорожденных в значительной степени снижает его способность реагировать на воспалительный процесс должным иммунным ответом.

Анализ по выявлению значимых единичных генетических маркеров генов цитокинов и их различных комбинаций показал, что на фоне ряда других факторов (материнских, плацентарных, генетических, социально – биологических) неблагоприятные генотипические варианты этих генов оказывают негативное влияние на организм ребенка на раннем этапе онтогенеза и становятся значимыми факторами развития тяжелого течения и неблагоприятного исхода врожденной пневмонии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У недоношенных новорожденных детей значимыми факторами риска развития врожденной пневмонии явились: угроза невынашивания (56,4%), хронические заболевания почек (45,4%), респираторные заболевания во время беременности (78,2%). У доношенных новорожденных, основными факторами риска развития врожденной пневмонии были маловодие (25,5%), длительный безводный период (более 18 часов) (27,4%), оперативное родоразрешение (43,1%).

2. Установлена роль сурфактантного белка Д (повышение в 1,2 и в 1,3 раза) при врожденной пневмонии у новорожденных детей, являющаяся прогностическим критерием неблагоприятного течения заболевания; определена положительная корреляционная взаимосвязь между SP-D и тяжелой ДН ($r=0,73$; $p<0,05$).

3. У новорожденных детей с врожденной пневмонией выявлен дисбаланс в цитокиновом профиле, что подтверждается значительным повышением уровня IL-1 β , IL-6, TNF- α и снижением уровня IL-10, указывающие на неблагоприятное течение и исход заболевания. Определена значительная достоверная корреляционная взаимосвязь между С-реактивным белком и IL-6 ($r=0,69$; $p<0,05$).

4. Значимыми генетическими факторами, влияющими на риск развития тяжелого течения врожденной пневмонии являются носительство: неблагоприятного аллеля С (в 2 раза); патологического генотипа С/С (в 6,4 раз) локуса T511C гена ИЛ-1 β у недоношенных детей; неблагоприятного аллеля G (в 1,9 раз) полиморфизма C174G гена ИЛ-6 у недоношенных детей, гетерозиготного генотипа G/A (в 2 раза) полиморфизма G308A гена TNF- α независимо от гестационного возраста; наличие комбинаций 3-х неблагоприятных генотипов полиморфных маркеров генов цитокинов увеличивают риск развития врожденной пневмонии в 3,2 раза, что позволяет прогнозировать тяжесть и исходы данной патологии.

5. Разработанная электронная программа «Программа по прогнозу развития исходов врожденной пневмонии у новорожденных детей» путем оценки клинико-функциональных, иммуногенетических данных служит дополнительным критерием диагностики, и предложенная схема ведения данной категории больных позволит разработать индивидуальный подход по ведению новорожденных, входящих в группу высокого риска развития тяжелого течения и неблагоприятного исхода данного заболевания.

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

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

ABDURAKHMANOVA FATIMA RIKHSIBAEVNA

**CLINICAL, BIOCHEMICAL AND IMMUNOGENETIC FEATURES OF
THE COURSE OF CONGENITAL PNEUMONIA IN NEWBORNS**

14.00.09 – Pediatrics

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

TASHKENT – 2022

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) on medical sciences was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2019.41.PhD/Tib1082

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

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

Scientific supervisor:	Salikhova Kamola Shavkatovna Doctor of Medicine
Official opponents:	Agzamova Shoira Abdusalamovna Doctor of Medicine, professor Khodzhimetov Abdugaffor Akhatovich Doctor of Biology, professor
Leading organization:	Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers

Defense will take place «__» _____ 2022 at _____ at the meeting of scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01. at (to adress: 100140, Uzbekistan, Tashkent, Yunusabad district, Bogishamol str, 223. Phone/fax: (99871) 262-33-14, e-mail:mail@tashpmi.uz).

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

The abstract of dissertation was distributed on «__» _____ 2022 year
(Registry report № _____ dated _____ 2022)

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

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

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

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the study. Determination of some clinical, biochemical and immunogenetic features of the course of congenital pneumonia, depending on the gestational age of newborns, the development of prognostic criteria for its outcome.

The object of the research were 106 newborns with congenital pneumonia who were hospitalized in the neonatal intensive care unit (NICU) and nursing premature newborns of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics.

