

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

---

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**ФАЗИЛОВА АЗИЗА ШУХРАТ ҚИЗИ**

**ЭРТА ТУҒИЛГАН ЧАҚАЛОҚЛАРДА ОВҚАТ ҲАЗМ ҚИЛИШНИНГ  
ФУНКЦИОНАЛ ХУСУСИЯТЛАРИ ВА УЛАРНИНГ  
БУЗИЛИШЛАРИНИ ТУЗАТИШ УСУЛЛАРИ**

**14.00.09 - Педиатрия**

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

**ТОШКЕНТ - 2025**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**  
**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**  
**Contents of Dissertation abstract of Doctor of Philosophy (PhD)**

**Фазилова Азиза Шухрат қизи**

Эрта туғилган чақалоқларда овқат ҳазм қилишнинг функционал хусусиятлари ва уларнинг бузилишларини тuzатиш усуллари ..... 3

**Фазылова Азиза Шухрат кизи**

Функциональные особенности пищеварения у недоношенных и методы коррекции их нарушений ..... 31

**Fazilova Aziza Shuxrat qizi**

Functional features of digestion in premature infants and methods for correcting their disorders ..... 57

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works..... 63

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

---

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**ФАЗИЛОВА АЗИЗА ШУҲРАТ ҚИЗИ**

**ЭРТА ТУҒИЛГАН ЧАҚАЛОҚЛАРДА ОВҚАТ ҲАЗМ ҚИЛИШНИНГ  
ФУНКЦИОНАЛ ХУСУСИЯТЛАРИ ВА УЛАРНИНГ  
БУЗИЛИШЛАРИНИ ТУЗАТИШ УСУЛЛАРИ**

**14.00.09 - Педиатрия**

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

**ТОШКЕНТ - 2025**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2023.3. PhD/Tib3783 рақам билан рўйхатга олинган. V2022.2.PhD/Tib2624**

Диссертация Тошкент Педиатрия Тиббиёт Институтида бажарилган.

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

**Илмий раҳбар:**

**Ахмедова Дилором Илхамовна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Агзамова Шоира Абдусаломовна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Насирова Умида Ферузовна**  
тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Етакчи ташкилот:**

**Республика ихтисослаштирилган педиатрия  
илмий-амалий тиббиёт маркази**

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2025 йил "\_\_\_\_\_" \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100140, Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223-уй. Тел./факс: (+99871) 262-33-14, e-mail: [mail@tashpmi.uz](mailto:mail@tashpmi.uz)).

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

Диссертация автореферати 2025 йил "\_\_\_\_\_" \_\_\_\_\_ куни таркатилди.  
(2025 йил "\_\_\_\_\_" \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**А.В. Алимов**

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

**Т.А. Набиев**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш  
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

**К.Н.Хайтов**

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

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

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Бутун дунё бўйича муддатидан олдин туғилиш жамият соғлиғини сақлашнинг долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади. Эпидемиологик тадқиқотлар баҳолашларига кўра, муддатидан олдин туғилиш ҳолатлари ортиб бормоқда ва ҳозирги кунда чақалоқлар орасида беш ёшгача бўлган болалар ўлимида асосий сабаб сифатида саналади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, «беш ёшгача бўлган болалар ўлими ҳолатларининг тахминан 45 фоизи неонатал даврда рўй беради, уларнинг 60–80 фоизини эса гестацион ёшига нисбатан кичик ёки муддатидан олдин туғилган болалар ташкил этади. Охирги 10 йил мобайнида эришилган катта ютуқларга қарамай, ноқис туғилган ва туғилганда кам вазнли болаларнинг тирик қолиши, соғлиғи, ўсиши ва ривожланиши кўпгина мамлакатларда ҳануз хавотир уйғотмоқда.»<sup>1</sup> Ноқис туғилган чақалоқларда ҳазм қилиш тизими фаолиятининг бузилиши алоҳида ўрин тутаяди. Шиллиқ парда тўсиғининг етарли даражада шаклланмаганлиги, туғма иммунитетнинг ривожланмаганлиги ва ичакнинг юқори ўтказувчанлиги бактериялар ортиқча ўсишига замин яратади, бу эса ўз навбатида тўқималарнинг шикастланишига олиб келади.<sup>2</sup> Чақалоқ қанчалик етарлича ривожланмаган бўлса, ҳазм қилиш тизимида муаммолар пайдо бўлиши ва асоратлар ривожланиши эҳтимоли шунчалик юқори бўлади.

Жаҳонда овқат ҳазм қилиш тизими, айниқса, ошқозон-ичак тракти фаолиятини аниқлаш, ичак микробиотасини аниқлаш ва уларнинг бузилишларини коррекциялашга қаратилган илмий тадқиқотларни олиб борилишига катта эътибор қаратилмоқда. Дунёда муддатига етмай туғилган чақалоқларда ичак бутунлигини баҳолаш, улардаги бузилишларни эрта ташхислаш, шунингдек, уларни коррекциялаш усулларини ишлаб чиқиш ва самарадорлигини баҳолаш учун ичак микробиологик манзарасини ноинвазив ва ишончли биомаркерларни аниқлаш орқали ўрганиш долзарб илмий муаммолардан биридир.

Мамлакатимизда оналик ва болаликни муҳофаза қилиш соҳасида кенг кўламли комплекс дастурлар амалга оширилмоқда. Ўзбекистонда болалар умумий аҳолининг 34,5 фоизини ташкил этиб, уларнинг саломатлиги ва фаровонлиги давлатимиз сиёсатининг устувор йўналишидир.. Соғлом бола туғилиши, баркамол авлод шаклланишига алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада муддатидан олдин туғилган чақалоқларга тиббий-ижтимоий ёрдам кўрсатишни ташкил этиш устувор аҳамият касб этиб, кенг камровли ишлар амалга оширилмоқда. Бу борада, ошқозон-ичак тракти бузилишларини ташхислаш маркерларини аниқлаш ва коррекциялаш усулларини ишлаб чиқиш асосида овқат ҳазм қилиш тизими бузилишлари бўлган эрта туғилган

---

<sup>1</sup> WHO recommendations for care of the preterm or low birth weight infant. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

<sup>2</sup> Indrio F, Neu J, Pettoello-Mantovani M, Marchese F, Martini S, Salatto A, Aceti A. Development of the Gastrointestinal Tract in Newborns as a Challenge for an Appropriate Nutrition: A Narrative Review. *Nutrients*. 2022 Mar 28;14(7):1405.

чақалоқларни комплекс даволаш ва парваришлаш самарадорлигини аниқлаш ва ишлаб чиқиш долзарб муаммо ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сонли "Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида"ги, 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон "2022-2026<sup>3</sup> йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида"ги Фармонлари ва 2022 йил 25 апрелдаги ПҚ-216-сон "2022-2026 йилларда оналик ва болаликни муҳофаза қилишни кучайтириш тўғрисида"ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъерий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мувофиқлиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI "Тиббиёт ва фармакология" устувор йўналишига мувофиқ бажарилган. Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялар ривожланишининг "Тиббиёт ва фармакология" устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Дунёнинг етакчи марказлари ва университетларида ҳозирги кунда муддатидан аввал туғилган чақалоқларда ҳазм қилиш тизими, айниқса, ичакларни ўрганишга бағишланган илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Ушбу йўналишда устувор йўналишлардан бири - янги туғилган чақалоқларда микробиом, яъни микроб манзарасини, овқатланиш таъсирини ва некротик энтероколит (НЭК) каби хасталикларнинг олдини олиш масалаларини ўрганишдан иборат. Муҳим тадқиқот йўналишларидан яна бири - пробиотикларни эрта жорий қилиш орқали ичакни фойдали бактериялар билан нормал колонизация қилишга таъсирини ўрганиш ҳисобланади. Бу ўз навбатида НЭК ривожланиш хавфини камайтириш имконини беради (Cilieborg et al., 2012; Ihekweazu F.D. and Versalovic J., 2018; Terrazzan Nutricionist A. C. et al., 2020). Вақтидан аввал туғилган чақалоқларни парваришлаш бўлимларида постнатал ўсишнинг кечикиши кузатилади, бу эса когнитив ва мотор бузилишларга олиб келиб, кўпинча узоқ муддатли салбий оқибатларга сабаб бўлади (Berrington A. et al., 2023; Ong et al., 2022). Ичакдаги моддалар транзитининг кечикиши на фақат овқатга тоқатсизликка, балки ичакда шиш, яллиғланиш каскадини бошланиши ва шишлар пайдо бўлишига ҳам олиб келиши мумкин (Al-Beltagi M, Saeed NK, 2024). Ҳозирги кунда ҳазм қилиш тизимининг функционал бузилишларини НЭК каби оғир асоратлар билан ўз вақтида дифференциал ташхис қилиш ва муддатидан аввал туғилган чақалоқларда бўшлиқда ва ичак деворбўйи ҳазм қилишни бузилишларини тузатиш ҳамда ичак тўсиғи ҳолатини яхшилаш учун тўғри препарат танлаш каби масалалар ҳали ҳам тортишувли бўлиб қолмоқда (Alene T. et al, 2022).

МДХ давдатларида чақалоқларда овқат ҳазм қилиш бузилишлари ҳақидаги маълумотлар асосан етук туғилган чақалоқларга тааллуқли бўлиб,

---

<sup>3</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги "2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида"ги ПФ-60-сон Фармони. Қонун ҳужжатлари тўплами

мамлакатлар кесимида ҳали ҳам кам ўрганилган. МДХ мамлакатлари олимлари томонидан олиб борилган илмий тадқиқотлар натижалари эрта туғилган чақалоқларда овқат ҳазм қилиш масалалари янада ўрганишга лойиқ эканлигини кўрсатади (Бельмер С.В., Волюнец Г.В., 2020). Илғор технологиялар ва перинатал тиббиётнинг жадал ривожланиши, неонатал реанимация даражасининг ошиши муддатидан олдин туғилган чақалоқларнинг омон қолиш даражасини оширди (Шаряфетдинова Г.Р., Чубарова А. И., 2018). Бундай чақалоқларни парвариш қилиш уларда эрта неонатал даврда етилмаганлик ва эрта туғилиш фактининг ўзи билан боғлиқ бўлган мослашув даврининг бузилишлари ривожланиши муносабати билан синчковлик билан кузатиш ва юқори технологияларни қўллашни талаб қилиши қайд этилган (Посвиридова Е.В, 2020; Пупышева А.Ф., 2023).

Ўзбекистон олимлари томонидан 32 ҳафтадан кам муддатда туғилган чала туғилган чақалоқларда нажас биомаркерларини аниқлаш орқали ичак ҳолатини ўрганиш бўйича бир нечта тадқиқотлар ўтказилган (Хасанова С.С., 2020). Чала туғилган чақалоқларда ичак микробиологик манзараси (экмалар асосида) ва бифидо- ҳамда лактобактериялар асосидаги препаратларнинг самарадорлиги ўрганилган (Алимов А.А., 2019). Ҳомиладорликнинг 28-36 ҳафталигида чала туғилган чақалоқларда овқат ҳазм қилишнинг функционал бузилишлари ва уларни бартараф этишга қаратилган тадқиқотлар ҳали етарли эмас ва батафсил ўрганилмаган.

Шундай қилиб, муддатдан олдин туғилган чақалоқларда овқат ҳазм қилиш тизимининг мослашув жараёнлари, бузилишларини аниқлашнинг клиник, функционал ва биокимёвий усуллари, ичак микробиотасининг ҳолати етарлича ўрганилмагани инобатга олган ҳолда, овқат ҳазм қилиш тизими мослашувининг бузилишини ўрганиш, келажакда перинатал ва неонатал йўқотишларни камайтиришга имкон берадиган ҳаётнинг дастлабки кунларида дифференциал даволаш усуллари ишлаб чиқиш ва жорий этиш перинатология ва педиатриянинг долзарб муаммолари бўлиб, бу йўналишда мақсадли тадқиқотлар олиб бориш заруратини асослайди.

**Диссертация тадқиқотининг бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация иши Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №01980006703 "Болаларда туғма ва орттирилган касалликларни ташхислаш, даволаш ва олдини олиш" илмий-тадқиқот йўналиши доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** муддатидан олдин туғилган чақалоқларда овқат ҳазм қилишнинг функционал хусусиятларини гестацион ешига боғлиқлигини аниқлаш ва унинг бузилишларини тuzатиш усуллари ишлаб чиқишдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

28 ҳафтадан 36 ҳафтагача эрта туғилган туғилган чақалоқларда овқат ҳазм қилиш тизими бузилишларининг клиник-лаборатор хусусиятларини аниқлаш; эрта туғилган чақалоқларда ичакнинг микроб пейзажи ҳолатининг клиник аҳамиятини баҳолаш;

эрта туғилган чақалоқларда овқат ҳазм қилиш бузилишларини ташхислашда фекал калпротектин ва альфа-1-антитрипсиннинг ролини баҳолаш;

28-36 ҳафтасида туғилган эрта туғилган чақалоқларда фекал биомаркерлар ва ичакнинг микроб пейзажи ҳолати ўртасидаги боғлиқликни аниқлаш;

муддатдан олдин туғилган чақалоқларда гастроинтестинал бузилишларни башорат қилиш ва тузатиш усулларини ишлаб чиқиш.

**Тадқиқот объекти** 128 нафар янги туғилган чақалоқ олинган, улардан 108 нафари 28-36 ҳафталик муддатдан олдин туғилган ва 20 нафари муддатига етиб туғилган чақалоқлар бўлиб, улар назорат гуруҳини ташкил этган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида биокимёвий текширувлар учун веноз қон зардоби, нажас, шунингдек, нажаснинг бактериологик текшируви ўрганилган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Умумий клиник, биокимёвий, инструментал, микробиологик ва статистик усуллардан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

муддатидан олдин туғилган чақалоқларнинг гестацион ёши билан овқат ҳазм қилиш бузилишларининг даражаси, ичак ўтказувчанлиги ва яллиғланишининг фекал биомаркерлари ўртасидаги боғлиқлик аниқланган: ҳомиладорликнинг 28-32 ҳафталигида туғилган чақалоқларда фекал калпротектин даражасининг периферик қондаги С-реактив оқсил ( $r=0,63$ ,  $p<0,01$ ) ва лейкоцитлар ( $r=0,71$ ,  $p<0,01$ ) миқдори билан, шунингдек, чақалоқларда вазн кўшиш кечикиши ( $r=0,51$ ,  $p<0,05$ ) билан ижобий боғлиқлик исботланган, 33-36 ҳафталик чақалоқларда эса фекал калпротектин даражасининг лейкоцитар интоксикация индекси ( $r=0,38$ ,  $p<0,05$ ) билан ижобий боғлиқлик исботланган;

чала туғилган чақалоқларда бўшлиқдаги ҳазм қилиш ва ичак деворининг тўсиқ функцияси бузилишларининг оғирлик даражасини ортиши гестация ёшига ва микроб пейзажига боғлиқлиги: 28–32 ҳафтада туғилган чақалоқларда ҳаётининг биринчи ҳафтасида фекал эластаза кўрсаткичлари паст ( $166,6\pm 64,6$  мг/г,  $p<0,01$ ), альфа-1-антитрипсин даражаси юқори ( $375,4\pm 18,6$  мг/дл,  $p<0,001$ ) эканлиги, фойдали микрофлора колонизациясида жиддий кечикиш (*E.coli* – 0%, бифидобактериялар – 25,0%, лактобактериялар – 23,0%) ва шартли патоген флоранинг юқори учрашув частотаси (*Enterococcus faecalis* – 50,0%, *Klebsiella spp.* – 30,0%), облигат ва факультатив анаэроблар ўртасидаги мувозанатнинг бузилиши исботланган;

гестациянинг 28-36 ҳафталик муддатидан олдин туғилган чақалоқларда овқат ҳазм қилиш бузилишларини коррекциялашда *L. reuteri* бир компонентли пробиотикни комплекс даволашда қўллаш фекал калпротектин ( $p<0,05$ ) ва альфа-1-антитрипсин ( $p<0,05$ ) даражаларининг ижобий динамикасига эришилганлиги, некротик энтероколит билан касалланган болаларнинг яшовчанлиги 3% га ошганлиги, болаларнинг реанимация бўлимида бўлиш муддати ўртача  $8,8\pm 0,01$  ( $p<0,05$ ) кунга қисқарганлиги асосида самарадорлиги исботланган;

муддатидан олдин туғилган чақалоқларда овқат ҳазм қилиш бузилишларини эрта аниқлаш ва коррекция қилиш алгоритмининг қўлланилиши туфайли некротик энтероколит ривожланиши частотасини 2 мартага камайишига ( $p < 0,05$ ), болалар яшовчанлиги 3,4% ортишига, бола ҳаётнинг биринчи йили давомида ўсиш ва ривожланиш кўрсаткичларини яхшиланишига ( $p < 0,05$ ) эришилгалиги исботланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

муддатига етмай туғилган чақалоқларда ичак ўтказувчанлиги ва яллиғланиши, бўшлиқдаги овқат ҳазм қилиш жараёни ва ичакнинг барьер функцияси бузилишларини баҳолаш ва аниқлаш учун биомаркерлар сифатида фекал калпротектин, фекал эластаза, альфа-1-антитрипсиннинг аҳамияти асосланган;

уларнинг 33 ҳафтагача бўлган эрта туғилган чақалоқларда, некротик энтероколит ривожланишининг юқори хавфини белгилашда фекал калпротектин ва альфа-1-антитрипсин даражасининг ушбу чақалоқларни ҳаётининг 6-7 кунда ошиши асоида прогностик аҳамияти асосланган;

бўшлиқдаги овқат ҳазм қилишнинг бузилишини кўрсатадиган, фекал эластазани паст кўрсаткичлари, шунингдек, барьер функциясининг бузилиши ва энтеропатия мавжудлигини акс эттирадиган альфа-1-антитрипсинни юқорилиги ушбу кўрсаткичларни муддудан олдин туғилган чақалоқларни ҳаётнинг 14-кунига қадар динамикада кузатиш зарурати асосланган;

гестация муддати 28-36 ҳафта бўлган муддатдан олдин туғилган чақалоқларни комплекс даволашда бир компонентли пробиотик – *L.Reuteri* - 1 кг тана вазнига 1 томчидан, панкреатик етишмовчиликнинг ўртача ва оғир даражаси билан биргаликда бўлса, Креон препаратини қўшиб кунига 8 марта 500 Ед/кг дозада қўлланилиши асосланган;

муддатига етмай туғилган чақалоқларда овқат ҳазм қилишнинг функционал бузилишларини ташхислаш ва тузатиш алгоритми ишлаб чиқилган бўлиб, гестацион ёшига ва клиник белгиларига қараб, ҳазм қилишнинг бузилишларнинг олдини олиш ва тузатиш имкони асосланган;

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** замонавий услуб ва ёндашувлардан фойдаланиш, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мувофиқлиги, умумий клиник кўринишга асосланганлиги, текширилган беморларнинг етарлилиги, ўтказилган тадқиқотнинг услубий аниқлиги, инструментал ва статистик тадқиқот усуллари, тадқиқот натижаларини халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундаки, тизимли яллиғланиш медиаторлари даражаси ва динамикаси ҳамда ичак яллиғланишининг фекал белгилари, бўшлиқ ва мембранали ҳазм қилиш, ичак ўтказувчанлиги ва тўсиқ функцияси, шунингдек, улар ўртасидаги корреляцион ўзаро боғлиқлик чала туғилган болаларда ҳазм қилиш аъзолари фаолияти бузилишлари ва касалликлари патогенезининг янги жиҳатларини аниқлаш имконини беради.

Тадқиқот натижалари янги туғилган, айниқса чала туғилган болаларда ҳазм қилиш бузилишлари ва уларни тuzатиш муаммолари бўйича келгуси тадқиқотлар учун асос бўлишни имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти гестация муддатига, клиник кўринишларига боғлиқ ҳолда муддатига етмай туғилган чақалоқларда овқат ҳазм қилиш бузилишларини ташхислаш ва коррекциялаш алгоритми ишлаб чиқилганлиги, қолаверса 36 ҳафтадан кам бўлган, муддатига етмай туғилган чақалоқларда овқат ҳазм қилиш тизимининг бузилишларни олдини олиш ва коррекциялаш учун, комплекс даволашда бир компонентли пробиотик - L.Reuteri қўлланиши неонатал ва чақалоқлар ўлимини, шунингдек, болалар ўртасида касалланиш ва ногиронликни камайтириш имконини берганлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Эрта туғилган чақалоқларда овқат ҳазм қилиш функционал бузилишларининг акс эттирадиган лаборатор-инструментал маркерлари ва уларни коррекциялаш усуллари такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

*биринчи илмий янгилик:* муддатидан олдин туғилган чақалоқларнинг гестацион ёши билан овқат ҳазм қилиш бузилишларининг даражаси, ичак ўтказувчанлиги ва яллиғланишининг фекал биомаркерлари ўртасидаги боғлиқлик аниқланган: ҳомиладорликнинг 28-32 ҳафталигида туғилган чақалоқларда фекал калпротектин даражасининг периферик қондаги С-реактив оқсил ( $r=0,63$ ,  $p<0,01$ ) ва лейкоцитлар ( $r=0,71$ ,  $p<0,01$ ) миқдори билан, шунингдек, чақалоқларда вазн қўшиш кечикиши ( $r=0,51$ ,  $p<0,05$ ) билан ижобий боғлиқлик исботланган, 33-36 ҳафталик чақалоқларда эса фекал калпротектин даражасининг лейкоцитар интоксикация индекси ( $r=0,38$ ,  $p<0,05$ ) билан ижобий боғлиқлик исботланганлиги Тошкент педиатрия тиббиёт институти Илмий кенгаши томонидан 2025 йил 18 мартда 03/1336-сон билан тасдиқланган "Эрта туғилган чақалоқларда овқат ҳазм қилишнинг функционал бузилишларини ташхислаш ва коррекциялаш" услубий тавсияларига киритилган ва мазкур таклифлар Қорақалпоғистон Республикаси Республика болалар кўп тармоқли тиббиёт марказининг 2025 йил 1 апрелдаги 33-сонли ва Андижон вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт марказининг 2025 йил 22 мартдаги 22-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Илмий техник Кенгашининг 25.04.2025 йилдаги 16/10-сонли хулосаси). **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:** муддатидан олдин, кичик гестация ёшида (28–32 ҳафта) туғилган чақалоқларда ҳазм қилиш бузилишлари, жумладан, НЭЖ ривожланиши хавфини эрта аниқлаш стационарда қолиш муддатини қисқартириш имконини беради. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:** олинган натижаларнинг амалий қўлланилиши муддатидан олдин, айниқса кичик гестация ёшида туғилган чақалоқларда ҳазм қилиш тизими томонидан бузилишларни эрта ташхислаш учун клинко-лаборатор кўрсаткичларни баҳолаш имконини берган ҳамда эрта коррекция қилиш натижасида вазн ортиши яхшиланган, реанимация бўлимида қолиш муддати қисқарган, касалланиш ва ногиронлик даражаси камайган, бу эса 20 нафар

бола учун 8640200 сўм маблағ иқтисод қилишга эришилган. **Хулоса:** муддатига етмай туғилган чақалоқларда овқат ҳазм қилиш бузилиши асоратларини эрта ташхислашни яхшилаш, профилактик фармакотерапияни эрта бошлаш натижасида касалхонада бўлиш муддатини қисқартириб, 1 нафар эрта туғилган чақалоқни парвариш ва даволаш учун бюджет томонидан ажратиладиган маблағларни 432000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган;

