

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

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

ХАСАНОВА САИДА САБИРОВНА

**32 ҲАФТАДАН ОЛДИН МУДДАТИГА ЕТМАЙ ТУҒИЛГАН
ЧАҚАЛОҚЛАРДА ОВҚАТ ҲАЗМ ҚИЛИШ ТИЗИМИ
БУЗИЛИШЛАРИНИ ТАШХИСЛАШ ВА ДАВОЛАШНИ
ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.09 – Педиатрия

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

ТОШКЕНТ -2019

Докторлик диссертацияси (DSc) автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата докторской диссертации (DSc)

Content of the dissertation abstract of doctor of Science (DSc)

Хасанова Саида Сабировна

32 ҳафтадан олдин муддатига етмай туғилган чақалоқларда

овқат ҳазм қилиш тизими бузилишларини ташхислаш

ва даволашни такомиллаштириш..... 3

Хасанова Саида Сабировна

Совершенствование диагностики и

лечения расстройств пищеварения

у недоношенных менее 32 недель 29

Khasanova Saida Sabirovna

Improving the diagnosis and treatment

of digestive disorders in premature

infants less than 32 weeks old 53

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works..... 57

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

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

ХАСАНОВА САИДА САБИРОВНА

**32 ҲАФТАДАН ОЛДИН МУДДАТИГА ЕТМАЙ ТУҒИЛГАН
ЧАҚАЛОҚЛАРДА ОВҚАТ ҲАЗМ ҚИЛИШ ТИЗИМИ
БУЗИЛИШЛАРИНИ ТАШХИСЛАШ ВА ДАВОЛАШНИ
ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.09 – Педиатрия

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

ТОШКЕНТ -2019

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2018.1.DSc/Tib296 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

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

Илмий маслаҳатчи:

Камилова Алтиной Турсунбаевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Шамсиев Фуркат Мухитдинович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Чувакова Тамара Курмангалиевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Соатов Талат Соатович
биология фанлари доктори, академик

Етакчи ташкилот:

Тошкент врачларни малакасини ошириш институти

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2019 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100140, Тошкент ш., Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223 уй. Тел./факс: +99871-262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz).

Диссертация билан Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№_____ рақам билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100140, Тошкент ш., Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223-уй. Тел./факс: +99871 - 262-33-14).

Диссертация автореферати 2019 йил «__» _____ кун тарқатилди.
(2019 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.В. Алимов

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

Э.А. Шамансурова

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

Д.И. Ахмедова

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

КИРИШ (докторлик диссертацияси (DSc) аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда перинатал тиббиёт, неонатал реанимация усулларининг доимо такомиллаштирилишига қарамай, муддатидан аввал туғилган чақалоқларнинг яшаб қолишини ошириш муаммоси долзарблигича қолмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, «...беш ёшгача бўлган болалар ўлимининг деярли 45% ҳаётининг дастлабки 28 кунда бўлган янги туғилган чақалоқларга тўғри келмоқда»¹. Неонатология соҳасидаги етакчи мутахассисларни таъкидлашича «улар орасида энг заиф бўлган гуруҳларга, популяцияда туғилиш частотаси 4-5% ни ташкил қилувчи, муддатидан аввал туғилган болалар киради. Уларни адекват озиклантириш муваффақиятли парвариш қилишнинг муҳим шарти бўлиб, у боланинг нафақат ўсиши ва ривожланишини, балки, оксил синтези, аъзо ва тўқималардаги репаратив жараёнлар, моддалар алмашинуви жараёнининг керакли даражаси ва организм ички муҳитининг доимийлигини ушлаб туриш каби функцияларни ҳам таъминлайди»². Бу эса ўз навбатида муддатидан аввал туғилган чақалоқларни яшаб қолишини таъминлаш ва озиклантириш усулларини ишлаб чиқишни тақозо этмоқда.

Жаҳон миқёсида неонатал даврида юзага келадиган хасталиклар, жумладан муддатидан аввал чақалоқларнинг туғилиши, уларни яшаб қолишини таъминлаш ва озиклантириш муаммоларини такомиллаштиришга йўналтирилган илмий-тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада янги туғилган чақалоқларда критик ҳолатлар ривожланишининг устувор омилларини аниқлаш, муддатидан аввал туғилган болаларда ошқозон-ичак тракти ҳаракатланиш фаоллигини регуляция қилишда прокинетикилар самарадорлигини баҳолаш, энтерал озиклантиришга қодир бўлмасликда узоқ вақт давомида парентерал озиклантириш чора-тадбирларини ишлаб чиқиш, неонатал даврда уларнинг натижаларини баҳолаш, овқат ҳазм қилиш ва ичак баръери ҳолатини яхшилаш учун кўрсатма ва препаратларни танлаш бўйича тадқиқотлар муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистонда оналик ва болаликни муҳофаза қилиш, соғлом болалар туғилиши ва соғлом авлодни шакллантиришга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирларида «...замонавий, халқаро миқёсда тан олинган диагностика ва даволаш методикалари, стандартлари ва клиник протоколларини жорий этиш йўли билан кам вазнли чақалоқларга тиббий ёрдам сифатини яхшилаш»³ вазифалари белгиланган.

¹Progress in Partnership: 2017 Progress Report on the Every Woman Every Child Global Strategy for Women's, Children's and Adolescents' Health WHO/FWC/NMC/17.3

²Адамкин Д.Х. Стратегии питания младенцев с очень низкой массой тела при рождении: Пер. с англ. / Под ред. Е.Н. Байбариной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 176 с.

³Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 20 июндаги «Ўзбекистон Республикаси аҳолисида 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ–3071-сон Қарори.

Бундан келиб чиққан ҳолда аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини янги босқичга кўтариш, айниқса, ташхислаш ва даволашнинг замонавий юқори технологияли усулларини ишлаб чиқиш ва кенг қўллаш билан ихтисослашган тиббий ёрдам кўрсатиш орқали неонатал ўлимнинг олдини олиш ва чақалоқлар ҳаёт сифатини яхшилаш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 10 февралдаги ПФ-4947-сон «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2016 йил 2 ноябрдаги ПҚ-2650-сон «Ўзбекистонда 2016-2020 йилларда оналик ва болаликни муҳофаза қилиш тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ва 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур диссертация тадқиқоти республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг VI. «Тиббиёт ва фармокология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи⁴. Муддатига етмай туғилган чақалоқларда овқат ҳазм қилиш тизими бузилишларини ташхислаш ва даволашни такомиллаштиришга йўналтирилган тадқиқотлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасаларида олиб борилмоқда, жумладан, Department of Paediatrics of The Rotunda Hospital, (Ирландия); Wayne State University, Detroit, Michigan, (АҚШ); Disciplina de Pediatria Neonatal, Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM), São Paulo, SP (Бразилия); Department of Critical Care Medicine of the University of Calgary, (Канада); Service de Réanimation Pédiatrique, Univ Lille Nord de France, (Франция); Division of Neonatology of the Institute of Pediatrics, Catholic University of the Sacred Heart, Rome, (Италия), Division of Neonatology and Neonatal Intensive Care, Casilino General Hospital, Rome, (Италия); Fakultní Thoma yero vanemocnice s poliklinikou, (Чехия); Child Neuropsychiatric Unit, University of Parma, Parma, (Италия); Department of Pediatrics of the University of Alberta, Edmonton, Alberta, (Канада); Graduate Institute of Medicine, College of Medicine, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, (Тайван); Department of Obstetrics and Gynecology, Hutzel Hospital, Wayne State University, Detroit, (АҚШ); Болалар саломатлиги илмий маркази (Россия); Санкт-Петербург давлат педиатрия тиббиёт академияси (Россия) ва Республика

⁴ Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи: <http://oxford.university-guides.com>, www.washington.edu, <https://www.universityofcalifornia.edu>, <http://weill.cornell.edu>, <http://upci.upmc.edu>, <http://publichealth.med.miami.edu>, <https://www.mrc.ac.uk>, <http://www.ssmu.ru>, <http://www.ksma.ru>, <http://www.rudn.ru>, <http://patient.ncagp.ru>, <http://www.tma.uz> ва бошқа манбалар.

ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт маркази (Ўзбекистон Республикаси).

Жаҳонда муддатидан жуда эрта туғилган чақалоқларда овқат ҳазм қилиш тизимининг бузилишларини ташхислаш ва даволашнинг янги усулларини ишлаб чиқиш бўйича қатор, жумладан куйидаги илмий натижалар олинган: озиқлантиришни кўтара олмайдиган чақалоқларда фекал кальпротектин даражаси юқорилиги аниқланган (Child Neuropsychiatric Unit, University of Parma, Parma, (Италия); муддатидан аввал туғилган болаларда ошқозон-ичак йули фаоллигини бошқаришда прокинетикларнинг самарадорлиги исботланган Department of Obstetrics and Gynecology, Hutzel Hospital, Wayne State University, Detroit, (АҚШ); муддатидан аввал туғилган болаларда IGF1 концентрациясининг юқори бўлиши нейро ривожланиш билан боғлиқлиги исботланган (Division of Neonatology and Neonatal Intensive Care, Casilino General Hospital, Rome, Italy); зонулин миқдорининг ортиши организм яллиғланиш маркерлари ажралиши билан боғлиқ бўлмаслиги аниқланган (Санкт-Петербург давлат педиатрия тиббиёт академияси, Россия); критик ҳолатда бўлган муддатидан аввал туғилган чақалоқларни энтерал озиқлантириш гестация муддатининг камайишига параллел равишда ошиб бориши исботланган (Department of Paediatrics of the Rotunda Hospital, Ирландия).

Бугунги кунда жаҳон миқёсида эрта туғилган чақалоқларда овқат ҳазм қилиш тизимининг бузилишларини ташхислаш ва даволашнинг янги усулларини ишлаб чиқиш бўйича қатор устувор йўналишларда илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда, жумладан: муддатидан олдин туғилган болаларда антибактериал терапияни қўллаш муаммосини ҳал этиш; муддатидан жуда эрта туғилган болаларда овқат ҳазм қилиш фаолияти бузилишларини эрта аниқлаш; муддатидан аввал туғилган чақалоқларда озиқлантиришни кўтара олмаслик хавф омилларини аниқлаш; НЭЖ келиб чиқиши патогенезини аниқлаш; НЭЖ ни даволаш ва реабилитациясини оптималлаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Замонавий технологияларнинг ривожланиши ва перинатал, интранатал тиббиётнинг, неонатал реанимация усулларининг такомиллаштирилиши муддатидан аввал туғилган чақалоқларнинг яшаб қолишини оширишга ёрдам берди. Акушерлик, неонатология ва реаниматология соҳаларида эришилган замонавий ютуқлар оғир бетоб, ҳомиладорликнинг патологик кечиши ва вақтидан аввал туғиш бўлган оналардан туғилган болаларнинг яшаб қолишини таъминлашга имкон беради (Алексеевко Н.Ю., 2017). Бундай гўдакларни парваришлаш, уларда эрта неонатал даврда, етилмаганлик ва чала туғилганлик омили билан қақирилган мослашув даврида бузилишнинг ривожланиши боис, диққат билан мониторинг олиб бориш ва юқори технологияларни қўллашни талаб этади (Нароган М.В. ва ҳамуал., 2012). Озиқлантиришни кўтара олмаслик муддатидан аввал туғилган чақалоқларда ўсиш суръатининг пасайишига олиб келувчи энг аҳамиятли омиллардан бири

бўлиб ҳисобланади. Бундай болаларда энтерал озиқлантиришга кодир бўлмаслик узоқ вақт давомида парентерал озиқлантиришга олиб келади, бу кўпинча марказий вена томири орқали киришни талаб этиб, инфекция хавфини оширади (Brigit, 2017). Озиқлантиришни кўтара олмаслик патофизиологияси шуни кўрсатадики, янги туғилган чақалоқларга нисбатан, тана вазни жуда кичик (ТВЖК) бўлган муддатидан аввал туғилган чақалоқлар ичаги қисқа ва овқатни ҳазм қилиш, абсорбцияси ва ҳаракатланиши учун кам имкониятларга эга. Ичак транзитининг кечикиши кўпинча қориннинг дам бўлиши, яллиғланиш каскадининг бошланиши ва ичак шишига сабаб бўлади. Бу омиллар нафақат озиқланишни кўтара олмаслик, балки некрозланувчи энтероколит (НЭК) каби ҳаёт учун хавфли бўлган касалликка ҳам олиб келади. Чақалоқларни рационал овқатлантиришнинг ўзига хос хусусиятлари бўйича тадқиқотлар етарлича эмас. Хусусан, ошқозон-ичак тракти функциясининг ўзига хослиги ва ичакнинг қон билан таъминлашига боғлиқ ҳолда энтерал озиқлантириш вақтини тавсия этиш ва ҳажмини ошириш тезлиги бўйича масалалар, мойиллик ҳолати, НЭК сабаблари ва эрта прогнозлаш, овқат ҳазм бўлишининг бўшлиқ ва девор олди бузилишларини коррекция қилиш учун препаратларга кўрсатма ва уни танлаш эрта туғилган чақалоқларда турли мунозараларга сабаб бўлмоқда.

Шундай қилиб, адабиётларда келтирилган маълумотларни таҳлил қилиш шуни кўрсатадики, муддатидан аввал туғилган чақалоқларда овқат ҳазм қилиш тизимининг мослашув жараёнлари, овқат ҳазм бўлишининг бузилишларини аниқлашнинг клиник, функционал ва биокимёвий усуллари, овқат ҳазм қилиш-транспорт фазалари бузилишининг аҳамияти ва чуқурлиги етарлича ўрганилмаган. Муддатидан аввал туғилган чақалоқларда ичак ўтказувчанлиги функциясини яхшилашга қаратилган овқат ҳазм қилишнинг дезадаптацион жараёнларини ташхислаш, коррекция қилишнинг дифференциацияланган усуллари кўллашнинг самарадорлигини баҳолашни тизимлаштириш усуллари ахтариш муҳим. Юқорида қайд этилганларни ҳисобга олиб, келажақда перинатал йўқотишларни камайтиришга имкон берувчи, овқат ҳазм қилиш тизими мослашувининг бузилишларини аниқлаш, ҳаётининг дастлабки кунларида даволашнинг дифференцирланган усуллари ишлаб чиқиш ва жорий этиш перинатологиянинг долзарб муаммоларидан бири бўлиб ҳисобланади ва муҳим илмий ва амалий аҳамиятга эгадир.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт маркази илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ АДСС 15.1.5 “Чақалоқларда полиорган етишмовчилиги синдромининг клиник ташхислаш, патогенетик даволаш усуллари ва башоратини ишлаб чиқиш” (2015-2017йй) амалий лойиха доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади 32 ҳафтадан олдин муддатига етмай туғилган чақалоқларда овқат ҳазм қилиш тизимининг бузилишларини хусусиятларини, механизмларини ўрганиш ва коррекцияловчи давонинг асосланган усулларини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

32 ҳафтадан кичик муддатидан аввал туғилган чақалоқларда овқат ҳазм қилиш тизими бузилишларининг клиник-лаборатор хусусиятларини аниқлаш;

муддатидан анча аввал туғилган чақалоқларда ошқозон ва ингичка ичак морфо-функционал ҳолатларини аниқлаш;

муддатидан аввал туғилган чақалоқларда фекал зонулиннинг клиник аҳамиятини баҳолаш;

муддатидан анча аввал туғилган чақалоқларда ошқозон-ичак тракти мослашув жараёни ва постнатал ўсишида инсулинсимон ўсиш омили-1 ролини аниқлаш;

32 ҳафтадан кичик муддатидан аввал туғилган чақалоқларда яллиғланиш маркерлари ҳамда овқат ҳазм қилиш тизими бузилишлари фаоллиги ва оғирлигининг клиник-лаборатор кўрсаткичлари билан ўзаро боғлиқлигини аниқлаш;

32 ҳафтадан кичик муддатидан аввал туғилган чақалоқларда овқат ҳазм қилиш тизими бузилиши ривожланишининг етакчи механизмларини аниқлаш;

муддатидан аввал туғилган чақалоқларда овқат ҳазм қилиш тизими бузилишларини коррегирлашнинг дифференцирланган усулларини ишлаб чиқиш ва самарадорлигини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика перинатал марказида назоратда бўлган 216 нафар 22-32 ҳафталик гестацион муддат билан туғилган ва 27 нафар муддатига етиб туғилган чақалоқлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида чақалоқлар вена қони ва зардоби, киндик қони ва фекалий умумклиник ва биокимёвий таҳлиллар учун, ошқозон ва ингичка ичак шиллиқ қавати морфологик таҳлиллар учун олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, биокимёвий, инструментал, морфологик ва статистик усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

муддатига етмай туғилган чақалоқларнинг гестацион ёши ва озиклантириш турига боғлиқ ҳолда ичак бўшлиғида овқат ҳазм бўлишида панкреатик эластаза ферменти миқдори камайиши ҳамда деворолди ҳазм қилиш турида лактаза ферменти фаоллигининг пасайиши таъсирида ошқозон-ичак тракти функционал ҳолатининг бузилишлари аниқланган;

илк бор муддатидан аввал туғилган чақалоқларда ошқозон-ичак трактининг тўлиқ етилмаганлиги ва ривожланмаганлиги натижасида ошқозон шиллиқ қаватининг юпқалиги, ингичка ичак крипта ҳамда

сўрғичларида энтероцитлар ва қадахсимон ҳужайралар миқдорининг камлиги исботланган;

илк бор муддатига етмай туғилган чақалоқларда ичак ўтказувчанлигининг асосий кўрсаткичи бўлган фекал зонулин миқдори 7 кунликда кескин ортиб, 14 кунликда эса нисбатан камайиши орқали ичак барьерининг суслиги исботланган;

муддатидан аввал туғилган чақалоқларда ичак яллиғланиш маркерлари ҳамда тизимли яллиғланиш медиаторлари миқдорининг ортиши, ичакда сўрилиш ҳамда ҳазм бўлиш жараёнларига таъсир кўрсатиб, тана вазни кўрсаткичлари динамикасига салбий таъсир этиб ўзаро номутаносиб боғлиқлиги аниқланган;

илк бор муддатидан аввал туғилган чақалоқларда фекал кальпротектин ва зонулин миқдорининг ортиши болалар ҳаётининг биринчи хафтасида некротланувчи энтероколит ривожланишига сабаб бўлиши асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

28 ҳафтагача бўлган муддатда туғилган чақалоқларда НЭЖ ривожланишини прогнозлашда улар ҳаётининг 5-7 кунда нажасда кальпротектин миқдори ортиши асосланган;

муддатидан аввал туғилган чақалоқларда ичак шиллик қавати ўтказувчанлиги ортишини кўрсатувчи фекал зонулин миқдори ошиши тенденциясини мониторинг қилиш асосланган;

муддатидан анча аввал туғилган чақалоқлар гестацион ёши, овқатлантириш тури, клиник симптомлар кўринишларини олдини олиш ва келиб чиқадиган бузилишларни коррегирлаш учун назорат қилишнинг модификацияланган схемаси ишлаб чиқилган;

32 ҳафтадан кичик муддатда туғилган чақалоқларни комплекс даво таркибига метабиотик хилак фортени тана вазнига 5 томчи дозада, 28 ҳафтадан кичик муддатда туғилган чақалоқларга эса кунига 8 марта тана вазнига 500 Бирлик дозада креон препаратини киритиш туфайли чақалоқларни парваришлаш такомиллаштирилган.

