

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

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

КАРИМОВА НИЛУФАР ИРГАШЕВНА

**БОЛАЛАРДА БРОНХИАЛ АСТМАНИНГ ШАКЛЛАНИШИНИ
КОМПЛЕКС БАҲОЛАШ ВА ДАВОЛАШНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

14.00.09 – Педиатрия

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

ТОШКЕНТ – 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Contents of dissertation abstract of the doctor of philosophy (PhD)

Каримова Нилуфар Иргашевна

Болаларда бронхиал астма шаклланишини комплекс баҳолаш
ва даволашни оптималлаштириш.....3

Каримова Нилуфар Иргашевна

Комплексная оценка формирования бронхиальной астмы у детей и
оптимизация лечения.....23

Karimova Nilufar Irgashevna

Comprehensive assessment of the formation of bronchial asthma in children and
treatment optimization.....43

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works.....46

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

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

КАРИМОВА НИЛУФАР ИРГАШЕВНА

**БОЛАЛАРДА БРОНХИАЛ АСТМА ШАКЛЛАНИШИНИ КОМПЛЕКС
БАҲОЛАШ ВА ДАВОЛАШНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

14.00.09 – Педиатрия

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

ТОШКЕНТ – 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.3.PhD/Tib394 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Шамсиев Фурқат Мухитдинович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Агзамова Шоира Абдусаламовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Бобомуратов Турдикул Акрамович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етақчи ташкилот:

**Тошкент врачлар малакасини ошириш
институтини**

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2020 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100140, Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223 уй. Тел./факс: (+998) 71-262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz).

Диссертация билан Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ _____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100140, Тошкент шаҳар, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223-уй. Тел./факс: (+998) 71-262-33-14.

Диссертация автореферати 2020 йил «___» _____ куни тарқатилди.

(2020 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А. В. Алимов

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

К.Н. Хаитов

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

Д. И. Ахмедова

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

Кириш (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Ёш авлод саломатлигини асраш замонавий тиббиётнинг энг мухим вазифасидир, чунки мамлакатда катталар соғлиғига пойдевор болалиқдан қўйилгани маълум. Дунё мамлакатларида умумий нафас йўллари касалликлари орасида болаларда учрайдиган бронхиал астма (БА) етакчи ўринни эгаллайди. БА симптомлари ҳар қандай ёшда дебют қилиши мумкин, лекин одатда болалиқда пайдо бўлади ва балоғат ёшига қадар давом этади, беморнинг ҳаёт сифатини ва унинг ижтимоий мослашувини пасайтиради. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра «...дунёда бронхиал астма бўлган 300 миллионга яқин бемор қайд этилган...»¹. Хозирги кунда «...катталар орасида 5%, болалар орасида эса 10% гача тарқалиши кузатилмоқда.....»². Сўнги йилларда эрта ёшдаги болалар орасида бронхиал обструкция (БО) синдроми билан кечадиган респиратор касалликларнинг кўпайиши кузатилмоқда. Бу ҳолат жуда ташвишлидир, чунки БО синдромининг ўзига хос хусусияти - бу қайталанишнинг юқори фоизи, бу эса БА ривожланишига ва болаларнинг кейинчалик ногирон бўлишига ҳисса қўшади.

Дунёда болалар касалликлари, шу жумладан мухим ижтимоий ва тиббий муаммолардан бири бўлган обструктив бронхит ва бронхиал астма бўйича бир қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Клиник пульмонологиянинг энг қийин муаммоси касаллик хуружларини олдини олиш, касалликнинг ривожланишининг олдини олиш, бронхиал астма билан хасталанган беморларда доимий ремиссия даврларини узайтиришдир. Болалар саломатлигини сақлаш ва мустаҳкамлаш Республикамизнинг долзарб муаммоларидан бири бўлиб, замонавий тиббиёт мақсадли давлат дастурлари асосида амалга оширилаётган болалар ва ўсмирларга кўрсатилаётган тиббий ёрдам сифатини оширишга қаратилган.

Республикамизда аҳолининг турли қатламлари орасида, айниқса болаларда бронхопулмонар тизимидаги касалликларнинг эрта ташхислаш ва асоратларини олдини олиш бўйича катта натижаларга эришилди. Бу борада соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирларида «...оналар ва болаларнинг сифатли тиббий хизматдан фойдаланишни кенгайтириш, уларга ихтисослаштирилган ва юқори технологияларга асосланган тиббий ёрдам кўрсатиш, чақалоқлар ва болалар ўлимини камайтириш бўйича комплекс чора-тадбирларни янада кенгроқ амалга ошириш»³ вазифалари белгиланган. Шу муносабат билан аҳолига тиббий ёрдам

¹ (World Health Organization website, 2014.)

² (Бонхиал астмани даволаш ва профилактикасининг глобал стратегияси / А.С. Белевский. М: Россия респиратор жамияти. 2015. 148 б)