**иккинчи илмий янгилик:** чала туғилган чақалоқларда бўшлиқдаги ҳазм қилиш ва ичак деворининг тўсиқ функцияси бузилишларининг оғирлик даражасини ортиши гестация ёшига ва микроб пейзажига боғлиқлиги: 28–32 ҳафтада туғилган чақалоқларда ҳаётининг биринчи ҳафтасида фекал эластаза кўрсаткичлари паст ( $166,6 \pm 64,6$  мг/г,  $p < 0,01$ ), альфа-1-антитрипсин даражаси юқори ( $375,4 \pm 18,6$  мг/дл,  $p < 0,001$ ) эканлиги, фойдали микрофлора колонизациясида жиддий кечикиш (*E.coli* – 0%, бифидобактериялар – 25,0%, лактобактериялар – 23,0%) ва шартли патоген флоранинг юқори учрашув частотаси (*Enterococcus faecalis* – 50,0%, *Klebsiella spp.* – 30,0%), облигат ва факультатив анаэроблар ўртасидаги мувозанатнинг бузилиши исботланганлиги Тошкент педиатрия тиббиёт институти Илмий кенгаши томонидан 2025 йил 18 мартда 03/1336-сон билан тасдиқланган "Эрта туғилган чақалоқларда овқат ҳазм қилишнинг функционал бузилишларини ташхислаш ва коррекциялаш" услубий тавсияларига киритилган ва мазкур таклифлар Қорақалпоғистон Республикаси Республика болалар кўп тармоқли тиббиёт марказининг 2025 йил 1 апрелдаги 33-сонли ва Андижон вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт марказининг 2025 йил 22 мартдаги 22-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Илмий техник Кенгашининг 25.04.2025 йилдаги 16/10-сонли хулосаси). **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:** муддатидан олдин туғилган чақалоқларда ҳаётнинг биринчи ҳафтаси охирига келиб аниқланган паст даражадаги фекал эластаза,  $\alpha$ -1-антитрипсиннинг динамикада ортиши, нормал микрофлора камайиши фонида шартли патоген флора кўпайиши, облигат микрофлоранинг ёрқин етишмовчилиги ва антагонистик фаолиятнинг йўқлиги, эрта босқичларда яллиғланиш асоратлари, жумладан, некротик энтероколит ривожланиши хавфини аниқлаш ва ўз вақтида профилактика ҳамда даволашни таъминлаш имконини беради. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:** микроб пейзажи ва нажас биомаркерларини ўрганиш асосида ўз вақтида ва фарқлаштирилган профилактика қўлланилиши шифохонада қолиш муддатини сезиларли даражада қисқартирди (ҳар бир беморга ўртача 8,8 кун), шу билан кўп маблағ талаб қиладиган асоратларни олдини олиш ва умуман олганда даволаш харажатларини камайтириш имконини берган 20 нафар чақалоқни даволашда ўртача 8640200 сўм иқтисод қилишга эришилган. **Хулоса:** муддатига етмай туғилган чақалоқларда овқат ҳазм қилиш тизими томонидан асоратларни эрта ташхислашни оптималлаштириш патогенетик жиҳатдан асосланган профилактик даволашни ўз вақтида бошлаш ва ҳавfli асоратларни олдини олиш орқали ҳамда микроб пейзажи ва фекал маркерларни аниқлаш ва

пробиотик терапия қўллаш 1 бемор учун 432010 сўм иқтисод қилиш имконини берган;

*учинчи илмий янгилик:* гестациянинг 28-36 ҳафталик муддатидан олдин туғилган чақалоқларда овқат ҳазм қилиш бузилишларини коррекциялашда *L. reuteri* бир компонентли пробиотикни комплекс даволашда қўллаш фекал калпротектин ( $p < 0,05$ ) ва альфа-1-антитрипсин ( $p < 0,05$ ) даражаларининг ижобий динамикасига эришилганлиги, некротик энтероколит билан касалланган болаларнинг яшовчанлиги 3% га ошганлиги, болаларнинг реанимация бўлимида бўлиш муддати ўртача  $8,8 \pm 0,01$  ( $p < 0,05$ ) кунга қисқарганлиги асосида самарадорлиги исботланганлиги Тошкент педиатрия тиббиёт институти Илмий кенгаши томонидан 2025 йил 18 мартда 03/1336-сон билан тасдиқланган "Эрта туғилган чақалоқларда овқат ҳазм қилишнинг функционал бузилишларини ташхислаш ва коррекциялаш" услубий тавсияларига киритилган ва мазкур таклифлар Қорақалпоғистон Республикаси Республика болалар кўп тармоқли тиббиёт марказининг 2025 йил 1 апрелдаги 33-сонли ва Андижон вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт марказининг 2025 йил 22 мартдаги 22-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Илмий техник Кенгашининг 25.04.2025 йилдаги 16/10-сонли хулосаси). ***Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:*** ҳазм қилиш тизими бузилишларини *L.Reuteri* бир компонентли пробиотикни қўллаш муддатидан олдин туғилган чақалоқларда комплекс терапия самарадорлигини оширади, клинко-лаборатор кўрсаткичларни яхшилайти, асоратлар ва некротик энтероколит ривожланиши ҳолатларини 2 марта камайтиради, болаларнинг стационарда қолиш муддатини қисқаришига имконини беради. ***Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:*** комплекс терапия таркибида бир компонентли *L.Reuteri* пробиотикни қўллаш стационар даволаниш муддатини қисқартириш (ўртача ҳар бир беморга 8,8 кун) ва касалланиш кўрсаткичларини яхшилаш имконини берган, бу эса 20 нафар муддатига етмай туғилган чақалоқлар учун ЧАРИТ бўлимида стационар даволаниш харажатларини 8640200 сўмга иқтисод қилишга эришилган. ***Хулоса:*** турли гестацион ёшдаги муддатидан олдин туғилган чақалоқларда овқат ҳазм қилиш бузилишларини комплекс даволаш таркибида ушбу препаратни қўллаш натижасида ЧАРИТ бўлимида стационар даволаниш харажатларини 1 бемор учун 432010 сўмга иқтисод қилиш имконини берган;

*тўртинчи илмий янгилик:* муддатидан олдин туғилган чақалоқларда овқат ҳазм қилиш бузилишларини эрта аниқлаш ва коррекция қилиш алгоритмининг қўлланилиши туфайли некротик энтероколит ривожланиши частотасини 2 мартага камайтиришга ( $p < 0,05$ ), болалар яшовчанлиги 3,4% ортишига, бола ҳаётнинг биринчи йили давомида ўсиш ва ривожланиш кўрсаткичларини яхшиланишига ( $p < 0,05$ ) эришилганлиги исботланганлиги Тошкент педиатрия тиббиёт институти Илмий кенгаши томонидан 2025 йил 18 мартда 03/1336-сон билан тасдиқланган "Эрта туғилган чақалоқларда овқат ҳазм қилишнинг функционал бузилишларини ташхислаш ва коррекциялаш" услубий тавсияларига киритилган ва мазкур таклифлар Қорақалпоғистон

Республикаси Республика болалар кўп тармоқли тиббиёт марказининг 2025 йил 1 апрелдаги 33-сонли ва Андижон вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт марказининг 2025 йил 22 мартдаги 22-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Илмий техник Кенгашининг 25.04.2025 йилдаги 16/10-сонли хулосаси). **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:** ишлаб чиқилган муддатидан олдин туғилган чақалоқларда ҳазм қилишнинг функционал бузилишларини диагностика қилиш ва коррекциялаш алгоритми нутритив қўллаб-қувватлаш сифати яхшиланишига ҳамда узок муддатли антибактериал ва парентерал терапияга эҳтиёж камайишига ёрдам беради, оғир яллиғланиш асоратлари, жумладан, некротик энтероколит ривожланиши ҳолатларини камайтиради, болаларнинг яшовчанлигини оширади, ҳаётнинг биринчи йилида ўсиш ва ривожланиш кўрсаткичларини яхшилайдди, 28–32 ҳафта гестация ёшида туғилган заиф тоифадаги янги туғилган болаларда ногиронлик ҳолатларини камайтириш имконини беради. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:** ҳазм қилиш бузилишларини диагностика қилиш ва коррекция қилиш алгоритминини жорий этиш натижасида муддатидан олдин туғилган чақалоқларнинг стационарда қолиш муддати ва бир нафар беморни стационар даволаш харажатлари камайиб, 1 бемор учун стационар даволаш қийматини 432010 сўмга бюджет маблағларини иқтисод қилишга эришилган. **Хулоса:** муддатидан олдин туғилган чақалоқларда ишлаб чиқилган алгоритмдан фойдаланиш эрта профилактик терапияни ўтказиш ва аксарият беморларда муддатидан олдин туғилган чақалоқларда ошқозон-ичак тракти томонидан асоратлар ривожланишининг олдини олиш имконини берди, бу эса 1 нафар бемор учун 432010 сўм бюджет маблағларини иқтисод имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Ушбу диссертация тадқиқотининг натижалари 2 та халқаро илмий-амалий конференцияларда тақдим этилган ва муҳокамадан ўтказилган

**Тадқиқот натижаларининг эъдон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича 11 та илмий иш эълон қилинган, шундан 6 та мақола, шу жумладан 4 та республика ва 2 та хорижий Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссияси томонидан диссертацияларнинг асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган журналларда эълон қилинган. 1 та услубий тавсиянома ва 4 та тезис халқаро конференция тўпламларида нашр этилган.

**Диссертация структураси ва ҳажми.** Диссертация кириш, бешта боб, хулоса, амалий тавсиялар, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 125 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш қисмида** ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш,

нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **"Муддатдан олдин туғилган чақалоқларда овқат ҳазм қилиш функционал бузилишларининг хусусиятлари ва коррекцияси тўғрисидаги замонавий тасаввурлар"** деб номланган биринчи боби 4 та кичик бобдан иборат бўлиб, адабиётлар шарҳи келтирилган. Шарҳда муддатига етмай туғилган чақалоқларда овқат ҳазм қилиш бузилишларининг тарқалиши, этиологияси ва патогенези, клиник ва лаборатория диагностикаси, олдини олиш ва даволаш усуллари ҳақидаги замонавий маълумотлар таҳлил қилинган.

Диссертациянинг **"Клиник материал ва қўлланилган тадқиқот усуллариининг тавсифи"** деб номланган иккинчи бобида тадқиқот материаллари ва усуллари батафсил тавсифланган. Тадқиқотга Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш вазирлиги Республика перинатал марказида (РПМ) туғилган 128 нафар янги туғилган чақалоқ киритилган, шунингдек, РПМ консультатив-диагностик поликлиникасида катамнездаги болалар бир ёшгача амбулатор кузатувда бўлган.

Янги туғилган чақалоқлар гестацион ёшига қараб 3 гуруҳга бўлинди: 1-гуруҳ - гестацион ёши 28-32 ҳафта бўлган 48 нафар муддатига етмай туғилган чақалоқлар; 2-гуруҳ - гестация муддати 33-36 ҳафта бўлган 60 нафар муддатига етмай туғилган чақалоқлар; назорат гуруҳи (НГ) 20 нафар муддатида туғилган деярли соғлом чақалоқлардан иборат бўлди.

Тадқиқотда анамнестик, клиник ва инструментал усуллар, лаборатор умумклиник ва биокимёвий тадқиқот усуллари, нажасни бактериологик текшириш, шунингдек, статистик тадқиқот усулларида фойдаланилган.

Тадқиқот натижаларининг статистик ишлови вариацион статистика усуллари ёрдамида Microsoft Office Excel–2019 ва STATISTICA 12.6 (Dell, АҚШ, 2015й) дастурлари, шунингдек <https://medstatistic.ru/calculators/calcrisk.html> домени орқали ўртача квадратик оғиш ва ўртача арифметик хатони ( $M \pm m$ ) моментлар усули бўйича ҳисоблаш билан амалга оширилди. Шунингдек, олинган натижаларни қайта ишлаш жараёнига қуйидагилар киритилди: ROC-таҳлил - кўрсаткичларнинг прогностик аҳамиятини аниқлаш учун сезгирлик, махсуслик ва қиёфа остидаги майдонни (AUC) ҳисоблаш; логистик регрессия - хавф омилларини баҳолаш ва бинар натижалар мавжуд бўлган ҳолларда прогностик моделлар тузиш; улушлар ўртасидаги фарқларнинг ишончлилигини баҳолаш - Пирсоннинг  $\chi^2$ -критерий ёки Фишернинг аниқ тестидан фойдаланган ҳолда амалга оширилди.

Диссертациянинг **"Гестацион ёшга қараб эрта туғилган чақалоқларда овқат ҳазм қилиш тизими бузилишларининг клиник ва лаборатория хусусиятлари"** деб номланган учинчи бобида ўрганилаётган болаларнинг клиник текшируви натижалари тақдим этилган. Динамик ўзгаришлар аспектида эрта ва кечки неонатал давр кўрсаткичлари ҳисобга олинди. Акушерлик анамнези, туғилгандаги ва динамикада тана вазни, буйи, ТВИ кўрсаткичлари, овқат ҳазм қилиш бузилишининг хавф омиллари мавжудлиги, клиник, лаборатория ва инструментал тадқиқотлар натижалари баҳоланди.

Текширилган болаларнинг перинатал хусусиятларини қиёсий таҳлил қилиш натижасида гуруҳлар ўртасида туғилгандаги тана вазни, ҳомиладорлик муддати ва тана узунлиги бўйича сезиларли фарқлар аниқланди. Такдим этилган маълумотларга кўра, назорат гуруҳидаги болаларнинг туғилгандаги ўртача тана вазни  $3262 \pm 60,3$  граммни ташкил этган бўлса, 2-гуруҳда бу кўрсаткич  $2287 \pm 58,5$  грамм, 1-гуруҳда эса атиги  $1445 \pm 47,6$  граммни ташкил этди. Бу эса биринчи кичик гуруҳда чала туғилишнинг яққол даражасини кўрсатади. Худди шундай ҳолат тана узунлиги ва ҳомиладорлик муддатига нисбатан ҳам кузатилди: назорат гуруҳида ўртача тана узунлиги  $50,2 \pm 0,8$  см, ҳомиладорлик муддати  $38,6 \pm 0,8$  ҳафта бўлган бўлса, 2-гуруҳда бу кўрсаткичлар мос равишда  $45,3 \pm 0,7$  см ва  $34,6 \pm 0,1$  ҳафта ( $32,1-36,6$  ҳафта), 1-гуруҳда эса  $36,5 \pm 0,8$  см ва  $30,1 \pm 0,4$  ҳафта ( $28,4-32$  ҳафта) ни ташкил этди. Ушбу параметрлар чала туғилиш даражасига қараб янги туғилган чақалоқларни гуруҳларга тақсимлашнинг асосли эканлигини тасдиқлайди ва кузатув гуруҳлари ўртасида туғилишдан олдинги ривожланишдаги сезиларли фарқларни акс эттиради.

1-гуруҳни ташкил этган болаларнинг оналари ўртача  $26,4 \pm 0,57$  ёшда, 2-гуруҳдаги муддатдан олдин туғилганларнинг оналари эса ўртача  $25,4 \pm 0,64$  ёшда эди, бунда ишончли фарқлар кузатилмади. Биринчи ҳомиладорликдан туғилган болалар 2-гуруҳда 1-гуруҳга ( $28,3\%$ ) нисбатан биров кўпроқ эди -  $39,6\%$ . 1-гуруҳда 3 ва ундан ортиқ ҳомиладорликдан туғилган чақалоқлар  $45\%$  ни, 2-гуруҳда эса  $38,3\%$  ни ташкил этди, аммо бу фарқ ҳам ишончли эмас эди ( $p > 0,05$ ). Оналар гуруҳлари ўртасидаги ишончли фарқ фақат туғруқ усулида кузатилди. Масалан, кесарча кесиш 1-гуруҳда 2-гуруҳга қараганда  $1,5$  баравар кўпроқ амалга оширилди ( $28,9\%$  га нисбатан  $19,3\%$ ).

Текширилган болалар оналарининг клиник-анамнестик маълумотлари таҳлили шуни кўрсатдики, биринчи гуруҳ чақалоқлари оналарида антибактериал даволаш ва оператив туғдиришни талаб этадиган ҳомиладорлик асоратлари, шунингдек, оғир преэклампсия ҳамда бачадон-йўлдош-ҳомила қон айланишининг бузилишлари кўпроқ кузатилган. Бу эса чала туғилган чақалоқларда овқат ҳазм қилишнинг функционал бузилишлари ривожланиш хавфини баҳолашда она анамнезини ҳисобга олиш зарурлигини тасдиқлайди.

Иккала гуруҳда ҳам ( $n=108$ ) барча болалар ҳаётининг дастлабки 3 соатидан бошлаб туғруқхонада соғиб олинган она сутининг бир неча томчисидан бошлаб (катта ёшдаги гуруҳда кўкракка қўйиш -  $32,4\%$ ) ва кейинчалик протоколга мувофиқ ҳар 3 соатда болос усулида овқатлантиришни бошладилар.

## 1-жадвал

### Янги туғилган чақалоқларни озиқлантириш турлари

Озиқлантириш тури	1-гуруҳ (n=48)	2-гуруҳ (n=60)
Кўкрак сути билан	7 (14,5%)	25 (41,6%)
Аралаш	11 (22,9%)	28 (46,6%)
Сунъий	30 (62,5%)	7 (11,6%)

Биринчи гуруҳдаги болаларни озиклантириш зонд орқали амалга оширилди, чунки текширилган муддатдан олдин туғилган чақалоқларнинг 88,8% (n=34) да сўриш рефлекси йўқ эди, тўрттасида эса кучсиз ифодаланган эди. Иккинчи гуруҳда дастлабки соатлардан бошлаб 47,6% болалар шприц орқали, 32,4% болалар кўкракка қўйиш орқали, қолган болалар эса зонд орқали озиклантирилди. 1-жадвалдан кўриниб турибдики, текширилган болаларда асосий озиклантириш тури сунъий ва аралаш озиклантириш бўлган.

Клиник белгилар таҳлили шуни кўрсатдики, 34% муддатидан олдин туғилган чақалоқларда кунлик нормадан паст бўлган (12 мг/кг) вазн қўшиш камайиши кузатилган, 1-группа болаларининг 43,6%ида ва 2-группа болаларининг 20%ида зонд орқали чиқадиган зонд суюқлик массаларда патологик қўшимчалар мавжуд эди.

Муддатидан олдин туғилган чақалоқларда овқат ҳазм қилиш тизимининг функционал бузилишлари гестация муддатига боғлиқ бўлмасдан кўпроқ ҳолларда меъда ва ўн икки бармоқли ичак реғургитацияси кўринишида намоён бўлади, бу ҳолатлар тахминан ҳолатларнинг ярмида аниқланган, шунингдек, дисхезия ва функционал қабзият билан намоён бўлган. Шу билан бирга, ушбу кўрсаткичлар гестация ёши билан тескари боғлиқликка эга бўлиб, асосан 28–32 ҳафта гестация муддатида туғилган болаларда яққолроқ кузатилган (p<0,05) (жадвал 2).

## 2-жадвал

### Муддат олдин туғилган чақалоқларда ошқозон-ичак бузилишлари

Бузилиш тури	1-гуруҳ (n=48)	2-гуруҳ (n=60)
Ошқозон реғургитацияси	8 (16,6%)*	4 (6,7%)
Ўн икки бармоқли ичак реғургитацияси	13 (27,08%)*	8 (13,3%)
Функционал қабзият	6 (12,5%)*	4 (6,7%)
Дисхезия	9 (18,7%)*	3 (5%)

**Изоҳ:** \* - биринчи ва иккинчи гуруҳ кўрсаткичлари таққосланганда p<0,05.

Шу тариқа, муддатидан олдин туғилган чақалоқларда ҳазм қилиш бузилишларининг клиник белгилари кунлик нормадан паст бўлган вазн қўшишнинг камайиши, зонд орқали чиқадиган суюқликда патологик қўшимчаларнинг мавжудлиги билан намоён бўлади, шунингдек, меъда ва ўн икки бармоқли ичак реғургитациясига эга бўлган болаларнинг катта қисми 28–32 ҳафта гестация муддатида туғилган болалар орасида аниқланган.

Яллиғланиш маркерларини ўрганишда биз қон зардобдаги СРО каби фекал калпротектин (ФК) даражаси болаларнинг биринчи гуруҳида иккинчисига қараганда сезиларли даражада юқори эканлигини аниқладик (3-жадвал) 211,10±14,50 мкг/г гача, ва 2чида 104,64±5,64 мкг/г гача етди (p <0,05).

## 3-жадвал

### Тадқиқот гуруҳларида яллиғланиш маркерларининг қийматлари (M±m)

Кўрсаткич	1-гуруҳ (n=48);	2-гуруҳ (n= 60).	Назорат (n=20).
ФК, мкг/г	211,10±14,50*^^	104,64±5,64^	61,23±4,72
СРО, мг/л	17,3±2,1^	15,4±2,2^	9,13±1,13
ЛИИ	0,06±0,00	0,06±0,00	0,05±0,01

**Изоҳ:** \* - p<0,05 чи ва 2 чи гуруҳларнинг кўрсаткичлари билан солиштирилганда; ^ - p <0,05 и ^^ - p <0,01 назорат гуруҳи кўрсаткичлари билан солиштирилганда.

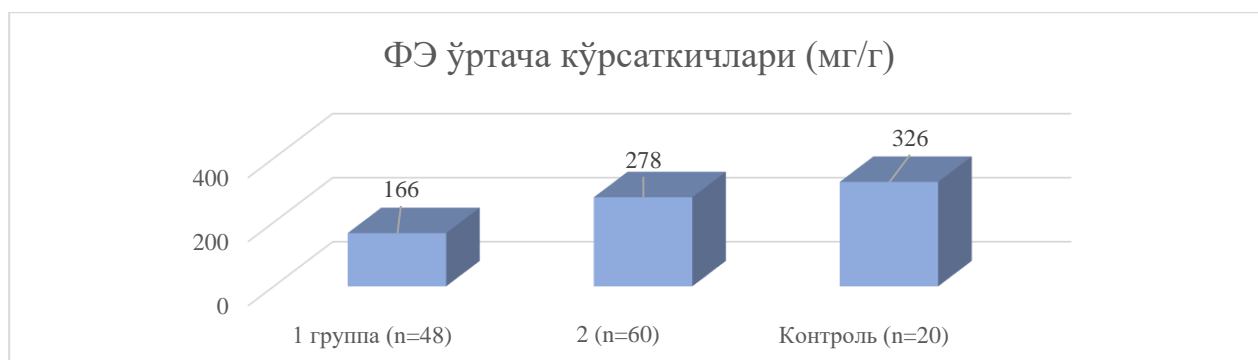
Ичак шиллик қаватининг яллиғланиш даражасини акс эттирувчи фекал калпротектин (ФК) даражаси, айниқса 1-гуруҳда (ҳомиладорлик муддати 28-32 ҳафта) эрта туғилган чақалоқларда сезиларли даражада ошди, бу ерда у назорат гуруҳидаги  $61,23 \pm 4,72$  мкг/г га нисбатан  $211,10 \pm 14,50$  мкг/г ни ташкил этди ( $p < 0,05$ ), бу эса жуда эрта туғилган чақалоқларда кучли ичак яллиғланиш реакциясини кўрсатади.

Яллиғланишнинг тизимли белгиси сифатида С-реактив оксил (СРО) концентрацияси ҳам муддатига етиб туғилган чақалоқларда муддатига етиб туғилган чақалоқларга нисбатан сезиларли даражада юқори бўлди: 1-гуруҳда -  $17,3 \pm 2,1$ , 2-гуруҳда -  $15,4 \pm 2,2$ , назорат гуруҳида эса - атиги  $9,13 \pm 1,13$  мг/л ( $p < 0,05$ ), бу неонатал даврда тизимли яллиғланиш жавоби мавжудлигини тасдиқлайди.

Лейкоцитар интоксикация индекси (ЛИИ) барча гуруҳларда ишончли фарқларсиз барқарор даражада сақланиб қолди ( $0,05-0,06$ ), бу эса энтерал яллиғланишни эрта аниқлаш учун янги туғилган чақалоқларда унинг диагностик аҳамияти чекланганлигини кўрсатади.

Шундай қилиб, тадқиқотимиз натижалари шуни кўрсатадики, ФКни аниқлаш объектив ва ноинвазив тест бўлиб, ундан муддатидан олдин туғилган чақалоқлар учун НЭКнинг предиктори сифатида фойдаланиш мумкин.

