

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ТАШМАТОВА ГУЛНОЗА АЪЛОЕВНА

**КОРОНАВИРУС ИНФЕКЦИЯСИ (COVID 19)НИ ЎТКАЗГАН
БОЛАЛАРДА БРОНХИАЛ АСТМАНИНГ КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК
ВА ФУНКЦИОНАЛ КЕЧИШ ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.36 – Аллергология ва иммунология

14.00.09 – Педиатрия

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ –2025

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)
Contents of dissertation abstract of doctor of science (DSc)

Ташматова Гулноза Аълоевна Коронавирус инфекцияси (COVID-19)ни ўтказган болаларда бронхиал астманинг клиник-иммунологик ва функционал кечиш хусусиятлари.....	3
Ташматова Гулноза Аълоевна Клинико-иммунологические и функциональные особенности детей с бронхиальной астмой, перенесших коронавирусную инфекцию (COVID-19).....	32
Tashmatova Gulnoza A'loevna Clinical, immunological and functional features of children with bronchial asthma who have suffered coronavirus infection (COVID-19).....	62
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of published works.....	70

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ТАШМАТОВА ГУЛНОЗА АЪЛОЕВНА

**КОРОНАВИРУС ИНФЕКЦИЯСИ (COVID - 19)НИ ЎТКАЗГАН
БОЛАЛАРДА БРОНХИАЛ АСТМАНИНГ КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК
ВА ФУНКЦИОНАЛ КЕЧИШ ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.36 – Аллергология ва иммунология

14.00.09 – Педиатрия

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ –2025

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2023.4.DSc/Tib726 рақам билан рўйхатга олинган.

Фан доктори (DSc) диссертацияси Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

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

Илмий маслаҳатчилар:

Наврузова Шакар Истамовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Халматова Барно Турдиходжаевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Зиядуллаев Шухрат Худайбердиевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Шамсиев Фуркат Мухитдинович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Муллаева Лола Джавлановна
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Самарканд давлат тиббиёт университети

Диссертация ҳимояси Иммунология ва инсон геномикаси институти ҳузуридаги DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2025 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100060, Тошкент ш., Я. Ғулямов кўч, 74. Тел./факс +99871-207-08-30, e-mail: immunology@immuno.uz).

Диссертация билан Иммунология ва инсон геномикаси институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ _____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100060, Тошкент ш., Я. Ғулямов кўч, 74. Тел./факс: +99871-207-08-30, e-mail: immunology@immuno.uz).

Диссертация автореферати 2025 йил «___» _____ куни тарқатилди.
(2025 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Т.У.Арипова

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

Х.М.Хатамов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори (DSc)

А.А.Исмаилова

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

КИРИШ (докторлик (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Сўнги йилларда болалар ва ўсмирлар орасида бронхиал астма (БА) билан билан касалланиш муттасил ортиб бориши ва тез-тез қайталаниши, бемор ҳаёт сифатини пасайишига олиб келиши, ногиронликка сабаб бўлиши билан соғлиқни сақлаш тизимининг жиддий муаммоларидан бири ҳисобланади. Кўплаб тадқиқотлар шуни кўрсатмоқдаки, риновируслар, респиратор синцитиал вирус, аденовируслар, коронавирус ва грипп вируслари нафас йўллариининг яллиғланиши ва гиперреактивлигини кучайтириб, БА хуружлари пайдо бўлишига ёки кучайишига сабаб бўлмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотида кўра, «... пандемия ҳолатининг бекор қилинганлиги коронавирус хавфи тўлиқ йўқолганини аниқламайди»¹. Бронхиал астма патогенезининг мураккаблиги, бу касалликда беморларни олиб бориш жараёнида юзага келадиган бир катор муаммолар, ҳамда ижтимоий-иқтисодий оқибатлари ушбу касалликни эрта клиник-иммунологик ташхислаш, даволаш чора-тадбирларини ишлаб чиқиш ва уни амалий тиббиётга тадбиқ қилишни тақозо этмоқда.

Жаҳон миқёсида COVID билан касалланган беморларнинг ортиши, айниқса унинг асоратларини эрта босқичда ташхислаш, олдини олиш ва даволаш чора-тадбирларини такомиллаштиришга қаратилган илмий-тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада коронавирус инфекциясини ўтказган болаларда бронхиал астмада клиник-иммунологик ўзгаришларни аниқлаш, биокимёвий кўрсаткичлар ҳолатини аниқлаш, молекуляр-генетик тадқиқотлар ўтказиш, яллиғланиш хос ва қарши цитокинлар миқдорини аниқлашга бағишланган изланишлар илмий-тадқиқотларнинг устивор йўналиши бўлиб қолмоқда. Шулар билан бир каторда макро- ва микроэлементлар мувозанати, бронхлар сезувчанлиги ва уларнинг функционал ҳолатини баҳолаш, ташхислаш усулларини такомиллаштириш, дифференциал даволаш усулларини ишлаб чиқиш соҳа мутахассислари олдида турган долзарб муаммолардан бири ҳисобланади.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш бўйича амалга оширилаётган кенг кўламли чоралар орасида юқумли ва юқумли бўлмаган касалликларга эрта ташхис қўйиш, комплекс даволаш, улар асоратларини камайтириш ва олдини олишга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг етти устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»² каби вазифалар белгиланган. Бундан келиб чиққан ҳолда аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини янги босқичга кўтариш, соғлом муҳит яратиш, айниқса, коронавирус инфекцияси (COVID-19)ни ўтказган

¹ <https://www.kff.org/coronavirus-covid-19/press-release/>

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги ПФ-60-сон Фармони

болаларда бронхиал астманинг клиник-иммунологик ва функционал кечиш хусусиятларини аниқлаш учун узоқ муддатли тадқиқотлар зарурлигини таъкидлайди.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида» ва 2020-йил 25-июлдаги ПФ-6035-сон «Коронавирус пандемиясини юмшатиш, аҳолининг санитария-эпидемиологик осойишталиги ва саломатлигини сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги фармонлари, 2020 йил 27 июлдаги ПҚ-4790-сон «Ўзбекистон Республикасисанитария-эпидемиологик осойишталик ва жамоат саломатлиги хизмати фаолиятини ташкил қилиш чора-тадбирлари тўғрисида» ва 2022 йил 25 апрелдаги ПҚ-215-сонли «Бирламчи тиббий-санитария ёрдамини аҳолига яқинлаштириш ва тиббий хизматлар самарадорлигини ошириш бўйича кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» ги қарорлари, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи.³ Коронавирус инфекциясини ўтказган болаларда бронхиал астманинг клиник-иммунологик ва функционал кечиш хусусиятларини аниқлашга қаратилган илмий тадқиқотлар жаҳоннинг қатор илмий марказлари ва олий таълим муассасаларида, жумладан: Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (GINA, 2018, 2022), Children's Nutrition Research Center, Department of Pediatrics, Baylor College of Medicine (АҚШ), UNICEF, Center for Allergic and Immune Disorders (АҚШ), National Institute of Allergy and Infectious Diseases (АҚШ), Department of Prevention (Италия), Vilnius, Sveikatos mokslai (Литва), European Respiratory Society (Австрия), Murdoch Children's Research Institute (Австралия), National Institute of Biomedical Genomics, National Institute of Epidemiology (Ҳиндистон), Sveikatos mokslai Health sciences in Eastern Europe, University of Chang Gung (Тайван); Болалар саломатлиги илмий маркази (Россия), Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт маркази ва Тошкент тиббиёт академияси (Ўзбекистон).

Жаҳонда болалардаги бронхиал астмани клиник-иммунологик ва тиббий-ижтимоий жиҳатлари, касалликнинг эрта ташҳиси ва даволашнинг турли усулларини ишлаб чиқиш ва оптималлаштириш бўйича қатор, жумладан куйидаги илмий натижалар олинган: аллергик касалликлар ривожланишидаги хавф омиллари, кечиши, клиник ва иммунологик ўзгаришлари аниқланган (Children's Nutrition Research Center, Department of Pediatrics, Baylor College of Medicine, АҚШ); болаларда атопик патология патогенезида ARG16GLY ва

³www.vanderbilt.edu, www.gwu.edu, www.columbia.edu, www.ovgu.de, www.dji.de, www.usp.br, www.schneider.org.il, www.cdc.gov, eng.tmu.edu.tw, karazin.ua, www.tma.uz

www.kuleuven.be

lhmc-hosp.gov.in

GLN27GLU генларининг роли аниқланган (National Institute of Biomedical Genomics, National Institute of Epidemiology, Ҳиндистон); болалар ва ўсмирларда астма ривожланишида HLA генотипининг роли аниқланган (Болалар саломатлиги илмий маркази, Москва); COVID-19 пандемияси даврида астма билан оғриган беморларни назорат қилиш учун дастурлар ишлаб чиқилган (All India Institute of Medical Sciences, Ҳиндистон); COVID-19 пандемияси шароитида турли фенотипдаги бронхиал астма билан оғриган беморларни назорат қилиш бўйича тавсиялар ишлаб чиқилган (National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Мэриленд, АҚШ); коронавирус инфекциясига чалинган болаларда атопик астма ташхисида эозинофил фаоллиги аниқланган (Sveikatos mokslai Health sciences in Eastern Europe, Vilnius, Sveikatos mokslai, Литва); бронхиал астма билан оғриган болаларда метаболик синдромнинг учраш частотаси, ривожланиш омиллари, ташхислаш ва комплекс даволаш усуллари аниқланган (Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт маркази, Ўзбекистон).

Бугунги кунда жаҳон миқёсида коронавирус инфекциясини ўтказган болаларда бронхиал астманинг клиник-иммунологик ва функционал кечиш хусусиятларини аниқлаш бўйича қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда, жумладан, аллергия патологиянинг хавф омилларини аниқлаш; бронхиал астма ривожланишига ирсий мойиллиги мавжудлигини аниқлаш; эрта ташхис қўйишга ёрдам берадиган биокимёвий ва иммунологик маркерларини аниқлаш; бронхиал астма кечишининг оғирлиги ва бронх-ўпка тизимининг функционал ҳолати ўртасидаги боғлиқликни аниқлаш; бронхиал астма билан касалланган бемор болаларни даволаш ва бошқариш алгоритминини ишлаб чиқиш, коронавирус инфекциясини ўтказгандан кейин касалликни даволашнинг дифференциал усуллари самарадорлигини баҳолаш; болаларда бронхиал астма хуружини камайтириш бўйича профилактик тадбирларни такомиллаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Дунёнинг турли мамлакатларида сўнгги йилларда ўтказилган кўплаб клиник тадқиқотларга кўра, нафас олиш тизимининг энг кенг тарқалган сурункали аллергия касаллиги бронхиал астма бўлиб, унинг учраш даражаси юқори. Вирусли респиратор инфекциялар болалар ва катталарда бронхиал астманинг кучайишига сабаб бўлувчи кенг тарқалган қўзғатувчилардан бири ҳисобланади (Su P., Jiang C., Zhang Y., 2023, Romero-Tapia S. J., 2023). COVID-19 пандемияси даврида аллергия ва бронхиал астма билан оғриган беморларда касалликнинг оғир кечиши ва асоратлар ривожланиш хавфи юқори бўлиши мумкинлиги тахмин қилинган, бироқ Selberg S. et al. (Selberg S. et al., 2020) статистик маълумотларни ва турли мамлакатларда олиб борилган тадқиқотларни таҳлил қилгандан сўнг, шуни кўрсатдики, агар астма назоратланувчи бўлса, COVID-19 инфекцияси касаллик хуружи хавфини оширувчи омил бўлиб ҳисобланмайди ва касалликнинг оғирлашишига таъсир кўрсатмайди (Chen C. ва бошқ., 2024).

Баъзи муаллифларнинг фикрига кўра, астмада патологик жараённинг хронизацияси беморларнинг ҳаёт сифати ёмонлашишига, улар фаоллигининг

пасайишига, ногиронликка ва ўлимнинг ошишига олиб келади (Hamadneh M., Alquran A., Manna R. 2023). Шунингдек болаларда бронхиал астманинг клиник-функционал хусусиятлари аниқланган ва ушбу тоифадаги беморлар учун профилактика дастури ишлаб чиқилган (Кравченко Н. Ю., 2023.).

Макро- ва микроэлементларнинг аллергия патогенезидаги иштирокига оид кўплаб маълумотлар мавжуд, бироқ улар тизимли таҳлил талаб этадиган тарзда тарқоқ ва қарама-қаршидир (Zajac D., 2021, Лебеденко А. А., 2023, Sindhuja S., 2023). Шу билан бирга, бронхиал астма фонида коронавирус инфекциясига чалинган болаларда макро- ва микроэлементлар ҳолатини ўрганишга бағишланган тадқиқотлар етарлича эмас (Moretti A., 2023).

Ҳозирги кунда Ўзбекистонда бронхиал астманинг патогенези ва даволаш усулларини оптималлаштириш бўйича бир қатор тадқиқотлар олиб борилган. Ўсмирларда бронхиал астманинг патогенезида иммунологик ва генетик механизмлар ўрганилиб, шу асосда рационал диагностика ва даволаш-профилактика чора-тадбирлари режаси ишлаб чиқилган (Зиядуллаев Ш.Х., 2015, Агзамова Ш.А., 2021, Закирова У.И., 2021); бронхиал астмада эндотелиал тизим ҳолатини комплекс баҳолаб, иммунологик кўрсаткичлар ва носпецифик иммун омилларининг таъсири ҳамда ўзаро боғлиқлигини таҳлил қилиш орқали касалликнинг патогенетик даволаш усуллари такомиллаштирилган (Базарова С.А., 2016); респиратор касалликлар, аллергия ринит, бронхиал астма ва ўпканинг сурункали обструктив касалликларини даволашда қўлланиладиган дори воситаларини фармакосоциал баҳолашнинг назарий ва услубий асослари такомиллаштирилиб, шунингдек, улар билан таъминлаш бўйича илмий-амалий тавсиялар ишлаб чиқилган (Суюнов Н.Д., 2017; Мухторов Ш.М., 2023); бронхиал обструкция синдроми билан оғриган болаларда ўткир респиратор касалликларни даволаш, реабилитация қилиш ва олдини олишнинг патогенетик асослари аниқланган (Хайдарова М.М., 2018; Махпиева Г.К., 2022); бронхиал астмали болаларда метаболик синдромнинг тарқалиши, хавф омиллари ва патогенези аниқланиб, уни ташхислаш ва даволашнинг комплекс ёндашувини шакллантириш учун клиник ва лаборатор хусусиятлари баҳоланган (Азизова Н.Д., 2019; Ганиев Б.С., 2023); Ўзбекистоннинг саноат ҳудудларида мактаб ўқувчилари орасида астма ва аллергия белгилари тарқалганлиги ўрганилган (Ташматова Г.А., 2020; Миррахимова М.Х., 2021).

Коронавирус инфекциясини ўтказган бронхиал астмали болаларда касалликнинг клиник, биокимёвий, иммунологик кечиш хусусиятлари ва бронх-ўпка тизимининг функционал ҳолатини аниқлаш, касалликнинг диагностикаси ва дифференциал даволаш усуллари оптималлаштириш педиатрия ва аллергиялогиянинг долзарб муаммоси ҳисобланади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №011800231-сонли «Болаларда бронх-ўпка ва аллергия касалликларининг кечиш хусусиятларини аниқлаш, ташхислаш ва

даволаш усуллари такомиллаштириш» (2022-2024 йй.) амалий лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади коронавирус инфекцияси (COVID-19)ни ўтказган болаларда бронхиал астманинг клиник-иммунологик ва функционал кечиш хусусиятларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

коронавирус инфекциясини ўтказган болаларда бронхиал астманинг асосий клиник ва функционал кўрсаткичларини аниқлаш;

бронхиал астма фонида коронавирус инфекциясини ўтказган болаларда иммунитет ҳолатини, яллиғланишни қўзғатувчи ва яллиғланишга қарши цитокинлар кўрсаткичларини аниқлаш;

коронавирус инфекциясини ўтказган бронхиал астманинг турли оғирлик даражасига эга бўлган болаларда апоптоз жараёни ҳолатини баҳолаш;

бронхиал астманинг оғирлик даражасига қараб қон зардобидаги макро- ва микроэлементлар ҳолатини аниқлаш;

клиник, иммунологик, биокимёвий, функционал кўрсаткичлар ва бронхиал астманинг оғирлик даражаси ўртасидаги корреляцион боғлиқликни аниқлаш;

бронхиал астма фонида коронавирус инфекциясини ўтказган болалар учун комплекс ёндашув ва дифференциал даволаш схемаларини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида бронхиал астма ташҳиси тасдиқланган 7 ёшдан 15 ёшгача бўлган 178 нафар болалар, шулардан 72 нафари БА фонида COVID-19 ўтказган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида бемор ва амалий соғлом болалар вена қони ва зардоби умумклиник, биокимёвий ва иммунологик тадқиқотлар учун олинди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, инструментал, биокимёвий, иммунологик ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилigi қуйидагилардан иборат:

бронхиал астма фонида коронавирус инфекциясини ўтказган болаларда хужайравий иммунитетнинг CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитлари миқдори кескин камайиши ва гуморал иммунитетнинг IgE миқдори ортиши фонида патологик дисбаланс жараёни юзага келиши аниқланган;

бронхиал астма фонида коронавирус инфекциясини ўтказган болаларда бронхиал гиперреактивликнинг кучайиши фонида иммунитетнинг яллиғланишга хос (IL-8 ва TNF- α) ва яллиғланишга қарши (IL-4) цитокинларининг кескин ортиши ва IFN γ миқдорининг ишонарли камайиши исботланган;

илк бор бронхиал астма фонида коронавирус инфекциясини ўтказган болаларда вирус таъсирида апоптознинг кучайиши сабабли бронхиал астманинг оғирлик (енгил, ўрта ва оғир) даражаси билан зардобдаги sCD95 миқдорининг ортиши ўртасида тўғри пропорционал боғлиқлик аниқланган;

илк бор бронхиал астма фонида коронавирус инфекциясини ўтказган болалар қон зардобида К ва F элементлари миқдорининг ортиши туфайли

бронхоконстрикция, шилликнинг гиперпродукцияси ва бронхиал шиллик қаватнинг шишишига сабаб бўлувчи нейротрансмиттер ацетилхолин ҳосил бўлишига олиб келиши исботланган;

илк бор бронхиал астманинг оғирлик даражаси дисэлементознинг яққол ўзгаришларига боғлиқлиги аниқланган: енгил кечувчи бронхиал астмада Р, К ва IgE билан ижобий, Zn, Mg ва Са билан эса салбий корреляция, касаллик оғирлашган сари Р, К, Са ва IgE билан ижобий боғлиқлик сақланиб, Zn ва Mg билан салбий боғлиқлик кучайиши аниқланган

илк бор бодиплетизмография усулининг бронхиал астмали беморларнинг майда бронхларидаги обструктив ўзгаришларни аниқлашдаги аҳамияти кўрсатилган. Ушбу усулни спирометрия кўрсаткичлари норма чегарасида бўлган болаларда ҳам нафас механикасининг бузилишларини ташхислаш учун кенг қўллаш тавсия этилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

бронхиал астма ривожланиш хавфини эрта аниқлаш ва ташхислашни такомиллаштириш бўйича тавсиялар ишлаб чиқилган;

бодиплетизмография усулининг бронхиал астмали беморларнинг майда бронхларидаги обструктив ўзгаришларни аниқлашдаги аҳамияти кўрсатилган;

бронхиал астманинг оғирлик даражасига қараб қон зардобдаги макро- ва микроэлементлар ҳолатини аниқлаш асосланган;

бронхиал астма фонида коронавирус инфекциясини ўтказган болаларни даволашда дифференциал ёндашувлар ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган ёндошув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, текширилган болалар сонининг етарли эканлиги, клиник-лаборатор, инструментал, иммунологик, ва статистик тадқиқот усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқотнинг илмий аҳамияти коронавирус инфекциясини ўтказган болаларда бронхиал астманинг клиник-иммунологик ва функционал кечиш хусусиятларини аниқлаш болаларда ҳужайравий иммунитетнинг CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитлари миқдори кескин камайиши фонида гуморал иммунитетнинг IgE миқдори ортиши сабабли патологик дисбаланс жараёни юзага келиши аниқланганлиги, бронхиал гиперреактивликнинг кучайиши сабабли иммунитетнинг яллиғланишга хос (IL-8 ва TNF- α) ва қарши (IL-4) цитокинларининг кескин ортиши фонида IFN γ миқдорининг ишонарли камайиши исботланганлиги, болаларда вирус таъсирида апоптознинг кучайиши сабабли бронхиал астманинг оғирлик (енгил, ўрта ва оғир) даражаси билан зардобдаги sCD95 миқдорининг тўғри пропорционал ортиши билан боғлиқлиги аниқланганлиги, болалар қон зардобда К ва F элементлар миқдорининг ортиши сабабли бронхоконстрикция, шилликнинг гиперпродукцияси ва бронхиал шиллик қаватнинг шишишига олиб келувчи

нейротрансмиттер ацетилхолин ҳосил бўлишига олиб келиши исботланганлиги ҳамда енгил кечувчи бронхиал астмада Р, К ва IgE билан ижобий, Zn, Mg ва Са билан эса салбий корреляция, касаллик оғирлашган сари Р, К, Са ва IgE билан ижобий боғлиқлик сақланиб, Zn ва Mg билан салбий боғлиқлик кучайиши аниқланганлиги касаллик патогенезининг янги жиҳатларини очиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти бронхиал астма фонида коронавирус инфекциясини ўтказган болаларда бронхиал астма ривожланиш хавфини эрта аниқлаш ва ташхислашни такомиллаштириш бўйича тавсиялар ишлаб чиқилганлиги, бодиплетизмография усулининг бронхиал астмали беморларнинг майда бронхларидаги обструктив ўзгаришларни аниқлашдаги аҳамияти кўрсатилганлиги, бронхиал астманинг оғирлик даражасига қараб қон зардобдаги макро- ва микроэлементлар ҳолатини аниқлаш асосланганлиги ҳамда бронхиал астма фонида коронавирус инфекциясини ўтказган болаларни даволашда дифференциал ёндашувлар ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Коронавирус инфекцияси (COVID-19)ни ўтказган болаларда бронхиал астманинг клиник-иммунологик ва функционал кечиш хусусиятларини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалари асосида:

биринчи илмий янгиллиги: бронхиал астма фонида коронавирус инфекциясини ўтказган болаларда хужайравий иммунитетнинг CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитлари миқдори кескин камайиши фонида гуморал иммунитетнинг IgE миқдори ортиши сабабли патологик дисбаланс жараёни юзага келиши аниқланганлиги бўйича «COVID-19 пандемияси даврида бронхиал астмани олиб боришнинг ўзига хос хусусиятлари», «Бронхиал астма билан касалланган болаларда ташқи нафас олиш фаолиятини ташхислашнинг замонавий усуллари» ва «COVID-19 билан касалланган болаларда бронхиал астма ташхисининг ўзига хос хусусиятлари» услубий тавсияномалари ишлаб чиқилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги илмий фаолиятини мувофиқлаштирувчи бўлимнинг 2022 йил 1 июндаги 8n-p/574-сонли ҳамда 2022 йил 9 июндаги 8n-p/609-сонли ва 8n-p/610-сонли хулосалари билан тасдиқланган). Мазкур таклифлар Шайхонтоҳур тумани тиббиёт бирлашмаси 40-сон оилавий поликлиникаси бўйича 16.12.2022 йилдаги 308-сонли, Чилонзор тумани тиббиёт бирлашмаси 35-сон оилавий поликлиникаси бўйича 29.12.2022 йилдаги 48-сонли ва Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси бўйича 14.04.2023 йилдаги 57-сонли буйруқлари билан амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашининг 2024 йил 15 июлдаги №03/43-сонли хулосаси); *ижтимоий самарадорлиги:* илмий натижаларни клиник амалиётга жорий этилиши коронавирус инфекциясини ўтказган болаларда бронхиал астмани эрта ташхислаш, даволаш тактикасини оптималлаштириш, ногиронлик даражасини пасайтириш, асоратлар ҳолатини камайтириш ва хаёт сифатини яхшилашга имкон яратади; *иқтисодий самарадорлиги:* илмий натижаларнинг Шайхонтоҳур ва Чилонзор тумани тиббиёт бирлашмалари ҳамда Тошкент

тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси амалий фаолиятларига жорий этилиши бронхиал астма фонида COVID-19 инфекцияси билан касалланган болаларда таклиф этилган усулларни қўллаш майда бронхлар функционал ҳолати ўзгаришларини ўз вақтида аниқлаш ва даволаш усулларини оптималлаштириш орқали ҳар бир болага нисбатан сарфланган маблағнинг 41,7%ни тежашга имкон яратади; *хулоса*: бронхиал астма фонида коронавирус инфекциясини ўтказган болаларда хужайравий иммунитетнинг CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитлари миқдори кескин камайиши фонида гуморал иммунитетнинг IgE миқдори ортиши сабабли патологик дисбаланс жараёни юзага келиши асосланган;