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

кўрсатиш даражасини ошириш, шу жумладан, ривожланишнинг дастлабки босқичларида БА ни аниқлаш бўйича чора-тадбирларни, диагностика мезонларини ва профилактика чораларини ишлаб чиқиш, бу ёш авлод болаларининг саломатлигини яхшилашнинг истиқболли илмий йўналиши ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 8 ноябрдаги ПҚ–4513-сон «Репродуктив ёшдаги аёллар, ҳомиладорлар ва болаларга кўрсатиладиган тиббий ёрдам сифатини ошириш ва кенгайтириш тўғрисида»ги ва 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазибаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Етакчи хорижий пульмонологларнинг аксарият ишларида қайд этилишича, педиатриянинг жиддий муаммоларидан бири бу эрта ёшдаги болаларда бронхиал обструкциясининг (БО) биринчи эпизодларидан бошлаб бронхиал астма ташхисини қўйишдир (Степанова И. Л. 2015; Roberts С.М., Bugler J.R., Melchor R. et al. 2017; Германова О.Н., 2017; Куценко М.А., Чучалин А.Г., 2019; Малахов А.Б., 2019). Айнан шу ёшда нафас олиш аъзоларнинг анатом-физиологик хусусиятларининг ахамияти сақланганлиги учун болаларда кўпроқ бронхиал обструктив синдроми (БОС) билан кечадиган респиратор инфекцияларга чалиниши қайд этилган. Боланинг илк ёшидаги обструктив бронхит билан ҳасталанишидан кейин пайдо бўлган БОС нинг қайталаниши 35-40% да бронхлар гиперреактивлигига олиб келиб, мактабгача ва мактаб ёшидаги болаларнинг 23-39% да бронхиал астманинг ривожланишига олиб келади (Зайцева С.В., 2017; Геппе Н.А., 2018). Дунёда болаларда БОС ва БА билан кечадиган бронхопулмонар патологияларни ўрганиш ва ушбу тоифадаги беморларни бошқариш бўйича табақалаштирилган дастурларни ишлаб чиқиш бўйича кўплаб илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда (Соловьева Н.А., 2016; Баранов А.А., 2017). Шу муносабат билан, БОС дан БА га касалликнинг ўзгаришини тартибга солиш ва астмани аниқлаш ва даволаш бўйича тавсияларни такомиллаштириш қонуниятларини ўрганиш долзарблиги шубҳасиздир. Ҳозирги кунда дунёда бронхиал обструктив синдром билан кечадиган касалликларнинг эпидемиологик ва клиник-функционал, биокимёвий, иммунологик хусусиятларини баҳолаш асосида касалликларни камайтириш бўйича диагностика ва профилактика тадбирларини оптималлаштириш, шунингдек ногиронликни камайтириш ва болаларнинг

ҳаёт сифатини яхшилаш бўйича устувор тадқиқотлар олиб борилмоқда (Захарова И.Н., 2018; Мецержаков В.В., 2018; Мизерницкий Ю.Л., 2019). Болаларда бронхиал астма муаммосига бағишланган адабиётлар етарли миқдорда, аммо касалликнинг патогенезини ҳар томонлама ўрганиш ва терапиянинг янги самарали ёндашувларини ишлаб чиқиш тўғрисида маълумотлар мавжуд эмас, шунинг учун бронхиал астма билан касаланган беморларни кузатиш ва даволаш чуқур тадқиқотларни талаб қилади (Бобомуратов Т.А. ва бошқ., 2014; Шамсиев А.М. ва бошқ., 2017; Чучалин А.Г., 2019).

Шубҳасиз, замонавий усуллардан фойдаланган ҳолда фақат кенг қамровли текшириш орқали болаларда БА ни тўғри ташхислаш ва даволаш мумкин. Кўпгина ҳолларда, бронхиал обструкция билан кечадиган ўпканинг патологияси жуда эрта болаликдан бошланиб, катта болаларда ва балоғат ёшида давом этади.

БА билан хасталанган болаларда клиник, биокимёвий, иммунологик, функционал ўзгаришларни ўз вақтида ташхислаш ва асоратларни олдини олиш учун патогенезга асосланган коррекцион кучайтириш аста-секин ривожланишнинг пасайишига, ремиссия даврларининг узайишига олиб келади, бу эса касалланиш, болалар ногиронлигини олдини олишга ва ёш авлод учун фаол ҳаётни таъминлашга ёрдам беради. Ушбу муаммоларни ҳал қилиш болалар саломатлиги учун асосий вазифалардан бири бўлган БА билан хасталанган болаларда даволаш самарадорлигини оширишга ва ногиронликнинг олдини олишга ёрдам беради. Шу муносабат билан ушбу касалликнинг олдини олиш, ташхис қўйиш ва даволаш чораларини такомиллаштириш илмий ва амалий жиҳатидан долзарб ҳисобланади.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасаси илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт марказида илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ АДСС 15.1.4. «Болаларда бронхиал астмани босқичма-босқич коррекция ва прогноз мезонлари ва усулларини ишлаб чиқиш» (2015-2017 йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади қайталанувчи обструктив бронхит билан хасталанган болаларда клиник, биокимёвий ва иммунологик хусусиятларни ўрганиш, бронхиал астма эҳтимолини аниқлаш ва даволашнинг дифференциал схемаларини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

эрта, мактабгача ва мактаб ёшидаги болаларда обструктив бронхитларни ва бронхиал астманинг пайдо бўлиши ва хавф омилларини ўрганиш;

D витаминининг аҳамияти, уни обструктив бронхитлар ва бронхиал астманинг клиник кўриниши ва кечишига таъсирини аниқлаш;

обструктив бронхитлар ва бронхиал астма билан хасталанган болаларда иммунитет, про- ва яллиғланишга қарши цитокинлар кўрсаткичларини ўрганиш;

бронхиал астмани ривожланишининг олдини олиш мақсадида қайталанувчи ўткир обструктив бронхит билан хасталанган беморларни назорат қилиш ва даволашга комплекс ёндашувини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт маркази назоратида бўлган 1 ёшдан 15 ёшгача бўлган обструктив бронхит, рекуррент кечувли обструктив бронхит ва бронхиал астма билан хасталанган 185 бола олинди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида вена қони ва қон зардоби биокимёвий ва иммунологик тадқиқотлар учун олинди

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, инструментал, биокимёвий, иммунологик ва статистик усуллардан фойдаланилган..

