

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ  
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc 04/30.12. 2019.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ  
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

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

**АГЗАМХОДЖАЕВА БАРНО УЛУГБЕКОВНА**

**ГИПОКСИК-ИШЕМИК ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ БИЛАН ЭРТА  
ТУҒИЛГАН ЧАҚАЛОҚЛАРНИНГ РИВОЖЛАНИШИДА  
БУЗИЛИШИДАГИ НЕЙРОИММУНОЛОГИК БИОМАРКЕРЛАРНИНГ  
РОЛИ**

**14.00.09-Педиатрия  
14.00.13 – Неврология**

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

**ТОШКЕНТ - 2023**

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

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

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

**Агзамходжаева Барно Улугбековна**

Гипоксик-ишемик энцефалопатия билан эрта туғилган чақалоқларнинг ривожланишида бузилишидаги нейроиммунологик биомаркерларнинг роли.....3

**Агзамходжаева Барно Улугбековна**

Роль нейроиммунологических биомаркеров в нарушении развития недоношенных новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией.....23

**Агзамходжаева Барно Улугбековна**

The role of neuroimmunological biomarkers in developmental disturbances in premature infants with hypoxic-ischemic encephalopath.....43

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ

List of published works .....49

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

---

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

**АГЗАМХОДЖАЕВА БАРНО УЛУГБЕКОВНА**

**ГИПОКСИК-ИШЕМИК ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ БИЛАН ЭРТА  
ТУҒИЛГАН ЧАҚАЛОҚЛАРНИНГ РИВОЖЛАНИШИДА  
БУЗИЛИШИДАГИ НЕЙРОИММУНОЛОГИК БИОМАРКЕРЛАРНИНГ  
РОЛИ**

**14.00.09-Педиатрия  
14.00.13 – Неврология**

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

**ТОШКЕНТ -2023**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссияси В2020.4.PhD/Tib1517 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](http://www.tashpmi.uz)) ва «ZiyoNet» Ахборот-таълим порталида ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:**

**Салихова Камола Шавкатовна**  
тиббиёт фанлари доктори

**Шамансуров Шаанвар Шамуратович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Алимов Ахбор Валиевич**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Рахимбаева Гульнора Сагтаровна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:**

**Самарқанд давлат тиббиёт университети**

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc 04/30.12.2019.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2023 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](mailto: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 2023 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ куни тарқатилди.  
(2023 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**А.В.Алимов**

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

**К.Н.Хантов**

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

**Д.И.Ахмедова**

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

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

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Дунёда чақалоқларнинг муддатига етмай туғилиш ва уларда хаёти учун хавфли асоратларнинг ривожланиши педиатрия ва неврологиянинг долзарб муаммоси бўлиб келган ва бўлиб қолади. Жаҳон соғлиқ сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра «...кўплаб давлатларда муддатидан олдин туғилган болаларнинг ўлим кўрсаткичининг юқорилиги ва яшаб қолган чақалоқлар ўртасида жисмоний, интеллектуал ва эмоционал норасоликка эга шахсларнинг кўплиги ҳақида гувоҳлик бермоқда...»<sup>1</sup>. Муддатига етмай туғилган чақалоқларнинг ўлим кўрсаткичи ва ногиронлик даражаси юқорилиги ушбу йўналишда илмий изланишлар олиб борилиши зарурлигини тақозо этмоқда.

Жаҳонда гипоксик-ишемик энцефалопатия билан муддатига етмай туғилган болаларда текширишнинг диагностик усулларини топиш ва даволаш усулларини такомиллаштиришга йўналтирилган қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада гипоксик-ишемик энцефалопатия билан муддатига етмай туғилган болаларни оналарида экстрагенитал омилини эрта аниқлаш, анамнестик маълумотлар тавсифи, касалликнинг клиник кўринишлари, нейробиологик маркерлари ҳолати, цитокинлар кўрсаткичлари, уларнинг ўзаро боғлиқлигини аниқлаш, шунингдек, даволашнинг самарали усулларини жорий этиш бўйича комплекс чора-тадбирларни такомиллаштиришга йўналтирилган илмий тадқиқотларни амалга ошириш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, хусусан, гипоксик-ишемик энцефалопатия билан муддатига етмай туғилган болаларда асаб тизимининг патологиясини эрта ташхислаш, касалликнинг даволаш усулларини такомиллаштириш ва олдини олишга қаратилган кенг қамровли чора тадбирлар амалга оширилиб муайян натижаларга эришилмоқда. Бу борада «...тиббий ёрдамни мақсадли йўналтириш тизимини юқори даражада ташкил этиш, оналар ва болаларга кўрсатилаётган тиббий хизматнинг самарадорлигини ошириш, амбулатор ёрдамни янада яхшилаш, шошилиш ва ихтисослашган тиббий ёрдамни ривожлантириш, тиббий генетика ҳамда замонавий скрининг дастурларини жорий этиш...»<sup>2</sup> га қаратилган муҳим вазифалар белгиланган. Ушбу вазифаларни амалга оширишда эрта туғилган чақалоқларга ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатиш, замонавий юқори технологик диагностика ва даволаш усулларини ишлаб чиқиш ва кенг қўллаш орқали неонатал ўлимнинг олдини олиш, неврологик асоратларини башорат қилиш ва чақалоқларнинг хаёт сифатини яхшилаш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6110-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб

<sup>1</sup> Department of Maternal, Newborn, Child & Adolescent Health World Health Organization E-mail: mncah@who.int www.who.int/maternal\_child\_adolescent

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 25 апрелдаги ПҚ-216-сонли «2022 - 2026 йилларда оналик ва болаликни муҳофаза қилишни кучайтириш тўғрисида»ги Қарори

борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Фармони, 2020 йил 2 октябрдаги ПҚ-4847-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасида давлат бошқаруви тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарори, 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарори, 2022 йил 25 апрелдаги ПҚ-216-сонли «2022 - 2026 йилларда оналик ва болалиқни муҳофаза қилишни кучайтириш тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Жаҳонда янги туғилган чақалоқларда марказий асаб тизимининг перинатал зарарланишлари ривожланишининг устувор омилларини аниқлаш, неонатал ва кейинги ёш давларида уларнинг натижаларини башорат қилиш, ушбу патология ривожланишининг патогенетик хусусиятларини аниқлаш, неонатал даврда ўтказилган гипоксик-ишемик энцефалопатия (ГИЭ) оқибатларига эга болаларни даволаш ва реабилитация қилишнинг самарали усулларини ишлаб чиқиш бўйича тадқиқотлар олиб борилган (Dinomais M, Marret S, Vuillerot C., 2017). Замонавий тадқиқотлар шуни кўрсатадики, ҳаётининг биринчи йилидаги болалар касалликлари тузилмасида етакчи ўринни марказий асаб тизимининг перинатал гипоксияси оқибатлари эгаллаган (Gunn A.J., 2019).

МДХ давлатларида сўнгги йилларда гематоэнцефалитик тўсиқни ташкил этувчи ҳужайралар мембрана тузилмаларининг зарарланиши, бу эса қонга нейроспецифик оксилларнинг чиқишининг сабаби эканлиги ҳақида кўрсатмалар мавжуд (Блинов Д.В., Терентьев С.С., 2019; Трепилец В.М., 2018). Қон томирлар эндотелийсининг ўсиш омили (VEGF) ангиогенез ва васкулогенез жараёнлари учун жавоб беради, бу эса капилляр қон кетиши шаклланиши ҳисобига гипоксик-ишемик энцефалопатия патогенезида муҳим роль ўйнаган (Морозова А.Ю., Милютин Ю.П., 2019).

Мамлакатимизда муддатидан эрта туғилган чақалоқларда ГИЭ ни ўз вақтида ташхислаш ва патологик жараённинг дастлабки босқичларида салбий оқибатларининг олдини олиш имконини берувчи маркёрларини излашга бағишланган кўплаб тадқиқотлар мавжуд. Эрта ёшдаги болаларда марказий асаб тизимини перинатал органик шикастланишининг хавф омиллари ўрганилган (Зияходжаева Л.У., Хидирова С.Ф., 2020; Маджидова Ё.Н., Усманов С., 2020).

Шуни таъкидлаш жоизки, бугунги кунга қадар ушбу муаммоларнинг ҳал этилиши соғлиқни сақлашнинг асосий вазифаларидан бири бўлган перинатал патологиянинг хусусиятларига индивидуал таъсир қиладиган асосий

омиллардан бири бу чақалоқнинг туғилиш пайтидаги етуклик даражасидир. Ўта кам тана вазни билан муддатидан олдин туғилган чақалоқлар орасида ногиронлик даражаси 33,5% ни ташкил қилади, бунда ногиронликга олиб келувчи бузилишларнинг асосий сабабларидан бири болалар мия фалажлиги (БМФ) ҳисобланади. Шунингдек, касалликларни эрта ташхислаш, хавф омилларини аниқлаш, диагностик ва даволаш алгоритмларини яратишга хизмат қиладиган тиббий технологиялардан фойдаланиш орқали янги ёндашувларни ишлаб чиқиш ва такомиллаштириш, ушбу диссертация мавзусининг долзарблигини асослайди.

**Тадқиқотнинг диссертация бажарилган илмий тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт марказининг АДСС-15.1.5 «Янги туғилган чақалоқларда полиорган етишмовчилик синдромининг клиник ва диагностик мезонларини, патогенетик терапия усулларини ва прогнозини ишлаб чиқиш» (2018-2020 йй) мавзусидаги грант лойиҳаси доирасида бажарилган.

**Тадқиқот мақсади** нейроиммунологик биомаркерлар ва нейровизуализациянинг замонавий усуллари асосида муддатидан олдин туғилган гипоксик-ишемик энцефалопатияли чақалоқларда ташхис қўйиш ва натижаларини башорат қилишнинг комплекс дастурини ишлаб чиқишдан иборат.

**Тадқиқот вазифалари:**

муддатидан олдин туғилган чақалоқларда гипоксик-ишемик энцефалопатия ривожланишининг хавф омилларини аниқлаш;

гипоксик-ишемик энцефалопатия билан муддатидан олдин туғилган чақалоқларда асаб тизими шикастланишининг клиник-инструментал хусусиятларини баҳолаш;

гипоксик-ишемик энцефалопатия билан муддатидан олдин туғилган чақалоқларда неврологик асоратларнинг ривожланишида нейроиммунологик биомаркерларнинг диагностик ва прогностик аҳамиятини аниқлаш;

гипоксик-ишемик энцефалопатия билан муддатидан олдин туғилган чақалоқларнинг ҳаётининг биринчи йилида жисмоний ва психомотор ривожланиш ҳолатини баҳолаш;

гипоксик-ишемик энцефалопатия билан муддатидан олдин туғилган чақалоқларда ташхислаш алгоритми ва эрта неврологик реабилитация қилиш комплексини ишлаб чиқиш.

**Тадқиқот объекти** сифатида Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт марказида даволанган гипоксик-ишемик энцефалопатия билан муддатидан олдин туғилган 94 нафар чақалоқ ҳамда назорат гуруҳидаги ўз муддатида туғилган 20 нафар соғлом чақалоқлар олинган.

**Тадқиқот предмети сифатида** бемор болаларнинг ҳамда соғлом шахсларнинг периферик қони ва қон зардоби олинган.

**Тадқиқот усуллари.** Диссертацияда умумклиник, инструментал ( НСГ,

ЭЭГ), иммунологик (томирлар эндотелийсининг ўсиш омили, яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши цитокинлар) ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

**Тадқиқот илмий янгилиги** қуйидагидан иборат:

чақалоқларда гипоксик мия шикастланиши ривожланишининг оғирлиги, онанинг экстрагенитал касалликлари (ўртача ва оғир даражадаги анемия, юрак-қон томир касалликлари), преэклампсия, плацентанинг муддатдан олдин ажралиши орасида корреляцион боғлиқлик исботланган;

муддатига етмай туғилган гипоксик энцефалопатия ва асаб тизимининг бузилишлари хавфи, чақалоқларда 3 ойликдаги аниқланган ЭЭГ кўрсаткичларидан ривожланишнинг 3-турдаги бузилиши, НСГ да ПВЛ мавжудлиги неврологик бузилишларнинг патогенетик модели билан боғлиқлиги исботланган;

ГИЭ билан эрта туғилган чақалоқларда неврологик асоратларни ривожланишида VEGF иммунологик омилининг пасайиши ва NSE нейробиокимёвий маркерининг кўпайишининг прогностик аҳамияти ва уларнинг Журба-Мастюкова шкаласи кўрсаткичлари билан боғлиқлиги ( $r=0,64$  ва  $r=-0,67$ ,  $p<0,01$ ) исботланган;

“Муддатига етмай туғилган чақалоқларнинг реабилитация салоҳиятини аниқлаш” электрон дастури ишлаб чиқилган ва унинг асосида муддатига етмай туғилган чақалоқларнинг ногиронлигини камайтириш ва ҳаёт сифатини яхшилашга қаратилган тиббий-ташқилий чора-тадбирлар комплекси ишлаб чиқилган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

муддатидан олдин туғилган чақалоқларда ГИЭ ривожланишида муҳим хавф омиллари, клиник-биокимёвий ва иммунологик ўзгаришларнинг прогностик аҳамияти асосланган;

муддатидан олдин туғилган чақалоқларнинг, ГИЭ ўтказган, реабилитацион потенциални аниқлаш учун ишлаб чиқилган прогностик моделни жорий этиш неврологик асоратларни эрта башорат қилишга асосланган;

устуворлик, босқичлилик ва мултидисциплинарлик тамойиллари асосида ташкил этилган даволаш ва реабилитация тадбирлари ногиронликни 2,5 баробарга камайтиришга, шунингдек, гипоксик – ишемик энцефалопатия асоратлари бўлган болаларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга имкон бериши асосланган.

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

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти муддатидан олдин туғилган чақалоқларда гестацион ёшига боғлиқ ҳолда клиник, биокимёвий, иммунологик ва инструментал маълумотларни баҳолаш орқали чақалоқларда ГИЭ ривожланишини ва оқибатларини прогностлаш, уни ташхислаш усулларини такомиллаштиришга салмоқли ҳисса қўшиши билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг натижаларининг амалий аҳамияти клиник, биокимёвий, иммунологик ва инструментал тадқиқотлар натижалари ушбу патологиянинг оғирлик даражасини башорат қилиш ва улардан касалликнинг диагностик ва прогностик мезони сифатида фойдаланиш, ишлаб чиқилган “Муддатидан олдин туғилган чақалоқларнинг реабилитация салоҳиятини аниқлаш” электрон дастуридни қўллаш ГИЭ билан муддатидан олдин туғилган чақалоқлар ўртасида ногиронликни камайтириши билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт марказининг 2023 йил 22 июндаги №5-сон хулосасига кўра (илмий янгиликларни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича Соғлиқни сақлаш вазирлиги Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт марказининг 2022 йил 9 сентябрдаги 01/10-684-сонли хати юборилган):

*биринчи илмий янгилик:* оналарда экстрагенитал патологиялар (анемия, юрак-қон томир касалликлари), преэклампсия ва плацентанинг муддатдан олдин ажралишининг юқори частотасини аниқлаш ГИЭ билан муддатига етмай туғилган чақалоқларнинг туғилишининг камайишига олиб келганлиги Тошкент вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт марказининг 2022 йил 28 январдаги 75-сонли буйруғи ҳамда Наманган вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт марказининг 2022 йил 8 июндаги 107/1-сонли буйруғи билан амалиётга жорий этилган. **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: оналарда экстрагенитал патологияни эрта аниқлаш ва ўз вақтида даволаш муддатига етмай туғилган чақалоқлар туғилишини камайишига олиб келади. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: ҳомиладор аёлда экстрагенитал патологиянинг эрта антенатал профилактикаси ва ўз вақтида даволаш тежамкор бўлиб, муддатига етмай туғилган чақалоқни стационар даволаш харажатлари 76 315 000 сўмни ташкил қилган, 53 нафар бемор учун 1 297 355 036 сўм харажатларни иқтисод қилишга эришилган. **Хулоса:** ҳомиладор аёлларда экстрагенитал патологиянинг барвақт олдини олиш ва тегишли даволаш тадбирлари ўтказилиб, 1 нафар беморга 1 кун ҳисобидан 366 355 сўм бюджет маблағларини иқтисод қилиш имконини берган.