Болалар ҳаётининг 3-5 кунда, энтерал овқатланиш ҳажми 70% ва ундан ортиқ фоизга етганда, фекал эластаза (ФЭ) текшируви ўтказилди. 1-диаграммада кўрсатилганидек, ФЭ фаоллигини ўрганиш натижалари шуни кўрсатдики, биринчи гуруҳ болаларида ҳаётнинг 1чи ҳафтасига келиб ўртача даражадаги экзокрин панкреатик етишмовчилик (ЭПЕ) аниқланди, бу гуруҳда ФЭ нинг ўртача кўрсаткичлари  $166,6 \pm 64,6$  мг/г ни ташкил этди ва улар  $326,0 \pm 26,0$  мг/г ( $p < 0,05$ ) ни ташкил этган муддатида туғилган чақалоқлар кўрсаткичларига нисбатан сезиларли даражада паст бўлди, 32 ҳафтадан 36 ҳафтагача бўлган гестация ёшидаги болалар гуруҳида эса ҳаётнинг иккинчи ҳафтаси охирига келиб ФЭ қийматлари сезиларли даражада юқори бўлиб,  $278,61 \pm 10,3$  мг/г ( $p < 0,05$ ) ни ташкил этди ва улар муддатида туғилган маълумотлар кўрсаткичларидан паст бўлса-да, фарқ сезиларли даражада бўлмади (1-расм)



**1-Расм. Чақалоқларда гестация муддатига кўра ФЭ кўрсаткичлари**

Нажас эластазасининг 200 мг/г нажасдан юқори бўлиши меъда ости беши фаолиятининг меъерий белгиси сифатида баҳоланди. 100-200 мг/г оралиғидаги кўрсаткичлар ушбу аъзонинг ўртача даражадаги етишмовчилигини, 100 мг/г дан паст кўрсаткичлар эса ошқозон ости безининг оғир даражадаги экзокрин етишмовчилигини кўрсатди. Текширилган болалар ўртасида панкреатик етишмовчилик даражаларининг тақсимланиши тахлили гуруҳлар ўртасида сезиларли фарқларни кўрсатди. 4-жадвалдан кўришиб турибдики, биринчи гуруҳда (ҳомиладорлик муддати паст бўлган муддатдан олдин туғилган чақалоқлар, n=48) ошқозон ости беши экзокрин етишмовчилигининг оғир даражаси (ФЭ < 100 мг/г) 2,08% беморларда аниқланган, қолган гуруҳларда эса бу даража қайд этилмаган. Ўртача даражадаги етишмовчилик (ФЭ 100-200 мг/г) биринчи гуруҳдаги болаларнинг 10,4 фоизида, иккинчи гуруҳда 6,6 фоизида (n=60) ва назорат гуруҳида 5 фоизида (n=20) аниқланган. Нажас эластазасининг меъерий кўрсаткичлари (>200 мг/г) барча гуруҳларда энг кенг тарқалган, аммо уларнинг частотаси биринчи гуруҳда (87,52%) иккинчи гуруҳга (93,4%) ва назоратга (95,0%) нисбатан биров паст бўлган. Биринчи гуруҳдаги болаларда бошқа гуруҳларга нисбатан ошқозон ости безининг ўртача ва оғир даражадаги экзокрин етишмовчилигининг юқори тарқалиши аниқланди, бу эса муддатдан олдин туғилган чақалоқларда ошқозон-ичак трактининг функционал этилмаганлигидан далолат бериши мумкин (4-жадвал).

#### 4-жадвал

#### Болаларда турли даражадаги ошқозон ости беши етишмовчилиги, %

Кўрсаткичлар	1-гуруҳ n=48	2-гуруҳ n=60	Назорат n=20
ФЭ кўрсаткичлари 100 мг/г дан паст (ЭПЕнинг оғир даражаси)	1 (2,08%)	-	-
100,0-200,0 мг/г (Ўртача ЭПЕ)	5 (10,4%)	4 (6,6%)	1 (5%)
200,0 мг/г дан ортик (ФЭ нинг нормал кўрсаткичлари)	42 (87,52%)	56 (93,4%)	19 (95,0%)

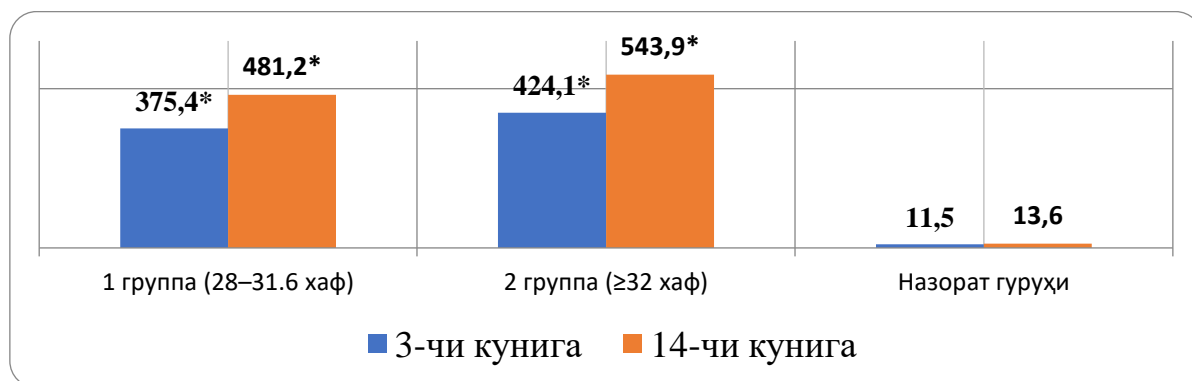
Натижалар шуни тасдиқлайдики, фермент фаоллигининг пасайиши кўпинча эрта туғилган чақалоқларда (ҳомиладорликнинг 28-32 ҳафтаси) кузатилади, бу эса эрта ташхис қўйиш ва ўринбосар фермент терапиясини тайинлашни талаб қилади.

Шундай қилиб, бизнинг тадқиқотимизда фекал эластаза даражаси бўйича баҳоланган бўшлиқдаги овқат ҳазм қилишнинг бузилиши гестация ёши кичик бўлган барча муддатига етмай туғилган чақалоқларга хос бўлиб, улардаги кўрсаткичлар ( $166,6 \pm 64,6$  мг/г) назорат гуруҳидаги болаларникига ( $326,0 \pm 26,0$ ,  $p < 0,05$ ) нисбатан деярли 2 баравар паст бўлган. Олинган маълумотлар шуни кўрсатадики, гестация ёши 28–32 ҳафта бўлган чала туғилганларда икки ҳафталик ёшига келиб ўрта даражадаги ошқозон ости беши етишмовчилиги кузатилади. Шу билан бирга, гестация ёши 32–36 ҳафта бўлган чала туғилган болаларда ҳам фекал эластаза кўрсаткичлари ( $278,61 \pm 10,3$ ) етук туғилган болаларникидан ( $326,0 \pm 26,0$ ) паст бўлган, аммо фарқ статистик жиҳатдан аҳамиятсиз.

Маълумки, муддатидан олдин туғилган чақалоқларда ичак деворларининг шаклланиши ҳомиладан ташқари ҳаётга мослашиш учун муҳим аҳамиятга эга. Барьер функцияси бузилишининг энг сезгир ва ноинвазив биомаркерларидан бири фекал альфа-1-антитрипсин ( $\alpha$ -1-АТ) ҳисобланади. Унинг ошиши шиллиқ қават ўтказувчанлигининг ошишини акс эттиради ва энтеропатия белгиси бўлиб хизмат қилиши мумкин. Микрофлора таҳлили билан биргаликда  $\alpha$ -1-АТ неонатал мослашув даврида ичак ҳолати ҳақида муҳим маълумот беради.

Фекал  $\alpha$ -1-антитрипсин ичак ўтказувчанлигининг ортишида сезгир биокимёвий кўрсаткич бўлиб, айниқса, ошқозон-ичак тизимидаги яллиғланиш ва функционал бузилишларда аҳамиятлидир. Унинг кўтарилиши шикастланган шиллиқ қават орқали плазма оқсилларининг транссудациясини акс эттиради ва энтеропатиянинг, шу жумладан чала туғилган болаларда ҳам, эрта белгиси сифатида хизмат қилиши мумкин.

Микроб пейзажини таҳлил қилиш билан бирга  $\alpha$ -1-АТ неонатал мослашув даврида ичак ҳолати ҳақида муҳим маълумот беради. 2-расмдан кўриниб турибдики,  $\alpha$ -1-антитрипсин даражалари чала туғилган чақалоқларда ойига етиб туғилган болаларга нисбатан ҳаётнинг 3-куниёқ анча юқори бўлиб, кейинчалик 14-куни янада ортади. Ойига етиб туғилган болаларда  $\alpha$ -1-АТ кўрсаткичлари шартли меъёр чегарасида (50 мг/дл гача) сақланади, чала туғилганларда эса уни 7–40 мартагача ошиб кетади. 1-группада  $\alpha$ -1-антитрипсин концентрацияси ҳаётнинг 3-кунида  $375,4 \pm 18,6$  мг/дл ва 14-кунида  $481,2 \pm 21,3$  мг/дл ( $p < 0,05$ ) ни ташкил қилди. 2-группада кўрсаткичлар янада юқори бўлиб, мос равишда  $424,1 \pm 20,8$  мг/дл ва  $543,9 \pm 23,6$  мг/дл ( $p < 0,05$ ) бўлди. Ойига етиб туғилган янги туғилган болаларда  $\alpha$ -1-антитрипсин даражалари меъёр доирасида сақланиб, 3-кунида  $11,5 \pm 2,1$  мг/дл ва 14-кунида  $13,6 \pm 2,3$  мг/дл бўлган. Олинган маълумотлар чала туғилган чақалоқларда ичак ўтказувчанлигининг ошиши ва оқсил йўқотилишига ишора қилади, айниқса гестация ёши 33–36 ҳафта бўлган нисбатан етук чала туғилганларда бу ҳолат яққол намоён бўлган. Бу натижаларнинг сабаби шундаки, кўпроқ етук чақалоқлар одатда эрта тўлиқ энтерал овқатланишга, шу жумладан она сути ва қўшимча аралашмаларга ўтказилади.  $\alpha$ -1-АТ - ошқозон-ичак тизимида парчаланмайдиган оқсил бўлиб, унинг калда юқори даражалари овқатланишда энтерал юкломани ортиши ва шу муносабат билан шиллиқ қават ўтказувчанлигининг кучайганини акс эттиради.



\* - назорат гуруҳига нисбатан статистик жиҳатдан сезиларли даражада юқори ( $p < 0,001$ )

**2-Расм. Фекал  $\alpha$ 1-антитрипсинни динамикадаги кўрсаткичлари, мг/дл**

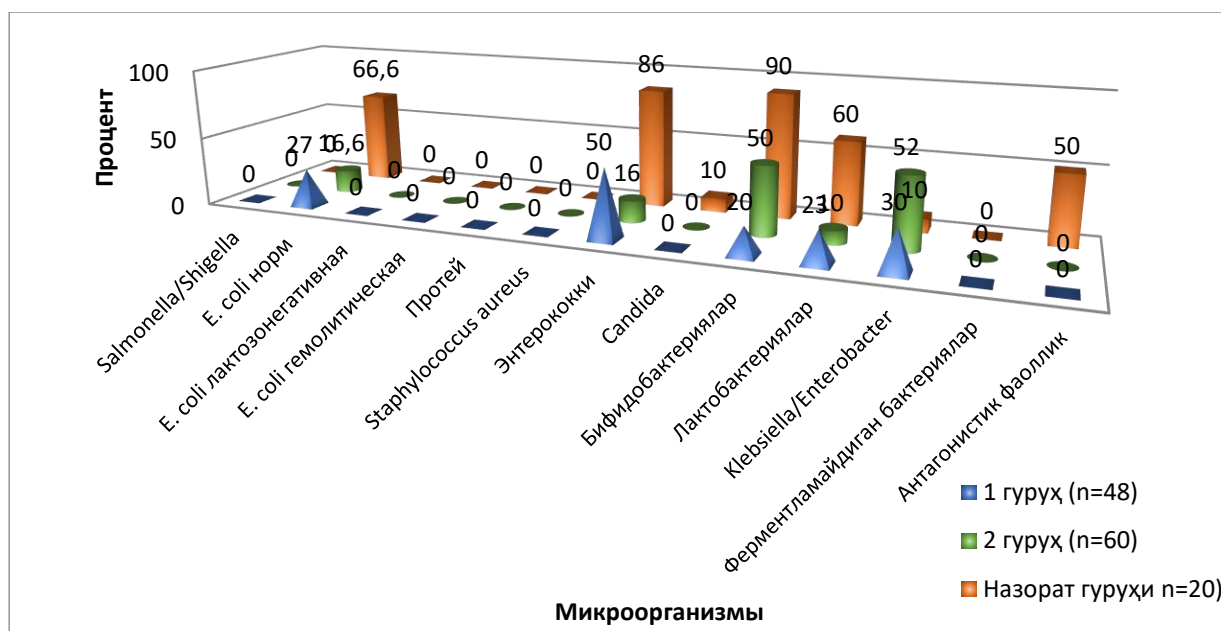
Шундай қилиб, фекал  $\alpha$ 1-антитрипсин даражаси муддатига етмай туғилган чақалоқларда ичак тўсиғи бузилишининг сезгир белгиси ҳисобланади. Ҳаётнинг 3-кунида ва айниқса 14-кунида унинг барқарор кўтарилиши микробли етилмаганлик ва дисбиоз маълумотлари билан бирга келади, айниқса ҳомиладорлик муддати <33 ҳафта бўлганда.  $\alpha$ -1-АТ ва бактериологик экмани интеграл баҳолаш ошқозон-ичак трактининг функционал ва яллиғланиш бузилишлари хавфини объектив баҳолашга имкон беради. Олинган маълумотлар некротик энтероколит ва метаболик бузилишларнинг олдини олиш учун эрта туғилган чақалоқларда ичак ўтказувчанлиги ва микроб таркибини мониторинг қилиш зарурлигини тасдиқлайди.

Турли гестацион ёшдаги янги туғилган чақалоқларда ичак микрофлораси таркибини таҳлил қилиш диаграммада келтирилган нажасни бактериологик экиш маълумотларини қиёсий баҳолаш муддатидан олдин туғилиш даражасига қараб янги туғилган чақалоқларда ичак микрофлораси шаклланишида етук туғилган чақалоқларга нисбатан сезиларли фарқларни аниқлаш имконини беради. Қалнинг бактериологик таҳлили микдорий микробиологик стандарт усуллари ёрдамида, колонизация даражаси ва микроорганизмлар турини аниқлаш билан ўтказилди. (3-расм).

Уч ўлчамли диаграммадан фойдаланиш гуруҳлар орасида микроб колонизациясидаги фарқларни яққол баҳолаш имконини беради. *Escherichia coli*'нинг нормал ферментатив фаолликка эга тури 1-группа болаларининг 27%ида, 2-группада 16,6% ва ойига етиб туғилган болалар (назорат гуруҳи)да 66,6% ҳолларда аниқланган. Бу маълумотлар чала туғилганларда нормал микрофлора шаклланишининг жиддий кечикишини кўрсатади. *Enterococcus faecalis* 1-группадаги болаларнинг 50%ида, 2-группада 16% ва назорат гуруҳида 86% ҳолларда топилган, бу эса ойига етиб туғилган чақалоқларда микроб пейзажининг кўпроқ етуклигини кўрсатади. Бифидобактериялар 1-группада 20%, 2-группада 50% ва назорат гуруҳида 90% ҳолларда аниқланган. Лактобактериялар бўйича ҳам ўхшаш кўриниш қайд этилган: чуқур чала туғилганларда 23%, ўртача чала туғилганларда 10% ва ойига етиб туғилганларда 60%.

*Candida spp.* фақатгина ойига етиб туғилган болаларнинг 10%ида топилган, чала туғилганларда эса умуман аниқланмаган. *Klebsiella pneumoniae* ва *Enterobacter cloacae* 1-группадаги болаларнинг 30%ида, 2-группада 52% ва назорат гуруҳида 10% ҳолларда учраган. Бу чала туғилганларда шартли патоген флора билан колонизацияга мойилликни кўрсатади. Микробиотанинг антагонистик фаоллиги барча чала туғилганларда аниқланмаган, ойига етиб туғилганларда эса 50% ҳолларда қайд этилган, бу нормал гестация ёшида туғилган чақалоқларда микрофлоранинг етуклиги ва функционал фаоллигини намоён этади. Маълумотларни визуализация қилиш гуруҳлар орасида ишончли фарқларни аниқлаш имконини берди. Ҳамма болаларда сальмонелла ва шигелла кўзғатувчилари топилмади. Бироқ *Escherichia coli*'нинг нормал ферментатив фаолликка эга тури бўйича муҳим фарқ аниқланди: назорат

гурухида 66,6%, 1 ва 2-группа чала туғилганларда мос равишда 27% ва 16,6%. Бу ичакнинг нормал колонизацияси кечикишини кўрсатади.



### 3-Расм. Микроб пейзажининг кўрсаткичлари (%)

Чала туғилганларда облигат микрофлоранинг аниқланиш частотаси анча паст. Масалан, бифидобактериялар 1-группада 20%, 2-группада 50%, ойига етиб туғилганларда эса 90% ҳолларда топилган. Лактобактериялар учун ҳам шундай кўриниш: 23% ва 10%га қарши назорат гуруҳида 60%. Шу билан бирга, чала туғилганларда шартли патоген флоранинг улуши ортиши кузатилган. Klebsiella ва Enterobacter 1-группада 30%, 2-группада 52%, ойига етиб туғилганларда эса 10% ҳолларда учраган.

Шундай қилиб, чала туғилган болалар микробиотаси бир қатор хусусиятлар билан характерланади: облигат микрофлора билан колонизациянинг секинлашиши, шартли патоген микроорганизмларнинг кўпайиши, антагонистик хусусиятлар йўқлиги. Ойига етиб туғилганларга нисбатан чала туғилганларда, айниқса чуқур чала туғилганларда микроб пейзажининг етук эмаслиги яққол кўринади. Бу ўзгаришлар клиник аҳамиятга эга бўлиб, яллиғланиш асоратларининг ривожланишига ёрдам бериши ва пробиотик ҳамда пребиотиклар ёрдамида тузатишни талаб қилиши мумкин.

Янги туғилганларда микроб пейзажининг туғилиш усулига қараб қиёсий тавсифи, туғилиш йўли ичак микрофлорасининг эрта шаклланишига таъсир қиладиган қонуниятларни намоён қилади. Тақдим этилган намунада 74 чақалоқ (68,5%) кесарев кесиш орқали, 34 бола (31,5%) табиий туғруқ билан туғилган.

Табиий туғруқ билан туғилганларда 64,7% ҳолларда Escherichia coli нормал ферментатив фаолликка эга тури топилган, кесарев кесишда эса фақат 20,3%. Бифидобактериялар табиий туғруқдан кейин 79,4% ва кесарев кесишдан кейин 33,8% ҳолларда аниқланган. Лактобактериялар ҳам табиий

туғруқда анча кўп учраган (70,6%), кесарев кесишда эса 25,7%. Аксинча, *Klebsiella* ва энтеробактериялар кесарев кесиш орқали туғилганларда 47,3%, табиий туғруқда эса 17,6% ҳолларда топилган, бу туғруқ йўллари микробиотаси билан алоқанинг йўқлигида шартли патоген флора билан колонизация эҳтимоли юқорилигини кўрсатади. Ичак микрофлорасининг антагонистик фаоллиги табиий туғруқда 52,9% ҳолларда, кесарев кесишда эса деярли йўқ (4,1%) қайд этилган. Шундай қилиб, кесарев кесишда туғилган болаларда облигат микрофлора билан колонизациянинг анча камайиши, шартли патоген микроорганизмларнинг ортиши ва антагонистик фаолликнинг жуда паст даражаси кузатилган. Табиий туғруқда эса микробиота физиологик шаклланиб, фойдали анаэроб флора устунлик қилади.

Олинган маълумотлар кесарев кесиш ичак микробиотаси шаклланишига салбий таъсир этишини, яъни облигат флора даражасининг камайиши ва шартли патоген микроорганизмлар улушининг ортиши билан намоён бўлишини тасдиқлайди. Бу эрта микроб аралашуви ва она сути билан овқатланишни қўллаб-қувватлашнинг аҳамиятлилигини кўрсатади. Бу адабиётлардаги маълумотлар билан ҳам мос келади, чунки кесарев кесишда онадан болага микрофлоранинг вертикал узатилиши, хусусан, онадаги қин ва ичак флораси билан контактнинг йўқлиги орқали бузилади.

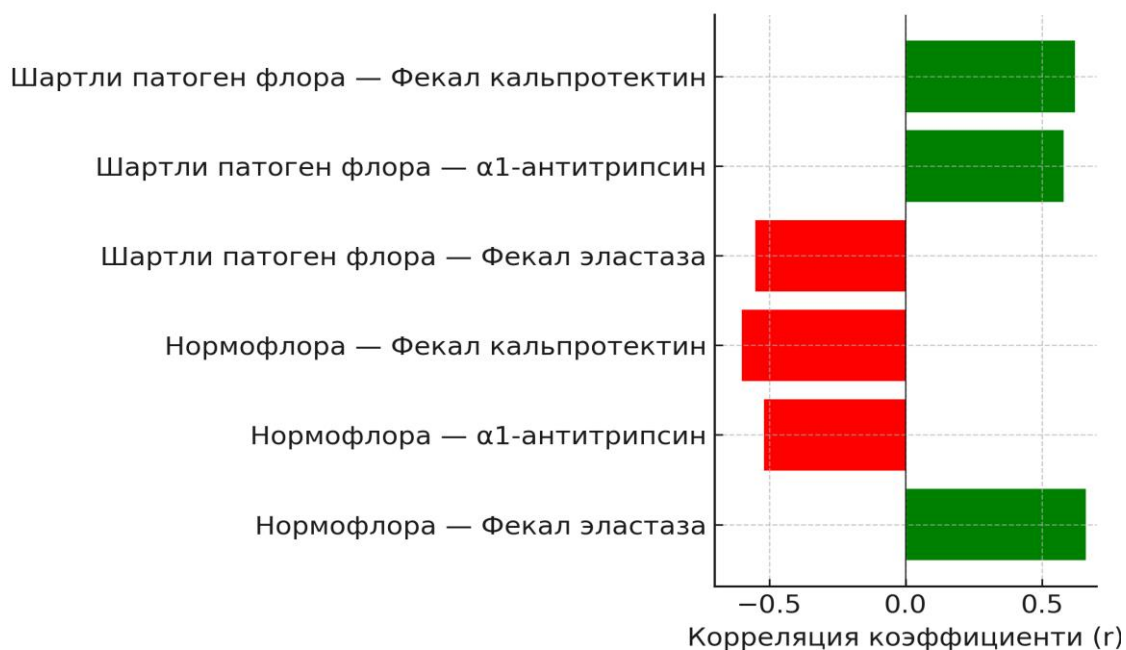
Муддатидан олдин туғилган чақалоқларда ҳаётининг дастлабки 14 кунда динамик микробиологик текширув фойдали микрофлора (*E. coli*, бифидо- ва лактобактериялар) колонизациясининг сезиларли кечикишини, шартли патоген флоранинг (*Klebsiella spp.*, *Enterococcus faecalis*) юқори частотасини ва ҳимоя антагонистик фаоллигининг йўқлигини аниқлади, айниқса 28-32 ҳафталик ҳомиладорлик давридаги болаларда. Ушбу бузилишлар микробли дезорганизация даражасининг гестацион ёшга тўғридан-тўғри боғлиқлигини тасдиқлайди ва микробиологик коррекцияни эрта қўллаш учун асос бўлиб хизмат қилади. Муддатидан олдин туғилган чақалоқларда нажас биомаркерлари даражаси ва ичак микробиотаси ҳолати ўртасида статистик жиҳатдан муҳим боғлиқлик аниқланди. Бу боғлиқлик айниқса ҳомиладорлик муддати 28-32 ҳафта бўлган гуруҳда яққол намоён бўлди.