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

болаларда обструктив бронхит ва бронхиал астманинг шаклланиши ва ривожланишидаги муҳим прогностик хавф омиллари, перинатал ҳолатлар, пассив чекиш, оғирлашган преморбид фон, кўкрак билан боқиш қоидаларини бузилиши, оғирлашган аллергоанамнез, хамрох ва ўтказилган касалликлар ўрни исботланган;

D витаминининг роли ва унинг болаларда обструктив бронхит ва бронхиал астма ривожланишининг клиник кўриниши ва таъсири аниқланган;

обструктив бронхит ва бронхиал астма касалликлари бўлган беморларнинг иммунитет, про ва яллиғланишга қарши цитокинлар кўрсаткичларига D витамининг патогенетик аҳамияти аниқланган;

илк бор обструктив бронхит ва бронхиал астмани қон зардобидеги D витамини таркиби ва иммунитет ҳолатини ҳисобга олган ҳолда ишлаб чиқилган дифференциал даволаш усуллари такомиллаштирилган;

обструктив бронхитлар ва бронхиал астма билан хасталанган беморларни D витамини ва иммунитетни кучайтирувчи воситаларни қўллаш орқали касалликнинг ремиссия муддатини узайтирувчи комплекс даволаш усулининг самарадорлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

тиббий муассаасаларнинг амалий фаолиятида болаларда бронхиал астма шаклланишининг хавф омилларини эрта аниқлашга, шунингдек уларни ўз вақтида тўхтатишга ёрдам берадиган кўшимча маълумотлар таклиф этилган;

иммунологик, биокимёвий, функционал ўзгаришларнинг хусусиятлари баҳоланиб, болаларда обструктив бронхитлар ва бронхиал астманинг кўшимча ташхислаш мезонлари ишлаб чиқилган;

обструктив бронхитлар ва бронхиал астма билан хасталанган болаларни даволаш учун витамин препаратлари ва иммуномодулятор дори воситаларини ўз ичига олувчи даволаш усуллари ишлаб чиқилган ва тиббиёт муассалари амалий фаолиятига тавсия этилган;

обструктив бронхит ва бронхиал астма билан хасталанган болаларда қайталаниш даражасини камайтириш, узок муддатли ремиссияга эришиш, нохуш оқибатларни олдини олиш имконини берувчи даволашнинг дифференциал усуллари асосланган, болада касалликнинг клиник кечиши,

биокимёвий, иммунологик ва функционал кўрсаткичларга ижобий таъсир кўрсатиши исботланган.

Тадқиқот натижаларининг 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, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги билан асосланган, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти назарий тиббиёт учун аҳамиятга эга, чунки клиник, биокимёвий, иммунологик ва функционал маълумотларни баҳолаш йўли билан болаларда бронхиал астма ривожланишининг патогенетик механизмларини очиб беради ва республикада келажакда чуқур тадқиқотлар олиб боришни давом эттириш учун замин яратади. Олинган маълумотлар обструктив бронхитлар ва бронхиал астманинг қўшимча ташхис мезонлари сифатида даволашни такомиллаштириш учун имкон бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, унда витамин препарати ва иммункоррирловчи дори воситаларини қўллаш орқали обструктив бронхитлар ва бронхиал астма билан хасталанган болаларда дифференциаллашган даволаш усуллари ишлаб чиқилган ва таклиф этилган. Обструктив бронхитлар ва бронхиал астма билан хасталанган болаларни даволаш комплексига аквадетрим, исмижен киритилиши касалликнинг клиник кечиши, биокимёвий, иммунологик ва функционал кўрсаткичларга ижобий таъсир кўрсатиб, қайталаниш даражасининг камайиши билан узоқ муддатли ремиссияга эришиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Болаларда бронхиал астмани ташхислаш ва даволаш усулларини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

“Болаларда бронхиал астмани ташхислаш, даволаш ва олдини олишнинг замонавий усуллари” услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 15 октябрдаги 8н-д/207-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома болаларда бронхиал обструкцияси билан кечадиган касалликларни бронхиал астмага ўтишининг олдини олишни башорат қилишга, бронхиал астмани қайталаниш даражаси камайиши билан узоқ муддатли ремиссияга эришиш имконини берувчи касалликнинг клиник кечиши, биокимёвий, иммунологик ва функционал кўрсаткичлар яхшиланишига ёрдам берган;

Болаларда бронхиал астмани ташхислаш ва даволаш усулларини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш тизимига, жумладан, Тошкент ва Самарқанд вилоятлари кўп тармоқли болалар тиббий марказларида жорий этилган. (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 29 майдаги 8н-з/35–сон маълумотномаси). Жорий қилинган натижалар амалиётга анъанавий даволаш усулларига нисбатан касалликнинг қайталаниш

даражасини икки марта қисқартириш, болалар ҳаёт сифатини яхшилаш ҳисобига иқтисодий самарадорликни оширишга имкон яратган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқотнинг натижалари 2 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 22 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 11 та мақола, жумладан 9 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 121 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати кўрсатиб берилган, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари таърифланган, диссертация ишининг республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатиб берилган, ишнинг илмий янгилиги ва натижаларнинг амалий аҳамияти келтирилиб, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий этилиши, эълон қилинган ишлар ҳамда диссертация тузилиши тўғрисидаги маълумотлар баён қилинган.

Диссертациянинг **"Бронхиал обструктив синдром билан кечадиган болаларда нафас олиш органлари муаммосининг замонавий аспекти"** деб номланган биринчи бобида, болаларда бронхиал обструктив синдром ва бронхиал астмага тегишли баҳсли масалаларини ақс эттирувчи илмий манбалардаги маълумотлар келтирилган. D витаминининг аҳамиятига, цитокин статусининг хусусиятларига алоҳида эътибор қаратилиб, болаларда обструктив бронхитлар ва бронхиал астмага табақалаштирилган ёндашувлари, замонавий даволаш усуллари ҳақида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Клиник материал ва тадқиқот усуллариининг тавсифи ҳамда болаларда обструктив бронхитлар ва бронхиал астма касалликларини даволашнинг дифференциаллашган схемалари»** деб номланган иккинчи бобида клиник материал, тадқиқот усуллари ва дифференциаллашган даволаш усуллари келтирилган. Обструктив бронхитлар ва бронхиал астманинг учраш даражасини аниқлаш мақсадида 3962 нафар болалардаги бронх-ўпка касалликларида касаллик тарихи таҳлил қилинди. 24,5% болаларда ўткир обструктив бронхит, 20,3% - рекуррент кечувли обструктивный бронхит, 17,4% болаларда бронхиальная астма аниқланди. 1 ёшдан 15 ёшгача бўлган 185 нафар болада проспектив текширув ўтказилган, улардан обструктив бронхит (ОБ) - 32,4% (60 нафар), рекуррент кечувли обструктив бронхит (РКОБ)- 32,4% (60 нафар) ва бронхиал астма 35,1% (65 нафар) ташкил топган. Назорат гуруҳини шу ёшдаги 20 та соғлом болалар

ташқил этди. Тадқиқот Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий маркази базасида олиб борилди.