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

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти 32 ҳафтадан олдин муддатига етмай туғилган чақалоқларда овқат ҳазм қилиш тизимидаги бузилишлар механизмларини аниқлаш республикада келажакда чуқур тадқиқотлар олиб бориш учун замин яратган, муддатига етмай туғилган чақалоқларда фекал зонулин қийматининг динамикаси, ичакнинг яллиғланиш маркерлари,

тизимли яллиғланиш медиаторлари ва улар орасида ижобий ўзаро боғлиқлик, ошқозон-ичак тракти мотор функциясининг бузилишида бўшлиқ ва мембранада овқат ҳазм қилиш фаоллиги ва ингичка ичак шиллик қавати ўтказувчанлигининг ошишини аниқланиши ушбу патология патогенезининг янги жиҳатларини очиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти муддатидан анча аввал туғилган чақалоқларда гестацион ёши, овқатлантириш турига караб овқат ҳазм қилиш тизими бузилишларни олдини олиш ва коррекция қилиш учун модификацияланган назорат схемаси ишлаб чиқилганлиги, ичак бўшлиғида овқат ҳазм қилишни яхшилаш ва ичак ўтказувчанлигини пасайтиришга имкон берувчи клиник самарадор метабиотик хилак форте ҳамда ошқозонности беши микросферик ферментларини қўллашга асосланган даволаш дастури ишлаб чиқилганлиги неонатал ва гўдаклар ўлими, ҳамда болаларда касалланиш ва ногиронликни камайтириш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. 32 ҳафтадан олдин муддатига етмай туғилган чақалоқларда овқат ҳазм қилиш тизими бузилишларини ташхислаш ва даволашни такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Эрта гестацион ёшли муддатидан аввал туғилган чақалоқларда овқат ҳазм қилиш тизими бузилишларининг хусусиятлари» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 04 октябрдаги 8н-д/202-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсияномаси муддатидан аввал туғилган чақалоқларда овқат ҳазм қилиш тизими бузилишларини эрта ташхислаш, аниқланган ҳолатларни ўз вақтида даволаш чора-тадбирларини қўллашга имкон яратган;

«Муддатидан анча аввал туғилган чақалоқларда НЭЖ ривожланишининг башоратлаш мезонлари» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 04 октябрдаги 8н-д/202-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсияномаси муддатидан анча аввал туғилган чақалоқларда некротик энтероколит ривожланишини башоратлаш, ингичка ичак шиллик қавати атрофияси олдини олиш ва ўз вақтида даволаш чора-тадбирларини қўллашга имкон яратган;

муддатига етмай туғилган чақалоқларда овқат ҳазм қилиш тизими бузилишларини ташхислаш ва даволашни янги усулларини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш тизимига, жумладан, Хоразм, Фарғона, Жиззах ва Тошкент вилоятлари перинатал марказлари амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 06 ноябрдаги 8н-3/180-сон маълумотномаси). Жорий қилинган натижалар тиббий ёрдам сифатини оширади, ташхислаш ва даволашнинг янги услубларни қўллаш орқали муддатига етмай туғилган чақалоқларда овқат ҳазм қилиш тизими бузилишларини камайтириш, некротик энтероколит ривожланишини башоратлаш ва чақалоқларда ўлим кўрсаткичини пасайтиришга имкон яратган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг нашр қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 25 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган илмий нашрларда 14 та мақола, жумладан, 9 таси республика ва 5 таси ҳорижий журналларда нашр этилган.

Диссертация тузилиш ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, етита боб, ҳулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловадан иборат. Диссертациянинг ҳажми 164 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида олиб борилган тадқиқотнинг долзарблиги ва талабгорлиги, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари асослаб берилган, тадқиқот объекти ва предмети характерланади, тадқиқотнинг республика фан ва технологияларининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатиб берилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий этилиши, чоп этилган ишлар бўйича маълумотлар, диссертация структураси ёритилган.

Диссертациянинг **«Муддатидан анча аввал туғилган чақалоқларда овқат ҳазм қилиш тизими бузилишларининг патогенези ҳақида замонавий қарашлар»** деб номланган биринчи бобида адабиётларнинг тахлилий шарҳи келтирилган бўлиб, у ерда муддатидан анча аввал туғилган чақалоқларда адаптив механизмларнинг бузилиши ва бўшлиқ ва мембранали овқат ҳазм қилишнинг ўзгаришлари ҳақида замонавий қарашлар тахлил қилинган. Ушбу бобда адабиётларда келтирилган маълумотлар жамланган ва муаммонинг долзарблиги асослаб берилган.

Диссертациянинг **«Муддатидан анча аввал туғилган чақалоқларда овқат ҳазм қилиш тизимида бузилишларни аниқлашга услубий ёндошув»** деб номланган иккинчи бобида ушбу тадқиқотда қўлланиладиган материаллар ва усуллар характерланади, РПМ нинг муддатидан аввал туғилган чақалоқларни парваришлаш, жонлантириш бўлимида парваришланган, акушерлик бўлимларида туғилган 243 нафар чақалоқларнинг умумий характеристикаси очиб берилган. Уларнинг 216 нафари гестациянинг 22 ҳафтасидан 32 ҳафтасигача бўлган муддатларда туғилган болалар, ва 27 нафар муддатида туғилган чақалоқлар назорат гуруҳини ташкил қилган.

Тадқиқотни олиб боришда 77 нафар муддатидан аввал туғилган чақалоқлардан иборат бўлган гуруҳ танлаб олинди, уларга модификацияланган олиб бориш қўлланилди.

Гестацион ёшга кўра муддатидан аввал туғилган чақалоқлар 2 гуруҳга ажратилди: биринчи гуруҳда 64 нафар муддатидан аввал туғилган

чақалоқлар орасида ўрта гестацион ёш $25,9 \pm 0,4$ ҳафтани (22,4-28), иккинчи гуруҳда 152 нафар муддатидан аввал туғилган чақалоқлар орасида ўрта гестацион ёш $29,9 \pm 0,1$ ҳафтани (28,2-32) ташкил қилди.

Юракнинг туғма нуқсонлари, ирсий, хромосома касалликлари ва ҳаётининг биринчи ҳафтасида нобуд бўлган чақалоқлар истисно мезонлари бўлиб ҳисобланди. Киритиш ва истисно қилишнинг ушбу мезонлари муддатидан аввал туғилган чақалоқларнинг бир турдаги гуруҳини яратишга имкон беради. Тадқиқот усуллари умумклиник (онани клиник-лаборатор ва инструментал текшириш усуллари: УҚТ, коагулограмма, ҳомила доплерографияси, болани текшириш: интоксикациянинг лейкоцитар индексини (ИЛИ) ҳисоблаш билан умумий қон тахлили, билирубин, нажаснинг умумий тахлили, қонда глюкоза миқдорини аниқлаш, С-реактив протеинни аниқлаш, коагулограмма, кўкрак қафаси ва қорин бўшлиғи аъзоларининг рентгенографияси, НСГ, ЭхоКГ) ва махсус текширувларни ўз ичига олди.

Ошқозон ва ингичка ичакнинг гистоморфологик текшируви Тошкент тиббиёт академиясининг анатомия ва клиник анатомияси кафедрасида тиббиёт фанлари доктори, профессор Сағатов Т.А. билан биргаликда олиб борилди. Аутопсия 12 нафар муддатидан аввал туғилган чақалоқларда ва ошқозон-ичак тизими касалликлари бўлмаган 5 нафар муддатида туғилган чақалоқларда ўтказилди. Ошқозон ва ингичка ичакнинг 3 қисмидан (ўн икки бармоқли ичак, оч ичак ва ён бош қисмлари) олинган тўқиманинг бир бўлакчаси формалиннинг 10% ли нейтрал эритмаси, Карнуа суёқлигида фиксация қилинди. Тегишли проводкадан сўнг материал парафинга солинди. Депарафинизациядан сўнг 4-6 мкм қалинликда олинган кесмалар қатъий ориентацияга риоя қилган ҳолда гематоксилин-эозин билан бўялди. Окуляр-микрометр МБР-1-15× ёрдамида морфометрия ўтказилди.

Нажасдаги зонулин миқдори энзим-боғланган иммуносорбентни таҳлил қилиш (ELISA) усули билан Immunodiagnostik (Германия) фирмасининг реактивларидан фойдаланиб аниқланди.

Нажасда фекал эластазанинг (ФЭ) 200 мг/г дан ортиқ концентрацияси ошқозон ости беши функциясининг меъёрида эканини билдиради, нажасда 100-200 мг/г даражаси эса ошқозон ости беши функциясининг ўрта даражадаги етишмаслигини кўрсатади ва ошқозон ости безининг оғир экзокрин етишмаслиги 100мг/г дан паст даражаси билан тасдиқланди.

Киндик қонида ИФР-1ни аниқлаш (ИФР-1 нинг турли икки эпителиоцелларга йўналтирилган, бинобарин, бир-бири билан рақобатлашмайдиган, сичқонларнинг моноклонал антитаналаридан фойдаланишга асосланган «сендвич-усули» радиометрик тахлили)

PhiCal® фирмасининг иммунофермент таҳлил қилиш усули билан фекал кальпротектинни аниқлаш: «сендвич»-ИФА усули ни қўллашга асосланган иммунодиагностик АГ-кальпротектинни аниқлайдиган танланган икки моноклонал антитаналарни ердамида.

Иммунофермент тахлили (ELISA) (ScheBo-Tech, Wettenberg, Германия) ёрдамида панкреатик эластазани аниқлаш, бунда инсон ошқозон ости безининг специфик эпителияларига қарши моноклонал антитаналардан фойдаланилади.

Натижаларга статистик ишлов бериш Microsoft Excel, Version 7.0 математик-статистик тахлил дастурларидан фойдаланиш билан олиб борилди. Статистик усуллар намунанинг ўртача қиймати (M), стандарт ўртача хато (m), корреляция коэффициентини (r) аниқлашни ўз ичига олди. Статистик мажмуалар тафовутининг ишончилиги турли дисперсиялар учун Стьюдент (t) мезони бўйича параметрик усуллар билан баҳоланди.

Диссертациянинг «**32 ҳафтадан кичик муддатдан аввал туғилган чақалоқларда овқат ҳазм бўлиши бузилишларининг клиник-лаборатор хусусиятлари**» деб номланган учинчи бобда янги туғилган чақалоқларнинг ўрганилаётган гуруҳидаги оналарнинг акушер-гинекологик ва соматик статуси ўрганилди. Таққослаш тахлили, гестацион ёшга мувофиқ ажратилган 2 гуруҳларда олиб борилди. Биринчи гуруҳда ўрта гестацион ёш $25,9 \pm 0,4$ ҳафтани (22,4-28), иккинчи гуруҳда ўрта гестацион ёш $29,9 \pm 0,1$ ҳафтани (28,2-32) ташкил қилди. 1 гуруҳ болаларини туққан оналарнинг ўрта ёши $28,3 \pm 0,78$ ёшни, ишончли тафовутларсиз, 2 гуруҳники - $27,0 \pm 0,75$ ёшни ташкил қилди ($p > 0,05$).

Туғилгандаги вазни 1 гуруҳда ишончли тарзда паст бўлди ва ўртача $974 \pm 60,3$ гр., иккинчи гуруҳда эса $1452 \pm 58,5$ гр. ни ташкил қилди ($P < 0,05$).

Корреляцион боғлиқлик гестацион муддат ва вазн кўрсаткичлари ($r = 0.689$; $p < 0,05$) ва боланинг бўй узунлиги ($r = 0.705$; $p < 0,05$), ҳамда туғруқлар паритети орасида кузатилди ($r = 0.435$; $p < 0,02$).

5 кунда вазни йўқотиш фоизи 2 гуруҳга нисбатан 1 гуруҳда юқори бўлди, бироқ кўрсаткичлар ишонарли тарзда бир-биридан фарқ қилмади.

Барча болалар, туғруқ залида сутнинг бир неча томчисини соғишдан бошлаб ва кейинчалик протоколга мувофиқ ҳар 3 соатда болос озиқлантириш билан, ҳаётининг дастлабки 3 соатларидан бошлаб озиқлантирилди. Озиқлантириш ҳажмини ошириб бориш протоколга мувофиқ олиб борилди, кўтара олишини кузатган ҳолда дастлабки 2-3 кунда ҳажмининг кундалик ошириб борилиши кунига 10-15 мл/кг/ ни ташкил қилди. Озиқлантириш ҳажмини ошириб бориш тезлиги биринчи гуруҳда 24,7 мл на кг/сут ни ва иккинчи гуруҳда 27,4 мл/кг/сут ни ташкил қилди. Туғруқдан сўнг биринчи меконийнинг келиш вақти ўртача 10-11 соатларни ташкил қилди. Нозология бўйича кўпчилик ҳолатларда иккала гуруҳда нафас бузилишлари синдроми (НБС) асосий ташхис бўлиб ҳисобланди, иккинчи ўринда эса туғма пневмония ёки сепсис билан намоён бўлувчи инфекция кузатилди. МАТ нинг перинатал шикастланиши йўлдош ташхис бўлиб ҳисобланди ва асфиксия билан туғилган болалар кам фоизни ташкил қилди (1-жадвал).

1-жадвал

Текширувдаги болаларнинг клиник ташхислари

Асосий ташхис	Биринчи гуруҳ (n=64)	Иккинчи гуруҳ (n=152)
Нафас бузилишлари синдроми (НБС)	48 (75%)	124 (81,5%)
Инфекция (туғма пневмония ва/ёки сепсис)	20 (31,2%)	20 (13,1%)
Йўлдош патология	Биринчи гуруҳ(n =64)	Иккинчи гуруҳ(n=152)
МАТ нинг перинатал шикастланиши	40 (58,8%)	48 (31,5%)
Асфиксия	4 (6,25%)	12(7,8%)

Муддатидан аввал туғилган чақалоқларда овқат ҳазм қилиш аъзоларининг функционал бузилиши кўпинча ошқозон ва дуоденал регургитация билан намоён бўлди, бунда биринчи гуруҳда кўпинча ошқозон регургитацияси, ва дисхезия учраган (2-жадвал).

2-жадвал

Текширувдаги янги туғилган чақалоқларда гастроинтестинал бузилишлар

Бузилишлар тури	Биринчи гуруҳ (n =64)	Иккинчи гуруҳ (n =152)
Ошқозон регургитацияси	16 (25,0%)	24(15,7%)
Дуоденал регургитация	20(31,2%)	40 (26,3%)
Ичак дисхезияси	16 (25,0%)	8(5,2%) *

Изох: * P<0,05

Зонддан ажралма келиши тахминан бир хил частотада кузатилди ва биринчи гуруҳда 31,3% ва иккинчи гуруҳда 40% ни ташкил қилди. Биринчи гуруҳда кўпинча творогсимон сутли (3,5% га қарши 6%) ажралма келиши, иккинчи гуруҳда эса кўпинча «яшил» рангли ажралма келиши кузатилди. Зонддан «кофе қуйқаси» туридаги ажралманинг келиши биринчи гуруҳнинг 12,5% да ва иккинчи гуруҳнинг 14% да қайд этилди. Барча болалар респиратор қўллаб-қувватланишда бўлдилар, бунда 74,0%(n=160) СРАРда бўлдилар, бошқаларга эса, кейинчалик ўпканинг сунъий вентилицияси (ЎСВ) га ўтказиш билан, интубация талаб этилди.

Диссертациянинг «Аутопсия маълумотларига кўра муддатидан анча аввал туғилган болаларда ошқозон ва ингичка ичак ҳолатининг морфо-функционал хусусиятлари» деб номланган тўртинчи бобида 32 ҳафтадан кичик муддатидан аввал туғилган чақалоқларда ошқозон ва ингичка ичакнинг морфологик ҳолатини ўрганиш бўйича маълумотлар келтирилган. Тадқиқот учун материаллар муддатидан аввал туғилиб ўлган ва ошқозон-ичак трактининг касалликлари бўлмаган болалардан олинган.

Текширилаётган гуруҳларда ошқозон деворининг қалинлиги

Қисмлари	Қавати	Муддатида туғилган болалар (назорат)	Муддатидан аввал туғилган болалар
Кардиал	Сероз-мушакли	327,5±18,70	314,11±3,53
Фундал		335,0±19,81	316,72±15,81
Пилорик		351,7±18,53	338,0±25,93
Кардиал	Шиллиқости	55,5±2,90	49,4±2,17
Фундал		75±5,90	56,0±3,32*
Пилорик		80,5±3,73	60,2±2,79*
Кардиал	Шиллиқ	797,5±35,62	668,1±25,92*
Фундал		820,0±47,47	706,3±23,10*
Пилорик		830±60,92	710,2±25,01*

Изоҳ: P, ≤ 0,05*: - назорат гуруҳига нисбатан ишончли

3-жадвалдан кўриниб турибдики, кардиал, фундал ва пилорик қисмлари сероз-мушак қаватларининг қалинлиги муддатида туғилган ва муддатидан аввал туғилган болалар орасида ишончли тафовутга эга бўлмадилар. Барча қисмларининг шиллиқ қавати, шунингдек фундал ва пилорик қисмларининг шиллиқости қаватининг қалинлиги муддатидан аввал туғилган болаларда ишонарли кам бўлган. Бунда шиллиқости қавати кардиал қисмининг қалинлиги 55,5±2,90 мкм, фундал қисми 60,2±3,19 мкм ва пилорик қисми-80,5±3,73 мкмни ташкил қилади.

32 ҳафтадан кичик муддатидан аввал туғилган чақалоқларда гистологик препаратларни текшириш чуқур патоморфологик ўзгаришлар, шунингдек барча қаватларининг структуравий ўзгаришларини аниқлади. Шиллиқ қаватининг юпқалашганлиги кузатилди, ғовак бириктирувчи тўқиманинг юпқа қатламлари ва микроциркуляция оқимининг капиллярлари билан бўлинган, фундал безларнинг цилиндрик найлари бир-бирига зич ёпишиб туради. Безлар бир мунча қалинлашган ва калталашган. Лимфатик томирлар кескин кенгайган бўлиб, ўзида оксил-липидли массаларни сақлаган, микроциркуляция оқими қон билан тўлган.