Чала туғилган янги туғилган чақалоқларда фекал биомаркерлар даражалари ва ичак микроб пейзажи ҳолати ўртасида статистик жиҳатдан ишончли ўзаро боғлиқлик аниқланган бўлиб, энг яққол боғлиқлик гестация ёши 28–32 ҳафта бўлган гуруҳда кузатилган. Шундай қилиб, шартли патоген флора даражаси билан фекал калпротектини ( $r=0,62$ ,  $p<0,01$ ) ва  $\alpha 1$ -антитрипсин ( $r=0,58$ ,  $p<0,01$ ) концентратсиялари ўртасида ижобий, нажас эластазаси даражаси ( $r=-0,55$ ,  $p<0,05$ ) билан эса салбий корреляция аниқланди. Бу маълумотлар шуни кўрсатадики, шартли патоген микрофлоранинг кўпайиши яллиғланиш жараёнларининг фаоллашуви ва ичак тўсиқ вазифасининг бузилиши билан бирга кечади.

Бунга қарама-қарши ўлароқ, нормофлора тескари алоқаларни намоён этиди: нажас калпротектини ( $r=-0,60$ ,  $p<0,01$ ) ва  $\alpha 1$ -антитрипсин ( $r=-0,52$ ,  $p<0,05$ ) даражалари билан салбий, нажас эластазаси даражаси билан эса

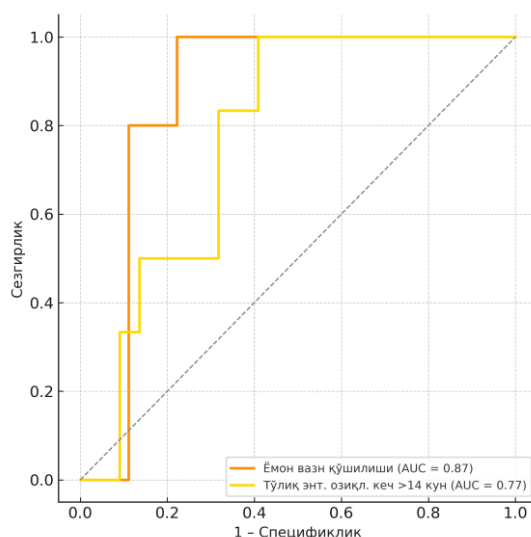
ижобий ( $r=0,66$ ,  $p<0,01$ ) корреляция аниқланди. Бу эса нормофлоранинг ичак эпителийси ферментатив фаоллиги ва яхлитлигини сақлашдаги химоя ролини тасдиқлайди.

Тўлиқ энтерал озикланишга кеч эришишни башорат қилиш учун (ҳаётнинг 14-кунидан кейин)  $\alpha 1$ -антитрипсин даражаси  $AUC=0,77$  ни кўрсатди, бу кўрсаткичнинг етарли диагностик қийматини кўрсатади. Оптимал диагностик чегара 298.4 мг/дл, сезувчанлик 1.00 ва ўзига хослик 0.59. (4-расм)



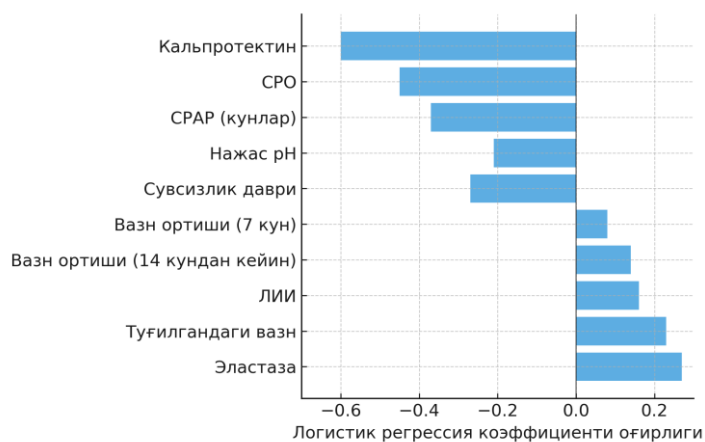
#### 4-Расм. 28-32 ҳафталикларида эрта туғилган чақалоқларда микрофлора хусусияти ва фекал биомаркерлар даражаси ўртасидаги корреляция коэффицентлари

Касалхонадан чиқаришда кам тана вазнини башорат қилиш учун ( $<2000$  г)  $AUC 0,87$  ни ташкил этди, бу юқори прогностик аҳамиятга эга эканлигини кўрсатади. Оптимал cut-off 364.6 мг/дл, сезувчанлик 1.00 ва спецификлик 0.79 ни ташкил этди. Эрта туғилган чақалоқларда, айниқса унинг даражаси 300-360 мг/дл дан юқори бўлганда, фекал  $\alpha 1$ -антитрипсин энтерал мослашувнинг кечикиши ва озикланиш прогнозининг етарли эмаслиги хавфини баҳолаш учун маълумот берувчи биомаркер сифатида кўриб чиқилиши мумкин (5-расм).



### 5-Расм. А-1-АТ прогностик аҳамиятини ROC таҳлили

Муддатидан олдин туғилган чақалоқларда нохуш оқибат (ўлим) билан боғлиқ омиллар таҳлили ўтказилди. Мақсадли ўзгарувчи сифатида бинар белги ишлатилган: ёзилган (1) ёки ўлган (0). Клиник-лаборатор кўрсаткичларнинг таъсирини баҳолаш логистик регрессия усули билан амалга оширилди (6-расм).



### 6-Расм. Логистик регрессия маълумотлари бўйича натижа прогнозига турли кўрсаткичларнинг қўшган ҳиссаси

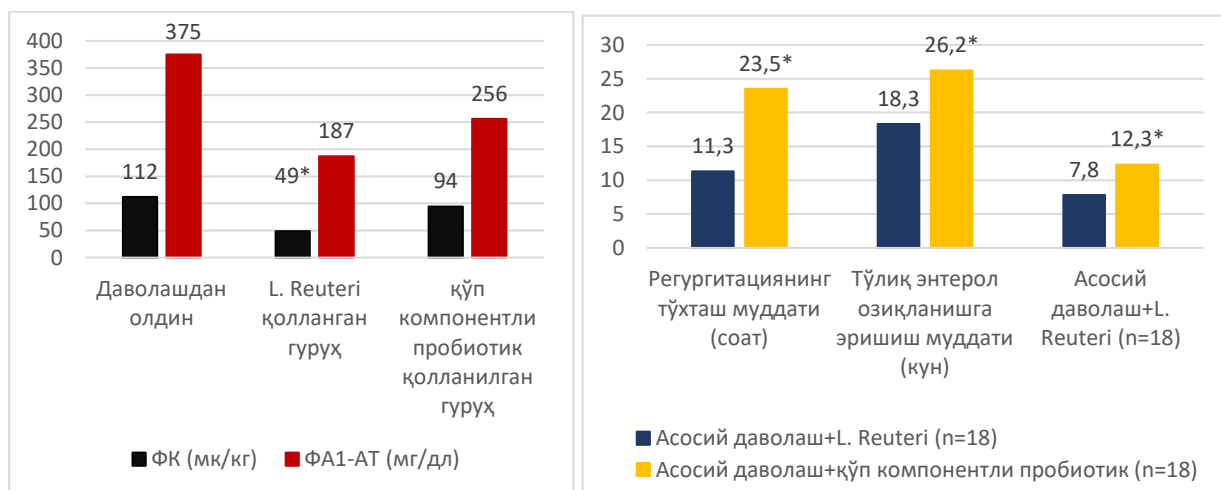
Яшаб қолиш эҳтимолига қуйидагилар ижобий таъсир кўрсатди: фекал эластаза даражаси (+0,27), туғилгандаги вазн (+0,23), эрта вазн ортиши ва ЛИИ. Салбий таъсирни калпротектин (-0,65), СРО (-0,45), СРАР-терапиянинг давомийлиги (-0,37), нажас рНнинг пасайиши ва сувсиз ораликнинг давомийлиги кўрсатди.

Хулоса қилиб айтганда, эрта туғилган чақалоқларда неонатал давр динамикасида ҳазм қилишнинг функционал бузилишлари оғирлашуви гестацион ёшга боғлиқ бўлиб, айниқса бўшлиқда ҳазм қилиш жараёнлари,

ичакларнинг тўсиқ функцияси ва микроб манзарасининг ўзгариши билан узвий равишда боғлиқ.

Тўртинчи бобда "Муддатдан олдин туғилган чақалоқларда овқат ҳазм қилишнинг функционал бузилишларини ташхислаш ва коррекциялаш алгоритми" чала туғилган чақалоқларда пробиотик қўлланилган ҳолда комплекс даволаш самарадорлиги баҳоланган ҳамда ҳазм қилиш тизими бузилишларини аниқлаш ва тузатиш бўйича ишлаб чиқилган алгоритмни жорий этиш натижалари тақдим этилган. 1- (n=18) ва 2- (n=30) гуруҳдаги муддатидан олдин туғилган чақалоқлар гуруҳи танлаб олинди, улар 3-кундан бошлаб асосий терапия билан биргаликда 1 кг тана вазнига 1 томчи (2 томчи  $0,4 \cdot 10^{10}$  КОЕ) микдорида бир компонентли *L.Reuteri* пробиотикни қабул қилишди. Қолган муддатдан олдин туғилган чақалоқлар эса асосий даволаш билан биргаликда бир нечта агентлар (*L.acidophilus*, *B.longum*, *B.bifidum*, *B.infanos*) билан асосий пробиотикни қабул қилишди. Натижалар *L.Reuteri* қўлланилганидан 21 кун ўтиб баҳоланди. Ўртача ва оғир даражада ошқозон ости беши экзокрин етишмовчилиги бўлган янги туғилган чақалоқларни комплекс даволаш таркибига *L. Reuteri* пробиотики билан бирга Креон ҳам киритилган бўлиб, унинг дозаси 500 бирлик/кг кунига 8 марта белгиланган.

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, *L. Reuteri* пробиотикни қўллаш ФК ( $49,3 \pm 6,73$  мг/г  $p < 0,05$ ), А-1-АТ ( $187,7 \pm 11,0$  мг/дл, қўллашнинг 21-кунда  $p < 0,05$ ) (7-расм) даражасининг ижобий динамикасига, микроб пейзажи ҳолатининг сезиларли яхшиланишига, регургитация (2 баравар), дисхезия (1,5 баравар) (8-расм), некротик энтероколит (2 баравар) ва 8-кунга келиб тўлиқ энтерал озикланишга эришиш муддатларининг камайишига, турли пробиотиклар аралашмаси қўлланилган гуруҳга нисбатан тана вазни ортишининг ижобий динамикасига ( $14,3 \pm 1,8$  (мг/кг,  $p < 0,05$ ) олиб келди.



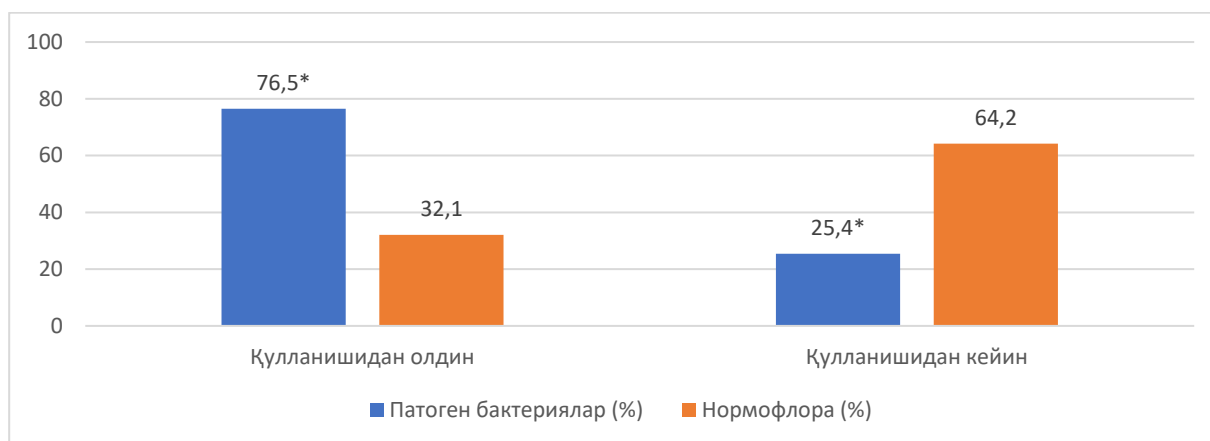
Изох: \*- фарқлар ишончилиги ( $P < 0.05$ )

**7-Расм. *L.Reuteri* монокомпонентли пробиотигини қўллаш динамикасида фекал биомаркерлар динамикаси**

**8-Расм. Патологик белгиларни баргараф этиш муддатлари**

Ушбу натижалар болаларнинг шифохонада қолиш муддатини ўртача  $8,8 \pm 0,01$  ( $p < 0,05$ ) кунга қисқартириш имконини беради.

*L.reuteri* қўлланиши ичак муҳитининг ҳолатини сезиларли даражада яхшилади, бу қуйидагиларда ифодаланади: микрофлора мувозанатининг тикланиши (патогенлар камайиши, бифидо ва лактобактериялар ўсиши). Ушбу ўзгаришлар статистик жиҳатдан ишончли ( $p < 0,05$ ) бўлиб, янги туғилган чақалоқларда ҳазм қилиш бузилишларини тузатишда таклиф этилган ёндашувнинг самарадорлигини тасдиқлайди. (9-расм).



Изох: \*- фарқлар ишончилиги ( $P < 0.05$ )

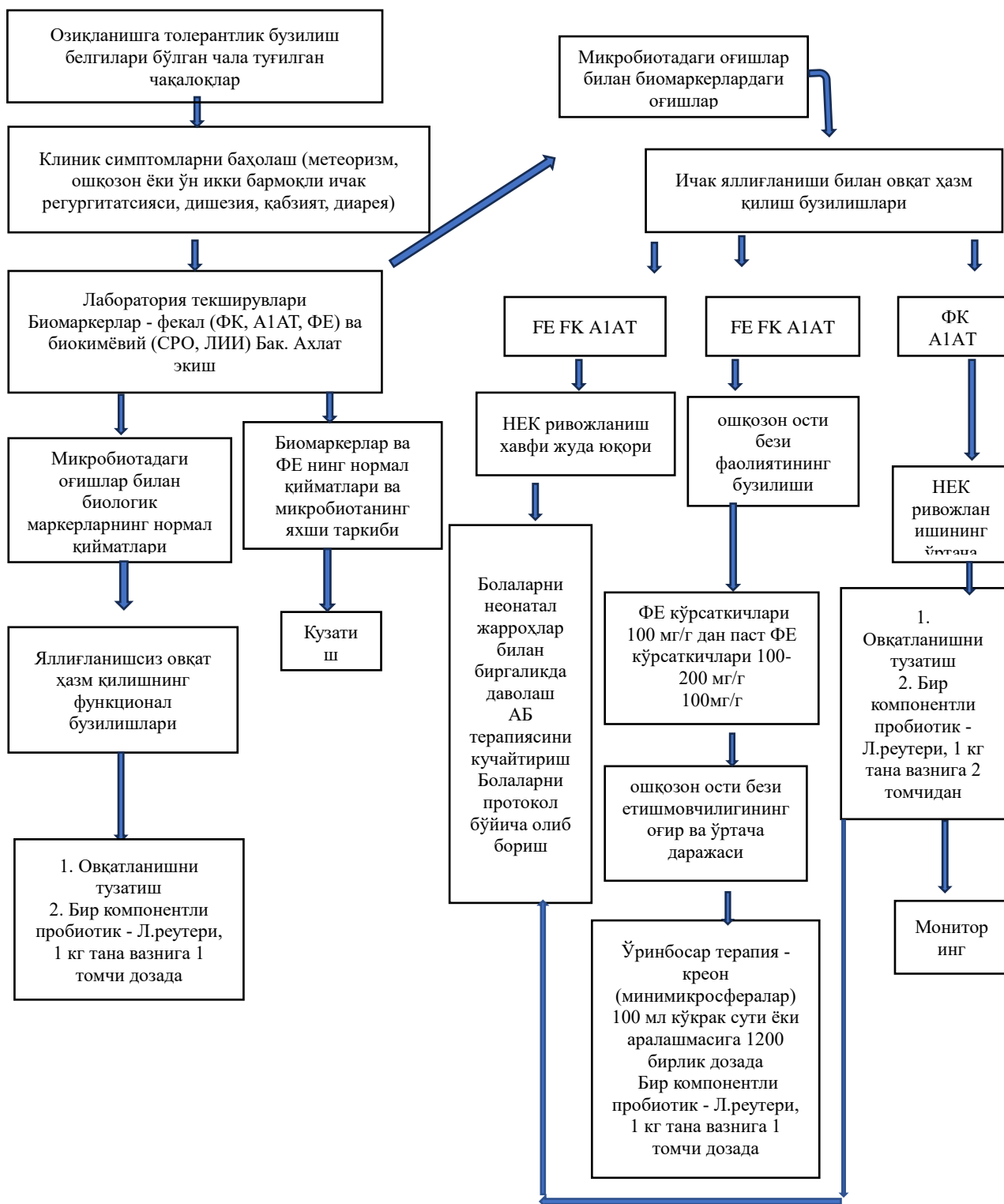
### 9-Расм. *L.Reuteri* қўлланиш динамикасида микроб пейзажи кўрсаткичлари

Шундай қилиб, чала туғилган чақалоқларда *L.Reuteri* пробиотигини қўллаш ва ўрта ҳамда оғир даражадаги ошқозон ости беши етишмовчилиги ҳолатида Креон препаратини биргаликда қўллашни ўз ичига олган таклиф этилган комплекс даволаш самарадорликни оширади, ичак функциясини нормаллаштиришга, микробиотани яхшилашга ва чала туғилган чақалоқларда нутритив толерантликни оширишга ёрдам беради.

Ўтказилган тадқиқотларимиз натижалари асосида чала туғилган болаларда ҳазм қилиш бузилишларини ташхислаш ва тузатиш учун диагностик алгоритм ишлаб чиқилди. (10-расм).

Таклиф этилган функционал ҳазм қилиш бузилишларини ташхислаш ва тузатиш алгоритми чала туғилган чақалоқларда клиник симптоматика ва яллиғланиш биомаркерларининг комплекс баҳолаши асосида хавфнинг шахсийлаштирилган стратификациясини амалга ошириш имконини беради. Такдим этилган маълумотлар таклиф этилган алгоритмнинг, айниқса, *L.Reuteri* қўллашда юқори клиник самарадорлигини кўрсатади, бу НЭКнинг олдини олишда (аҳамиятли равишда 2 марта камайиши) ва чала туғилган янги туғилганларнинг сақланиш кўрсаткичини оширишда намоён бўлади. Статистик жиҳатдан ишончли фарқлар уни неонатология амалиётига жорий этиш учун етарли асосга эга эканини тасдиқлайди.

Ҳаётнинг биринчи йили бола учун жуда муҳим давр бўлиб, унинг кейинги ҳаёт сифатини белгилайди. Ушбу давр жисмоний ривожланиш кўрсаткичлари ва психомотор кўникмаларнинг жадал ўсиши билан характерланади.

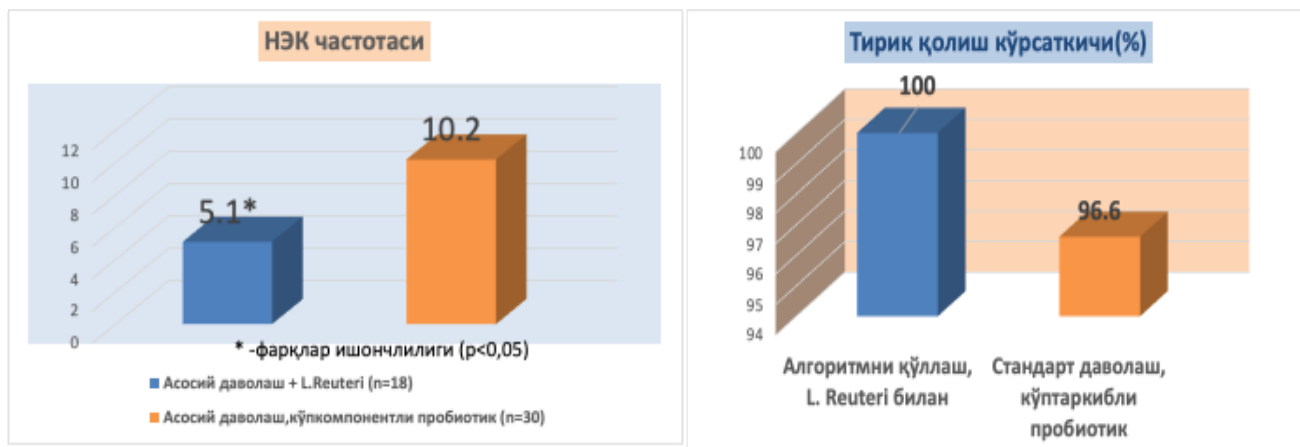


**10-расм. Эрта туғилган чақалоқларда функционал ҳазм қилиш бузилишларини ташхислаш ва тузатиш алгоритми**

Чала туғилган янги туғилганларда ҳазм қилишнинг функционал бузилишларини ташхислаш ва тузатиш алгоритмининг уларнинг 1 ёшгача ривожланишига таъсирини баҳолаш мақсадида биз катамнестик кузатув ўтказдик.

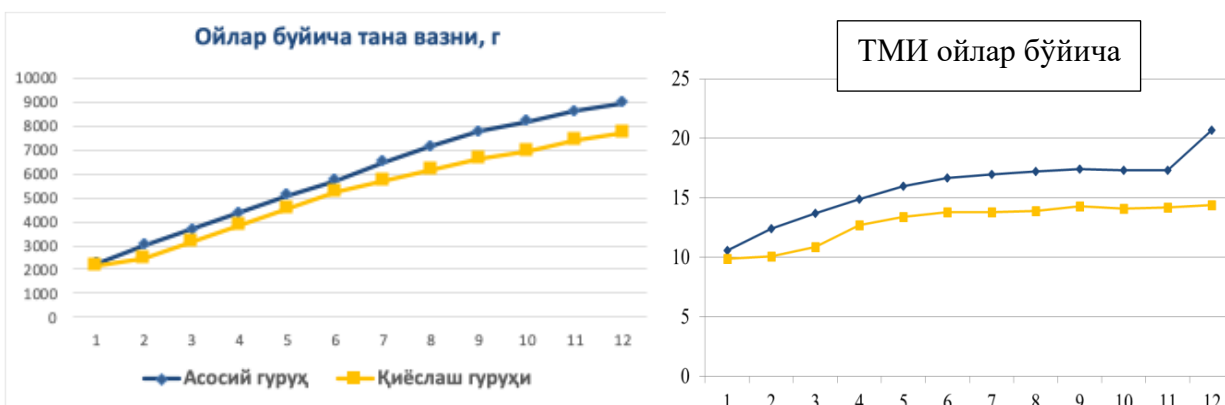
28–36 ҳафта гестацияда туғилган болаларнинг антропометрик кўрсаткичларини таҳлил қилиш жараёнида қуйидаги хос жисмоний

ривожланиш хусусиятлари аниқланди: текширилган болаларда ҳаётнинг биринчи йили мобайнида ҳар ойда гуруҳлар ўртасида статистик жиҳатдан ишончли фарқ кузатилди ( $p < 0,05-0,01$ ).



### 12-Расм. Чала туғилганларни стационарда кузатиш, ҳазм қилиш бузилишларини ташхислаш ва тузатиш бўйича таклиф этилган алгоритм самарадорлиги кўрсаткичлари

Шуни алоҳида таъкидлаш лозимки, қиёслаш гуруҳида 54,8% (9 бола) ҳолларда жисмоний ривожланиш орқада қолиши кузатилган, асосий гуруҳда эса бу кўрсаткич 22,1% (4 бола) ни ташкил қилди. Базавий терапия олган қиёслаш гуруҳи чақалоқларида кузатувнинг барча муддатларида тананинг массаси ва ТМИ кўрсаткичлари модификация қилинган схема бўйича кузатув олиб борилган болаларга нисбатан паст бўлган ( $p < 0,05$ ). Айниқса, жисмоний ривожланишдаги яққол фарқлар қиёслаш гуруҳида 6–12 ойлик ёшдаги болаларда қайд этилган (13-расм).