Обструктив бронхитлар Халқаро касалликлар таснифи – 10 (ХКТ-10) ва XVIII Миллий Конгресснинг (2009) нафас олиш аъзолари касалликларига бағишланган махсус кенгашида қабул қилинган болаларда бронх-ўпка касалликлари асосий клиник шакллари таснифига мувофиқ ташхисланди. Бронхиал астма 1997 йилда Россияда ишлаб чиқилган "Болаларда бронхиал астма" миллий дастури ва 2017 йилда чиқарилган GINA дастури мезонларига мувофиқ ташхисланди. Беморларда умумклиник, функционал, биокимёвий, иммунологик текширув усуллари ўтказилди.

Биокимёвий текшириш РИПИАТМ биокимёвий лабораториясида олиб борилди. EUROIMMUN AG томонидан ишлаб чиқарилган EUROIMMUN 25-OH Vitamin D ELISA E150519BY иммунофермент диагностика тест-тизими ёрдамида қон зардобида 25 - гидроксикалсиферол (D витамини) миқдори аниқланди.

Имунологик текширув ЎзР ФА Имунология ва инсон геномикаси институтининг биокимёвий лабораториясида "Мултискан ФС" (Финляндия) ИФ кўп аналитик анализаторида, иммунитет кўрсаткичлари: CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-, CD16⁺-, CD20⁺ -, А, G, M, E иммуноглобулинлар концентрацияси, нейтрофилларнинг фагоцитар фаоллиги (ФАН), цитокинларнинг (IL-4, IL-8, ФНО- α ; IFN γ) контцентрациясини аниқлаш орқали амалга оширилди.

Ташқи нафас фаолияти кўрсаткичларини (ТНФ) ўрганиш учун РИПИАТМ пулмонология бўлимида Schiller Spirovit SP-1 ускунаси ёрдамида компьютер спирометрия (текширув нормалари Spiro PC software 1.5.0.0. компьютеринг дастурий таъминотига киритилган эди) амалга оширилди.

Дифференциал терапия схемасини танлашда беморларнинг биокимёвий, иммунологик ва функционал маълумотлари ҳисобга олинди.

I гуруҳ (назорат гуруҳ)ни базис терапия (БТ) – гипоалерген парҳез, кун тартиби, кўрсатмалар бўйича антибиотиклар, макролидлар, спазмолитиклар, муколитик ва балғам кўчиручи дорилар, бронхолитик терапияси, тизимли энзимотерапия, антиоксидантлар (аевит, балиқ мойи), антигистаминлар, симптоматик даволаш олган 15 та РКОБ ва 15 та БА билан хасталанган болалар ташқил қилди.

II гуруҳга – қонда D витамин миқдори паст бўлган 20 та РКОБ ва 23 та БА билан хасталанган беморлар. Уларга БТ фонида холекальциферол (Аквадетрим) препарати қўшилган. Дори дозаси қон зардобидаги D витаминининг таркибига қараб белгиланган. Қон зардобидаги D витаминининг миқдори 20-30 нг/мл бўлганида, препаратнинг терапевтик дозаси - кунига 2000 ХБ, таркибида 10-20 нг/мл бўлганида, препаратнинг терапевтик дозаси кунига кунига 3000 ХБ бўлган, таркибида 10 нг/мл дан кам бўлганда препаратнинг терапевтик дозаси кунига 4000 ХБ ни ташқил қилади. Даволаниш муддати бир ой. Даволаниш курсидан кейин беморлар профилактика дозаларига ёшига қараб ўтишди: 1-12 ой, ҳар куни 1000 ХБ, 1 г дан 15 ёшгача - кунига 1500 ХБ.

III гуруҳ – қонда D витамин ва иммунитет кўрсаткичлари паст бўлган 25 та РКОБ ва 27 та БА билан хасталанган болалар. Бу беморларга БТ фониди холекалциферол (Аквадетрим) ва иммуностимулятор Исмижен буюрилди (схема бўйича ҳар куни, эрталаб, 1 таб (7 мг)дан 10 кун давомида. 20 кунлик интервалдан сўнг курс қайтарилиш керак. Беморларни кузатиш касалхонада ва консултатив диспансерда (3, 6 ва 12 ойдан кейин) ўтказилди. Бир йил давомида БА ва РКОБ билан хасталанган 65 нафар беморнинг катамнестик кузатувлари ўтказилди.

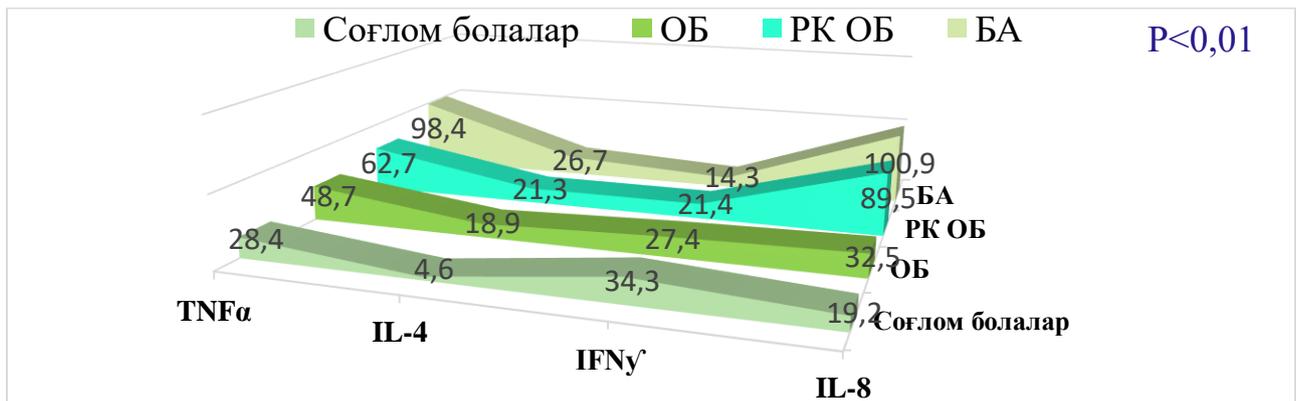
Олинган натижаларнинг статистик ишлови Microsoft Office Excel – 2010 пакетида ишланган дастур томонидан амалга оширилди. Ўртача арифметик қиймат (M), уларнинг стандарт хатоси (m) ва Фишер-Стюдент мезони бўйича ишончли фарқларни ҳисоблаш билан вариацион статистика усулларида фойдаланилди. Корреляцион таҳлил Спирмен (Rs) ва Пирсон (r) усуллари ёрдамида бажарилди.