иккинчи илмий янгилиги: бронхиал астма фонида коронавирус инфекциясини ўтказган болаларда бронхиал гиперреактивликнинг кучайиши сабабли иммунитетнинг яллиғланишга хос (IL-8 ва TNF- α) ва яллиғланишга қарши (IL-4) цитокинларининг кескин ортиши фонида IFN γ миқдорининг ишонарли камайиши исботланганлиги бўйича «COVID-19 пандемияси даврида бронхиал астмани олиб боришнинг ўзига хос хусусиятлари», «Бронхиал астма билан касалланган болаларда ташқи нафас олиш фаолиятини ташхислашнинг замонавий усуллари» ва «COVID-19 билан касалланган болаларда бронхиал астма ташхисининг ўзига хос хусусиятлари» услубий тавсияномалари ишлаб чиқилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги илмий фаолиятини мувофиқлаштирувчи бўлимнинг 2022 йил 1 июндаги 8н-р/574-сонли ҳамда 2022 йил 9 июндаги 8н-р/609-сонли ва 8н-р/610-сонли хулосалари билан тасдиқланган). Мазкур таклифлар Шайхонтоҳур тумани тиббиёт бирлашмаси 40-сон оилавий поликлиникаси бўйича 16.12.2022 йилдаги 308-сонли, Чилонзор тумани тиббиёт бирлашмаси 35-сон оилавий поликлиникаси бўйича 29.12.2022 йилдаги 48-сонли ва Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси бўйича 14.04.2023 йилдаги 57-сонли буйруқлари билан амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашининг 2024 йил 15 июлдаги №03/43-сонли хулосаси); *ижтимоий самарадорлиги*: илмий натижаларни клиник амалиётга жорий этилиши коронавирус инфекциясини ўтказган болаларда бронхиал астма ҳолатини эрта баҳолаш, даволаш тактикасини оптималлаштириш, ногиронлик даражасини пасайтириш, асоратлар ҳолатини камайтириш ва хаёт сифатини яхшилашга имкон яратади; *иқтисодий самарадорлиги*: илмий натижаларнинг Шайхонтоҳур ва Чилонзор тумани тиббиёт бирлашмалари ҳамда Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси амалий фаолиятларига жорий этилиши бронхиал астма фонида COVID-19 инфекцияси билан касалланган болаларда таклиф этилган усулларни қўллаш майда бронхлар функционал ҳолати ўзгаришларини ўз вақтида аниқлаш ва даволаш усулларини оптималлаштириш орқали ҳар бир болага нисбатан сарфланган маблағнинг 41,7%ни тежашга имкон яратади; *хулоса*: бронхиал астма фонида коронавирус инфекциясини ўтказган болаларда бронхиал гиперреактивликнинг кучайиши сабабли иммунитетнинг яллиғланишга хос (IL-8 ва TNF- α) ва қарши (IL-4) цитокинларининг кескин ортиши фонида IFN γ миқдорининг ишонарли камайиши асосланган;

учинчи илмий янгилиги: илк бор бронхиал астма фонида коронавирус инфекциясини ўтказган болаларда вирус таъсирида апоптознинг кучайиши сабабли бронхиал астманинг оғирлик (енгил, ўрта ва оғир) даражаси билан зардобдаги sCD95 миқдорининг тўғри пропорционал ортиши билан боғлиқлиги аниқланганлиги бўйича «COVID-19 пандемияси даврида бронхиал астмани олиб боришнинг ўзига хос хусусиятлари», «Бронхиал астма билан касалланган болаларда ташқи нафас олиш фаолиятини ташхислашнинг замонавий усуллари» ва «COVID-19 билан касалланган болаларда бронхиал астма ташхисининг ўзига хос хусусиятлари» услубий тавсияномалари ишлаб чиқилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги илмий фаолиятини мувофиқлаштирувчи бўлимнинг 2022 йил 1 июндаги 8н-р/574-сонли ҳамда 2022 йил 9 июндаги 8н-р/609-сонли ва 8н-р/610-сонли хулосалари билан тасдиқланган). Мазкур таклифлар Шайхонтоҳур тумани тиббиёт бирлашмаси 40-сон оилавий поликлиникаси бўйича 16.12.2022 йилдаги 308-сонли, Чилонзор тумани тиббиёт бирлашмаси 35-сон оилавий поликлиникаси бўйича 29.12.2022 йилдаги 48-сонли ва Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси бўйича 14.04.2023 йилдаги 57-сонли буйруқлари билан амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашининг 2024 йил 15 июлдаги №03/43-сонли хулосаси); *ижтимоий самарадорлиги:* илмий натижаларни клиник амалиётга жорий этилиши коронавирус инфекциясини ўтказган болаларда бронхиал астмани эрта ташхислаш, даволаш тактикасини оптималлаштириш, ногиронлик даражасини пасайтириш, асоратлар ҳолатини камайтириш ва хаёт сифатини яхшилашга имкон яратади; *иқтисодий самарадорлиги:* илмий натижаларнинг Шайхонтоҳур ва Чилонзор тумани тиббиёт бирлашмалари ҳамда Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси амалий фаолиятларига жорий этилиши бронхиал астма фонида COVID-19 инфекцияси билан касалланган болаларда таклиф этилган усулларни қўллаш майда бронхлар функционал ҳолати ўзгаришларини ўз вақтида аниқлаш ва даволаш усулларини оптималлаштириш орқали хар бир болага нисбатан сарфланган маблағнинг 41,7%ни тежашга имкон яратади; *хулоса:* бронхиал астма фонида коронавирус инфекциясини ўтказган болаларда вирус таъсирида апоптознинг кучайиши сабабли бронхиал астманинг оғирлик (енгил, ўрта ва оғир) даражаси билан зардобдаги sCD95 миқдорининг тўғри пропорционал ортиши билан боғлиқлиги асосланган;

тўртинчи илмий янгилиги: илк бор бронхиал астма фонида коронавирус инфекциясини ўтказган болалар қон зардобда К ва F элементлар миқдорининг ортиши сабабли бронхоконстрикция, шиллиқнинг гиперпродукцияси ва бронхиал шиллиқ қаватнинг шишишига олиб келувчи нейротрансмиттер ацетилхолин ҳосил бўлишига олиб келиши исботланганлиги бўйича «COVID-19 пандемияси даврида бронхиал астмани олиб боришнинг ўзига хос хусусиятлари», «Бронхиал астма билан касалланган болаларда ташқи нафас олиш фаолиятини ташхислашнинг замонавий усуллари» ва «COVID-19 билан касалланган болаларда бронхиал астма ташхисининг ўзига хос хусусиятлари» услубий тавсияномалари ишлаб

чиқилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги илмий фаолиятини мувофиқлаштирувчи бўлимнинг 2022 йил 1 июндаги 8н-р/574-сонли ҳамда 2022 йил 9 июндаги 8н-р/609-сонли ва 8н-р/610-сонли хулосалари билан тасдиқланган). Мазкур таклифлар Шайхонтоҳур тумани тиббиёт бирлашмаси 40-сон оилавий поликлиникаси бўйича 16.12.2022 йилдаги 308-сонли, Чилонзор тумани тиббиёт бирлашмаси 35-сон оилавий поликлиникаси бўйича 29.12.2022 йилдаги 48-сонли ва Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси бўйича 14.04.2023 йилдаги 57-сонли буйруқлари билан амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашининг 2024 йил 15 июлдаги №03/43-сонли хулосаси); *ижтимоий самарадорлиги*: илмий натижаларни клиник амалиётга жорий этилиши коронавирус инфекциясини ўтказган болаларда бронхиал астмани эрта ташхислаш, даволаш тактикасини оптималлаштириш, ногиронлик даражасини пасайтириш, асоратлар ҳолатини камайтириш ва ҳаёт сифатини яхшилашга имкон яратади; *иктисодий самарадорлиги*: илмий натижаларнинг Шайхонтоҳур ва Чилонзор тумани тиббиёт бирлашмалари ҳамда Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси амалий фаолиятларига жорий этилиши бронхиал астма фонида COVID-19 инфекцияси билан касалланган болаларда таклиф этилган усулларни қўллаш майда бронхлар функционал ҳолати ўзгаришларини ўз вақтида аниқлаш ва даволаш усулларини оптималлаштириш орқали ҳар бир болага нисбатан сарфланган маблағнинг 41,7%ни тежашга имкон яратади; *хулоса*: бронхиал астма фонида коронавирус инфекциясини ўтказган болалар қон зардобиде К ва F элементлар миқдорининг ортиши бронхоконстрикция, шилликнинг гиперпродукцияси ва бронхиал шиллик қаватнинг шишишига олиб келувчи нейротрансмиттер ацетилхолин ҳосил бўлишига олиб келиши асосланган;

бешинчи илмий янгиллиги: илк бор бронхиал астманинг оғирлик даражаси дисэлементоз сабабли енгил кечувчи бронхиал астмада P, K ва IgE билан ижобий, Zn, Mg ва Ca билан эса салбий корреляция, касаллик оғирлашган сари P, K, Ca ва IgE билан ижобий боғлиқлик сақланиб, Zn ва Mg билан салбий боғлиқлик кучайиши аниқланганлиги бўйича «COVID-19 пандемияси даврида бронхиал астмани олиб боришнинг ўзига хос хусусиятлари», «Бронхиал астма билан касалланган болаларда ташқи нафас олиш фаолиятини ташхислашнинг замонавий усуллари» ва «COVID-19 билан касалланган болаларда бронхиал астма ташхисининг ўзига хос хусусиятлари» услубий тавсияномалари ишлаб чиқилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги илмий фаолиятини мувофиқлаштирувчи бўлимнинг 2022 йил 1 июндаги 8н-р/574-сонли ҳамда 2022 йил 9 июндаги 8н-р/609-сонли ва 8н-р/610-сонли хулосалари билан тасдиқланган). Мазкур таклифлар Шайхонтоҳур тумани тиббиёт бирлашмаси 40-сон оилавий поликлиникаси бўйича 16.12.2022 йилдаги 308-сонли, Чилонзор тумани тиббиёт бирлашмаси 35-сон оилавий поликлиникаси бўйича 29.12.2022 йилдаги 48-сонли ва Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси бўйича 14.04.2023 йилдаги 57-сонли буйруқлари билан амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашининг 2024 йил 15 июлдаги №03/43-сонли хулосаси);

ижтимоий самарадорлиги: илмий натижаларни клиник амалиётга жорий этилиши коронавирус инфекциясини ўтказган болаларда бронхиал астмани эрта ташхислаш, даволаш тактикасини оптималлаштириш, ногиронлик даражасини пасайтириш, асоратлар ҳолатини камайтириш ва ҳаёт сифатини яхшилашга имкон яратади; *иқтисодий самарадорлиги:* илмий натижаларнинг Шайхонтоҳур ва Чилонзор тумани тиббиёт бирлашмалари ҳамда Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси амалий фаолиятларига жорий этилиши бронхиал астма фонида COVID-19 инфекцияси билан касалланган болаларда таклиф этилган усулларни қўллаш майда бронхлар функционал ҳолати ўзгаришларини ўз вақтида аниқлаш ва даволаш усулларини оптималлаштириш орқали ҳар бир болага нисбатан сарфланган маблағнинг 41,7%ни тежашга имкон яратади; *хулоса:* астманинг оғирлик даражаси енгил кечувчи бронхиал астамада P, K ва IgE билан ижобий, Zn, Mg ва Ca билан эса салбий корреляция, касаллик оғирлашган сари P, K, Ca ва IgE билан ижобий боғлиқлик сақланиб, Zn ва Mg билан салбий боғлиқлик кучайиши асосланган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари жами 8 та, жумладан 5 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 31 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган илмий нашрларда 16 та мақола, жумладан, 9 таси республика ва 7 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, олти боб, хотима, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 200 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва аҳамияти, ушбу ишга талаб асослаб берилган, тадқиқот мақсади, вазифалари, тадқиқот объекти ва предмети тавсифланган, мазкур тадқиқотнинг республика фан ва технологияларнинг устувор йўналишларига мос келиши кўрсатиб берилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва унинг амалий натижалари ўз ифодасини топган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, чоп этилган ишлар ва диссертациянинг таркибий тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Болаларда бронхиал астманинг клиник-функционал хусусиятлари ҳақида замонавий тасаввурлар (адабиётлар шарҳи)**» деб номланган биринчи бобида адабиёт манбалари бўйича таҳлилий шарҳ келтирилган, болаларда БА муаммоси ҳақидаги замонавий тасаввурлар таҳлил қилинган. Ушбу бобда адабиёт маълумотлари умумлаштирилиб, муаммонинг долзарблиги асосланган. Коронавирус инфекциясини бошидан ўтказган болаларда бронхиал астма патогенезида ҳужайравий ва гуморал иммунитет кўрсаткичларининг иштироки ҳамда цитокинларнинг роли

кўрсатилган. Айниқса, COVID-19 даврида болаларда БА кечиши, макро- ва микроэлемент ҳолати, шунингдек, бронх-ўпка тизимининг функционал ҳолатини таҳлил қилишга алоҳида эътибор қаратилган. Муаллиф томонидан ушбу муаммонинг ҳал этилмаган ва аниқлашни талаб қилувчи жиҳатлари белгилаб берилган.

Диссертациянинг «Текширилган болаларнинг умумий тавсифи ва фойдаланилган тадқиқот усуллари» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот материаллари ва усуллари баён этилган. Ушбу тадқиқот ишида бронхиал астма ташхиси (GINA 2022) бўйича тасдиқланган 7–15 ёшли 178 беморда ўпка респиратор функциясининг клиник, лаборатор ва функционал параметрларини ўрганиш маълумотлари келтирилган. Назорат гуруҳини амалий соғлом бўлган, аналогик ёшдаги 56 нафар бола ташкил этди. Танлаб олинган болалар 2 гуруҳга ажратилган: 1-гуруҳни бронхиал астманинг турли оғирлик даражалари ташхиси қўйилган, COVID-19 ташхиси (анамнезида U07.1 вирусига тест натижаси ижобий) тасдиқланган, 72 нафар болалар; 2-гуруҳни турли оғирлик даражадаги бронхиал астма ташхиси қўйилган, коронавирус инфекциясига чалинмаган, COVID-19 ўтказган беморлар билан контактда бўлмаган, U07.1 вирусига тест натижаси салбий бўлган 106 нафар болалар ташкил этди.

Барча болалар жинси, ёши ва БА касаллигининг оғирлик даражасига кўра тақсимланган (1-жадвал).

1-жадвал

Тадқиқотга киритилган БАли беморларнинг кўрсаткичлари

Мезонлар		1-гуруҳ n=72	2-гуруҳ n=106	Жами n=178
Ўртача ёш, йилларда		9,4±0,11	11,2±0,13	10,3±0,12
7–12 ёш		46 (63,8%)	73 (68,8%)	119 (66,85%)
13–15 ёш		26 (36,1%)	33 (31,1%)	59 (33,14%)
Жинси	Ўғил болалар	42 (58,3%)	64 (60,4%)	106 (59,5%)
	Қиз болалар	30 (41,6%)	42 (39,6%)	72 (40,44%)
Оғирлик даражаси	Енгил	20 (27,7%)	24 (22,6%)	44 (24,7%)
	Ўрта оғир	37 (51,4%)	61 (57,5%)	98 (55,1%)
	Оғир	15 (20,8%)	21 (19,8%)	36 (20,2%)

1-жадвал маълумотларига кўра, ёш гуруҳлари бўйича 7–12 ёшдаги болалар (66,85%), жинс бўйича ўғил болалар (59,5%) устунлик қилган. Оғирлик даражаси бўйича эса беморларнинг асосий қисмини БАнинг ўрта оғир даражаси ташкил этган (55,1%).

Ташқи нафас функциясини текшириш. Тадқиқотда пикфлоуметрия, спирометрия ва бодиплетизмография (БПГ) усулларидан фойдаланилган. Бодиплетизмография текшируви *Master Screen Body (Jaeger, Германия)* қурилмаси ёрдамида амалга оширилган.

Иммунологик усуллар. Қон зардобидаги умумий IgE (IgE, МЕ/мл) миқдори COBAS E 411 қурилмасида иммунохемилюминисцент усули ёрдамида аниқланди. Қоннинг клиник таҳлили даволаш даврида ҳар 30 кунда амалга оширилди. Тадқиқот доирасида замонавий иммунологик усуллар ёрдамида COVID-19 ўтказган бронхиал астма билан касалланган беморларнинг иммун ҳолати баҳоланган. Хусусан, лимфоцитларнинг субпопуляция таркибини миқдорий аниқлаш амалга оширилди, бу иммунитетнинг ҳужайра бўғини ҳолатини баҳолашнинг муҳим диагностик мезони ҳисобланади.

Таҳлил лимфоцитларнинг юза антигенларига моноклонал антитаначалардан фойдаланган ҳолда билвосита розетка ҳосил қилиш усули билан амалга оширилган: CD3+ (умумий Т-лимфоцитлар), CD4+ (Т-хелперлар), CD8+ (цитотоксик Т-лимфоцитлар), CD16+ (табiiй киллерлар, НК-ҳужайралар), CD20+ (В-лимфоцитлар). Периферик қон зардобида А, G ва М иммуноглобулинларини аниқлаш учун «Вектор-Бест» АЖ (Санкт-Петербург) томонидан ишлаб чиқарилган тест тизими қўлланилди.

IL-4; IL-8; TNF- α ; IFN γ цитокинларининг концентрацияси «Цитокин» МЧЖ (Санкт-Петербург юқори соф биопрепаратлар ИТИ) реактивлари тўплами ёрдамида ИФТ усули билан аниқланган.

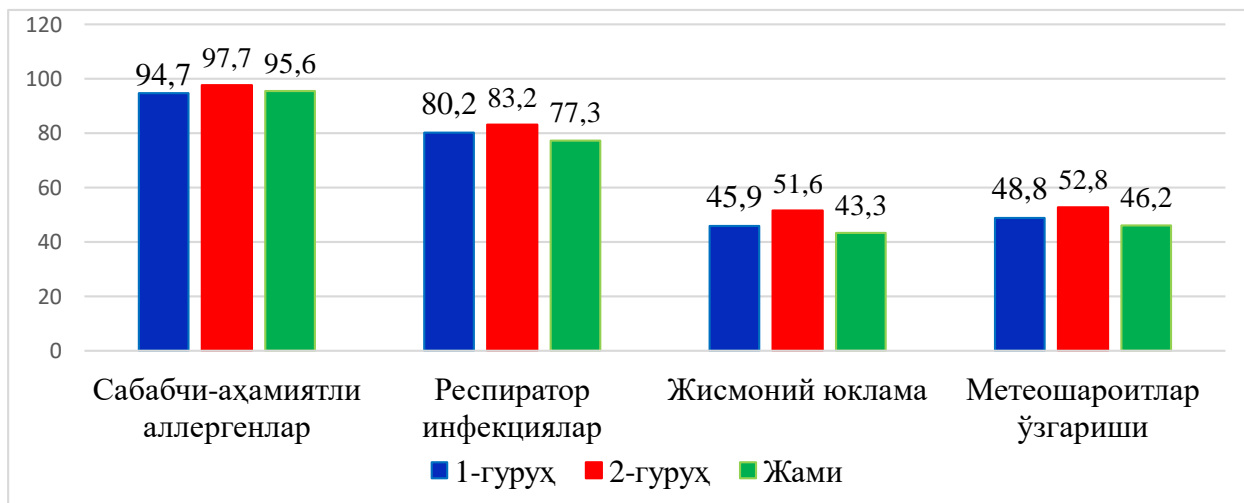
БА билан оғриган болаларда қон таркибидаги макро- ва микроэлементларни аниқлаш «Perkin Elmer» спектрофотометрида (АҚШ) нейтрон-фаоллашув таҳлили усули ёрдамида амалга оширилган. Лимфоцитларда апоптозни аниқлаш TUNEL методи (Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP Nick End Labeling) орқали ўтказилди.

Олинган маълумотларни қайта ишлаш альтернатив-вариацион статистика усуллари ёрдамида амалга оширилди. Бунда стандарт дастурлар - Excel 10.0 ва «Статистика» дастури қўлланилди. Ҳисоб-китобларда Пирсон коэффициенти, хи-квадрат (χ^2) ва Фишер усулидан фойдаланилган. Корреляцион таҳлил Спирмен (R_s) ва Пирсон (r) усулларида амалга оширилди.

Диссертациянинг «**COVID-19 ўтказган болаларда бронхиал астма касаллигининг ривожланиши ва кечиши хусусиятлари**» деб номланган учинчи бобида бронхиал астманинг ривожланишига таъсир этувчи механизмлар ҳамда БАга чалинган болаларда коронавирус инфекциясининг кечиш хусусиятлари ёритилган. Текширувдан ўтганларнинг 87,02% қисмида атопияга ирсий мойиллик аниқланди. Шундай қилиб, 51,68% ҳолатда кузатув остига олинган беморларнинг ота-оналаридан бирида бронхиал астма, 20% - аллергия ринит, 19% - атопик дерматит ва 25% - поллиноз билан касалланганлиги маълум бўлди. Бундан ташқари, ушбу болалар оналарининг 20,35% ва оталарининг 32,4% қисми аллергия белгиларига эгаллиги аниқланди.

БА хуружларини кучайтирувчи омиллар 1-расмда келтирилган. Энг муҳим триггерлар қаторига сабабчи-аҳамиятли алергенлар билан контакт (95,64%) ва респиратор инфекциялар (77,33%) кирган. Жисмоний юклама, об-ҳаво ўзгаришлари ва метеороит ўзгариши астма хуружларини нисбатан камроқ (мувофиқ равишда 43,31% ва 46,22%) қўзғатган. Беморларнинг нафас

йўллари сенсибилизация қилувчи омиллар таҳлили аллергологик текширув натижаларига асосланиб олиб борилди. Бу мақсадда болаларнинг қон зардобида специфик IgE микдори аниқланди.



1-расм. Болаларда бронхиал астма хуружларини кўзгатувчи асосий омиллар (%)

Астманинг энг кўп учрайдиган сабаблари маиший (79,78%), гулчанглари (66,29%) ва озик-овқат (77,91%) аллергенларидир. 26,27% ҳолларда турли гурӯҳлардаги аллергенлар бир вақтнинг ўзида бронх-ўпка тизимида яллиғланишни келтириб чиқаришда қатнашган, бинобарин, 1-гурӯҳдаги беморларда поливалент аллергия улуши 31,08% ни ташкил этди. Болаларнинг 6% қисмида дори аллергияси аниқланди, бу маълумот боланинг амбулатор карталарида қайд этилган.

Тадқиқотимизнинг мақсадига мувофиқ, бронхиал астма билан оғриган болаларда коронавирус инфекциясининг клиник ва лаборатор хусусиятларини ўрганишга асосий эътибор қаратилди. Биз томондан бронхиал астманинг турли оғирлик даражалари билан оғриган болаларда амбулатор карталар ва касаллик тарихи маълумотлари асосида COVID-19 касаллигининг кўринишлари баҳоланди. 2020-йил март ойидан 2021-йил январигача 1-Зангиота касалхонасининг болалар бўлимида стационар даволанган COVID-19 ўтказган бронхиал астма билан касалланган 7-15 ёшли болаларнинг 27 та касаллик тарихи ҳамда 45 та амбулатор карталари ўрганилди.

Тадқиқотда иштирок этган болаларнинг 54,2% қисмида COVID-19 нинг энгил шакли, 43,1%ида COVID-19 нинг ўртача шакли, 2,8 %ида эса COVID-19 нинг оғир шакли (анамнез маълумотлари асосида) қайд этилган.

COVID-19 нинг дастлабки симптомлари ўткир ости тарзда ривожланган: 48,6% болаларда тан ҳарорати субфебрил бўлиб, ўткир респираторли инфекциялар шаклида кечган.

Текширувдан ўтган болаларда аксарият ҳолатларда куруқ, безовта қилувчи йўтал (76,3%), бурун орқали нафас олишнинг бузилиши (73,6%) ва ринорея (69,3%) кузатилган.

COVID-19 даврида бронхиал обструкция симптомлари, нафас қисилиши хуружлари, нафас олиш қийинлашуви, масофадан эшитиладиган

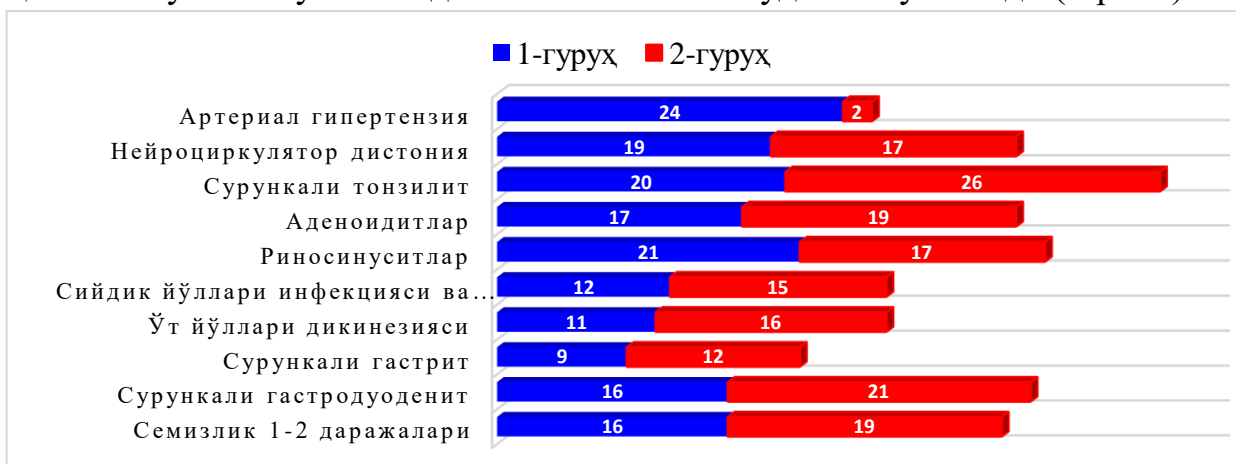
хуштаксимон хириллашлар, олдиндан аниқ белгилари бўлмаган ҳолда 17,3% беморларда кузатилган, бу ҳолат SARS-CoV-2 инфекцияси фонида БАнинг хуружланиш эҳтимоли борлигини кўрсатади. Бундай хуружнинг асосий сабаби беморларда БА устидан назоратнинг йўқлиги ва адекват базис терапиянинг олиб борилмаганлиги бўлган. COVID-19 асосий белгилари бартараф этилгандан кейин ҳам айрим симптомлар сақланиб қолган. Бу ҳолат қисман назорат сифатида баҳоланган бўлиб, кўпроқ ўртача оғирликдаги БАга эга болаларда кузатилган.