### 13-Расм. Чала туғилган болаларда 1 ёшгача тана вазни ва ТМИ (тана массаси индекси) динамикаси

Шундай қилиб, чала туғилган янги туғилганларда ҳазм қилиш бузилишларини ўз вақтида аниқлаш ва тузатиш бўйича ишлаб чиқилган алгоритм реанимация ва чала туғилганларни парваришлаш бўлимларида ётган чақалоқларда ҳазм қилиш бузилишларини ўз вақтида ва самарали тузатиш имконини беради. Бу эса вазнининг тезроқ ортишига, тўлиқ энтераль овқатланишга эртароқ ўтишга, шунингдек ҳаётнинг биринчи йилида болаларнинг ўсиши ва ривожланишига ёрдам беради.

## ХУЛОСА

1. Муддатига етмасдан, чала туғилган чақалоқларда ҳазм қилишнинг функционал бузилишларининг клиник намоён бўлиши кўпроқ 28–32 ҳафта гестацияда туғилганларда яққол кузатилади (дуоденал рефлюкс – 25,0%, ошқозон рефлюкси – 20,8%, қабзият – 14,6%, дисхезия – 6,2%) ва бундай ҳолатлар лаборатор кўрсаткичлар орқали ишончли тасдиқланади: фекал кальпротектин даражасининг ошиши ( $p < 0,01$ ), фекал эластазанинг камайиши ( $p < 0,01$ ). Бу ҳолатлар чала туғилган болаларда яллиғланиш жараёни ва фермент тизимининг етарли даражада етук эмаслигини далолат беради.

2. Аниқланишича, чала туғилган чақалоқларда ичакнинг облигат микрофлора билан колонизацияланиш даражаси гестация ёши билан тўғридан-тўғри корреляция қилади: 28–32 ҳафта гестацияда туғилган болаларда бифидобактериялар 20% ҳолларда ( $p < 0,05$ ), лактобактериялар эса 23% ҳолларда ( $p < 0,05$ ) аниқланган, 33–36 ҳафта гестацияда эса мос равишда 50% ва 10% ташкил қилган; назорат гуруҳида (ойига етиб туғилганлар) эса 90% ва 60% бўлган. Автофлоранинг антагонистик фаолияти чала туғилган болаларнинг барчасида йўқлиги қайд этилган, бу эса эрта неонатал даврда микробиота функционал етук эмаслигини кўрсатади.

3. Фекал кальпротектин ва  $\alpha$ -1-антитрипсин ичак яллиғланиши ва тўсиқ функцияси бузилишининг юқори сезувчан ва клиник жиҳатдан аҳамиятли маркерлари ҳисобланади. Гестация муддати 32 ҳафтдан кам бўлган чала туғилганларда ФКнинг ошиши ( $p < 0,01$ ) ва  $\alpha$ -1-АТнинг назорат гуруҳига нисбатан кўп марта (40 марта,  $p < 0,001$ ) ошиши клиник жиҳатдан аҳамиятли симптомлар ва НЭК хавфи мавжудлиги билан корреляция қилган, бу уларнинг чала туғилган янги туғилганлар учун ташхисий қийматини тасдиқлайди.

4. Муддатдан олдин туғилган чақалоқларда фекал биомаркерлар ва ичак микроб пейзажи ҳолати ўртасида ишончли ўзаро боғлиқлик аниқланган бўлиб, бу боғлиқлик энг яққол 28–32 ҳафта гестацияда туғилган болаларда кузатилган: шартли-патоген флора билан ФК даражаси ўртасида ижобий боғлиқлик ( $r = 0,62$ ),  $\alpha$ -1-антитрипсин ( $r = 0,58$ ) ва ФЭ даражаси билан салбий боғлиқлик ( $r = -0,55$ ); нормофлора билан эса аксинча картина қайд этилган: ФК ( $r = -0,60$ ) ва  $\alpha$ -1-АТ ( $r = -0,52$ ) билан салбий боғлиқлик ҳамда ФЭ даражаси билан ижобий боғлиқлик ( $r = 0,66$ ) аниқланди.

5. Салбий натижа билан боғлиқ омилларнинг ROC таҳлили шуни кўрсатадики, яшаб қолиш эҳтимолига энг катта ижобий таъсир кўрсатади: юқори даражадаги фекал эластаза (коэффициент = +0,27), туғилгандаги вазн (+0,23), эрта вазн ортиши (7 ва 14 кундан кейин). Фекал  $\alpha$ -1-антитрипсин,

шунингдек, эрта туғилган чақалоқларда, айниқса унинг даражаси 300-360 мг/дл дан юқори бўлганда, энтерал мослашувнинг кечикиши ва озикланиш прогнозининг етарли эмаслиги хавфини баҳолаш учун маълумот берувчи биомаркер сифатида кўриб чиқилиши мумкин.

6. Муддатдан олдин туғилган чақалоқларнинг комплекс даволашга яккомпонентли *L.Reuteri* пробиотигини ва экзокрин ошқозон ости беги етишмовчилигида креон қўшганда клиник-лаборатор кўрсаткичларга ижобий таъсир кўрсатади. Хусусан, ушбу схема қўлланиши вазнининг тезроқ ошишига, тўлиқ энтераль овқатланишга эртароқ ўтишга, ФК даражасини пасайишига ( $p<0,05$ ), НЭК частотасини 2 марта камайишига, ФЭ даражаси ошишига ва госпитализация муддатини ўртача  $8,8\pm 0,1$  кунга қисқаришига ( $p<0,05$ ), шунингдек кейинчалик болаларнинг 1 ёшгача ўсиши ва ривожланиши яхшиланишига ёрдам берди, бу таклиф этилган ҳазм қилиш бузилишларини ташхислаш ва тузатиш стратегиясининг самарадорлигини тасдиқлайди.

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

---

**ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

**ФАЗЫЛОВА АЗИЗА ШУХРАТ КИЗИ**

**ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПИЩЕВАРЕНИЯ У  
НЕДОНОШЕННЫХ И МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ ИХ НАРУШЕНИЙ**

**14.00.09 – Педиатрия**

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

**ТАШКЕНТ – 2025**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инновации Республики Узбекистан за № В2023.3. PhD/Tib3783**

Диссертация выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещён на веб-странице Научного совета ([www.tashpmi.uz](http://www.tashpmi.uz)) и Информационно-образовательном портале «Ziyonet» ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)).

<b>Научный руководитель:</b>	<b>Ахмедова Дилором Ильхамовна</b> доктор медицинских наук, профессор
<b>Официальные оппоненты:</b>	<b>Агзамова Шоира Абдусаломовна</b> доктор медицинских наук, профессор <b>Насирова Умида Ферузовна</b> доктор медицинских наук, доцент
<b>Ведущая организация:</b>	<b>Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии</b>

Защита диссертации состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 год в \_\_\_\_ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте (Адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, дом 223. Тел./факс: (+99871) 262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz.)

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

Автореферат диссертации разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 года.  
(реестр протокола рассылки No \_\_\_\_ от « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 года).

**А.В. Алимов**  
Председатель Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

**Т.А. Набиев**  
Ученый секретарь Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук

**К.Н.Хаитов**  
Зам. председателя научного семинара при Научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

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

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Недоношенность является проблемой общественного здравоохранения во всем мире. Согласно оценкам эпидемиологических исследований, рождение детей раньше срока растет, и в настоящее время недоношенность является ведущей причиной смерти детей младше пяти лет. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), «около 45% всех случаев смертей среди детей в возрасте до пяти лет регистрируются в течение неонатального периода, среди которых 60-80% являются недоношенными и/или маленькими для гестационного возраста. Несмотря на значительный прогресс, достигнутый за последние 10 лет, выживаемость, здоровье, рост и развитие недоношенных детей и младенцев с малым весом при рождении по-прежнему вызывают беспокойство во многих странах»<sup>4</sup>. Особое место занимают нарушения пищеварительной системы у недоношенных детей. Незрелый барьер слизистой, незрелый врожденный иммунитет и повышенная проницаемость кишечника являются предпосылками для избыточного роста бактерий, который лишь усиливает повреждение тканей<sup>5</sup>. Чем более незрелым является ребенок, тем больше вероятность возникновения проблем с функционированием системы пищеварения и предотвращения осложнений.

Во всем мире большое внимание уделяется проведению научных исследований, направленных на определение функционирования пищеварительной системы, особенно желудочно-кишечного тракта с определением кишечной микробиоты и коррекцией их нарушений. Изучение микробного пейзажа кишечника с определением неинвазивных и надежных маркеров для оценки целостности кишечника у недоношенных новорожденных, ранней диагностики их нарушений, а также разработки и оценки эффективности методов их коррекции является одной из актуальных научных проблем в мире.

В нашей стране реализуются комплексные широкомасштабные программы в области охраны материнства и детства. В Узбекистане дети составляют 34,5% от общей численности населения, их здоровье и благополучие являются приоритетным направлением политики нашего государства. Особое внимание уделяется на рождение здоровых новорожденных, формирование гармонично развитого поколения. В этом плане приоритетным является организация медико-социальной помощи новорожденным детям, рожденным раньше срока. В связи с этим, актуальным является разработка и определение эффективности комплексного лечения и выхаживания недоношенных детей с нарушениями пищеварительной системы на основе определения маркеров диагностики и разработки методов коррекции нарушений пищеварения.

---

<sup>4</sup>WHO recommendations for care of the preterm or low birth weight infant. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

<sup>5</sup>Indrio F, Neu J, Pettoello-Mantovani M, Marchese F, Martini S, Salatto A, Aceti A. Development of the Gastrointestinal Tract in Newborns as a Challenge for an Appropriate Nutrition: A Narrative Review. *Nutrients*. 2022 Mar 28;14(7):1405.

Данное диссертационное исследование будет способствовать реализации задач, поставленных в Указах Президента Республики Узбекистан №УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» и №УП-60 от 28 января 2022 года «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы»<sup>6</sup>, Постановлении Президента Республики Узбекистан №ПП-216 от 25 апреля 2022 г. «Об усилении охраны материнства и детства в 2022-2026 годах», а также других нормативно-правовых документов, принятых в данной сфере.

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

**Степень изученности проблемы.** В ведущих центрах и университетах мира проводятся научные исследования по изучению пищеварительной системы, особенно кишечника у недоношенных. Приоритетными исследованиями являются работы по определению микробиомы, микробного пейзажа у новорожденных, влияния питания и профилактики таких заболеваний, как некротизирующий энтероколит (НЭК). Важным направлением является также изучение влияния раннего введения пробиотиков в нормализации колонизации кишечника полезными бактериями, что, в свою очередь, может снизить риск развития НЭК (Cilieborg et al., 2012; Ihekweazu F.D and Versalovic J., 2018; Terrazzan Nutricionist A.C., et al., 2020). Выявлено, что в отделении выхаживания недоношенных для новорожденных характерна постнатальная задержка роста, что влияет на когнитивные и моторные нарушения, часто вызывая долгосрочные неблагоприятные последствия (Berrington A. et al., 2023; Ong et al., 2022). Отсроченный транзит содержимого кишечника способствует не только непереносимости питания, но и является предшественником вздутия, инициирования воспалительного каскада и отека кишечника (Al-Beltagi M, Saeed N.K.,2024). Остаются спорными вопросы в своевременной дифференциальной диагностике функциональных нарушений пищеварения с началом грозных осложнений, таких как НЭК, а также в выборе препарата для коррекции нарушений полостного, пристеночного пищеварения и улучшения состояния кишечного барьера у недоношенных (Alene T. et al, 2022).

Результаты научных исследований, проводимых учеными стран СНГ, свидетельствуют о том, что вопросы пищеварения у недоношенных заслуживают дальнейшего изучения (Бельмер С.В., Волюнец Г.В., 2020). Стремительное развитие передовых технологий и перинатальной медицины, повышение уровня оказания неонатальной реанимации повысило выживаемость недоношенных детей (Шаряфетдинова Г.Р., Чубарова А. И.,2018). Выхаживание таких младенцев требует тщательного мониторинга и применения высоких технологий в связи с развитием у них в раннем неонатальном периоде срывов периода адаптации, обусловленных незрелостью и самим фактом недоношенности (Посвиридова Е.В, 2020; Пупышева А.Ф.,2023).

---

<sup>6</sup> Указ Президента РУз от 28.01.2022 г. No УП-60 «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы». Сборник законодательных актов.

Учеными Узбекистана проведены единичные работы по изучению состояния кишечника у недоношенных новорожденных со сроком гестации менее 32 недель на основе определения фекальных биомаркеров (Хасанова С.С..2020). Проведено исследование микробиологического пейзажа кишечника у недоношенных и эффективности препаратов на основе бифидо- и лактобактерий (Алимов А.А., 2019) Работ, посвященных изучению функциональных расстройств пищеварения у недоношенных 28-36 недель гестации и их коррекции, недостаточно.

Таким образом, у недоношенных новорожденных недостаточно изучены процессы адаптации пищеварительной системы, клинические, функциональные и биохимические маркеры выявления расстройств пищеварения, состояния кишечной микробиоты. С учетом вышеизложенного, изучение функциональных особенностей системы пищеварения, разработка и внедрение методов коррекции их нарушений в первые дни жизни, позволяющих в будущем добиться снижения перинатальных и неонатальных потерь, являются актуальными проблемами перинатологии и педиатрии.

**Связь диссертационной работы с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационная работа выполнена согласно плану научно-исследовательских работ Ташкентского педиатрического медицинского института, в рамках научно-исследовательского направления №01980006703 «Диагностика, лечение и профилактика врожденных и приобретенных заболеваний у детей».

**Целью исследования** явилось определение функциональных особенностей пищеварения у недоношенных новорожденных в зависимости от срока гестации и разработать методы коррекции его нарушений.

**Задачи исследования:**

определить клинико-лабораторные особенности нарушений системы пищеварения у недоношенных, рожденных на 28-36 неделях гестации;

оценить клиническую значимость состояния микробного пейзажа кишечника у недоношенных новорожденных;

установить роль фекальных кальпротектина и альфа-1-антитрипсина в диагностике расстройств пищеварения у недоношенных детей;

определить взаимосвязь между фекальными биомаркерами и состоянием микробного пейзажа кишечника у недоношенных, рожденных на 28-36 неделях гестации;

разработать методы коррекции нарушений пищеварения у недоношенных новорожденных.

**Объектом исследования** явились 128 новорожденных, из которых 108 родились недоношенными с гестационным сроком 28-36 недель и 20 доношенных, которые составили группу контроля

**Предметом исследования** явились сыворотка венозной крови для биохимических исследований, фекалии для определения микробного пейзажа и других показателей пищеварения

**Методы исследования.** Общеклинические, биохимические инструментальные, микробиологические и статистические методы исследования.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

доказана взаимосвязь выраженности расстройств пищеварения, уровня фекальных биомаркеров проницаемости и воспаления кишечника с гестационным возрастом недоношенных новорожденных: так, для недоношенных 28-32 недель гестации характерны положительные связи уровня фекального кальпротектина с уровнем С-реактивного белка ( $r=0,63$ ,  $p<0,01$ ) и лейкоцитов ( $r=0,71$ ,  $p<0,01$ ), с задержкой прибавки массы тела ( $r=0,51$ ,  $p<0,05$ ) новорожденных, а у детей 33-36 недель гестации - с уровнем лейкоцитарного индекса интоксикации ( $r=0,38$ ,  $p<0,05$ );

доказано, что у недоношенных нарастание тяжести нарушений полостного пищеварения и барьерной функции кишечника зависит от микробного пейзажа и гестационного возраста: у недоношенных 28-32 недель гестации на первой неделе жизни отмечаются низкие показатели фекальной эластазы ( $p<0,01$ ), повышение  $\alpha$ -1-антитрипсина ( $p<0,001$ ), нарастание нарушений микробного пейзажа с выраженной задержкой колонизации полезной микрофлоры (0% - *E.coli*, 25,0% - бифидо- и 23,0% - лактобактерий), высокой частотой условно-патогенной флоры (50,0% - *Enterococcus faecalis*, 30,0% - *Klebsiella spp.*) и нарушением равновесия между облигатными и факультативными анаэробами;

доказана эффективность применения в комплексной терапии однокомпонентного пробиотика *L.Reuteri* в коррекции нарушений пищеварения у недоношенных 28-36 недель гестации, что характеризуется ранним переходом новорожденных на полное энтеральное питание ( $p<0,05$ ), положительной динамикой уровня ФК ( $p<0,05$ ),  $\alpha$ -1-антитрипсина ( $p<0,01$ ), увеличением выживаемости детей с НЭК на 3%, сокращением пребывания детей в отделении реанимации в среднем на  $8,8\pm 0,01$  дней ( $p<0,05$ );

доказана эффективность разработанного алгоритма диагностики и коррекции нарушений пищеварения у недоношенных новорожденных, который способствует на основе раннего выявления и коррекции нарушений уменьшению частоты развития НЭК в 2 раза ( $p<0,05$ ), увеличению выживаемости детей на 3,4%, а также улучшению роста и развития детей в динамике 1-го года жизни ( $p<0,05$ ).

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

обоснована значимость фекальных кальпротектина, эластазы, альфа-1-антитрипсина в качестве биомаркеров оценки и выявления нарушений проницаемости и воспаления кишечника, полостного пищеварения и барьерной функции кишечника у недоношенных новорожденных;

обоснована прогностическая ценность уровня фекальных кальпротектина и альфа-1-антитрипсина, повышение которых на 6-7 дни жизни у недоношенных со сроком гестации до 33 недель, определяет высокий риск развития некротизирующего энтероколита;

обоснована необходимость мониторинга в динамике к 14 дню жизни таких показателей, как фекальной эластазы, низкие показатели которой свидетельствуют о нарушении полостного пищеварения, а также альфа-1-антитрипсина, высокие показатели которого отражают нарушения барьерной функции и наличия энтеропатии;

обосновано применение в комплексной терапии недоношенных со сроком гестации 28-36 недель однокомпонентного пробиотика *L.Reuteri*, а при

сочетании с умеренной и тяжелой степенью панкреатической недостаточности - совместно с препаратом Креон;

разработан алгоритм диагностики и коррекции функциональных расстройств пищеварения у недоношенных, позволяющий дифференцированно в зависимости от гестационного возраста при рождении, выраженности и сочетания клинических симптомов проводить профилактику и коррекцию нарушений.

**Достоверность результатов исследования** подтверждена соответствием используемых методик и теоретических данных полученным результатам исследования, методологической точностью исследований, достаточным количеством обследованных больных, статистической обработкой данных, наличием подтверждения компетентными органами выводов и результатов исследования, а также сравнением международных и отечественных данных.

#### **Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что уровень и динамика медиаторов системного воспаления и фекальных маркеров кишечного воспаления, полостного и мембранного пищеварения, проницаемости и барьерной функции кишечника, а также корреляционная взаимосвязь между ними позволит выявить новые аспекты патогенеза нарушений и заболеваний органов пищеварения у недоношенных детей. Результаты исследования послужат основой для будущих исследований по проблемам нарушений пищеварения и их коррекции у новорожденных, особенно недоношенных детей, которые являются приоритетным направлением в неонатологии и педиатрии.

Практическая значимость результатов исследования заключается в разработке алгоритма диагностики и коррекции функциональных расстройств пищеварения у недоношенных в зависимости от гестационного возраста с введением в комплексную терапию недоношенных со сроком гестации менее 36 недель однокомпонентного пробиотика – L.Reuteri, что способствует повышению выживаемости детей с некротизирующим энтероколитом, уменьшению неонатальной и младенческой смертности.

**Внедрение результатов исследования.** На основании полученных научных результатов определены лабораторно-инструментальные маркеры функциональных нарушений пищеварения и их коррекция у недоношенных детей:

*первая научная новизна:* доказана взаимосвязь выраженности расстройств пищеварения с гестационным возрастом недоношенных новорожденных: так, для недоношенных 28-32 недель гестации характерны положительные связи уровня фекального биомаркера проницаемости и воспаления кишечника кальпротектина с уровнем С-реактивного белка ( $r=0,63$ ), лейкоцитов ( $r=0,71$ ) и с задержкой прибавки массы тела ( $r=0,51$ ) новорожденных, а у детей 33-36 недель гестации - с уровнем лейкоцитарного индекса интоксикации ( $r=0,38$ ). Данные результаты включены в методические рекомендации «Диагностика и коррекция функциональных расстройств пищеварения у недоношенных новорожденных», утвержденных Ученым советом Ташкентского педиатрического медицинского института 18 марта 2025 года №03/1336. Данные предложения внедрены в практику приказами

Республиканского детского многопрофильного медицинского центра Республики Каракалпакстан № 33 § 1 от 1 апреля 2025 года и Областного детского многопрофильного медицинского центра Андижанской области №22 от 22 марта 2025 года (Заключение Научно-технического совета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №16/10 от 25.04.2025г.). **Социальная эффективность научной новизны:** раннее выявление нарушений пищеварения, в том числе риска НЭК, у недоношенных малого гестационного возраста (28-32 нед.) обусловит сокращение сроков пребывания в стационаре. **Экономическая эффективность научной новизны:** практическое применение полученных результатов позволило оценить клиничко-лабораторные показатели для ранней диагностики нарушений со стороны пищеварительного тракта у недоношенных, особенно малого гестационного возраста, а в результате ранней коррекции улучшить прибавку в весе, сокращению времени пребывания в отделении реанимации, уменьшить заболеваемость и инвалидность, что дало возможность сэкономить 8 640 200 сум на 20 детей. **Заключение:** улучшение ранней диагностики нарушений пищеварения у недоношенных обусловило сокращение сроков пребывания в стационаре в результате раннего начала фармакотерапии, что позволило сэкономить бюджетные средства в 432010 сумов на 1 больного.

**вторая научная новизна:** доказано, что у недоношенных нарастание тяжести нарушений полостного пищеварения и барьерной функции кишечника, зависит от микробного пейзажа и гестационного возраста: у недоношенных 28-32 недель гестации на первой неделе жизни отмечаются низкие показатели фекальной эластазы ( $p < 0,01$ ), повышение  $\alpha$ -1-антитрипсина ( $p < 0,001$ ), нарастание нарушений микробного пейзажа с выраженной задержкой колонизации полезной микрофлоры (0% - E.coli, 25,0% - бифидо- и 23,0% - лактобактерий), высокой частотой условно-патогенной флоры (50,0% - Enterococcus faecalis, 30,0% - Klebsiella spp.) и нарушением равновесия между облигатными и факультативными анаэробами. Данные результаты включены в методические рекомендации «Диагностика и коррекция функциональных расстройств пищеварения у недоношенных новорожденных», утвержденных Ученым советом Ташкентского педиатрического медицинского института 18 марта 2025 года №03/1336. Данные предложения внедрены в практику приказами Республиканского детского многопрофильного медицинского центра Республики Каракалпакстан № 33 § 1 от 1 апреля 2025 года и Областного детского многопрофильного медицинского центра Андижанской области №22 от 22 марта 2025 года (Заключение Научно-технического совета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №16/10 от 25.04.2025г.). **Социальная эффективность научной новизны:** Выявленные к концу 1-й недели низкий уровень ФЭ, повышение в динамике  $\alpha$ -1-антитрипсина, условно-патогенной флоры при снижении нормальной флоры микробного пейзажа, в том числе выраженный дефицит облигатной микрофлоры и отсутствие антагонистической активности у недоношенных новорождённых, позволят на ранних этапах жизни определить риски воспалительных осложнений, включая НЭК, и обеспечить своевременную профилактику и лечение. **Экономическая эффективность научной новизны:** Своевременная и дифференцированная профилактика на основании изучения микробного пейзажа и фекальных

биомаркеров позволила существенно уменьшить осложнения и сократить сроки пребывания в стационаре (в среднем на 8,8 дня на пациента), тем самым избежать дорогостоящих осложнений и снизить затраты на лечение, в целом, общая экономия при лечении 20 новорождённых составила 8 640 200 сумов. **Заключение:** ранняя диагностика осложнений со стороны пищеварительной системы у недоношенных новорождённых различного гестационного возраста способствует сокращению сроков госпитализации за счёт своевременного начала патогенетически обоснованной терапии. Определение микробного пейзажа и фекальных маркеров и пробиотической терапии позволило сэкономить 432010 сумов на 1 больного.