Диссертациянинг **"Обструктив бронхитлар ва бронхиал астма билан хасталанган беморларни клиник ва лаборатория тадқиқотлари натижалари"** деб номланган учинчи бобда шахсий кузатув натижалари таҳлил қилинган. 185 та болада ўтказилган ривожланишнинг хавф омилларининг проспектив текшируви шуни кўрсатдики, кўриқдан ўтган беморларнинг аксарият оналари ҳомиладорликнинг турли хил асоратларига эга ва бу БА билан хасталанган беморлар оналари гуруҳида энг катта эди 57 (87,7%). Аборт қилиш хавфи ОБ бўлган беморларнинг оналари гуруҳида катта эди 32 (42,7%). Ҳомиладорлик даврида ўРИ бўлган болалар оналари БА гуруҳида энг катта эди 52 (80,0%). Ҳомиладорлик даврида енгил ёки ўртача оғир шаклдаги камқонлик ОБ билан хасталанган беморларнинг оналарида 64 (85,3%), РКОБ да- 45 (75,0%), БА да эса 54 (83,1%) ташкил қилган. ОБ билан хасталанган беморлар гуруҳида 57 (76,0%) ҳолатида оналар туғруқнинг патологияси кузатилган эди. Чала туғилиш ва асфиксияда эрта туғилиш ОБ билан хасталанган беморлар гуруҳида - 11 (14,7%) ва 38 (50,7%), РК ОБ - 7 (11,7%) ва 14 (23,3%) ҳолатларида, БА билан 4 (6,2%) ва 14 (21,5%) да эди. Ушбу маълумотлар болаларда перинатал ва интранатал патологик белгиларнинг сезиларли частотасини, касалликларнинг ривожланишига таъсир қилувчи хавф омилларидан бири сифатида аниқ кўрсатиб берди. Аллергик касалликлар бўйича ирсий юкланиш I гуруҳ билан таққослаганда II, III гуруҳ беморларида 2 баравар кўпроқ қайд этилган эди. Текшириляётган беморларнинг оғирлигига преморбид фоннинг ноқулайлиги ва хамрох касалликларнинг жиддий таъсир қилиши аниқланди. Барча гуруҳларда II - III даражали анемия, рахит асоратлари ва атопик дерматит каби фон ҳолатлари энг кўп учраган. ОБ гуруҳидаги болаларда юқоридаги ҳолатлар катта аҳамиятга эга эди. ОБ ва РКОБ билан хасталанган бемор болаларнинг ота-оналарининг асосий шикоятлари йўтал 120 (100%), нафас қисиши 120 (100%), 74 (61,6%) болаларда тана ҳарорати кўтарилиши, иштаҳасизлик 109 (90,8%), лоҳаслик 91 (75,8%), уйқусизлик 106 (88,3%) учраган. Касалхонага ётқизилганида БА гуруҳида 65 (100,0%) беморларнинг асосий шикоятларидан бири бу балғамли йўтал 65 (100,0%) айниқса ўйғониш даврида, нафас қисиши

65 (100,0%), иштахасизлик 59 (90,8 %), холсизлик 62 (95,4%) , нафас сиқиш хуружлари 52 (80,0%), периорал хириллашлар 52 (80,0%), терлаш 32(49,2%), бош оғриши 29 (44,6%) учраган. БА гуруҳида даволашнинг ўртача давомийлиги $11,6 \pm 0,3$ кунни ташкил этди.