Шиллиқ ости қаватида, бириктирувчи тўқима элементларининг дағаллашиши ва ғоваклашиши кузатилди. Қон томирлари қон билан тўлган, айниқса веноз бўлимда кенгайган. Ошқозоннинг барча текширилаётган қисмларидаги шиллиқ қават шишган ва, асосан лимфоид қатордаги, моноклеар элементлар билан диффуз инфильтрацияланган.

Сероз қаватнинг қалинлиги ингичка ичакнинг барча қисмларида ўртача 9,5±0,12 мкмни ташкил қилади. Олинган маълумотлар шуни кўрсатадики, назорат гуруҳининг маълумотлари билан ишончли тафовутларга эга бўлмасдан, ўн икки бармоқли ичакда сероз-мушак қаватнинг қалинлиги 122,5±6,12 мкм, оч ичакда- 115,0±6,25 мкм, ёнбош ичакда -110,0±4,10 мкмни ташкил қилади (4-жадвал).

**Муддатида туғилган ва муддатидан аввал туғилган болаларнинг
ингичка ичаги деворининг шиллиқ қавати қатламлари
қалинлигининг ўзгариши**

Текширилаётган гуруҳлар	Ингичка ичакнинг қисмлари	Текширилаётган структураси (қалинлиги мкм да)		
		Сероз-мушаклик авати	Шиллиқост и қавати	Шиллиқ қавати
Муддатида туғилган Назорат (n=5)	Ўн икки бармоқли ичак	122,0±6,12	61,16±3,05	665±32,02
	Оч ичак	115,0±6,25	60,2±2,25	547,5±26,25
Муддатидан аввал туғилган (n=12)	Ўн икки бармоқли ичак	100±4,25	40±2,12	516±23,21*
	Оч ичак	98±3,25	40±2,01	506±24,23

Изоҳ: P < 0,05*: - назорат гуруҳига нисбатан ишончли

Шиллиқ қаватнинг катта ўлчамдаги қалинлиги, ўн икки бармоқли ичак сўрғичларининг баландлиги ва ҳам ўн икки бармоқли ичакда ва ҳам оч ичакда крипталарнинг катта чуқурлиги ишончли аниқланди (p < 0,05).

Сўрғичлардаги энтероцитлар ва қадахсимон хужайралар миқдори, крипталардаги энтероцитлар ва қадахсимон хужайралар миқдори солиштирилди. Муддатидан аввал туғилган чақалоқларда ҳам ўн икки бармоқли ичак (89,1±4,8 га қарши 48,8±2,1), ва ҳам оч ичакнинг (112,8±6,7 га қарши 88,5±5,1) сўрғичларида энтероцитлар миқдорининг кам эканлиги ишонарли аниқланди (p < 0,05). Шунингдек муддатидан аввал туғилган чақалоқларнинг ўн икки бармоқли ичак ва оч ичакнинг сўрғичлари ва крипталарида қадахсимон хужайралар миқдори 1,5 баравар кам бўлган (p < 0,05). Шиллиқ ости асоси ғовак бириктирувчи тўқима ва томир чигаллари билан ҳосил бўлган. Ўн икки бармоқли ичак шиллиқости қаватининг қалинлиги ўртача 61,1±3,45 мкм, оч ичакда - 60,2±3,19 мкм, ёнбош ичакда эса - 59,2±3,12 га тенг.

Чизиқли параметрларни таққослаш билан ўрганишда шу нарса аниқландики, ўн икки бармоқли ичак шиллиқ қаватининг қалинлиги ичактутқич соҳасида 629,50±34,55 мкм ни, ичактутқичга қарши соҳада - 678,0±32,25 мкм, ён соҳаларида 688,0±36,46 мкм, ўртача қилиб айтганда эса - 665,06±30,0 мкм ни ташкил қилади. Оч ичакда ичактутқич соҳасидаги шиллиқ қаватнинг қалинлиги 629,5±31,0 мкм, ичактутқичга қарши соҳада эса 668,5±36,07 мкм, ён соҳаларида - 687,0±36,40 мкм, ўртача қилиб айтганда эса 659,0±31,7 мкм ни ташкил қилади. Ёнбош ичакда шиллиқ қаватнинг қалинлиги ўзгача; ичактутқич соҳасида 602,5±31,30 мкм, ичактутқичга қарши соҳада - 530,0±27,56 мкм, ён соҳада - 459,5±23,46 мкм, ўртача эса 532,0±27,26 мкм ни ташкил қилади.

Стромада инфилтрация билан бир қаторда томирларнинг қонга тўлаллиги, шиш, юпқа коллаген толаларининг пайдо бўлиши, лимфоид фолликулаларнинг гиперплазияси кузатилади. Кўпинча апикал қисмида сўрғичларнинг очик қолганлиги, ҳамда яқин атрофдаги сўрғичларнинг

энтероцитлари орасида, юза жойлашган эрозияларнинг битиши натижасида юзага келадиган, чандиқлар, “аркадалар” аниқланади. Қадаҳсимон хужайраларнинг сони бирмунча камайган, секретари сууқ, кам миқдорда муцин сақлаган.

Шуни таъкидлаш лозимки, 32 ҳафтагача муддатда туғилиб ўлган болаларда барча қаватларда, сўрғичлар ва крипталарнинг сезиларли камайиши билан, шиллиқ қават эпителийсининг дистрофик некробиотик ўзгаришлари кузатилади.

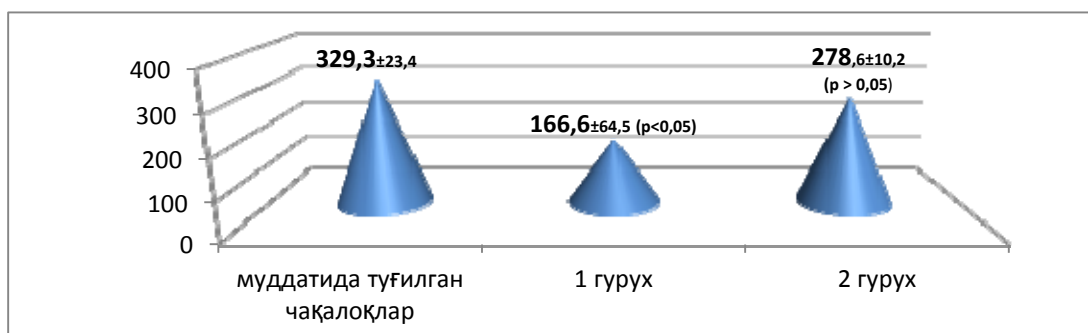
Шундай қилиб, гистоморфологик текширувларнинг маълумотлари муддатидан аввал туғилган ва муддатида туғилган чақалоқлар орасида ошқозоннинг барча қисмларида сероз-мушакли қаватнинг қалинлигида тафовутни аниқламади, шундай бўлсада муддатидан аввал туғилган чақалоқларда бу ўлчамлар камроқ бўлди, ошқозон шиллиқ ости қаватининг қалинлиги фундал ва пилорик қисмларда муддатидан аввал туғилган болаларда 1,3 баравар юқароқ бўлди. Шиллиқ қават морфометрияси назорат гуруҳи билан таққосланганда муддатидан аввал туғилган чақалоқларда ошқозоннинг барча қисмларида унинг қалинлиги ишонарли тарзда камлигини аниқлади. Ингичка ичак шиллиқ қавати морфометрияси ўн икки бармоқли ичакда унинг қалинлиги 1,2 бараварга камлигини аниқлади, оч ичакда ушбу тафовут ишонарли бўлмади.

Диссертациянинг «**32 ҳафтадан кичик муддатидан аввал туғилган болаларда бўшлиқ ва мембранада овқатнинг ҳазм бўлиши ва ичак баръери ҳолатини баҳолаш**» деб номланган бешинчи бобида нажасда углеводларни аниқлаш маълумотлари келтирилган ва энтерал овқатлантиришнинг ҳажми 70 ва ундан ортиқ фоизга эришилганда, ФЭ фаоллигини аниқлаш ҳаётининг 13-14 куни ўтказилди. ФЭ фаоллигини текшириш натижалари шуни кўрсатдики, биринчи гуруҳдаги болаларда ҳаётининг 14 кунига келиб енгил даражадаги панкреатик етишмовчилик аниқланган, ФЭ нинг ўртача кўрсаткичи бу гуруҳда $166,6 \pm 64,6$ мг/гни ташкил қилган ва улар муддатида туғилган болаларнинг қиймати билан таққосланганда ишонарли даражада паст бўлган, яъни $326,0 \pm 26,0$ мг/гни ташкил қилган ($p < 0,05$), 28 ҳафтадан 32 ҳафтагача бўлган муддатда туғилган болалар гуруҳида ҳаётининг иккинчи ҳафтасининг охирига келиб ФЭ анча юқори бўлган ва $278,61 \pm 10,3$ мг/г ни ташкил қилган ($p < 0,05$), ва улар муддатида туғилган болаларнинг кўрсаткичларидан паст бўлсада, бироқ тафовут ишонарли аҳамиятга эга бўлган ($t=1,72$) (расм 1).

Биз болани эмизиш ва энтерал озиқлантириш миқдорининг ўсиб бориш динамикасига боғлиқ ҳолда текширувдаги болаларда панкреатик етишмовчиликнинг енгил ва оғир формаларини учрашини таҳлил қилдик.

Панкреатик етишмовчилик ва гестацион ёшнинг муддати орасида яққол ўзаро боғлиқлик аниқланди. Шундай қилиб, 1 гуруҳдаги янги туғилган чақалоқларда 14 кунига келиб 93,7% ҳолатда ўрта даражадаги панкреатик етишмовчилик аниқланган, 28 ҳафтадан 32 ҳафтагача бўлган болалар гуруҳида атиги 6 ҳолатда (7,9%) кузатилган, бошқа ҳолатларда эса

кўрсаткичлар меъёрий қийматларга мос келган.



1-расм. Муддатидан аввал туғилган болаларда ҳаётининг 14 кунда фекал эластазанинг кўрсаткичлари, тафовутлар ишончилигининг қийматлари назорат гуруҳи билан таққослашда кўрсатилган

Соғлом, муддатида туғилган болалар гуруҳида енгил даражадаги панкреатик етишмовчилик фақат 1 ҳолатда аниқланган. Nani Dharmasetiawani (2016) тадқиқотларида кунлик ёшига кўра эластаза кўрсаткичларининг ошиб бориши аниқланган, ва ҳаётининг 14-кунда муддатидан аввал туғилган болалар (муаллифлар ГВ га аниқлик киритишмаган) фекалиясида эластазанинг $303,2 \pm 41,0$ мг/кг кўрсаткичига, муддатида туғилган болалар эса - $312,8 \pm 48,0$ мг/кг эга бўлганлар ($p > 0,05$). Тахминан худди шундай маълумотлар Luigi Corvaglia томонидан ҳам олинган (2008).

Овқатлантиришнинг турига боғлиқ ҳолда фекал эластаза қийматларини аниқлаш учун биз муддатидан аввал туғилган болаларни панкреатик етишмовчилик даражаси ва озиклантириш характериға кўра 3 гуруҳга ажратдик (5-жадвал).

5-жадвал

Озиклантириш характериға кўра фекал эластаза даражасининг боғлиқлиги

N=54	ФЭ нинг ўртача қиймати
Кўкрак сути (n=10)	327, 1±24,7*
Аралаш овқатлантириш (n=13)	231,0±16,3*
Сунъий овқатлантириш (n=33)	123,4±31,0
Назорат гуруҳи фақат кўкрак сути билан эмизиб боқиш	326,2±15,2

Изоҳ : *-СО да бўлган болалар билан тафовутлар ишончилиги

Озиклантириш характери ва ошқозон ости беши экскретор функциясининг фаоллиги орасида яққол ўзаро боғлиқлик кўриниб турибди. Фақат кўкрак сути билан эмизиб боқиладиган болаларда энг мақбул ҳолат кузатилади, уларда, муддатида туғилган чақалоқларнинг кўрсаткичларидан деярли фарқ қилмайдиган, фекал эластазанинг энг юқори қийматлари ($327,1 \pm 24,7$) қайд этилган. Аралаш овқатлантиришда бўлган болаларда фекал эластазанинг қийматлари бирмунча паст бўлган, шу билан бирга тафовутлар статистик жиҳатдан ишонарли эди. Сунъий

овқатлантиришда бўлган янги туғилган чақалоқлар болаларнинг кўпчилигини ташкил қилди, уларда фекал эластаза қиймати, кўкрак сутида ва аралаш овқатлантиришда бўлган болаларникидан ишонарли паст бўлган. F. Camprootto ва ҳаммуал. (2002) олиб борган тадқиқотларида муддатидан аввал туғилган болаларда ҳаётининг дастлабки биринчи ҳафтаси давомида истеъмол қилинаётган калория ва эластаза даражаси орасида ижобий корреляцияни аниқладилар. D.G. Burgin ва ҳаммуал. (2000) ошқозон-ичак тракти функциясининг етилишини тезлаштириш стратегияси сифатида “минимал энтерал озиклантириш” стратегиясини қўллаб-қувватлашни таклиф қилдилар.

Корреляцион таҳлил асосида, 22-27 ҳафталик гестацион ёшдаги муддатидан аввал туғилган чақалоқлар гуруҳида, эластаза даражаси ва озиклантиришни ошириб бориш тезлиги ва туғилгандаги тана вазни орасида кучсиз ижобий корреляция ва С-реактив оксил орасида кучсиз манфий корреляция аниқланди. Кичик гестацион ёшдаги эрта туғилган чақалоқларнинг биринчи гуруҳида фекал эластаза фаоллигининг озиклантиришнинг ошириб бориш тезлигига боғлиқлиги диққатни жалб қилади ($r=0,29$). 28-32 ҳафталик гестацион ёшдаги болалар гуруҳида аҳамиятли корреляцион ўзаро боғлиқлик аниқланмаган.

Лактаза етишмовчилиги 32 ҳафтагача бўлган 46,3% эрта туғилган болаларда қайд этилган, касалликнинг клиник белгилари носпецифик бўлиб, нажаснинг суюқлиги билан характерланган.

Шундай қилиб, ФЭ нинг даражаси бўйича биз томондан баҳоланган, бўшлиқдаги овқат ҳазм бўлишининг бузилиши, кичик гестацион ёшга эга бўлган барча муддатидан аввал туғилган болаларга хос бўлди, уларнинг қиймати назорат гуруҳига нисбатан тахминан 2 баравар паст бўлди.

Ушбу бобда ичак баръери ҳолатини ўрганиш учун 108 нафар (44 нафар ўғил бола ва 64 нафар қиз болалар; 40,7%:59,3%) муддатидан аввал туғилган ва назорат гуруҳини ташкил қилган 27 нафар муддатида туғилган болалар орасида фекал зонулин даражасини баҳолаш олиб борилди. Фекал зонулинни текшириш динамикада олиб борилди: ҳаётининг 3-, 7-, ва 14-кунида. Фекал зонулин кўрсаткичлари у аниқланган барча кунларда юқори бўлди, шу билан бирга 7-куни энг юқори ва аниқлашнинг 14-кунида пастроқ бўлди (жадв. 8).

Муддатидан аввал туғилган болаларда зонулин қийматларининг ошиш сабабларини аниқлаш учун биз уларнинг корреляцион ўзаро боғлиқлигини, бола ва онанинг ҳолатини характерловчи клиник-лаборатор кўрсаткичлар билан таҳлил қилдик. Биз томондан ҳаётининг 3 кунида фекал зонулин даражаси ва онанинг қонидаги фибриноген даражаси орасида ўртача кучликдаги ижобий корреляция аниқланди ($r=0,33$). 7 кунида зонулин кўрсаткичлари амилорея ($r=0,30$) ва нажасда лейкоцитларнинг ўсиши ($r=0,30$) билан ижобий корреляцияга эга бўлди.

14-кунида онада бачадон-плацентар қон айланишининг бузилиши (0,29) ва протромбин индекси (ПТИ) билан ижобий корреляцион боғлиқлик аниқланди (0,50).

Текширувдаги болаларда фекал зонулин қийматлари (нг/мл)

Кузатув муддатлари		Гурухлар	
		Асосий гурух	Назорат гурухи
3-кун	Текширувлар сони	40	27
	Кўрсаткич, $M \pm m$ (тебранишлар кўлами)	490,9 \pm 73,5* (81,0-1400,0)	28,5 \pm 3,6 (12,5-55,0)
7-кун	Текширувлар сони	32	15
	Кўрсаткич, $M \pm m$ (тебранишлар кўлами)	507,7 \pm 77,2* (105,0-1190,0)	64,1 \pm 5,1 (10,7-76,2)
14-кун	Текширувлар сони	36	15
	Кўрсаткич, $M \pm m$ (тебранишлар кўлами)	430,0 \pm 60,4* (140,0-870,0)	89,8 \pm 5,8 (13,8-81,2)

Фекал зонулин қиймати ва чақалоқларда некрозланувчи энтероколит каби кўрқинчли асорат орасидаги боғлиқликни ўрганиш учун биз барча беморларни 2 гурухга ажратдик. Биринчи гурухни ҳаётининг 10,2 \pm 4,5 кунда некрозланувчи энтероколит ривожланган 10 нафар болалар ташкил қилдилар, 2 гурухга некрозланувчи энтероколит ривожланмаган 81 нафар болалар киритилди.

Шуни эслатиб ўтиш лозимки, 1-гурухда биз деярли икки карра зонулин қийматининг аҳамиятли бўлган ўсишини кузатдик. Некрозланувчи энтероколитнинг ҳаётининг ўртача 10 кунда ривожланганлигини эътиборга олиб, шуни тахмин қилиш мумкинки, ҳаётининг 7-кунидаги фекал зонулин даражаси чақалоқлардаги некрозланувчи энтероколит бошланишининг предиктори бўлиб ҳисобланади. 14-кунига келиб фекал зонулин қийматининг аҳамиятли даражада пасайганлиги кузатилди.