Шундай қилиб, тадқиқот давомида олинган маълумотлар аллергия касалликлар, жумладан бронхиал астма билан оғриган болаларда COVID-19 нинг анча енгил кечишини кўрсатувчи хорижий илмий тадқиқотлар натижаларини тасдиқлайди. Бу беморларнинг ушбу тоифасидаги иммунитет реакциясининг хусусиятлари, шу жумладан нафас йўлларида ACE2 рецепторлари экспрессиясининг камайиши билан боғлиқ бўлиши мумкин, бу SARS-CoV-2 вирусининг нишон ҳужайраларга киришини потенциал равишда чеклайди.

Беморларнинг аксариятида (93,7%) коронавирус инфекциясини ўтказгандан кейин камида 3 ой сақланиб қоладиган жисмоний ва эмоционал зўриқишларга толерантликнинг пасайганлиги алоҳида эътиборни тортади. Бу нафас олиш ва юрак-қон томир тизимларининг функционал ҳолатига инфекция асоратларининг узоқ муддатли таъсиридан далолат беради, шунингдек, бронхиал астма билан оғриган болаларда ковиддан кейинги синдром механизмларини қўшимча ўрганиш зарурлигини тақозо этади.

Аниқланган ўзгаришлар беморларнинг ушбу гуруҳини узоқ муддатли динамик мониторинг қилиш, ковиддан кейинги юзага келиши мумкин бўлган асоратларни эрта аниқлаш ва коррекция қилишга қаратилган комплекс текширув ўтказиш муҳимлигини кўрсатади.

Коморбид аллергопатологиянинг структурасини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, ҳар иккала гуруҳда БА кўпинча аллергия ринит билан бирга келди (76,4%; 80,2%). Текширилган беморларда кўпинча БА кечишига таъсир қилиши мумкин бўлган ёндош патология мавжудлиги кузатилди (2-расм).



2-расм. Беморларда учрайдиган ҳамроҳ касалликлар (%)

2-расмдаги маълумотлардан кўриниб турибдики, 1-гурӯх болаларида клиник симптомлар 2-гурӯх болаларига нисбатан кўпроқ ифодаланган ($p < 0,001$).

Клиник индекс мезонлари бронхиал астманинг қуйидаги симптомларини ўз ичига олди: енгил даражадаги БАнинг хуруж даврида йўталнинг давомийлиги $3,2 \pm 0,8$ кунни ташкил этди, ўпкада хириллашлар $3,0 \pm 1,0$ кун, дағал нафас - $4,0 \pm 0,8$ кун давомида эшитилди. Шу билан бирга, оғир даражадаги астмада бу симптомларнинг давомийлиги мос равишда $9,2 \pm 1,0$, $8,1 \pm 1,1$ ва $10,3 \pm 0,9$ кунни ташкил этди.

Бронхиал астма фонида коронавирус инфекциясини бошидан кечирган болаларнинг иммун ҳолатини ўрганиш мақсадида биз томонимиздан бронхиал астманинг хуруж даврида бўлган 125 нафар болаларнинг таҳлили ўрганилди. Улардан 60 нафари COVID-19 инфекциясини ўтказган. Иммун ҳолати таҳлили натижалари 2-жадвалда келтирилган.

2-жадвал

Тадқиқот гуруҳларидаги болаларда хужайравий иммунитет кўрсаткичлари, БА хуруж даври ($M \pm m$)

Кўрсаткичлар	Амалий соғлом болалар (n=20)	1-гурӯх БА+COVID-19 (n=65)		2-гурӯх БА (n=60)		p	p ₂
		Ўрта оғир	Оғир	Ўрта оғир	Оғир		
Лейкоцитлар, абс.	$6677,8 \pm 167,9$	$5815,1 \pm 39,93$	$5517,3 \pm 37,93$	$6069,33 \pm 41,73$	$5919,39 \pm 39,73$	<0,001	<0,001
Лимфоцитлар, %	$33,5 \pm 0,5$	$41,23 \pm 0,96$	$45,18 \pm 1,03$	$37,47 \pm 0,89$	$40,18 \pm 0,95$	<0,01	<0,01
CD3 ⁺ -лимф., %	$61,5 \pm 2,2$	$31,34 \pm 0,77$	$22,27 \pm 0,69$	$46,57 \pm 0,67$	$29,27 \pm 0,87$	<0,05	<0,001
CD4 ⁺ -лимф., %	$39,1 \pm 2,1$	$24,25 \pm 0,61$	$15,25 \pm 0,61$	$30,25 \pm 0,61$	$22,52 \pm 0,5$	<0,05	<0,001
CD8 ⁺ -лимф., %	$19,5 \pm 1,8$	$12,4 \pm 0,41$	$10,4 \pm 0,32$	$15,6 \pm 0,47$	$13,1 \pm 0,43$	>0,05	<0,05
(CD4 ⁺ /CD8 ⁺) ИРИ	$2,0 \pm 0,2$	$1,81 \pm 0,09$	$1,6 \pm 0,11$	$1,83 \pm 0,08$	$1,72 \pm 0,09$	<0,05	<0,05
CD16 ⁺ -лимф., %	$10,2 \pm 1,3$	$14,38 \pm 0,54$	$18,2 \pm 0,37$	$14,17 \pm 0,53$	$16,75 \pm 0,6$	>0,05	<0,05
CD20 ⁺ -лимф., %	$16,4 \pm 0,5$	$24,37 \pm 0,57$	$40,69 \pm 1,01$	$22,67 \pm 0,52$	$28,7 \pm 0,61$	<0,05	<0,001
ФАН, %	$58,5 \pm 2,3$	$43,3 \pm 0,78$	$24,32 \pm 0,79$	$47,1 \pm 0,81$	$33,3 \pm 0,68$	<0,01	<0,001

Изоҳ: p – I ва II гуруҳ беморлари кўрсаткичлари ўртасидаги ишончли фарқ; p₂ – II гуруҳ ва назорат гуруҳи (НГ) кўрсаткичлари ўртасидаги ишончли фарқ.

2-жадвал маълумотларига кўра, бронхиал астмали болаларда CD3⁺, CD4⁺ ва CD8⁺ лимфоцитлар даражаси назорат гуруҳига нисбатан ишончли даражада пасайган ($p < 0,01$), CD20⁺ эса сезиларли ошган ($28,7 \pm 0,61\%$; $p < 0,001$). БА+COVID-19 билан касалланган болаларда иммунологик

бузилишлар янада чуқурлашган: CD3+ — 1,65 мартага (31,34±0,77%), CD4+ — 2,3 мартага (15,2±0,67%), CD8+ — 1,7 мартага (10,42±0,32%) камайган (барчаси p<0,001). CD20+ эса 40,7±1,01% ни ташкил этиб, БА гуруҳига нисбатан анча юқори бўлган (p<0,001).

Цитокин статусини таҳлил қилиш натижалари 3-жадвалда келтирилган.

3-жадвал

Тадқиқот гуруҳларидаги болаларда цитокинлар миқдори, (M±m)

Кўрсаткичлар	НГ (n=20)	I гуруҳ БА+COVID-19 (n=65)		II гуруҳ БА (n=60)		P	P ₂
		Ўрта оғир	Оғир	Ўрта оғир	Оғир		
TNF α (пг/мл)	28,4±1,5	80,53±2,6	130,7±3,04	55,4±1,5	75,54±2,45	<0,01	<0,001
IL – 4 (пг/мл)	4,6±0,6	30,62±1,12	45,53±1,57	20,7±0,34	22,72±0,53	>0,05	<0,001
IFN γ (пг/мл)	34,3±2,7	15,43±0,7	7,05±0,4	18,62±0,6	22,47±0,8	>0,05	<0,01
IL – 8 (пг/мл)	19,2±2,4	95,54±2,77	130,5±3,16	80,45±2,27	100,77±2,45	<0,001	<0,001

Изоҳ: p – I ва II гуруҳ беморлари ўртасидаги кўрсаткичлар фарқининг ишончилиги; p₂ – II гуруҳ ва назорат гуруҳи ўртасидаги кўрсаткичлар фарқининг ишончилиги.

Цитокин статус таҳлили натижалари шундан далолат бердики, фақат БА билан оғирган болаларда IL-4 даражаси назорат гуруҳига нисбатан сезиларли ошган (p<0,01) — ўрта оғирликда 20,7±0,34 нг/мл, оғир шаклда 22,72±0,53 нг/мл. БА+COVID-19 гуруҳида эса бу кўрсаткич 45,53±1,57 нг/мл га етди. IL-4 даражасининг сезиларли ошиши Th2-типдаги иммун жавоб устунлиги ва иммуносупрессия ривожланишига ишора қилади.

IL-8 концентрацияси БА+COVID-19 гуруҳида анча юқори: оғир ҳолатда — 130,5±3,16 пг/мл, ўрта оғирликда — 95,54±2,77 пг/мл (назорат: 19,2±2,4 пг/мл). Фақат БАли болаларда ҳам IL-8 юқори (100,77±2,45 пг/мл). Барча ҳолатларда фарқлар статистик аҳамиятга эга (p<0,001).

IFN- γ даражаси БА+COVID-19 гуруҳида сезиларли пасайган (оғир шаклда — 7,05±0,4 пг/мл, назорат: 34,3±2,7 пг/мл), ўрта оғирликда — 15,43±0,7 пг/мл. Фақат БА гуруҳида ҳам пасайиш кузатилган, аммо камроқ (22,47 ± 0,8 пг/мл). Бу ҳолат касалликнинг узок ва қайта-қайта кечишига сабаб бўлади.

TNF- α БА+COVID-19 гуруҳида оғир ҳолатда юқори (130,7 ± 3,04 пг/мл), назорат гуруҳидан (28,4 ± 1,5 пг/мл) ва ўрта оғирликдаги беморлардан (80,53 ± 2,6 пг/мл) анча юқори. Фақат БА гуруҳида TNF- α даражаси ҳам ошган (75,54 ± 2,45 пг/мл), бу макрофаг фаоллиги ва яллиғланиш жараёни кучайганини кўрсатади.

Тадқиқотимиз давомида қон зардобиди макро ва микроэлементларнинг ҳолати ўрганилди. БА бўлган болаларда назорат гуруҳига киритилган болаларга нисбатан ишончли фарқлар қайд этилди (4-жадвал).

4-жадвалдаги маълумотлардан кўриниб турибдики, БА билан оғриган беморларда Магний (37,76 ва 40,82 ммоль/л; $p = 0,01$), Кальций (1,9 ва 1,7 ммоль/л; $p < 0,0001$) ва Рух (45,28 ва 42,56 мг/дл, $p < 0,0001$) назорат гуруҳидаги болаларга нисбатан пасайганлиги кузатилди.

4-жадвал

Қон зардоби таркибидаги макро- ва микроэлементлар кўрсаткичлари

№	микро- и макроэлементлар	1-гуруҳ n=72	2-гуруҳ n=106	Назорат гуруҳи n = 56
1	Магний (ммоль/л, м)	37,76±0,52*	40,82±0,48*	67,27±0,61
2	Кальций (ммоль/л, м)	1,9±0,07*	1,7±0,05*	2,3±0,08
3	Фосфор (ммоль/л, м)	2,5±0,09**	2,17±0,08**	0,92±0,04
4	Калий (ммоль/л, м)	3,27±0,11**	3,18±0,10**	0,71±0,03
5	Цинк (мг/дл, м)	45,28±1,02*	42,56±0,97*	67,27±1,15

Изоҳ: $p < 0,05-0,001$ соғлом болалар кўрсаткичлари билан солиштирилганда.

Аксинча, бронхиал астма билан оғриган, лекин коронавирус инфекциясини ўтказмаган болаларда Фосфор (2,5 ва 2,17 ммоль/л $p < 0,0001$) ва Калий (3,27 ва 3,18 ммоль/л $p = 0,0002$) кўрсаткичларининг назорат гуруҳига нисбатан юқори бўлиши қайд этилди.

Коронавирус инфекциясини ўтказган бронхиал астмали беморларда дисэлементоз, айниқса хуруж даврида, муҳим аҳамият касб этди. Магний миқдорининг пасайиши ион ташиш тизимлари фаолиятининг бузилиши билан боғлиқ бўлиб, антирадикал ҳимояни сусайтиради. Кальций гомеостазининг бузилиши ва рух танқислиги эса апоптоз жараёнини кучайтиради.

БАнинг енгил ва ўрта оғир шакли билан оғриган болаларда лимфоцитларнинг апоптоз даражаси назорат гуруҳига (9,23±1,87) нисбатан пастроқ эканлиги (6,37±0,21) қайд этилди.

БАнинг оғир шаклидаги болаларда апоптотик ҳужайралар сони 12,81±3,45 ни ташкил этди. Зардобдаги sCD95 миқдорининг ошиши коронавирус инфекциясидан кейинги БА оғирлиги ва намоён бўлишига боғлиқ экани аниқланди. БАнинг енгил шаклида sCD95 даражаси 521,5±18,4 пг/мл, оғир шаклида 634,2±23,9 пг/мл ($p < 0,05$), БА+COVID-19 ҳолатида эса 710,8±25,1 пг/мл ($p < 0,01$) бўлди. Бу вирус таъсирида апоптознинг кучайганини кўрсатади. Тадқиқот натижалари FAS ва TRAIL орқали индукцияланган апоптоз механизмларида ўзгаришлар мавжудлигини, айниқса оғир шаклда ва COVID-19 билан боғлиқ ҳолатларда, тасдиқлайди.

Диссертациянинг «**Бронхиал астмада ўпканинг функционал ҳолати**» деб номланган тўртинчи боби спирометрия ва бодиплетизмография натижаларининг тавсифига бағишланган.

Ташқи нафас функциясини баҳолаш учун тадқиқот гуруҳларида барча болаларга компьютер спирографияси ўтказилди (5-жадвал).

5-жадвал маълумотларига кўра, I гуруҳдаги болаларда спирометрик кўрсаткичлар анча паст экани аниқланди. ЎФТС 62,8±0,82% бўлиб, назорат гуруҳидан 1,63 ва II гуруҳдан 1,18 марта паст. ФНЧХ₁ кўрсаткичи 63,1±0,9%

ни ташкил этди, бу назорат гуруҳига нисбатан 1,6 ва БА гуруҳига нисбатан 1,2 марта кам. Тиффно индекси $68,75 \pm 1,8\%$ бўлиб, назорат гуруҳидан 1,3 марта паст, БА гуруҳида эса $77,4 \pm 1,2\%$ ни ташкил этди.

5-жадвал

Текширилган гуруҳлардаги болаларнинг ташқи нафас фаолияти натижалари, (M±m)

№	Кўрсаткичлар	Амалий соғлом болалар (n=56)	1-гуруҳ БА+COVID-19 (n=72)	2-гуруҳ БА (n=106)	P
1.	ЎФТС	102,8±2,4	62,8±0,82	74,12±1,8	>0,05
2.	ФНЧХ1	101,5±3,1	63,1±0,9	73,7±1,3	<0,05
3.	Тиффно индекс	87,4±3,2	68,75±0,8	77,4±1,2	<0,05
4.	ЛХТ 25	87,12±2,1	61,27±1,1	57,6±0,9	<0,05
5.	ЛХТ 50	93,74±1,7	44,5±0,86	51,45±2,1	<0,001
6.	ЛХТ 75	106,67±3,2	67,2±1,7	63,1±1,27	<0,05

Изоҳ: p – I ва II гуруҳ кўрсаткичлари орасидаги фарқнинг ишончлилик даражаси.

ЛХТ 25, 50, 75 кўрсаткичларидан ўрта калибрли бронхлардаги ўзгаришлар сезиларли бўлиб, I гуруҳда ЛХТ 50 $44,5 \pm 0,86\%$ (НГдан 2,1 марта паст), II гуруҳда эса $51,45 \pm 2,1\%$ бўлган.

Олинган маълумотларга асосланиб, 2-гуруҳдаги 83 нафар (78,3%) болада ўпка вентиляцияси бузилишининг обструктив типи устунлик қилганлиги аниқланди, 1-гуруҳда эса 42 нафар (58,3%) болада кузатилди. 1-гуруҳда ўпка вентиляцияси бузилишининг рестриктив типи 21 (29,2%), 2-гуруҳда эса – 16 нафарни (15,1%) ташкил этди, шунингдек барча гуруҳларда вентиляция бузилишининг пастки аралаш типи кузатилди: мос равишда 9 (12,5%) ва 7 (6,6%).

Шундай қилиб, бронхиал астма фонида коронавирус инфекциясини ўтказган болаларда респиратор дисфункция кузатилди, бу ҳатто ремиссия даврида ҳам сақланиб қоладиган обструктив бузилишлар билан намоён бўлди. Бу бронх-ўпка тизимида узок муддатли персистирловчи яллиғланиш жараёни мавжудлигидан далолат беради. Оғир бронхиал обструкциянинг ривожланиши нафас олиш аппаратининг заҳира ва чегаравий имкониятларини сезиларли даражада пасайишига олиб келади, бу ўпка тириклик сиғимининг учдан бир қисмига камайиши билан тасдиқланади.

Тадқиқот вазифаларидан бири бодиплетизмография орқали периферик бронхлар ҳолатини баҳолаш эди. Энг кўп ўзгаришлар нафас чиқаришдаги бронхиал қаршиликда кузатилиб, 25 болада (36,7%) ошиши қайд этилди. Шунингдек, 15 нафарда (22,1%) умумий, 9 нафарда (13,2%) нафас олишдаги қаршилик ошган. БАнинг ўртача оғир шаклидаги беморларда 8 ҳолатда (10,2%) ўпканинг умумий сиғими (ЎУС) ва қолдиқ ҳажми (ЎҚХ) ошган. ЎҚХ/ЎУС нисбати 7 болада (9,0%) юқори бўлган.

Спирометрия кўрсаткичлари меъёрда бўлган беморларда бодиплетизмографияни қўллаш 22 болада (25,4%) кўшимча обструктив

Ўзгаришларни аниқлаш имконини берди. БА фонида COVID-19 ўтказган болаларда функционал ҳолат ўрганилганда, 47 нафарда (65%) бронхиал обструкция белгилари аниқланди. Уларнинг 29 нафариди (37,2%) ЎХТ 25–75 кўрсаткичининг пасайиши кузатилди.

БПГ натижаларига кўра, БА фонида COVID-19 ўтказган 68 болада (94,4%) ЎУС ўсиши, 64 нафариди (88,8%) ЎҚХ юқорилиги ва 59 нафарда (81,9%) ЎҚХ/ЎУС нисбатининг ошиб кетиши аниқланди. Нафас чиқаришдаги бронхиал қаршилик 47 нафарда (65,2%), умумий қаршилик 63 нафарда (87,2%), нафас олишдаги қаршилик 38 нафарда (52,7%) юқори бўлган.

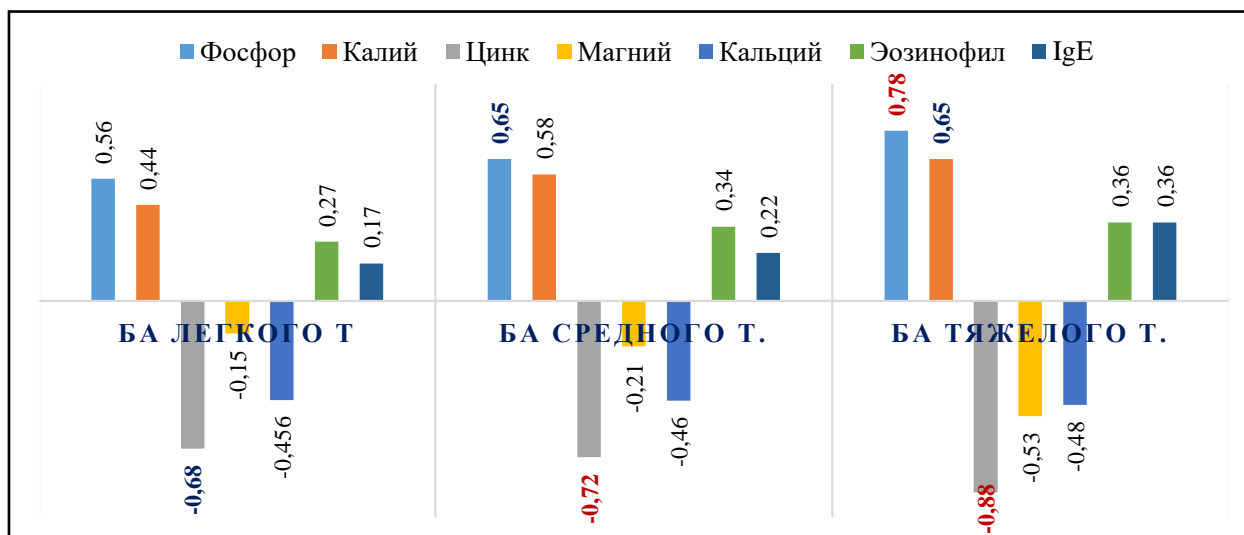
Функционал тестлар барча параметрларда сезиларли фарқлар билан ўтди; назорат гуруҳида бу ўзгаришлар кузатилмади. БА бўлган беморларда БПГ 16 ҳолатда (10,9%) марказий, 7 ҳолатда (4,8%) аралаш ва 80 нафарда (54,7%) периферик бронхлардаги ўзгаришларни аниқлади. Шу жумладан, 45 болада (30,8%) майда бронхлар патологиясининг эрта белгилари қайд этилди. Обструкция давомийлиги 5 йилдан ошган болаларда кўпроқ кузатилган.

Шундай қилиб, БА фонида COVID-19 ўтказган БПГни анъанавий спирометрия билан биргаликда қўллаш БА билан оғриган беморларда нафас олиш бузилишларини диагностика қилиш самарадорлигини сезиларли даражада оширади.

Диссертациянинг «COVID-19 ўтказган бронхиал астма билан оғриган болаларда клиник-лаборатор кўрсаткичларнинг корреляцион боғлиқлиги» номли бешинчи бобида микроэлемент ҳолати билан клиник, иммунологик ва функционал параметрлар ўртасидаги ўзаро боғлиқлик таҳлил қилинган маълумотлар келтирилган.

Касалликнинг клиник кечиши ва лаборатор кўрсаткичлар ўртасидаги боғлиқликни баҳолаш мақсадида макро- ва микроэлементлар статуси ташқи нафас функцияси (ФНЧТ1, ЎХТ 25–75, ЎҚХ, ЎУС), яллиғланиш маркерлари (С-реактив оқсил) ва иммунологик кўрсаткичлар (IgE, эозинофиллар фаоллиги) билан корреляцион таҳлил қилинди.

Хуштаксимон нафас ва K^+ ўртасида ўртача ($r=+0,57$), Ca^{2+} билан эса кучсиз ($r=-0,37$) корреляция аниқланди (3-расм).



3-расм. 1-гурух беморларида бронхиал астманинг оғирлик даражаси билан лаборатория кўрсаткичлари ўртасидаги корреляцион боғлиқлик

Қўзишлар частотаси билан Ca^{2+} ($r=-0,42$), K^+ ($r=+0,8$) ва P ($r=+0,71$) ўртасида аниқ боғлиқлик мавжуд. COVID-19 ўтказган болаларда касалликнинг оғирлиги ва Рух даражаси ўртасида кучли салбий корреляция кузатилди ($r=-0,68$; $-0,72$; $-0,88$). БА бўлган, лекин коронавирус инфекцияси ўтказмаган болаларда бундай боғлиқлик кучсиз бўлган. Барча гуруҳларда фосфор ва калий ўртасида ижобий боғлиқлик аниқланган бўлиб, БАнинг оғир шаклида коэффицентлар юқори ($r=0,78$ ва $r=0,65$) бўлди.

Бу маълумотлар БА клиникаси ва лаборатория кўрсаткичлари ўртасида комплекс ёндашув зарурлигини кўрсатиб, персоналлаштирилган даволашни такомиллаштиришга ёрдам беради. COVID-19 ўтказганларда электролит дисбалансини эрта аниқлаш ва даволаш асоратлар хавфини камайтиради.

Инструментал текширувлар кўрсаткичлари ва БАнинг клиник кўринишлари ўртасидаги ўзаро боғлиқликларни ўрганиш учун БАнинг клиник кўринишлари билан спирометрия параметрларини таҳлил қилинди.

БА нинг енгил кечиши бўлган болаларда кундузги хуружлар сони ва тезлик параметрлари ФНЧХ1 ($r=-0,18$, $p=0,007$), НЧТ ($r=-0,20$, $p<0,001$) ва ФНЧХ1/НЧЖТ ($r=-0,21$, $p<0,001$) билан кучсиз тесқари корреляцияда бўлди. Қисқа таъсирли β_2 -агонистлар қўллаш частотаси ҳам ФНЧХ1 ($r=-0,14$, $p=0,045$) ва ФНЧХ1/НЧЖТ ($r=-0,19$, $p<0,001$) билан манфий боғлиқлик кўрсатди.

Ўртача оғир ва оғир БА билан, коронавирус инфекциясини ўтказмаганларда, ФНЧХ1 ва кундузги ҳамда тунги хуружлар орасида ҳам кучсиз салбий корреляциялар аниқланди. COVID-19 ўтказганларда тунги бўғилиш хуружлари ва ФНЧХ1 орасида эса сезиларли салбий корреляция мавжуд ($r=-0,54$ ва $r=-0,58$, $p=0,005$).

COVID-19 ўтказган болаларда қисқа таъсирли β_2 -агонистларга эҳтиёж ва ЎФТС кўрсаткичи орасида кучсиз манфий боғлиқлик аниқланди ($r=-0,35$, $p=0,48$). Бу БА билан коронавирус инфекциясида клиник симптомлар ва спирометрия кўрсаткичлари ўртасидаги боғлиқлик кучайишини кўрсатади.

Шу билан барча гуруҳларда БА оғирлик даражасидан қатъи назар, касаллик клиник оғирлиги ва спирометрия параметрлари ўртасида кучсиз корреляция борлиги аниқланди.

БПГ кўрсаткичлари ва БА клиник кўринишлари ўртасидаги корреляция таҳлилини ўтказишда биз БА+COVID 19 бўлган болаларда аҳамиятли ижобий боғлиқликларни аниқладик. Кундузги хуружлар сони ва нафас чиқаришнинг бронхиал қаршилиги параметри ўртасида энг яқин боғлиқликлар аниқланди. 2-гурухда астманинг клиник кўринишлари ва БПГ индекслари ўртасида ўртача боғлиқликлар қайд этилди (6-жадвал).