*иккинчи илмий янгилик:* муддатига етмай туғилган чақалоқларда ЭЭГ кўрсаткичларидан ривожланишнинг 3-турдаги бузилиши, НСГ да ПВЛ мавжудлиги неврологик бузилишларнинг аниқланиши асаб тизимининг бузилишлари хавфини камайтиради ва гипоксик энцефалопатия, ҳаётининг биринчи йилидаги ривожланиши мумкин бўлган оғир мотор бузилишларини олдини олишга ёрдам бергани Тошкент вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт

марказининг 2022 йил 28 январдаги 75-сонли буйруғи ҳамда Наманган вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт марказининг 2022 йил 8 июндаги 107/1-сонли буйруғи билан амалиётга жорий этилган. **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: нейровизуализация ва нейрофизиологик кўрсаткичлар ёрдамида ГИЭ ривожланишини эрта ташхислаш натижасида эрта аралашув ва реабилитация тадбирларини самарадорлигини оширади. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: эрта туғилган чақалоқларда миядаги патологик ўзгаришларни аниқлайдиган нейровизуализация ва нейрофизиология (инвазив бўлмаган, хавфсиз, уйқу пайтида амалга ошириладиган) усулларидан фойдаланиш антигипоксик терапияни ва мақсадли давони эрта бошлаш ва самарадорлигини оширишга ёрдам беради, клиникада ўртача ҳар бир бемор учун кунлик харажатлар 366 355 сўм, юқоридаги диагностика усулларидан фойдаланиш эрта ташхислаш ва даволаш тактикасини қўллаш ҳисобига ётоқ кунлари сонини 7 кунга қисқартирилган ва 2 487 562 сўм иқтисод қилишга эришилган; **Хулоса:** Эрта туғилган чақалоқларда миянинг функционал ҳолатини аниқловчи нейровизуализация ва нейрофизиология усулларидан фойдаланиш 1 нафар бемор ҳисобидан 1 кунга 366 355 сўм бюджет маблағларини иқтисод қилиш имконини берган.

*учинчи илмий янгилик:* VEGF иммунологик омилининг пасайиши ва NSE нейробиокимёвий маркерининг кўпайишини аниқланиши ва Журба-Мастюкова шкаласи кўрсаткичларини билан боғлиқлигини таҳлил қилиш муддатга етмай туғилган чақалоқларда ГИЭнинг неврологик асоратларни ривожланишини башорат қилишга ёрдам беради; ИЛ-1 (3,9 марта), ИЛ-6 (2,2 марта), ТНФ- $\alpha$  (3,7 марта) цитокинларнинг кўпайиши ва ИЛ-4 нинг камайиши (1,2 марта) гестацион ёшига кўра ГИЭ нинг оғирлиги даражасини баҳолашга ёрдам беради, Журба Мастюкова балли шкаласидан орқали баҳоланганда, балларнинг пастлиги салбий неврологик асоратларни ривожланиш хавфи юқорилигидан далолат берганлиги Тошкент вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт марказининг 2022 йил 28 январдаги 75-сонли буйруғи ҳамда Наманган вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт марказининг 2022 йил 8 июндаги 107/1-сонли буйруғи билан амалиётга жорий этилган. **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: муддатга етмай туғилган чақалоқларда информатив иммунологик кўрсаткичлар ва нейробиокимёвий диагностика маркери, шунингдек, Журба-Мастюкова шкаласидан фойдаланиш ГИЭ неврологик асоратларини башоратлайди ва мия шикастланиш даражасини эрта босқичда аниқлаш имконини беради, бу эса ўз вақтида аралашувлар, даволаш ва реабилитация чораларини жорий этиш имконини яратади. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: ўз вақтида ташхис қўйиш ва даволаш ишлари олиб борилиши натижасида шифохонадаги ётоқ кунларининг 7 кунга қисқартирилган натижасида тўлов миқдори 2 487 562 сўмгача иқтисод қилинган. **Хулоса:** муддатга етмай туғилган чақалоқларда иммунологик, нейробиокимёвий маркерларни аниқлаш, Журба Мастюкова шкаласидан

фойдаланиш ГИЭнинг неврологик асоратларини башорат қилиш, нохуш оқибатларни олдини олиш, беморларнинг касалхонада ётиш муддатини қисқартириш имконини берган ва 1 нафар бемор ҳисобига 366 355 сўмга ва бюджетдан ташқари маблағларни 366 355 иқтисод қилиш имконини берган.

*тўртинчи илмий янгилик:* 12 ойлигида БМФ ташхиси қўйилган болалар сони 2-2,5 барабар камайди; Туғилгандаги тана вазни, иммунологик, нейробиокимёвий маркерлар, ЭЭГ ва НСГ кўрсаткичлари асосида "Эрта туғилган чақалоқларнинг реабилитация салоҳиятини аниқлаш" электрон дастури ишлаб чиқилган бўлиб, балларга қараб қуйидагилар ҳисобга олинади: юқори реабилитация салоҳиятида 0-7 балл; ўртача реабилитация салоҳияти 8-14 балл; кам реабилитация салоҳияти 15-28 баллга тенг бўлди, ГИЭ билан муддатига етмай туғилган чақалоқларда таклиф қилинган схема ҳамда тиббий ва ташкилий чора-тадбирларнинг мажмуини қўлланилиши, ногиронликни камайтириш ва уларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга олиб келганлиги Тошкент вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт марказининг 2022 йил 28 январдаги 75-сонли буйруғи ҳамда Наманган вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт марказининг 2022 йил 8 июндаги 107/1-сонли буйруғи билан амалиётга жорий этилган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги* қуйидагилардан иборат: аниқланган реабилитация потенциалидан фойдаланган ҳолда ГИЭ билан муддатига етмай туғилган чақалоқларни бошқариш бўйича таклиф этилаётган схемасини қўлланилиши, ногиронликни камайтиради ва уларнинг ҳаёт сифатини яхшилайдди. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги* қуйидагилардан иборат: эрта аралашувлар, тиббий ва реабилитация тадбирлари ногиронликни 2,5 барабаргача қисқартириш имконини берди, 1 нафар ногирон болага нафақа миқдори ойига 622 000 сўмни ташкил этади, шунингдек, қаровчи шахсларга имтиёзли асосда ойига 500 000 сўм тўланади. 18 ёшгача бўлган болалар орасида ногиронликни камайиши 1 бола ҳисобидан йилига 13 464 000 сўм иқтисод қилинган. *Хулоса:* "Муддатига етмай туғилган чақалоқларнинг реабилитация салоҳиятини аниқлаш" усулини қўллаш 1 бемор ҳисобидан 1 кунига бюджет маблағларини 37 000 сўм ва бюджетдан ташқари маблағларни 37 000 иқтисод қилиш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқод натижалари 3 та илмий анжуманларда, жумладан, 2 та халқаро ва 1 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 14 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан, 3 та республика, 2 та хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, беш боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этади.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш қисмида** ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурийлиги асосланган, тадқиқот мақсади ва вазифалари баён этилган, тадқиқот объекти ва предмети тавсифланган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти ёритиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга татбиқ этилиши, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши ҳақида маълумот берилган.

Диссертациянинг **"Гипоксик-ишемик энцефалопатия билан муддатидан олдин туғилган чақалоқларни комплекс ташхислаш ва реабилитация қилишнинг замонавий тамойиллари ва уларнинг оқибатлари"** номли биринчи бобида муддатидан олдин туғилган чақалоқларда ГИЭ патогенези, этиологияси, диагностикаси, шунингдек, нейроиммунологик биомаркерларнинг ГИЭ ривожланиши, кечиши ва натижасидаги аҳамиятига бағишланган замонавий илмий тадқиқотлар таҳлил қилинади.

Тадқиқотнинг иккинчи боби **"Тадқиқот материаллари ва текшириш усуллари"**да ишни бажаришда қўлланилган клиник, биокимёвий ва математик тадқиқот усуллари батафсил баён этилган.

Муддатидан олдин туғилган ГИЭли 94 нафар чақалоқ текширилди. Ҳомиладорлик муддати ва туғилиш пайтидаги вазнига қараб, болалар 3 гуруҳга бўлинди: 1 – гуруҳ – ҳомиладорлик муддати  $29,4 \pm 0,12$  ҳафта бўлган, ўртача вазни  $855, 5 \pm 15,8$  г экстремал кам тана вазнига(ЭКТВ) эга, тана узунлиги –  $37,3 \pm 2,5$  см бўлган 17 нафар чақалоқ; 2 – гуруҳ – ҳомиладорлик муддати  $32,3 \pm 0,2$  ҳафта бўлган, жуда кам тана вазни (ЖКТВ)  $1508,5 \pm 45,47$  гр, тана узунлиги –  $42,9 \pm 1,2$  см бўлган 36 нафар чақалоқ; 3 – гуруҳ – ҳомиладорлик муддати  $35,5 \pm 0,9$  ҳафта бўлган, кам тана вазни (КТВ)  $2116,0 \pm 15,7$  гр гр, тана узунлиги –  $48,3 \pm 1,0$  см бўлган 41 нафар чақалоқ;

Беморларнинг жисмоний ривожланишини баҳолаш Z-баҳолаш асосида ЖССТ стандартлари билан қиёсий таҳлил қилиш орқали амалга оширилди. Боланинг психомотор ривожланиши Л.Т. Журба ва Е.М. Мастюкова усули бўйича миқдорий усул билан баҳоланди. Қондаги нейробиокимёвий маркернинг NSE миқдори стандарт "Fujirebio" (Швеция) тест тизимлари ёрдамида ИФА усулида аниқланди. Қон томир эндотелиал ўсиш омили (VEGF) БИОЧИП технологияси усулидан фойдаланган ҳолда "Randox" (Англия) аппаратида аниқланди. Иммунологик текширувлар - қондаги интерлейкин-1а (IL-1а), а-ўсма некрози омили (TFN-а), интерлейкин-6 (IL-6) ва яллиғланишга қарши интерлейкин-4 (IL-4) миқдори БИОЧИП технологияси усулидан фойдаланган ҳолда "Randox" (Англия) аппаратида аниқланди. Муддатидан олдин туғилган чақалоқларнинг барчасида касалхонага қабул қилинган биринчи кунда, шунингдек, 12 ойгача бўлган даврда динамикада "Philips HD" ультратовуш аппарати ёрдамида 3,5 МГц

сектор датчик ва 5 МГц конвекс датчикдан фойдаланиб катта лиқилдоқ орқали нейросонографик текширув ўтказилди. Электроэнцефалографик тадқиқот “Нейрон-спектр5” аппарати ёрдамида ўтказилди.

Прогноз ҳисоб-китобларини тезкорлик билан амалга ошириш мақсадида диалогли режимда ишлайдиган “ муддатидан олдин туғилган чақалоқларнинг реабилитация салоҳиятини аниқлаш дастури” номли дастурий модул ишлаб чиқилди.

Диссертациянинг “Муддатидан олдин туғилган чақалоқларда ГИЭ ривожланишида перинатал омилларнинг аҳамияти ва эрта туғилган чақалоқларнинг клиник хусусиятлари” номли учинчи бобида ривожланиш хавф омиллари (соматик ва акушерлик-гинекологик анамнез, ҳомиладорлик ва туғруқ жараёнларининг кечиши) ва муддатидан олдин туғилган чақалоқларда илк неонатал даврнинг клиник кечиши таҳлил қилинган.

### 1-жадвал

#### Текширилган аёллардаги экстрагенитал патологиялар

Патология характери	1гуруҳ, n-17	2гуруҳ, n-36	3гуруҳ, n-41	Назорат n-20
Камқонлик	13(76,4%)*	27(75%)*	32(78%)*	8(40%)
Пиелонефрит	11(64,7%)*	20(55,5%)*	6(14,6%)	2(10%)
Юрак қон томир касалликлари	8 (47%)	14 (38,8%)	8(19,5%)	0
Эндокрин касалликлари	6(35,2%)*	5(13,8%)*	1(2,4%)	0
Гинекологик касалликлар	5(29,4%)*	7 (19,4%)*	4(9,7%)	2(10%)

Изоҳ: \*- назорат гуруҳи билан фарқлар асослилиги ( $p < 0,01$ )

Барча гуруҳлардаги янги туғилган чақалоқлар оналарининг экстрагенитал патологиялари тузилмасида 1-,2-,3-гуруҳ оналарида камқонлик мос равишда 76,4%, 75% ва 78% ҳолатда, юрак-қон томир тизими касалликлари 47%, 38,8%, 19,5% ҳолатда, сурункали пиелонефритнинг кучайиши 64,7%, 55,5%, 14,6% ҳолатда қайд этилган, бу эса хомилани гипоксиясини кучайтириша олиб келган (1- жадвал).

### 2-жадвал

#### Текширилган аёлларда ҳомиладорликнинг кечиши

Ҳомиладорлик патологиялари	1гуруҳ, n-17	2гуруҳ, n-36	3гуруҳ, n-41	Назорат n-20
Ўртача,оғир даражадаги прееклампсия	17(100%)*	35(97,2%)*	38(92,6%)*	4(20%)
Ҳомиладорликнинг тўхташ хавфи	12(70,5%)*	25(69,4%)*	17(41,4%)*	2(10%)
Плацента кўчиши	4(23,5%)	5(13,8%)	4(9,7%)	0
Кўп хомилали ҳомиладорлик	3(17,6%)	6(16,6%)	7(17%)	1(5%)

Изоҳ: \*- назорат гуруҳи билан фарқлар асослилиги ( $p < 0,01$ )

Тадқиқот давомида аниқландики, барча гуруҳлардаги оналарнинг акушерлик анамнези сезиларли даражада оғир бўлган. 1-,2- ва 3-гуруҳлардаги оналарда мос равишда 100%, 97,2%, 92,6% ҳолатда турли даражадаги прееклампсия ва мос равишда 70,5%, 69,4% ва 41,4% ҳолатда ҳомиладорликни кўтаролмаслик хавфи мавжуд бўлган. Плацентанинг кўчиши 1-гуруҳдаги оналарда 23,5% ҳолатда кузатилган, 2-гуруҳда бу кўрсаткич 13,8% дан кам, 3-гуруҳда 9,7% ҳолатда, бу 1-гуруҳдаги оналарга нисбатан 2,4 марта кам (2 - жадвал).

Туғилиш пайтида боланинг ҳолатига ва туғруқдан кейинги ҳодисаларга таъсир қилувчи муҳим омил - бу туғилиш жараёни, туғилиш усули. Сувни муддатидан олдин кетиб қолиши учала гуруҳда ҳам кузатилган ва сезиларли фарқланмаган. Олинган натижаларни ҳисобга олган ҳолда, барча гуруҳларда жарроҳлик усули ёрдамида туғилиш сони табиий туғилишдан кўра юқори бўлган (3 - жадвал).

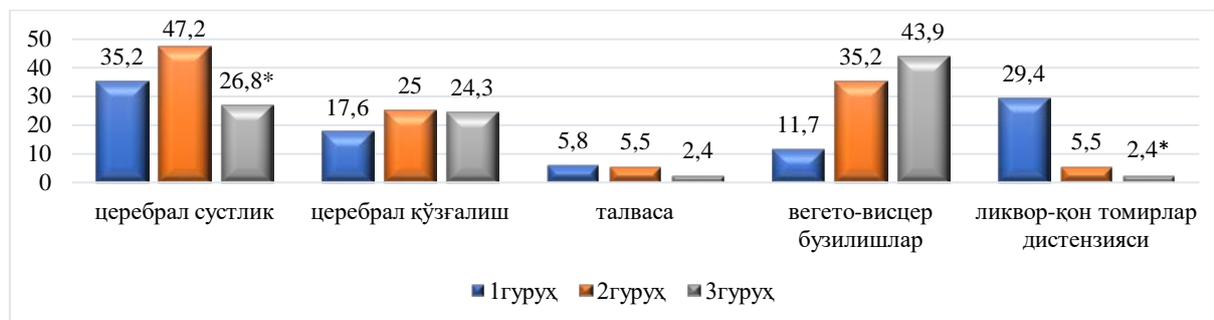
### 3-жадвал

#### Беморларнинг оналарида кузатилган туғруқдаги патологиялари

Туғруқ патологиялари	1гуруҳ, n-17	2гуруҳ, n-36	3гуруҳ, n-41	Назорат n-20
Сувнинг вақтидан олдин кетиши	4(23,5%)*	9(25%)*	12(29,2%)*	0
Қон кетиши	7(41,1%)*	5(13,8%)*	3(7,3%)*	0
Табиий туғруқлар	7(41,1%)	17(47,2%)	17(41,4%)	14(70%)
Кесарча кесиш	10(58,8%)	19(52,7%)	24(58,5%)	6(30%)

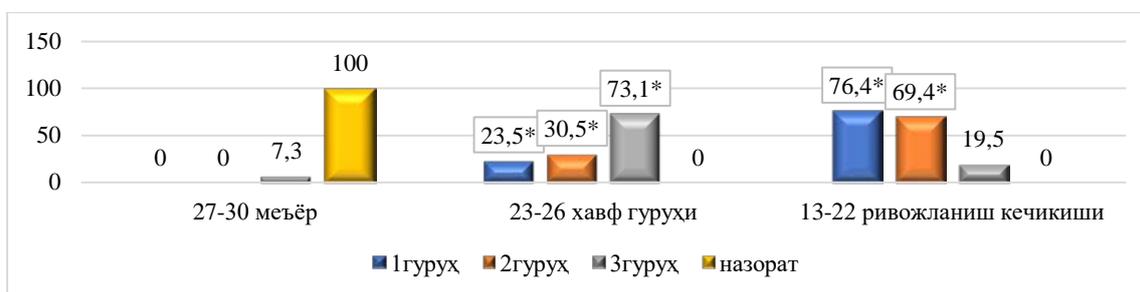
Изоҳ: \*- назорат гуруҳи билан фарқлар асослилиги ( $p < 0,01$ )

Илк неонатал давр таҳлил қилинганда мос равишда 44,9% ва 34,9% бола оғир ва ўта оғир (4-6 ва 1-3 балл) ҳолатда туғилганлиги аниқланди.