*третья научная новизна:* доказана эффективность применения в комплексной терапии однокомпонентного пробиотика L.Reuteri в коррекции нарушений пищеварения у недоношенных 28-36 недель гестации, что характеризуется положительной динамикой уровня ФК ( $p<0,05$ ),  $\alpha$ -1-антитрипсина ( $p<0,01$ ), увеличением выживаемости детей с НЭЖ на 3%, сокращением пребывания детей в отделении реанимации в среднем на  $8,8\pm 0,01$  дней ( $p<0,05$ ). Данные результаты включены в методические рекомендации «Диагностика и коррекция функциональных расстройств пищеварения у недоношенных новорожденных», утвержденных Ученым советом Ташкентского педиатрического медицинского института 18 марта 2025 года №03/1336. Данные предложения внедрены в практику приказами Республиканского детского многопрофильного медицинского центра Республики Каракалпакстан № 33§1 от 1 апреля 2025 года и Областного детского многопрофильного медицинского центра Андижанской области №22 от 22 марта 2025 года (Заключение Научно-технического совета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №16/10 от 25.04.2025г.). **Социальная эффективность научной новизны:** коррекция нарушений системы пищеварения применением однокомпонентного пробиотика L.Reuteri повышает эффективность комплексной терапии недоношенных путем улучшения клиничко-лабораторных данных, уменьшения осложнений и частоты развития НЭЖ в 2 раза, сокращения пребывания детей в стационаре. **Экономическая эффективность научной новизны:** применение однокомпонентного пробиотика L.Reuteri в составе комплексной терапии позволило существенно сократить сроки пребывания в стационаре (в среднем на 8,8 дня на пациента), избежать дорогостоящих осложнений и снизить затраты на лечение, общая экономия при лечении 20 новорождённых в ОИТН составила 8 640 200 сумов. **Заключение:** в результате внедрения данного препарата в составе комплексной терапии нарушений пищеварения у недоношенных позволило сэкономить на стоимости стационарного лечения в ОИТН позволило 432010 сумов на 1-го больного.

*Четвертая научная новизна:* доказана эффективность разработанного алгоритма диагностики и коррекции нарушений пищеварения у недоношенных новорожденных, который способствует на основе раннего выявления и коррекции нарушений более быстрой прибавке веса, раннему переходу новорожденных на полное энтеральное питание, повышению выживаемости детей с НЭЖ, а также улучшению роста и развития детей в динамике 1-го года жизни. Данные результаты включены в методические рекомендации «Диагностика и коррекция функциональных расстройств

пищеварения у недоношенных новорожденных», утвержденных Ученым советом Ташкентского педиатрического медицинского института 18 марта 2025 года №03/1336. Данные предложения внедрены в практику приказами Республиканского детского многопрофильного медицинского центра Республики Каракалпакстан № 33§1 от 1 апреля 2025 года и Областного детского многопрофильного медицинского центра Андижанской области №22 от 22 марта 2025 года (Заключение Научно-технического совета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №16/10 от 25.04.2025г.). **Социальная эффективность научной новизны:** Разработанный алгоритм диагностики и коррекции функциональных расстройств пищеварения у недоношенных новорожденных позволит улучшить качество нутритивной поддержки и уменьшить необходимость в длительной антибактериальной и парентеральной терапии, уменьшить частоту тяжёлых воспалительных осложнений, в т.ч. и НЭК, повысить выживаемость детей, улучшить рост и развитие детей в динамике 1-го года жизни, уменьшить инвалидизацию у уязвимой категории новорождённых с гестационным возрастом 28–32 недель. **Экономическая эффективность научной новизны:** в результате внедрения алгоритма диагностики и коррекции нарушений пищеварения недоношенных сократились сроки пребывания в стационаре и стоимость стационарного лечения на 1 человека, что позволяет сэкономить бюджетные средства на стоимости стационарного лечения на 432010 сумов на 1 больного. **Заключение:** использование разработанного алгоритма недоношенных новорожденных позволило провести раннюю профилактическую терапию и предотвратить у большинства пациентов развитие осложнений со стороны ЖКТ у недоношенных, что позволило сэкономить бюджетные средства в 432010 сумов на 1 больного.

**Апробация результатов исследования.** Результаты настоящего диссертационного исследования представлены и обсуждены на 2-х научно-практических конференциях с международным участием.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 6 журнальных статей, в том числе 2 - зарубежных и 4 - в республиканских журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, а также 1 методические рекомендации и 4 тезиса, опубликованных в сборниках международных конференций.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 125 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** обоснована актуальность диссертационной работы, сформулированы цели, задачи, определены объект исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследования, внедрения результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современные представления об особенностях и коррекции функциональных нарушений пищеварения у недоношенных новорожденных»**, состоящей из 4 подглав, приводится обзор литературы. В обзоре проанализированы современные данные о распространенности, этиологии и патогенезе, клинической и лабораторной диагностике нарушений пищеварения у недоношенных, методах профилактики и лечения.

Во второй главе диссертации **«Характеристика клинического материала и использованных методов исследования»** подробно описаны материалы и методы исследования. В исследование включены 128 новорожденных, родившихся в Республиканском перинатальном центре (РПЦ) Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, а также проводилось амбулаторное наблюдение детей в катамнезе до достижения года в консультативно-диагностической поликлинике РПЦ.

Новорожденные были разделены на 3 группы в зависимости от гестационного возраста: 1-группа - 48 недоношенных новорожденных с гестационным возрастом 28-32 недель; 2-группа - 60 недоношенных новорожденных с гестационным возрастом 33-36 недель; контрольную группу (КГ) составили 20 практически здоровых доношенных новорожденных.

Использованы анамнестический, клиничко-функциональные, лабораторные, общеклинические и биохимические методы исследования, бактериологическое исследование кала, а также статистические методы исследования.

Статистическую обработку результатов исследования проводили методами вариационной статистики с помощью программ Microsoft Office Excel-2019 и STATISTICA 12,6 (Dell, США, 2015г), а также домена <https://medstatistic.ru/calculators/calcrisk.html> с вычислением среднего квадратического отклонения и средней арифметической ошибки по способу моментов ( $M \pm m$ ), среднего квадратичного отклонения. Для обработки полученных результатов исследования были включены: ROC-анализ - для определения прогностической значимости показателей, с расчетом чувствительности, специфичности и площади под кривой (AUC); логистическая регрессия - для оценки факторов риска и построения прогностических моделей при наличии бинарных исходов; оценка достоверности различий между долями - с использованием  $\chi^2$ -критерия Пирсона или точного критерия Фишера.

В третьей главе **«Клиничко-лабораторные особенности нарушений системы пищеварения у недоношенных в зависимости от гестационного возраста»** представлены результаты клинического обследования исследуемых детей. Принимались в учет показатели раннего и позднего неонатальных периодов в аспекте динамических изменений. Оценивали акушерский анамнез матери, наличие факторов риска нарушений пищеварения, массу и длину тела, ИМТ детей при рождении и в динамике, результаты клинических, лабораторных и инструментальных исследований.

Сравнительный анализ перинатальных характеристик обследованных детей показал достоверные различия между группами по массе тела при рождении, гестационному возрасту и длине тела. Согласно представленным данным, средняя масса тела при рождении у детей контрольной группы

составляла  $3262 \pm 60,3$  г, тогда как во 2-й группе -  $2287 \pm 58,5$  г, а в 1-й группе - всего  $1445 \pm 47,6$  г, что свидетельствует о выраженной степени недоношенности в первой подгруппе. Аналогичная тенденция наблюдается в отношении длины тела и гестационного возраста: в контрольной группе средняя длина тела составляла  $50,2 \pm 0,8$  см при гестационном возрасте  $38,6 \pm 0,8$  недель, тогда как во 2-й группе эти показатели соответствовали  $45,3 \pm 0,7$  см и  $34,6 \pm 0,1$  недель ( $32,1$ - $36,6$  нед.) соответственно, а в 1-й группе -  $36,5 \pm 0,8$  см и  $30,1 \pm 0,4$  недель ( $28,4$ - $32$  нед.).

Средний возраст матерей детей 1 группы составил  $26,4 \pm 0,57$  лет, матерей детей 2 группы -  $25,4 \pm 0,64$  лет, без достоверных различий. Дети от первой беременности незначительно преобладали во 2 группе ( $39,6\%$ ) по отношению к детям 1 группы ( $28,3\%$ ). В 1-ой группе дети от 3-ей и больше беременностей составили  $45\%$ , а во 2 группе -  $38,3\%$ , что не имело достоверности различий ( $p > 0,05$ ). Достоверность различий между группами матерей была только в отношении способа родоразрешения, так, кесарево сечение проведено в  $1,5$  раза чаще в первой группе ( $28,9\%$  против  $19,3\%$ ).

Анализ клинико-анамнестических данных матерей обследованных детей показал, что у матерей новорождённых первой группы чаще встречались осложнения беременности, требующие антибактериальной терапии и оперативного родоразрешения, а также преэклампсия тяжелой степени и нарушения маточно-плацентарно-плодового кровотока. Это подтверждает необходимость учёта анамнеза матери при оценке риска развития функциональных нарушений пищеварения у недоношенных детей.

В обеих группах ( $n=108$ ) все дети начинали получать кормление с первых 3-х часов жизни начиная с нескольких капель сцеженного грудного молока, прикладывания груди в более старшей группе ( $32,4\%$ ) в родильном зале и последующим кормлением болюсно каждые 3 часа согласно протоколу.

**Таблица 1**

**Вид вскармливания новорожденных**

Вид вскармливания	1 группа (n=48)	2 группа (n=60)
Грудное	7 (14,5%)	25 (41,6%)
Смешанное	11 (22,9%)	28 (46,6%)
Искусственное	30 (62,5%)	7 (11,6%)

Кормление детей в первой группе производилось через зонд, поскольку у  $88,8\%$  ( $n=34$ ) обследованных недоношенных сосательный рефлекс отсутствовал, а у четверых был слабовыраженным. Во второй группе кормление с первых часов осуществлялось через шприц у  $47,6\%$  детей,  $32,4\%$  детей были приложены к груди, а остальные дети кормились через зонд. Как видно из табл.1, основным видом вскармливания у обследованных детей являлись искусственное и смешанное вскармливание.

Анализ клинических признаков показал, что у  $34\%$  недоношенных отмечалось снижение прибавки массы тела ( $12$  мг/кг) ниже ежесуточной нормы, у  $43,6\%$  детей 1 -й группы и у  $20\%$ - 2-й группы - отделяемое из зонда с патологическими примесями.

Таблица 2

## Гастроинтестинальные нарушения у обследованных недоношенных

Вид нарушений	1 группа (n=48)	2 группа (n =60)
Желудочная регургитация	8 (16,6%) *	4 (6,7%)
Дуоденальная регургитация	13 (27,08%) *	8(13,3%)
Функциональный запор	6(12,5%) *	4 (6,7%)
Дисхезия	9 (18,7%) *	3(5%)

Примечание: \* -  $p < 0,05$  при сравнении показателей первой и второй групп.

Функциоальные нарушения органов пищеварения у недоношенных детей независимо от срока гестации чаще представлены желудочной и дуоденальной регургитацией, выявленные примерно в половине случаев, дисхезией и функциональным запором, причем данные показатели имеют обратную зависимость от гестационного возраста и в большей степени проявляются у детей со сроком гестации 28-32 недель ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, клинические признаки нарушений пищеварения у недоношенных проявляются снижением прибавки массы тела ниже ежесуточной нормы, отделяемым из зонда с патологическими примесями, причем больший процент детей с желудочной и дуоденальной регургитацией выявлен у детей со сроком гестации 28-32 недели.

При изучении маркеров воспаления нами выявлено, что уровень фекального кальпротектина (ФК), так же, как СРБ в сыворотке крови, в первой группе детей был достоверно выше, чем во второй (табл. 3) и достигал значений до  $211,10 \pm 14,50$  мкг/г против  $104,64 \pm 5,64$  мкг/г ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3.

## Значения маркеров воспаления в исследуемых группах

Показатель	1 группа (n= 48)	2 группа (n= 60)	Контроль (n= 20)
ФК, мкг/г	$211,10 \pm 14,50^{* \wedge \wedge}$	$104,64 \pm 5,64^{\wedge}$	$61,23 \pm 4,72$
СРБ, мг/л	$17,3 \pm 2,1^{\wedge}$	$15,4 \pm 2,2^{\wedge}$	$9,13 \pm 1,13$
ЛИИ	$0,06 \pm 0,00$	$0,06 \pm 0,00$	$0,05 \pm 0,01$

Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении показателей первой и второй групп;

$\wedge$  -  $p < 0,05$  и  $\wedge \wedge$  -  $p < 0,01$  при сравнении показателей с контрольной группой.

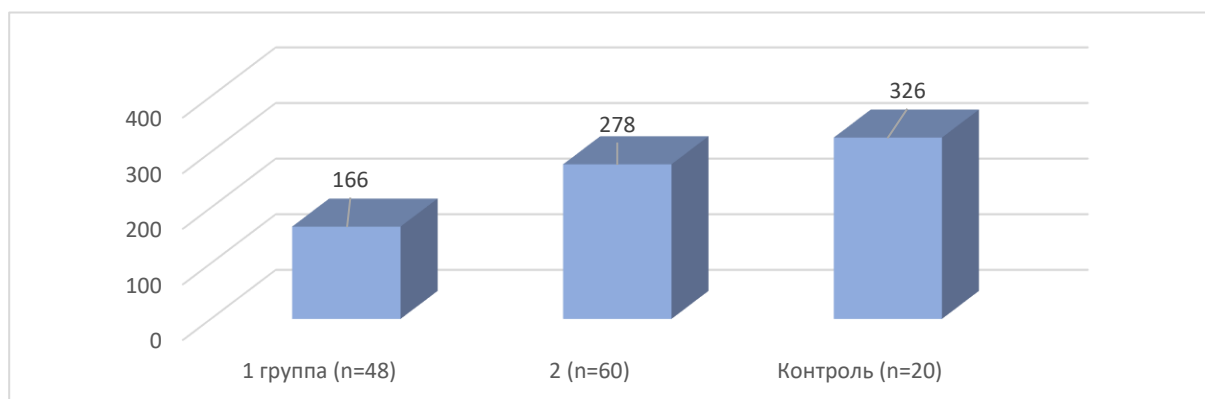
Уровень ФК, отражающий степень воспаления слизистой кишечника, был достоверно повышен у недоношенных, особенно в 1-й группе (гестационный возраст 28–32 недели), где он составил  $211,10 \pm 14,50$  мкг/г против  $61,23 \pm 4,72$  мкг/г у детей контрольной группы ( $p < 0,01$ ), что свидетельствует о выраженной кишечной воспалительной реакции у недоношенных с меньшей гестацией.

Концентрация С-реактивного белка, как системного маркера воспаления, также была значительно выше у недоношенных по сравнению с доношенными: в 1-й группе -  $17,3 \pm 2,1$ , во 2-й группе -  $15,4 \pm 2,2$ , в то время как в контрольной группе - лишь  $9,13 \pm 1,13$  мг/л ( $p < 0,05$ ), что подтверждает наличие системного воспалительного ответа у недоношенных в неонатальном периоде.

Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) оставался на стабильном уровне во всех группах (0,05–0,06), без достоверных различий, что указывает на ограниченность его диагностической ценности у новорождённых для ранней верификации энтерального воспаления.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что определение ФК является объективным и неинвазивным тестом, который может быть использован в качестве предиктора НЭК для недоношенных новорожденных.

На 3-5 день жизни детей, при достижении объема энтерального питания 70% и более процентов, проведено исследование фекальной эластазы (ФЭ). Результаты исследований активности ФЭ свидетельствует, что к концу первой недели жизни у детей первой группы выявлена экзокринная панкреатическая недостаточность (ЭПН) средней степени, средние показатели ФЭ в этой группе составили  $166,6 \pm 64,6$  мг/г и они были достоверно ниже по сравнению со значениями доношенных детей, которые составили  $326,0 \pm 26,0$  мг/г ( $p < 0,05$ ), тогда как в группе детей с гестационным возрастом при рождении от 32 до 36 недель к концу первой недели жизни значения ФЭ были значительно выше и составили  $278,61 \pm 10,3$  мг/г ( $p < 0,05$ ), и хотя они были ниже показателей доношенных данных, но разница была недостоверно значима (рис.1). Уровень фекальной эластазы выше 200 мг/г расценивался как нормальный признак функционирования поджелудочной железы.



**Рис.1. Показатели ФЭ у новорожденных в зависимости от срока гестации, мг/г.**

Показатели в пределах 100-200 мг/г свидетельствовали о средней степени недостаточности этого органа, а значения ниже 100 мг/г указывали на тяжелую экзокринную недостаточность поджелудочной железы. Анализ распределения степеней экзокринной панкреатической недостаточности (ЭПН) среди обследованных детей показал выраженные различия между группами. У недоношенных детей с более низким гестационным возрастом тяжёлая степень ЭПН (ФЭ < 100 мг/г) выявлена у 2,08% пациентов, тогда как во 2-группе и контрольной группе данный уровень не регистрировался. Умеренная степень ЭПН (ФЭ 100–200 мг/г) диагностирована у 10,4% детей первой группы, у 6,6% - во второй группе (n=60), и у 5% - в контрольной группе

(n=20). Нормальные значения ФЭ (>200 мг/г) были в большем проценте случаев во всех группах, но их частота была несколько меньше в первой группе (87,52%) по сравнению со второй группой (93,4%) и контролем (95,0%). У детей первой группы выявлена более высокая частота умеренной и тяжёлой степени ЭПН по сравнению с другими группами, что может свидетельствовать о функциональной незрелости ЖКТ у более недоношенных новорождённых (табл.4). Результаты подтверждают, что снижение ферментной активности чаще наблюдается у более недоношенных (28–32 недели гестации), что требует ранней диагностики и возможного назначения заместительной ферментной терапии. Таким образом, нарушение полостного пищеварения, которое оценивалось нами по уровню ФЭ, более свойственно всем недоношенным детям с меньшим гестационным возрастом, их значения (166,6±64,6 мг/г были почти в 2 раза ниже, чем у детей контрольной группы (326,0±26,0, p<0,05).

**Таблица 4.**

**Частота различных степеней панкреатической недостаточности у новорожденных в зависимости от срока гестации**

Показатели	1 группа n= 48	2 группа n=60	Контроль n=20
ФЭ ниже 100мг/г (Тяжелая степень ЭПН)	1 (2,08%)	-	-
100,0-200,0 мг/г (Умеренная ЭПН)	5 (10,4%)	4 (6,6%)	1 (5%)
Более 200,0 мг/г (Нормальные показатели)	42 (87,52%)	56 (93,4%)	19 (95,0%)

Полученные данные позволяют сделать вывод, что у недоношенных с гестационным возрастом 28-32 недель к двухнедельному возрасту отмечается панкреатическая недостаточность средней степени. При этом, у недоношенных детей с ГВ 32-36 недель показатели ФЭ были ниже (278,61±10,3), чем у доношенных детей (326,0±26,0), но разница статистически незначима.

Как известно, становление кишечного барьера у недоношенных новорождённых имеет критическое значение для адаптации к внеутробной жизни. Одним из наиболее чувствительных и неинвазивных биомаркеров нарушения барьерной функции является фекальный альфа-1-антитрипсин ( $\alpha$ -1-АТ). Его увеличение отражает повышенную проницаемость слизистой оболочки и может служить признаком энтеропатии. В сочетании с анализом микрофлоры фекальный  $\alpha$ -1-АТ даёт важную информацию о состоянии кишечника в период неонатальной адаптации.

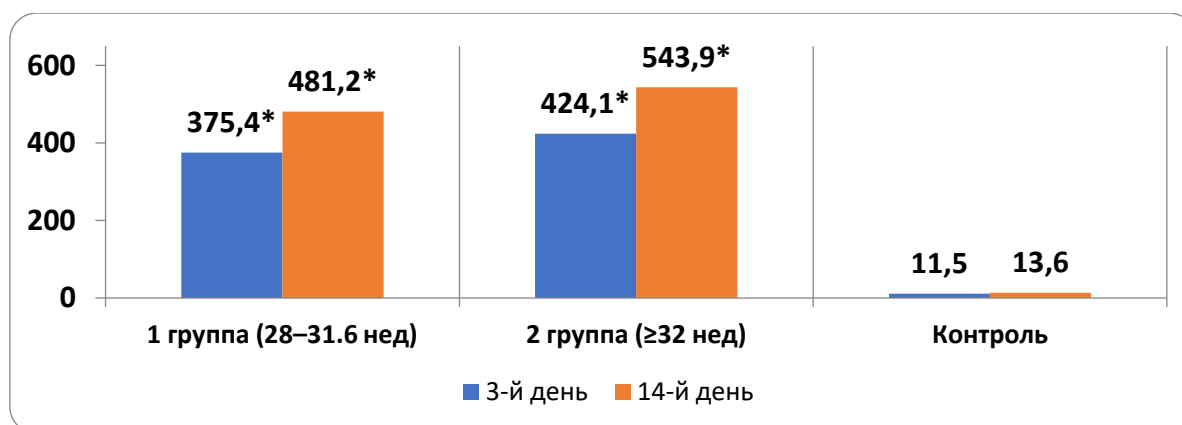
Фекальный  $\alpha$ -1-антитрипсин - чувствительный биохимический индикатор повышенной кишечной проницаемости, особенно при воспалительных и функциональных нарушениях ЖКТ. Его повышение отражает трансудацию плазменных белков через повреждённую слизистую оболочку и может служить ранним признаком энтеропатии, в том числе у недоношенных детей.

В сочетании с анализом микробного пейзажа  $\alpha$ -1-АТ даёт важную информацию о состоянии кишечника в период неонатальной адаптации.

Как видно из рис. 2, отмечается значительное превышение уровня  $\alpha$ -1-антитрипсина у недоношенных детей по сравнению с доношенными уже на 3-

й день жизни, с последующим дальнейшим нарастанием на 14-й день. У доношенных значения  $\alpha$ -1-АТ остаются в пределах условной нормы (до 50 мг/дл), тогда как у недоношенных превышают её в 7–40 раз.

В 1-й группе концентрация  $\alpha$ -1-антитрипсина составила  $375,4 \pm 18,6$  мг/дл на 3-й день и  $481,2 \pm 21,3$  мг/дл - на 14-й день жизни ( $p < 0,05$ ). Во 2-й группе значения были ещё выше:  $424,1 \pm 20,8$  мг/дл и  $543,9 \pm 23,6$  мг/дл соответственно ( $p < 0,05$ ). В группе доношенных новорождённых уровень  $\alpha$ -1-антитрипсина оставался в пределах нормы и составил  $11,5 \pm 2,1$  мг/дл на 3-й день и  $13,6 \pm 2,3$  мг/дл - на 14-й день.