Олинган маълумотлар бронхиал астма фонида коронавирус инфекциясини бошидан кечирган болаларда майда бронхларда ўзгаришлар кузатилишини тасдиқлайди. Шунингдек, касаллик симптомларининг прогрессияси бронхиал қаршилиқ кўрсаткичларининг янада сезиларли ошиши билан бирга кечиши БПГ натижалари орқали аниқланди.

Бодиплетизмография (БПГ) кўрсаткичлари ва клиник симптомлар ўртасидаги корреляцион боғлиқлик

Текширилаётган контингент	1-гуруҳ, БА фонида COVID-19 ўтказган беморлар		2-гуруҳ, БА билан касалланган болалар	
	Кундузги хуружлар	Тунги хуружлар	Кундузги хуружлар	Тунги хуружлар
ЎУС	0,77	0,88	0,72	0,51
ЎҚХ	0,82	0,85	0,58	0,65
ЎҚХ/ЎУС	0,63	0,58	0,66	0,71

Изоҳ. Кўрсаткичлар ўртасидаги фарқларнинг ишончилиги ($p < 0,0001$)

Ўртача оғир ва оғир БАли болаларда нафас чиқаришнинг бронхиал қаршилиги параметри билан заиф ижобий боғлиқлик аниқланди ($r=0,34$ ва $r=0,47$, $p=0,041$), енгил кечувчи гуруҳда ҳам заиф корреляция бор ($r=0,20$, $p=0,005$).

Барча БА беморларида клиник симптомлар ва бронхиал қаршилиқ индекси (R_{aw}) ўртасида аҳамиятли боғлиқлик топилди. COVID-19 ўтказган ўртача оғир ва оғир БАлиларда R_{aw} ва кундузги нафас олиш қийинлашуви хуружлари частотаси орасида кучли тўғри боғлиқлик ($r=0,58$ ва $r=0,65$, $p=0,005$) қайд этилди. Енгил БА+COVID-19 гуруҳда R_{aw1} ва кундузги бўғилиш хуружлари ўртасида камроқ кучсиз боғлиқлик бор ($r=0,21$, $p=0,009$).

Бу боғлиқликлар ўпканинг вентиляция функциясидаги номутоносблиқ ва кислородга бўлган эҳтиёжнинг ортиши билан боғлиқ бўлиб, нафас етишмовчилигининг асосий сабаби саналади. Шу билан бирга, корреляциялар компенсатор-адаптацион механизмлар даражасини кўрсатиб, яллиғланишнинг хрониклашиши ва нафас йўллари ремоделланиши жараёнини тасвирлайди. Бу эса диагностика ва прогнози учун муҳим аҳамиятга эга.

Диссертациянинг «COVID-19 ўтказган болаларда бронхиал астма касаллигини даволаш усуллари оптималлаштириш» номли олтинчи бобида COVID-19 ўтказган болаларда БА учун дифференциал терапия методикаси баён этилган.

Дифференциал терапия режимини тузишда беморларнинг биокимёвий, иммунологик ва функционал параметрлари эътиборга олиниши лозим.

Тадқиқот учун БА билан касалланган жами 116 нафар бола танлаб олинди. Болалар 3 гуруҳга тақсимланди. Терапия турли усуллариининг самарадорлигини таққослаш беморларнинг таққосланган гуруҳларини барча хусусиятларга кўра бир ҳиллик шартларига риоя қилинган ҳолда амалга оширилди.

I гуруҳга (назорат гуруҳи) БА билан касалланган, коронавирус инфекцияси бўлмаган 42 нафар бемор киритилди. Бу болаларга фақат гипоаллерген парҳез, режим, бронходилататор терапияси, антигистамин препаратлар, спазмолитиклар, муколитиклар ва балғам кўчирувчи воситалар,

симптоматик даволаш ва физиотерапия муолажаларини ўз ичига олган базис терапияси берилди.

II гуруҳни МЭ даражаси паст бўлган БА + COVID-19 билан касалланган 38 бемор ташкил этди. Ушбу болалар ИГК билан биргаликда «Мультитабс» витамин-минерал комплексини олдилар. Препарат хуруж бартараф этилган пайтдан бошлаб ҳар куни 1 таблеткадан 1 ой давомида буюрилди.

III гуруҳга бронхиал астма билан оғриган, бронхларида кескин ифодаланган ўзгаришлар аниқланган 36 бемор киритилди. Ушбу болаларга комбинацияланган терапия: ўртача дозаларда беклометазон (қунига 200–400 мкг) + таъсири узайтирилган β_2 -агонист – сальметерол 25 мкг дозада кунига 2 марта + тизимли энзимотерапия (Вобэнзим, 1 таблеткадан кунига 3 марта) буюрилди.

Касалликнинг эрта аниқланиши ва оғирлик даражаси асосида самарали коррекция ва назоратга эришиш мумкин. БАнинг қайтмас ўзгаришлари ногиронликни ошириш хавфини оширади, шу боис ўз вақтида оптимал даволаш муҳим.

COVID-19 ўтказган ва оғир БАли болаларда респиратор дисфункция кўпроқ қайд этилди. Назорат қилиб бўлмайдиган БА ўпка ремоделланиши ва пневмосклерозга олиб келади. Кортикостероидлар ўпка тўқимасида қайтарилмас ўзгаришларни олдини олиш вазифасини бажаради, аммо метаболлик бузилишларни тўлиқ коррекция қилмайди.

Клиник симптомлар ҳар куни баҳоланди ва клиник индекс (КИ) орқали касалликнинг аҳволига таъсир кўрсатилиши аниқланди. Лаборатор-функционал текширувлар даволаш бошланишидан олдин ва 1 ой ўтгач олиб борилди. Комбинацияланган терапия олганларда касаллик белгиларининг тезроқ ва самарали бартараф этилиши кузатилди.

Биринчи ҳафтанинг охирига келиб БА симптомлари ўрганилганда, барча гуруҳлардаги беморларда клиник симптомлар тахминан бир хил эканлиги қайд этилди, аммо комбинацияланган терапия фонида бу кўрсаткич фақат базис терапия олган болаларга нисбатан 20-25,8% га пастлиги қайд этилди.

Даволашнинг 14-қунида комбинацияланган терапияни олган болаларда симптомларнинг даражаси 1 баллни ташкил этди, бу уларнинг бартараф бўлганлиги ва бронхиал обструкциянинг йўқлигидан далолат берди. Фақат базис терапияси ўтказилган биринчи гуруҳдагина симптомларнинг тўлиқ бартараф бўлиши даволанишнинг 21-қунида кузатилди.

Дифференциал терапия (ДТ) олган II гуруҳдаги болаларда МЭ бузилишларининг меъёрлашуви кузатилди. Даволаш Mg^{+} даражасининг $65,21 \pm 0,03$ мкмоль/л ($P < 0,01$) гача сезиларли даражада ошишига олиб келди, бу I гуруҳ даражасидан ($36,24 \pm 0,02$ мкмоль/л) 1,8 баравар юқори.

III гуруҳдаги болаларда ДТ натижасида K^{+} даражасининг сезиларли пасайиши қайд этилди ва $1,83 \pm 0,05$ мкмоль/л ($p < 0,01$) ни ташкил этди, бу I гуруҳга нисбатан 1,29 марта паст ($2,37 \pm 0,02$ мкмоль/л). ДТ шунингдек Zn^{+} таркибининг ишончли даражада ошишига олиб келди ($35,73 \pm 0,375$ мкмоль/л) ($p < 0,01$) ва I гуруҳ кўрсаткичларидан 2,6 баравар юқорилиги кузатилди.

II ва III гуруҳлардаги болаларда Фосфор даражасининг ишончли даражада паст бўлиши аниқланди ва мос равишда $1.13 \pm 0,06$ мкмоль/л ва $1.14 \pm 0,06$ мкмоль/л ($p < 0,01$) ни ташкил этди, бинобарин, назорат гуруҳининг кўрсаткичларига яқинлашди. II гуруҳдаги болаларда ДТ таъсирида Ca^{+} даражасининг ишончли ўсиши қайд этилди, бу $2,14 \pm 0,08$ мкмоль/л ($p < 0,01$) ни ташкил этди, бу I гуруҳга нисбатан 1,1 марта паст ($1,9 \pm 0,06$ мкмоль/л).

Шундай қилиб, асосий терапияга Мультиабс витамин-минерал комплекси киритилган ДТ натижасида II гуруҳдаги болаларда Ca^{+} , Zn^{+} , K^{+} , P^{+} , Mg^{+} каби ҳаётий муҳим микроэлементлар бўйича МЭ статусининг коррекция қилинганлиги қайд этилди. Бу, ўз навбатида, БА+COVID-19 билан касалланган болаларда клиник-иммунологик кўрсаткичларнинг яхшиланишига олиб келди.

III гуруҳдаги болаларда ФНЧХ₁ кўрсаткичи $79,38 \pm 0,55\%$ ни ташкил этди, бу I гуруҳдаги кўрсаткичлардан ($69,2 \pm 0,4\%$) 1,14 марта юқори. Тиффно индекси III гуруҳда $80,5 \pm 0,7\%$ гача кўтарилди, бу I гуруҳдаги кўрсаткичлардан ($61,3 \pm 0,6\%$) 1,3 барабар юқорилигини аниқладик.

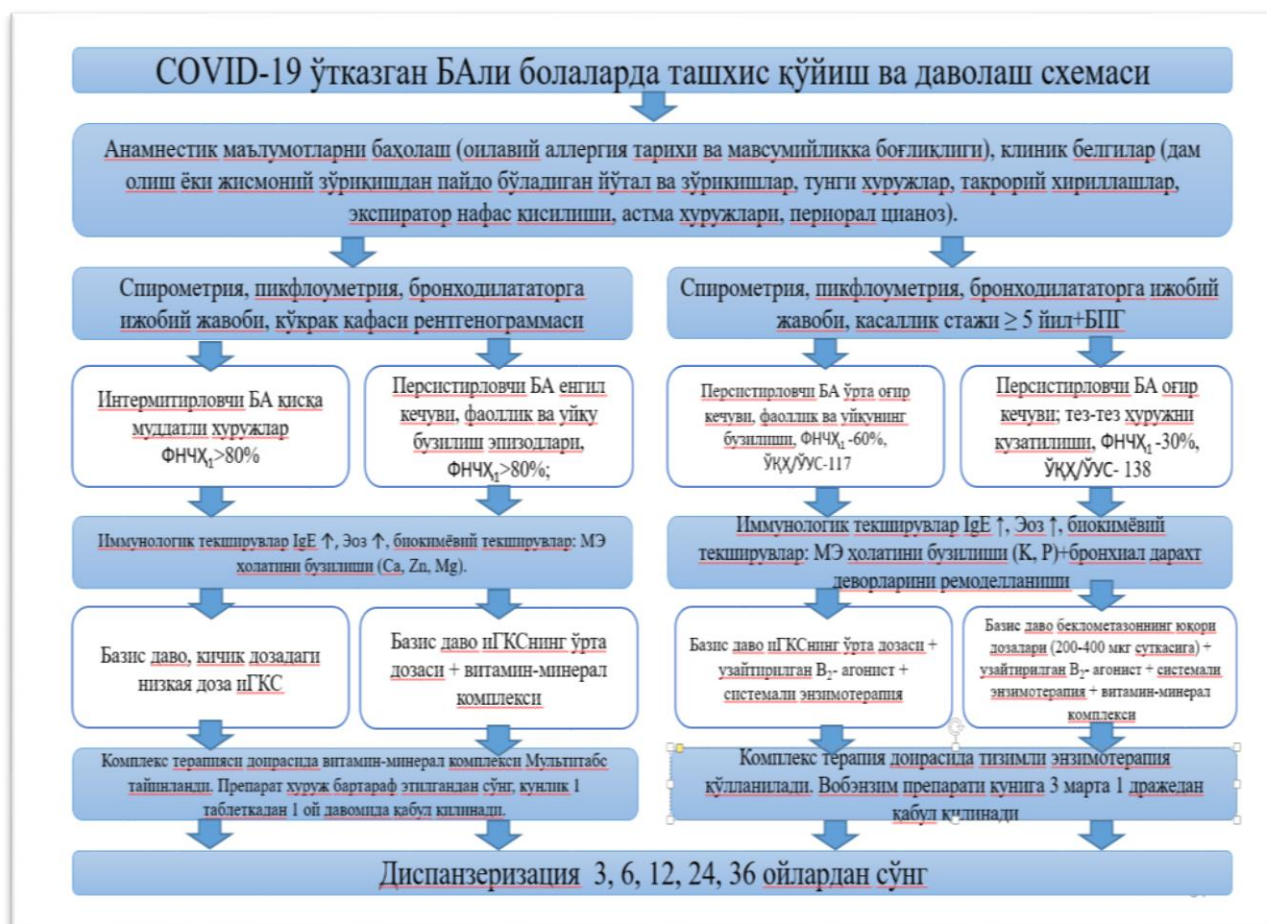
Энг яхши натижалар майда калибрли бронхларнинг ўтказувчанлиги кўрсаткичларида қайд қилинди – ЎҚХ/ЎУС. III гуруҳда ЎҚХ/ЎУС нисбати $97,2 \pm 0,4\%$ ни ташкил этди, бу I гуруҳдаги кўрсаткичларга нисбатан 1,48 марта юқори ($65,7 \pm 0,5\%$). Шундай қилиб, ўтказилган тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, комбинацияланган терапия, шунингдек, иГКС ва витамин-минерал комплексини биргаликда қўллаш Вобэнзим ва иГКС нинг изоляцияланган қўлланилишига нисбатан самаралироқ ҳисобланади.

Динамик кузатув жараёнида статистик жиҳатдан муҳим ўзгаришлар аниқланди, бу ДТ самарадорлигини тасдиқлади. Барча болалар тегишли мутахассислар: невропатолог, кардиолог, ЛОР шифокори томонидан кўздан кечирилди ва бир неча марта амбулаторияга ташриф буюришди, зарурат пайдо бўлганда эса аллергология бўлимига қайтадан госпитализация қилинди. Катамнестик кузатув доирасида COVID-19 ўтказган бронхиал астма билан касалланган 40 нафар бола текширилди. Қўлланиладиган терапияга боғлиқ равишда беморлар иккита кичик гуруҳга ажратилди: I гуруҳни ($n = 10$) стандарт базис терапиясини олган болалар; II гуруҳни ($n = 30$) ДТ олган болалар ташкил этди.

Катамнестик кузатув давомида клиник симптомлар, хуружлар частотаси, нафас олиш функцияси, лаборатория кўрсаткичлари ва даволаш самарадорлиги баҳоланди. Бу таҳлил COVID-19 ўтказган БА болаларда касаллик хусусиятлари ва реабилитация ёндошувларини аниқлашга ёрдам берди. Касалхонадан чиқарилгандан кейин 6 ой ўтгач, хуружлар частотасини ўрганиш шуни кўрсатдики, базис терапия (БТ) олган болаларнинг 70,0% да (14) – 3 ойдан кейин, 50,0% да (10) – 6 ойдан кейин, яна 50,0% да (10) – 12 ойдан кейин касалликнинг хуружи кузатилди. ДТ қабул қилган гуруҳдаги болаларда касалликнинг хуружи частотасининг кучайиши 3 ойдан кейин – 45,0% да, 6 ойдан кейин – 30,0% да, 12 ойдан кейин – 20,0% да кузатилди.

Олинган натижаларга асосланиб, болаларда БА касаллигида дифференциал даволаш усулининг самарадорлиги исботланди. Шу муносабат

билан биз томонимиздан COVID-19 ўтказган БА билан касалланган болаларни ташхислаш ва даволаш схемаси ишлаб чиқилди (4-расм).



4-расм. БА фонида COVID-19 ўтказган болаларни диагностика қилиш ва даволаш схемаси

Ушбу алгоритм БА ва COVID-19 билан касалланган болаларни ташхислаш ва даволашда муҳим аҳамиятга эга. Терапиянинг асосий мақсади — касалликни назорат қилиш, ҳаёт сифатини яхшилаш ва симптомлар ҳамда хавф омилларини мониторинг қилиш, қўзиши ва терапиянинг ножўя таъсирларини камайтириш.

Таклиф этилаётган даволаш усуллариининг иқтисодий самарадорлиги. БА фонида COVID-19 ўтказган болаларда БА ни даволаш усуллариининг самарадорлиги ремиссия давомийлигининг ошиши ва асоратлар туфайли госпитализациялар сонининг камайиши билан намоён бўлди. 36 ой давомида ДТ таркибида Вобэнзим ва Мультитабс қабул қилган БА+COVID-19 билан оғриган болалар $2,3 \pm 0,08$ марта, БТ олган болалар эса ўртача $4,6 \pm 0,1$ марта госпитализация қилинган. Таклиф этилаётган оптималлаштирилган даволаш схемасининг иқтисодий самарадорлиги стационарда қолиш муддатини 2 ётоқ кунига қисқартиришдан иборат. 2023 йилда бир беморнинг стационарда бўлиш нархи кунига 336 минг сўмни, 2 кун давомида иқтисодий тежамкорлик 1 бемор учун 672 000,0 минг сўмни ташкил этди.

ХУЛОСА

1. Бронхиал астмаси бўлган болаларнинг 59,2% да COVID-19 енгил шаклда, 38,4% да ўртача оғирликда ва фақат 2,4% да оғир шаклда кечган. Енгил кечиш асосан назорат қилинадиган БА бўлган болаларда кузатилди. БА фонида коронавирус инфекциясининг ўзига хос белгилари қуйидагилардан иборат: узоқ муддатли қийновчи йўтал (76,2%), меъда-ичак тракти бузилишлари (25,7%) ва цефалгия (18,9%). COVID-19 даврида астма билан оғриган беморларда кучли хуружлар кузатилмаган.

2. Бронхиал астма фонида коронавирус инфекциясини ўтказган болаларда яққол иммунологик ўзгаришлар кузатилди. Ҳужайравий ва гуморал иммунитетнинг ишончли ўзгаришлари аниқланди: CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитлари мос равишда 1,56; 2,34 ва 1,82 марта камайган, IgE эса 3,17 мартага ошган. Шунингдек, цитокинлар ҳолатида сезиларли ўзгаришлар қайд этилган: IL-8 5,8 марта, IL-4 7,9 марта, TNF- α 3,6 марта ошган, IFN γ эса 1,9 марта камайган ($p < 0,001$). Аниқланган дисбаланс патологик жараённинг барқарорлиги, унинг сурункали тус олиши ва бронхиал гиперреактивликнинг кучайишига ишора қилади.

3. COVID-19 билан касалланган бронхиал астма билан оғриган болаларда иммун ҳужайра фаоллашуви ва апоптоз белгиларида сезиларли ўзгаришлар ($p < 0,05$) аниқланди, бу Th2 жавобининг устунлиги билан иммун гомеостазининг бузилишини кўрсатади. Ушбу ўзгаришлар касалликнинг оғир ва узоқ давом этган ҳолатларида, шунингдек, COVID-19 дан кейинги даврда ($p < 0,01$) энг аниқ намоён бўлди, бу вирусли инфекциянинг иммунитет фаолиятига сезиларли таъсирдан далолат беради.

4. Бронхиал астма фонида COVID-19 ўтказган болаларнинг барчасида кичик бронхларда ўтказувчанлик бузилишлари (73,7%) кузатилди, ҳолбуки, коронавирус инфекциясига учрамаган болаларда бу кўрсаткич паст бўлиб, 41,3% ни ташкил этган.

5. Диагностикада бодиплетизмография (БПГ) усулидан фойдаланиш ҳатто спирометрия натижалари нормал бўлган беморларда ҳам (55,2%) обструктив бузилишларни аниқлаш имконини берди. БПГ параметрлари бронхиал қаршилиқлар кўрсаткичлари билан кучли тўғри корреляцияга эга ($r = +0,68$; $p < 0,0001$), айниқса, нафас чиқаришнинг бронхиал қаршилиги билан ($r = +0,73$; $p < 0,0001$). Шунингдек, ФНЧХ₁ ва ЎУС билан тескари корреляция аниқланган ($r = -0,69$; $p < 0,0001$).

6. Бронхиал астма билан оғриган болаларда Магний ва Рух каби элементларнинг миқдори камайган, Калий ва Фосфор миқдори эса соғлом болаларга нисбатан ошган. Бронхиал астма фонида COVID-19 билан касалланган болаларда Рух даражаси сезиларли даражада пасайган ($p < 0,005$). Бронхиал астма билан оғриган барча болаларда қон зардобиди Калий ва Фосфор концентрациясининг ортиши кузатилган. Бу эса ушбу элементларнинг бронхоконстрикция, шилликнинг гиперпродукцияси ва бронхиал шиллик қаватнинг шишишига олиб келувчи нейротрансмиттер ацетилхолин ҳосил бўлишида муҳим роль ўйнашини кўрсатади.

7. Дисэлементоз бронхиал астманинг оғирлик даражасига боғлиқ бўлиб, касаллик оғир кечган болаларда ўрганилаётган макро ва микроэлементлар миқдори ўртача оғирликдаги болаларга нисбатан сезиларли даражада камайган. Ремиссия даврида гомеостаз бузилишининг сақланиб қолиши, айниқса, касалликнинг оғир кечувида яққол намоён бўлиб, бу бронх-ўпка тизимидаги яллиғланиш жараёнининг узоқ давом этганлигидан далолат беради.

8. Олиб борилган корреляцион таҳлил дисэлементоз ва бронхиал астманинг оғирлик даражаси ўртасидаги ўзаро боғлиқликни кўрсатди. Қон зардобида Фосфор ва Калий миқдорлари ўртасида тўғри корреляция мавжудлиги аниқланди ($r=+0,78$ ва $r=+0,65$; $p<0,0001$). Шу билан бирга, Рух, Магний ва Кальций миқдорлари билан тескари боғлиқлик кузатилди ($r=-0,88$, $r=+0,53$ ва $r=-0,51$; $p<0,005$).

9. Бронхиал астмани дисэлементозни ҳисобга олган ҳолда дифференциал даволаш, энзим препаратлари ва витамин-минерал комплексларини қўллаш клиник, биокимёвий, иммунологик ва функционал кўрсаткичларни яхшиланишига ёрдам беради. Бу эса ремиссия давомийлигининг ошиши билан намоён бўлади. Бронхиал астма фонида коронавирус инфекциясини ўтказган болаларни катамнез кузатуви таклиф этилган дифференциал даволаш комплекси самарадорлигини тасдиқлайди ва бу хуружлар частотасини 2,4 марта камайиши билан ифодаланади.

10. Амбулатор ва стационар босқичларда тиббий ёрдам кўрсатишни ташкил этиш бўйича ишлаб чиқилган тавсиялар, шунингдек, COVID-19 ўтказган БА ли болаларни йўналтириш ва ёрдам кўрсатишни ташкил этиш алгоритми болаларда саломатлик кўрсаткичлари, даволаш ва реабилитация натижаларини яхшилаш имконини берди ҳамда юқори иқтисодий самарадорлик кўрсатди (тавсияларни жорий қилиш бошлангандан буён жами 372 млн сўмдан зиёд бюджет маблағи тежаб қолинди).

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПРИ НАУЧНОМ СОВЕТЕ ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01
ПРИ ИНСТИТУТЕ ИММУНОЛОГИИ И ГЕНОМИКИ ЧЕЛОВЕКА**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ТАШМАТОВА ГУЛНОЗА АЪЛОЕВНА

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ
ОСОБЕННОСТИ ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ,
ПЕРЕНЕСШИХ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ (COVID-19)**

**14.00.36 – Аллергология и иммунология
14.00.09 – Педиатрия**

**АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ (DSc) ДИССЕРТАЦИИ
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2025

Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2023.4.DSc/Tib726

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.immunology.uz) и Информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziyo.net)

Научные консультанты:	Наврзуова Шакар Истамовна доктор медицинских наук, профессор
	Халматова Барно Турдиходжаевна доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	Зиядуллаев Шухрат Худайбердиевич доктор медицинских наук, профессор
	Шамсиев Фуркат Мухитдинович доктор медицинских наук, профессор
	Муллаева Лола Джавлановна доктор медицинских наук
Ведущая организация:	Самаркандский государственный медицинский университет

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2025 года в _____ часов на заседании разового научного совета при Научном совете DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 при Институте иммунологии и геномики человека (Адрес: 100060, г. Ташкент, ул. акад. Я. Гулямова, 74. Тел./факс: (99871) 233-08-55, e-mail: immunologiya@qir.ru.)

С докторской диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института иммунологии и геномики человека (зарегистрирована за №) (Адрес: 100060, г. Ташкент, ул. акад. Я. Гулямова, 74. Тел./факс: (99871) 233-08-55)

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2025 года.
(реестр протокола рассылки №__ от «_____» _____ 2025 года.)

Т.У. Арипова

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

Х.М.Хатамов

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

А.А.Исмаилова

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. В последние годы заболеваемость бронхиальной астмой (БА) среди детей и подростков значительно растет и становится одной из самых серьезных проблем в системе здравоохранения, поскольку приводит к снижению качества жизни пациента и становится причиной инвалидизации. Многочисленные исследования показывают, что риновирусы, респираторно-синцитиальный вирус, аденовирусы, коронавирус и вирус гриппа усиливают воспаление и гиперреактивность дыхательных путей, способствуя возникновению или обострению приступов бронхиальной астмы. По данным Всемирной организации здравоохранения, «...отмена статуса пандемии не означает, что риск коронавируса полностью исчез»⁴. Сложность патогенеза бронхиальной астмы, ряд проблем, возникающих при ведении больных с этим заболеванием, а также его социально-экономические последствия требуют ранней клинико-иммунологической диагностики этого заболевания, разработки лечебных мероприятий и внедрения их в практическую медицину.