### 1-расм. Неонатал даврдаги неврологик аломатлар (%)

Муддатидан олдин туғилган чақалоқларда ўтказилган клиник кўрикда церебрал сустлашиш синдроми кўпроқ 2-гуруҳ болаларида 47,2% ҳолатда, церебрал кўзғалиши синдроми 25% ҳолатда, талваса синдроми 5,5% ҳолатда кузатилди (1- расм).



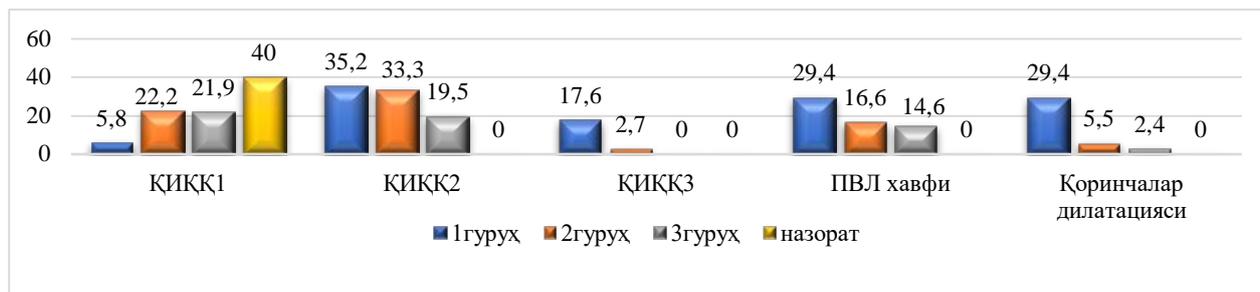
Изоҳ: \*- кўрсаткичлар асослилиги назорат гуруҳига нисбатан ( $p \leq 0,01$ )

### 2-расм. Бола туғилишининг 5-7 кунда Журба-Мастюкова шкаласи бўйича баҳолаш (%)

3-гуруҳдаги муддатидан олдин туғилган чақалоқларда неврологик аломатлар 1 ва 2-гуруҳларга қараганда камроқ ифодаланганлиги аниқланган. Уларда вегетатив-висцерал бузилишлар синдроми устунлик қилди. Марказий асаб тизими зарарланишининг табиати биз томонидан гипоксик-ишемик, кам

дан кам ҳолатда гипоксик-геморрагик деб баҳоланган. Шунинг қайд этиш зарурки, гипоксик генезнинг критик ҳолатини ўтказган асаб тизимидаги ўзгаришлар динамикаси фазавий хусусиятга эга.

Муддатидан олдин туғилган чақалоқларни Журба-Мастюкова шкаласи бўйича неонатал даврда, эмизишнинг 2-босқичида ўранилганда, 1- ва 2-гуруҳларда "меъёр" кўрсаткичи қайд этилмаган, 3-гуруҳда 7,3% ҳолатда аниқланган (2-расм). Неврологик бузилишлар хавфи 3-гуруҳда (73,1%) устунлик қилди. 1 ва 2-гуруҳларда 76,4% ва 69,4% ҳолатда "ривожланишнинг кечикиши" кўрсаткичи устунлик қилди, бу 13-22 баллга тўғри келади.



**3-расм. Неонатал даврда чақалоқларни НСГ текшируви(%)**

1-гуруҳдаги болаларда қоринчалар ичига қон қуйилиши (ҚИҚҚ) III даражаси чақалоқларнинг 17,6% да аниқланган. ҚИҚҚ II даражаси болаларнинг 35,2%да кузатилди, бу 3-гуруҳ болаларига нисбатан 1,8 баравар кўпдир. ҚИҚҚ II даражаси ёнбош қоринчаларда гиперэхоген жойлар мавжудлиги билан тавсифланган. Перивентрикуляр лейкомаляция (ПВЛ) хавфи болаларнинг 29,4 %да қайд этилган, бу бизга ушбу гуруҳ болалари учун хавфли прогноз ҳақида гапириш имконини беради. 2-гуруҳ болаларида II даражали ҚИҚҚ 33,3% ҳолатда қайд этилган (3-расм). Динамикада 16% ҳолатда гидроцефалия белгилари 2-4 ҳафтадан кейин кузатилган. III даражали ҚИҚҚ 2,7% ҳолатда, ПВЛ хавфи 16,6% ҳолатда қайд этилган. 3-гуруҳ болаларида I даражали ҚИҚҚ 21,9% ҳолатда устунлик қилди. Тақдим этилган маълумотлар ҳомиладорлик муддатидан қатъи назар, янги туғилган чақалоқларда I даражали ҚИҚҚ нинг клиник симптомларсиз кечишини тасдиқлайди (3 - расм).

#### 4-жадвал

**Муддатидан олдин туғилган чақалоқларда неонатал даврда ЭЭГ текшируви**

	1гуруҳ, n-17	2гуруҳ, n-36	3гуруҳ, n-41	Назорат n-20
1тип норма	0	0	0	14(70%)
2тип етилишнинг кечикиши	11(64,7%)	29(80,5%)	34(82,9%)	6(30%)
3тип етилишнинг бузилиши	5(29,4%)	4(11,1%)	6(14,6%)	0
4тип патология	1(5,8)	3(8,3%)	1(2,4%)	0

Бош миянинг функционал фаоллигини баҳолашнинг кўп маълумот берадиган ва хавфсиз усулларида бири бу бош миянинг биоэлектр фаоллигини баҳолаш имконини берувчи одатий электроэнцефалограмма (ЭЭГ) ҳисобланади. Кеч неонатал даврда ЭЭГ усулининг прогностик аҳамияти ЭЭГнинг нафақат фон фаоллиги, балки транзитор паттернлари маълумотлари

тахлилида ҳам ортади.

Типологик таснифга мувофиқ неонатал даврда уйку паттернининг умумий ЭЭГни баҳолашда гуруҳлар ўртасида сезиларли фарқлар аниқланмади. Шу билан бирга, таъкидлаш лозимки, биринчи турдаги ЭЭГ-паттерн ("норма") асосий гуруҳ болаларида биронта ҳолатда ҳам кузатилмади. Кўпроқ иккинчи тип ("этилишнинг кечикиши") 1-гуруҳ болаларида (64,7%), 2-гуруҳда (80,5%) ва 3-гуруҳда (82,9%) кузатилди. Учинчи тип ("этилишнинг кечикиши") 2- ва 3-гуруҳ болаларига нисбатан (11,1% ва 14,6%, мос равишда) 1-гуруҳ болаларида бир мунча кўпроқ кузатилди (29,4%). Таққослаш гуруҳларида тўртинчи типнинг ("патология") кузатилиш частотаси таққосланди ҳамда 1, 2 ва 3-гуруҳларда мос равишда 5,8%; 8,3% ва 2,4% ни ташкил этди (4 - жадвал).

Диссертациянинг тўртинчи **"Гипоксик-ишемик энцефалопатия билан муддатидан олдин туғилган чақалоқларда иммунитетнинг биокимёвий кўрсаткичлари"** бобида ГИЭ билан муддатидан олдин туғилган болаларда биокимёвий маркерлар ва иммунологик текширувлар натижалари келтирилган.

#### 5-жадвал

#### Чақалоқларда цитокин спектри кўрсаткичлари

кўрсаткич	1 гуруҳ	2 гуруҳ	3 гуруҳ	Назорат
Илк неонатал давр				
IL1	18,1±2,4*	22,05±1,8*	38,5±1,9*	6,3±0,8
IL6	58,6±3,8*	69,3±5,4*	77,8±2,7*	18,2±0,9
TFNa	29,1±1,9*	64,2±6,2*	76,6±6,3*	16,0±1,3
IL4a	22,8±3,1*	28,3±2,7*	40,2±2,1*	54,5±5,1
неонатал давр охирида				
IL1	10,2±1,0*	16,5±1,9*	20,05±2,0*	5,1±0,9
IL6	26,4±3,2*	32,6±1,7*	41,6±3,9*	18,2±0,9
TFNa	20,6±1,9*	40,2±1,4*	54,24±5,1*	14,5±0,6
IL4a	32,7±2,0*	42,5±4,1*	56,2±5,2*	72,4±5,1

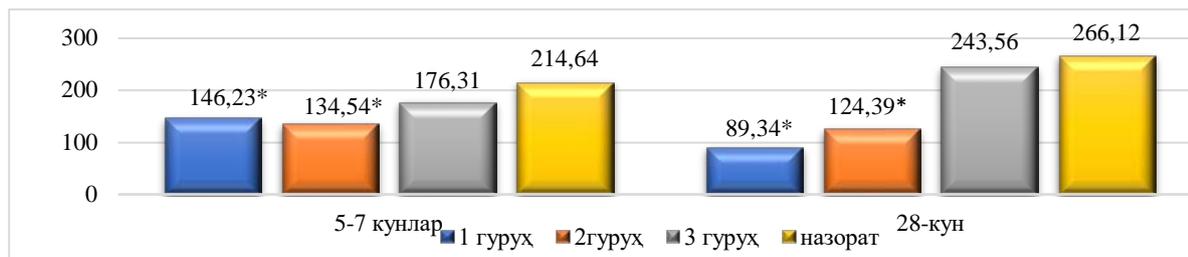
Изоҳ: \*- назорат гуруҳи билан фарқлар асослилиги ( $p < 0,001$ )

Болаларнинг барчасида дисбалансининг патогенетик механизмини аниқлаш учун бола ҳаётининг 5-ва 28-кунлари яллиғланиш кўрсаткичлари текширилган: IL-1 $\beta$ , IL-6 ва TFN- $\alpha$ . Янги туғилган чақалоқлар ҳаётининг 5-кунида IL-1 $\beta$ , IL-6, TFN- $\alpha$  даражасининг кўтарилиши. 1-чи гуруҳ болаларда бу кўрсаткичлари нисбатан камроқ ифодаланган. Бу муддатидан жуда эрта туғилган чақалоқларда иммун тизимининг етилмаганлиги билан боғлиқ. IL-4нинг пасайиши назорат гуруҳига нисбатан 3-гуруҳ болаларида яққол ифодаланди ( $p < 0,001$ ). Чақалоқлар ҳаётининг 28-кунида динамикада яллиғланиш олди цитокинлари даражасининг пасайиш тенденцияси кузатилди, аммо назорат гуруҳидаги қийматларга нисбатан юқориликча қолди. Янги туғилган чақалоқларда IL-4 ни ўрганиш унинг ўсиш тенденциясини кўрсатди, ваҳоланки унинг даражаси назорат гуруҳига нисбатан паст бўлди (5- жадвал).

1- ва 2-гуруҳлардаги муддатидан олдин туғилган чақалоқлар ҳаётининг

5-7 кунларида VEGF таркибини ўрганиш уларнинг паст даражада эканлигидан далолат беради, 3-гурухдаги болаларда эса VEGF қийматлари таққослаш гуруҳи кўрсаткичларига яқинлашди.

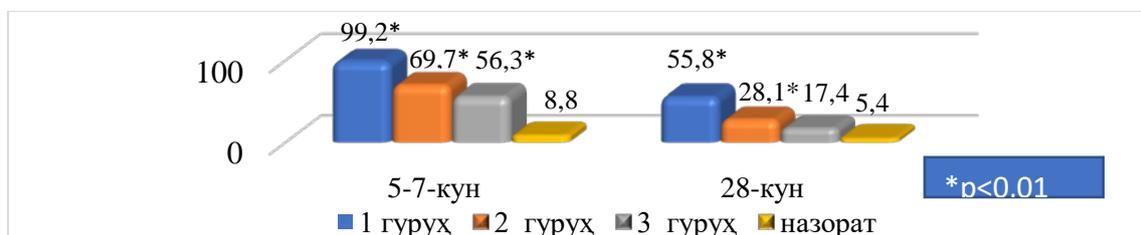
Чақалоқлар ҳаётининг 28-кунда 2-гурухдаги болаларда VEGF кўрсаткичи динамикада бироз пасайиши қайд этилди, 1-гурухда эса 3,7 баробар камайди. 3-гурухда ушбу кўрсаткич ўсиш тенденциясига эга бўлди. Турли даражадаги қоринча ичи қон кетишлари натижасида келиб чикқан марказий асаб тизимининг жиддий шикастланиши шароитида васкулогенез жараёнларининг пасайиши содир бўлади, бу VEGF нинг пасайишини исботлайди (4 - расм).



Изоҳ \*-5- ва 28-кунлар кўрсаткичларидаги фарқларнинг асослиги \*P>0,01

**4-расм.Текширилган чақалоқларда VEGF миқдори(пг/мл)**

Корреляция таҳлили қон зардобдаги VEGF даражаси ва қоринча ичи қон кетишининг оғирлик даражаси ўртасидаги боғлиқликни аниқлади. Қон зардобдаги VEGF даражаси ҚИҚК ( $r = -0,65$ ) билан тесқари боғлиқ бўлди, қон томир ўсиш омили қанчалик паст бўлса, қоринча ичи қон кетиш даражаси шунчалик юқори бўлади.



**5-расм. Текширилган чақалоқларда NSE миқдори (нг/мл)**

Чақалоқлар ҳаётининг 5-7-кунда NSE кўрсаткичи 1-,2-,3-гурухлардаги болаларда назорат гуруҳидагига нисбатан( $8,8 \pm 4,3$ нг/мл) мос равишда  $99,2 \pm 9,7$  нг/мл,  $69,7 \pm 9,0$  нг/мл,  $56,3 \pm 7,3$ нг/мл ни ташкил қилди (5 - расм). NSE юқори кўрсаткичи Апгар шкаласи бўйича паст кўрсаткичига эга бўлган болаларда кузатилди ( $r = -0,45$ ,  $p < 0,05$ ).

**6-жадвал**

**Муддатидан олдин туғилган чақалоқларда ҚИҚК даражасига кўра NSE миқдори**

	ҚИҚК I даража, n=40	ҚИҚК II даража, n=39	ҚИҚК III даража, n=15	Назорат гуруҳи, n=20
NSE (нг/мл)	$24,8 \pm 2,4$ *	$48,0 \pm 3,4$ *	$72,4 \pm 5,4$ *	$8,8 \pm 1,9$

Изоҳ: \*-назорат гуруҳи болалари кўрсаткичлари ўртасидаги фарқлар асослиги.

Динамикада 1-гурухдаги янги туғилган чақалоқларда NSE миқдори камайди, аммо 2- ва 3-гурух болалари кўрсаткичларига нисбатан юқориликча қолмоқда ва назорат гуруҳининг кўрсаткичидан сезиларли даражада ошиб кетди. NSE миқдори ҚИҚК даражасига боғлиқлиги аниқланди ( $r=0,56$ ,  $p < 0,05$ ). NSEнинг сезиларли юқори кўрсаткичлари ҚИҚКнинг III даражасига эга бўлган болаларда қайд этилди. Бу гипоксия туфайли мия хужайраларининг структуравий ва функционал бузилишларининг интенсивлиги ва чуқур зарарланишлардан далолат беради.

Диссертациянинг “Гипоксик-ишемик энцефалопатия билан муддатидан олдин туғилган чақалоқларни олиб боришини оптималлаштириш ва реабилитация қилиш” номли бешинчи бобида кейинги тадқиқотлар маълумотлари келтирилган.

Муддатидан олдин туғилган чақалоқларнинг барчаси ҳаётининг дастлабки йилида кузатув остида бўлишди. Парваришларнинг 2-босқичида болалар ҳафтада бир марта невропатолог кўригидан ўтказилган. Тор мутахассисларнинг баҳолаш натижаларига кўра реабилитация салоҳияти ҳисоблаб аниқланди ва индивидуал реабилитация дастури ишлаб чиқилди. Муддатидан олдин туғилган чақалоқларда коррекцияланган ёшига кўра 6 ойликда овқатланиш статусини баҳолаш аксарият ҳолларда "меъёр" (-1/1) кўрсаткичи қайд этилганлигини кўрсатди. Озиқланиш оксил-энергетик етишмовчилиги (ООЭЕ) (-1СО) хавфи 1-, 2 - ва 3-гурухларда мос равишда 23,5%, 27,7% ва 21,9% ҳолатларда содир бўлди. Муддатидан олдин туғилган чақалоқларда 12 ойликда овқатланиш статусини баҳолашда аксарият болаларда кўрсаткичлар меъёрда бўлганлиги аниқланди ва 1-,2-,3-гурухларда мос равишда 88,2%, 80,5% ва 75,6% ҳолатларда кузатилди. Ўртача ва оғир даражадаги ООЭЕ қайд этилмади. Биринчи гуруҳда ООЭЕ хавфи кузатилмади, 2- ва 3-гурухларда мос равишда 8,3% ва 14,6% ҳолатларда аниқланди.