\* - статистическая значимость по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ )

**Рис. 2** Динамика уровня фекального  $\alpha$ -1-антитрипсина у недоношенных новорожденных, мг/дл.

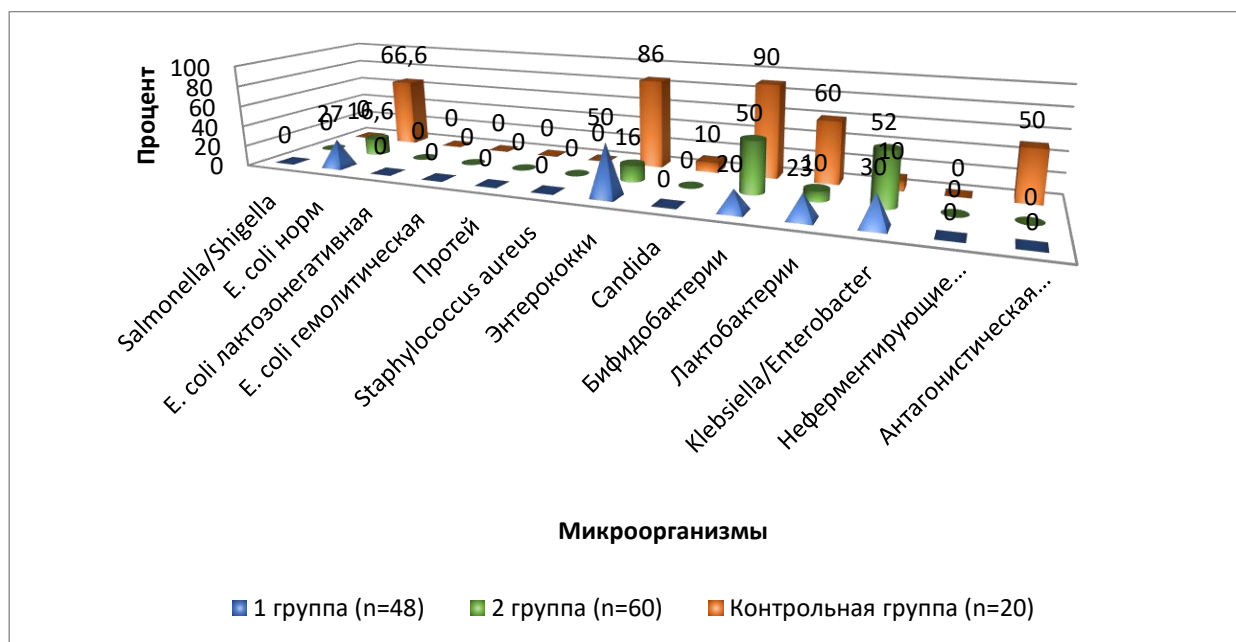
Полученные данные указывают на повышенную кишечную проницаемость и потерю белка у недоношенных детей, особенно выраженную у более зрелых недоношенных со сроком гестации 33-36 нед. Эти результаты могут быть объяснены тем, что более зрелые дети, как правило, раньше переводятся на полное энтеральное питание, включая грудное молоко и смеси.  $\alpha$ -1-АТ - белок, не разрушающийся в ЖКТ, и его повышенный уровень в кале отражает увеличение энтеральной нагрузки и, соответственно, усилившуюся проницаемость слизистой при питании.

Таким образом, уровень фекального  $\alpha$ -1-антитрипсина является чувствительным маркером нарушения кишечного барьера у недоношенных новорождённых. Его стойкое повышение на 3-й и особенно 14-й день жизни сочетается с данными микробной незрелости и дисбиоза, особенно при гестационном возрасте  $< 33$  недель. Интегральная оценка  $\alpha$ -1-АТ и бактериологического посева позволяет объективно оценить риск функциональных и воспалительных нарушений ЖКТ. Полученные данные подтверждают необходимость мониторинга кишечной проницаемости и микробного пейзажа у недоношенных в рамках профилактики некротизирующего энтероколита и метаболических нарушений.

Сравнительный анализ микробного пейзажа позволяет выявить выраженные различия в формировании кишечной микробиоты у

новорождённых в зависимости от степени недоношенности по сравнению с доношенными детьми.

Использование трёхмерной диаграммы позволяет наглядно оценить различия в микробной колонизации между группами. Данные представлены на рис.3. Анализ полученных результатов показал, что *Escherichia coli* с нормальной ферментативной активностью выявлена у 27% детей в первой группе, у 16,6% - во второй группе и у 66,6% - в контрольной группе. Эти данные свидетельствуют о значительном отставании в формировании нормальной микрофлоры у недоношенных.



**Рис.3 Показатели микробного пейзажа (%)**

*Enterococcus faecalis* определялся у 50% детей первой группы, у 16% - второй и у 86% - в контрольной группе, что указывает на более зрелый микробный пейзаж у доношенных новорождённых.

Бифидобактерии были обнаружены у 20% в первой группе, у 50% - во второй и у 90% - в контрольной группе. Сходная картина наблюдалась для лактобактерий: 23% у глубоко недоношенных, 10% - у умеренно недоношенных и 60% - у доношенных. *Candida* spp. выявлены только у 10% доношенных новорождённых, в то время как, у недоношенных обеих групп рост отсутствовал. *Klebsiella pneumoniae* и *Enterobacter cloacae* встречались у 30% детей первой группы, у 52% - второй и только у 10% - контрольной групп. Это подчёркивает склонность к колонизации условно-патогенной флорой у недоношенных.

Антагонистическая активность микробиоты отсутствовала у всех недоношенных детей, тогда как у доношенных она выявлялась в 50% случаев, что демонстрирует зрелость и функциональную активность микрофлоры у новорождённых с нормальным гестационным возрастом.

Визуализация данных позволила выявить достоверные различия между группами. У всех новорождённых не были выявлены возбудители сальмонеллёза и шигеллёза. Однако в отношении *Escherichia coli* с нормальной ферментативной активностью наблюдается значительная разница: в контрольной группе её частота составила 66,6%, тогда как у недоношенных детей 1 и 2 групп - 27% и 16,6% соответственно. Это указывает на задержку нормальной колонизации кишечника.

Выявлено, что у недоношенных значительно снижена частота выявления облигатной микрофлоры. Так, бифидобактерии определялись у 20% детей в 1 группе и у 50% детей - во 2 группе, в то время как у доношенных - у 90% детей. Аналогичная картина отмечена и для лактобактерий: 23% и 10% против 60% в контрольной группе соответственно. Одновременно наблюдается увеличение доли условно-патогенной флоры у недоношенных. *Klebsiella* и *Enterobacter* встречались у 30% (1 группа) и 52% (2 группа) против 10% у доношенных.

Результаты исследований свидетельствовали о том, что у недоношенных как первой, так и второй групп отсутствовала антагонистическая активность, в то время как у доношенных новорождённых она выявлялась в 50% случаев, что свидетельствует о большей функциональной зрелости микробиоты у доношенных детей.

Таким образом, микробиота у недоношенных детей отличается рядом особенностей: замедленной колонизацией облигатной микрофлорой, повышенной частотой выделения условно-патогенных микроорганизмов, отсутствием антагонистических свойств. В сравнении с доношенными детьми, у недоношенных отмечается выраженная незрелость микробного пейзажа, особенно в группе недоношенных со сроком гестации 28-32 недель. Эти изменения могут иметь клиническое значение, способствуя развитию воспалительных осложнений и требуя коррекции с использованием пробиотиков и пребиотиков.

Сравнительная характеристика микробного пейзажа у новорождённых, в зависимости от способа родоразрешения, позволяет выделить закономерности, подтверждающие влияние пути рождения на раннее становление кишечной микрофлоры. В представленной выборке 74 новорождённых (68,5%) были рождены путём кесарева сечения, а 34 ребёнка (31,5%) - в результате вагинальных родов.

У новорождённых, рождённых вагинально, в 64,7% случаев выявлялась *Escherichia coli* с нормальной ферментативной активностью, в то время как среди детей, рождённых путём кесарева сечения, данный показатель составил только 20,3%. Бифидобактерии обнаружены у 79,4% детей после естественных родов и только у 33,8% после кесарева сечения. Лактобактерии также достоверно чаще выявлялись при вагинальных родах - 70,6%, по сравнению с 25,7% при кесаревом сечении.

Клебсиеллы и энтеробактерии, напротив, были обнаружены у 47,3% новорождённых, рождённых через кесарево сечение, и только у 17,6% детей после вагинальных родов, что отражает более высокую вероятность

колонизации условно-патогенной флорой при отсутствии контакта с микробиотой родовых путей. Антагонистическая активность кишечной микрофлоры регистрировалась у 52,9% детей, рождённых естественным путём, тогда как в группе кесарева сечения она отсутствовала практически полностью - показатель составил лишь 4,1%.

Таким образом, у новорождённых, рождённых путём кесарева сечения, наблюдается значительное снижение частоты колонизации облигатной микрофлорой, повышенная заселённость условно-патогенными микроорганизмами и крайне низкий уровень антагонистической активности. В отличие от них, у детей, рождённых вагинально, микробиота формируется более физиологично с доминированием полезной анаэробной флоры.

Полученные данные подтверждают, что кесарево сечение ассоциировано с нарушением становления кишечной микробиоты, выражающимся в снижении уровня облигатной флоры и увеличении доли условно-патогенных микроорганизмов.

Динамическое микробиологическое исследование у недоношенных новорождённых в первые 14 дней жизни выявило выраженную задержку колонизации полезной микрофлорой (*E.coli*, бифидо- и лактобактерии), высокую частоту условно-патогенной флоры (*Klebsiella spp.*, *Enterococcus faecalis*) и отсутствие защитной антагонистической активности, особенно у детей с гестационным возрастом 28–32 недели. Эти нарушения подтверждают прямую зависимость степени микробной дезорганизации от гестационного возраста и служат обоснованием для раннего применения микробиотической коррекции.

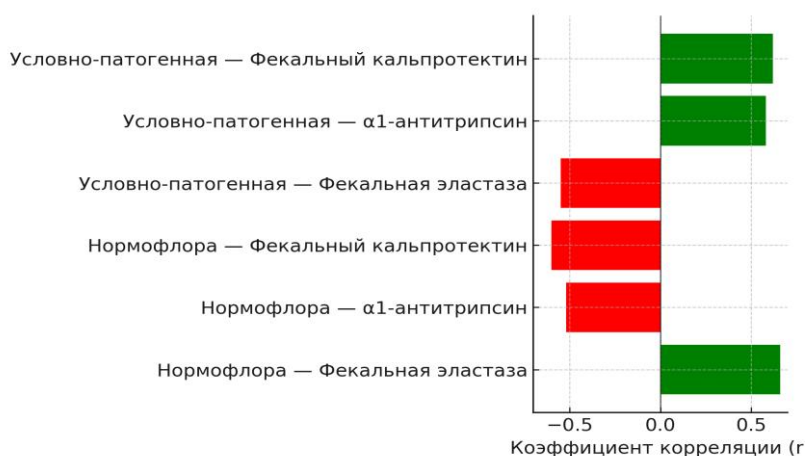
Установлена статистически значимая взаимосвязь между уровнями фекальных биомаркеров и состоянием микробного пейзажа кишечника у недоношенных новорождённых, наиболее выраженная в группе с гестационным возрастом 28–32 недели. Так, выявлена положительная корреляция между уровнем условно-патогенной флоры и концентрацией ФК ( $r=0,62$ ,  $p<0,01$ ) и  $\alpha$ -1-АТ ( $r=0,58$ ,  $p <0,01$ ), а также отрицательная - с уровнем ФЭ ( $r = -0,55$ ,  $p<0,05$ ). Эти данные указывают на то, что рост численности условно-патогенной микрофлоры сопровождается активацией воспалительных процессов и нарушением барьерной функции кишечника.

В противоположность этому, нормофлора демонстрировала обратные связи: выявлена отрицательная корреляция с уровнями ФК ( $r = -0,60$ ,  $p<0,01$ ),  $\alpha$ -1-АТ ( $r = -0,52$ ,  $p<0,05$ ) и положительная - с уровнем ФЭ ( $r= 0,66$ ,  $p< 0,01$ ), что подтверждает её протективную роль в поддержании ферментативной активности и целостности кишечного эпителия.

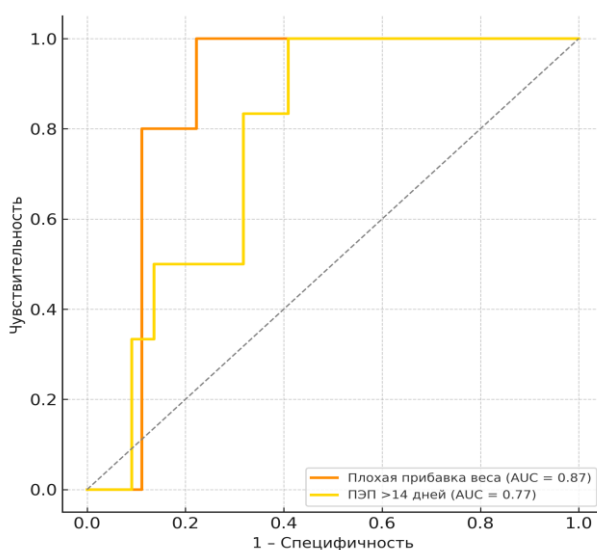
Для прогноза позднего достижения полного энтерального питания (позже 14-го дня жизни) уровень фекального  $\alpha$ -1-АТ продемонстрировал AUC = 0,77, что свидетельствует о достаточной диагностической ценности показателя. Оптимальный диагностический порог составил 298,4 мг/дл, при чувствительности 1,00 и специфичности 0,59 (рис.4).

Для прогнозирования низкой массы тела при выписке (<2000 г) AUC составил 0,87, что указывает на высокую прогностическую значимость. Оптимальный cut-off составил 364,6 мг/дл, при чувствительности 1,00 и специфичности 0,79. (рис. 5).

Таким образом, фекальный  $\alpha$ -1-антитрипсин может рассматриваться как информативный биомаркер для оценки риска задержки энтеральной адаптации и недостаточного нутритивного прогноза у недоношенных детей, особенно при его уровне выше 300–360 мг/дл.



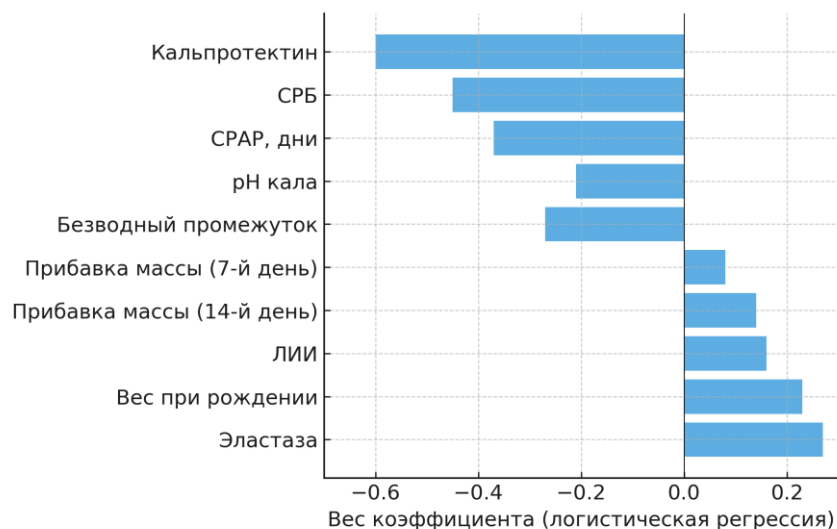
**Рис.4. Коэффициент корреляции между характером микробиотического пейзажа и уровнями фекальных биомаркеров у недоношенных (28–32 недели).**



**Рис.5 ROC анализ прогностической значимости фекального  $\alpha$ -1-АТ**

Проведён анализ факторов, ассоциированных с неблагоприятным исходом (летальность) у недоношенных новорождённых. В качестве целевой переменной использовался бинарный признак: выписан (1) или умер (0). Оценка влияния клиничко-лабораторных показателей проводилась методом логистической регрессии (рис.6).

Положительное влияние на вероятность выживания оказали: уровень ФЭ (+0,27), вес при рождении (+0,23), ранняя прибавка массы и показатель ЛИИ. Отрицательное влияние оказали ФК (-0,65), СРБ (-0,45), длительная СРАР-терапия (-0,37), снижение рН кала и длительность безводного промежутка.



**Рис. 6. Вклад различных показателей в прогноз исхода по данным логистической регрессии.**

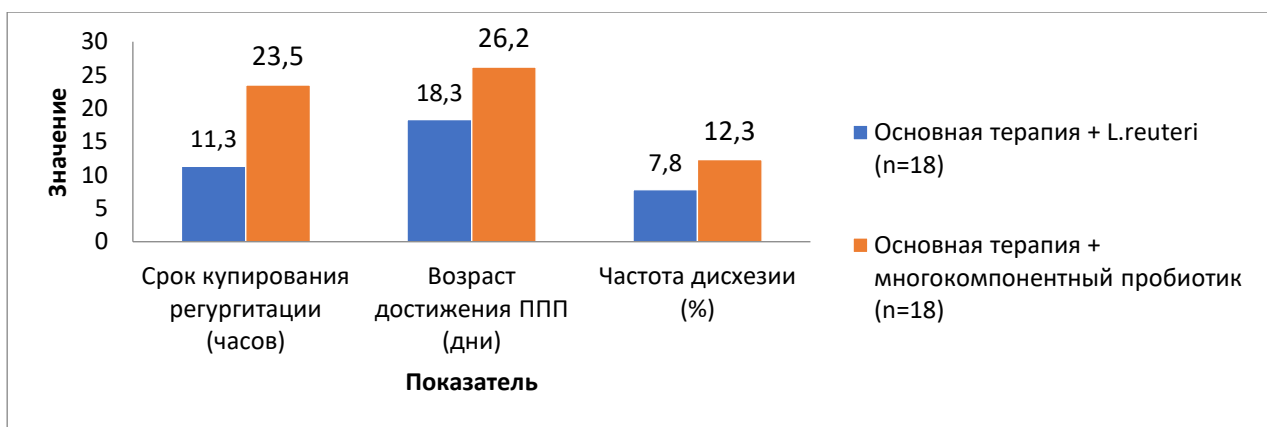
Таким образом, у недоношенных в динамике неонатального периода нарастание тяжести функциональных нарушений пищеварения зависит от гестационного возраста, особенно нарушения полостного пищеварения и барьерной функции, а также микробного пейзажа.

В четвертой главе «**Алгоритм диагностики и коррекции функциональных расстройств пищеварения у недоношенных новорожденных**» представлена оценка комплексного лечения недоношенных новорожденных с применением пробиотика и результаты внедрения разработанного алгоритма диагностики и методов коррекции нарушений пищеварения. Была отобрана группа недоношенных новорожденных из 1-й (n=18) и 2-й (n=30) групп соответственно, которые в комплексной терапии с 3-го дня получали однокомпонентный пробиотик *L.Reuteri* в дозе 1 капля (2 капли содержат  $0,4 \cdot 10^{10}$  КОЕ) на 1 кг массы тела совместно с основной терапией. А остальные недоношенные в комплексной терапии получали базовый пробиотик с несколькими агентами (*L.Acidophilus*, *B.Longum*, *B.Bifidum*, *B.Infanos*). Результаты были оценены через 21 день применения *L.Reuteri*. В комплексное лечение новорожденных с умеренной и тяжелой степенью экзокринной недостаточности поджелудочной железы наряду с пробиотиком *L.Reuteri* был включен Креон в дозе 500 Ед/кг 8 раз в сутки.

Результаты исследований показали, что применение пробиотика *L.Reuteri* обусловило положительную динамику уровня ФК ( $49,3 \pm 6,73$  мкг/г,  $p < 0,05$ ),  $\alpha$ -1-АТ ( $187,7 \pm 11,0$  мг/дл,  $p < 0,05$  на 21-й день применения) (рис.7), значительному улучшению состояния микробного пейзажа, снижению срыгиваний (в 2 раза), дисхезии (в 1,5 раза) (рис.8), некротизирующего энтероколита (в 2 раза) (рис.8) и сроков достижения полного энтерального питания на 8 сутки, положительную динамику прибавки массы тела ( $14,3 \pm 1,8$  (мг/кг,  $p < 0,05$ ) относительно группы, где применялась смесь различных пробиотиков. Эти результаты позволили сократить пребывание детей в стационаре в среднем на  $8,8 \pm 0,01$  ( $p < 0,05$ ) дней.

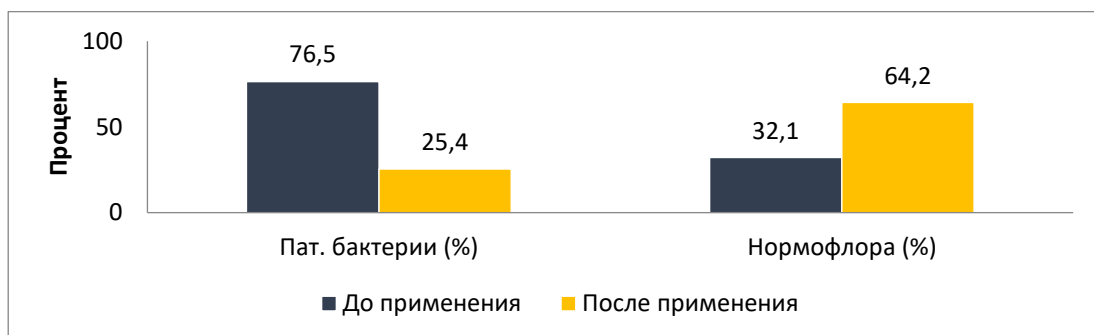


**Рис.7** Динамика фекальных биомаркеров в динамике применения однокомпонентного пробиотика L.Reuteri



**Рис.8** Сроки купирования патологических симптомов в динамике лечения пробиотиками

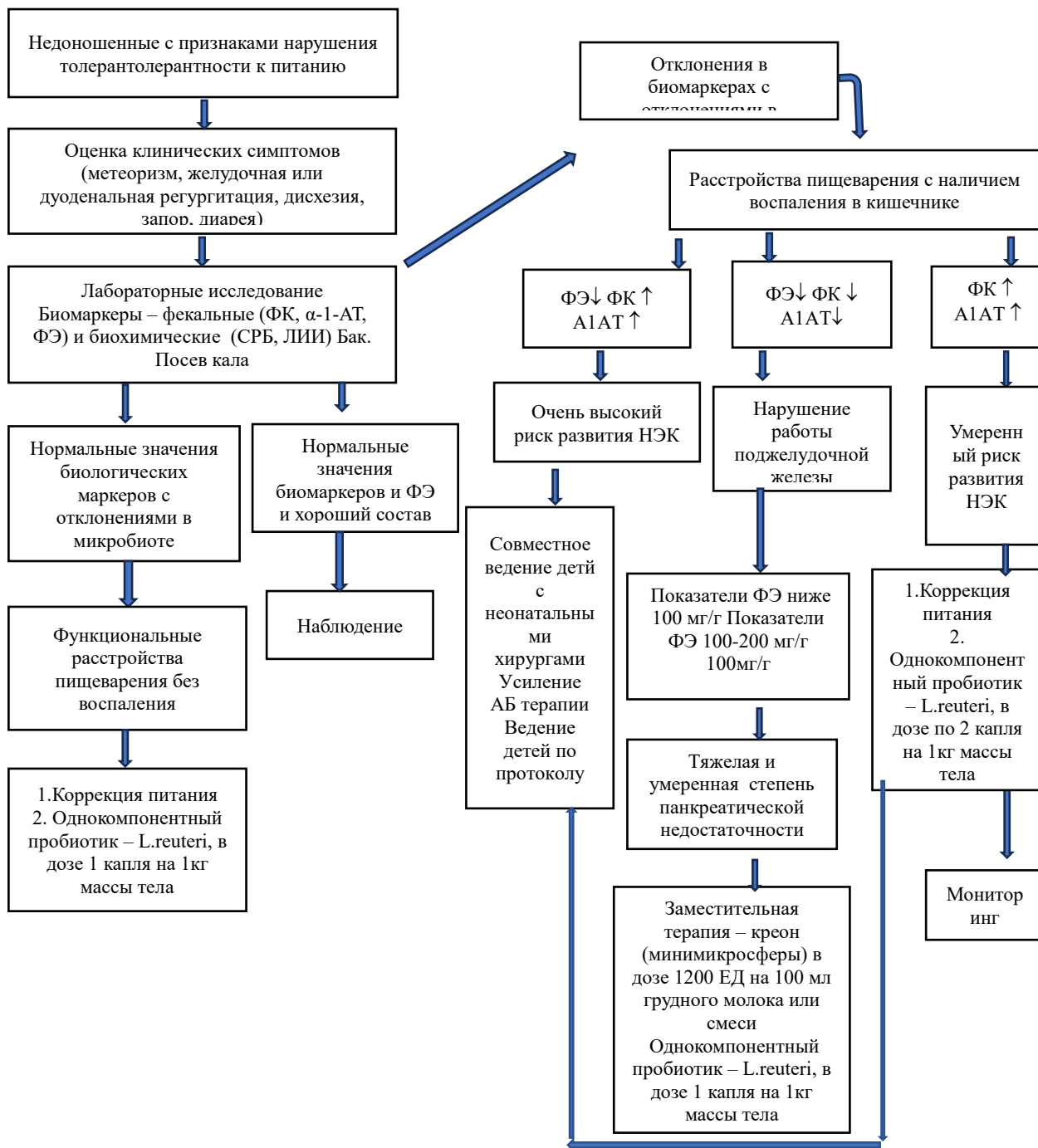
Применение L. Reuteri привело к существенному улучшению состояния кишечной среды, что выражается в восстановлении баланса микрофлоры (уменьшение патогенов, рост бифидо- и лактобактерий). Эти изменения статистически значимы ( $p < 0,05$ ) и подтверждают эффективность предложенного подхода в коррекции пищеварительных нарушений у новорождённых (рис.9).