Рост числа случаев заболевания COVID-19 во всем мире обуславливает необходимость уделять особое внимание исследованиям, направленным на улучшение ранней диагностики, профилактики и лечения его осложнений. В связи с этим приоритетным направлением научных исследований является определение клинико-иммунологических изменений при бронхиальной астме у детей с коронавирусной инфекцией, определение состояния биохимических показателей, проведение молекулярно-генетических исследований, определение количества провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Наряду с этим, к числу актуальных проблем, стоящих перед специалистами в этой области, относятся баланс макро- и микроэлементов, оценка чувствительности бронхов и их функционального состояния, совершенствование методов диагностики, разработка дифференцированных методов лечения.

Среди широкомасштабных мер, реализуемых по совершенствованию системы здравоохранения в нашей стране, особое внимание уделяется ранней диагностике инфекционных и неинфекционных заболеваний, комплексному лечению, снижению и профилактике их осложнений. В этой связи, в соответствии с семью приоритетными направлениями новой стратегии развития Республики Узбекистан на 2022-2026 годы, для вывода уровня медицинского обслуживания населения на новый уровень поставлены такие задачи, как «...повышение качества оказания квалифицированных услуг населению в первичной медико-санитарной помощи...».⁵ Исходя из этого, подчеркивается, что необходимы долгосрочные исследования для вывода качества медицинских услуг на новый уровень, создания здоровой среды и особенно для определения клинико-иммунологических и функциональных

⁴ <https://www.kff.org/coronavirus-covid-19/press-release/>.

⁵ Указ Президента Республики Узбекистан, от 28.01.2022 г. № УП-60 “О стратегии развития нового Узбекистана на 2022 – 2026 годы”

особенностей бронхиальной астмы у детей, перенесших коронавирусную инфекцию (COVID-19).

Данная диссертация в определенной степени служит для реализации задач Указа Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года УП-60 «О Стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы», Указа Президента Республики Узбекистан от 25 июля 2020 года УП-6035 «О мерах по смягчению коронавирусной пандемии, кардинальному совершенствованию системы санитарно-эпидемиологического благополучия и охраны здоровья населения», Постановления Президента Республики Узбекистан от 27 июля 2020 года №ПП-4790 «О мерах по организации деятельности службы санитарно-эпидемиологического благополучия и общественного здоровья Республики Узбекистан» и Постановления Президента Республики Узбекистан от 25 апреля 2022 года № ПП-215 «О дополнительных мерах по приближению к населению первичной медико-санитарной помощи и повышению эффективности медицинских услуг», а также других нормативно правовых документов, связанных с данной деятельностью.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики VI «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации.⁶

Научные исследования, направленные на определение клинико-иммунологических и функциональных особенностей бронхиальной астмы у детей, перенесших коронавирусную инфекцию, проводятся в ряде научных центров и высших учебных заведений мира, в том числе: экспертами ВОЗ (GINA, 2018, 2022), Children's Nutrition Research Center, Department of Pediatrics, Baylor College of Medicine (США), UNICEF, Center for Allergic and Immune Disorders (Нью-Йорк, США), National Institute of Allergy and Infectious Diseases (Мэриленд, США), Department of Prevention (Италия), Vilnius, Sveikatos mokslai (Литва), European Respiratory Society (Австрия), Murdoch Children's Research Institute (Австралия), National Institute of Biomedical Genomics, National Institute of Epidemiology (Индия), Sveikatos mokslai Health sciences in Eastern Europe, University of Chang Gung (Тайвань); Научный центр здоровья детей (Россия), Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии и Ташкентской медицинской академии (Узбекистан).

В мировой практике получен ряд научных результатов по клинико-иммунологическим и медико-социальным аспектам бронхиальной астмы у детей, разработке и оптимизации различных методов ранней диагностики и лечения заболевания, в том числе: определена роль факторов риска в формировании аллергических заболеваний и его течения, клинико-иммунологические изменения (Children's Nutrition Research Center, Department of Pediatrics, Baylor College of Medicine, США); выявлена роль генов

⁶www.vanderbilt.edu, www.gwu.edu, www.columbia.edu, www.ovgu.de, www.dji.de, www.usp.br, www.kuleuven.be, lhmchosp.gov.in, www.schneider.org.il, www.cdc.gov, eng.tmu.edu.tw, karazin.ua, www.tma.uz

ARG16GLY и GLN27GLU в патогенезе атопической патологии у детей (National Institute of Biomedical Genomics, National Institute of Epidemiology, Индия); определена роль HLA-генотипа в развитие БА у детей и подростков (Научный центр здоровья детей, Москва); разработаны программы для ведение больных БА в период пандемии COVID-19 (All India Institute of Medical Sciences, Индия); разработаны рекомендации по ведению пациентов с БА с различными фенотипами и эндотипами в условиях пандемии COVID-19 (National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Мэриленд, США); определена активность эозинофилов при диагностике атопической астмы у детей перенёсших коронавирусную инфекцию (Sveikatos mokslai Health sciences in Eastern Europe, Vilnius, Sveikatos mokslai, Литва); определена частота встречаемости, факторы развития, диагностика и комплексное лечение метаболического синдрома у детей с БА (Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии, Узбекистан).

В настоящее время в мире активно проводятся исследования, направленные на изучение клинко-иммунологических и функциональных особенностей течения бронхиальной астмы у детей, перенёсших коронавирусную инфекцию. Основные приоритетные направления включают: выявление факторов риска развития аллергической патологии; определение наличия наследственной предрасположенности к бронхиальной астме; поиск биохимических и иммунологических маркеров, способствующих ранней диагностике; установление взаимосвязи между тяжестью течения бронхиальной астмы и функциональным состоянием бронхолёгочной системы; разработку алгоритмов ведения и лечения детей с бронхиальной астмой; оценку эффективности дифференцированных методов терапии у пациентов, перенёсших COVID-19; а также совершенствование профилактических мер, направленных на снижение частоты приступов бронхиальной астмы у детей.

Степень изученности проблемы. По данным многочисленных клинических исследований, проведенных в последние годы в разных странах мира, отмечается высокая встречаемость БА, которая является самым распространенным хроническим аллергическим заболеванием органов дыхания. Вирусные респираторные инфекции являются наиболее частыми триггерами тяжелых обострений БА у детей и взрослых (Su P., Jiang C., Zhang Y., 2023, Romero-Tapia S. J., 2023). В период пандемии COVID-19 предполагалось, что пациенты с аллергией и БА подвергнутся более высокому риску развития и тяжелому течению заболевания, однако Selberg S. et al. (Selberg S. et al., 2020) проанализировав статистические данные, исследования из разных стран, пришли к выводу, что БА и аллергия не являются факторами, увеличивающими риск заражения COVID-19 и не способствуют тяжелому течению заболевания, при условии если БА имеет контролируемое течение (Chen C. et al., 2024).

По мнению некоторых авторов, хронизация патологического процесса при БА приводит к ухудшению качества жизни больных, снижению их

активности, инвалидизации и повышению смертности (Hamadneh M., Alquran A., Manna R. 2023). Были определены клиничко-функциональные особенности течения БА у детей, и составлена программа профилактики данной категории больных (Кравченко Н. Ю., 2023.).

Данные, свидетельствующие об участии минералов и микроэлементов в разных звеньях патогенеза аллергии многочисленны, но разрозненные и противоречивые (Zajac D., 2021, Лебеденко А. А., 2023, Sindhuja S., 2023). При этом мало работ, в которых изучалось состояние микро- и макроэлементов детей, перенесших коронавирусную инфекцию на фоне БА (Moretti A., 2023).

В настоящее время в Республике Узбекистан проведено ряд исследований по изучению патогенеза и оптимизации методов лечения БА. Изучены иммунологические и генетические механизмы патогенеза БА у подростков и на этой основе сформирован план рациональных диагностических и лечебно-профилактических мероприятий (Зиядуллаев Ш.Х., 2015, Агзамова Ш.А., 2021, Закирова У.И., 2021); было совершенствовано патогенетическое лечение заболевания путем обобщённой оценки состояния эндотелиальной системы при бронхиальной астме, влияния ряда иммунологических показателей и неспецифических иммунных факторов и их взаимосвязи (Базарова С.А., 2016); разработаны научно-практические рекомендации по совершенствованию теоретических и методологических основ фармакосоциальной оценки лекарственных средств, применяемых при лечении заболеваний органов дыхания, аллергического ринита, бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких, а также по обеспечению лекарственными средствами, применяемыми при лечении заболеваний (Суюнов Н.Д., 2017; Мухторов Ш.М., 2023); выявлены патогенетические особенности лечения, реабилитации и профилактики острых респираторных заболеваний у детей, протекающих с синдромом бронхиальной обструкции (Хайдарова М.М., 2018; Махпиева Г.К., 2022); установлена частота встречаемости, факторы риска развития метаболического синдрома у детей с бронхиальной астмой и выявлены клиничко-лабораторные особенности для разработки комплексного подхода к их диагностике и лечению (Азизова Н.Д., 2019; Ганиев Б.С., 2023); изучена распространенность симптомов астмы и аллергии у школьников в промышленных регионах Узбекистана (Ташматова Г.А., 2020; Миррахимова М.Х., 2021).

До настоящего времени в Республике Узбекистан не проводились исследования о влиянии COVID-19 на течение БА, а также до конца не изучена роль макро- и микроэлементов в развитии БА у детей. Изучение клинических, биохимических, иммунологических изменений и функциональных особенностей бронхолегочной системы, а также оптимизация методов диагностики и дифференцированного лечения БА у детей, перенесших коронавирусную инфекцию, является актуальной проблемой педиатрии и аллергологии.

Связь темы диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии

с планом НИР Ташкентской медицинской академии №011800231 «Изучение особенностей течения бронхолегочных и аллергических заболеваний у детей и совершенствование методов диагностики и лечения» (2022–2024 гг.).

Цель исследования заключается в выявлении клинико-иммунологических и функциональных особенностей течения бронхиальной астмы у детей, перенёсших коронавирусную инфекцию (COVID-19).

Задачи исследования:

выделить основные клинико-функциональные показатели бронхиальной астмы у детей, перенесших коронавирусную инфекцию;

изучить показатели иммунного статуса, про- и противовоспалительных цитокинов у детей, перенесших коронавирусную инфекцию на фоне БА;

определить состояние апоптоза лимфоцитов периферической крови детей с различной степенью тяжести БА, которые перенесли коронавирусную инфекцию;

изучить общее содержание макро- и микроэлементов в сыворотке крови в зависимости от тяжести течения бронхиальной астмы;

установить корреляционную связь между клиническими, иммунологическими, биохимическими, функциональными показателями и тяжестью течения бронхиальной астмы;

разработать комплексный подход и дифференцированные схемы лечения для детей перенесших коронавирусную инфекцию на фоне БА.

Объектом исследования явились 178 детей в возрасте от 7 до 15 лет с подтвержденным диагнозом бронхиальная астма, из них 72 детей, перенесших COVID-19 на фоне БА.

Предметом исследования служили венозная кровь и сыворотка больных и практически здоровых детей для общеклинических, биохимических и иммунологических исследований.

Методы исследования. В исследовании использованы общеклинические, инструментальные, биохимические, иммунологические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

у детей, перенёсших коронавирусную инфекцию на фоне бронхиальной астмы, выявлено развитие патологического дисбаланса иммунной системы, проявляющегося на фоне резкого снижения количества CD3+, CD4+ и CD8+ лимфоцитов клеточного иммунитета и повышения уровня IgE гуморального звена;

установлено, что у детей, перенёсших коронавирусную инфекцию на фоне бронхиальной астмы, на фоне усиленной бронхиальной гиперреактивности наблюдается достоверное снижение уровня IFN- γ при резком повышении уровней провоспалительных (IL-8, TNF- α) и противовоспалительного (IL-4) цитокинов, что свидетельствует о развитии иммунного цитокинового дисбаланса;

впервые установлено, что у детей, перенесших коронавирусную инфекцию на фоне бронхиальной астмы, вследствие усиления апоптоза под воздействием вируса наблюдалось прямо пропорциональное увеличение

количества sCD95 в сыворотке крови от степени тяжести бронхиальной астмы (легкая, средняя и тяжелая);

впервые установлено, что у детей, перенёсших коронавирусную инфекцию на фоне бронхиальной астмы, повышение уровней калия (K) и фосфора (P) в сыворотке крови способствует образованию нейромедиатора ацетилхолина, что, в свою очередь, приводит к бронхоконстрикции, гиперпродукции слизи и отёку бронхиальной слизистой оболочки;

впервые установлено, что степень тяжести бронхиальной астмы ассоциируется с выраженностью дисэлементоза: при лёгком течении бронхиальной астмы выявлена положительная корреляция с уровнями фосфора (P), калия (K) и IgE, а также отрицательная корреляция с уровнями цинка (Zn), магния (Mg) и кальция (Ca); по мере утяжеления заболевания сохраняется положительная связь с P, K, Ca и IgE, при этом отрицательная корреляция с Zn и Mg усиливается.

впервые показана роль функционального метода исследования (бодиплетизмография) в выявлении обструктивных нарушений в мелких бронхах у пациентов с бронхиальной астмой. Данный метод рекомендуется использовать с целью диагностики нарушений механики дыхания даже у больных с нормальными значениями показателей спирометрии.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

разработаны рекомендации по совершенствованию раннего выявления и диагностики риска развития бронхиальной астмы;

показана диагностическая значимость метода бодиплетизмографии для выявления обструктивных изменений в мелких бронхах у пациентов с бронхиальной астмой;

обоснована необходимость оценки состояния макро- и микроэлементов в сыворотке крови в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы;

разработаны дифференцированные подходы к лечению детей, перенёсших коронавирусную инфекцию на фоне бронхиальной астмы.

Достоверность результатов исследования подтверждена применением современных методов и подходов в исследованиях, соответствием теоретических данных полученным результатам, методологической точностью исследований, адекватностью количества пациентов, основанным на общеклинических, лабораторных, иммунологических, функциональных и статистических методами исследования, сравнением результатов исследования с международными и отечественными исследованиями, утверждением выводов и полученных результатов уполномоченными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость исследования заключается в определении клинико-иммунологических и функциональных особенностей бронхиальной астмы у детей, перенесших коронавирусную инфекцию. Установлено, что у детей возникает патологический процесс дисбаланса за счет повышения количества IgE гуморального звена иммунитета на фоне резкого снижения количества CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитов клеточного звена иммунитета. Доказано, что

достоверное снижение количества IFN- γ происходит на фоне резкого повышения уровня провоспалительных (IL-8 и TNF- α) и противовоспалительного (IL-4) цитокина иммунитета вследствие повышенной гиперреактивности бронхов. Установлено, что тяжесть бронхиальной астмы (легкая, средняя и тяжелая) прямо пропорциональна повышению количества sCD95 в сыворотке крови за счет усиления апоптоза у детей под воздействием вируса. Установлено, что увеличение количества элементов K⁺ и F⁺ в сыворотке крови детей приводит к образованию нейромедиатора ацетилхолина, который, в свою очередь, вызывает бронхоспазм, гиперпродукцию слизи и отёк слизистой оболочки бронхов. Это объясняется тем, что при лёгкой степени бронхиальной астмы наблюдается положительная корреляция с P, K и IgE и отрицательная – с Zn, Mg и Ca. По мере утяжеления заболевания положительная корреляция с P, K, Ca и IgE сохраняется, а отрицательная – с Zn и Mg увеличивается, что позволяет раскрыть новые аспекты патогенеза заболевания.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что разработаны рекомендации по раннему выявлению риска развития бронхиальной астмы у детей с коронавирусной инфекцией и совершенствованию диагностики, продемонстрирована значимость метода бодиплетизмографии в выявлении обструктивных изменений мелких бронхов у больных бронхиальной астмой, обосновано определение состояния макро- и микроэлементов в сыворотке крови в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы, разработаны дифференцированные подходы в лечении детей с коронавирусной инфекцией на фоне бронхиальной астмы.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по определению клиничко-иммунологических и функциональных особенностей бронхиальной астмы у детей, перенесших коронавирусную инфекцию (COVID-19):

первая научная новизна: На основании выявленного патологического дисбаланса, обусловленного резким снижением количества лимфоцитов CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ клеточного иммунитета и повышением уровня IgE у детей, перенёсших коронавирусную инфекцию на фоне бронхиальной астмы, были разработаны методические рекомендации: «Особенности ведения бронхиальной астмы в период пандемии COVID-19», «Современные методы диагностики внешнего дыхания у детей, больных бронхиальной астмой», «Особенности диагностики бронхиальной астмы у детей, перенёсших COVID-19». Указанные рекомендации утверждены Заключениями Координационного отдела научной деятельности Министерства здравоохранения Республики Узбекистан: № 8п-р/574 от 1 июня 2022 года, № 8п-р/609 и № 8п-р/610 от 9 июня 2022 года. Данные предложения внедрены в практику приказами №308 от 16.12.2022 г. по семейной поликлинике №40 Шайхантахурского районного медицинского объединения, №48 от 29.12.2022 г. по семейной поликлинике №35 Чиланзарского районного медицинского объединения и №57 от 14.04.2023 г. по многопрофильной клинике Ташкентской медицинской академии (Заключение Научно-технического совета при Минздраве от

15.07.2024 г. №03/43); *социальная эффективность*: внедрение научных результатов в клиническую практику позволяет обеспечить раннюю оценку состояния бронхиальной астмы у детей, перенёвших коронавирусную инфекцию, оптимизировать тактику лечения, снизить уровень инвалидизации, уменьшить риск осложнений и повысить качество жизни пациентов.; *экономическая эффективность*: Внедрение научных результатов в практическую деятельность Шайхантахурского и Чиланзарского районных медицинских объединений и многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии. Использование предложенных методов у детей с инфекцией COVID-19 на фоне бронхиальной астмы позволяет экономить 41,7% средств, затрачиваемых на каждого ребенка за счет своевременного выявления изменений функционального состояния мелких бронхов и оптимизации методов лечения; *заключение*: обосновано, что у детей с коронавирусной инфекцией на фоне бронхиальной астмы происходит патологический процесс дисбаланса за счет повышения количества IgE гуморального иммунитета на фоне резкого снижения количества CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитов клеточного иммунитета;

вторая научная новизна: на основании доказанного достоверного снижения уровня IFN- γ у детей, перенёвших коронавирусную инфекцию на фоне бронхиальной астмы, на фоне усиления бронхиальной гиперреактивности и значительного повышения уровней провоспалительных (IL-8, TNF- α) и противовоспалительного (IL-4) цитокинов, были разработаны следующие методические рекомендации: «Особенности ведения бронхиальной астмы в период пандемии COVID-19», «Современные методы диагностики внешнего дыхания у детей, больных бронхиальной астмой», «Особенности диагностики бронхиальной астмы у детей, перенёвших COVID-19». Указанные рекомендации утверждены Заключениями Координационного отдела научной деятельности Министерства здравоохранения Республики Узбекистан: № 8п-р/574 от 1 июня 2022 года, № 8п-р/609 и № 8п-р/610 от 9 июня 2022 года; *социальная эффективность*: внедрение научных результатов в клиническую практику позволяет обеспечить раннюю оценку состояния бронхиальной астмы у детей, перенёвших коронавирусную инфекцию, оптимизировать тактику лечения, снизить уровень инвалидизации, уменьшить риск осложнений и повысить качество жизни пациентов; *экономическая эффективность*: Внедрение научных результатов в практическую деятельность медицинских объединений Шайхантахурского и Чиланзарского районов, а также многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии позволило применять предложенные методы у детей, перенёвших коронавирусную инфекцию на фоне бронхиальной астмы. Это обеспечивает своевременное выявление функциональных нарушений в мелких бронхах и оптимизацию методов лечения, что позволяет сократить затраты на одного пациента на 41,7%; *заключение*: у детей, перенёвших коронавирусную инфекцию на фоне бронхиальной астмы, обосновано достоверное снижение уровня IFN- γ на фоне усиления бронхиальной гиперреактивности и

значительного повышения уровней провоспалительных (IL-8 и TNF- α) и противовоспалительного (IL-4) цитокинов;

третья научная новизна: впервые установлена прямая пропорциональная зависимость между уровнем sCD95 в сыворотке крови и степенью тяжести бронхиальной астмы (лёгкая, среднетяжёлая и тяжёлая формы) у детей, перенёвших коронавирусную инфекцию на фоне бронхиальной астмы, что обусловлено усилением апоптоза под действием вируса. На основании полученных данных были разработаны следующие методические рекомендации: «Особенности ведения бронхиальной астмы в период пандемии COVID-19», «Современные методы диагностики внешнего дыхания у детей, больных бронхиальной астмой», «Особенности диагностики бронхиальной астмы у детей, перенёвших COVID-19». Указанные рекомендации утверждены Заключениями Координационного отдела научной деятельности Министерства здравоохранения Республики Узбекистан: № 8п-р/574 от 1 июня 2022 года, № 8п-р/609 и № 8п-р/610 от 9 июня 2022 года; *социальная эффективность:* внедрение научных результатов в клиническую практику позволяет обеспечить раннюю оценку состояния бронхиальной астмы у детей, перенёвших коронавирусную инфекцию, оптимизировать тактику лечения, снизить уровень инвалидизации, уменьшить риск осложнений и повысить качество жизни пациентов; *экономическая эффективность:* внедрение научных результатов в практическую деятельность медицинских объединений Шайхантахурского и Чиланзарского районов, а также многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии позволило применять предложенные методы у детей, перенёвших коронавирусную инфекцию на фоне бронхиальной астмы. Это обеспечивает своевременное выявление функциональных нарушений в мелких бронхах и оптимизацию методов лечения, что позволяет сократить затраты на одного пациента на 41,7%; *заключение:* обоснована прямая пропорциональная связь между уровнем sCD95 в сыворотке крови и степенью тяжести бронхиальной астмы (лёгкая, среднетяжёлая и тяжёлая формы) у детей, перенёвших коронавирусную инфекцию на фоне бронхиальной астмы, что связано с усилением апоптоза под воздействием вируса;

четвертая научная новизна: впервые доказано, что у детей, перенёвших коронавирусную инфекцию на фоне бронхиальной астмы, повышение концентраций калия (K) и фосфора (F) в сыворотке крови способствует образованию нейромедиатора ацетилхолина, который вызывает бронхоконстрикцию, гиперпродукцию слизи и отёк слизистой оболочки бронхов. На основании полученных данных были разработаны следующие методические рекомендации: «Особенности ведения бронхиальной астмы в период пандемии COVID-19», «Современные методы диагностики внешнего дыхания у детей, больных бронхиальной астмой», «Особенности диагностики бронхиальной астмы у детей, перенёвших COVID-19». Указанные рекомендации утверждены Заключениями Координационного отдела научной деятельности Министерства здравоохранения Республики Узбекистан: № 8п-р/574 от 1 июня 2022 года, № 8п-р/609 и № 8п-р/610 от 9 июня 2022 года;

социальная эффективность: внедрение научных результатов в клиническую практику позволяет обеспечить раннюю оценку состояния бронхиальной астмы у детей, перенёвших коронавирусную инфекцию, оптимизировать тактику лечения, снизить уровень инвалидизации, уменьшить риск осложнений и повысить качество жизни пациентов; *экономическая эффективность:* внедрение научных результатов в практическую деятельность медицинских объединений Шайхантахурского и Чиланзарского районов, а также многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии позволило применять предложенные методы у детей, перенёвших коронавирусную инфекцию на фоне бронхиальной астмы. Это обеспечивает своевременное выявление функциональных нарушений в мелких бронхах и оптимизацию методов лечения, что позволяет сократить затраты на одного пациента на 41,7%; *заключение:* обосновано, что у детей, перенёвших коронавирусную инфекцию на фоне бронхиальной астмы, повышение уровней калия (K) и фосфора (F) в сыворотке крови способствует образованию нейромедиатора ацетилхолина, который вызывает бронхоконстрикцию, гиперпродукцию слизи и отёк слизистой оболочки бронхов;

пятая научная новизна: впервые установлено, что степень тяжести бронхиальной астмы у детей ассоциирована с выраженностью дисэлементоза: при лёгком течении заболевания выявлена положительная корреляция с уровнями фосфора (P), калия (K) и IgE и отрицательная корреляция с уровнями цинка (Zn), магния (Mg) и кальция (Ca); по мере утяжеления болезни сохраняется положительная связь с P, K, Ca и IgE, при этом отрицательная корреляция с Zn и Mg усиливается. На основании полученных данных были разработаны следующие методические рекомендации: «Особенности ведения бронхиальной астмы в период пандемии COVID-19», «Современные методы диагностики внешнего дыхания у детей, больных бронхиальной астмой», «Особенности диагностики бронхиальной астмы у детей, перенёвших COVID-19». Указанные рекомендации утверждены Заключениями Координационного отдела научной деятельности Министерства здравоохранения Республики Узбекистан: № 8п-р/574 от 1 июня 2022 года, № 8п-р/609 и № 8п-р/610 от 9 июня 2022 года; *социальная эффективность:* внедрение научных результатов в клиническую практику позволяет обеспечить раннюю оценку состояния бронхиальной астмы у детей, перенёвших коронавирусную инфекцию, оптимизировать тактику лечения, снизить уровень инвалидизации, уменьшить риск осложнений и повысить качество жизни пациентов; *экономическая эффективность:* внедрение научных результатов в практическую деятельность медицинских объединений Шайхантахурского и Чиланзарского районов, а также многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии позволило применять предложенные методы у детей, перенёвших коронавирусную инфекцию на фоне бронхиальной астмы. Это обеспечивает своевременное выявление функциональных нарушений в мелких бронхах и оптимизацию методов лечения, что позволяет сократить затраты на одного пациента на 41,7%; *заключение:* обосновано, что степень тяжести бронхиальной астмы характеризуется положительной корреляцией с

уровнями фосфора (P), калия (K) и IgE и отрицательной — с уровнями цинка (Zn), магния (Mg) и кальция (Ca) при лёгком течении заболевания; по мере утяжеления бронхиальной астмы сохраняется положительная связь с P, K, Ca и IgE, тогда как отрицательная корреляция с Zn и Mg усиливается.