Иммун ҳолати томонидан қуйидаги ўзгаришлар аниқланди. ОБ билан хасталанган болаларда, соғлом болаларга нисбатан CD3⁺-лимфоцитлар миқдори $50,9 \pm 0,7\%$ гача камайиши аниқланади ($p < 0,01$). CD4⁺ и CD8⁺-лимфоцитлар миқдори норма қийматлардан сезиларли даражада фарқ қилди. ОБ билан хасталанган беморларда CD20 + - лимфоцитлар миқдори деярли соғлом болаларга қараганда $20,8 \pm 0,6\%$ ни ташкил этди ($p < 0,001$). ОБ беморлар гуруҳидаги CD16 + лимфоцитларнинг нисбий сони нормал кўрсаткичларга нисбатан сезиларли даражада ошди ва $12,4 \pm 1,2\%$ ни ташкил этди ($p < 0,01$). Нейтрофиллар фагоцитознинг активлаштириш фактори (НАФ) томонидан, ОБ билан хасталанган беморларда назорат гуруҳига нисбатан курсаткичларнинг пасайиши кузатилган ($p < 0,01$). РК ОБ билан хасталанган беморларда, соғлом болаларга нисбатан CD3 + ва CD4 + - лимфоцитларнинг нисбий сони ($p < 0,01$) 1,3 ва 1,4 мартага камайди. Соғлом болалар билан солиштирганда CD8 + лимфоцитларнинг сезиларли даражада пасайиши ($p < 0,01$) қайд этилди. РК ОБ билан хасталанган беморларда CD20 + лимфоцитларнинг миқдори деярли соғлом болаларга қараганда анча юқори эди ($p < 0,01$). РК ОБ билан хасталанган беморларда CD16 + лимфотситларнинг нисбий сони сезиларли даражада ($p < 0,01$) $15,8 \pm 0,5\%$ гача камайди. ОБ билан хасталанган беморларда НАФ даражаси соғлом болалар кўрсаткичларига нисбатан сезиларли даражада камайди ва $36,1 \pm 1,2\%$ ни ташкил этди ($p < 0,01$). БА билан хасталанган болаларда ўтказилган иммунологик тадқиқотлар натижалари чуқур ўзгаришларни кўрсатмоқда: CD3 + лимфоцитлар таркибидаги сезиларли пасайиш $38,7 \pm 0,7\%$ ($p < 0,01$), шу жумладан иммунорегуляцион субпопуляциялар, CD4⁺ лимфоцитлар $25,8 \pm 1$ гача, ОБ ва РК ОБ билан солиштирганда 3% ($p < 0,01$) ва CD8 + лимфоцитлар $13,9 \pm 0,6\%$ гача ($p < 0,01$). БА билан хасталанган беморларда CD20 + - лимфоцитларнинг миқдори ОБ ва РК ОБ бўлган болаларга қараганда анча юқори бўлди ва $34,7 \pm 0,5\%$ ташкил этди ($p < 0,01$). Шу гуруҳида CD16 + лимфоцитларнинг нисбий сони сезиларли даражада ошди ва $17,6 \pm 0,8\%$ ни ташкил этди ($p < 0,01$). БА билан хасталанган беморлар гуруҳидаги НАФ индексларининг таҳлили ОБ билан хасталанган беморларга нисбатан $36,1 \pm 1,2\%$ гача бўлганлигини кўрсатди ($p < 0,01$).

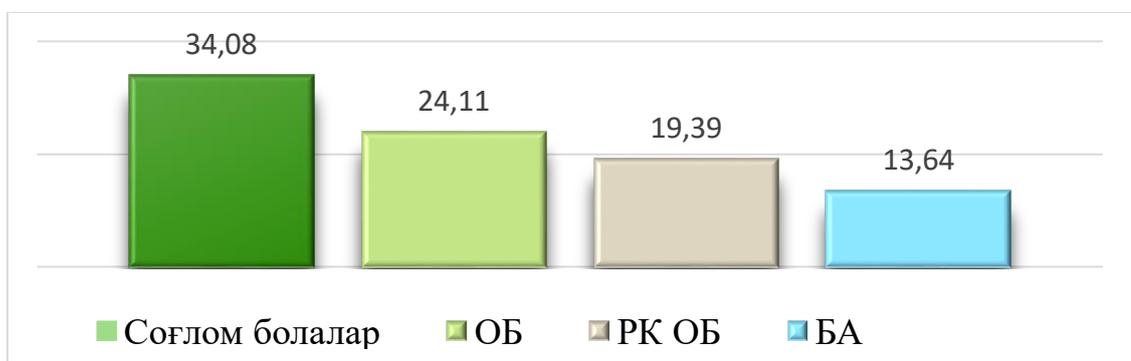
Цитокинлар ҳолатини ўрганиш натижалари шуни кўрсатдики, ОБ бўлган болаларда IL-4 ишлаб чиқарилиши соғлом болалар билан солиштирганда $18,9 \pm 0,3$ пг / мл га кўпайди (1-расм).



1-расм. Текширилган болаларда цитокинлар миқдори, мг/ мл

PK ОБ билан хасталанган беморларда IL-4 ишлаб чиқариш сезиларли даражада $21,3 \pm 0,3$ пг/мл гача кўтарилди ($p < 0.01$), бу нормадан 4,6 баравар юқори. БА билан хасталанган беморларда IL-4 ишлаб чиқариш миқдори $26,7 \pm 1,4$ пг/мл гача кўтарилди. Яллиғланишга қарши цитокиннинг ИЛ-4 табиий кўпайиши барча текширилган гуруҳларда кузатилади, аммо у БА да нормадан 5,8 баравар ортиқроқ кузатилди. ОБ билан хасталанган болаларда IL-8 таркибини таҳлил қилганда, у соғлом болаларга нисбатан сезиларли даражада $32,5 \pm 2,8$ пг/мл гача кўтарилди ($p < 0.01$). PK ОБ билан хасталанган беморларда IL-8 нинг ишлаб чиқариши $89,5 \pm 3,9$ пг/мл гача кўтарилди ($p < 0.01$), бу нормадан 4,7 баравар юқори. БА билан хасталанган беморларда IL-8 ишлаб чиқариш миқдори $100,9 \pm 7,7$ пг/мл гача кўтарилди. Яллиғланишга қарши цитокин IL-8 табиий кўпайиши барча кўриб чиқилган гуруҳларда кузатилади, аммо у БА да нормадан 5,2 марта ошиб, аниқроқ намоён бўлади.

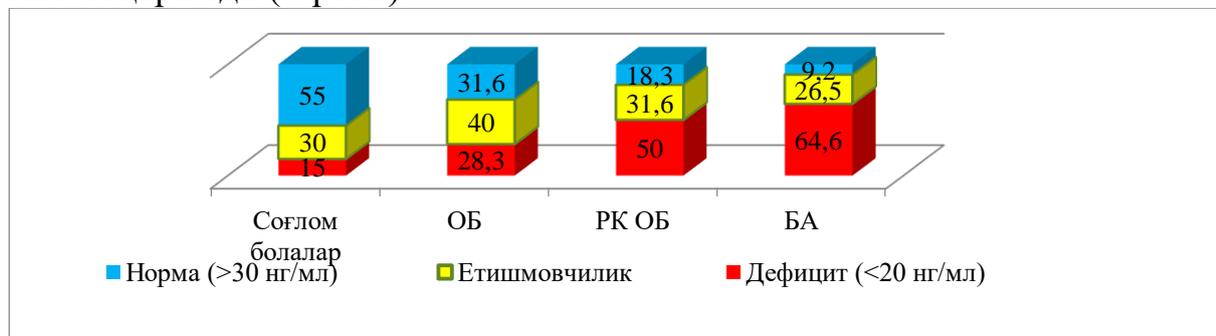
Текширилган болаларнинг қон зардобида D3 (25 (ОН)-D) витаминининг мавжудлиги БА билан хасталанган болаларда у $13,64 \pm 1,4$ нг/мл гача сезиларли даражада камайганлигини кўрсатди, ўртача кўрсаткичдан 3,2 баравар паст. Бу соғлом болалар гуруҳи ($30,08 \pm 3,2$ нг/мл; $p < 0.001$) ва ОБ ва РК ОБ гуруҳлари билан солиштирганда анча паст эди ($24,11 \pm 3,2$ нг/мл ва $19,39 \pm 1,2$ нг/мл, $p < 0.01$) (2-расм).