ФЗ қийматлари ва бошқа клиник-лаборатор параметрлар орасида параллелларни аниқлаш учун, биз барча болаларни, ФЗ қийматлари тебранишларининг маълум чегаралари билан, кластерларга ажратдик. А кластерни фекал зонулин қийматлари 500 нг/мл ($n=52$) гача бўлган беморлар ташкил қилди, В кластер - 500 дан 1000 нг/мл ($n=40$) гача бўлган болалар ва В кластер – фекал зонулиннинг қиймати энг юқори (1000 нг/мл дан ортиқ) бўлган 16 нафар болалар ташкил қилди. Бола ва она ҳолатини характерловчи кўрсаткичлар таҳлил қилинганида шу нарса аниқландики, ҳаётининг 3-кунида барча кластерларда, озиқлантиришни ошириш тезлиги, мекониянинг ажралиши, тана вазнини йўқотиш фоизи, овқат ҳазм бўлганлигининг фекал кўрсаткичлари ва яллиғланиш каби характеристикалар, статистик жиҳатдан аҳамиятли тафовутларга эга бўлмадилар. Ҳаётининг 7-кунида фекал зонулин даражасига кўра биз икки гурухга эга бўлдик: фекал зонулиннинг 500 нг/мл ($n=20$) гача ва 500 дан 1000 нг/мл ($n=12$) гача бўлган даражалари. Фекал зонулин даражаси энг юқори бўлган болалар кластерида яллиғланиш жараёнининг маркери бўлган С-реактив оқсилнинг ишонарли тарзда юқори бўлганлиги эътиборни жалб қилди (А кластери – 9,6 \pm 1,0 нг/мл; В кластери – 18,0 \pm 2,7 нг/мл; $t=2,94$; $p<0,001$). В кластеридаги чақалоқлар ҳаётининг 1-2-кунида аниқланган гемоглобин миқдори анча кам бўлган (мос равишда 175,1 \pm 2,7 ва 152,5 \pm 4,2 г/л; $t=2,31$;

$p < 0,001$). Шунингдек 14-кунида биз худди шундай 2 кластерга эга бўлдик: 24 нафар болаларда фекал зонулин даражаси 500 нг/мл (140–480 нг/мл) ва 12 нафар болаларда фекал зонулин даражаси 500 дан 870 нг/мл ни ташкил қилди. А кластерда онанинг протромбинли индекси $82,0 \pm 1,4\%$, Б кластерда – $96,0 \pm 1,9\%$ ($t=5,89$; $p < 0,001$) ни ташкил қилди. Бошқа тахлил қилинаётган кўрсаткичлар бўйича тафовутлар ишонарли бўлмади. В кластерини ташкил қилган 16 нафар муддатидан аввал туғилган болаларнинг клиник-лаборатор маълумотларини тахлил қилиш фақатгина яллиғланиш маркери (С-реактив оксил) билан боғлиқликни аниқлади.

Мавжуд адабиётлардан биз муддатидан аввал туғилган болаларда фекал зонулин даражасини аниқлаш бўйича олиб борилган тадқиқотларни топа олмадик. Бизнинг фикримизча, А. Веин ва ҳаммуал. олиб борган тадқиқот диққатга сазовордир, улар чақалоқларда некрозланувчи энтероколит бўлган олти беморларда ичак намуналарини текширдилар ва уларни, бошқа сабабларга кўра жаррохлик амалиёти бажарилган, олти бемордан олинган назорат намуналари билан таққосладилар [2017]. Натижалар ичак ўтказувчанлиги гестацион ёш ёки туғилгандаги тана вазнига боғлиқ эмаслиги, бироқ, муддатида туғилган чақалоқларга нисбатан юқори ва ҳаётининг биринчи кунида ошганлигини кўрсатди.

Шундай қилиб, фекал зонулиннинг динамикаси муддатидан аввал туғилган болаларда ҳаётининг 14-кунида, соғлом туғилган болалар билан таққосланганда, қийматининг кўп қарра ошганлигини аниқлади. Ҳаётининг 7-кунида фекал зонулин кўрсаткичлари ҳаётининг $10 \pm 4,7$ кунида некрозланувчи энтероколит ривожланган чақалоқларда ишонарли даражада юқори бўлган.

Диссертациянинг «Муддатидан анча аввал туғилган чақалоқларда кальпротектин ва инсулинсимон ўсиш омилининг прогностик аҳамияти» деб номланган олтинчи бобида проспектив текширув маълумотлари тахлил қилинди, ва шу нарса аниқландики, СРО каби ФК даражаси биринчи гуруҳдаги болаларда иккинчи гуруҳга (жадв.9) нисбатан ишонарли юқори бўлди ва $95,85 \pm 6,73$ мкг/г га қарши $137,20 \pm 12,9$ мкг/г гача қийматга эришди.

7-жадвал

Текширувдаги гуруҳларда яллиғланиш маркерларининг қиймати

Кўрсаткич	1 гуруҳ	2 гуруҳ	Назорат
ФК даражаси	$137,20 \pm 12,90^*$	$95,85 \pm 6,73^*$	$50,12 \pm 5,91$
СРО	$15,6 \pm 1,3^*$	$14,4 \pm 1,2^*$	$8,23 \pm 1,12$
ИЛИ	$0,06 \pm 0,00$	$0,06 \pm 0,00$	$0,05 \pm 0,01$

Изоҳ: * – $p < 0,05$ назорат гуруҳи кўрсаткичлари билан таққосланганда.

Биринчи гуруҳда ФК даражасининг туғилганда зардобдаги лейкоцитлар даражаси ($r=0,71$), СРО даражаси ($r=0,63$), ноинвазив респиратор қўллаб-қувватлашнинг давомийлиги ($r=0,61$) билан ижобий боғлиқлиги мавжуд. Бундан ташқари, ижобий боғлиқлик стабил тана вазни кўшилиши бошланишининг кечиши билан аниқланган ($r=0,51$), яъни ФК ва СРОнинг

ошиши билан намоён бўлувчи яллиғланиш фони болаларнинг жисмоний ривожланишдан орқада қолишига олиб келади ва нафас бузилишлари давомийлигини узайтиради. Иккинчи гуруҳда ижобий корреляцион боғлиқлик ИЛИ даражаси билан мавжуд ($r=0,38$). Бундан ташқари, биринчи гуруҳдагидек, ФК даражасининг ошиши ҳаётининг 7-кунидан сўнг тана вазни қўшилишининг орқада қолишига олиб келиши аниқланди ($r=0,34$).

Биринчи гуруҳда НЭК 6 (18,7%) нафар болаларда ҳаётининг $10,4 \pm 5,32$ кунда ташхисланди. Гуруҳларда яллиғланиш кўрсаткичлари таққосланганда шу нарса аниқландики, ФК ва СРО қийматлари кейинчалик НЭК ривожланган болаларда юқори бўлган. Иккинчи гуруҳда НЭК 15,8% болаларда ҳаётининг $8,5 \pm 5,43$ кунда ривожланди, бироқ ФК, СРО ва ИЛИ қийматлари таққосланаётган гуруҳлар орасида ишончли қийматларни аниқламади (8-жадвал).

ФК миқдори гестацион ёшга боғлиқлигини аниқладик. Бунда 22-27 ҳафталик гестация муддатида бўлган болалар нажасидаги намунада ФК концентрацияси 28-32 ҳафталик гестация муддатида бўлган болалар қийматидан 1% баравар ортиқ бўлган. Шу нарса характерлики, ФК қийматининг ўсиши 28 ҳафтагача бўлган гуруҳда қон зардобидеги СРО қиймати билан таққосланади.

8-жадвал

Некротик энтероколитнинг мавжудлигига кўра чақалоқларда яллиғланиш маркерларининг қиймати

Яллиғланиш маркерлари	1 гуруҳ (n=32)		
	НЭК мавжуд эмас (n=26)	НЭК (n=6)	p
СРО	$12,00 \pm 2,27$	$36,00 \pm 12,00$	$<0,05$
ИЛИ	$0,08 \pm 0,01$	$0,06 \pm 0,01$	$>0,05$
ФК	$85,50 \pm 35,67$	$214,75 \pm 38,25$	$<0,05$
2 гуруҳ (n=76)			
	НЭК мавжуд эмас (n=64)	НЭК (n=12)	
СРО	$14,74 \pm 1,66$	$14,00 \pm 2,00$	$>0,05$
ИЛИ	$0,06 \pm 0,00$	$0,06 \pm 0,01$	$>0,05$
ФК	$95,70 \pm 5,41$	$100,86 \pm 17,90$	$>0,05$

Изоҳ: p- НЭК мавжуд бўлган ва НЭК мавжуд бўлмаган болалар гуруҳини таққослаганда тафовутлар ишончилиги

Биздаги маълумотлар, ФК муддатидан аввал туғилган чақалоқларда НЭК нинг ноинвазив маркери бўлиб ҳисобланишини аниқлаган Г..Б.Алтынбаева маълумотлари билан мувофиқлаштирилган, бироқ бизнинг ишимиздан фарқли равишда текширувдаги гуруҳ гестация муддатига кўра кам ваъна эга бўлган янги туғилган чақалоқлар билан кўрсатиб берилган[2016].

Киндик қонини ИФР га текшириш натижалари шуни аниқладики, унинг қийматлари назорат гуруҳига ($54,2 \pm 3,2$ га қарши $17,81 \pm 2,02$) нисбатан муддатидан аввал туғилган чақалоқларда ишонарли паст бўлган.

Корреляцион таҳлил туғилгандаги вазни ва бўйи ($r=0,65$; $r=0,57$) ва ҳаётининг 5-кунида тана вазнини йўқотишнинг фоизи билан ижобий боғлиқликни аниқлади.

Прогноз моделини тузиш киндик қонидаги ИФР даражасининг 3 ва 6 ойликда постнатал ўсишга прогностик аҳамиятини аниқламади.

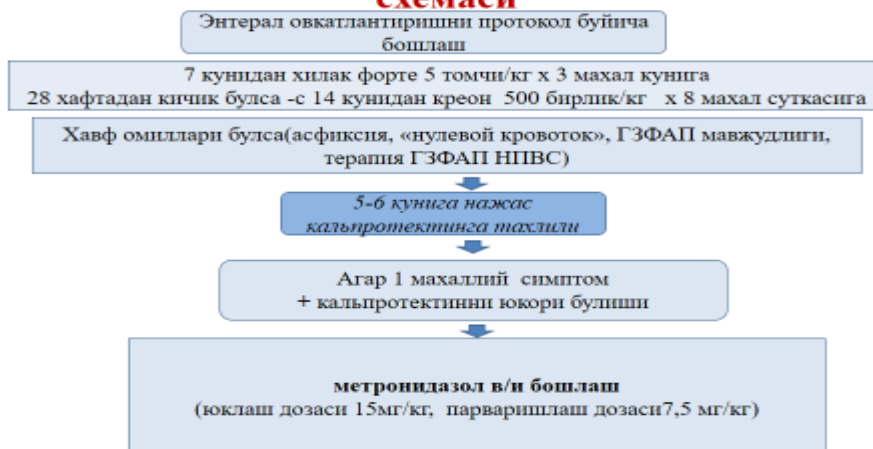
Олиб борилган тадқиқотлар асосида муддатидан анча аввал туғилган чақалоқларда НЭЖ ривожланишига кўра яллиғланиш маркерларининг диагностик қийматлари ишлаб чиқилди.

Диссертациянинг “Муддатидан аввал туғилган чақалоқларда овқат ҳазм бўлишининг бузилишини даволаш ва профилактикаси” деб номланган еттинчи бобида муддатидан анча аввал туғилган болаларни даволаш ва парваришlash самарадорлигининг маълумотлари келтирилган. Барча 22-32 ҳафталик муддатидан аввал туғилган чақалоқларга, даволаш-ҳимоя тартиби, иссиқлик ва намликни сақлаш (кувез тартиби), комбинацияланган антибактериал терапия ампициллин плус гентамицин, профилактика мақсадида флуконазол, туғруқ залидан бошлаб респиратор терапия, сурфактант юбориш, инфузион терапия ва парентерал озиклантириш, пробиотикларни киритиш билан эрта энтерал озиклантириш, синдромал давони ўз ичига олган базис даво олиб борилди.

Даволашнинг модификацияланган схемаси самарадорлигининг қиёсий характеристикаси 108 нафар муддатидан анча аввал туғилган чақалоқлар орасида олиб борилди, улардан 32 ҳафтагача бўлган муддатидан аввал туғилган чақалоқларнинг 77 нафари асосий гуруҳни, ва 31 нафар муддатидан аввал туғилган болалар, базис терапия олган, таққослаш гуруҳини ташкил қилди.

Модификацияланган схема 7-кунидан бошлаб барчага метабиотик хилак фортени бир марталик дозада тана вазнига 5 томчидан 3 маҳал бир ой давомида, агар бола 28 ҳафталикдан кичик бўлса – 14 кундан бошлаб креонни кунига тана вазнига 500 Бирликдан 8 маҳал тавсия этишни ўз ичига олади (3-расм).

Муддатидан аввал туғилган чақалоқларни олиб боришнинг модификацияланган схемаси



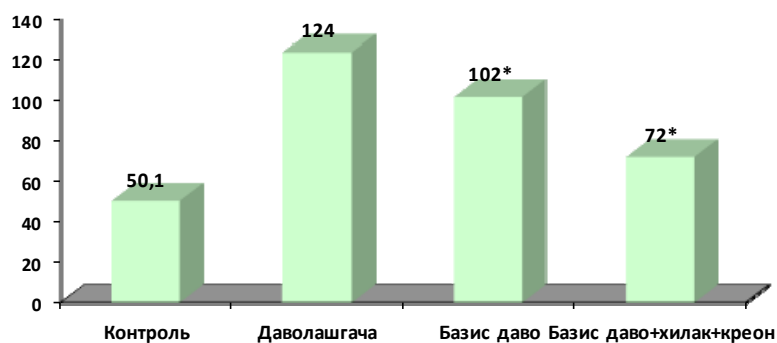
2-расм. Муддатидан аввал туғилган чақалоқларни олиб боришнинг модификацияланган схемаси

Агар асфиксия, «қон оқими нол», ГЗФАП(гемодинамик ахамиятга эга фаолият курсатаётган артериал оким мавжудлиги), гемодинамик ахамиятга эга фаолият курсатаётган артериал оким мавжудлигини яллигланишга қарши ностероид дори воситалари билан даволаш каби овқат ҳазм бўлиши бузилишининг хавф омиллари бўлса, кальпротектинга нажас тахлилини олиш зарур. Юқори натижалар олинган ҳолатда бундай болаларга, НЭК клиникаси намоён бўлишини кутиб ўтирмасдан, энтерал озиклантиришни сақлаган ҳолда, томир ичига метрогил юборишни бошлаймиз.

3-расмдан кўриниб турибдики, модификацияланган давони қўллаш ФК даражасининг ижобий динамикасига олиб келган, бу базис даво олган гуруҳга нисбатан унинг ишонарли пасайишида ифодаланган.

Бундан ташқари, таклиф этилган схемани қўллаш регургитацияни бартараф этиш муддатини 2 марта қисқартиришга, тўлиқ ЭО га ўтиш ёшини 8 кунга камайтириш, дисхезия учрашини 1,5 бараварга пасайтиришга имкон берди ($p < 0,05$).

12-жадвалдан кўриниб турибдики, модификацияланган олиб боришни қўллаш ҳаётининг 1 ойига келиб вазнининг юқори даражада кўшилишини, шифохонадан чиқишда юқори тана вазнига эга бўлишини таъкидлашга имкон беради, болаларнинг жонлантириш бўлимида бўлишини ўртача 9 кунга камайтиради, 32 ҳафтадан кичик муддатидан аввал туғилган чақалоқларда НЭК учрашини 2 мартага пасайтиради, ҳамда болаларнинг яшаб кетишини 3% га оширади.



3-расм. Муддатидан аввал туғилган чақалоқларни модификацияланган даволаш таъсири остида фекал кальпротектин миқдорининг қиёсий тахлили

Проспектив текширувлар ёрдамида, 32 ҳафтадан кичик муддатидан аввал туғилган чақалоқларни олиб боришда даволашнинг таклиф этилган схемасини қўллаш бола бир ёшга тўлганида вазн кўшилиб бориш динамикасининг яхшиланиши ва овқат ҳазм бўлиши функционал бузилишларининг икки қарра пасайишига имкон бериши аниқланди ($p < 0,05$). Текширувдаги болаларнинг катамнезида жисмоний ривожланишини

баҳолашда ҳаётининг биринчи йили давомида ҳар ойда гуруҳлар орасида статистик аҳамиятга эга бўлган тафовутлар аниқланди ($p < 0,05-0,01$).

9-жадвал

Модификацияланган схема бўйича олиб бориш амалга оширилган мuddатидан аввал туғилган чақалоқларда кузатиладиган энг яқин натижалар

Кўрсаткич	Модификацияланган даво гуруҳи(77)	Базис терапия гуруҳи(31)	p
1 ойдаги тана вазни,г, $M \pm m$	1699 \pm 104	1398 \pm 108	$P < 0.05$
Шифохонадан чиқишдаги вазни,г, $M \pm m$	2532 \pm 101	2176 \pm 120	$P < 0.05$
Шифохонадан чиқишдаги постконцептуал ёши, ҳафта $M \pm m$	37,6 \pm 1,5	37,9 \pm 2,3	$P > 0,05$
ОРИТН да койка-кунларнинг умумий сони, $M \pm m$	23 \pm 3,9	31 \pm 3.1	$P < 0.05$
ОРИТН +опн да койка-кунларнинг умумий сони	45,1 \pm 8.3	54,2 \pm 0,2	$P > 0,05$
НЭК частотаси(%)	14,3 %	29%	$P < 0.05$
Ўлим(%)	24	27	$P > 0,05$

32 ҳафтадан кичик мuddатидан аввал туғилган чақалоқларнимодификацияли даволашда тана вазни ва бўй узунлиги 12 ойга келиб, анъанавий олиб боришга нисбатан, ишонарли юқори даражага эга бўлди (10-жадвал).