Апробация результатов исследования. Результаты настоящего исследования были обсуждены на 8 научно-практических конференциях, включая 5 международных и 3 республиканских.

Публикации результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 31 научных работ, из них 16 журнальных статей, в том числе 9 в республиканских и 7 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 212 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы диссертационной работы, изложены задачи, объект и предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, описана научная новизна и практические результаты исследований, обоснована достоверность полученных результатов, раскрыты их теоретическая и практическая значимость. Приведены материалы по внедрению результатов исследований в практику, результаты апробации работы, опубликованные работы и структура диссертации.

В первой главе диссертации **«Современные представления о клинко-функциональных особенностях детей с бронхиальной астмой (обзор литературы)»** изложен аналитический обзор литературных источников, проанализированы современные представления проблемы БА у детей. В этой главе обобщены литературные данные и обоснована актуальность проблемы. Показано участие клеточных и гуморальных показателей иммунитета, а также роль цитокинов в патогенезе БА. Особое внимание уделено анализу течения БА у детей во время COVID-19, состояния макро- и микроэлементного статуса, а также функционального состояния бронхолегочной системы. Автором определены нерешенные и требующие уточнения аспекты данной проблемы.

Во второй главе диссертационной работы **«Материалы и методы исследования. Клинко-функциональная характеристика детей с бронхиальной астмой»** описаны материалы и методы исследования. Приведены данные изучения клинко-лабораторных и функциональных параметров респираторной функции легких у 178 больных детей в возрасте 7–15 лет, с подтвержденным диагнозом бронхиальная астма (по GINA 2022). 56 условно здоровых детей аналогичного возраста составили контрольную

группу. Дети основной группы были разделены на 2 подгруппы: 1 группа – дети, с диагнозом бронхиальная астма разных степеней тяжести, с подтвержденным диагнозом COVID-19 (в анамнезе), с положительным результатом теста на вирус U07.1 (n=72); 2-я группа – дети с диагнозом бронхиальная астма разной степени тяжести, которые не болели коронавирусной инфекцией и не имели контакт с заболевшими COVID-19, на момент осмотра результат теста на вирус U07.1 был отрицательным.

Обследованные дети были разделены по полу, возрасту и по тяжести БА (табл.1).

Таблица 1

Показатели пациентов с БА, включенных в исследование

Критерии		1-группа n=72	2-группа, n=106	Всего, n=178
Средний возраст в годах		9,4±0,11	11,2±0,13	10,3±0,12
7–12 лет		46 (63,8%)	73 (68,8%)	119 (66,85%)
13–15 лет		26 (36,1%)	33 (31,1%)	59 (33,14%)
Пол	Мальчики	42 (58,3%)	64 (60,4%)	106 (59,5%)
	Девочки	30 (41,6%)	42 (39,6%)	72 (40,44%)
Степень тяжести, чел	Легкие	20 (27,7%)	24 (22,6%)	44 (24,7%)
	Среднее тяжёлые	37 (51,4%)	61 (57,5%)	98 (55,1%)
	Тяжёлые	15 (20,8%)	21 (19,8%)	36 (20,2%)

Как видно из данных табл. 1, в возрастном аспекте преобладали дети в возрасте 7–12 лет (66,85%), по полу мальчики (59,5%). По степени тяжести преобладали дети со средней тяжестью течения БА (55,1%).

Исследование функции внешнего дыхания. В работе использованы метод пикфлоуметрии, компьютерной спирометрии, бодиплетизмографии (БПГ). Бодиплетизмография проводилась на аппарате *Master Screen Body (Jaeger, Германия)*.

Иммунологические методы. Содержание общего IgE (IgE, МЕ/мл) в сыворотке крови определяли иммунохемилюминисцентным. Клинический анализ крови проводили каждые 30 дней в течение лечебного периода. В рамках исследования проводилась оценка иммунного статуса пациентов с бронхиальной астмой, перенесших COVID-19, с использованием современных иммунологических методов. В частности, осуществлялось количественное определение субпопуляционного состава лимфоцитов, что является важным диагностическим критерием для оценки состояния клеточного звена иммунитета.

Анализ проводился методом непрямого розеткообразования с применением моноклональных антител к поверхностным антигенам лимфоцитов: CD3+ (общие Т-лимфоциты), CD4+ (Т-хелперы), CD8+ (цитотоксические Т-лимфоциты), CD16+ (натуральные киллеры, НК-

клетки), CD20+ (В-лимфоциты). Для определения сывороточных иммуноглобулинов А, G и М в периферической крови была использована тест-система производства ЗАО «Вектор-Бест» (Санкт-Петербург).

Концентрацию цитокинов IL-4; IL-8; TNF- α ; IFN- γ определяли методом ИФА набором реактивов ООО «Цитокин» (Санкт-Петербургский НИИ особо Чистых Биопрепаратов).

Определение макро- и микроэлементов в крови у детей с БА проводилось методом нейтронно-активационного анализа на спектрофотометре «Perkin Elmer» (США). Определение апоптоза лимфоцитов проводилось методом TUNEL (Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP Nick End Labeling).

Обработка полученных данных осуществлялась методами альтернативно-вариационной статистики с помощью стандартных программ Excel 10,0 и "Статистика" (коэффициент Пирсона, хи квадрат (χ^2) и метод Фишера). Корреляционный анализ проводили методами Спирмена (Rs) и Пирсона (r).

В третьей главе диссертации «**Особенности формирования и течения бронхиальной астмы у детей, перенёсших COVID-19**» рассмотрены механизмы, способствующие развитию бронхиальной астмы, а также особенности течения коронавирусной инфекции у детей с БА. Наследственная предрасположенность к атопии была выявлена у 87,02% детей. Изучение анамнеза позволило выявить у большинства наблюдаемых детей с БА отягощенную наследственность по аллергическим заболеваниям, что в целом соответствует результатам исследований многих авторов. Так, в 51,68% случаев у одного из родителей наблюдаемых нами больных отмечалась бронхиальная астма, 20% - аллергический ринит, 19% - атопический дерматит и 25% - поллиноз. При этом 20,35% матерей и 32,4% отцов этих детей имели признаки аллергии.

Факторы, вызывающие обострение БА, представлены в рис 1.

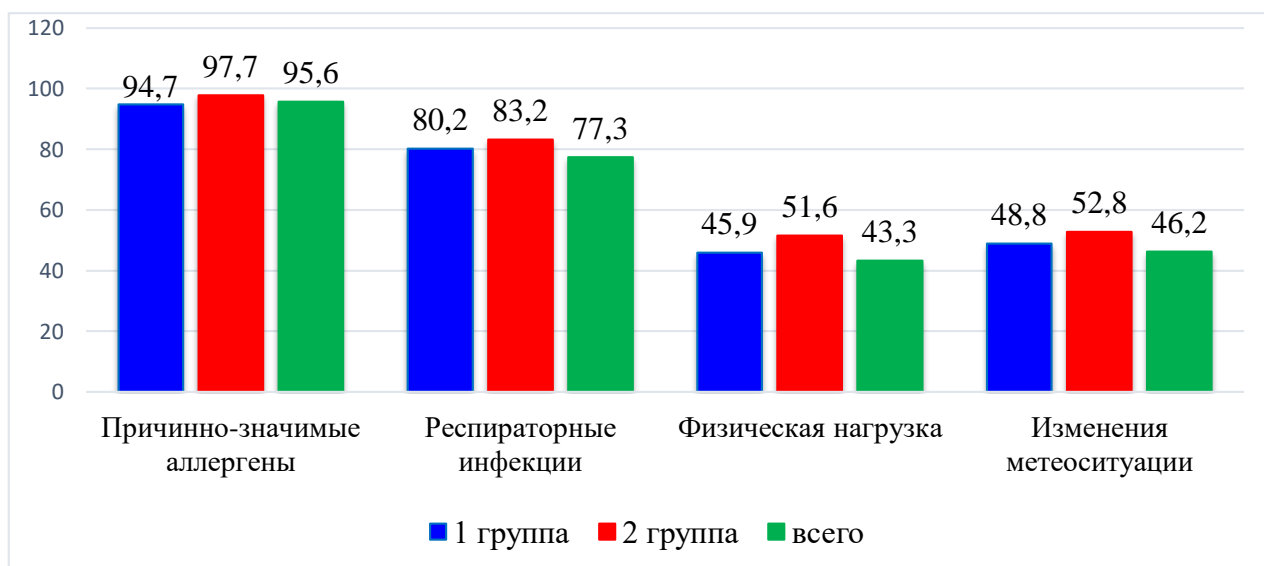


Рисунок 1. Факторы, вызывающие обострение БА у детей (%)

Наиболее значимыми триггерами явились контакт с причинно-значимыми аллергенами (95,64%), респираторные инфекции (77,33%). Физическая нагрузка, изменения погоды и метеоситуации провоцировали приступ астмы несколько реже (43,31% и 46,22% соответственно).

Анализ факторов, сенсibiliзирующих дыхательные пути больных проводился с учетом аллергологического обследования детей, методом определения специфического IgE в сыворотке крови.

Наиболее частыми причинами возникновения астмы являлись бытовые (79,78%), пыльцевые (66,29%) и пищевые (77,91%) аллергены. У 26,27% детей в реализации воспаления в бронхолегочной системе одновременно участвовали аллергены различных групп, при этом у пациентов 1 группы на долю поливалентной аллергии пришлось 31,08%. У 6% детей в амбулаторных картах имелись упоминания о наличии лекарственной аллергии.

В соответствии с целью нашего исследования основное внимание было обращено на изучение клинико-лабораторных особенностей течения коронавирусной инфекции у детей с БА. Нами была проведена оценка проявлений COVID-19 у детей с БА различной степени тяжести по данным амбулаторных карт и историй болезни. Всего было изучено 27 историй болезни детей, которые находились на стационарном лечении в детском отделении 1-й Зангиатинской больницы с марта 2020 г. по январь 2021 г. и 45 амбулаторных карт.

54,2% детей перенесли легкую форму COVID-19, 43,1% — средней тяжести, 2,8% — тяжелую форму COVID-19 (по данным анамнеза).

Начальные симптомы COVID-19 развивались подостро: у 48,6 % детей с субфебрилитетом и протекали как острые респираторные инфекции.

У обследуемых детей значительно чаще отмечались сухой навязчивый кашель (76,3 %), нарушение носового дыхания (73,6 %) и ринорея (69,3 %)

Проявления бронхиальной обструкции в период COVID-19 в виде приступов удушья, одышки, дистанционных хрипов без предшествующего выраженного обострения основного заболевания отмечалось лишь у 17,3 % пациентов, что может свидетельствовать об обострении БА на фоне инфекции SARS-CoV-2. Причиной такого обострения являлось отсутствие контроля и адекватной базисной терапии. Часть симптомов сохранялась после ликвидации основных проявлений COVID-19, что расценивалось нами как частичный контроль; чаще всего оно наблюдалось у детей со среднетяжелой БА.

Таким образом, полученные в ходе исследования данные подтверждают результаты зарубежных научных работ, свидетельствующих о более мягком течении COVID-19 у детей, страдающих аллергическими заболеваниями, в том числе бронхиальной астмой. Это может быть связано с особенностями иммунного ответа у данной категории пациентов, включая снижение экспрессии рецепторов ACE2 в дыхательных путях, что потенциально ограничивает проникновение вируса SARS-CoV-2 в клетки-мишени.

Особое внимание привлекает тот факт, что у подавляющего большинства пациентов (93,7 %) наблюдалось снижение толерантности к физической и

эмоциональной нагрузке, которое сохранялось на протяжении не менее 3 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции. Это может свидетельствовать о долгосрочных последствиях инфекции для функционального состояния дыхательной и сердечно-сосудистой систем, а также о необходимости дальнейшего изучения механизмов постковидного синдрома у детей с бронхиальной астмой.

Выявленные изменения подчеркивают важность длительного динамического наблюдения за данной группой пациентов, проведения углубленного обследования, направленного на раннее выявление и коррекцию возможных постковидных осложнений.

Анализ структуры сопутствующей аллергопатологии показал, что в обеих группах наиболее часто БА сочеталась с аллергическим ринитом (76,4%; 80,2%).

У обследованных пациентов часто наблюдалось наличие сопутствующей патологии, которая могла оказывать влияние на течение БА (рис. 2).

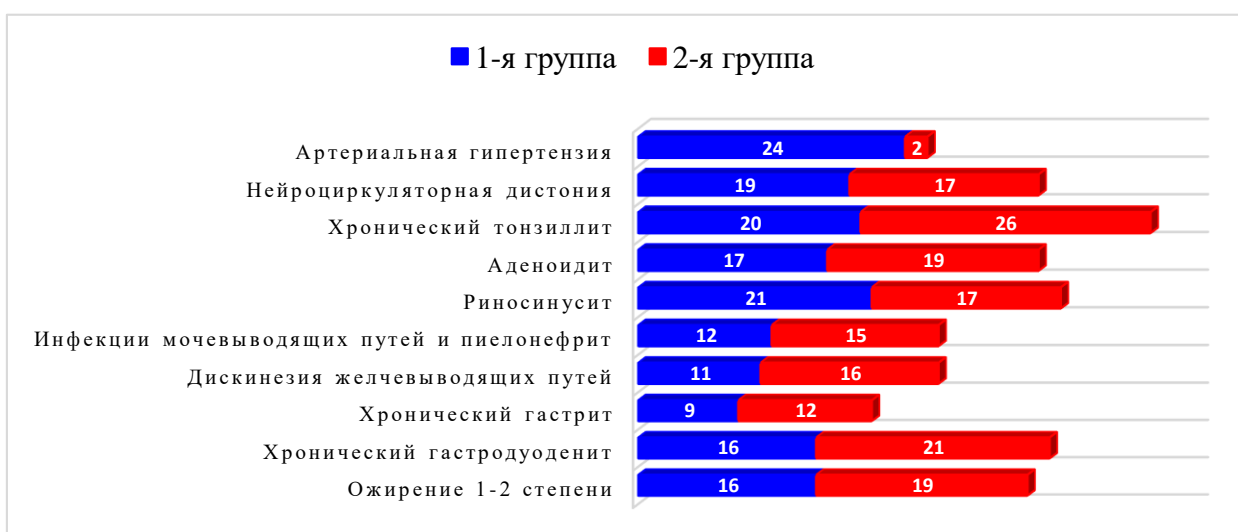


Рисунок 2. Сопутствующая патология у пациентов, %

Как видно из данных рисунка 2, у детей первой группы клинические симптомы были выражены в большей степени по сравнению с детьми второй группы ($p < 0,001$).

Клинический индекс включал в себя следующие показатели бронхиальной астмы: на фоне активной терапии в периоде обострения состояние больных постепенно улучшалось, однако продолжительность симптомов заболевания имела значительные различия в зависимости от тяжести приступа. Так, при обострении легкой БА продолжительность кашля составила $3,2 \pm 0,8$ дней, хрипы в легких выслушивались в течение $3,0 \pm 1,0$ дней, а жесткое дыхание - $4,0 \pm 0,8$ дней. В то же время, при тяжелой астме продолжительность этих симптомов составила соответственно $9,2 \pm 1,0$, $8,1 \pm 1,1$ и $10,3 \pm 0,9$ дней.

Для изучения иммунного статуса детей, перенесших на фоне БА коронавирусную инфекцию нами, было проведено исследование 125 детей с БА, из них 60 детей, которые перенесли COVID-19, в фазе обострения

заболевания. Результаты анализа иммунного статуса представлены в таблице 2.

Таблица 2

**Показатели клеточного иммунитета у детей
исследуемых групп, период обострения БА (M±m)**

Показатель и	КГ (n=20)	I группа БА+COVID-19 (n=65)		II группа БА (n=60)		P	p ₂
		Средней тяж.	Тяжелая	Средней тяж.	Тяжелая		
Лейкоциты, абс.	6677,8±167,9	5815,1±39,93	5517,3±37,93	6069,33±41,73	5919,39±39,73	<0,001	<0,001
Лимфоциты, %	33,5±0,5	41,23±0,96	45,18±1,03	37,47±0,89	40,18±0,95	<0,01	<0,01
CD3 ⁺ -лимф., %	61,5±2,2	31,34±0,77	22,27±0,69	46,57±0,67	29,27±0,87	<0,05	<0,001
CD4 ⁺ -лимф., %	39,1±2,1	24,25±0,61	15,25±0,61	30,25±0,61	22,52±0,55	<0,05	<0,001
CD8 ⁺ -лимф., %	19,5±1,8	12,4±0,41	10,4±0,32	15,6±0,47	13,1±0,43	>0,05	<0,05
(CD4 ⁺ /CD8 ⁺) ИРИ	2,0±0,2	1,81±0,09	1,6±0,11	1,83±0,08	1,72±0,09	<0,05	<0,05
CD16 ⁺ -лимф., %	10,2±1,3	14,38±0,54	18,2±0,37	14,17±0,53	16,75±0,6	>0,05	<0,05
CD20 ⁺ -лимф., %	16,4±0,5	24,37±0,57	40,69±1,01	22,67±0,52	28,7±0,61	<0,05	<0,001
ФАН, %	58,5±2,3	43,3±0,78	24,32±0,79	47,1±0,81	33,3±0,68	<0,01	<0,001

Примечание: p - достоверность различий показателей между I и II группами больных; p₂ - достоверность различий показателей между II и КГ.

Из данных таблицы 2 видно, что у детей с БА наблюдается значительное (p<0,01) снижение уровня CD3⁺-лимф. по сравнению с КГ. Уровни CD4⁺ и CD8⁺-лимф. также существенно отличались от нормальных значений. Уровни CD3⁺ и CD4⁺ были ниже, чем в контрольной группе. Кроме того, содержание CD20⁺-лимф. было значительно (p<0,001) выше, чем у детей КГ и составило 28,7±0,61%. Результаты иммунологических исследований детей, перенесших COVID-19 на фоне БА, указывают на глубокие нарушения: выявлено достоверное снижение содержания CD3⁺-лимфоцитов в 1,65 раза (31,34±0,77%) (p<0,001), включая иммунорегуляторные субпопуляции, CD4⁺-лимф. в 2,3 раза (15,2±0,67%) (p<0,001) и CD8⁺-лимф. в 1,7 раз (10,42±0,32%) (p<0,001) по сравнению с показателями детей с БА без COVID-19. Содержание CD20⁺-лимф. у больных БА+ COVID-19 было достоверно (p<0,001) выше и составило 40,7±1,01%, чем у детей с БА без COVID-19.

Результаты анализа цитокинового статуса представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Содержание цитокинов у детей в исследуемых группах, (M±m)

Показатели	КГ (n=20)	I группа БА+COVID-19 (n=65)		II группа БА (n=60)		P	P ₂
		Ср.тяж	Тяжелая	Ср.тяж	Тяжелая		
TNF-α (пг/мл)	28,4±1,5	80,53±2,6	130,7± 3,04	55,4±1,5	75,54±2,45	<0,01	<0,001
IL – 4 (пг/мл)	4,6±0,6	30,62±1,1 2	45,53±1,5 7	20,7±0,34	22,72±0,53	>0,05	<0,001
IFN-γ (пг/мл)	34,3±2,7	15,43±0,7	7,05±0,4	18,62± 0,6	22,47± 0,8	>0,05	<0,01
IL – 8 (пг/мл)	19,2±2,4	95,54±2,7 7	130,5±3,1 6	80,45±2,27	100,77± 2,45	<0,001	<0,001

Примечание: p - достоверность различий между I и II гр. б-х; p₂ - достоверность различий между II и КГ.

Согласно полученным данным, у детей с БА без COVID-19 уровень продукции IL-4 был значительно повышен (p<0,01) и составил 20,7±0,34 пг/мл при среднетяжёлом течении и 22,72±0,53 пг/мл при тяжёлом, по сравнению с контрольной группой. Уровень IL-4 был повышен в группе с БА+COVID-19, особенно при тяжелой форме (45,53±1,57 пг/мл). Наблюдалось закономерное увеличение противовоспалительного цитокина IL-4 у всех детей с БА, однако наиболее выраженное увеличение было у пациентов с БА+COVID-19, превышая норму в 8,4 раза.

Уровень IL-8 в группе с БА+COVID-19 был повышен при тяжелой форме (130,5±3,16 пг/мл) и средней тяжести (95,54±2,77 пг/мл) по сравнению с КГ (19,2±2,4 пг/мл). В группе БА уровень IL-8 также повышен, особенно в тяжелой форме (100,77±2,45 пг/мл). Все различия статистически значимы (p<0,001 для группы БА+COVID-19 и p₂<0,001 для группы БА).

В группе БА+COVID-19 уровень IFN-γ при тяжелой форме заболевания (7,05±0,4 пг/мл) был снижен по сравнению с КГ (34,3±2,7 пг/мл). В подгруппе средней тяжести он составил 15,43±0,7 пг/мл. В группе детей с БА уровень IFN-γ был снижен при всех степенях тяжести заболевания, однако при тяжёлой форме он оказался относительно ниже и составил 22,47 ± 0,8 пг/мл. Различия между группами БА+COVID-19 и БА без COVID-19 были статистически значимы (p₂<0,01). Наиболее выраженное снижение наблюдалось у пациентов перенесших COVID-19 на фоне БА. Снижение продукции IFN-γ, вероятно, способствует длительному рецидивирующему течению заболевания.

Увеличение концентрации IL-4 на фоне устойчивого снижения уровней IFN-γ свидетельствует о доминировании Th2-типа иммунного ответа. Это может косвенно указывать на наличие иммунопатологических изменений, которые приводят к нарушению дифференцировки Т-хелперов и развитию иммуносупрессии.

Уровень TNF-α был достоверно повышен у детей с БА+COVID-19 при тяжёлом течении (130,7 ± 3,04 пг/мл; p<0,01) по сравнению с КГ (28,4 ± 1,5

пг/мл) и средней тяжестью ($80,53 \pm 2,6$ пг/мл). В группе БА также отмечалось повышение при тяжёлой форме ($75,54 \pm 2,45$ пг/мл; $P_2 < 0,001$), но в меньшей степени, что отражает усиление воспаления за счёт активации макрофагов.

В ходе проведенного нами исследования было изучено состояние макро- и микроэлементов в сыворотке крови. У детей с БА имелось достоверное отличие от детей, включенных в группу контроля (табл. 4).

Таблица 4

Показателей макро- и микроэлементов в сыворотке крови

№	микро- и макроэлементы	1-группа n=72	2-группа n=106	Контроль n=56
1	Магний (ммоль/л, м)	$37,76 \pm 0,52^*$	$40,82 \pm 0,48^*$	$67,27 \pm 0,61$
2	Кальций (ммоль/л, м)	$1,9 \pm 0,07^*$	$1,7 \pm 0,05^*$	$2,3 \pm 0,08$
3	Фосфор (ммоль/л, м)	$2,5 \pm 0,09^{**}$	$2,17 \pm 0,08^{**}$	$0,92 \pm 0,04$
4	Калий (ммоль/л, м)	$3,27 \pm 0,11^{**}$	$3,18 \pm 0,10^{**}$	$0,71 \pm 0,03$
5	Цинк (мг/дл, м)	$45,28 \pm 1,02^*$	$42,56 \pm 0,97^*$	$67,27 \pm 1,15$

Примечание: $p < 0,05-0,001$ по сравнению с показателями у здоровых детей.

Как видно из данных табл. 4, у больных с БА (не зависимо от перенесения коронавирусной инфекции) отмечается снижение уровня Магния ($37,76$ и $40,82$ ммоль/л; $p = 0,01$), Кальция ($1,9$ и $1,7$ ммоль/л; $p < 0,0001$) и Цинка ($45,28$ и $42,56$ мг/дл, $p < 0,0001$) по сравнению с детьми, группы контроля. Показатели Фосфора ($2,5$ и $2,17$ ммоль/л $p < 0,0001$) и Калия ($3,27$ и $3,18$ ммоль/л $p = 0,0002$), напротив, были выше у детей, которые на фоне БА перенесли COVID-19, по сравнению с группой контроля.

У больных с БА, которые перенесли коронавирусную инфекцию выявлен дисэлементоз, наиболее выраженный в период обострения. Снижение концентрации Магния, по-видимому, связан с нарушением функции ионтранспортных систем цитоплазматических мембран и является фактором, лимитирующим активность внутриклеточной антирадикальной защиты. При этом нарушение гомеостаза Кальция и дефицит в организме Цинка являются маркерами апоптоза.

В нашем исследовании лимфоциты подвергались стрессовым условиям, при которых снижение питательных веществ приводило к индукции апоптоза. Для оценки этого процесса проводилось сравнение доли апоптотических клеток после 8-часовой культивации.

У детей с лёгкой и средней степенью тяжести бронхиальной астмы уровень апоптоза лимфоцитов был ниже по сравнению с контрольной группой ($6,37 \pm 0,21$ против $9,23 \pm 1,87$).

У детей с тяжёлой формой бронхиальной астмы количество апоптотических клеток составило $12,81 \pm 3,45$. Установлено, что повышение уровня sCD95 в сыворотке крови связано с выраженностью и тяжестью бронхиальной астмы после перенесённой коронавирусной инфекции. При лёгкой форме БА уровень sCD95 составил $521,5 \pm 18,4$ пг/мл, при тяжёлой —

634,2 ± 23,9 пг/мл (p<0,05), а в группе БА + COVID-19 — 710,8 ± 25,1 пг/мл (p<0,01). Это свидетельствует об усилении апоптоза под воздействием вируса.

Результаты исследования подтверждают наличие изменений в механизмах апоптоза, индуцированного через FAS и TRAIL, особенно при тяжёлых формах бронхиальной астмы и в сочетании с COVID-19.

В четвертой главе диссертации «Функциональное состояние легких при бронхиальной астме» представлена характеристика результатов спирометрии и бодиплетизмографии.

Для оценки функции внешнего дыхания все дети в исследуемых группах прошли компьютерную спирографию (таблица 5).