2-расм. Текширилган болаларда D витамининг кўрсаткичлари, ng/ml

БА ва назорат гуруҳи билан D витамини таъминланиш даражасининг солиштирганда, фарқлар аниқланмади ($p = 0,39$). Олинган натижалар БА ва назорат гуруҳи ўртасида D витамини миқдорида сезиларли фарқларнинг йўқлигини тушунтиради ($p = 0,927$). РК ОБ ва БА билан хасталанган болаларда

D витамини билан таъминланиши сезиларли даражада фарқ қилди - D витамини етишмовчилиги кўпроқ учраган ва БА да норма кўрсаткичлари камроқ учраган ($p=0.017$). ОБ да D витамини етишмовчилик даражаси сезиларли билинмаган. D витамини билан таъминланиши БА билан болалардаги касалликнинг оғирлигига боғлиқ эди, ва етишмовчилик даражаси анча юқори эди (3-расм).



3-расм. Текширилган болаларда D витамини билан таъминланиш даражаси, (%)

БА да D витамини миқдори етишмовчилик ва етишмаслик даражаси назорат гуруҳига ва ОБ га нисбатан кўпроқ учрайди ($p=0,034$ ва $p=0,017$). Шундай қилиб, бронхиал астмада D витамини етишмовчилиги бошқа омилларга нисбатан хавфлироқ ҳисобланади.

Анамнезида БОС бор болаларга спирографияни ўтказилди. Шунда уччала гуруҳ болаларида ўпка вентилизациясининг обструктив тури юқори бўлди: ЎОБ 8 (66,6%), РК ОБ 20 (52,6%), БА 37 (74%) ва барча гуруҳларда паст миқдорда вентилизациянинг бузилишини аралаш тури аниқланди. : ЎОБ 1(8,3%), РК ОБ 9 (23,6%), БА 13 (26%). Хар бир гуруҳда ташқи нафас функциясини (ТНФ) кўрсаткичларни сезиларли даражада пасайганлигини кўрсатди. Шулардан юқори ўзгаришлар D витамини етишмовчилиги бор болаларда аниқланди. Энг кучли бузилишлар БА билан хасталанган болаларда кўзатилди. D витамини камайган болаларда МОС75 га нисбатан МОС25 сонининг камайиши аниқланди, бу обструктсиянинг проксимал турига тўғри келади, D витамини етишмовчилиги бўлган болаларда эса МОС кўрсаткичларининг бир хил пасайиши кузатилади, бу эса обструктсиянинг тотал турига тўғри келади. Спирометрик тадқиқотлар ёрдамида ҳажм ва тезлик кўрсаткичларининг пасайиши кузатилди.

D витамини ва ТНФ ўртасидаги корреляцион алоқаларни ўрганаётганда қуйидаги маълумотлар олинди. РК ОБ бўлган гуруҳда D витамини ва ФНХ1 ўртасидаги ўртача ижобий кўрсаткич ($r=0,386$) кузатилди. Бронхиал астма билан эса барча учта ФНХ индексларида юқори салбий корреляцион боғлиқлик кузатилди (ФНХ1 $r= -0,753$; Тиффно индекси $r = -0,709$; МОС50 $r = -0,668$). Шундай қилиб, олинган маълумотлар D витамини ва БА даги ТНФ нинг ўртасидаги яқин корреляцион алоқани кўрсатади, бу D витамини бронхиал астманинг оғирлигига таъсирини кўрсатади ва унинг камайиши касалликнинг оғирлигини кучайтиради.

D витамини камайиши иммунитет тизимининг ҳолатига бевосита ёки билвосита таъсир қилиши маълум. Шу муносабат билан қон зардобидаги D

витамини миқдори ва ҳужайрали ва гуморал иммунитетнинг баъзи параметрлари ўртасида корреляцион таҳлил ўтказилди (1-жадвал).

1-жадвал.

Текширилган болаларда D витамини ва ҳужайрали ва иммунитет ўртасидаги муносабатни тавсифлаш

Кўрсаткичлар	D витамини			P	P1
	ОБ	РКОБ	БА		
Эозинофиллар	-0,259	-0,369	0,757	<0,05	<0,001
CD4+	-0,074	0,007	-0,447	<0,01	<0,01
CD8+	0,730	0,126	0,461	<0,001	<0,05
CD16+	0,417	-0,539	0,019	<0,001	<0,001
CD20+	0,0121	0,466	0,615	<0,01	<0,01
CD23+	0,553	-0,120	0,690	>0,05	<0,05

Ҳужайрали иммунитетни таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, D витамини ва CD8+ ($p=0,730$) ўртасида юқори ижобий муносабатлар мавжуд бўлиб, бу инфекцияга қарши юқори ҳимоя борлигини ва CD16 + ва CD23 + ($p = 0,417$; $p= 0,553$) билан ўртача ижобий муносабатни кўрсатди ($p=0,417$; $p=0,553$). D витамини ҳужайрали иммунитетни фаоллаштириш ҳақида маълумот беради. БА гуруҳида D витамини ва эозинофиллар, CD20 + ва CD23 + ўртасида юқори ижобий муносабатлар мавжуд ($p = 0,757$; $p = 0,615$; $p = 0,690$), CD8 + билан ўртача ижобий муносабат ($p = 0,461$) ва CD4+ билан ўртача салбий муносабат ($p = -0,447$).)