#### 7-жадвал

##### Янги туғилган чақалоқларда динамикадаги неврологик синдромлар

Синдромлар	1 гуруҳ, n-17	2 гуруҳ, n-36	3 гуруҳ, n-41
<b>Коррекцияланган ёш бўйича 6 ойлик</b>			
Бош мия кўзғалиши	0	5(13,8%)	3(7,3%)
Талваса	0	1(2,7%)	0
Ликвор-қон томирлар дистензияси	3(17,6%)	8(22,2%)	5(12,1%)
Вегетатив-висцерал бузилишлар	6(35,2%)	13(36,1%)	25(60,9%)
Тонус ва моторика бузилишлари	8(47%)	9(25%)	8(19,5%)
<b>БЦФ ривожланиш хавфи</b>	8(47%)	6(16,6%)	3(7,3%)
<b>Коррекцияланган ёш бўйича 12 ойлик</b>			
БЦФ	3 (17,6%)	2(5,5%)	1(2,4%)
Ривожланиш кечикиши	4 (23,5%)	4 (11,1%)	4(9,7%)
Ликвор-қон томирлар дистензияси	2(11,7%)	4 (11,1%)	3(7,3%)
Вегетатив-висцерал бузилишлар	1(5,8%)	5(13,8%)	6(14,6%)
Тонус ва моторика бузилишлари	1(5,8%)	4(11,1%)	7(17%)
Неврологик танқисликсиз	6(35,2%)	17(47,2%)	20(48,7%)

Ўрганилаётган болалар контингентидан неврологик нуқсон шаклланиши даврида, коррекцияланган ёшнинг 2,5-3 ойлигида, энг кўп кузатилди: 1-,2-,3-

гуруҳдаги болаларда мос равишда вегетатив-висцерал бузилишлар- 47%, 33,3%, 56%, Ликвор-қон томирлар дистензияси- 11,7%, 16,6%, 21,9%, бош мия кўзғалиши- 11,7%, 22,2% ва 12,1%.

7-жадвалдан кўриниб турибдики, 3 ойлик муддатда барча гуруҳларда вегетатив-виссерал бузилишлар синдроми устунлик қилди. 6 ойликда 2-, 3-гуруҳларда вегетатив-виссерал бузилишлар синдромлари устунлик қилди, 1-гуруҳда эса тонус ва моторика бузилиши синдроми устувор бўлди. 6 ойликда, коррекцияланган ёшга кўра, БЦФ хавфи 1-, 2- ва 3-гуруҳларда мос равишда 47%, 16,7% ва 7,3% ҳолатларда қайд этилди.

### 8-жадвал

#### Муддатидан олдин туғилган болаларнинг Журба-Мастюкова шкаласи бўйича кўрсаткичлари

Балл	1гуруҳ, n-17	2гуруҳ, n-36	3гуруҳ, n-41
<b>6 ойликда текшириш</b>			
27-30 меъёр	2(11,7%)	8(22,2%)	17(41,4%)
23-26 ривожланиш хавфи	3(17,6%)	19(52,7%)	16(39%)
13-22 ривожланишнинг кечикиши	12(70,5%)	9(25%)	8(19,5%)
<b>12 ойликда текшириш</b>			
27-30 меъёр	7(41,1%)	21(58,3%)	31(75,6%)
23-26 ривожланиш хавфи	4(23,5%)	11(30,5%)	7(17,1%)
13-22 ривожланишнинг кечикиши	6(35,2%)	4(11,1%)	3(7,3%)

Кузатувнинг 6-ойилигида Журба-Мастюкова шкаласи бўйича психомотор ривожланишни баҳолашда 1-, 2- ва 3-гуруҳ болаларида мос равишда "ривожланишнинг кечикиши" 70,5%, 25%, 19,5% ҳолатда, неврологик асоратларнинг "ривожланиш хавфи" 17,6%, 52,7%, 39% ҳолатда, "меъёр" 11,7%, 22,2%, 41,4% ҳолатда қайд этилган. 12 ойликда барча 3 гуруҳдаги болаларда "меъёр" варианты устунлик қилди, ривожланишнинг кечикиши 1-, 2-, 3-гуруҳларда мос равишда 35,2%, 11,1%, 7,3% ҳолатда кузатилган (8 - жадвал).

Перинатал даврда мия шикастланишининг энг оғир оқибати ҳаракат функциялари ривожланишининг бузилиши, шу жумладан болалар церебрал фалажлиги (БЦФ) ҳисобланади. 6 ойликда юқорида қайд этилган текширувлар асосида болалар церебрал фалажлиги ривожланиш хавфи аниқланди, бу 1-, 2- ва 3-гуруҳларда мос равишда 47%, 16,7%, 7,3% ҳолатни ташкил этди.. Болаларда БЦФ шаклланиши билан ўртача гестацион ёши (27,4 + 2,4 ҳафталик) ўртасида ишончли боғлиқлик мавжудлиги аниқланди ( $r=0,56$ ,  $p<0,05$ ). 12 ойликда БЦФ ташхиси 1-гуруҳдан 17,6% болага, 2- ва 3-гуруҳларда – мос равишда 5,5% ва 2,4% ҳолатда қўйилган, бу 6 ойликдаги кўрсаткичга нисбатан 2-2,5 марта кам. БЦФ қайд этилган болаларда коррекцияланган ёшнинг 4-5 ойлигидан бошлаб асаб-руҳий ривожланишда бузилишлар қайд этилди. БЦФ аниқланган барча болаларнинг неврологик статусида мушаклар тонуси бузилиши, туғма рефлекслар(лабиринт-тоник) редуциясининг кечикиши, пай-боғлам рефлексларининг ўзгариши, тормозланган стартл-реакциялар қайд этилди. 1-гуруҳда неврологик танқисликсиз болалар 6

(35,2%), 2-гурухда 17 (47,2%), 3-гурухда – 20 (48,7%) болани ташкил қилди.



### 6-расм. Чақалоқларда 3 ойликда нейросонографик текширувлар (%)

3 ойликда НСГда динамикада 3даражали ҚИҚК 1- ва 2-гурухларда мос равишда 11,7% ва 2,7% ҳолатда қайд этилганлиги аниқланди. ПВЛ хавфи 1-, 2-, 3-гурухларда мос равишда 52,9%, 22,2% ва 9,7% ҳолатда кузатилди. 6 ойда ПВЛ 1-, 2- ва 3-гурухдаги болаларнинг мос равишда 41,1%, 16,6% ва 7,3% да қайд этилган. Ликвор йўллариининг ва ён қоринчаларнинг дилатация (кенгайиш) белгилари барча 3 та гуруҳдаги болаларда қайд этилди (6 - расм). ЭЭГ маълумотларига кўра, 3, 6, 12 ойликда биринчи типдаги ЭЭГ паттернлари ("меъёр") 3-гурух болаларида 2- ва 3-гурух болаларига нисбатан кўпроқ кузатилди. Коррекцияланган ёшга кўра 6 ойликда 1-гурухда I тип 11,7%, 2-гурухда - 19,4% ҳолатда аниқланган. 2 тип ("етилишнинг кечикиши") 1-, 2- ва 3-гурух болаларида мос равишда 52,9%; 61,1%; 53,6% ҳолатда кузатилган. Учинчи тип ("етилишнинг кечикиши") 2-гурухга(13,8%) нисбатан кўпроқ 1-гурухда(23,5%) қайд этилди. Тўртинчи тип ("патология") 1- ва 2-гурухларда (11,7% ва 5,5% мос равишда) кузатилди.



8-расм. ГИЭ билан муддатидан олдин туғилган чақалоқларни олиб бориш алгоритми

Биз янги туғилган чақалоқнинг гестацион ёшига қараб клиник, иммунологик маълумотлари асосида реабилитация салоҳиятини аниқлаш имконини берадиган, муддатидан олдин туғилган чақалоқларнинг неврологик асоратларини эрта прогнозлаш имконини берадиган ва ногиронликни камайтирадиган дастурни ишлаб чиқдик. Дастурга асос қилиб чақалоқнинг туғилиш пайтидаги вазни, гестацион ёши, Апгар шкаласи, талваса ёки апноэ мавжудлиги, ЭЭГ ва НСГ кўрсаткичлари, Журба-Мастюкова шкаласи бўйича психоневрологик ривожланишни баҳолаш, NSE ва VEGF кўрсаткичлари олинди. Кўрсаткичга қараб 1 дан 4 баллгача баҳо берилди, натижада йиғинди қуйидагича баҳоланади: юқори реабилитацион салоҳият 0-7 балл; ўртача реабилитацион салоҳият 8-14 балл; паст реабилитацион салоҳият 15-28 балл.

### 9-жадвал

#### ГИЭни ўтказган болаларни кузатиш ва реабилитация босқичлари

Реабилитация салоҳияти	Кузатиш лар сони	Текширишлар, консультациялар	Реабилитация
Юқори	3 ойда 1 марта	Поликлиника бўлимида кузатиш. Кўрсатмалар бўйича: Невропатолог, педиатр, ортопед, хирург, лор, офтальмолог кўриги. НСГ, ЭЭГ.	Кўрсатма бўйича: умумий й массаж, фитболл терапия, гидромассаж.
Ўртача	Биринчи ярим йилда ҳар ой, кейин ҳар 2 ойда	Невропатолог, педиатр, ортопед, хирург, лор, офтальмолог кўриги. НСГ, ЭЭГ	Медикаментоз терапия, гидромассаж, фитболл терапия, умумий массаж, Бобат, Войт терапия
Паст	Ҳар ойда кўрик	Невропатолог, педиатр, ортопед, хирург, лор, офтальмолог кўриги. НСГ, ЭЭГ	Медикаментоз терапия Тактил-кинестетик стимуляция, гидромассаж, Бобат ва Войт терапия авайловчи тизим бўйича

Кузатув давомида, белгиларнинг клиник ифодаланишига қараб, ҳар бир бола учун неврологик асоратларни эрта реабилитация қилиш дастури танланди, энг эрта аралашув 4 ойликдан бошланди. Ривожлантирувчи парвариш, массаж ва гидротерапияни ўз ичига олган комплекс давони танлаш ҳар бир бола учун индивидуал равишда амалга оширилади. Муддатидан олдин туғилган болалар учун кафт ва бармоқларни тактил-кинестетик стимуляция қилиш методикаси, гидромассаж бажарилди. Энг машхур ва кенг тарқалган усуллар Бобат-терапия, Войт-терапия технологиялари ҳисобланади. Ушбу методиканинг мақсади- нормал ривожланиш физиологиясига мос келадиган ҳаракат функцияларини ижобий коррекциясига олиб келадиган тактил, визуал, ҳаракат стимуллари яратишдир. Ҳар бир боланинг ҳолати ва ривожланиш динамикасини назорат қилиш неврологик синдромларнинг регрессияси асосида, Журба-Мастюкова шкаласи, НСГ ва ЭЭГ натижаси бўйича баҳоланди.

Математик моделга асосланиб, ГИЭ билан туғилган чақалоқларнинг

реабилитацион потенциалига кўра реабилитацион чора-тадбирлар ишлаб чиқилди. Таклиф этилаётган схема ГИЭ билан муддатидан олдин туғилган чақалоқларда ногиронлик даражасини 2,5 бараварга камайтиришга ва уларнинг ҳаёт сифатини оширишга ёрдам берди.

## ХУЛОСА

1. Муддатидан олдин туғилган чақалоқларда гипоксик мия шикастланиши ривожланишнинг оғирлиги, онанинг экстрагенитал касалликлари (ўртача ва оғир даражадаги анемия - (75% дан 78% гача), юрак-қон томир касалликлари - (19,5% дан 47% гача)), преэклампсия (92,6% дан 100% гача), плацентанинг муддатдан олдин ажралиши (9,7% дан 23,5% гача) орасида корреляцион боғлиқлик мавжуд. Муҳим неонатал омилларга ҳомиладорлик муддати ва янги туғилган чақалоқларнинг туғилиш пайтидаги вазни, Апгар шкаласи бўйича баҳо 5 баллдан кам ( $r=0,74$ ).

2. Муддатига етмай туғилган гипоксик энцефалопатия ва асаб тизимининг бузилишлари хавфи, ҳаётининг биринчи йилидаги оғир мотор ривожланиш бузилишларгача, бўлган чақалоқларда 3 ойликдаги аниқланган ЭЭГ кўрсаткичларида ривожланишнинг 3-турдаги бузилиши, НСГ да ПВЛ мавжудлиги неврологик бузилишларнинг патогенетик модели билан боғлиқ.

3. ГИЭ билан эрта туғилган чақалоқларда неврологик асоратларни ривожланишида VEGF иммунологик омилининг пасайиши ва NSE нейробиокимёвий маркерининг кўпайишининг прогностик аҳамияти ва уларнинг Журба-Мастюкова шкаласи кўрсаткичлари билан боғлиқлиги ( $r=0,64$  ва  $r=-0,67$ ,  $p<0,01$ ) исботланди.

4. Гестацион ёшига кўра ГИЭ нинг оғирлиги даражасини баҳолашда цитокинлар ИЛ-1 (3,9 марта), ИЛ-6 (2,2 марта), ТНФ- $\alpha$  (3,7 марта) миқдорларининг кўпайиши ва ИЛ-4 миқдорининг камайишининг (1,2 марта) диагностик аҳамиятлийлиги исботланган.

5. Муддатидан олдин туғилган чақалоқнинг неврологик асоратларини эрта прогнозлаш имконини берадиган реабилитация салоҳиятини аниқлаш дастурига асос қилиб, чақалоқнинг туғилиш пайтидаги вазни, гестацион ёши, Апгар шкаласи, талваса ёки апноэ, ЭЭГ ва НСГ кўрсаткичлари, Журба-Мастюкова шкаласи бўйича психоневрологик ривожланишни баҳолаш, NSE ва VEGF кўрсаткичлари олинди.

6. Реабилитация салоҳиятига қараб, муддатига етмай туғилган чақалоқларнинг ногиронлигини камайтириш ва ҳаёт сифатини яхшилашга қаратилган реабилитацион тадбирлар мажмуаси ишлаб чиқилди.

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

---

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

**АГЗАМХОДЖАЕВА БАРНО УЛУГБЕКОВНА**

**РОЛЬ НЕЙРОИММУНОЛОГИЧЕСКИХ БИОМАРКЕРОВ В  
НАРУШЕНИИ РАЗВИТИЯ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ  
С ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ**

**14.00.09-Педиатрия  
14.00.13 – Неврология**

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

**ТАШКЕНТ - 2023**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2020.4.PhD/Tib1517**

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](http://www.tashpmi.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz).)

<b>Научный руководитель:</b>	<b>Салихова Камола Шавкатовна</b> доктор медицинских наук <b>Шамансуров Шаанвар Шамуратович</b> доктор медицинских наук, профессор
<b>Официальные оппоненты:</b>	<b>Алимов Ахбор Валиевич</b> доктор медицинских наук, профессор <b>Рахимбаева Гульнора Саттаровна</b> доктор медицинских наук, профессор
<b>Ведущая организация:</b>	<b>Самаркандский государственный медицинский университет</b>

Защита диссертации состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 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](mailto: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 « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 года.  
(реестр протокола рассылки № \_\_\_\_ от \_\_\_\_\_ 2023 года).

**А.В.Алимов**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси,  
тиббиёт фанлари доктори, 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 рождение недоношенных новорожденных, обуславливающая развитие частых жизненно угрожающих осложнений, была, есть и будет актуальной проблемой педиатрии и неврологии. Согласно данным ВОЗ «...статистика большинства государств свидетельствует о высокой смертности и большом числе среди выживших недоношенных детей, лиц с физической, интеллектуальной и эмоциональной неполноценностью...»<sup>1</sup>. Высокая смертность и инвалидность недоношенных детей является одной из актуальных проблем, которые требуют проведения научных исследований в этом направлении.