Таблица 5

Результаты ФВД у детей обследуемых групп, (M±m)

№	Показатели	Практически здоровые дети n=56	I группа n=72	II группа n=106	P
1.	ФЖЕЛ	102,8±2,4	62,8±0,82	74,12±1,8	>0,05
2.	ОФВ1	101,5±3,1	63,1±0,9	73,7±1,3	<0,05
3.	ОФВ1/ЖЕЛ	87,4±3,2	68,75±0,8	77,4±1,2	<0,05
4.	МОС25	87,12±2,1	61,27±1,1	57,6±0,9	<0,05
5.	МОС50	93,74±1,7	44,5±0,86	51,45±2,1	<0,001
6.	МОС75	106,67±3,2	67,2±1,7	63,1±1,27	<0,05

Примечание: p - достоверность различий между I и II гр.

Как видно из данных табл. 5, у детей I группы показатели спирометрии были значительно ниже. Показатель ФЖЕЛ (ОФТС) составил 62,8 ± 0,82%, что в 1,63 раза ниже по сравнению с контрольной группой и в 1,18 раза — по сравнению со II группой. Показатель ОФВ1 (ФНЧХ1) составил 63,1 ± 0,9%, что на 1,6 раза ниже, чем в контрольной группе, и на 1,2 раза ниже, чем в группе БА. Индекс Тиффно составил 68,75 ± 1,8%, что в 1,3 раза ниже по сравнению с контрольной группой; в группе с БА он составил 77,4 ± 1,2%.

По показателям МОС25, 50 и 75 были выявлены выраженные изменения в бронхах среднего калибра. В группе I показатель МОС50 составил 44,5 ± 0,86%, что в 2,1 раза ниже по сравнению с контрольной группой, тогда как во II группе он составил 51,45 ± 2,1%.

На основании полученных данных нами было установлено, что у 83 (78,3%) детей 2-й группы превалировал обструктивный тип нарушения вентиляции легких, а у детей 1-й группы 42 (58,3%), рестриктивный тип нарушения вентиляции легких в 1-й группе составил 21 (29,2%), а во 2-й – 16 (15,1%). Во всех группах отмечался более низкий смешанный тип нарушения вентиляции: 9 (12,5%) и 7 (6,6%).

Таким образом, у детей, перенёсших коронавирусную инфекцию на фоне бронхиальной астмы, наблюдалась респираторная дисфункция,

проявляющаяся обструктивными нарушениями, сохраняющимися даже в период ремиссии. Это свидетельствует о наличии длительного персистирующего воспалительного процесса в бронхолёгочной системе. Развитие выраженной бронхиальной обструкции приводит к значительному снижению резервных и предельных возможностей дыхательной системы, что подтверждается уменьшением жизненной ёмкости лёгких почти на одну треть.

Одной из задач нашего исследования было изучение состояния периферических бронхов методом бодиплетизмографии. Согласно полученным данным, наиболее выраженные изменения наблюдались в параметре бронхиального сопротивления на выдохе, повышение которого зафиксировано у 25 детей (36,7%). Также было отмечено увеличение общего бронхиального сопротивления у 15 пациентов (22,1%) и сопротивления на вдохе — у 9 детей (13,2%). По результатам бодиплетизмографии в группе пациентов со среднетяжелым течением бронхиальной астмы увеличение общей емкости легких (ОЕЛ) зафиксировано в 8 случаях (10,2%). Высокие значения остаточного объема легких (ООЛ) и связанные с этим изменения в структуре ОЕЛ выявлены у 8 детей (10,2%). Повышение соотношения ООЛ/ОЕЛ зарегистрировано у 7 пациентов (9,0%).

В группе пациентов, у которых показатели спирометрии находились в пределах нормы, включение метода бодиплетизмографии в диагностический комплекс позволило дополнительно выявить обструктивные нарушения у 22 детей (25,4%). По результатам спирометрии признаки бронхиальной обструкции выявлены у 47 детей (65%), которые на фоне БА перенесли коронавирусную инфекцию. Из показателей внешнего дыхания наиболее подверженным к изменениям оказался СОС 25–75, особенно у детей с БА + COVID-19. Снижение данного параметра выявлено у 29 (37,2%) пациентов.

По результатам БПГ, увеличение ОЕЛ установлено в 68 (94,4%) случаях. Высокие показатели ООЛ и исходящие из этого изменения в структуре ОЕЛ наблюдались у 64 (88,8%) детей, повышение отношения ООЛ/ОЕЛ зарегистрировано у 59 (81,9%) пациентов перенесших COVID-19 на фоне БА. Бронхиальное сопротивление при выдохе было выше у 47 (65,2%), общее сопротивление — у 63 (87,2%), сопротивление при вдохе — у 38 (52,7%) пациентов.

Проведение БПГ в общей группе больных с БА позволило выявить обструктивные изменения, локализующиеся в центральных дыхательных путях у 16 (10,9%) пациентов, смешанная обструкция установлена у 7 (4,8%) больных. Нарушения на уровне периферических дыхательных путей диагностировано у 80 (54,7%) детей, при этом у 45 (30,8%) пациентов выявлены ранние признаки патологии дистальных отделов бронхов. Частота поражения дыхательных путей на уровне мелких бронхов была выше в обеих группах при длительности заболевания более 5 лет.

Таким образом, исследование функции внешнего дыхания у детей, которые на фоне БА перенесли коронавирусную инфекцию, показало наличие значительных изменений, свидетельствующих о персистирующих вентиляционных нарушениях. Применение БПГ в комплексе с традиционной

спирометрией существенно улучшает диагностику респираторных нарушений у пациентов с БА.

В пятой главе диссертации «**Корреляционная связь клинико-лабораторных показателей детей с БА перенесших COVID-19**» представлены данные по изучению взаимосвязи микроэлементного статуса с клиническими, иммунологическими и функциональными параметрами.

Для выявления взаимосвязи клинического течения болезни с лабораторными данными нами был проведен корреляционный анализ макро- и микроэлементного статуса с показателями функции внешнего дыхания (ОФВ1, СОС25-75, ООЛ, ОЕЛ), уровня воспалительных маркеров (С-реактивный белок) и иммунологических параметров (IgE, активность эозинофилов).

Между продолжительностью свистящего дыхания и K^+ выявлена средняя связь $r=+0,57$, а с Ca^{++} слабая взаимосвязь ($r=-0,37$). Между частотой обострений в год и Ca^{++} имелась слабая связь $r=-0,42$, но при этом с K^+ ($r=+0,8$) и с P^+ ($r=+0,71$) обнаружена сильная взаимосвязь (рис.3).

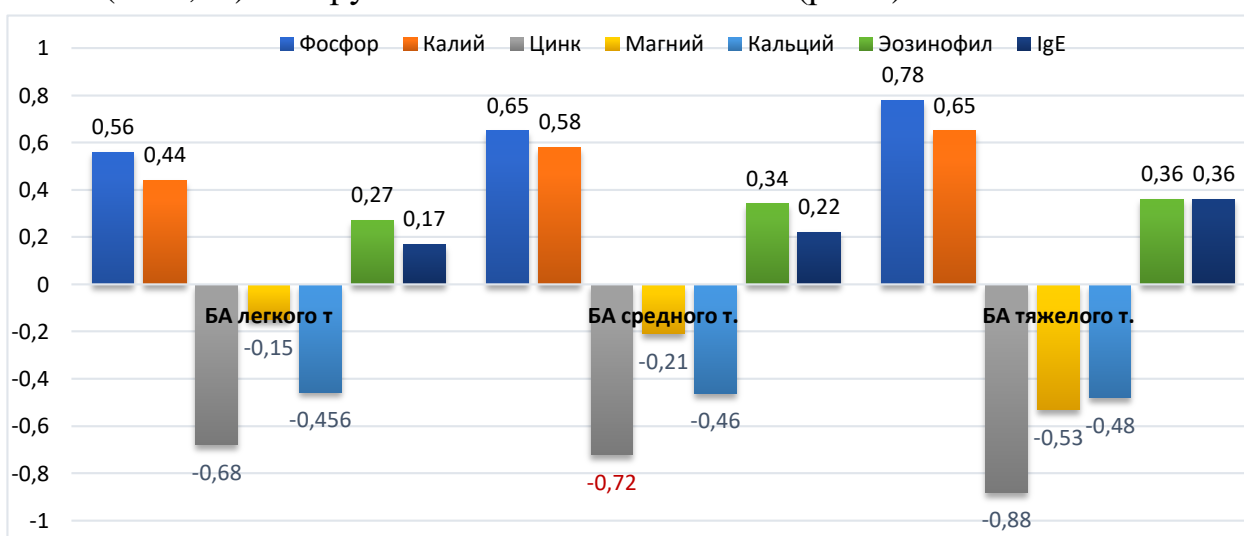


Рисунок 3. Корреляция между лабораторными показателями и тяжестью бронхиальной астмы, 1 группы

При этом нами была обнаружена достоверная сильная отрицательная взаимосвязь между тяжестью заболевания и уровнем цинка у детей ($r=-0,68$, $r=-0,72$ и $r=-0,88$ соответственно). Взаимосвязь Фосфора и Калия были положительными во всех группах, причем в тяжелой форме БА коэффициенты оказались более высокими ($r=0,78$ и $r=0,65$ соответственно).

Эти данные подчеркивают необходимость комплексного подхода к оценке клинических и лабораторных показателей БА, что способствует повышению эффективности персонализированного лечения. Раннее выявление и лечение электролитного дисбаланса у пациентов с COVID-19 снижает риск осложнений.

Для изучения взаимосвязей между показателями инструментальных исследований и клинических проявлений БА нами был проведен анализ показателей спирометрии с клиническими проявлениями БА.

У всех детей с легким течением БА были установлены слабые обратные корреляционные связи между количеством дневных приступов и скоростными параметрами ОФВ₁ ($r=-0,18$, $p=0,007$), и ПСВ ($r = -0,20$, $p<0,001$), а также с ОФВ₁/ФЖЕЛ ($r = -0,21$, $p<0,001$). Были выявлены слабые отрицательные взаимосвязи между частотой использования короткодействующих β 2-агонистов с показателями ОФВ₁ ($r = -0,14$, $p = 0,045$), а также ОФВ₁/ФЖЕЛ ($r = -0,19$, $p <0,001$).

У пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА без истории инфекции COVID-19 также была обнаружена слабая отрицательная корреляция между ОФВ₁ и дневными и ночными приступами. У пациентов с COVID-19 наблюдалась значимая отрицательная корреляция между ночными приступами и ОФВ₁ ($r=-0,54$ и $r=-0,58$, $p=0,005$).

Кроме того, у детей, которые на фоне БА перенесли коронавирусную инфекцию, была установлена слабая обратная связь между потребностью пациентов в использовании короткодействующих β 2-агонистов и показателем ФЖЕЛ ($r = -0,35$, $p = 0,48$). Выявленная взаимосвязь показывает, что на фоне коронавирусной инфекции у детей с БА усиливаются связи клинических симптомов и показателей спирометрии.

Таким образом, у всех детей вне зависимости от степени тяжести БА имеются слабые взаимосвязи между тяжестью клинических проявлений заболевания и изменением параметров спирометрии.

При проведении корреляционного анализа между показателями БПГ и клиническими проявлениями БА нами были выявлены значимые положительные взаимосвязи у детей с БА+COVID-19. Наиболее тесные взаимосвязи установлены между числом дневных приступов и параметром бронхиального сопротивления выдоха. Во 2 группе зарегистрирована средняя связь между клиническими проявлениями БА и показателями БПГ (табл. 6.).

Таблица 6.

Корреляционные взаимоотношения между показателями БПГ и клиническими симптомами

Обследованный контингент Показатели	1-группа, дети перенесли COVID-19 на фоне БА		2-группа, дети с БА	
	Дневные приступы	Ночные приступы	Дневные приступы	Ночные приступы
ООЛ	0,77	0,88	0,72	0,51
ОЕЛ	0,82	0,85	0,58	0,65
ООЛ/ОЕЛ	0,63	0,58	0,66	0,71

достоверность различий показателей ($p<0,0001$)

Полученные данные позволяют предположить, что у детей, перенесших коронавирусную инфекцию на фоне БА, наблюдаются изменения в мелких бронхах и прогрессирование симптомов заболевания сопровождается более

выраженным повышением показателей бронхиального сопротивления по результатам БПГ.

Изучение наличия связей в зависимости от степени тяжести БА установила слабую положительную связь параметра бронхиального сопротивления выдоха у детей со среднетяжелым и тяжелым течением БА ($r=0,34$ и $r=0,47$, $p=0,041$), и слабую взаимосвязь показателей у детей с легким течением заболевания ($r = 0,20$, $p = 0,005$ соответственно).

У всех обследованных больных наиболее значимые взаимосвязи были установлены между клиническими симптомами и показателем бронхиального сопротивления выдоха (R_{aw}). Так, в группе пациентов перенёсших COVID-19 на фоне БА среднетяжелого и тяжелого течения были выявлены сильные прямые связи между показателем бронхиального сопротивления выдоха и числом дневных приступов затрудненного дыхания ($r=0,58$ и $r=0,65$, $p = 0,005$). Менее слабая связь между R_{aw}^1 и числом дневных приступов удушья зарегистрирована в группе БА+ COVID-19 легкого течения ($r = 0,21$, $p = 0,009$).

Эти взаимосвязи связаны с дисбалансом вентиляционной функции лёгких и повышенной потребностью в кислороде, что является основной причиной дыхательной недостаточности. В то же время, выявленные корреляционные связи отражают уровень компенсаторно-приспособительных механизмов, характеризую процесс хронического воспаления и ремоделирования дыхательных путей. Это имеет большое диагностическое и прогностическое значение.

В шестой главе диссертации **«Оптимизация методов лечения бронхиальной астмы у детей, перенесших COVID-19»** описана методика дифференциальной терапии бронхиальной астмы у детей, перенёсших COVID-19.

При составлении схемы дифференцированной терапии принимались во внимание биохимические, иммунологические и функциональные показатели пациентов.

Всего для исследования были отобраны 116 детей, с БА. Все дети были распределены на 3 группы. Сравнение эффективности различных методов терапии проводилось с учетом соблюдения условий однородности сопоставляемых групп больных по всем признакам.

В I группу (контрольная группа) вошли 42 пациента с БА, без коронавирусной инфекции. Эти дети получали только базисную терапию, которая включала гипоаллергенную диету, режим, бронхолитическую терапию, антигистаминные препараты, спазмолитики, муколитические и отхаркивающие средства, симптоматическое лечение и физиотерапевтические процедуры.

II группа – 38 больных с БА +COVID-19, у которых отмечалось низкое содержание МЭ. Эти дети наряду с иГКС получали витаминно-минеральный комплекс «Мультабс». Препарат назначался по 1 таблетке ежедневно с момента купирования приступа, в течение 1 месяца.

III группа – 36 больных с БА, у которых были выявлены наиболее выраженные изменения в бронхах. Этим детям было назначено

комбинированная терапия: беклометазон в средних дозах (200–400 мкг в сутки) + пролонгированный β_2 -агонист - сальметерол по 25 мкг 2 раза в сут+системная энзимотерапия (Вобэнзим по 1 табл 3 раза в день).

Наблюдение за пациентами осуществлялось как в условиях стационара, так и в амбулаторных условиях. Длительное катamnестическое наблюдение проводилось с целью оценки динамики течения бронхиальной астмы у детей, перенесших COVID-19, а также выявления возможных отдалённых последствий перенесённой вирусной инфекции.

После выписки из стационара пациенты проходили регулярные осмотры и обследования через 6, 12, 24 и 36 месяцев, что позволяло отслеживать изменения клинического состояния, функции внешнего дыхания, иммунного статуса и микроэлементного баланса. Данный подход обеспечил комплексный анализ влияния COVID-19 на течение заболевания и эффективность применяемых методов терапии, что позволило выявить ключевые особенности реабилитации и оптимизировать лечебно-диагностическую тактику.

В ходе проведенных нами исследований у детей с БА+COVID-19 была выявлена респираторная дисфункция, наиболее выраженная у пациентов с тяжелым вариантом заболевания.

Как известно, неконтролируемая БА приводит к ремоделированию стенки бронхиального дерева, пневмосклерозу. Предупреждение развития необратимых изменений в легочной ткани, наряду с достижением клинического эффекта, является одной из задач противовоспалительной терапии, в том числе кортикостероидной. В то же время алгоритмы долговременной терапии при данной патологии не предусматривают использование средств, корригирующих некоторые нарушения метаболической функции легких.

При изучении симптомов БА к концу первой недели отмечено, что клиническая симптоматика была примерно одинаковой во всех группах больных, однако на фоне комбинированной терапии этот показатель оказался на 20–25,8% ниже, чем у детей, получавших только базисную терапию.

На 14-й день лечения у детей, получавших комбинированную терапию, уровень симптомов составлял 1 балл, что свидетельствовало об их исчезновении и отсутствии бронхиальной обструкции. В первой группе, где проводилась только базисная терапия, полное исчезновение симптомов отмечалось лишь к 21-му дню лечения.

У детей II группы, получавших дифференцированную терапию (ДТ), наблюдалась нормализация МЭ-нарушений. Лечение способствовало значительному повышению уровня Mg^+ до $65.21 \pm 0,03$ мкмоль/л ($p < 0,01$), что в 1,8 раза выше уровня I группы ($36.24 \pm 0,02$ мкмоль/л).

У детей III группы в результате ДТ было отмечено значительное снижение уровня K^+ , который составил $1.83 \pm 0,05$ мкмоль/л ($p < 0,01$), что оказалось в 1,29 раза ниже, чем в I группе ($2,37 \pm 0,02$ мкмоль/л). ДТ также способствовало достоверному повышению содержания Zn^+ ($35,73 \pm 0,375$ мкмоль/л) ($p < 0,01$), и стало в 2,6 раз выше показателей I группы.

Уровень Фосфора у детей II и III групп был достоверно ниже и составил $1,13 \pm 0,06$ мкмоль/л; $1,14 \pm 0,06$ мкмоль/л ($p < 0,01$), соответственно и приблизился к показателям контрольной группы. У детей II группы под влиянием ДТ отмечалось достоверное повышение уровня Ca^+ , который составил $2,14 \pm 0,08$ мкмоль/л ($p < 0,01$), что оказалось в 1,1 раз ниже чем в I группе ($1,9 \pm 0,06$ мкмоль/л).

Таким образом, в результате ДТ, которое включало витаминно-минеральный комплекс Мультитабс в основную терапию, у детей II группы была зафиксирована коррекция МЭ-статуса, особенно для таких жизненно важных микроэлементов, как Ca^+ , Zn^+ , K^+ , P^+ , Mg^+ . Это, в свою очередь, способствовало улучшению клинико-иммунологических показателей у детей с БА+COVID-19.

Объем ОФВ₁ у детей III группы составил $79,38 \pm 0,55\%$, что было в 1,14 раз выше показателей I группы ($69,2 \pm 0,4\%$). Индекс Тиффно в III группе поднялся до $80,5 \pm 0,7\%$, что было в 1,3 раза выше показателей I группы ($61,3 \pm 0,6\%$).

Наилучшие результаты были в показателях проходимости бронхов мелкого калибра – ООЛ/ОЕЛ. В III группе ООЛ/ОЕЛ составил $97,2 \pm 0,4\%$, что было в 1,48 раз выше показателей I группы ($65,7 \pm 0,5\%$).

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что комбинированная терапия, а также сочетанное назначение иГКС и витаминно-минерального комплекса более эффективны по сравнению с изолированным использованием Вобэнзима и иГКС.

В ходе динамического наблюдения выявлены статистически значимые изменения, подтверждающие эффективность ДТ. Все дети были осмотрены профильными специалистами: невролог, кардиолог, ЛОР-врач, неоднократно посещали поликлинику, при необходимости повторно госпитализировались в аллергологическое отделение.

В рамках катамнестического наблюдения обследовано 40 детей с БА, перенесших COVID-19. В зависимости от применяемой терапии пациенты были разделены на две подгруппы: I группу ($n=10$) составили дети, получавшие стандартную базисную терапию; II группу ($n=30$) – дети, получавшие ДТ.

В ходе наблюдения оценивались клинические симптомы, частота приступов, функция внешнего дыхания, лабораторные показатели и эффективность лечения. Этот анализ позволил определить особенности течения заболевания и подходы к реабилитации у детей с астмой, перенесших COVID-19.

Через 6 месяцев после выписки из стационара у детей, получавших БА+COVID-19 и базисную терапию (БТ) не наблюдалось значимых изменений функциональных показателей, а через 12 месяцев состояние оставалось практически стабильным. У детей, получавших ДТ, при последующем наблюдении отмечена положительная динамика: уменьшение количества приступов БА и улучшение функционального состояния.

Изучение частоты обострений показало, что у детей, получавших БТ, через 3 мес. у 70,0% (14) детей наблюдалось обострение заболевания, через

6 мес. – у 50,0% (10), через 12 мес. - у 50,0%. В группе детей, получавших ДТ, частота обострений заболевания через 3 мес. встречалась у 45,0% детей, через 6 мес. – у 30,0% детей, через 12 мес. – у 20%.

На основании полученных результатов, была обоснована эффективность применения дифференцированного метода лечения БА у детей. В связи с этим нами была разработана схема диагностики и лечения детей с БА, которые перенесли COVID-19 (рис.4).

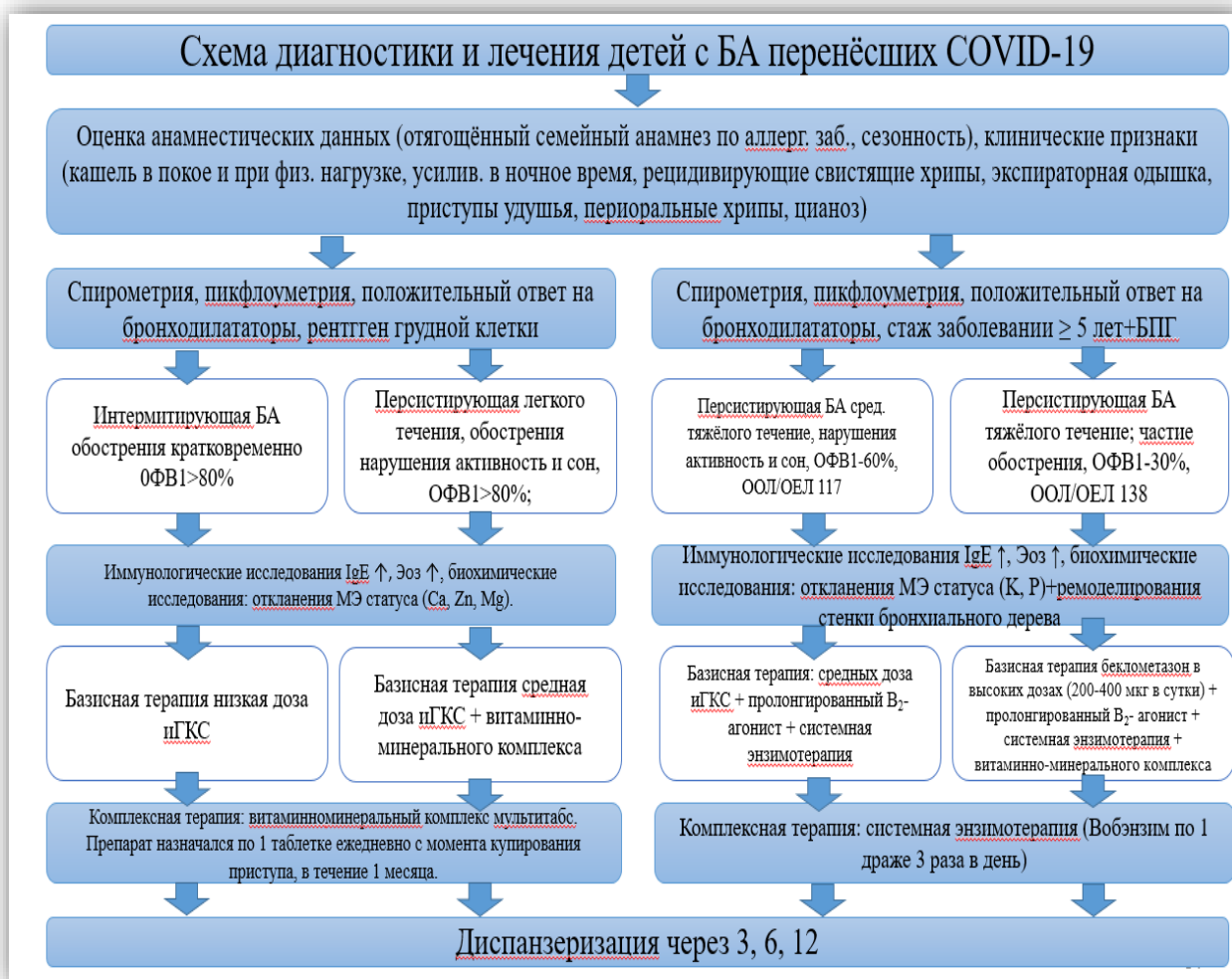


Рисунок 4. Схема диагностики и лечения БА у детей перенёсших COVID-19

Этот алгоритм важен для диагностики и лечения детей с БА и COVID-19. Основными целями терапии являются контроль заболевания, улучшение качества жизни, мониторинг симптомов и факторов риска, снижение частоты обострений и уменьшение побочных эффектов терапии.

Эффективность методов лечения БА у детей перенёсших COVID-19, проявляется в увеличении продолжительности ремиссии и снижении числа госпитализаций из-за осложнений. Дети с БА+COVID-19, получавшие Вобэнзим и Мультитабс в рамках ДТ в течение 36 месяцев, госпитализировались $2,3 \pm 0,08$ раза, в то время как дети, получавшие БТ, госпитализировались в среднем $4,6 \pm 0,1$ раза.

Экономическая эффективность предложенной оптимизированной схемы лечения заключается в сокращении сроков пребывания в стационаре на 2 койко-дня. Стоимость пребывания одного больного в стационаре в 2020 году составляла в день 336 тыс. сум, Экономия за 2 дня составила 672 000,0 тыс. сум на 1 одного больного.