10-жадвал

Коррекцияланган ёшнинг 12 ойида 32 ҳафтадан кичик мuddатидан аввал туғилган чақалоқларнинг вазн-бўй кўрсаткичлари

Кўрсаткич	Алгоритм қўлланилган гуруҳ (77)	Анъанавий даволаш гуруҳи (31)	p
Вазни,г, $M \pm m$	8890 \pm 378	7585 \pm 443	$P < 0,05$
Бўй узунлиги, см, $M \pm m$	71,2 \pm 1,5	77,1 \pm 2,1	$P < 0,05$

Овқат ҳазм бўлишининг бузилиши умумий белгилар ва инфекция лаборатор маркерларининг (СРОВАИЛИ) ошиши билан кечмаган 28-32 ҳафталик гестация мuddатидаги эрта туғилган чақалоқлар гуруҳида энтерал озиклантиришни давом эттириш фонида биз суспензия кўринишидаги эритромицин препаратини бир марталик дозада 5 мг/кг дан ҳар 6 соатда 10 кун давомида ичиришдан фойдаландик. Эритромицин билан даволанган гуруҳда қайт қилиш ва қусиш синдроми эртаси кунига бартараф этилди, таққослаш гуруҳида эса бу кўрсаткич ўртача 3,1 кунни ташкил қилди ($p < 0,05$). Эритромицин билан даволанган гуруҳда ошқозондаги патологик аралашмалар 1,5 \pm 0,1 кунига келиб йўқолди ва бу кўрсаткич таққослаш гуруҳидан ишонарли фарқ қилиб, 2,5 \pm 0,5 кунни ташкил қилди ($p < 0,05$). Тўлиқ энтерал озиклантиришга эришиш ёши, маълумки, ошқозон-ичак трактининг функционал етилганлиги, ичакнинг ферментатив ва мотор функциясини акс эттиради. Бу кўрсаткич асосий гуруҳда 14,11 \pm 0,91 кунни ташкил қилди ва

таққослаш гурухига ($17,31 \pm 0,65$) нисбатан ишонарли кам бўлди, бу эритромициннинг ўзлаштирилиши ва ошқозон-ичак трактининг мотор функциясига ижобий таъсир кўрсатганлиги ҳақида далолат беради. Шунини таъкидлаш муҳимки, тажриба гуруҳида туғилганида тана вазнини тез тиклаб олиш кузатилди. Биронта ҳам ҳолатда биз ножўя таъсирларни кузатмадик.

Шундай қилиб, модификацияли олиб боришнинг таклиф этилган схемаси парентерал озиклантиришда бўлиш муддати, НЭЖ частотаси, чақалоқларнинг жонлантириш бўлимида бўлиш муддати ва тўлиқ энтерал озиклантиришга эришиш муддатини қисқартиради. 32 ҳафтадан кичик муддатидан аввал туғилган чақалоқларни комплекс даволашнинг узоқ муддатли натижалари ҳаётининг 12 ойига келиб тана вазнининг анча яхши кўшилганлигидан, базис даво олган таққослаш гуруҳи билан солиштирилганда овқат ҳазм қилинишининг бузилиши бўлган болалар фоизи анча паст эканлиги ҳақида далолат беради.

ХУЛОСА

1. Муддатидан аввал туғилган болаларда овқат ҳазм қилиш аъзоларининг функционал бузилиши 57,4% ҳолатларда мотор-эвакуатор функциянинг бузилиши, бўшлиқ (50,8%) ва мембранада (56,2%) овқат ҳазм бўлишининг бузилиши билан кўрсатилган. Овқат ҳазм бўлишининг бузилиши ва гестацион ёшнинг муддати орасида тескари боғлиқлик кузатилади.

2. Муддатидан аввал туғилган болаларнинг, аутопсия маълумотларига кўра, шиллик қаватнинг морфометрияси эрта туғилган чақалоқларда назорат гуруҳи билан таққосланганда унинг қалинлигининг ошқозон ва 12 бармоқли ичакнинг барча қисмларида камайганлигини аниқлади ($p < 0,05$). Атрофик ўзгаришлар ингичка ичакнинг крипта ва сўрғичларида энтероцитлар ва қадахсимон хужайраларнинг камайиши билан кечган ($p < 0,05$).

3. Муддатидан аввал туғилган болаларда фекал зонулиннинг динамикаси ҳаётининг дастлабки 2 ҳафтасида унинг даражаси кўп қарра ошганлигини аниқлади: ҳаётининг учинчи кунида 17 барабар, 7-куни 8 барабар ва ҳаётининг 14-куни 5 барабар.

4. Фекал зонулиннинг қиймати ва фекал кальпротектиннинг фаоллиги орасида ($r = 0,54$), фекал зонулин ва бачадон-плацентар қон айланишининг бузилиши орасида ($r = 0,29$) бевосита корреляцион боғлиқлик ўрнатилди. 22-28 ҳафталик гестацион муддат билан эрта туғилган болаларда ҳаётининг 7 кунида некрозланувчи энтероколитнинг ривожланишида фекал зонулин қийматининг прогностик аҳамияти аниқланди.

5. Муддатидан аввал туғилган чақалоқларда инсулинсимон ўсиш омилининг уч қарра пасайиши аниқланган, бироқ ҳаётининг дастлабки 6 ойида унинг паст қийматлари ва постнатал ўсиши орасида ўзаро боғлиқлик аниқланмади.

6. 28 ҳафтадан кичик гестацион ёш билан муддатидан аввал туғилган болаларда фекал кальпротектин даражасининг С-реактив оқсил ($r = 0,63$),

периферик қондаги лейкоцитлар ($r=0,71$) билан ижобий боғлиқлик аниқланди; фекал кальпротектин қиймати 22-27 ҳафталик муддатидан аввал туғилганларда тана вазни қўшилиб боришининг орқада қолиши билан ($r=0,51$, $r=0,34$), 28-32 ҳафталик гестациядаги болаларда эса интоксикациянинг лейкоцитар индекси даражаси ($r=0,38$) билан ижобий корреляцияланди.

7. Ошқозон ва ичакнинг морфологик хусусиятлари фонида муддатидан аввал туғилган болаларда юқори даражада ўтказувчанлик (100%) бўшлиқдаги (50,8%), мембранадаги (56,2%) овқат ҳазм бўлишининг, мотор-эвакуатор функциянинг (57,4%) бузилиши овқат ҳазм бўлиши бузилишининг етакчи механизмлари бўлиб ҳисобланади.

8. Муддатидан анча аввал туғилган болаларни комплекс даволашда эрта энтерал озиклантириш билан бирга метабиотик хилак форте ва ошқозон ости безининг микросферик ферментларини қўллаш болаларнинг реанимация бўлимида бўлишини ўртача 9 кунга, некротик энтероколит ривожланишини 2 бараварга, коррекцияланган ёшнинг 12 ойида жисмоний ривожланишнинг юқори кўрсаткичларига, шунингдек яшаб қолишни 3% оширишга имкон беради.

9. Проспектив текширувлар ёрдамида 32 ҳафтадан кичик муддатидан аввал туғилган болаларни олиб боришда даволашнинг таклиф этилган схемасини қўллаш бир ёшга келиб тана вазни қўшилиши динамикасининг яхшиланиши ва овқат ҳазм бўлиши функционал бузилишларининг икки карра пасайишига имкон берганлиги аниқланди ($p<0,05$).

РИПИАТМ директори, профессор, т.ф.д. Ахмедова Дилором Илхомовнага
консультатив ёрдам берганликлари учун уз миннатдорчилигимни билдираман.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.29.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ
ПЕДИАТРИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

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

ХАСАНОВА САИДА САБИРОВНА

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
РАССТРОЙСТВ ПИЩЕВАРЕНИЯ У НЕДОНОШЕННЫХ МЕНЕЕ
32 НЕДЕЛЬ**

14.00.09 – Педиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ
ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК (DSc)**

ТАШКЕНТ – 2019

Тема диссертации доктора наук (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №B2018.1.DS/Tib296

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

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

Научный консультант: **Камилова АлтинойТурсунбаевна**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Шамсиев Фуркат Мухитдинович**
доктор медицинских наук, профессор

Чувакова Тамара Курмангалиевна
доктор медицинских наук, профессор

Соатов Талат Соатович
доктор биологических наук, академик

Ведущая организация: **Ташкентский институт усовершенствования врачей**

Защита диссертации состоится «__» _____ 2019 г. в __ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.29.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте. По адресу: 100140, г.Ташкент, ул. Богишамол, дом 223. Малый зал Ташкентского педиатрического медицинского института (Тел./факс: (+99871)-262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz)

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского педиатрического медицинского института (зарегистрирован за № ____), по адресу: 100140, г.Ташкент, ул. Богишамол, дом 223. Тел./факс: (+99871) -262-33-14.

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2019 года
(Реестр протокола рассылки №__ от _____ 2019 года).

А.В. Алимов

Председатель научного совета по присуждению
учёных степеней, д.м.н., профессор

Э.А. Шамансурова

Ученый секретарь научного совета по присуждению
учёных степеней, д.м.н., профессор

Д.И. Ахмедова

Председатель научного семинара при научном совете по
присуждению учёных степеней, д.м.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Несмотря на постоянное развитие и совершенствование перинатальной медицины и неонатальной реанимации, выживаемость недоношенных новорожденных остаются актуальной проблемой в мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, почти 45% всех случаев смерти детей в возрасте до пяти лет приходится на долю новорожденных в первые 28 дней жизни¹. Как подтверждают ведущие специалисты в области неонатологии «...к наиболее уязвимым группам среди них относятся недоношенные дети, частота рождения которых составляет 4-5% в популяции. Обязательным условием успешного выхаживания недоношенных новорожденных является их адекватное питание, поскольку оно обеспечивает не только рост и развитие ребенка, но и такие функции, как синтез белка (ферментов, гормонов, антител), репаративные процессы в органах и тканях, поддержание необходимого уровня обменных процессов и постоянства внутренней среды организма»². Это в свою очередь требует обеспечения выживаемости и разработки методик питания недоношенных.

Во всем мире особое внимание уделяется исследованиям заболеваний новорожденных, включая преждевременные роды, обеспечение их выживания и улучшение питания. Исследования по определению приоритетных факторов развития критических состояний у новорожденных, оценке эффективности прокинетики в регуляции деятельности желудочно-кишечного тракта, разработка тактики долгосрочного парентерального питания при невозможности энтерального питания, оценка их результатов в неонатальном периоде, исследования по подбору лекарств и препаратов для улучшения пищеварительной функции у недоношенных детей представляют важное значение.

В Узбекистане уделяется особое внимание охране здоровья матери и ребенка, рождению здоровых детей и формированию здорового поколения. Комплекс мероприятий по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан ставит задачу «... повысить качество ухода за новорожденными с низкой массой тела путем внедрения современных, признанных во всем мире методов диагностики и лечения, стандартов и клинических протоколов»³. В связи с этим осуществляется профилактика неонатальной смертности и повышение качества жизни младенцев путем поднятия качества медицинских услуг на новый уровень,

¹Progress in Partnership: 2017 Progress Report on the Every Woman Every Child Global Strategy for Women's, Children's and Adolescents' Health WHO/FWC/NMC/17.3

²Адамкин Д.Х. Стратегии питания младенцев с очень низкой массой тела при рождении: Пер. с англ. / Под ред. Е.Н. Байбаринной.– М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 176 с.

³ Указ Президента Республики Узбекистан от 20 июня 2017 года № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан в 2017–2021 годах».

особенно путем предоставления специализированной медицинской помощи с разработкой и широким использованием современных высокотехнологичных методов диагностики и лечения.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит решению задач, предусмотренных в Постановлениях Президента Республики Узбекистан: №ПП-4947 от 10 февраля 2017 года «Пять приоритетных направлений стратегии Действий развития Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», №ПП-2650 от 2 ноября 2016 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы охраны материнства и детства в Узбекистане на 2016-2020 годы», №ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологии республики. Данное исследование выполнено в соответствии приоритетным направлениям развития науки и технологии республики VI. «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации⁴. Исследования, направленные на изучение особенностей механизмов расстройств системы пищеварения у недоношенных детей с ранним гестационным сроком, разработку методов диагностики и дифференцированных методов коррекции, проводятся в крупных медицинских центрах: Department of Paediatrics of The Rotunda Hospital, (Ireland); Wayne State University, Detroit, Michigan, (USA); Disciplina de Pediatria Neonatal, Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM), (Brazil); Department of Critical Care Medicine of the University of Calgary, (Alberta); Servicede Réanimation Pédiatrique, Univ Lille Nordde France, (France); Division of Neonatology of the Institute of Pediatrics, Catholic University of the Sacred Heart, Rome, (Italy), Division of Neonatology and Neonatal Intensive Care, Casilino General Hospital, Rome, (Italy); Fakultní Thomayero van emocnices poliklinikou, (Praha, CzechRepublic); Child Neuropsychiatric Unit, University of Parma, Parma, (Italy); Department of Pediatrics of the University of Alberta, Edmonton, Alberta, (Canada); Graduate Institute of Medicine, College of Medicine, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, (Taiwan); Department of Obstetrics and Gynecology, Hutzel Hospital, Wayne State University, Detroit, (USA); ФГБУ Научный центр здоровья детей (Россия); Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии (Россия) и Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре педиатрии (Республика Узбекистан).

⁴Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации: www.ubc.ca, www.cmm.zju.edu.cn, www.sggw.pl, www.uc.edu, www.med.stanford.edu, www.meded.hms.harvard.edu, www.uni-corvinus.hu, www.sfu.ca, www.en.jbnu.ac.kr, www.unina.it, www.edu.unideb.hu, www.universiteitleiden.nl, www.tau.ac.il, www.ufsc.br, www.gpma.ru, www.tashpmi.uz и других источников

К настоящему времени в мире получены ряд научных результатов по разработке новых методов диагностики и лечения расстройств систем пищеварения у глубоко недоношенных новорожденных, например: установлено, что уровень фекального кальпротектина значительно повышался у новорожденных с непереносимостью питания; доказана эффективность прокинетики в регуляции двигательной активности желудочно-кишечного тракта у недоношенных детей; доказано, что повышенные концентрации IGF1 у недоношенных новорожденных связаны с улучшением результатов нейроразвития (Division of Neonatology and Neonatal Intensive Care, Casilino General Hospital, Rome, Italy); установлено, что увеличение зонулина может быть не параллельным высвобождению воспалительных маркеров, а низкий уровень С-реактивного белка (СРБ) не должен исключать повреждения кишечника новорожденных (Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Россия); определено, что 66% недоношенных, находящихся в критическом состоянии, имеют интолерантность к энтеральному питанию, причем этот процент увеличивается параллельно уменьшению срока гестации (Department of Paediatrics of The Rotunda Hospital, Ireland).

В настоящее время в мире ведутся научные исследования по приоритетным направлениям разработки новых методов диагностики и лечения расстройств пищеварения у недоношенных новорожденных, в частности: решение проблем применения антибактериальной терапии у глубоко недоношенных; изучение факторов риска возникновения расстройств пищеварения у глубоко недоношенных детей; изучение патогенеза НЭЖ, оптимизация лечения и реабилитации НЭЖ.

Степень изученности проблемы. Развитие современных технологий и совершенствование перинатальной медицины, методов неонатальной реанимации повысило выживаемость недоношенных детей. Современные достижения акушерства, неонатологии и реаниматологии позволяют обеспечивать выживание новорожденных детей, родившихся у тяжело больных матерей, от патологически протекавшей беременности и преждевременных родов (Алексеев Н.Ю., 2017). Выживание 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. (Нароган М.В. и соавт., 2012). Непереносимость кормления является одним из наиболее значительных факторов, способствующих замедлению роста у недоношенных новорожденных. Неспособность поддерживать энтеральное кормление у таких детей способствует длительному периоду парентерального питания, что часто требует центрального венозного доступа, тем самым повышая риск инфекции (Brigit, 2017). Патофизиология непереносимости кормления показывает, что кишечник недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела (ОНМТ) короче и имеет меньше возможностей для пищеварения, абсорбции

и подвижности, чем у доношенных. Отсроченный транзит содержимого кишечника часто является предшественником вздутия, инициирования воспалительного каскада и отека кишечника. Эти факторы способствуют не только непереносимости к питанию, но и появляющемуся опасному для жизни заболеванию, такому как некротизирующий энтероколит (НЭК).

Особенности рационального вскармливания новорожденных, изучены недостаточно. В частности, остаются спорными вопросы времени назначения и скорости наращивания объема энтерального питания в зависимости от особенностей функций желудочно-кишечного тракта и кровоснабжения кишечника, вопросы предрасположенности, причины и ранний прогноз НЭК, показания и выбор препарата для коррекции нарушений полостного, пристеночного пищеварения и состояния кишечного барьера у недоношенных новорожденных.

Таким образом, анализ литературных данных показывает, что у недоношенных новорожденных недостаточно изучены процессы адаптации пищеварительной системы, клинические, функциональные и биохимические методы выявления расстройств пищеварения, значимость и глубина нарушения фаз пищеварительно-транспортного барьера. Необходимы поиск методов диагностики дезадаптационных процессов пищеварения, систематизация оценки эффективности применения дифференцированных методов коррекции, направленных на улучшение функции кишечной проницаемости у недоношенных детей. С учетом вышеизложенного изучение нарушения адаптации системы пищеварения, разработка и внедрение дифференцированных методов лечения в первые дни жизни, позволяющей в будущем добиться снижения перинатальных потерь, являются актуальными проблемами перинатологии и имеют важное научное и практическое значение.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Республиканского специализированного научно-практического центра педиатрии в соответствии с прикладным проектом АДСС 15.1.1.5 «Разработка клинико-диагностических критериев, методов патогенетической терапии и прогноза синдрома полиорганной недостаточности новорожденных».

Целью исследования установить особенности и механизмы развития расстройств пищеварения у недоношенных менее 32 недель и разработать обоснованные методы корригирующей терапии.

Задачи исследования

определить клинико-лабораторные особенности расстройств системы пищеварения у недоношенных менее 32 недель;

выявить морфо-функциональные особенности состояния желудка и тонкой кишки глубоко недоношенных детей по данным аутопсии;

оценить клиническую значимость фекального зонулина у недоношенных;

установить роль инсулиноподобного фактора роста-1 в процессах адаптации желудочно-кишечного тракта и стимуляции постнатального роста у глубоко-недоношенных детей;

определить взаимосвязь между значениями маркеров воспаления и клинико-лабораторными показателями активности и тяжести расстройств системы пищеварения у недоношенных детей менее 32 недель;

определить ведущие механизмы развития расстройств системы пищеварения у недоношенных менее 32 недель;

разработать дифференцированные методы коррекции расстройств системы пищеварения у недоношенных детей и оценить их эффективность.

Объектом исследования явились 243 новорожденных, из которых 216 родились недоношенными с гестационным сроком 22-32 недели и 27 доношенных, которые составили группу контроля.

Предметом исследования явилась сыворотка венозной крови для биохимических исследований, пуповинная кровь и фекалии; морфологические исследования слизистой желудка и тонкой кишки.