В мире проводится ряд научных исследований, направленных на поиск диагностических методов обследования и совершенствование методов лечения недоношенных детей, родившихся с гипоксически-ишемической энцефалопатией, многие из которых имеют противоречивый характер. В связи с этим, важное значение имеет проведение научных исследований, направленных на раннее выявление факторов риска развития гипоксически-ишемической энцефалопатии у недоношенных детей, изучение его клинических проявлений, роли нейробиологических маркеров, показателей цитокинов, определение их взаимосвязи, разработка алгоритма ведения недоношенных детей с ГИЭ с целью совершенствования и внедрения эффективных методов лечения.

В нашей стране реализуются комплексные меры, направленные на развитие медицинской сферы, в частности, ранней диагностики гипоксически-ишемической энцефалопатии у недоношенных детей, совершенствование методов лечения и профилактики заболевания. В связи с этим «...организация на высоком уровне системы направления первичной медико-санитарной помощи, повышение эффективности оказания медицинских услуг матерям и детям, дальнейшее совершенствование амбулаторно-поликлинической помощи, развитие экстренной и специализированной медицинской помощи, внедрение программ медицинской генетики и современных скрининговых программ...»<sup>2</sup> определены приоритетные задачи, направленные на предотвращение неонатальной смертности и повышение качества жизни младенцев путем оказания специализированной медицинской помощи с разработкой и широким применением современных высокотехнологичных методов диагностики и лечения, особенно недоношенным новорожденным.

Данное диссертационное исследование в определенной степени соответствует решению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан №УП-6110 от 12 ноября 2020 года «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению

---

<sup>1</sup> Department of Maternal, Newborn, Child & Adolescent Health World Health Organization E-mail: mncah@who.int www.who.int/maternal\_child\_adolescent

<sup>2</sup> Постановление Президента Республики Узбекистан от 25 апреля 2022 года № ПП-216 «Об усилении охраны материнства и детства в 2022 – 2026 годах»

эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ», №ПП-4847 от 2 октября 2020 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы государственного управления сферой здравоохранения», №ПП-4891 от 12 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике», в Государственной программе 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 Узбекистан: VI. «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** В настоящее время в мире ведутся масштабные работы по определению приоритетных факторов риска развития перинатального поражения центральной нервной системы у новорожденных, прогнозированию его исходов в неонатальном и в последующих возрастных периодах; выявлению патогенетических особенностей развития данной патологии; разработке эффективных методов лечения и реабилитации детей с последствиями перенесенного в неонатальном периоде гипоксическо-ишемической энцефалопатии (ГИЭ). Современные исследования показывают, что последствия перенесенной перинатальной гипоксии ЦНС занимают первое место в структуре заболеваний детей первого года жизни (Dinomais M, Marret S, Vuillerot C., 2017; Gunn A.J., 2019).

По последним данным, причиной выхода в кровь нейроспецифических белков является повреждения мембранных структур клеток, формирующих гематоэнцефалический барьер. (Блинов Д.В., Терентьев С.С., 2019; Трепилец В.М., 2018). Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) отвечает за ангиогенез и играет важную роль в патогенезе критического состояния за счет формирования капиллярной утечки. VEGF участвует в формировании многих заболеваний, однако сведений о его роли при гипоксически-ишемической энцефалопатии и его последствиях у недоношенных детей недостаточно (Морозова А.Ю., Милютин Ю.П., 2019).

В нашей стране проведены научные исследования, которые были посвящены поиску маркеров, позволяющих своевременно диагностировать и предотвращать развитие неблагоприятных исходов ГИЭ у недоношенных новорожденных. Были изучены критерии риска развития перинатального органического поражения центральной нервной системы у детей раннего возраста (Зияходжаева Л.У., Хидирова С.Ф., 2020; Маджидова Ё.Н., Усманов С., 2020).

Одним из основных факторов, накладывающих индивидуальный «отпечаток» на характеристики перинатальной патологии, является степень

зрелости младенца к моменту рождения. Проведенные научные исследования свидетельствуют о том, что среди недоношенных детей, родившихся с экстремально низкой массой тела частота инвалидности составляет 33,5%. При этом одной из основных причин инвалидизирующих расстройств является детский церебральный паралич (ДЦП). Более того, у подавляющего большинства пациентов, родившихся недоношенными, есть и соматические нарушения, существенно затрудняющие их нейрореабилитацию и требующие комплексного подхода. Все это свидетельствует об актуальности определения наиболее эффективных технологий интенсивной терапии и реабилитационных мероприятий недоношенных новорожденных. Вышеизложенное явилось основанием для проведения настоящего исследования.

**Связь темы диссертационного исследования с планами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Работа выполнена в соответствии с планом НИР Республиканского научно-практического медицинского центра педиатрии МЗ РУз по проекту АДСС - 15.1.5 «Разработка клинико-диагностических критериев, методов патогенетической терапии и прогноза синдрома полиорганной недостаточности новорожденных» (2018-2020 гг).

**Целью исследования** явилось на основе нейроиммунологических биомаркеров и современных методов нейровизуализации, для снижения уровня инвалидизирующих осложнений, разработать комплексную программу диагностики и прогнозирования исходов у недоношенных новорожденных с гипоксически - ишемической энцефалопатией.

**Задачи исследования:**

определить факторы риска развития гипоксически-ишемической энцефалопатии у недоношенных новорожденных.

изучить клинико-инструментальные особенности поражения нервной системы у недоношенных детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией

определить диагностическую и прогностическую значимость нейроиммунологических биомаркеров в развитии неврологических осложнений у недоношенных детей при гипоксически-ишемической энцефалопатии.

оценить состояние физического и психомоторного развития на первом году жизни недоношенных детей, перенесшие гипоксически-ишемическую энцефалопатию.

разработать алгоритм диагностики и комплекс ранней неврологической реабилитации недоношенных детей перенесшие гипоксически-ишемическую энцефалопатию.

**Объектом исследования** были 94 недоношенных новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией, находившихся на стационарном лечении в Республиканском специализированном научно – практическом медицинском центре педиатрии, контрольную группу составили 20 здоровых доношенных новорожденных.

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

**Методы исследования.** Использовались общеклинические, инструментальные (НСГ, ЭЭГ), иммунологические (фактор роста эндотелия сосудов, про- и противовоспалительные цитокины) и статистические методы.

**Научная новизна диссертации** заключается в следующем:

доказана корреляционная связь тяжести развития гипоксических поражений мозга недоношенных новорожденных с экстрагенитальными заболеваниями матери (анемией средней и тяжелой степени, сердечно-сосудистыми заболеваниями), преэклампсией, преждевременной отслойкой плаценты.

доказана взаимосвязь показателей ЭЭГ -3 тип нарушения созревания, НСГ- наличие ПВЛ, выявленные в возрасте 3-х месяцев с патогенетической моделью формирования неврологических поражений недоношенных новорожденных с гипоксической энцефалопатией и риска расстройств нервной системы в до тяжелых форм нарушения моторного развития детей первого года жизни.

доказана роль снижения иммунологического фактора VEGF и увеличения нейробиохимического маркера NSE, позволяющая использовать их в качестве прогностического критерия, и определена их корреляционная взаимосвязь со шкалой Журба - Мастюковой ( $r= 0,64$  и  $r=- 0,67$   $p<0,01$ ).

разработана электронная программа «Определение реабилитационного потенциала недоношенных детей» и на её основе был предложен комплекс медико-организационных мероприятий, направленных на снижение инвалидности и улучшение качества жизни недоношенных детей.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

обоснованы факторы риска развития ГИЭ у недоношенных детей, прогностическое значение клинико-биохимических и иммунологических изменений;

внедрение разработанной прогностической модели по определению реабилитационного потенциала недоношенных новорожденных, перенесших ГИЭ способствует раннему прогнозу неврологических осложнений;

предложенные лечебно-реабилитационные меры организованных на принципах приоритетности, этапности и мультидисциплинарного подхода с активным привлечением семьи способствует уменьшению инвалидности – в 2,5 раза, а также улучшению качества жизни детей с последствиями гипоксически-ишемической энцефалопатии.

**Достоверность результатов исследования** подтверждается применением современных клинико-инструментальных, биохимических, иммунологических методов, а также достаточным количеством обследованных больных, сравнением результатов исследования с международными и отечественными исследованиями, утверждением приведенных выводов и полученных результатов уполномоченными

структурами, 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 прогнозировании исходов ГИЭ у недоношенных детей путем оценки клинико-биохимических, иммунологических и инструментальных данных у новорожденных детей в зависимости от гестационного возраста. Научные результаты вносят весомый вклад в совершенствование научных исследований в области неонатологии и неврологии.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что результаты клинико-биохимических, иммунологических и инструментальных исследований позволят прогнозировать тяжесть данной патологии и использовать их в качестве диагностического и прогностического критерия заболевания. Использование разработанной нами электронной программы «Определение реабилитационного потенциала недоношенных детей» способствует раннему прогнозу неврологических осложнений, что позволит снизить частоту инвалидизации недоношенных детей с ГИЭ.

**Внедрение результатов исследования.** Согласно заключению, Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии от 22 июня 2023 г. №5 (в Министерство здравоохранения направлено письмо Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра Педиатрии от 9 сентября 2022 г. № 01/10-684 о внедрении научных разработок) инновации для других учреждений здравоохранения):

*первая научная новизна:* выявление высокой частоты встречаемости у матерей экстрагенитальной патологии (анемии, сердечно-сосудистых заболеваний), преэклампсии и ранней отслойки плаценты, приводящие к увеличению рождения недоношенных новорожденных с ГИЭ, было внедрено в практику в соответствии с приказом №75 от 28.01.2022г. Ташкентского областного детского многопрофильного медицинского центра и приказом №107/1 от 8.06.2022г. Наманганского областного детского многопрофильного медицинского центра. **Социальная эффективность научной новизны** состоит из следующего: ранняя профилактика экстрагенитальной патологии у матерей приводит к уменьшению рождения недоношенных детей, в особенности глубоко недоношенных детей. **Экономическая эффективность научной новизны** состоит из следующего: ранняя антенатальная профилактика экстрагенитальной патологии у беременной женщины и своевременное лечение является экономически выгодным, что обусловила экономию затраты на стационарное лечение одного недоношенного ребенка 76 315 000 сумов, тогда как для 53 пациентов экономия расходов составило 1 297 355 036 сум. **Заключение:** ранняя профилактика экстрагенитальной патологии у беременных женщин и соответствующие лечебные мероприятия позволили сэкономить бюджетные средства на 366 355 сум за 1 день 1-го больного.

*вторая научная новизна:* доказана взаимосвязь показателей ЭЭГ - 3 тип нарушения созревания, также наличие ПВЛ при НСГ исследовании, выявленные в возрасте 3-х месяцев могут свидетельствовать о неблагоприятном прогнозе неврологических нарушений у недоношенных детей с различным сроком гестации, возникающих в отдаленном периоде, внедрено в практику в соответствии с приказом №75 от 28.01.2022г. Ташкентского областного детского многопрофильного медицинского центра и приказом №107/1 от 8.06.2022г. Наманганского областного детского многопрофильного медицинского центра. **Социальная эффективность научной новизны** состоит из следующего: раннее прогнозирование исходов ГИЭ методом нейровизуализации и нейрофизиологии даёт возможность проведения ранних вмешательств и своевременного начала реабилитационных мероприятий, что способствует получению положительных результатов. **Экономическая эффективность научной новизны** состоит из следующего: раннее использование методов нейровизуализации и нейрофизиологии, определяющего патологические изменения головного мозга у недоношенных детей с ГИЭ (неинвазивный, безопасный, проводимый во время сна), способствует своевременному и целенаправленному проведению антигипоксантажной терапии (ежедневные расходы на одного пациента в клинике составляют в среднем 366 355 сум), за счет ранней диагностики применением выше изложенных методов диагностики и своевременной лечебной тактики, будет сокращено количество койко-дней на 7 дней и сэкономлено 2 487 562 сумов. **Заключение:** Использование методов нейровизуализации и нейрофизиологии, определяющих функциональное состояние головного мозга у недоношенных детей, позволило сэкономить бюджетные средства на 366 355 сум за 1 день за счет 1-го больного.

*третья научная новизна:* установлена роль снижения иммунологического фактора VEGF и увеличение нейробиохимического маркера NSE и определена их корреляционная взаимосвязь с показателями шкалы Журба-Мастюковой, что позволяет использовать их в качестве прогностического критерия неблагоприятного исхода заболевания у недоношенных новорожденных в зависимости от гестационного возраста, а также доказана информативность дисбаланса диагностических маркеров ГИЭ, проявляющегося гиперпродукцией цитокинов IL-1 $\beta$  (в 3,9 раз), IL-6 (в 2,2 раза), TNF- $\alpha$  (в 3,7раза) и снижением ИЛ-4 (в 1,2 раза) в зависимости от гестационного возраста, при использовании шкалы Журба-Мастюковой оценивалась по балльной системе, чем ниже баллы, тем выше риск развития неблагоприятных неврологических осложнений, которые были внедрены в практику в соответствии с приказом №75 от 28.01.2022г. Ташкентского областного детского многопрофильного медицинского центра и приказом №107/1 от 8.06.2022г. Наманганского областного детского многопрофильного медицинского центра. **Социальная эффективность научной новизны** состоит из следующего: использование информативных иммунологических и

нейробиохимических маркеров ГИЭ, а также шкалы Журба-Мастюковой, дает возможность прогнозировать и определить степень поражения головного мозга у недоношенных новорожденных с ГИЭ на ранних этапах, что дает возможность своевременного вмешательства и проведения лечебных мероприятий. **Экономическая эффективность научной новизны** состоит из следующего: за счет своевременной диагностики и лечения сокращаются койко-дней в стационаре на 7 дней, что экономит сумму оплаты до 2 487 562 сумов. **Заключение:** использование иммунологических, нейробиохимических биомаркеров и шкалы Журба-Мастюковой для раннего прогноза неблагоприятных исходов у недоношенных новорожденных с ГИЭ позволило снизить пребывания больных в стационаре и сэкономило 366 355 сум бюджетных средств и 366 355 сум внебюджетных средств за 1 день на 1-го больного.

**четвертая научная новизна:** выявлено, что в 12 месяцев диагноз ДЦП был поставлен в 2-2,5 раза меньше, чем в 6 месяцев, на основании показателей массы тела при рождении, иммунологических, нейробиохимических маркеров, показателей ЭЭГ и НСГ разработана электронная программа «Определение реабилитационного потенциала недоношенных детей», в зависимости от баллов расценивается: высокий реабилитационный потенциал 0-7 баллов; средний реабилитационный потенциал 8-14 баллов; низкий реабилитационный потенциал 15-28 баллов; предложенная схема использована для разработки тактики ведения недоношенных новорожденных с ГИЭ и на его основе был предложен комплекс медико-организационных мероприятий, направленных на снижение инвалидности и улучшение качества жизни недоношенных детей, которые были внедрены в практику в соответствии с приказом №75 от 28.01.2022г. Ташкентского областного детского многопрофильного медицинского центра и приказом №107/1 от 8.06.2022г. Наманганского областного детского многопрофильного медицинского центра. **Социальная эффективность научной новизны** состоит из следующего: путем использования математической модели, выявленный реабилитационный потенциал дает возможность раннего начала реабилитационных мероприятий, вследствие чего снижается инвалидность и улучшается качество жизни недоношенных детей с ГИЭ. **Экономическая эффективность научной новизны** состоит из следующего: проведенные ранние вмешательства, лечебные и реабилитационные мероприятия позволили снизить инвалидность до 2,5 раза, размер пособий по инвалидности на 1-го ребенка составляет 622 000 сумов в месяц, ухаживающему лицу выплачиваются 500 000 сумов в месяц, за счет снижения инвалидности сэкономлено 13 464 000 в год. **Заключение:** применение программы «Определение реабилитационного потенциала недоношенных детей» с последующей ранней реабилитацией недоношенных детей с ГИЭ позволило сэкономить бюджетные средства на 37 000 сум и внебюджетных средств на 37 000 сум за счет 1 больного за 1 месяц.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного

исследования были представлены и доложены на 2 международных и 1 республиканском научно-практических конференциях.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, из них 5 журнальных статей, в том числе 3 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, пяти глав, включающих обзор литературы и главы собственных исследований, заключения, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 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 принципы комплексной диагностики и реабилитации недоношенных новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией и его последствиями**» проведен анализ современных научных исследований, посвященных патогенезу, этиологии, диагностике ГИЭ у недоношенных детей, а также значимости нейроиммунологических биомаркеров в её развитии, течении и исходе.