ВЫВОДЫ

1. У 59,2% детей с бронхиальной астмой COVID-19 протекал в легкой форме, у 38,4% — в среднетяжелой, и только у 2,4% — в тяжелой форме. Легкое течение COVID-19 наблюдалось у детей с контролируемой БА. Основными отличительными признаками коронавирусной инфекции у детей с БА были: длительный сухой, навязчивый кашель (76,2%), нарушения со стороны ЖКТ (25,7%) и цефалгия (18,9%). Во время COVID-19 у пациентов с БА тяжелые приступы заболевания не наблюдались.

2. Наиболее выраженные иммунологические изменения были выявлены у детей, перенесших коронавирусную инфекцию на фоне БА. Выявлены достоверные изменения клеточного и гуморального иммунитета: снижение CD3+, CD4+, CD8+- лимфоцитов в 1,56; 2,34 и 1,82 раза; повышение IgE более чем в 3,17 раза и существенные сдвиги цитокинового статуса (IL-8 повысился в 5,8 раза, IL-4 в 7,9 раза, TNF- α в 3,6 раза; IFN- γ снизился в 1,9 раза ($P < 0,001$)). Обнаруженный дисбаланс указывает на стойкость патологического процесса, его хронизацию и усиление бронхиальной гиперреактивности.

3. У детей с бронхиальной астмой, перенесших COVID-19, выявлены достоверные изменения ($p < 0,05$) сывороточных маркеров активации и апоптоза иммунных клеток, указывающие на нарушение иммунного гомеостаза с преобладанием Th2-ответа. Эти изменения наиболее выражены при тяжелом и затяжном течении заболевания, а также в постковидном периоде ($p < 0,01$), что свидетельствует о значительном влиянии вирусной инфекции на иммунную регуляцию.

4. У большинства детей, которые на фоне БА перенесли COVID-19, имело место нарушение проводимости в мелких бронхах (73,7%), тогда как у детей без коронавирусной инфекции этот показатель был достоверно ниже (41,3%).

5. Дополнение диагностического ряда методом БПГ позволяет выявить обструктивные нарушения даже у пациентов с нормальными результатами спирометрии (55,2%). Параметры БПГ находятся в значимой прямой корреляционной связи с показателями бронхиального сопротивления ($r = +0,68$ $p < 0,0001$), в большей степени бронхиального сопротивления выдоха ($r = +0,73$ $p < 0,0001$), с ОФВ1 и ООЛ выявлена отрицательная корреляционная связь ($r = -0,69$ $p < 0,0001$).

6. У детей с БА имеет место снижение уровня таких элементов как Магний и Цинк, повышение уровня Калия и Фосфора по сравнению со здоровыми детьми. У детей, которые на фоне БА перенесли COVID-19 обнаружено значительное снижение уровня Цинка ($p < 0,005$). У всех детей с БА имело место повышение концентрации Калия и Фосфора в сыворотке

крови, которое может свидетельствовать об их участии в процессе образования нейромедиатора ацетилхолина, играющего значительную роль в развитии бронхоконстрикции, гиперпродукции мокроты и отека слизистой оболочки бронхов.

7. Дисэлементоз зависел от тяжести заболевания, при этом у детей с тяжелым течением болезни уровень изученных макроэлементов был достоверно сниженным, по сравнению с детьми со среднетяжелым течением. Сохраняющиеся нарушения гомеостаза в периоде ремиссии, наиболее выраженные у больных с тяжелым вариантом заболевания, свидетельствуют о пролонгировании воспалительного процесса в бронхолегочной системе.

8. Проведенный корреляционный анализ между дисэлементозом и тяжестью течения БА показал, что имеется прямая корреляционная связь между уровнем Фосфора и Калия в сыворотке крови ($r=+0,78$ и $r=+0,65$; $p<0,0001$), и обратная связь между величинами Цинка, Магния и Кальция ($r=-0,88$, $r=+0,53$ и $r=-0,51$; $p<0,005$).

9. Индивидуализированный подход к лечению БА с учетом дисэлементоза, с применением препаратов энзимов и витаминно-минерального комплекса способствует улучшению клинических, биохимических, иммунологических и функциональных показателей, которое приводит к удлинению ремиссии. Катамнестическое наблюдение за детьми перенесшими коронавирусную инфекцию на фоне БА, подтверждает эффективность предложенного комплекса дифференцированного лечения, что выражается в снижении частоты обострений в 2,4 раза.

10. Разработанные рекомендации по организации медицинской помощи на амбулаторном и стационарном этапах, а также алгоритм направления и оказания помощи детям с БА, перенесшим COVID-19, позволили улучшить показатели здоровья, результаты лечения и реабилитации. Они продемонстрировали высокую экономическую эффективность: с момента внедрения рекомендаций было сэкономлено более 372 млн сум бюджетных средств.

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL AT THE SCIENTIFIC COUNCIL ON
THE ADMISSION OF SCIENTIFIC DEGREES DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01
AT THE INSTITUTE OF IMMUNOLOGY AND HUMAN GENOMICS**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

TASHMATOVA GULNOZA A'LOYEVNA

**CLINICAL, IMMUNOLOGICAL AND FUNCTIONAL
CHARACTERISTICS OF CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA
WHO HAVE SURVIVED CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19)**

**14.00.36 –Allergy and immunology
14.00.09 – Pediatrics**

**DISSERTATION ABSTRACT
OF THE DOCTOR OF SCIENCES (DSc) ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT-2025

The theme of the doctoral dissertation (DSc) registered by the Supreme Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in B2020.2.DSc/Tib367.

Dissertation has been done at Tashkent medical academy.

An abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, and English) has been posted on the website of Scientific Council (www.immunology.uz) information–educational portal “ZiyoNet” (www.ziynet.uz).

Scientific consultants:

Navruzova Shakar Istamovna
Doctor of Medical Sciences, professor

Khalmatova Barno Turdixodjaevna
Doctor of Medical Sciences, professor

Official opponents:

Ziyadullaev Shukhrat Khudaiberdievich
doctor of medical Sciences, professor

Shamsiev Furkat Mukhitdinovich
doctor of medical Sciences, professor

Mullaeva Lola Dzhavlanovna
doctor of medical Sciences

Leading organization:

Samarkand State Medical University

Defense will take place on « ____ » _____ 2025 at _____ at the meeting of Scientific Council DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 at the Institute of immunology and human genomics of the Republic of Uzbekistan (address: 100060, Uzbekistan, Tashkent, Y.Gulyamova 74. Phone/fax: +99871-207-08-30, e-mail: immunology@academy.uz).

The dissertation can be reviewed at the Information Resource Center of the Institute of immunology and human genomics of the Republic of Uzbekistan (registered number ____). (address: 100060, Uzbekistan, Tashkent, Y.Gulyamova 74. Phone/fax: +99871-207-08-30.

Abstract of the dissertation sent out on « ____ » _____ 2025
(mailing report № ____ on « ____ » _____ 2025)

T.U. Aripova

Chairman of the Scientific council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor, academician

Kh.M.Khatamov

Scientific secretary of the Scientific council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, DSc

A.A.Ismailova

Chairman of the academic seminar under the scientific council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of doctoral (DSc) dissertation)

The aim of the study is to identify clinical, immunological and functional features of the course of bronchial asthma in children who have had coronavirus infection (COVID-19).

The objects of the study 178 children aged 7 to 15 years with a confirmed diagnosis of bronchial asthma came forward, including 72 children who had COVID-19 against the background of bronchial asthma.

The scientific novelty of the study is as follows:

in children who have had a coronavirus infection against the background of bronchial asthma, the development of a pathological imbalance of the immune system was revealed, manifested against the background of a sharp decrease in the number of CD3+, CD4+ and CD8+ lymphocytes of cellular immunity and an increase in the level of IgE of the humoral link;

it was established that in children who have had a coronavirus infection against the background of bronchial asthma, against the background of increased bronchial hyperreactivity, a reliable decrease in the level of IFN- γ is observed with a sharp increase in the levels of pro-inflammatory (IL-8, TNF- α) and anti-inflammatory (IL-4) cytokines, which indicates the development of an immune cytokine imbalance;

it was established for the first time that in children who had coronavirus infection against the background of bronchial asthma, due to increased apoptosis under the influence of the virus, a directly proportional increase in the amount of sCD95 in the blood serum was observed depending on the severity of bronchial asthma (mild, moderate and severe);

it was established for the first time that in children who had coronavirus infection against the background of bronchial asthma, an increase in the levels of potassium (K) and phosphorus (P) in the blood serum contributes to the formation of the neurotransmitter acetylcholine, which, in turn, leads to bronchoconstriction, hyperproduction of mucus and edema of the bronchial mucosa;

For the first time, it was established that the severity of bronchial asthma is associated with the severity of diselementosis: in mild cases of bronchial asthma, a positive correlation was found with the levels of phosphorus (P), potassium (K) and IgE, as well as a negative correlation with the levels of zinc (Zn), magnesium (Mg) and calcium (Ca); as the disease becomes more severe, a positive correlation with P, K, Ca and IgE is maintained, while the negative correlation with Zn and Mg increases.

Implementation of research results. Based on the scientific results on determining the clinical and immunological causes of bronchial asthma in children who have had coronavirus infection (COVID-19):

first scientific novelty: Based on the identified pathological imbalance caused by a sharp decrease in the number of CD3+, CD4+, CD8+ lymphocytes of cellular immunity and an increase in the level of IgE in children who have had coronavirus infection against the background of a bronchial cause, the following guidelines were developed: "Features of managing bronchial activity during the COVID-19 pandemic", "Modern methods for determining the disease in children with bronchial

asthma", "Features of diagnosing bronchial asthma in children who have had COVID-19". The specified recommendations are approved by the Conclusions of the Coordination Department of Scientific Activities of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan: No. 8n-p / 574 dated June 1, 2022, No. 8n-p / 609 and No. 8n-p / 610 dated June 9, 2022. These proposals for implementation into practice by orders No. 308 dated December 16, 2022 for Family Medical Clinic No. 40 of the Shaykhantakhur District Association, No. 48 dated December 29, 2022 for Family Clinic No. 35 of the Chilanzar District Medical Association and No. 57 dated April 14, 2023 for the Multidisciplinary Clinic of the Tashkent Medical Academy (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health dated July 15, 2024, No. 03/43); *social efficiency*: the introduction of scientific results into clinical practice allows for early monitoring of the state of bronchial asthma in children who have had coronavirus infection, adjusting treatment tactics, reducing the level of disability, reducing the risk of disease and improving the quality of life of patients; *economic efficiency*: the introduction of scientific results into the practical activities of the Shaykhantakhur and Chilanzar local medical associations and the multidisciplinary clinic of the Tashkent Medical Academy. The use of the proposed methods in children with COVID-19 infection against the background of bronchial asthma allows saving 41.7% of the funds spent on each child by adjusting changes in the functional state of the lungs and bronchi and optimizing treatment methods; *conclusion*: it has been substantiated that in children with coronavirus infection against the background of bronchial asthma, an imbalance of the pathological process occurs due to an increase in the amount of IgE humoral immunity against the background of a sharp decrease in the number of CD3 +, CD4 +, CD8 + lymphocytes of cellular immunity;

the second scientific novelty: based on the proven reliable decrease in the level of IFN- γ in children who have had coronavirus infection against the background of bronchial asthma, against the background of increased bronchial hyperreactivity and a significant increase in the levels of pro-inflammatory (IL-8, TNF- α) and anti-inflammatory (IL-4) cytokines, the following methodological recommendations are formulated: "Features of bronchial therapy during the COVID-19 pandemic", "Modern methods of diagnostics of external respiration in children with bronchial asthma", "Features of the diagnosis of bronchial asthma in children who have had COVID-19". These recommendations are approved by the Conclusions of the Coordination Department of Scientific Activities of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan: No. 8n-p / 574 dated June 1, 2022, No. 8n-p / 609 and No. 8n-p / 610 dated June 9, 2022; *social efficiency*: the implementation of scientific results in clinical practice allows for early monitoring of bronchial asthma in children who have had coronavirus infection, adjusting treatment tactics, reducing the level of disability, reducing the risk of diseases and improving the quality of life of patients; *economic efficiency*: the implementation of scientific results in the practical activities of medical associations in the Shaykhantakhur and Chilanzar districts, as well as the multidisciplinary clinic of the Tashkent Medical Academy, use the proposed methods in children who have had coronavirus infection against the background of bronchial asthma. This ensures timely detection of changes in the

small bronchi and optimization of treatment methods, which allows reducing the cost per patient by 41.7%; *conclusion*: in children who have had coronavirus infection against the background of bronchial asthma, a reliable decrease in the level of IFN- γ is substantiated against the background of increased bronchial hyperreactivity and a significant increase in the levels of inflammatory (IL-8 and TNF- α) and anti-inflammatory (IL-4) cytokines;

the third scientific novelty: for the first time, a direct proportional relationship was established between the level of sCD95 in the blood serum and the severity of bronchial asthma (mild, moderate and severe forms) in children who had coronavirus infection against the background of bronchial asthma, which is due to increased apoptosis under the influence of the virus. Based on the data obtained, the following guidelines were developed: "Features of bronchial asthma management during the COVID-19 pandemic", "Modern methods of diagnosing external respiration in children with bronchial asthma", "Features of bronchial asthma diagnostics in children who have had COVID-19". The specified recommendations were approved by the Conclusions of the Coordination Department of Scientific Activities of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan: No. 8n-p / 574 dated June 1, 2022, No. 8n-p / 609 and No. 8n-p / 610 dated June 9, 2022; *social efficiency*: the introduction of scientific results into clinical practice allows for an early assessment of the state of bronchial asthma in children who have had a coronavirus infection, optimize treatment tactics, reduce the level of disability, reduce the risk of complications and improve the quality of life of patients; *economic efficiency*: the introduction of scientific results into the practical activities of medical associations of the Shaykhantakhur and Chilanzar districts, as well as the multidisciplinary clinic of the Tashkent Medical Academy, made it possible to use the proposed methods in children who have had a coronavirus infection against the background of bronchial asthma. This ensures timely detection of functional disorders in the small bronchi and optimization of treatment methods, which allows reducing costs per patient by 41.7%; *conclusion*: a direct proportional relationship between the sCD95 level in the blood serum and the severity of bronchial asthma (mild, moderate and severe) in children who have had a coronavirus infection against the background of bronchial asthma has been substantiated, which is associated with increased apoptosis under the influence of the virus;

the fourth scientific novelty: for the first time it has been proven that in children who have had a coronavirus infection against the background of bronchial asthma, an increase in the concentrations of potassium (K) and phosphorus (F) in the blood serum promotes the formation of the neurotransmitter acetylcholine, which causes bronchoconstriction, hyperproduction of mucus and edema of the bronchial mucosa. Based on the data obtained, the following methodological recommendations were developed: "Features of bronchial asthma management during the COVID-19 pandemic", "Modern methods of diagnosing external respiration in children with bronchial asthma", "Features of bronchial asthma diagnostics in children who have had COVID-19". These recommendations were approved by the Conclusions of the Coordination Department of Scientific Activities of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan: No. 8n-p / 574 dated June 1, 2022, No. 8n-p / 609 and No.

8n-p / 610 dated June 9, 2022; *social efficiency*: the introduction of scientific results into clinical practice allows for an early assessment of the state of bronchial asthma in children who have had coronavirus infection, optimize treatment tactics, reduce the level of disability, reduce the risk of complications and improve the quality of life of patients; *economic efficiency*: the implementation of scientific results in the practical activities of medical associations in the Shaykhantakhur and Chilanzar districts, as well as the multidisciplinary clinic of the Tashkent Medical Academy, made it possible to use the proposed methods in children who have had a coronavirus infection against the background of bronchial asthma. This ensures timely detection of functional disorders in the small bronchi and optimization of treatment methods, which reduces the cost per patient by 41.7%; *conclusion*: it has been substantiated that in children who have had a coronavirus infection against the background of bronchial asthma, an increase in the levels of potassium (K) and phosphorus (P) in the blood serum promotes the formation of the neurotransmitter acetylcholine, which causes bronchoconstriction, hyperproduction of mucus and edema of the bronchial mucosa;

the fifth scientific novelty: for the first time, it was established that the severity of bronchial asthma in children is associated with the severity of diselementosis: in the case of a mild course of the disease, a positive correlation was found with the levels of phosphorus (P), potassium (K) and IgE and a negative correlation with the levels of zinc (Zn), magnesium (Mg) and calcium (Ca); as the disease worsens, a positive relationship with P, K, Ca and IgE remains, while the negative correlation with Zn and Mg increases. Based on the data obtained, the following guidelines were developed: "Features of bronchial asthma management during the COVID-19 pandemic", "Modern methods of diagnosing external respiration in children with bronchial asthma", "Features of bronchial asthma diagnostics in children who have had COVID-19". The specified recommendations were approved by the Conclusions of the Coordination Department of Scientific Activities of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan: No. 8n-p / 574 dated June 1, 2022, No. 8n-p / 609 and No. 8n-p / 610 dated June 9, 2022; *social efficiency*: the introduction of scientific results into clinical practice allows for an early assessment of the state of bronchial asthma in children who have had a coronavirus infection, optimize treatment tactics, reduce the level of disability, reduce the risk of complications and improve the quality of life of patients; *economic efficiency*: the introduction of scientific results into the practical activities of medical associations of the Shaykhantakhur and Chilanzar districts, as well as the multidisciplinary clinic of the Tashkent Medical Academy, made it possible to use the proposed methods in children who have had a coronavirus infection against the background of bronchial asthma. This ensures timely detection of functional disorders in the small bronchi and optimization of treatment methods, which allows reducing costs per patient by 41.7%; *conclusion*: It has been substantiated that the severity of bronchial asthma is characterized by a positive correlation with the levels of phosphorus (P), potassium (K) and IgE and a negative correlation with the levels of zinc (Zn), magnesium (Mg) and calcium (Ca) in mild cases of the disease; as bronchial asthma becomes more severe, a positive

correlation with P, K, Ca and IgE is maintained, while the negative correlation with Zn and Mg increases.

Testing the research results. The results of this study were discussed at 8 scientific and practical conferences, including 5 international and 3 national.

Publication of research results. On the topic of the dissertation, 31 scientific works have been published, including 16 journal articles, including 9 in national and 7 in foreign journals recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for the publication of the main scientific results of doctoral dissertations.

Structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, 6 chapters, conclusion, findings, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation is 212 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Khalmatova B.T., Tashmatova G.A., Khudoykulov E.A., Shakarova M.Sh. Influence of ecological factors on the development and progress of bronchial asthma in children. // European Journal of Molecular & Clinical Medicine. -United Kingdom, 2020. – Vol.07, №08. -P.4374-4377. (Web of Science).
2. Ташматова Г.А., Халматова Б.Т. Методы диагностики и лечения бронхиальной астмы у детей раннего возраста. // Новый день в медицине. – Бухара, 2020. - №4. – С.480-482. (14.00.00; №22).
3. Khalmatova B.T., Tashmatova G.A., Kasimova M.B. Bronchial asthma in children during the COVID-19 pandemic: a feature of the course // British Medical Journal. -United Kingdom, 2021. 2020. – Vol.1, №2. P. 281-287. (14.00.00; №5).
4. Халматова Б.Т., Ташматова Г.А. Современные методы диагностики функции внешнего дыхания у детей с бронхиальной астмой // Вестник Ташкентской медицинской академии. – Ташкент, 2021. - №4. – С.164-167. (14.00.00; №13).
5. Халматова Б.Т., Ташматова Г.А. Особенности течения бронхиальной астмы у детей в период пандемии COVID-19 (по данным ретроспективного анализа). // Новый день в медицине. Бухара, 2021. - №6. – С.323-327. (14.00.00; №22).
6. Ташматова Г.А. Клинико-функциональная характеристика детей с бронхиальной астмой перенесших COVID – 19 // Педиатрия. Ташкент, 2022. - №2. – С.24-27. (14.00.00; №16).
7. Халматова Б.Т., Ташматова Г.А. Бронхиальная астма и COVID-19: вопросы коморбидности // Вестник Ташкентской медицинской академии. – Ташкент, 2022. – спец. выпуск. – С.- 227-229. (14.00.00; №13).
8. Ташматова Г.А. COVID – 19 и бронхиальная астма у детей: клинико-функциональная характеристика // Проблемы биологии и медицины. – Самарканд, 2022. №5. – С. 206-208. (14.00.00; №19).
9. Tashmatova G.A. Modern methods of diagnostics of bronchial asthma in children. //Academicia, an international multidisciplinary research journal. – India, 2022. - Vol.12, №05. P. 516-520. (IF – 8,252).
10. Khalmatova B.T., Tashmatova G.A., Abdujalilova M.Sh., Kurbanova D.R., Khudoykulov E.A. Features of the appearance of psychosomatics in children with bronchial asthma during a new coronavirus infection (COVID-19). // Journal of coastal life medicine. – China, 2022. - Vol.1, №11. P.1374–1378. (Web of Science).
11. Khalmatova B. T., Tashmatova G.A. Pathogenetic approach in treatment bronchial asthma in children. // Central Asian Journal of Medicine. – Tashkent, 2023. -№1. – P. 45-53. (14.00.00; Письмо ВАК № 01-07/710/1 от 08.05.2024 г.).

12. Ташматова Г.А. Значение содержания макро- и микроэлементов в крови у детей с бронхиальной астмой // Педиатрия. –Ташкент, 2023. - №2. – С. 51-56. (14.00.00; №16).

13. Ташматова Г.А., Илмуратова М.А. Изменения респираторной функции при бронхиальной астме у детей // Педиатрия. –Ташкент, 2023. - №3. – С.51-53. (14.00.00; №16).

14. Tashmatova G.A. Clinical and functional features of dysmicroelements in bronchial asthma in children. // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – USA, 2024. – Vol.14, №12. P. 3241-3243. (14.00.00; №2).

15. Mirrakhimova M.Kh., Tashmatova G.A. Changes in macro and microelements during different periods of bronchial asthma in children. // International Scopus Conference on Patient-Centered Approaches to medical intervention. – United Kingdom, 2024. – Vol.27, №28. P. 387-390. (Scopus).

16. Khalmatova B. T., Navruzova Sh.I., Tashmatova G.A. Features of formation and course of bronchial asthma in children who have COVID-19. // International Scopus Conference on Patient-Centered Approaches to medical intervention. – United Kingdom, 2024. – Vol.27, №28. P. 561-563. (Scopus).

И бўлим (II часть; part II)

17. Khalmatova B.T., Tashmatova G.A. Stimulation of the efficiency of the domestic preparation montelukast in the complex therapy of bronchial asthma in children // Proceedings of the 7th International Scientific and Practical Conference Scientific horizon in the context of social crises. – Tokyo, Japan, 2021. P. 748-756.

18. Халматова Б.Т., Ташматова Г.А. Распространенность и факторы риска бронхиальной астмы у детей, проживающих в промышленных регионах Ташкентской области. // Сборник материалов Республиканской научно-практической конференции с международным участием. Белоруссия, Гомель, 2021. – С.107-109.

19. Ташматова Г.А. Modern features of the functional diagnosis of external breathing in children with bronchial asthma. // Международная научно-практическая конференция дистанционные возможности и достижения науки. Украина, 2021. – С.31.

20. Tashmatova G.A. Bronchial asthma in children under conditions coronavirus infection. // International Virtual Conference on Language and Literature Proceeding. Indonesia, 2022. P. 23-25.

21. Tashmatova G.A. COVID – 19 and bronchial asthma in children: clinical and functional characteristics. // International conference on multidisciplinary. – India, 2022. P.18-20.

22. Ташматова Г.А. Современные клинико-диагностические особенности бронхиальной астмы у детей. // Актуальные вопросы оказания медицинской помощи детям на современном этапе реформирования системы здравоохранения. Международная научно-практическая конференция. Узбекистан, Ташкент, 2022. – С.59-60.

23. Халматова Б.Т., Ташматова Г.А. Особенности диагностики бронхиальной астмы у детей перенёсших COVID-19. // Услуги тавсиянома. Узбекистан, Ташкент, 2022. – С.18.

24. Халматова Б.Т., Ташматова Г.А. Современные методы диагностики функции внешнего дыхания у детей с бронхиальной астмой. // Услуги тавсиянома. Узбекистан, Ташкент, 2022. – С.19.

25. Халматова Б.Т., Ташматова Г.А. Особенности ведения бронхиальной астмы в период пандемии COVID-19. // Услуги тавсиянома. Узбекистан, Ташкент, 2022. – С.20.

26. ВГУ 01015. Ташматова Г.А. Болаларда бронхиал астмани назорат қилиш даражасини баҳолаш. // Узбекистон, Тошкент, 04.04.2023.

27. ДГУ 23210. Ташматова Г.А. Бронхиал астмаси бўлган болаларда жисмоний зўриқишни олдини олиш дастури. //Узбекистон, Тошкент, 04.03.2023.

28.Ташматова Г.А. Результаты наблюдения течения бронхиальной астмы у детей перенесших COVID-19. // Актуальные вопросы современной педиатрии: новые возможности диагностики и лечения детских болезней. Международная научно-практическая конференция. Узбекистан, Ташкент, 2023. – С.163-164.

29.Ташматова Г.А. Изучение функциональных показателей у детей с бронхиальной астмой после перенесенной инфекции COVID-19. // Актуальные вопросы современной педиатрии: новые возможности диагностики и лечения детских болезней. Международная научно-практическая конференция. Узбекистан, Ташкент, 2023. – С.101.

30.Ташматова Г.А. Влияние COVID-19 на частоту обострений бронхиальной астмы у детей. // Замонавий таълим тизимини ривожлантириш ва унга қаратилган креатив ғоялар, таклифлар ва ечимлар. Международная научно-практическая конференция – Узбекистан, Ташкент, 2024. – С.30-31.

31. ДГУ 32894. Ташматова Г.А. Бронхиал астмаси бор болалар ва ўсмирларнинг функционал ҳолатини баҳолаш дастури. //Узбекистон, Тошкент, 18.01.2024.