Методы исследования. Общеклинические, биохимические инструментальные, морфологические и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

установлена частота встречаемости и характер функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у недоношенных детей в зависимости от гестационного возраста и вида вскармливания, обусловленных расстройством полостного и мембранного пищеварения за счет снижения активности панкреатической эластазы и лактазы;

впервые по результатам аутопсии выявлены достоверные различия морфометрических данных слизистой желудка и тонкой кишки у глубоконедоношенных детей: уменьшение толщины слизистой оболочки во всех отделах желудка и снижение числа энтероцитов и бокаловидных клеток в криптах и ворсинках тонкой кишки обусловленные незрелостью и незаконченным развитием желудочно-кишечного тракта;

впервые установлена динамика значений фекального зонулина у недоношенных детей, характеризующаяся многократным ростом к 7му дню с незначительной тенденцией к снижению на 14 день жизни по сравнению с доношенными новорожденными, что предполагает снижение кишечного барьера за счет повышения проницаемости слизистой тонкой кишки;

выявлены положительные взаимосвязи между значениями маркеров кишечного воспаления с задержкой прибавки массы тела, системными медиаторами воспаления;

определена прогностическая значимость фекального кальпротектина и зонулина у глубоконедоношенных детей для развития некротического энтероколита

Практические результаты исследования:

обосновано повышение уровня фекального кальпротектина на 5-7й день для прогнозирования развития НЭК у недоношенных, рожденных в сроке до 28 недель;

обоснована необходимость мониторинга повышения уровня фекального зонулина, свидетельствующего об увеличении проницаемости слизистой оболочки кишечника у недоношенных детей;

разработана модифицированная схема ведения недоношенных, позволяющая дифференцированно в зависимости от гестационного возраста при рождении, вида вскармливания, выраженности и сочетания клинических симптомов проводить профилактику и коррекцию нарушений;

введение в комплексную терапию недоношенных менее 32 недель метабиотика хилак-форте в дозе 5 капель на кг, а недоношенным менее 28 недель препарата креон в дозе 500 Ед/кг 8 раз в сутки повышает эффективность лечения недоношенных.

Достоверность полученных результатов 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 механизмы нарушений пищеварительной системы у детей, родившихся до 32 недель, являются основой для будущих исследований в стране. Динамика содержания фекального зонулина у недоношенных детей, уровень маркеров кишечного воспаления, медиаторов системного воспаления и положительная корреляция между ними, повышение активности полостного и мембранного пищеварения, нарушения проницаемости кишечника и их взаимосвязь позволит выявить новые аспекты патогенеза этой патологии.

Практическая значимость результатов исследования заключалась в разработке модифицированной схемы ведения в зависимости от гестационного возраста, вида вскармливания, клинических проявлений для профилактики и коррекции возникающих нарушений пищеварения у недоношенных детей. Разработка модифицированной схемы ведения с включением метабиотика хилак-форте и микросферических ферментов, улучшающих пищеварение, объясняется возможностью снижения неонатальной и младенческой смертности, а также заболеваемости и инвалидности среди детей.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по совершенствованию диагностики расстройств системы пищеварения у недоношенных внедрены:

методические рекомендации «Особенности расстройств системы пищеварения у недоношенных с ранним гестационным возрастом» (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-р/192 от 16.05.2019 года). Внедрение предложенных методов позволили своевременно диагностировать нарушения расстройств системы пищеварения у глубоко недоношенных детей, провести коррекцию выявленных нарушений;

методические рекомендации «Прогностические критерии развития НЭК у глубоко недоношенных новорожденных» (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-р/192 от 16.05.2019 года). Эта методическая рекомендация позволяет прогнозировать развитие некротического энтероколита у недоношенных новорожденных и своевременно проводить профилактику и лечение;

научные результаты разработанных методов прогнозирования, диагностики расстройств системы пищеварения и дифференцированные методы коррекции внедрены в практическое здравоохранение, в том числе в Хорезмском, Ферганском, Джизакском и Ташкентском Областных перинатальных центрах (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8/н-3/180 от 06 ноября 2019 года). Полученные результаты с использованием новых методов диагностики и лечения помогли улучшить качество медицинской помощи, уменьшить число расстройств пищеварения у недоношенных детей, прогнозировать развитие некротического энтероколита и снизить смертность недоношенных.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 7 научно-практических конференциях, в том числе 4 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 25 научных работ, из них: 14 журнальных статей, в том числе 9 - в республиканских 5- в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 7 глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 164 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе диссертации **«Современные представления о патогенезе расстройств системы пищеварения у глубоко недоношенных новорожденных»** приведен аналитический обзор литературы, где проанализировано современное представление о нарушении адаптивных механизмов и изменение полостного и мембранного пищеварения у глубоко недоношенных детей. В данной главе обобщены литературные данные и обоснована актуальность проблемы.

Во второй главе диссертации **«Методологический подход к выявлению нарушений в пищеварительной системе у глубоко-недоношенных детей»** характеризуется материал и методы, применяемые в данном исследовании, раскрыта общая характеристика 243 новорожденных, родившихся в акушерских отделениях, выхаживавшихся в отделениях реанимации, выхаживания недоношенных детей РПЦ. Из них 216 недоношенных ребенка, рожденных в сроке от 22 до 32 недель гестации, и 27 доношенных новорожденных, которые составили группу контроля.

В ходе проведения исследования была отобрана группа, состоящая из 77 недоношенных новорожденных, которым было проведено модифицированное ведение.

В зависимости от гестационного возраста недоношенные дети были подразделены на 2 группы: средний гестационный возраст среди 64 недоношенных новорожденных в первой группе составил $25,9 \pm 0,4$ недель (22,4-28), во второй группе среди 152 недоношенных новорожденных, средний гестационный возраст составил $29,9 \pm 0,1$ недель (28,2-32).

Критерием исключения были новорожденные дети с врожденными пороками сердца, наследственными, хромосомными заболеваниями и умершие в первую неделю жизни. Данные критерии включения и исключения позволяют создать однородную группу недоношенных детей. Методы исследования включали общеклинические (клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования матери: ОАК, коагулограмма, доплерография плода, исследования ребенка: общий анализ крови с подсчетом ЛИИ, билирубин, общий анализ кала, определение содержания глюкозы крови, С-реактивного протеина, коагулограмма, рентгенография органов грудной клетки и брюшной полости, НСГ, ЭхоКГ).

Гистоморфологические исследования желудка и тонкого кишечника проводились на кафедре анатомии и клинической анатомии Ташкентской медицинской академии совместно с доктором медицинских наук, профессором Сагатовым Т.А. Аутопсия проведена у 12 недоношенных и 5 доношенных новорожденных без заболеваний ЖКТ. Отобранные кусочки ткани желудка и 3х отделов (ДПК, тощая и подвздошная отделы) тонкой кишки, фиксировали в нейтральном 10%-ном растворе формалина, жидкости Карнуа. После соответствующей проводки материал заливали в парафин. Далее срезы толщиной 4-6 мкм с соблюдением строжайшей ориентации после депарафинизации окрашивали гематоксилин-эозином. Морфометрию проводили с помощью окуляр-микрометра МБР-1-15х.

Содержание зонулина в кале определяли с использованием реактивов фирмы Immunodiagnostik (Германия) методом энзим-связанного иммуносорбентного анализа (ELISA).

Определение панкреатической эластазы проводили с помощью иммуноферментного анализа (ELISA) (ScheBo-Tech, Wettenberg, Германия), при котором используются моноклональные антитела против специфических эпитопов поджелудочной железы человека. Концентрация фекальной эластазы (ФЭ) более 200 мг / г стула считали за нормальную функцию поджелудочной железы, уровни 100-200 мг/г стула указывали на умеренную недостаточность поджелудочной железы и тяжелая экзокринная недостаточность поджелудочной железы подтверждалась уровнями ниже 100 мг / г стула.

Определение ИФР-1 в пуповинной крови (радиометрический анализ «сендвич-метод», основанный на использовании моноклональных антител мышей, направленных против двух различных эпитопов ИФР-1, следовательно, неконкурирующих между собой).

Определение фекального кальпротектина методом иммуноферментного анализа фирмы PhiCal®: Иммунодиагностик АГ, основанный на применении «сэндвич» - ИФА методики с применением двух выбранных моноклональных антител, распознающих кальпротектин.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием прикладных программ математико-статистического анализа Microsoft Excell, Version 7.0. Статистические методы включали определение среднего значения выборки (M), стандартной средней ошибки (m), коэффициента корреляции (r). Достоверность различий статистических совокупностей оценивалась параметрическими методами для различных дисперсий по критерию Стьюдента (t).

В третьей главе **«Клинико-лабораторные особенности расстройств пищеварения у недоношенных менее 32 недель»** изучены особенности акушерско-гинекологического и соматического статуса матерей обследуемых групп новорожденных. Сравнительный анализ проводился в 2-х группах, разделенных согласно гестационному возрасту. Средний гестационный возраст в первой группе составил $25,9 \pm 0,4$ недель (22,4-28), во второй группе средний гестационный возраст составил $29,9 \pm 0,1$ недель (28,2-32). Средний возраст матерей, родивших детей 1 группы составил $28,3 \pm 0,78$ лет, младенцев 2 группы - $27,0 \pm 0,75$ лет, без достоверных различий ($p > 0,05$).

Вес при рождении достоверно низким был в 1 группе и в среднем составил $974 \pm 60,3$ гр., а во второй группе $1452 \pm 58,5$ гр. ($P < 0,05$).

Корреляционная зависимость отмечалась между гестационным сроком и показателями веса ($r = 0.689$; $p < 0,05$) и длиной тела ребенка ($r = 0.705$; $p < 0,05$), а так же с паритетом родов ($r = 0.435$; $p < 0,02$).

У детей 2-ой группы отмечается достоверно частое число курсов антибактериальной терапии ($P < 0,05$). Процент потери веса на 5 день был

выше у детей 1 ой группы по отношению ко 2ой группе, однако показатели достоверно не отличались между собой.

Все дети начинали получать кормление с первых 3х часов жизни начиная со сцеживания нескольких капель молока в родильном зале и последующим кормлением болюсно каждые 3 часа согласно протоколу.. Нарращивание объема кормления производилось согласно протоколу, ежедневный прирост объема в первые 2-3 суток составлял 10-15мл/кг/сутки, наблюдая за переносимостью.Скорость наращивания объема кормления в последующем составляла 24,7 мл на кг/сут в первой группе и 27,4 мл/кг/сут во второй. Время отхождения первого мекония составляло в среднем 10-11 часов после рождения. По нозологии в подавляющем большинстве основным диагнозом в обеих группах был СДР, на втором месте по частоте-инфекция, проявлявшаяся врожденной пневмонией или сепсисом. Сопутствующими диагнозами были перинатальное поражение ЦНС и небольшой процент детей родились в асфиксии(табл. 1).

Таблица 1

Клинические диагнозы обследованных детей

Основной диагноз	Первая группа (n=64)	Вторая группа (n=152)
Синдром дыхательных расстройств (СДР)	48 (75%)	124 (81,5%)
Инфекция (Врожденная пневмония и/или сепсис)	20 (31,2%)	20 (13,1%)
Сопутствующая патология	Первая группа(n =64)	Вторая группа (n =152)
Перинатальное поражение ЦНС	40 (58,8%)	48 (31,5%)
Асфиксия	4 (6,25%)	12(7,8%)

Функциональные нарушения органов пищеварения у недоношенных детей чаще представлены желудочной и дуоденальной регургитацией, причем достоверно чаще в первой группе встречалась желудочная регургитация, и дисхезия. (табл.2)

Таблица 2

Гастроинтестинальные нарушения у обследованных новорожденных

Вид нарушений	Первая группа (n =64)	Вторая группа (n =152)
Желудочная регургитация	16 (25,0%)	24(15,7%) *
Дуоденальная регургитация	20(31,2%)	40 (26,3%)
Дисхезия кишечника	16 (25,0%)	8(5,2%) *

Выделения из зонда встречались примерно с одинаковой частотой и составляли 31,3% в первой и 40% во второй группе. Более часто в первой группе отмечалось отделяемой створоженным молоком (6% против 3,5%) , а во второй группе чаще отмечалось отделяемой с примесью «зелени». Выделения из зонда по типу «кофейной гущи» регистрировались у 12,5%

детей первой и 14% детей второй группы. Все дети находились на респираторной поддержке, при этом 74,0% (n=160) находились на СРАР, а остальным потребовалась интубация с последующей ИВЛ.

В четвертой главе диссертации «**Морфо-функциональные особенности состояния желудка и тонкой кишки у глубоко недоношенных детей по данным аутопсий**» представлены данные по изучению морфологического состояния желудка и тонкой кишки у недоношенных детей менее 32 недель. Материалы для исследования получены от умерших недоношенных и доношенных детей, не имевших заболевания ЖКТ.

Таблица 3

Толщина стенок желудка в исследуемых группах

Отделы	Оболочка	Доношенные (Контроль)	Недоношенные
Кардиальный	Серозно-мышечная	327,5±18,70	314,11±3,53
Фундальный		335,0±19,81	316,72±15,81
Пилорический		351,7±18,53	338,0±25,93
Кардиальный	Подслизистая	55,5±2,90	49,4±2,17
Фундальный		75±5,90	56,0±3,32*
Пилорический		80,5±3,73	60,2±2,79*
Кардиальный	Слизистая	797,5±35,62	668,1±25,92*
Фундальный		820,0±47,47	706,3±23,10*
Пилорический		830±60,92	710,2±25,01*

Примечание: P, ≤ 0,05*: - достоверно по отношению к контрольной группе

Как видно из таблицы 3, толщина серозно-мышечного слоя кардиального, фундального и пилорического отделов не имела достоверных различий между доношенными и недоношенными детьми. Толщина слизистой оболочки во всех отделах, а также подслизистой в фундальном и пилорических отделах были достоверно меньше у недоношенных детей. При этом толщина подслизистого слоя в кардиальном отделе 55,5±2,90 мкм, фундальном 60,2±3,19 мкм и в пилорическом- 80,5±3,73 мкм.

Исследования гистологических препаратов у недоношенных детей до 32 недель выявили глубокие патоморфологические изменения, а также структурные перестройки во всех оболочках.

Отмечается истончение слизистой оболочки, цилиндрические трубки фундальных желез плотно прилегают друг к другу, разделены тонкими прослойками рыхлой соединительной ткани и капиллярами микроциркуляторного русла. Железы несколько утолщены и укорочены. Лимфатические сосуды резко расширены, содержат белково-липидные массы, микроциркуляторное русло кровенаполнено.

В подслизистой оболочке, отмечается огрубление и разрыхление соединительно-тканых элементов. Сосуды кровенаполнены, расширены, особенно венозного отдела. Слизистая оболочка во всех исследуемых

отделах желудка недоношенных отечна и диффузно инфильтрирована мононуклеарными элементами, преимущественно лимфоидного ряда.

Толщина серозной оболочки в среднем составляет $9,5 \pm 0,12$ мкм во всех отделах тонкой кишки. Полученные данные показывают, что в ДПК толщина серозно-мышечной оболочки в среднем составляет $122,5 \pm 6,12$ мкм, тощей – $115,0 \pm 6,25$ мкм и подвздошной – $110,0 \pm 4,10$ мкм, что не имеет достоверных различий с данными контрольной группы (табл. 4).

Таблица 4

Изменение толщины слоев слизистой оболочки стенки тонкой кишки доношенных и недоношенных детей

Исследуемая группа	Отделы тонкой кишки	Исследуемая структура (толщина в мкм)		
		Серозно-мышечная	Подслизистая	Слизистая
Доношенные Контроль (n=5)	ДПК	$122,0 \pm 6,12$	$61,16 \pm 3,05$	$665 \pm 32,02$
	Тощая	$115,0 \pm 6,25$	$60,2 \pm 2,25$	$547,5 \pm 26,25$
Недоношенные (n=12)	ДПК	$100 \pm 4,25$	$40 \pm 2,12$	$516 \pm 23,21^*$
	Тощая	$98 \pm 3,25$	$40 \pm 2,01$	$506 \pm 24,23$

Примечание: $P \leq 0,05^*$: - достоверно по отношению к контрольной группе

Выявлены достоверно большая толщина слизистого слоя, высота ворсинок ДПК и достоверно большая глубина крипт как в ДПК, так и в тощей кишке ($p < 0,05$).

При подсчете количества энтероцитов и количества бокаловидных клеток на ворсинке, и на крипте у недоношенных выявлено достоверно меньшее количество энтероцитов на ворсинке как двенадцатиперстной кишки ($48,8 \pm 2,1$ против $89,1 \pm 4,8$), так и тощей кишки ($88,5 \pm 5,1$ против $112,8 \pm 6,7$) ($p < 0,05$). Количество бокаловидных клеток на ворсинке и на крипте в ДПК и тощей кишке недоношенных также было меньше в 1,5 раза ($p < 0,05$). Подслизистая основа образована рыхлой соединительной тканью и сосудистым сплетением. Толщина подслизистой оболочки ДПК в среднем равна $61,1 \pm 3,45$ мкм, тощей $60,2 \pm 3,19$ мкм, а подвздошной кишки – $59,2 \pm 3,12$.

При сравнительном изучении линейных параметров установлено, что толщина слизистой оболочки ДПК в брыжеечной зоне составляет $629,50 \pm 34,55$ мкм, в противобрыжеечной зоне – $678,0 \pm 32,25$ мкм, в боковых зонах $688,0 \pm 36,46$ мкм, а в среднем составляет – $665,06 \pm 30,0$ мкм. В тощей кишке толщина слизистой оболочки брыжеечной зоны составляет $629,5 \pm 31,0$ мкм, а в противобрыжеечной зоне $668,5 \pm 36,07$ мкм, в боковых зонах – $687,0 \pm 36,40$ мкм, а в среднем составляет $659,0 \pm 31,7$ мкм. В подвздошной кишке толщина слизистой оболочки иная; в брыжеечной зоне $602,5 \pm 31,30$ мкм, в противобрыжеечной – $530,0 \pm 27,56$ мкм, в боковой зоне – $459,5 \pm 23,46$ мкм, а в среднем составляет $532,0 \pm 27,26$ мкм.

Наряду с инфильтрацией в строме отмечаются полнокровие сосудов, отек, появление тонких коллагеновых волокон, гиперплазия лимфоидных фолликулов. Часто обнаруживаются оголенные в апикальной части ворсинки, а также спайки, «аркады» между энтероцитами близлежащих ворсинок, которые возникают в результате заживления поверхностных эрозий. Количество бокаловидных клеток несколько уменьшено, секрет их жидкий, содержит мало муцина.

Следует отметить, что у умерших недоношенных детей до 32 недель во всех оболочках отмечаются дистрофические некробиотические изменения эпителия слизистой оболочки, характеризующиеся значительным укорочением ворсинок, и крипт.

Таким образом, морфометрия слизистой оболочки выявила достоверно меньшую толщину ее во всех отделах желудка у недоношенных по сравнению с контрольной группой. Морфометрия слизистой оболочки тонкой кишки выявила меньшую в 1,2 раза ее толщину в 12 перстной кишке, тогда как в тощей кишке это различие недостоверно.