The scientific novelty of the research. The most significant perinatal risk factors affecting the course of congenital pneumonia in newborns were identified: the threat of miscarriage (56,4%), chronic kidney disease (45,4%), upper respiratory infections during pregnancy (78,2%); in full-term newborns - a long anhydrous period (27,4%), oligohydramnios (25,5%), operative delivery (43,1%);

The role of surfactant protein D in congenital pneumonia in newborns has been proven, which is expressed by an increase in its content by 1.2 and 1.3 times in newborns of both subgroups, allowing them to be used as a prognostic criterion for an unfavorable course of the disease ($r=0,73$; $p<0,05$); informative diagnostic markers of congenital pneumonia in newborns were revealed, manifested by hyperproduction of cytokines (IL-1 β (by 5.8 times and 6.4 times), IL-6 (by 1.9 times; 1.6 times), TNF- α (by 4.2 times and 4.5 times) in newborns and a decrease in IL-10 (1.6 times and 1.2 times) in both subgroups, as well as a positive correlation between CRP and interleukin-6 levels ($r = +0.69$, $p<0.05$);

The features of genetic polymorphisms of cytokine genes (IL-1 β (T-511C), IL-6 (C-174G), IL-10 (G-1082A), TNF- α (G-308A)) in newborns with congenital pneumonia, allowing to predict the severity and outcomes of this pathology; a relationship was revealed between the risk of development and the clinical course of congenital pneumonia and the carriage of the allelic variant C ($\chi^2 = 5.3$; $p = 0.30$; OR = 1.96; 95% CI 1.1-3.5), pathological genotype C /C polymorphism of the IL-1B gene (OR=6.4; $\chi^2=3.48$; $p=0.38$), unfavorable allele G (OR=1.94; $\chi^2=3.4$; $p=0.35$) of the gene IL-6, heterozygous genotype G / A polymorphism of the TNF- α gene ($\chi^2 = 3.22$; $p=0.53$; OR=2.02; 95% CI 0.94-4.35) and a combination of 3 unfavorable genotypes of polymorphic markers of cytokine genes that increase the risk of development by 3.2 times ($\chi^2 = 4.5$; $p=0.03$; OR = 3.2; 95% CI 1.038-10.21).

An electronic program "Prognosis of outcomes of congenital pneumonia in newborns" was developed, and on their basis, a scheme for managing this category of patients was proposed, which makes it possible to prevent an unfavorable course of the disease.

Implementation of research results. Based on the scientific results obtained in the assessment of the clinical, biochemical and immunogenetic features of congenital pneumonia, the following was drawn up and approved:

based on scientific data obtained through the use of effective methods for diagnosing congenital pneumonia, the guidelines "Clinical and biochemical methods for diagnosing congenital pneumonia in newborns" were approved (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-z / 542

dated 10.10.2022). This methodological recommendation contributed to the timely detection of congenital pneumonia, improvement of the clinical course of the disease, biochemical and immunological parameters, reduction of days spent in intensive care units for newborns and nursing premature newborns;

- based on scientific data obtained by evaluating immunogenetic methods for diagnosing congenital pneumonia in newborns, the guidelines “Immunogenetic parameters in newborns with congenital pneumonia” were approved (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-z / 542 dated 10.10.2022). The introduction of this methodological recommendation contributed to the early detection of signs of severe congenital pneumonia, the improvement of the clinical condition and the prevention of adverse outcomes in this category of newborns, the reduction of bed days in the NICU and the department for nursing premature babies by 2-3 days;

- the obtained scientific results on the improvement of clinical, biochemical and immunogenetic methods for diagnosing congenital pneumonia in newborns have been introduced into practical healthcare, in particular, into the clinical practice of regional children's multidisciplinary medical centers in the Tashkent and Namangan regions (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 08–36847 dated November 21, 2022). The implementation of the results of the study made it possible to improve the quality of diagnosis of children with this disease, to evaluate the effectiveness of treatment at each stage, to reduce the severity of the disease and the formation of its complications.

Structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, 4 chapters of own research, a conclusion, a list of references. The volume of the dissertation is 105 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I Бўлим (I часть; Part I)

1. Салихова К. Ш., Абдурахманова Ф. Р., Ишниязова Н. Д. Содержание С-реактивного белка и цитокинов у новорожденных с врожденной пневмонией// Журнал теоретической и клинической медицины, 2019.-№5.- С.146-148. (14.00.00, №3)

2. Салихова К.Ш., Абдурахманова Ф.Р. Влияние анте- и интранатальных факторов риска на развитие врожденной пневмонии новорожденных. // Педиатрия.-Ташкент, 2019.-№3.-С.256-260. (14.00.00, №16)

3. Salikhova Kamola, Abdurakhmanova Fatima, Ishniyazova Nadira. Biochemical and immunological peculiarities of the course of congenital pneumonia in newborns with lesions of CNS// Journal of critical reviews, vol 7, issue 17, 2020. P.2265-2268 (Scopus)

4. Салихова К.Ш., Абдурахманова Ф.Р., Ишниязова Н.Д., Туракулова Т.М. Биомаркеры и клиническое течение врожденной пневмонии у новорожденных с перинатальным поражением центральной нервной системы// Журнал теоретической и клинической медицины”, №2, 2020. С.13-17(14.00.00, №3)

5. Абдурахманова Ф.Р., Салихова К.Ш., Ишниязова Н.Д., Бобоев К.Т. Клинические и иммуногенетические особенности врожденной пневмонии у новорожденных // Журнал теоретической и клинической медицины”, №4, 2021. С. 80-84(14.00.00, №3)

6. Абдурахманова Ф.Р., Салихова К.Ш., Ишниязова Н.Д. Содержание сурфактантного белка Д у новорожденных с врожденной пневмонией// Педиатрия -2021- № 3 - С. 6-9 (14.00.00, №16)

7. F. Abdurakhmanova, K. Salihova, K. Boboev, N. Ishniyazova. The effect of cytokine gene polymorphism on the course of congenital pneumonia in newborns// Art of Medicine. International Medical Scientific Journal Issue-110.5281/zenodo.6558944/ Vol. 2 No. 1 (2022) P. 225-233. (14.00.00, №3)

II Бўлим (II часть; Part II)

8. Абдурахманова Ф.Р., Ишниязова Н.Д., Мирзахмедова Д.М.. Значение сурфактантного белка Д у новорожденных с врожденной пневмонией// Российский вестник перинатологии и педиатрии.- Россия, 2019.-№4-С.266.

9. Салихова К.Ш., Абдурахманова Ф.Р., Ишниязова Н.Д., Бахромова Ш.М. Факторы риска развития врожденной пневмонии у новорожденных.// Материалы VIII съезда педиатров Узбекистана - Ташкент.- 2019.С.84-85

10. Salihova K., Abdurakhmanova F., Ishniyazova N. The Value of Neurospecific Enolase on The Course of Congenital Pneumonia in Newborns with

Lesions of the Central Nervous System// Excellence in Pediatrics -Copenhagen 5-7 desember. - 2019. С.130

11. Салихова К.Ш., Абдурахманова Ф.Р., Ишниязова Н.Д. Нейроиммунологические критерии развития врожденной пневмонии у новорожденных с поражением ЦНС// Детская медицина Северо-Запада - 2020. Т.8 №1. С.29

12. Салихова К.Ш., Абдурахманова Ф.Р., Ишниязова Н.Д. Особенности цитокинового статуса новорожденных с врожденной пневмонией. // Материалы тезисов по конференции “Инновационные подходы в улучшении здоровья детей и снижении детской смертности” 2020, Ташкент. С.3

13. Салихова К.Ш., Абдурахманова Ф.Р., Ишниязова Н.Д. Значимость определения С- реактивного белка и цитокинов у новорожденных с врожденной пневмонией. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - Россия, 2021 -С.278

14. Салихова К.Ш., Абдурахманова Ф.Р., Ишниязова Н.Д. Клинико-биохимические методы диагностики врожденной пневмонии новорожденных// Методические рекомендации, 2022, С.18

15. Салихова К.Ш., Абдурахманова Ф.Р., Ишниязова Н.Д. Иммуногенетические показатели у новорожденных детей с врожденной пневмонией.// Методические рекомендации, 2022, С.18

16. Салихова К.Ш., Абдурахманова Ф.Р., Кодиров Р."Программа по прогнозу развития исходов врожденной пневмонии у новорожденных" №DGU20223651 от 16.07.2022

Автореферат « _____ » журналі
тахририятида тахрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги
матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Босмахона лицензияси:



9338

Бичими: 84x60 ¹/₁₆. «Times New Roman» гарнитураси.

Рақамли босма усулда босилди.

Шартли босма табоғи: 3,5. Адади 100 дона. Буюртма № 1/22.

Гувоҳнома № 851684.

«Тірографф» МЧЖ босмахонасида чоп этилган.

Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Беруний кўчаси, 83-уй.