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

Обследовано 94 недоношенных новорожденных с ГИЭ. Гестационный возраст новорожденных варьировал от 26 до 35 недель, масса тела при рождении в зависимости от срока гестации была в пределах от 600 до 2500 гр., длина тела - от 32 до 48 см. В зависимости от гестационного возраста и веса при рождении дети были разделены на 3 группы: 1 группа - 17 новорождённых со сроком гестации –  $29,4 \pm 0,12$  нед., с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), которая в среднем составила  $855,5 \pm 15,8$  гр, длина тела –  $37,3 \pm 2,5$  см. 2 группа - 36 недоношенных новорожденных со сроком гестации  $32,3 \pm 0,2$  нед., с очень низкой массой тела (ОНМТ) -  $1508,5 \pm 45,47$  гр., длиной тела –  $42,9 \pm 1,2$  см; 3 группа - 41 недоношенных новорожденных со сроком гестации  $35,5 \pm 0,9$  нед., с низкой массой тела (НМТ) при рождении -  $2116,0 \pm 15,7$  гр., длиной тела –  $48,3 \pm 1,0$  см;

Оценку физического развития пациентов проводили согласно стандартам

ВОЗ, на основе Z-оценок. Психомоторное развитие ребенка оценивалось количественным методом по шкале возрастного развития Л.Т. Журба, Е.М. Мастюковой. Уровень нейробиохимического маркера NSE в крови определяли методом ИФА с применением стандартных тест - систем «Fujirebio» (Швеция). Определение количественного фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), методом Биочип технологии на аппарате «Randox». Иммунологические исследования включали определение противовоспалительных (интерлейкин-1а (IL-1а), фактор некроза опухоли-а (TNF-а), интерлейкин-6 (IL-6)) и противовоспалительного (интерлейкин 4 (IL-4)) цитокинов в крови методом Биочип технологии на аппарате «Randox». Всем недоношенным новорожденным на первый день поступления, а также в динамике до 12 месяцев, было проведено нейросонографическое исследование с помощью ультразвукового аппарата «Philips HD» с применением секторного датчика 3,5 МГц и конвексного датчика с частотой 5 МГц через большой родничок. Проводилось электроэнцефалографическое исследование на аппарате «Нейрон-спектр5».

С целью оперативного проведения расчетов прогноза был разработан программный модуль «Программа по определению реабилитационного потенциала недоношенных детей», работающий в диалоговом режиме.

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

**Таблица 1**

**Экстрагенитальная патология у обследованных женщин.**

Характер патологии	1гр n-17	2гр n-36	3гр n-41	Контроль n-20
Анемия	13(76,4%)*	27(75%)*	32(78%)*	8(40%)
Пиелонефрит	11(64,7%)*	20(55,5%)*	6(14,6%)	2(10%)
Болезни сердечно-сосудистой системы	8 (47%)	14 (38,8%)	8(19,5%)	0
Болезни эндокринной системы	6(35,2%)*	5(13,8%)*	1(2,4%)	0
Гинекологические заболевания	5(29,4%)*	7 (19,4%)*	4(9,7%)	2(10%)

Примечание: достоверность различий с группой сравнения: \*p<0,01

В структуре экстрагенитальной патологии у матерей новорожденных всех групп наиболее часто встречались анемия в 76,4%, 75% и 78% случаев, заболевания сердечно-сосудистой системы в 47%, 38,8%, 19,5%, обострение хронического пиелонефрита в 64,7%, 55,5%, 14,6% случаев у матерей 1,2,3 группы соответственно, что способствовала развитию гипоксии плода(табл.1).

В ходе исследования установлено, что акушерский анамнез матерей всех групп был в значительной степени отягощен. Преэклампсия различной степени тяжести в 100%, 97,2%, 92,6% случаях и угроза невынашивания беременности в 70,5%, 69,4% и 41,4% случаев наблюдалась у матерей 1, 2 и 3 группы соответственно. Отслойка плаценты наблюдалась у матерей 1 группы в

23,5% случаев, во 2 группе этот показатель был меньше и составил 13,8% случаев, в 3 группе - 9,7% случаев, что в 2,4 раза меньше, чем у матерей 1 группы (табл.2).

**Таблица 2**

**Осложнения беременности у обследованных женщин.**

Патология беременности	1 гр n-17	2 гр n-36	3 гр n-41	Контроль n-20
Преэклампсия средней тяжести	17 (100%)*	35 (97,2%)*	38 (92,6%)*	4 (20%)
Угрожающее прерывание беременности	12 (70,5%)*	25 (69,4%)*	17 (41,4%)*	2 (10%)
Отслойка плаценты	4 (23,5%)	5 (13,8%)	4 (9,7%)	0
Многоплодная беременность	3 (17,6%)	6 (16,6%)	7 (17%)	1(5%)

Примечание: \*- достоверность различий с группой сравнения  $p < 0,01$

Важным фактором, оказывающим влияние на состояние ребенка при рождении и дальнейшие постнатальные события, является, течение родовой деятельности, способ родоразрешения. Преждевременное отхождение вод встречалось во всех трех группах и не имело достоверного различия. С учетом полученных результатов количество оперативного родоразрешения во всех группах было выше, чем естественные роды (табл.3).

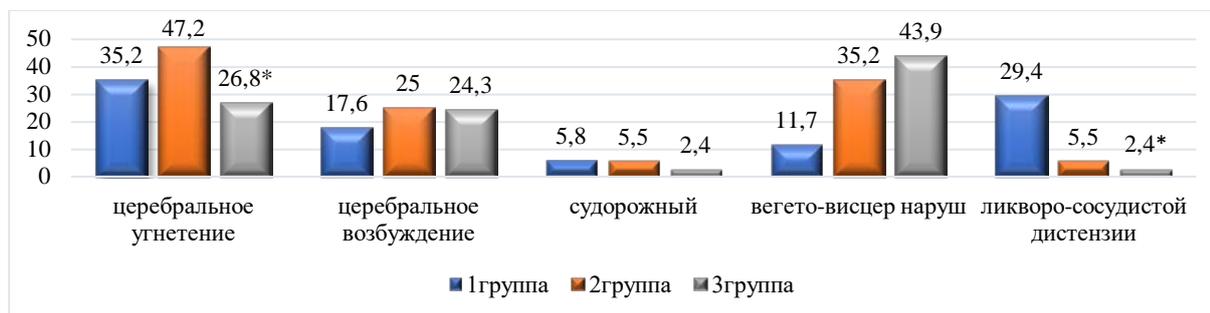
**Таблица 3**

**Патология родовой деятельности у матерей обследованных больных**

Патология родов	1 гр n-17	2 гр n-36	3 гр n-41	контроль n-20
Преждевременное отхождение вод	4 (23,5%)	9 (25%)	12 (29,2%)	0
кровотечение	7 (41,1%)*	5 (13,8%)*	3 (7,3%)*	0
Естественные роды	7 (41,1%)	17 (47,2%)	17 (41,4%)	14 (70%)
Кесарево сечение	10 (58,8%)	19 (52,7%)	24 (58,5%)	6 (30%)

Примечание: \*- достоверность различий с группой сравнения  $p < 0,01$

При анализе раннего неонатального периода выявлено что, в тяжелом и крайне тяжелом состоянии (4-6 и 1-3 балла) родилось 44,9% и 34,9% детей соответственно.

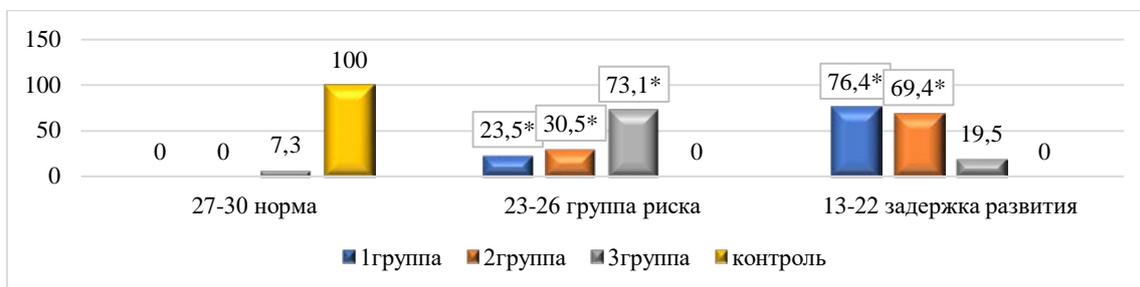


**Рис.1. Неврологические синдромы в неонатальном периоде (%)**

При клиническом осмотре у недоношенных новорожденных синдром церебрального угнетения (47,2%), синдром церебрального возбуждения (25%), судорожный синдром (5,5%) в большей степени встречался у детей 2 группы. У недоношенных новорожденных 3 группы неврологическая симптоматика была менее выражена, чем в 1 и 2 группах. У них превалировал

синдром вегето-висцеральных нарушений (рис.1).

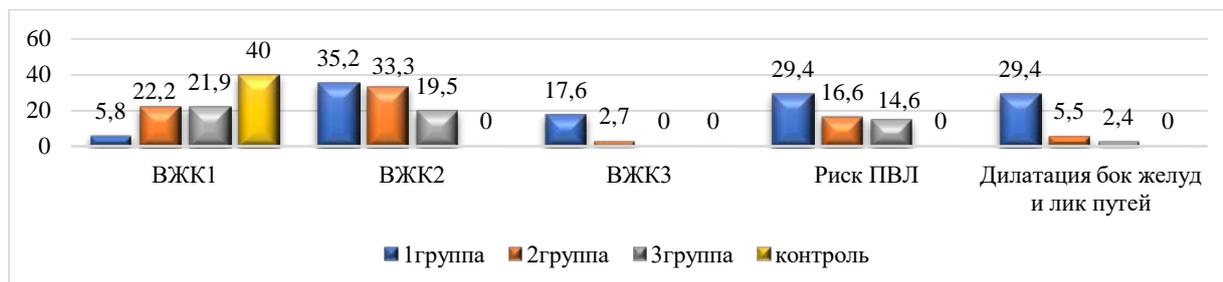
Характер поражения ЦНС нами был расценен как гипоксически-ишемический, реже гипоксически-геморрагический. Необходимо отметить, что, динамика изменений нервной системы, испытывавшие гипоксию, носило фазовый характер.



Примечание\* - достоверность показателей относительно контрольной группы ( $p \leq 0,01$ )

**Рис.2. Оценка по шкале Журба-Мастюковой на 5-7 день рождения (%)**

При исследовании недоношенных новорожденных по шкале Журба-Мастюковой на 2-м этапе выхаживания, в 1 и во 2-й группах показатель «норма» не регистрировался, в 3-й группе составил 7,3% случаев. Риск неврологических нарушений превалировал в 3-й группе - 73,1% случаев. В 1-й и во 2-й группах превалировал показатель «задержка развития» в 76,4% и 69,4% случаев, что соответствовало 13-22 баллам (рис.2).



**Рис.3. Показатели НСГ у новорожденных в неонатальном периоде (%)**

При НСГ исследовании у детей 1-й группы ВЖК III степени был выявлен в 17,6% случаев. ВЖК II степени встречалось у 35,2% детей, что в 1,8 раза больше, чем у детей 3-й группы. ВЖК II характеризовалась гиперэхогенными участками в области боковых желудочков. Риск ПВЛ отмечался у 29,4% детей, что дает нам возможность судить о неблагоприятном прогнозе в данной группе детей. У 33,3% детей 2-й группы регистрировалась ВЖК II степени (рис.3). В динамике через 2-4 недели у 16% детей выявлялись признаки гидроцефалии. ВЖК III степени встречалась в 2,7%, риск ПВЛ – в 16,6% случаев. У детей 3-й группы превалировала ВЖК I степени (21,9%). Представленные данные подтверждают клинически бессимптомное течение ВЖК I степени у новорожденных независимо от срока гестации.

Одним из информативных и безопасных методов оценки функциональной активности головного мозга является рутинная электроэнцефалограмма (ЭЭГ), позволяющая оценить биоэлектрическую

активность головного мозга. Прогностическая ценность метода ЭЭГ в позднем неонатальном возрасте возрастает при анализе данных не только фоновой активности, но и транзиторных паттернов ЭЭГ.

**Таблица 4**

**ЭЭГ исследование у недоношенных детей в неонатальный период.**

	1гр n-17	2гр n-36	3гр n-41	Контроль n-20
1тип норма	0	0	0	14(70%)
2тип задержка созревания	11(64,7%)	29(80,5%)	34(82,9%)	6(30%)
3тип нарушение созревания	5(29,4%)	4(11,1%)	6(14,6%)	0
4тип патология	1(5,8)	3(8,3%)	1(2,4%)	0

В неонатальном периоде при оценке общего ЭЭГ-паттерна сна в соответствии с типологической классификацией достоверных различий между группами не выявлено. Вместе с тем, следует отметить, что первый тип ЭЭГ-паттерна («норма») не встречался ни в одном случае у детей основной группы. Во всех группах наиболее часто встречался второй тип («задержка созревания») (64,7%, 80,5% и 82,9% соответственно). Третий тип («нарушение созревания») несколько чаще встречался у детей 1-й группы (29,4%) по сравнению с детьми 2-й и 3-й групп (11,1% и 14,6%, соответственно). Частота встречаемости четвертого типа («патология») в группах сравнения была сопоставима и составила 5,8%; 8,3% и 2,4% соответственно (табл.4).

В четвертой главе диссертации «**Имунобиохимические показатели недоношенных новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией**» представлены результаты биохимических и иммунологических исследований у недоношенных детей с ГИЭ.

С целью определения патогенетических механизмов у всех детей были проведены исследования показателей воспаления: IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-4 и TFN- $\alpha$  на 5 и 28 сутки жизни.

**Таблица 5**

**Показатели цитокинового спектра у новорожденных**

показатели	1 группа	2 группа	3 группа	контроль
ранний неонатальный период				
IL1	18,1 $\pm$ 2,4*	22,05 $\pm$ 1,8*	38,5 $\pm$ 1,9*	6,3 $\pm$ 0,8
IL6	58,6 $\pm$ 3,8*	69,3 $\pm$ 5,4*	77,8 $\pm$ 2,7*	18,2 $\pm$ 0,9
TFNa	29,1 $\pm$ 1,9*	64,2 $\pm$ 6,2*	76,6 $\pm$ 6,3*	16,0 $\pm$ 1,3
IL4	22,8 $\pm$ 3,1*	28,3 $\pm$ 2,7*	40,2 $\pm$ 2,1*	54,5 $\pm$ 5,1
к концу неонатального периода				
IL1	10,2 $\pm$ 1,0*	16,5 $\pm$ 1,9*	20,05 $\pm$ 2,0*	5,1 $\pm$ 0,9
IL6	26,4 $\pm$ 3,2*	32,6 $\pm$ 1,7*	41,6 $\pm$ 3,9*	18,2 $\pm$ 0,9
TFNa	20,6 $\pm$ 1,9*	40,2 $\pm$ 1,4*	54,24 $\pm$ 5,1*	14,5 $\pm$ 0,6
IL4	32,7 $\pm$ 2,0*	42,5 $\pm$ 4,1*	56,2 $\pm$ 5,2*	72,4 $\pm$ 5,1

Примечание: \* P<0,001-достоверность разницы показателей относительно контроля

На 5е сутки жизни у новорожденных выявлено повышение уровней IL-1 $\beta$ , IL-6, TFN- $\alpha$  у детей всех обследуемых групп. Повышение провоспалительных цитокинов были менее выражены у детей 1 группы. Это

обусловлено незрелостью иммунной системы у глубоко недоношенных детей ( $p < 0,001$ ). В динамике на 28 сутки жизни отмечалась тенденция к снижению показателей провоспалительных цитокинов, хотя они оставались повышенными по сравнению с показателями контрольной группы. Изучение уровня IL-4 у новорожденных показало его тенденцию к увеличению, однако он был низким относительно показателей контрольной группы (табл.5).

Изучение содержания VEGF на 5-7 сутки у недоношенных детей 1 и 2 групп свидетельствовало о более низком их уровне, в то время как у детей 3 группы значения VEGF приближались к показателям группы сравнения.



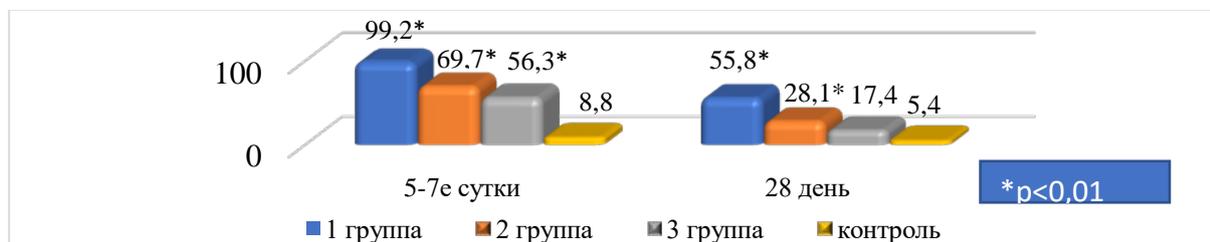
Примечание: \*-достоверность разницы показателей 5 и 28 сутки жизни  $p > 0,01$

**Рис.4. Содержание VEGF у обследуемых новорожденных (пг/мл)**

В динамике на 28 сутки жизни показатель VEGF у детей 2-й группы снизился незначительно, тогда как в 1-группе он снизился в 1,7 раза. В 3-й группе показатель имел тенденцию к увеличению. Это свидетельствует о том, что в условиях тяжелого поражения ЦНС, обусловленного различной степени тяжести внутрижелудочковыми кровоизлияниями, происходит угнетение процессов васкулогенеза (рис.4).