**Рис. 9** Показатели микробного пейзажа в динамике применения L.Reuteri

Таким образом, предложенное комплексное лечение недоношенных новорожденных с применением пробиотика *L.Reuteri* и при умеренной и тяжелой степени панкреатической недостаточности - совместно с препаратом Креон, повышает эффективность лечения, способствуя нормализации кишечной функции, улучшению микробиоты и повышению нутритивной толерантности у недоношенных.

На основании результатов проведенных нами исследований был разработан диагностический алгоритм диагностики и коррекции нарушений пищеварения у недоношенных детей. (рис.10).



**Рис. 10 Алгоритм диагностики и коррекции функциональных расстройств пищеварения у недоношенных новорожденных**

Предложенный алгоритм диагностики и коррекции функциональных нарушений пищеварения у недоношенных новорождённых позволяет осуществлять персонализированную стратификацию риска на основе комплексной оценки клинической симптоматики, воспалительных биомаркеров.

Представленные данные свидетельствуют о высокой клинической эффективности предложенного алгоритма с использованием *L.Reuteri*, особенно в аспекте профилактики НЭК (снижение частоты в 2 раза,  $p < 0.05$ ) и увеличения выживаемости недоношенных новорождённых. Статистически достоверные различия подтверждают его обоснованность для внедрения в неонатологическую практику.

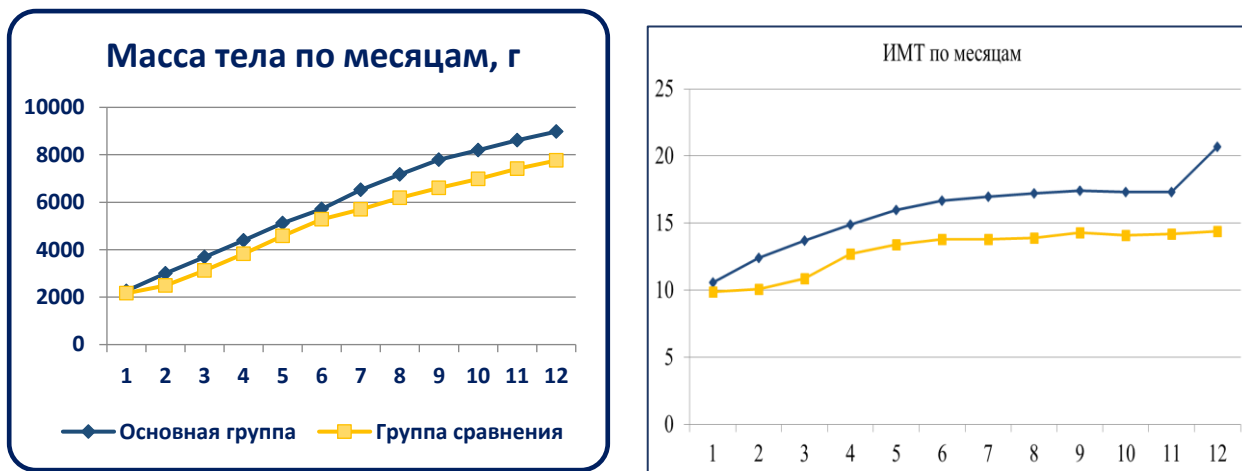
Первый год жизни является очень важным периодом жизни для ребенка и определяет его дальнейшее качество жизни. Этот период характеризуется интенсивным ростом, как показателей физического развития, так и психомоторных навыков. С целью оценки эффективности алгоритма диагностики и коррекции функциональных расстройств пищеварения у недоношенных новорожденных на дальнейшее их развитие до достижения 1 года мы провели катамнестическое наблюдение.

При анализе антропометрических показателей детей, рожденных на 28-36 неделях гестации, нами были установлены следующие характерные особенности физического развития: у обследуемых детей каждый месяц в течение первого года жизни было выявлено статистически значимое отличие между группами ( $p < 0,05-0,01$ ). Следует отметить, что в группе сравнения у 54,8% (9 детей) детей отмечалось отставание в физическом развитии, тогда как в основной группе это процент составил 22,1% (4 ребенка).



**Рис. 11. Эффективность алгоритма диагностики и коррекции нарушений пищеварения у недоношенных в стационаре.**

У младенцев группы сравнения, получавших базовую терапию, во все сроки наблюдения масса тела и показатели ИМТ были меньше, чем у детей, ведение которых осуществлялось согласно модифицированной схеме ( $p < 0,05$ ). Особенно выраженные различия в физическом развитии были отмечены у детей в возрасте от 6 до 12 месяцев из группы сравнения (рис.12).



**Рис.12. Динамика массы тела и ИМТ у недоношенных детей до достижения 1 года.**

Таким образом, разработанный алгоритм своевременной диагностики и коррекции нарушений пищеварения у недоношенных новорожденных детей позволяет своевременно и эффективно корригировать расстройства пищеварения у недоношенных, находящихся в отделениях реанимации и выхаживания недоношенных, что способствует более быстрой прибавке веса, более раннему переходу на полное энтеральное питание, а также улучшению роста и развития детей 1-го года жизни.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

1. Клинические проявления функциональных нарушений пищеварения у недоношенных новорожденных в большей степени выражены при сроке гестации 28-32 недель (дуоденальная регургитация - 25,0%, желудочная регургитация - 20,8%, запоры - 14,6%, дисхезия - 6,2%) и достоверно подтверждаются такими лабораторными показателями, как повышение уровня фекального кальпротектина ( $p < 0,01$ ) и снижение фекальной эластазы ( $p < 0,01$ ), что свидетельствует о наличии воспалительного процесса и незрелости ферментной системы у недоношенных детей.

2. Установлено, что степень колонизации кишечника облигатной микрофлорой у недоношенных новорождённых прямо коррелирует с гестационным возрастом: у детей 28–32 недель бифидобактерии выявлены в 20 % ( $p < 0,05$ ), лактобактерии - в 23 % ( $p < 0,05$ ), тогда как при гестации 33–36 недель - в 50 % и 10 % соответственно; у доношенных новорожденных - 90 % и 60 %. Антагонистическая активность аутофлоры отсутствует у всех

недоношенных, что указывает на функциональную незрелость микробиоты в раннем неонатальном периоде.

3. Фекальные кальпротектин и  $\alpha$ -1-антитрипсин являются высокочувствительными и клинически значимыми маркерами кишечного воспаления и нарушения барьерной функции недоношенных новорожденных. Повышение у недоношенных со сроком гестации менее 32 недель ФК ( $p < 0,01$ ) и многократное (в 40 раз,  $p < 0,001$ ) повышение  $\alpha$ -1-АТ по сравнению с контролем коррелируют с наличием клинически значимых симптомов и риском НЭК, что подтверждает их диагностическую ценность для недоношенных новорожденных.

4. Установлена достоверная взаимосвязь между фекальными биомаркерами и состоянием микробного пейзажа кишечника у недоношенных, которая наиболее выражена у детей при сроке гестации 28-32 недель: положительная связь условно-патогенной флоры с уровнем ФК ( $r = 0,62$ ),  $\alpha$ -1-антитрипсина ( $r = 0,58$ ) и отрицательная связь с уровнем ФЭ ( $r = -0,55$ ); обратная картина наблюдается между нормофлорой, т.е. отрицательная связь с ФК ( $r = -0,60$ ),  $\alpha$ -1-АТ ( $r = -0,52$ ) и положительная связь с уровнем ФЭ ( $r = 0,66$ );

5. ROC-анализ факторов, ассоциированных с неблагоприятным исходом, свидетельствует, что наибольшее положительное влияние на вероятность выживания оказывают: высокий уровень ФЭ (коэффициент =  $+0,27$ ), масса тела при рождении ( $+0,23$ ), ранняя прибавка массы тела (после 7 и 14 дня). Фекальный  $\alpha$ -1-АТ также может рассматриваться как информативный биомаркер для оценки риска задержки энтеральной адаптации и недостаточного нутритивного прогноза у недоношенных детей, особенно при его уровне выше 300–360 мг/дл.

6. Включение в комплексную терапию недоношенных однокомпонентного пробиотика *L.Reuteri* и при экзокринной панкреатической недостаточности совместно с креоном оказывает положительное влияние на клинико-лабораторные показатели. Так, применение данной схемы способствует более быстрой прибавке массы тела, более раннему переходу на полное энтеральное питание, снижению уровня ФК ( $p < 0,05$ ), уменьшению частоты НЭК в 2 раза, повышению уровня ФЭ ( $p < 0,05$ ) и сокращению сроков госпитализации на  $8,8 \pm 0,1$  дней ( $p < 0,05$ ), а также в последующем улучшению роста и развития детей до достижения 1-го года жизни, что подтверждает эффективность предложенного алгоритма диагностики и коррекции нарушений пищеварения у недоношенных новорожденных.

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

**FAZILOVA AZIZA SHUXRAT QIZI**

**FUNCTIONAL FEATURES OF DIGESTION IN PREMATURE INFANTS  
AND METHODS FOR CORRECTING THEIR DISORDERS**

**14.00.09 - Pediatrics**

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

**TASHKENT - 2025**

**The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) on medical sciences was registered by the Supreme Attestation Commission Ministry of Higher education, science and innovation of the Republic of Uzbekistan under No. B2023.3. PhD/Tib3783**

The dissertation was carried out at the Tashkent Pediatric Medical Institute, the collection of materials was carried out at the Republican Perinatal Center.

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council ([www.tashpmi.uz](http://www.tashpmi.uz)) and on the website of "Ziyonet" information and educational portal ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)).

**Scientific supervisor:**

**Akhmedova Dilorom Ilhamovna,**  
Doctor of Medicine, Professor

**Official opponents:**

**Aghzamova Shoira Abdusalomovna**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Nasirova Umida Feruzovna**  
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

**Leading organization:**

**Republican Specialized Scientific and Practical  
Medical Center of Pediatrics**

The dissertation defense will be held on "\_\_\_\_\_" \_\_\_\_\_ 2025, at \_\_\_\_\_ hours at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 at the Tashkent Pediatric Medical Institute. (Address: 100140, Tashkent city, Yunusabad district, Bogishamol street, 223. Tel./fax: (+99871) 262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz).

The dissertation can be reviewed at the Information Resource Center of the Tashkent Pediatric Medical Institute (registered under No\_\_\_\_). Address: 100140, Tashkent city, Yunusabad district, Bogishamol street, 223.

The abstract of the dissertation was distributed on "\_\_\_\_\_" \_\_\_\_\_ 2025.  
(distribution protocol No. \_\_\_\_ dated "\_\_\_\_\_" \_\_\_\_\_ 2025).

**A.V. Alimov**

Chairman of the Scientific Council for the Awarding of  
Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

**T.A. Nabiev**

Scientific Secretary of the Scientific Council for the  
Awarding of Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences

**K.N. Khaitov**

Chairman of the Scientific Seminar under the  
Scientific Council for the Awarding of Academic Degrees,  
Doctor of Medical Sciences, Professor

## INTRODUCTION (abstract of the Doctor of Philosophy (PhD) dissertation)

**The aim of the research:** To determine the functional characteristics of digestion in premature newborns depending on gestational age and to develop methods for correcting its disorders.

### Tasks

to determine the clinical and laboratory features of digestive system disorders in premature infants born within 28-36 weeks;

assess the clinical significance of the intestinal microbial landscape in premature newborns;

establish the role of fecal calprotectin and alpha-1-antitrypsin in the diagnosis of digestive disorders in premature infants;

determine the relationship between fecal biomarkers and the state of the intestinal microbial landscape in premature infants born at 28-36 weeks of gestation;

develop methods for predicting and correcting gastrointestinal disorders in premature newborns.

**The object of the research:** was 128 newborns, of which 108 were born prematurely with a gestational age of 28-36 weeks and 20 were born on time, which constituted the control group

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

it has been proven that there is relationship between the severity of digestive disorders, the levels of fecal biomarkers of intestinal permeability and inflammation, and the gestational age of premature newborns: in preterm infants of 28–32 weeks of gestation, positive correlations were identified between the fecal calprotectin level and the C-reactive protein level ( $r=0.63$ ,  $p<0.01$ ) and leukocyte count ( $r=0.71$ ,  $p<0.01$ ) in peripheral blood, as well as with delayed weight gain ( $r=0.51$ ,  $p<0.05$ ). In children of 33–36 weeks of gestation, a positive correlation was observed with the leukocytic intoxication index level ( $r=0.38$ ,  $p<0.05$ );

it has been proven that in premature infants, during the neonatal period, the progression of the severity of digestive disorders depends on gestational age, particularly disturbances of cavitory digestion, barrier function, and the microbial landscape. Thus, in preterm infants of 28–32 weeks of gestation, during the first week of life, low levels of fecal elastase were observed ( $166.6 \pm 64.6$  mg/g,  $p<0.01$ ), as well as high levels of alpha-1-antitrypsin ( $375.4 \pm 18.6$  mg/dl,  $p<0.001$ ). Additionally, progressive disruption of the microbial landscape was noted, characterized by pronounced delay in colonization with beneficial microbiota (0%-*E. coli*, 25.0%-bifidobacteria, and 23.0%-lactobacilli), a high prevalence of opportunistic flora (50.0%-*Enterococcus faecalis*, 30.0%-*Klebsiella* spp.), and an imbalance between obligate and facultative anaerobes;

it has been proven that there is the effectiveness of using the single-component probiotic *L.Reuteri* in complex therapy for the correction of digestive disorders in preterm infants at 28-36 weeks of gestation: a positive trend in the level of FC ( $49.3 \pm 6.7$  mg/g,  $p<0.05$ ), alpha-1-antitrypsin ( $187.7 \pm 11.0$  mg/dl,  $p<0.01$ ), reducing the duration of children's stay in the intensive care unit by an average of  $8.8 \pm 0.01$

days, reducing the frequency of NEC development by 2 times, as well as increasing the survival rate of children with NEC by 3%;

The effectiveness of the developed algorithm for diagnosing and predicting digestive disorders in premature newborns has been proven, which allows for the timely differentiation of their functional nature.

**Implementation of the research results.** Based on the obtained scientific results, laboratory and instrumental markers of functional digestive disorders and their correction in premature infants were determined:

*first scientific novelty:* the relationship between the severity of digestive disorders, the level of fecal biomarkers of permeability and intestinal inflammation with the gestational age of premature newborns has been proven: for premature 28-32 weeks of gestation, positive correlations of fecal calprotectin levels with the level of C-reactive protein ( $r=0.63$ ) and leukocytes ( $r=0.71$ ) in peripheral blood, with delayed weight gain ( $r=0.51$ ), and in 33-36 weeks of gestation, with the level of leukocyte intoxication index ( $r=0.38$ ) are characteristic. These proposals were put into practice by the order of the Republican Children's Multidisciplinary Medical Center of the Republic of Karakalpakstan No. 33 § 1 dated April 1, 2025 and the Andijan Regional Children's Multidisciplinary Medical Center No. 22 dated March 22, 2025 (Conclusion of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 16/10 dated April 25, 2025).

*Social effectiveness of scientific novelty:* the practical application of the results obtained from the improvement of early detection of the risk of NEC in premature newborns of different gestational ages leads to a reduction in the length of hospital stay as a result of early initiation of preventive pharmacotherapy. *Economic efficiency of scientific novelty:* the practical application of the obtained results made it possible to assess the dependence of GV at birth and clinical and laboratory indicators on early diagnosis of digestive tract complications in premature newborns of different gestational ages, as well as to determine the dynamics of the disease, and as a result of early preventive pharmacotherapy, to improve the quality of life of children and reduce the number of disabilities, which makes it possible to save 8,640,200 soums per 20 children. *Conclusion:* improving the early diagnosis of digestive disorders in premature newborns of different gestational ages necessitates a reduction in hospital stays as a result of early initiation of prophylactic pharmacotherapy.

*second scientific novelty:* it has been proven that the increase in the severity of functional digestive disorders in premature infants in the dynamics of the neonatal period depends on gestational age, especially impaired cavity digestion and barrier function, as well as microbial landscape. Thus, in preterm 28-32 weeks of gestation, by the 14th day of life, low fecal elastase ( $154.6\pm 53.5\text{mg/g}$ ,  $p<0.01$ ), high ( $455\pm 15\text{mg/dl}$ ,  $p<0.001$ ) alpha-1-antitrypsin levels are observed, as well as microbial landscape disturbances with a pronounced delay in the colonization of beneficial microflora (0% - *E.coli*, 25.0% - bifido- and 23.0% - lactobacilli), a high frequency of opportunistic flora (50.0% - *Enterococcus faecalis*, 30.0% - *Klebsiella* spp.), a disruption in the balance between obligate and facultative anaerobes; *Social effectiveness of scientific novelty:* The identified changes in the microbial landscape

in premature newborns, including a pronounced deficit of obligate microflora and the absence of antagonistic activity, allow predicting the risk of inflammatory complications, including NEC, in the early stages of life. This is crucial for timely and differentiated prevention. *Economic efficiency of scientific novelty*: Timely and differentiated prevention based on the study of the microbial landscape and fecal biomarkers made it possible to significantly reduce the length of hospital stay (by an average of 8.8 days per patient), thereby avoiding expensive complications and reducing treatment costs overall. The total savings for the treatment of 20 newborns amounted to 8,640,200 soums. Per patient, the use of probiotic therapy and the developed algorithm leads to a cost reduction of 432,010 soums. Conclusion: optimization of early diagnosis of digestive system complications in preterm newborns of different gestational ages contributes to reducing hospitalization time due to timely initiation of pathogenetically justified preventive therapy.

*third scientific novelty*: the effectiveness of using the single-component probiotic *L. reuteri* in complex therapy to correct digestive disorders in preterm 28-36 weeks of gestation has been proven: a positive trend in the level of FC ( $49.3 \pm 6.7$  mg/g,  $p < 0.05$ ), alpha-1-antitrypsin ( $187.7 \pm 11.0$  mg/dl,  $p < 0.05$ ), reducing the duration of children's stay in the intensive care unit by an average of  $8.8 \pm 0.01$  days, reducing the frequency of NEC development by 2 times, as well as increasing the survival rate of children with NEC by 3%. The results were introduced into practice in accordance with the order No. 33 § 1 dated April 1, 2025 of the Republican Children's Multidisciplinary Medical Center of the Republic of Karakalpakstan and the order No. 22 dated March 22, 2025 of the Andijan Regional *Social effectiveness of scientific novelty*: comparative analysis of the clinical condition, laboratory and instrumental indicators of premature infants of different gestational ages allowed us to assess the effect of the results of using this drug, which undoubtedly improved the effectiveness of prevention and treatment with minimal economic costs, which undoubtedly improves the quality of life of children. *Economic efficiency of scientific novelty*: the use of the single-component probiotic *L. Reuteri* as part of complex therapy made it possible to significantly reduce the length of hospital stay (by an average of 8.8 days per patient), avoid expensive complications, and reduce treatment costs. The total savings for the treatment of 20 newborns in the ICU were 8,640,200 soums. *Conclusion*: as a result of the introduction of this drug as part of the complex therapy for digestive disorders in premature infants, it was possible to save 432010 soums on the cost of inpatient treatment at the OITN for 1 patient.

*fourth scientific novelty*: the effectiveness of the developed algorithm for diagnosing and predicting digestive disorders in premature newborns has been proven, which allows timely differentiation of their functional nature. *Social effectiveness of scientific novelty*: The implementation of the developed algorithm in the practice of early detection and correction of digestive disorders in premature newborns contributes to a decrease in the frequency of severe inflammatory complications (NEC reduced by 2 times), improves the quality of nutritional support, and reduces the need for long-term antibacterial and parenteral therapy. This ensures improved survival and reduces disability in vulnerable categories of newborns with gestational age of 28-32 weeks, contributing to improved quality of life and reduced

social burden on the family and healthcare system. *Economic efficiency of scientific novelty*: as a result of the development of an algorithm for the diagnosis and treatment of digestive disorders in premature infants, the length of stay in the hospital and the cost of inpatient treatment per 1 person were reduced, which allows saving budget funds on the cost of inpatient treatment of 432010 soums per 1 patient. *Conclusion*: the use of the developed algorithm for preterm newborns allowed for early preventive therapy and prevented the development of gastrointestinal complications in most patients, which allowed saving budget funds of 432010 soums per patient.

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

**I Бўлим (I часть; Part I)**

1. Хасанова С.С., Фазылова А.Ш. Эффективность методики раннего энтерального питания в выхаживании недоношенныхс ОНМТ и ЭНМТ //Научно-практический журнал «Педиатрия». - 2017. - №4. - С.101-104. (14.00.00; №16)
2. Хасанова С.С., Фазылова А.Ш. Эффективность заместительной коррекции недостаточности лактазы у недоношенных с ГВ до 32 недель //Назарий ва клиник тиббиёт журнали. – 2018 - №6. - С.103-106 (14.00.00; №3)
3. Хасанова С.С., Камилова О.Т., Ахмедова Д.И., Фазылова А.Ш. Характеристика экзокринной функции поджелудочной железы у недоношенных новорожденных // Современная педиатрия – Украина, 2021. - №2(114). – С. 21-25 (14.00.00; №134)
4. Хасанова С.С., Камилова О.Т., Ахмедова Д.И., Фазылова А.Ш. Прогностические критерии развития некротизирующего энтероколита у глубоконедоношенных новорожденных // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – Москва, 2021. - №66(6). – С. 58-62. (14.00.00; №122)
5. Фазылова А.Ш., Ахмедова Д.И. Состояние кишечной микробиоты и уровня альфа- 1- антитрипсина у недоношенных детей// Назарий ва клиник тиббиёт журнали –2023- №2- С.211-214 (14.00.00; №3)
6. Фазылова А.Ш., Ахмедова Д.И. Гастроинтестинальные нарушения, маркеры воспаления и проницаемости кишечника у недоношенных новорожденных в зависимости от гестационного возраста //Научно-практический журнал «Педиатрия». - 2024. - №2. - С.238-241. (14.00.00; №16)

**II Бўлим (II Часть; Part II)**

7. Фазылова А.Ш., Ахмедова Д.И. Диагностика и коррекция функциональных расстройств пищеварения у недоношенных новорожденных: методические рекомендации. – 2025. 23 с.
8. Akhmedova D.I., Fazilova A. Sh.« The inflammatory status of the intestine in premature infants depending on gestational age». // Ro J Pediatr. – 2023. - №72(3). - P. 153-156.
9. Хасанова С.С., Фазылова А.Ш. Лактазная недостаточность в генезе расстройств пищеварения у недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ // XXV Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». Вопросы детской диетологии. – 2018. – Т. 16. - №3. – С.24
10. Хасанова С.С., Исмаилова М.А., Фазылова А.Ш. Оценка эффективности «современной концепции» энтерального вскармливания маловесных недоношенных // Международный конгресс «Большие акушерские и неонатальные синдромы – патофизиология и клиническая практика». - 14-16 декабря 2017. - Санкт-Петербург, 2017. - С. 68
11. Akhmedova D.I., Fazilova A. Sh. The effectiveness of L. Reuteri on gastrointestinal disorders of preterm neonates // JPGN Reports. - Milan, Italy, 2024. - 5 S360. - G-PP093

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Босма рухсат этилди: 08.08.2025 йил  
Бичими 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. «Times New Roman»  
гарнитурасида рақамли босма усулда чоп этилди.  
Шартли босма табоғи: 5,75. Адади 100. Буюртма № 275.

**“Fan va ta’lim poligraf” MChJ босмахонасида чоп этилди.  
Тошкент шаҳри, Дўрмон йўли кўчаси, 24-уй.**