В пятой главе **«Оценка полостного, мембранного пищеварения и состояние кишечного барьера у недоношенных менее 32 недель»** приведены данные исследований на углеводы в кале и ФЭ. Исследование проводилось на 13-14 день жизни, при достижении объема энтерального питания 70 и более процентов. Результаты исследований активности ФЭ продемонстрировали, что к 14 дню жизни у детей первой группы выявлена панкреатическая недостаточность легкой 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 28 до 32 недель к концу второй 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 не достоверной. ($t=1,72$). (рис 1).

Мы проанализировали частоту встречаемости легких и тяжелых форм панкреатической недостаточности у обследованных детей в зависимости от кормления и динамики прироста количества энтерального питания.

Выявляется отчетливая взаимосвязь между панкреатической недостаточностью и сроком гестационного возраста. Так, у новорожденных 1й группы к 14 дню в 93,7% установлена умеренная панкреатическая недостаточность, тогда как в группе детей от 28 до 32 недель, всего лишь в 6 случаях (7,9%), в остальных случаях показатели соответствовали нормальным значениям.

В группе здоровых, доношенных детей, панкреатическая недостаточность легкой степени выявлена лишь в 1 случае. Исследованиями Nani Dharmasetiawani (2016) установлены более высокие показатели фекальной эластазы на 14 день жизни.

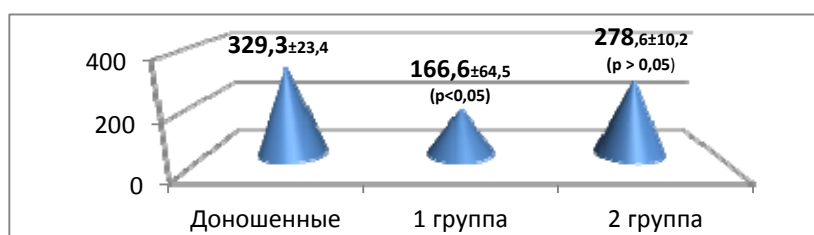


Рис. 1. Показатели фекальной эластазы у недоношенных детей к 14 дню жизни, значения достоверности различий указаны при сравнении с контрольной группой

Для вывlenia значений фекальной эластазы в зависимости от вида вскармливания мы разделили всех недоношенных детей на 3 группы в зависимости от степени панкреатической недостаточности и характера вскармливания. (табл. 5)

**Таблица 5
Зависимость уровня фекальной эластазы от характера вскармливания.**

N=54	Среднее значение ФЭ
Грудное молоко (n=10)	327, 1±24,7*
Смешанное (n=13)	231,0±16,3*
Искусственное вск (n=33)	123,4±31,0
Контрольная группа исключительно грудное вскармливание	326,2±15,2

Примечание: *-достоверность различий с детьми находящимися на ИВ

Видна отчетливая взаимосвязь между характером кормления и активностью экскреторной функции поджелудочной железы. Наиболее благоприятная ситуация прослеживается у детей на исключительно грудном вскармливании, у которых зарегистрированы наиболее высокие значения фекальной эластазы (327,1±24,7, практически не отличающиеся от показателей доношенных новорожденных. Несколько ниже были значения фекальной эластазы у детей на смешанном вскармливании, причем различия были статистически достоверными. Большую часть детей составили новорожденные на искусственном вскармливании, у которых значения фекальной эластазы были достоверно ниже детей, находящихся на грудном и смешанном вскармливании. Исследования F. Campeotto и соавт. [2002] обнаружили положительную корреляцию между потребляемыми калориями и уровнем эластазы в течение первой недели жизни у недоношенных детей, однако авторы не уточняют зависимость показателей фекальной эластазы от вида вскармливания.

На основании корреляционного анализа, установлена слабая положительная корреляция между уровнем эластазы и скоростью

наращивания питания и весом при рождении и отрицательную корреляцию слабой силы между С-реактивным белком в группе недоношенных детей с гестационным возрастом 22-27 недель. Обращает внимание зависимость активности фекальной эластазы от скорости наращивания питания в первой группе недоношенных с низким гестационным возрастом ($r=0,29$). В группе детей с гестационным возрастом 28-32 недели значимые корреляционные взаимосвязи не установлены.

Лактазная недостаточность зафиксирована у 46,3% недоношенных детей до 32 недель, клинические проявления заболевания были неспецифичны и характеризовались разжижением стула.

Таким образом, нарушение полостного пищеварения, которое оценивалось нами по уровню ФЭ, более свойственно всем недоношенным детям с низким гестационным возрастом, их значения были примерно в 2 раза ниже, чем в контрольной группе. Транзиторная лактазная недостаточность установлена в 46,3% случаев.

Для изучения состояния кишечной проницаемости проведена оценка уровня фекального зонулина среди 108 (44 мальчика и 64 девочки; 40,7%:59,3%) недоношенных и 27 доношенных новорожденных, которые составили группу контроля. Исследования фекального зонулина проводили в динамике: на 3-й, 7-й и 14-й дни жизни. Показатели фекального зонулина были высокими во все дни его определения, причем наиболее высокими - на 7 день и более низкими - на 14 день определения (табл. 6).

Таблица 6

Значения фекального зонулина (нг/мл) у обследованных детей

Сроки наблюдения		Группы	
		Основная группа	Контрольная группа
На 3-й день	Количество исследований	40	27
	Показатель, $M \pm m$ (размах колебаний)	490,9 \pm 73,5* (81,0-1400,0)	28,5 \pm 3,6 (12,5-55,0)
На 7-й день	Количество исследований	32	15
	Показатель, $M \pm m$ (размах колебаний)	507,7 \pm 77,2* (105,0-1190,0)	64,1 \pm 5,1 (10,7-76,2)
На 14-й день	Количество исследований	36	15
	Показатель, $M \pm m$ (размах колебаний)	430,0 \pm 60,4* (140,0-870,0)	89,8 \pm 5,8 (13,8-81,2)

Для выявления причин повышенных значений зонулина у недоношенных детей мы проанализировали их корреляционные взаимосвязи с клинико-лабораторными показателями, характеризующими состояние ребенка и матери. Нами выявлено положительная корреляция средней силы между уровнем фекального зонулина на 3 день жизни и фибриногеном крови матери ($r=0,33$). Показатели зонулина на 7 сутки имели положительную корреляцию с амилореей ($r=0,30$) и ростом лейкоцитов в кале ($r=0,30$).

На 14-й день была выявлена положительная корреляционная связь с нарушением маточно-плацентарного кровообращения (0,29) и протромбиновым индексом(ПТИ) матери (0,50).

Для изучения связи между значениями фекального зонулина и такого грозного осложнения, как НЭК новорожденных, мы разделили всех пациентов на 2 группы. Первую группу составили 10 детей, у которых развился НЭК на $10,2 \pm 4,5$ день жизни, во 2-ю группу вошел 81 ребенок без некротизирующего энтероколита.

Примечательно, что в 1-й группе мы наблюдали почти двукратный, достоверно значимый рост значений зонулина (с $339,5 \pm 78,9$ до $618,4 \pm 89,9$; $p < 0,05$). Принимая во внимание, что некротизирующий энтероколит развился в среднем на 10 день жизни, можно предположить, что уровень фекального зонулина на 7 день жизни является предиктором начала НЭК новорожденных. На 14 день наблюдалось существенное снижение значений фекального зонулина, тем не менее его значения значительно были выше показателей контрольной группы ($p < 0,05$).

Для выявления параллелей между значениями ФЗ и другими клинико-лабораторными параметрами, мы разделили всех детей на кластеры с определенными пределами колебаний значений ФЗ. Кластер А составили пациенты со значениями фекального зонулина до 500 нг/мл ($n=52$), кластер Б - дети со значениями от 500 до 1000 нг/мл ($n=40$) и кластер В - 16 детей с самыми высокими значениями фекального зонулина (более 1000 нг/мл). При анализе показателей, характеризующих состояние ребенка и матери, выявлено, что во всех трех кластерах на 3-й день жизни такие характеристики, как скорость наращивания питания, время отхождения мекония, процент потери массы тела, фекальные показатели переваривания пищи и воспаления, не имели статистически значимых различий. На 7-й день жизни по уровням фекального зонулина мы имели две группы: с уровнем фекального зонулина до 500 нг/мл ($n=20$) и от 500 до 1000 нг/мл ($n=12$). Обращало внимание, что в кластере детей с более высокими уровнями фекального зонулина был достоверно повышен маркер воспалительного процесса С-реактивный белок (кластер А – $9,6 \pm 1,0$ нг/мл; кластер Б – $18,0 \pm 2,7$ нг/мл; $t=2,94$; $p < 0,001$). Уровни гемоглобина, определяемые на 1–2-е сутки жизни новорожденных в кластере Б, имели более низкие значения (соответственно $175,1 \pm 2,7$ и $152,5 \pm 4,2$ г/л; $t=2,31$; $p < 0,001$). На 14-й день жизни мы имели также два кластера: 24 ребенка с уровнем фекального зонулина до 500 нг/мл ($140–480$ нг/мл) и 12 детей с уровнем фекального зонулина от 500 до 870 нг/мл. В кластере А протромбиновый индекс матери составил $82,0 \pm 1,4\%$, в кластере Б – $96,0 \pm 1,9\%$ ($t=5,89$; $p < 0,001$). Различия по другим анализируемым показателям были недостоверными. Анализ клинических и лабораторных данных 16 недоношенных, составивших кластер С, выявил связь с уровнем С-реактивного белка ($24,0$ нг/мл, $p < 0,001$).

В доступной литературе мы не нашли исследований по изучению уровня фекального зонулина у недоношенных детей. На наш взгляд, заслуживает внимания исследование A. Vein и соавт., которые исследовали образцы кишечника у шести пациентов с некротизирующим энтероколитом новорожденных и сравнили их с шестью контрольными образцами от пациентов, подвергшихся операциям по другим причинам [2017]. Результаты показали, что кишечная проницаемость не связана с гестационным возрастом или массой при рождении, но выше, чем у доношенных новорожденных и повышена в первые дни жизни.

Таким образом, динамика фекального зонулина у недоношенных детей выявила многократное повышение его значений в течение 14 дней жизни по сравнению со здоровыми доношенными детьми. Показатели фекального зонулина на 7 день жизни были достоверно выше у тех новорожденных, у которых на $10 \pm 4,7$ сутки жизни развился некротизирующий энтероколит.

В шестой главе «**Прогностическое значение кальпротектина и инсулиноподобного фактора роста у глубоко недоношенных детей**» проведен анализ данных проспективного исследования было выявлено, что уровень ФК, так же, как СРБ, в первой группе детей был достоверно выше, чем во второй (табл. 7) и достигал значений до $137,20 \pm 12,9$ мкг/г против $95,85 \pm 6,73$ мкг/г.

Таблица 7

Значения маркеров воспаления в исследуемых группах

Показатель	1 группа	2 группа	Контроль
Уровень ФК	$137,20 \pm 12,90^*$	$95,85 \pm 6,73^*$	$50,12 \pm 5,91$
СРБ	$15,6 \pm 1,3^*$	$14,4 \pm 1,2^*$	$8,23 \pm 1,12$
ЛИИ	$0,06 \pm 0,00$	$0,06 \pm 0,00$	$0,05 \pm 0,01$

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении показателей с контрольной группой.

В первой группе имеется положительная зависимость уровня ФК с уровнем лейкоцитов сыворотки при рождении ($r=0,71$), уровнем СРБ ($r=0,63$), продолжительностью неинвазивной респираторной поддержки ($r=0,61$). Кроме того, положительная связь выявлена с задержкой начала стабильной прибавки массы тела ($r=0,51$), то есть воспалительный фон, проявляющийся повышением ФК и СРБ, способствует задержке физического развития детей и удлиняет продолжительность дыхательных расстройств. Во второй группе положительная корреляционная связь имеется с уровнем ЛИИ ($r=0,38$). Кроме того, выявлено, что повышение уровня ФК, так же, как в первой группе, приводит к задержке прибавки массы тела после 7-го дня жизни ($r=0,34$).

В первой группе НЭК диагностировали на $10,4 \pm 5,32$ день жизни у 6 (18,7%) детей. При сравнении показателей воспаления в группах было установлено, что значения ФК и СРБ были достоверно выше у детей, у которых в последующем развился НЭК. Во второй возрастной группе НЭК развился на $8,5 \pm 5,43$ дня жизни у 15,8%, однако значения ФК, СРБ и ЛИИ не выявило достоверных значений между сравниваемыми группами (табл. 8).

Нами установлено, что содержание ФК зависит от гестационного возраста. При этом концентрации ФК в образцах стула у детей со сроком гестации 22–27 недель превышали его значения у детей со сроком гестации 28–32 недель почти в 1,5 раза. Характерно, что рост значений ФК сопоставим со значениями СРБ в сыворотке крови в возрастной группе до 28 недель.

Таблица 8

Значения маркеров воспаления у новорожденных в зависимости от наличия некротического энтероколита

Маркеры воспаления	1 группа (n=32)		
	без НЭК (n=26)	НЭК (n=6)	p
СРБ	12,00±2,27	36,00±12,00	<0,05
ЛИИ	0,08±0,01	0,06±0,01	>0,05
ФК	85,50±35,67	214,75± 38,25	<0,05
	2 группа (n=76)		
	Без НЭК (n=64)	с НЭК (n=12)	
СРБ	14,74±1,66	14,00±2,00	>0,05
ЛИИ	0,06±0,00	0,06±0,01	>0,05
ФК	95,70±5,41	100,86±17,90	>0,05

Примечание :р- достоверность различий при сравнении групп детей с НЭК и без НЭК.

Наши данные согласуются с данными Г.Б. Алтынбаевой [2016], которая выявила, что ФК является неинвазивным маркером НЭК у недоношенных, но в отличие от нашей работы исследуемая группа была представлены маловесными к сроку гестации новорожденными.

Результаты исследования пуповинной крови на ИФР выявили, что его значения достоверно ниже у недоношенных, чем в контрольной группе (17,81±2,02 против 54,2±3,2). Корреляционный анализ выявил положительную связь с весом и ростом при рождении ($r=0,65$; $r=0,57$), и процентом потери массы тела к 5-му дню жизни. Построение модели прогноза не выявило прогностического значения уровня ИФР пуповинной крови на постнатальный рост в возрасте 3х и 6 месяцев.

В седьмой главе диссертации «**Лечение и профилактика нарушений пищеварения у недоношенных детей**» приведены данные эффективности лечения и выхаживания глубоконедоношенных детей. Всем недоношенным новорожденным 22-32 недель мы проводили базисное лечение, включающее лечебно-охранительный режим, сохранение тепла и влаги (кувезный режим), комбинированная антибактериальная терапия ампициллин плюс гентамицин, профилактически-флуконазол, респираторная терапия с родильного зала, введение сурфактанта, инфузионная терапия и парентеральное питание, раннее энтеральное питание с включением пробиотиков, посиндромное лечение.

Сравнительная характеристика эффективности модифицированной схемы лечения проведена среди 108 глубоко недоношенных детей, из них 77 недоношенных до 32 недель составившие основную группу, и 31 недоношенных ребенка – группа сравнения, получавших базисную терапию.

Модифицированная схема включает (рис. 2) назначение с 7го дня всем метабиотик хилак форте в разовой дозе 5 кап/кг х 3 раза в день в течении месяца , недоношенным с ГВ менее 28 недель -с 14 го дня креон 500Ед/кг 8 раз в сутки с каждым кормлением.

Модифицированная схема ведения недоношенных менее 32 недель.

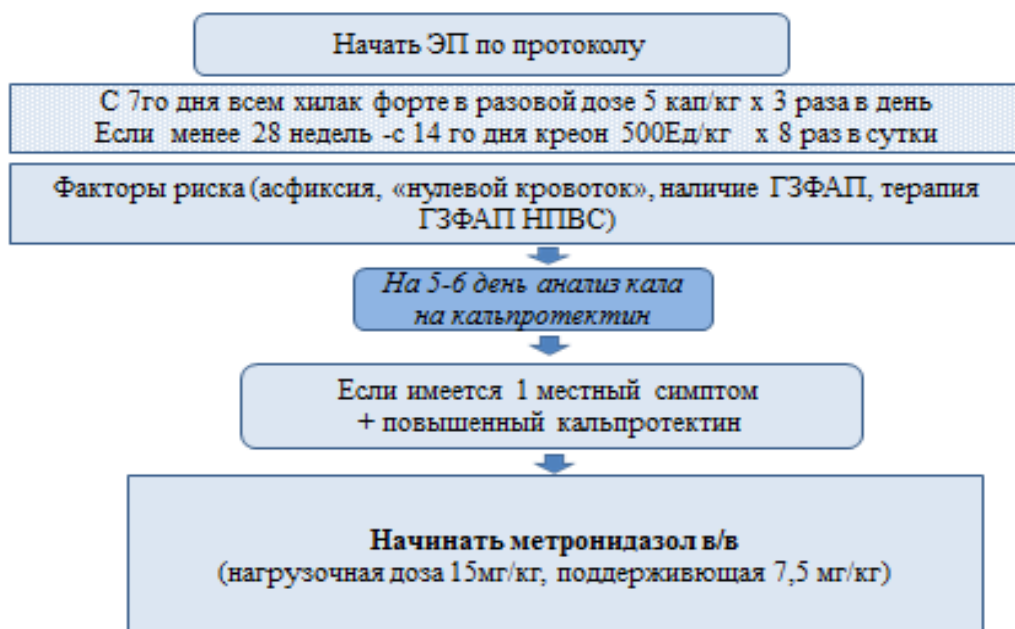


Рис. 2. Модифицированная схема ведения недоношенных.

Если имеются факторы риска нарушения пищеварения , такие как, асфиксия, «нулевой кровоток», наличие гемодинамически значимого артериального протока (ГЗФАП), терапия ГЗФАП НПВС, необходимо взять анализ кала на кальпротектин. В случае высоких цифр начинаем таким детям метрогил внутривенно, не дожидаясь клинических проявлений НЭК при сохранении энтерального питания.

Как видно на рисунке 3 применение модифицированного лечения привело к положительной динамике уровня ФК, что выразалось в достоверном его снижении относительно группы с базисным лечением.

Кроме того, применение предложенного алгоритма позволило сократить сроки купирования регургитации в 2 раза, уменьшить возраст достижения полного ЭП на 8 дней и снизить частоту дисхезии в 1,5 раза ($p < 0,05$). Как видно из таблицы 9, применение модифицированного ведения позволило констатировать более высокую прибавку к 1 месяцу жизни, иметь более высокую массу тела при выписке, способствует сокращению пребывания детей в отделении реанимации в среднем на 9 дней, снизить частоту НЭК у недоношенных менее 32 недель в 2 раза, а также увеличения выживаемости на 3%.