Корреляционный анализ выявил обратную взаимосвязь между сывороточным уровнем VEGF и тяжестью ВЖК ( $r = -0,65$ ,  $p < 0,05$ ), т.е. чем ниже показатель фактора роста сосудов, тем выше степень ВЖК.

Показатель NSE на 5-7-е сутки жизни составил  $99,2 \pm 9,7$  нг/мл,  $69,7 \pm 9,0$  нг/мл,  $56,3 \pm 7,3$  нг/мл у детей в соответствующих группах, против контрольной группы  $8,8 \pm 4,3$  нг/мл. Высокий уровень NSE встречался у детей с низкими баллами по шкале Апгар ( $r = -0,45$ ,  $p < 0,05$ ).



**Рис.5. Содержание NSE у обследуемых новорожденных (нг/мл)**

В динамике содержание NSE, у новорожденных 1 группы снизился, но был более высоким относительно показателей детей 2 и 3 групп, и достоверно превышал показателя группы контроля (рис.5).

Нами выявлена зависимость концентрации NSE от степени ВЖК ( $r=0,56$ ,  $p < 0,05$ ). Достоверно высокие показатели NSE были у детей с ВЖК III степени.

**Таблица 6**

**Содержание НСЕ в зависимости от степени ВЖК у недоношенных**

	ВЖК 1 ст. n=40	ВЖК 2 ст. n=39	ВЖК 3 ст. n=15	Контрольная группа n=20
NSE (нг/мл)	24,8±2,4 *	48,0±3,4 *	72,4±5,4 *	8,8 ±1,9

Примечание: \*-достоверность различий между показателями детей контрольной группы

Это свидетельствуют о более глубоких повреждениях и интенсивности структурно-функциональных нарушений клеток мозга, вследствие гипоксии.

В пятой главе диссертации «**Оптимизация ведения и реабилитации недоношенных новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией**» представлены данные катamnестических исследований.

Все недоношенные дети находились под наблюдением в течении первого года жизни. Мониторинг детей проводился невропатологом 1 раз в неделю во время пребывания на 2-м этапе выхаживания. На основе результатов междисциплинарной оценки специалистов вычислялся реабилитационный потенциал и разрабатывалась индивидуальная программа реабилитации.

Оценка статуса питания недоношенных детей в 6 месяцев по скорректированному возрасту показало, что показатель “норма” (-1/1) регистрировалась в большинстве случаев. Риск белково энергетической недостаточности питания (БЭНП) встречался в 1, 2 и 3 группах в 23,5%, 27,7% и 21,9% случаев соответственно. При оценке статуса питания у недоношенных детей в 12 месяцев у большинства детей этих групп показатели были в норме в 88,2%, 80,5% и 75,6% случаев соответственно. Умеренная и тяжелая БЭН не регистрировались. Риск БЭНП в первой группе не встречался, во 2й и 3й группе составил 8,3% и 14,6% случаев.

**Таблица 7**

**Неврологические синдромы новорожденных детей в динамике.**

Синдромы	1гр n-17	2гр n-36	3гр n-41
<b>6 мес по скорректированному возрасту</b>			
Церебральное возбуждение	0	5(13,8%)	3(7,3%)
Судорожный	0	1(2,7%)	0
Ликворо-сосудистой дистензии	3(17,6%)	8(22,2%)	5(12,1%)
Вегето-висцеральных нарушений	6(35,2%)	13(36,1%)	25(60,9%)
Нарушения тонуса и моторики	8(47%)	9(25%)	8(19,5%)
<b>Риск развития ДЦП</b>	8(47%)	6(16,6%)	3(7,3%)
<b>12 мес по скорректированному возрасту</b>			
ДЦП	3 (17,6%)	2(5,5%)	1(2,4%)
ЗЭР	4 (23,5%)	4 (11,1%)	4(9,7%)
Ликворо-сосудистой дистензии	2(11,7%)	4 (11,1%)	3(7,3%)
Вегето-висцеральных нарушений	1(5,8%)	5(13,8%)	6(14,6%)
Нарушения тонуса и моторики	1(5,8%)	4(11,1%)	7(17%)
Без неврологического дефицита	6(35,2%)	17(47,2%)	20(48,7%)

У исследуемого контингента детей в период формирования неврологического дефекта, в 2,5-3 месяца скорректированного возраста наиболее часто наблюдались: вегето-висцеральные нарушения 47%, 33,3%, 56%, синдром ликворо-сосудистой дистензии 11,7%, 16,6%, 21,9%, синдром церебрального возбуждения 11,7%, 22,2% и 12,1% соответственно 1, 2 и 3 группах детей. Как видно из таблицы 7, в 3 месяца во всех группах преобладал синдром вегето-висцеральных нарушений. В 6 месяцев во 2-й и 3-й группах так же превалировал с-м вегето-висцеральных нарушений, тогда как в 1-й группе больше отмечался с-м нарушения тонуса и моторики (табл.7).

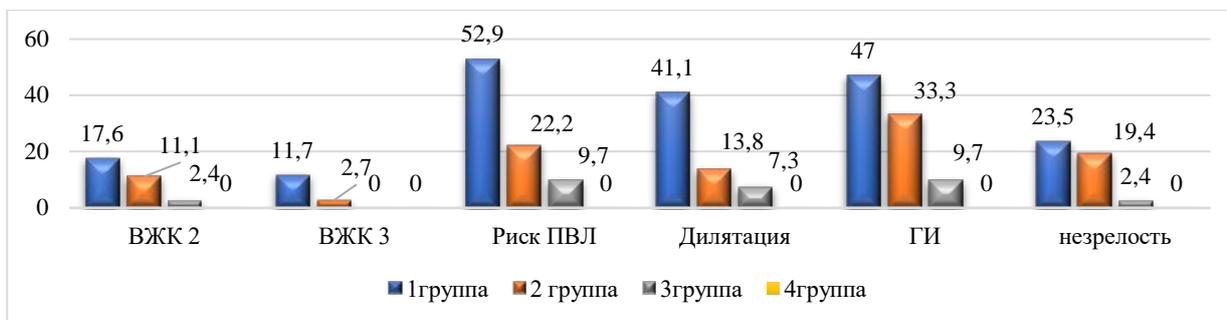
При оценке психомоторного развития по шкале Журба-Мастюковой в 6 месяцев «задержка развития» встречалась в 70,5%, 25%, 19,5% случаев, «риск развития» неврологических осложнений в 17,6%, 52,7%, 39% случаев, «норма» в 11,7%, 22,2%, 41,4% случаев у детей в соответствующих группах. В 12 месяцев у детей всех 3х групп превалировал вариант «нормы», задержка развития встречалась в 35,2%, 11,1%, 7,3% случаях соответственно (табл.8).

**Таблица 8**

**Показатели недоношенных детей по шкале Журба-Мастюковой**

Баллы	1гр n-17	2гр n-36	3гр n-41
<b>Обследование в 6 мес</b>			
27-30 норма	2(11,7%)	8(22,2%)	17(41,4%)
23-26 риск развития	3(17,6%)	19(52,7%)	16(39%)
13-22 задержка развития	12(70,5%)	9(25%)	8(19,5%)
<b>Обследование в 12 мес</b>			
27-30 норма	7(41,1%)	21(58,3%)	31(75,6%)
23-26 риск развития	4(23,5%)	11(30,5%)	7(17,1%)
13-22 задержка развития	6(35,2%)	4(11,1%)	3(7,3%)

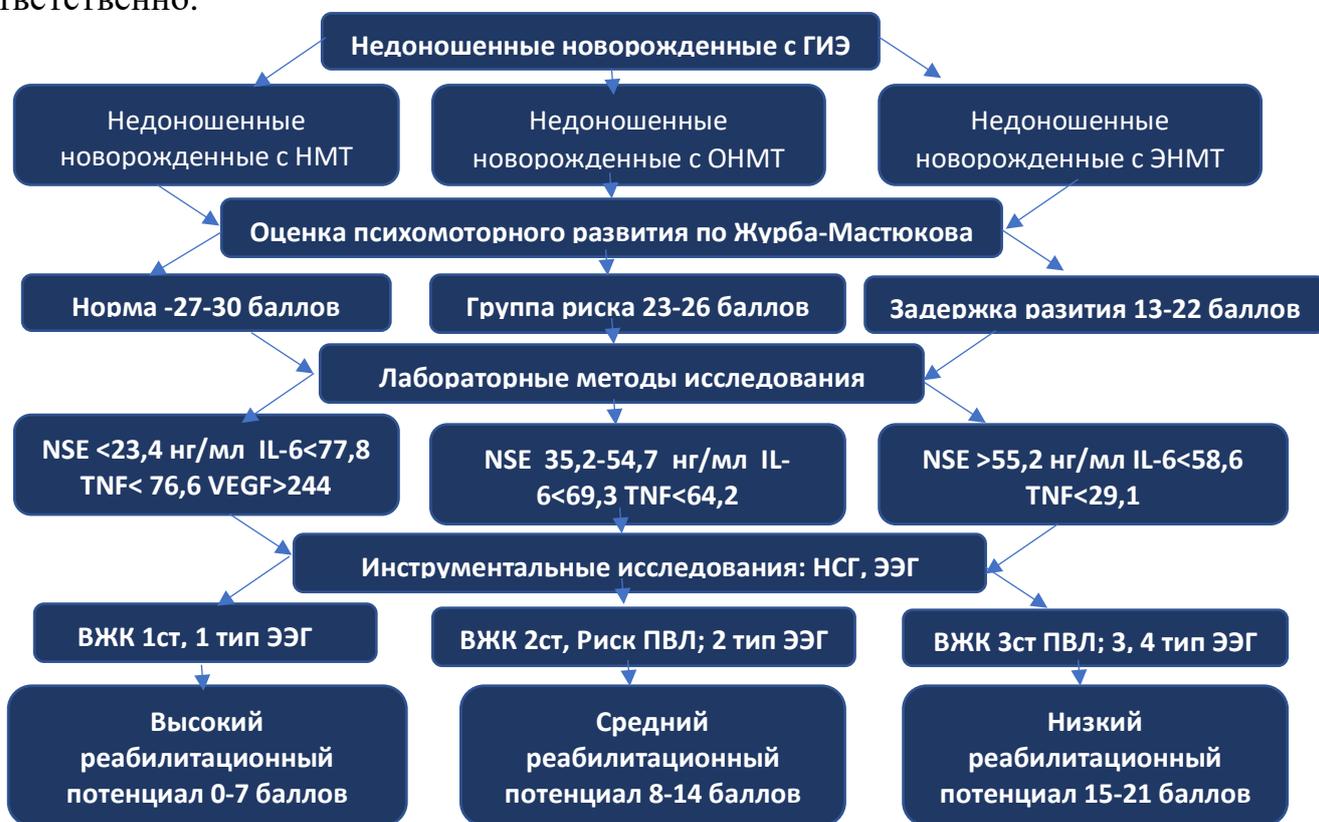
Наиболее тяжелым последствием поражения мозга в перинатальном периоде является нарушение развития двигательных функций, в том числе детский церебральный паралич (ДЦП). В 6 месяцев на основании вышеперечисленных исследований был выявлен риск развития ДЦП, который составил в 1й- 47%, 2й - 16,7% и 3й группе - 7,3% случаев. Выявлена достоверная взаимосвязь формирования ДЦП у детей со средним гестационным возрастом 27,4 + 2,4 недель ( $r=0,56$ ,  $p<0,05$ ). В 12 месяцев диагноз ДЦП был выставлен 17,6% детям 1й группы, во 2 и 3 группах – 5,5% и 2,4% соответственно, что в 2-2,5 раз меньше чем в 6 месяцев. Дети с ДЦП имели отклонения в нервно-психическом развитии, начиная с 4–5-месяцев скорректированного возраста. В неврологическом статусе у всех детей с ДЦП отмечались нарушение мышечного тонуса, задержка редукции врожденных рефлексов (лабиринтно-тонических), изменения сухожильных рефлексов, расторможенные стартл-реакции. В 1й группе показатели детей без неврологического дефицита было у 6 детей (35,2%), во 2й группе у 17 детей (47,2%), в 3й группе у 20 детей (48,7%).



**Рис.6. Нейросонографическое исследование в 3мес. (%)**

При НСГ в динамике в 3 месяца выявили что ВЖК 3 ст регистрировались в 1й и 2й группах в 11,7% и 2,7% случаев соответственно. Риск ПВЛ встречался в 52,9%, 22,2% и 9,7% случаев в 1й, 2й, 3й группах соответственно. В 6 месяцев ПВЛ регистрировалась у 41,1%, 16,6% и 7,3% детей соответственно. Признаки дилатации ликворных путей и боковых желудочков регистрировался у детей во всех группах.

По данным ЭЭГ следует, что в 3, 6, 12 месяцев первый тип ЭЭГ-паттерна («норма») чаще встречался у детей 3-й группы, по сравнению с детьми 1-й и 2-й группы. В 6 месяцев по скорректированному возрасту в 1-й группе I тип встречался в 11,7%, во 2-й группе в 19,4% случаев. Второй тип («задержка созревания») в соответствующих группах детей отмечался в 52,9%; 61,1%; 53,6% случаях. Третий тип («нарушение созревания») чаще встречался у детей 1-й группы (23,5%) по сравнению с 2й группой (13,8%). Четвертый тип («патология») встречался у детей 1-й и 2-й групп в 11,7% и 5,5% соответственно.



**Рис. 7. Алгоритм ведения недоношенных новорожденных с ГИЭ**

Нами была разработана программа, которая на основе клинических, иммунологических данных, в зависимости от гестационного возраста новорожденного позволяет определить реабилитационный потенциал, даёт возможность раннего прогнозирования неврологического исхода недоношенных детей и помогает снизить инвалидность. В основу программы были взяты такие показатели как масса тела при рождении, гестационный возраст, шкала Апгар, наличие судорог или апноэ, показатели НСГ и ЭЭГ, оценка психоневрологического развития по шкале Журба –Мастюкова, NSE и VEGF. При оценке от 1 до 4х баллов и в результате суммирования расценивается: высокий реабилитационный потенциал при 0-7 баллов; средний реабилитационный потенциал при 8-14 баллов; низкий реабилитационный потенциал при 15-28 баллов.

**Таблица 9**

**Этапы наблюдения и реабилитации детей, перенесших ГИЭ.**

<b>Реабилитационный потенциал</b>	<b>Кратность наблюдения</b>	<b>Обследования, консультации</b>	<b>Реабилитация</b>
Высокий	1 раз в 3 мес	Наблюдение в поликлиническом отделении. По показаниям: Осмотр невропатолога, педиатра, ортопеда, хирурга, лор, офтальмолог. НСГ, ЭЭГ	По показаниям: общий массаж, фитболл терапия, гидромассаж.
Средний	Ежемесячно первое полугодие, после каждые 2 мес	Осмотр невропатолога, педиатра, ортопеда, хирурга, лор, офтальмолог. НСГ, ЭЭГ	Медикаментозная терапия, гидромассаж, фитболл терапия, общий массаж, Бобат, Войт терапия
Низкий	Ежемесячный осмотр	Осмотр невропатолога, педиатра, ортопеда, хирурга, лор, офтальмолог. НСГ, ЭЭГ	Медикаментозная терапия, тактильно-кинестетическая стимуляции, гидромассаж, Бобат и Войт терапия проводится по щадящей системе

В ходе наблюдения в зависимости от клинических проявлений каждому ребенку подбиралась программа ранней реабилитации неврологических осложнений. Самое раннее вмешательство начиналось с 4х месячного возраста. Выбор комплексного лечения, включающий развивающий уход, позиционирование, массаж и гидротерапию, проводится индивидуально для каждого ребенка. Проводилась методика тактильно-кинестетической стимуляции ладоней и пальцев для недоношенных детей, гидромассаж. Самыми известными и наиболее распространяемыми являются технология Бобат-терапии, Войта-терапии. Цель методики – создание тактильных, визуальных, двигательных стимулов, которые вызывают позитивную коррекцию двигательных функций, соответствующих нормальной

физиологии развития. Контроль динамики состояния и развития каждого ребенка оценивался на основании регресса неврологических синдромов, по шкале Журба-Мастюковой, НСГ и ЭЭГ.

На основании математической модели, в зависимости от реабилитационного потенциала, разработаны реабилитационные мероприятия недоношенных новорожденных детей с ГИЭ. Предложенная схема способствует снижению инвалидизации недоношенных новорожденных с ГИЭ в 2,5 раза и повышению качества их жизни.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Высокая частоты встречаемости у матерей экстрагенитальной патологии (анемия средней и тяжелой степени (от 75% до 78%), сердечно-сосудистые заболевания (от 19,5% до 47%), преэклампсии (от 92,6% до 100%) и ранней отслойки плаценты (от 9,7% до 23,5%), приводят к увеличению рождения недоношенных новорожденных с ГИЭ. Значимыми неонатальными факторами являются гестационный возраст и масса тела новорожденных при рождении, оценка по шкале Апгар менее 5 баллов ( $r=0,74$ ).

2. Выявлена взаимосвязь показателей ЭЭГ - 3 тип нарушение созревания, также наличие ПВЛ при НСГ исследовании с изменениями в возрасте 3-х месяцев, которые свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе неврологических нарушений у недоношенных детей с различным сроком гестации, возникающих в отдаленном периоде.

3. Установлена роль снижения иммунологического фактора VEGF и увеличения нейробиохимического маркера NSE и определена их корреляционная взаимосвязь со шкалой Журба-Мастюковой ( $r=0,64$  и  $r=-0,67$ ,  $p<0,01$ ), что позволяет использовать их в качестве прогностического критерия неблагоприятного исхода ГИЭ у недоношенных новорожденных в зависимости от гестационного возраста.

4. Доказана диагностическая значимость гиперпродукции цитокинов IL-1 $\beta$  (в 3,9 раза), IL-6 (в 2,2 раза), TNF- $\alpha$  (в 3,7 раза) и снижения ИЛ-4 (в 1,2 раза) в определении тяжести ГИЭ у недоношенных детей в зависимости от гестационного возраста.

5. Шкала определения реабилитационного потенциала, даёт возможность раннего прогнозирования неврологического исхода недоношенных детей и снизить инвалидность. В основу программы были взяты такие показатели, как масса тела при рождении, гестационный возраст, шкала Апгар, наличие судорог или апноэ, показатели НСГ, наличие ПВЛ, ЭЭГ, оценка психоневрологического развития по шкале Журба –Мастюкова, NSE и VEGF.

6. В зависимости от реабилитационного потенциала был предложен комплекс реабилитационных мероприятий, направленных на снижение инвалидности и улучшение качества жизни недоношенных детей.

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL AT THE 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**

**AGZAMKHODJAEVA BARNO ULUGBEKOVNA**

**THE ROLE OF NEUROIMMUNOLOGICAL BIOMARKERS IN  
DEVELOPMENTAL DISTURBANCES IN PREMATURE INFANTS WITH  
HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY**

**14.00.09 – Pediatrics**

**14.00.13 – Neurology**

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

**TASHKENT – 2023**

**The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) on medical sciences was registered by the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under B2020.4.PhD/Tib1517**

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](http://www.tashpmi.uz)) and on the website of "ZiyoNet" information-Educational Portal at ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz))

**Scientific supervisor:**

**Salikhova Kamola Shavkatovna**  
Doctor of Medicine Sciences

**Shamansurov Shaanvar Shamuratovich**  
Doctor of medical sciences, professor

**Official opponents:**

**Alimov Akhbor Valievich**  
doctor of medical sciences, professor

**Rakhimbaeva Gulnara Sattarovna**  
doctor of medical sciences, professor

**Leading organization:**

**Samarkand state medical university**

Defense will take place «\_\_\_» \_\_\_\_\_2023 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 «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 year  
(Registry report № \_\_\_\_\_ dated \_\_\_\_\_ 2023)

**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.** Based on neuroimmunological biomarkers and modern methods of neuroimaging to reduce the level of disabling complications, develop a comprehensive program for diagnosing and predicting outcomes in premature newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy.

**The tasks of the research are:**

risk factors for the development of hypoxic-ischemic encephalopathy in premature newborns.

study of clinical and instrumental features of the manifestation of the nervous system in premature infants with hypoxic-ischemic encephalopathy

diagnostic and prognostic significance of neuroimmunological biomarkers in the development of neurological complications in premature infants with hypoxic-ischemic encephalopathy.

to assess the state of physical and psychomotor development in the first year of life of premature babies who have undergone hypoxic-ischemic encephalopathy.

diagnostic algorithm and a complex of early neurological regeneration of premature infants with hypoxic-ischemic encephalopathy.

**The object of the research** were 94 premature newborns with perinatal lesions of the nervous system who were hospitalized of the Republican Specialized Scientific and Practical Center for Pediatrics. The control group consisted of 20 healthy full-term newborns.

**The scientific novelty of the research** is as follows:

a correlation between the severity of development of hypoxic lesions of the brain of premature newborns and extragenital diseases of the mother (moderate and severe anemia, cardiovascular diseases), preeclampsia, and premature detachment of the placenta has been proven.

the relationship of EEG indicators - type 3 violation of maturation, NSG - the presence of PVL, detected at the age of 3 months with a pathogenetic model of the formation of neurological lesions in premature newborns with hypoxic encephalopathy and the risks of disorders of the nervous system in the flesh to severe forms of impaired motor development in children of the first year of life .

the role of a decrease in the immunological factor VEGF and an increase in the neurobiochemical marker NSE was proved, allowing them to be used as a prognostic criterion, and their correlation with the Jurba Mastjukova scale was determined ( $r=0.64$  and  $r=-0.67$   $p<0.01$ );

an electronic program "Determination of the rehabilitation potential of premature babies" was developed and on its basis a set of medical and organizational measures aimed at reducing disability and improving the quality of life of premature babies was proposed.

**Implementation of research results.** According to the conclusion of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics dated June 22, 2023 No. 5 (a letter from the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics dated September 9, 2022 No. 01 / 10-684 was sent to the Ministry of Health on the introduction of scientific developments)

innovations for other healthcare institutions):

*the first scientific novelty:* the first scientific novelty: the detection of a high incidence of extragenital pathology (anemia, cardiovascular diseases), preeclampsia and early placental abruption in mothers, leading to a decrease in the birth of premature newborns with HIE, was put into practice in accordance with order No. 75 dated 01.28.2022 of the Tashkent Regional Children's Multidisciplinary Medical Center and by order No. 107/1 dated 06.08.2022 of the Namangan Regional Children's Multidisciplinary Medical Center. ***The social effectiveness of scientific novelty consists of the following:*** early prevention of extragenital pathology in mothers leads to a decrease in the birth of premature babies, especially very premature babies. ***The economic efficiency of scientific novelty consists of the following:*** early antenatal prevention of extragenital pathology in a pregnant woman and timely treatment is cost-effective, which makes the cost of inpatient treatment of one premature baby 76,315,000 soums, while for 53 patients the cost savings amounted to 1,297,355,036 soums. ***Conclusion:*** early prevention of extragenital pathology in pregnant women, and appropriate therapeutic measures, which made it possible to save budget funds by 355 366 soums at the expense of 1 patient.

*the second scientific novelty:* the relationship of EEG indicators was revealed - type 3 violation of maturation, as well as the presence of PVL in the NSG study, the changes detected at the age of 3 months may indicate an unfavorable prognosis of neurological disorders in premature infants with different gestational age that occur in the long-term period, put into practice in accordance with order No. 75 of 01.28.2022 of the Tashkent Regional Children's Multidisciplinary Medical Center and order No. 107/1 of 06.08.2022 of the Namangan Regional Children's Multidisciplinary Medical Center. ***The social effectiveness of scientific novelty consists of the following:*** early prediction of HIE outcomes by neuroimaging and neurophysiology allows for early intervention and timely start of rehabilitation measures, which gives positive results. ***The economic efficiency of scientific novelty consists of the following:*** early use of neuroimaging and neurophysiology methods that determine pathological changes in the brain in premature infants with HIE (non-invasive, safe, carried out during sleep), contributes to the timely and targeted antihypoxic therapy (daily costs per patient in the clinic amount to an average of 366,355 soums), due to early diagnosis using the above diagnostic methods and timely treatment tactics, the number of bed days will be reduced by 7 days and 2,487,562 soums will be saved, by reducing the length of stay in the hospital, funds will be saved on treatment 53 children for 131,840,786 soums. ***Conclusion:*** The use of methods of neuroimaging and neurophysiology, which determines the functional state of the brain in premature babies, made it possible to save budget funds by 366,355 soums at the expense of 1 patient.

*the third scientific novelty* is the role of the immunological factor VEGF, which is expressed by a decrease in its content and an increase in the neurobiochemical marker NSE, and their correlation with the Jurba Mastyukova scale ( $r= 0.64$  and  $r=-0.67$   $p<0.01$ ) is determined, which allows using in as a prognostic criterion for an unfavorable outcome of the disease in premature newborns depending on gestational

age, and informative diagnostic markers of HIE, manifested by hyperproduction of cytokines IL-1 $\beta$  (3.9 times), IL-6 (2.2 times), TNF- $\alpha$  (by 3.7 times) and a decrease in IL-4 (by 1.2 times), the severity of the imbalance depends on the gestational age, when using the Jurba Mastjukova scale, it was assessed according to a point system, the lower the scores, the higher the risk of developing adverse neurological complications that were put into practice in accordance with order No. 75 of 01.28.2022 of the Tashkent Regional Children's Multidisciplinary Medical Center and order No. 107/1 of 06.08.2022 of the Namangan Regional Children's Multidisciplinary Medical Center. ***The social effectiveness of scientific novelty consists of the following:*** the use of informative immunological and neurobiochemical markers of HIE, as well as the Jurba Mastjukova scale, makes it possible for premature newborns with HIE to give an early prognosis and determine the degree of brain damage in the early stages, which will enable timely intervention and treatment events. ***The economic efficiency of scientific novelty consists of the following:*** due to timely diagnosis and treatment, the reduction of bed days in the hospital by 7 days saved the amount of payment up to 2,487,562 soums. ***Conclusion:*** the use of immunological, neurobiochemical biomarkers and the Jurba Mastjukova scale for early prediction of adverse outcomes in premature newborns with HIE allowed to reduce the stay of patients in the hospital and saved 366,355 soums due to 1 patient.

*the fourth scientific novelty* revealed that at 12 months the diagnosis of cerebral palsy was made 2-2.5 times less than at 6 months, on the basis of body weight at birth, immunological, neurobiochemical markers, EEG and NSG indicators, an electronic program "Determination of the rehabilitation potential of preterm infants" was developed children", depending on the points, the following is assessed: high rehabilitation potential 0-7 points; average rehabilitation potential 8-14 points; low rehabilitation potential 15-28 points, the proposed scheme was used to develop the management of premature newborns with HIE in order to reduce disability, and on its basis a set of medical and organizational measures aimed at reducing disability and improving the quality of life of premature babies was proposed, which were put into practice in accordance with order No. 75 of 28.01.2022 of the Tashkent Regional Children's Multidisciplinary Medical Center and order No. 107/1 of 8.06.2022 of the Namangan Regional Children's Multidisciplinary Medical Center. ***The social effectiveness of scientific novelty consists of the following:*** by using a mathematical model, the revealed rehabilitation potential makes it possible to start rehabilitation measures in a timely manner, as a result of which disability is reduced and the quality of life of premature infants with HIE is improved. ***The economic efficiency of scientific novelty consists of the following:*** early interventions, medical and rehabilitation measures made it possible to reduce disability by up to 2.5 times, the amount of disability benefits for 1 child is 622,000 soums per month, 500,000 soums per month are paid to the caregiver, for 13,464,000 saved annually through disability reduction. ***Conclusion:*** the application of the method "Determining the rehabilitation potential of premature babies" with subsequent early rehabilitation in premature babies with HIE allowed to save budget funds by

1,112,000 soums due to 1 patient per 1 month.

**Publication of the research results.** On the theme of the dissertation a total of 14 scientific works were published. Of these, 5 scientific articles were published in the journals recommended by the Supreme Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for publishing the main scientific results of doctoral dissertations, including 3 articles in republican and 2 articles in foreign journals.

**Structure and scope of the dissertation.** The dissertation was presented on 121 pages consisting of an introduction, 5 chapters, conclusions, practical recommendations and a list of used literature.

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

**I Бўлим (I часть; Part I)**

1. Агзамходжаева Б.У., Салихова К.Ш., Шамансуров Ш.Ш., Ишниязова Н.Д. Биохимические показатели крови в зависимости от степени внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией// Педиатрия-Ташкент, 2021. -№3.-С.9-15. (14.00.00, №16)

2. Agzamhodjaeva B.U., Salikhova K.Sh., Shamansurov Sh.Sh., Ishniyazova N.D. Diagnostic Feature of Neuronspecific Enolasis in Undependent Children with Perinatal CNS Treatment.// British Medical Journal, vol 1, №2, 2021. P.368-374 (14.00.00, №6)

3. Agzamhodjaeva B.U., Salikhova K.Sh., Shamansurov Sh.Sh., Ishniyazova N.D. Catamnesis of premature newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy// Art of Medicine. International Medical Scientific Journal Issue-10.5281/zenodo.6766898/ Vol. 2 No. 1, 2022. P. 359367-233. (14.00.00, №3)

4. Агзамходжаева Б.У., Салихова К.Ш., Шамансуров Ш.Ш., Ишниязова Н.Д. Роль цитокинов в развитии гипоксически-ишемической энцефалопатии у недоношенных новорожденных// Журнал неврология, №4, 2021. С. 80-84(14.00.00, №3)

5. Агзамходжаева Б.У., Салихова К.Ш., Шамансуров Ш.Ш., Ишниязова Н.Д. Значение нейроспецифической енолазы у недоношенных детей в клиническом течении с перинатальным поражением центральной нервной системы. // Педиатрия –Ташкент, 2022- № 4 - С. 2-8 (14.00.00, №16)

**II Бўлим (II часть; Part II)**

6. Агзамходжаева Б.У., Салихова К.Ш., Шамансуров Ш.Ш. Внутрижелудочковые кровоизлияния у недоношенных детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией в зависимости от срока гестации.// Республиканская научно-практическая конференция с международным участием. «Оказание медицинской помощи детям в первичном звене здравоохранения и вопросы здорового питания детей в Республике Узбекистан» -Ташкент, 2021. -С.10-11

7. Агзамходжаева Б.У., Салихова К.Ш. Роль нейроспецифической енолазы у недоношенных детей с перинатальным поражением ЦНС.// Российский вестник перинатологии и педиатрии. - Россия, 2021 -№4-С.199

8. Agzamhodjaeva B.U., Salikhova K.Sh., Shamansurov Sh.Sh. Effect of vascular endothelial growth factor on the formation of central nervous system pathology in premature infants // XV international scientific and practical conference “trends-in-the-development-of-practice-and-science” – Oslo, Norway 28-31

desember. - 2021. С.185-188

9. Agzamhodjaeva B.U., Salikhova K.Sh., Shamansurov Sh.Sh. The role of vascular endothelial growth factor depending on the degree of intraventricular hemorrhage in preterm infants with hypoxic-ischemic encephalopathy.// XXIII international scientific and practical conference “theoretical-and-science-bases-of-actual-tasks” – Lisbon, Portugal 14-17 June - 2022. С.320-322

10. Агзамходжаева Б.У., Салихова К.Ш., Шамансуров Ш.Ш., Ишниязова Н.Д. Ранняя диагностика ДЦП у недоношенных детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - Россия, 2022 -№4-С.169-170

11. Салихова К.Ш., Шамансуров Ш.Ш., Агзамходжаева Б.У., Абдурахманова Ф.Р., Ишниязова Н.Д., Умарова Л.Н., Мирзахмедова Д.М. Клинико-биохимические аспекты перинатального поражения центральной нервной системы и особенности неврологического статуса недоношенных новорожденных. // Методические рекомендации, 2022, С.19

12. Агзамходжаева Б.У., Салихова К.Ш., Шамансуров Ш.Ш., Ахмедова Н.Р., Кадиров Р.Х. "Определение реабилитационного потенциала недоношенных детей" №DGU20226834 от 25.12.2022

13. Агзамходжаева Б.У., Салихова К.Ш., Шамансуров Ш.Ш., Ишниязова Н.Д. Отдаленные последствия поражения центральной нервной системы у недоношенных детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией // Журнал гепато-гастроэнтерологических исследований - Самарканд, 2023 -С.35-37

14. Агзамходжаева Б.У., Салихова К.Ш., Шамансуров Ш.Ш., Ишниязова Н.Д. ЭЭГ исследование у недоношенных новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией // Материалы Республиканской научно-практической конференции с международным участием. «Актуальные проблемы диагностики и лечения с редкими (орфанными) и другими наследственно-генетическими заболеваниями» -Ташкент, 2023. -С.11-12

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

Босмахона лицензияси:



**9338**

Бичими: 84x60 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. «Times New Roman» гарнитураси.  
Рақамли босма усулда босилди.  
Шартли босма табоғи: 3. Адади 100 дона. Буюртма № 35/23.

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