Рис. 3. Сравнительный анализ содержания фекального кальпротектина под влиянием модифицированного лечения недоношенных

Таблица 9

Ближайшие исходы у недоношенных, ведение которых осуществлялось согласно модифицированной схеме .

Показатель	Группа модифицированного лечения (77)	Группа базисной терапии(31)	p
Масса в 1 месяц жизни, г, M±m	1699±104	1398±108	P<0,05
Масса при выписке, г, M±m	2532±101	2176±120	P<0,05
Постконцептуальный возраст при выписке, нед. M±m	37,6±1,5	37,9±2,3	P>0,05
Общее количество к-дней в ОРИТН , M±m	23±3,9	31±3,1	P<0,05
ОБЩЕЕ КВО К-ДНЕЙ В оритн +опн	45,1±8,3	54,2±0,2	P>0,05
Частота НЭК (%)	14,3%	29%	P<0,05
Смертность (%)	24	27	P>0,05

Проспективными исследованиями установлено, что применение предложенной схемы лечения в ведении недоношенных менее 32 недель способствовало лучшей динамике прибавки веса к году жизни и двукратному снижению функциональных расстройств пищеварения (p<0,05).

При оценке физического развития у обследуемых детей в катамнезе, каждый месяц в течении первого года жизни было выявлено статистически значимое отличие между группами (p<0,05-0,01).

При модифицированном лечении недоношенных менее 32 недель масса и длина тела к 12 месяцам скорректированного возраста достоверно выше чем при традиционном ведении (табл. 10). В группе недоношенных со сроком гестации 28-32 недели в случаях, когда нарушение пищеварения не сопровождалось общими признаками и повышением лабораторных маркеров инфекции (СРБ и ЛИИ) мы использовали препарат эритромицин внутрь в виде суспензии в разовой дозе 5 мг/кг каждые 6 часов в течение 10 дней на фоне продолжения энтерального питания.

Таблица 10

Масса-ростовые показатели недоношенных менее 32 недель в 12 месяцев скорректированного возраста

Показатель	Группа с применением модиф лечения (77)	Группа традиционного лечения (31)	p
Масса ,г, M±m (min-max)	8890±378	7585±443	P<0,05
Длина тела, см, M±m (min-max)	71,2±1,5	77,1±2,1	P<0,05

В группе, леченной эритромицином, синдром срыгиваний и рвоты купировался на следующий день, а в группе сравнения этот показатель составил в среднем 3,1 день ($p<0,05$). Патологические примеси в желудочном содержимом в группе, леченной эритромицином исчезали к 1,5±0,1 дню и этот показатель достоверно отличался от такового в группе сравнения и составлял 2,5±0,5 дней ($p<0,05$). Возраст достижения полного энтерального питания, как известно, отражает функциональную зрелость желудочно-кишечного тракта, ферментативную и моторную функцию кишечника. Этот показатель составил 14,11±0,91 дней в основной группе и достоверно был меньше чем в группе сравнения (17,31±0,65), что говорит о положительном влиянии эритромицина на усвояемость и моторную функцию ЖКТ. Важно отметить, что в опытной группе отмечено более быстрое восстановление массы тела при рождении. Ни в одном случае мы не наблюдали побочных эффектов.

Таким образом, предложенная схема модифицированного ведения сокращает сроки нахождения на парентеральном питании, частоту НЭК, сроки пребывания в отделении реанимации новорожденных и сроки достижения полного энтерального питания. Отдаленные результаты комплексного лечения недоношенных менее 32 недель детей свидетельствует о более лучшей прибавке веса к 12 мес жизни, более низком проценте детей с расстройствами пищеварения по сравнению с группой сравнения, получавших базисное лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Функциональные нарушения органов пищеварения у недоношенных детей представлены нарушением моторно-эвакуаторной функции в 57,4% случаев, нарушением полостного (50,8%) и мембранного пищеварения (56,2%). Прослеживается обратная связь между частотой нарушения состояния пищеварения и сроком гестационного возраста.

2. Морфометрия слизистой оболочки выявила достоверно меньшую толщину ее во всех отделах желудка и 12 перстной кишке у недоношенных детей по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$). Атрофические изменения сопровождались достоверным снижением числа энтероцитов и бокаловидных клеток в криптах и ворсинках тонкой кишки ($p<0,05$).

3. Динамика фекального зонулина у недоношенных детей выявила многократное увеличение его уровня в первые 2 недели жизни: в 17 раз на третий день жизни, в 8 раз на 7 день жизни и в 5 раз на 14 день жизни.

4. Установлена прямая корреляционная связь между значениями фекального зонулина и активностью фекального кальпротектина ($r=0,54$), фекального зонулина и нарушением маточно-плацентарного кровообращения ($r=0,29$). Выявлена прогностическая значимость значений фекального зонулина на 7 день жизни у недоношенных детей с гестационным сроком 22-28 недель в развитии некротизирующего энтероколита.

5. Установлено трехкратное снижение инсулиноподобного фактора роста у недоношенных детей при рождении, но не выявлена взаимосвязь между его низкими значениями и постнатальным ростом в первые 6 месяцев жизни.

6. У недоношенных детей с гестационным возрастом менее 28 недель выявлены положительные связи уровня фекального кальпротектина со значениями С-реактивного протеина ($r=0,63$), лейкоцитами периферической крови ($r=0,71$); значения фекального кальпротектина положительно коррелировали с задержкой прибавки массы тела у недоношенных 22-27 недель ($r=0,51$, $r=0,34$), а у детей 28-32 недель гестации с уровнем лейкоцитарного индекса интоксикации ($r=0,38$)

7. Ведущими механизмами расстройств пищеварения у недоношенных являются повышенная проницаемость (100%) нарушения полостного пищеварения (50,8%), мембранного пищеварения (56,2%), моторно-эвакуаторной функции (57,4%) на фоне морфологических особенностей желудка и кишечника.

8. Применение в комплексной терапии глубоконедоношенных детей раннего энтерального питания в сочетании с метабиотиком хилак форте и микросферическими ферментами поджелудочной железы способствуют сокращению пребывания детей в отделении реанимации в среднем на 9 дней, уменьшению частоты развития некротического энтероколита в 2 раза, достоверно высоким показателям физического развития в 12 месяцев скорректированного возраста, а также увеличению выживаемости на 3%.

9. Проспективными исследованиями установлено, что применение предложенной схемы лечения в ведении недоношенных менее 32 недель способствовало лучшей динамике прибавки веса к году жизни и двукратному снижению функциональных расстройств пищеварения ($p<0,05$).

Выражаю искреннюю признательность за консультативную помощь директору РСНПМЦП, профессору, д.м.н. Ахмедовой Дилором Ильхамовне.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.27.06.2017. Tib.29.01 ON AWARD OF SCIENTIFIC
DEGREES AT THE TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE**

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

KHASANOVA SAIDA SABIROVNA

**IMPROVING THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF DIGESTIVE
DISORDERS IN PREMATURE INFANTS LESS THAN 32 WEEKS**

14.00.09 - Pediatrics

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

TASHKENT – 2019

The topic of the dissertation (Doctor of Science) is registered in the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan for B2017.2.DSc /Tib155.

The thesis was carried out at the The doctoral dissertation has been prepared at the republican specialized scientific practical medical center of pediatrics.

The dissertation abstract in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is available on the website of the Scientific Council (www.tashpmi.uz) and the information and educational portal Ziyonet (www.ziyonet.uz).

Scientific consultant:

Kamilova Altinoy Tursunbaevna

Doctor of medicine, professor

Official opponents:

Shamsiev Furkat Muhitdinovich

Doctor of medicine, professor

Chuvakova Tamara Kurmangalievna

Doctor of medicine, professor

Soatov Talat Soatovich

Doctor of biology, academician

**Leading organization:
Education**

Tashkent Institute of Postgraduate Medical

The defense of the thesis will be held on _____ 2019 years _____ hours at the meeting of the Scientific Council DSc.27.06.2017.Tib.29.01 at the Tashkent Pediatric Medical Institute (Address: 100340, Tashkent, Bogishamol st., 223. Tel.: (+99871) 2603126, fax (+99871) 2623314, e-mail: tashpmi@gmail.com).

A doctoral thesis can be found in the Information Resource Center of the Tashkent Pediatric Medical Institute (registered for number _____). Address: 100140, Tashkent, st. Bogishamol, 223. Tel. : (+99871) 2603126.

The dissertation is sent _____ 2019 year.
(mailing protocol No. _____ of _____ 2019)

Alimov A.V.

Chairman of the Scientific Council
for awarding the scientific degrees,
Doctor of medical science, professor

Shamansurova E.A.

Scientific Secretary of the Scientific Council
for awarding the scientific degrees,
Doctor of medical science, professor

Ahmedova D.I.

Chairman of the Scientific Seminar at the Scientific Council
for awarding the scientific degrees,
Doctor of medical science, professor

INTRODUCTION (abstract of the DSc dissertation)

The aim of the research to establish the features and mechanisms of digestive system disorders in premature babies with a gestational period at birth of less than 32 weeks; to develop sound methods of corrective therapy.

The object of the research 243 newborns appeared, of which 216 were born prematurely with a gestational period of 22-32 weeks and 27 full-term babies, which made up the control group.

The scientific novelty of the research is as follows:

the frequency of occurrence and the nature of functional disorders of the gastrointestinal tract in preterm infants depending on the gestational age and type of feeding were established;

autopsy revealed differences in morphometric disorders of the gastric mucosa and small intestine in premature infants: a significant decrease in the thickness of all parts of the stomach and small intestine compared to full-term. Atrophic changes were accompanied by a decrease in enterocytes and goblet cells in crypts and villi;

for the first time, the dynamics of fecal zonulin values in preterm infants was established, characterized by multiple growth with a slight tendency to decrease by 14 days of life compared with full-term newborns, which suggests a decrease in the intestinal barrier due to increased permeability of the small intestine mucosa;

identified positive relationships between the values of markers of intestinal inflammation with a delay in weight gain, systemic mediators of inflammation;

the prognostic significance of fecal calprotectin and zonulin in deeply premature infants has been determined, which allows us to assess the severity of the condition and to orient in matters of choice of therapy;

the leading mechanisms of the development of digestive system disorders in premature infants have been established, which include impaired motor function of the gastrointestinal tract, decreased activity of cavity and membrane digestion and permeability of the small intestine mucosa;

a scheme has been developed for the modified management of premature infants, which allows for the prevention and correction of disorders, differentiated depending on the gestational age at birth, the type of feeding, the severity and combination of clinical symptoms;

In the treatment program for deeply premature infants, the clinical efficacy of the Hilak Forte metabiotic, microspherical pancreatic enzymes, which improve cavity digestion and reduce intestinal permeability, is substantiated and proven.

Implementation of the research results. Based on the scientific results obtained on improving the diagnosis of digestive system disorders and predicting the development of NEC, the following have been introduced:

guidelines “Features of the digestive system disorders in premature infants with early gestational age” (certificate of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8H-p / 192 dated 05.16.2019). Implementation of the proposed methods made it possible to timely diagnose disorders of the digestive system in

deeply premature babies, correct the identified disorders, reduce complications by 33%, and reduce the mortality rate of newborns by 1.3 times;

guidelines "Prognostic criteria for the development of NEC in deeply premature infants" (certificate of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-r / 192 from 05.16.2019). As a result of the implementation of these recommendations, the following positive results were obtained: the hospital stay of deeply premature newborns was reduced by 3 bed days, mortality - by 1.3 times;

recommendations for emergency care for deeply premature infants included in the "National Guide to Neonatology for Healthcare Facilities of the Republic of Uzbekistan" (Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, UNICEF Children's Fund, 2017). As a result of the implementation of these recommendations in obstetric institutions, early detection of life-threatening risk factors, the provision of effective emergency care for newborns, including premature infants, and a 1.3-fold reduction in neonatal mortality have been established;

scientific results of the developed methods for predicting, diagnosing digestive system disorders and differentiated correction methods have been implemented in practical health care, including in the Khorezm, Ferghana, Jizzakh and Tashkent Regional perinatal centers (the conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan № 8/H-3/180 from November 06 2019 y) As a result of the implementation of the proposed methods, positive results were achieved: a decrease in the stay of premature infants in the intensive care unit by 9 bed days and necrotic enterocolitis by 2 times.

The structure and volume of the dissertation. The thesis is presented on 164 pages of computer text, consists of introduction, review of literature, chapters, materials and research methods, 5 chapters of own research, conclusions, practical recommendations.

The author is grateful for the advisory assistance to the Director of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics, Professor, Doctor of Medical Sciences Akhmedova Dilorom Ilhamovna.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (Часть; Part I)

1. Хасанова С.С. Частота встречаемости транзиторной лактазной недостаточности у недоношенных новорожденных с очень низкой массой и экстремально-низкой массой тела // Педиатрия. – Ташкент, 2016. - №4. - С. 140-145 (14.00.00; №16)

2. Хасанова С.С. Эффективность применения эритромицина при нарушении толерантности к питанию у недоношенных новорожденных // Педиатрия. – Ташкент, 2017. - №1. - С. 14-15. (14.00.00; №16)

3. Хасанова С.С., Фазылова А.Ш. Эффективность методики раннего энтерального питания в выхаживании недоношенных с ОНМТ и ЭНМТ // Педиатрия. – Ташкент, 2017. - №4. - С. 101-104. (14.00.00; №16)

4. Хасанова С.С., Камилова А.Т. Лечение и профилактика нарушений пищеварения у недоношенных детей. // Педиатрия. – Ташкент, 2019. – №3. - С. 226-231. (14.00.00; №16)

5. Хасанова С.С., Фазылова А.Ш. Эффективность заместительной коррекции недостаточности лактазы у недоношенных с ГВ до 32 недель // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2018. - № 6. – С. 103-106. (14.00.00; №3)

6. Хасанова С.С., Камилова О.Т. Особенности экзокринной функции поджелудочной железы и непереносимости лактозы у недоношенных детей // Современная педиатрия – Украина, 2018. - №8 (96). – С. 42-46 (14.00.00; №134)

7. Хасанова С.С., Камилова О.Т. Динамика значений фекального зонулина у недоношенных детей первых двух недель жизни // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – Москва, 2019. - №64(2). – С. 52-56. (14.00.00; №122)

8. Хасанова С.С., Камилова О.Т., Ахмедова Д.И. Активность фекальной эластазы у недоношенных детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – Москва, 2019-№64(5). С. 44-48. (14.00.00; №122)

9. Хасанова С.С., Камилова О.Т. Прогностическое значение фекального кальпротектина у недоношенных с гестационным сроком при рождении менее 32 недель // Современная педиатрия – Украина, 2019. - №1(97). – С. 26-30 (14.00.00; №134)

10. Хасанова С.С., Камилова О.Т., Сагаатов Т.А. Морфологическое состояние тонкой кишки у недоношенных детей // Вестник ТМА. – Ташкент, 2018. - № 4. - С 100-104. (14.00.00; №13)

11. Khasanova S.S., Kamilova A. T., Akhmedova D. I. The Clinical Significance of Fecal Zonulin in Extremely Premature Babies // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – USA, 2019. - Vol. 9. - №. 8. - P. 289-292.(14.00.00; №2)

12. Хасанова С.С., Сагаатов Т.А., Камилова А.Т., Ходжаназарова С.Ж, Пулатов Х.Х. Морфологическое состояние микроциркуляторного русла и тканевых структур желудка у недоношенных детей // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2019. - № 4. – С. 104-107. (14.00.00; №3)

13. Хасанова С.С., Камилова А.Т. Особенности значений инсулиноподобного фактора роста у недоношенных детей // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2019. - № 5. – С. 163-165. (14.00.00; №3)

14. Хасанова С.С., Любич А.С. Повышение качества новорожденным как инструмент улучшения здоровья недоношенных новорожденных // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2019. - № 5. – С. 165-167. (14.00.00; №3)

II бўлим (И часть; Part II)

15. Khasanova S.S. EFFECT OF “EARLY” FEEDING OF ELBW AND VLBW // Poster presentation on XXV European Congress Perinatal Medicine-Maastricht, June 15-18, 2016.

16. Хасанова С.С. Факторы риска нарушения толерантности к питанию при некротическом энтероколите и особенности энтерального питания у недоношенных новорожденных // Конференция с международным участием "Проблемы и перспективы развития анестезиологии-реаниматологии и клинической токсикологии" 28-29 апреля, Бухара-2016 год-с.247.

17. 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

18. 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, с. 68

19. Хасанова С.С. Оценка полостного и пристеночного пищеварения у недоношенных детей // Республиканская научно-практическая конференция «Специализированная медицинская помощь, оказываемая детям в регионах республики Узбекистан: результаты и перспективы. Ташкент, 26-27 ноября 2018, С.13

20. Хасанова С.С., Камилова А.Т. Уровень фекального кальпротектина в прогнозе некротического энтероколита у недоношенных новорожденных менее 32 недель // Материалы XXVI Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей» Москва, 26–28 марта 2019 г. С 105-107

21. Хасанова С.С., Камилова А.Т. Динамика уровня фекального зонулина у недоношенных детей первых двух недель жизни // Материалы XXVI Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей» Москва, 26–28 марта 2019 г. С 97-102

22. Khasanova S.S., Kamilova A. T. Clinical and prognostic value of the fecal zonulin in extremely premature babies // UEG Week 2019, Abstract : A 1084-0041-01029.

23. Хасанова С.С., Камилова А.Т. Прогностические критерии развития некротизирующего энтероколита у глубоко недоношенных новорожденных: методические рекомендации. – Ташкент, 2019. – 20 с.

24. Хасанова С.С., Камилова А.Т. Особенности расстройств системы пищеварения у недоношенных с ранним гестационным возрастом: методические рекомендации. – Ташкент, 2019. – 20 с.

25. Хасанова С.С. Рекомендации по оказанию неотложной помощи глубоко недоношенным новорожденным: Национальное руководство по неонатологии. - ЮНИСЕФ, 2017. – 252 с.

Автореферат «Ўзбекистон биология» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилди ҳамда ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлари мослиги текширилди.

Босишга рухсат этилди 10.12.2019 й. Бичими 60x841/16.
Рақамли босма усули. Times гарнитураси. Шартли босма табағи 3,0.
Адади 100 нусха. Буюртма № 86.

Гувоҳнома реестр №10-3719.
“Тошкент кимё-технология институти” босмахонасида чоп этилди.
100011, Тошкент, Навоий кўчаси, 32-уй.