Текширилган гуруҳларда VD ва A,M,G,E иммуноглобулинлар, IL-4, IL-8, TNF α , IFN γ ўртасидаги корреляцион таҳлил, айниқса БА билан гуруҳда юқори ижобий ва салбий корреляцион муносабат мавжудлигини кўрсатди (2-жадвал).

2-жадвал.

Текширилган гуруҳлардаги болаларда D витамини ва гуморал иммунитет ўртасидаги муносабатни тавсифлаш

Кўрсаткичлар	D витамини (r)			P	P1
	ЎОБ	РКОБ	БА		
IgA	0,402	-0,199	0,229	>0,05	<0,05
IgM	0,012	-0,083	0,017	<0,05	<0,001
IgG	0,006	0,148	0,222	<0,01	<0,001
IgE	0,142	-0,258	-0,663	<0,01	<0,01
IL-4	-0,242	0,430	0,727	<0,001	<0,05
IL-8	-0,412	0,571	-0,456	<0,001	<0,001
TNF α	-0,243	-0,044	-0,551	<0,01	<0,01
IFN γ	-0,030	-0,105	0,230	>0,05	<0,05

Ушбу бобда келтирилган тадқиқотлар натижаларини сарҳисоб қилсак, болаларда бронхиал астма салбий пери ва интранатал даврлар фониди, ирсий томондан оғирлашган преморбид фон, юқумли ва юқадиган касалликлар, иммунитет тизимининг функционал етишмовчилиги, касалликнинг нохуш

ривожланишига ҳисса қўшади деган хулосага келишимиз мумкин. D витамини даражасининг пасайиши, касалликнинг ноҳўя кечишига олиб келади, ушбу маълумотлардан фойдаланиб шу тоифадаги беморларни даволашига ва ўз вақтида коррекция киритишга имкон беради.

Диссертациянинг **"Болаларда обструктив бронхит ва бронхиал астманинг ўткир ва такрорий шакллари даволашда комплекс ёндошишни асослаш"** деб номланган тўртинчи бобида, обструктив бронхитлар ва бронхиал астма билан хасталанган беморларни даволашда дифференциал ёндошув ёритилган.

РКОБ билан хасталанган беморларни дифференциал даволашнинг клиник самарадорлигининг таҳлили шуни кўрсатдики, II ва III гуруҳларда, дифференциал даволаш ўтказилганда, интоксикация белгилари қисқа вақт ичида тўхтаган, куруқ ва нам йўталнинг давомийлиги базис даволашда бўлган болалар гуруҳига қараганда сезиларли даражада камайди ($p < 0,001$). Нафас қисилиши давомийлигининг пасайиши кузатилди ($p < 0,001$ ва $p < 0,01$), назолабиал учбурчакнинг цианози ($p < 0,01$ ва $p < 0,001$), оғизда тошмалар ($p < 0,05$ ва $p < 0,05$). Дифференциал даво олган II ва III гуруҳ беморлари учун касалхонада госпитализация муддати $8,4 \pm 0,1$ ва $8,2 \pm 0,0,2$ кунгача, I гуруҳда эса $9,3 \pm 0,0,3$ кунгача қисқарди ($p < 0,01$).

РКОБ билан хасталанган беморларда D витамин миқдорида дифференциал даволашнинг таъсири бўйича тадқиқотлар натижалари шуни кўрсатдики, I гуруҳ кўрсаткичлари $21,3 \pm 0,4$ нг/мл ($p < 0,001$) билан солиштирганда, II ва III гуруҳ болаларида қон зардобиди D витамини даражасини нормаллаштириш тенденцияси мавжуд бўлиб, бу D витаминининг $31,3 \pm 0,3$ нг/мл ва $32,5 \pm 0,1$ нг/мл ($p < 0,001$) гача ошиши билан намоён бўлди.

Дифференциал даволанишдан сўнг III ва III гуруҳ болалардаги иммун тизими кўрсаткичларнинг бир қатор ўзгаришлари аниқланди, бу иммунитет параметрларининг янада кўпроқ стабиллишига олиб келганидан далолат беради. Терапия курсининг охирига келиб, I гуруҳ кўрсаткичлари ($p < 0,01$) билан таққослаганда, II ва III гуруҳ болаларида CD3 + ва CD4 + лимфоцитларнинг нисбий сониди сезиларли ўсиш кузатилди. II гуруҳ маълумотлари ($p < 0,01$) билан таққослаганда CD3 + - ва CD4 + - лимфоцитларнинг қиймати 1,19 ва 1,43 марта ошди. Комплекс даволашни қабул қилган III гуруҳ болаларидаги CD8 + - лимфоцитлар даражасининг динамикаси, I гуруҳ кўрсаткичлари билан солиштирганда, кўрсаткичларнинг пасайганлигини кўрсатди ($p < 0,01$). Худди шу ҳолат CD8 + кўрсаткичлари томонидан ҳам кузатилди ($p < 0,01$).

Дифференциал даволанишнинг натижасида РКОБ билан хасталанган беморларда цитокин ҳолати кўрсаткичларига таъсири таҳлили шуни кўрсатдики, III гуруҳдаги IL-4 даражаси I гуруҳ маълумотлари билан таққослаганда 1,7 баравар ва соғлом болаларга нисбатан 4,7 баравар камайди. III гуруҳ беморларида комплекс даволаш натижасида IL-8 даражаси I гуруҳ маълумотлари билан таққослаганда 2,2 мартага ва соғлом болаларга нисбатан 4,6 баравар камайди. III гуруҳдаги TNF α даражаси динамикасининг таҳлили I гуруҳ маълумотлари билан таққослаганда 1,6 мартага ва деярли соғлом

болаларга нисбатан 3,4 мартага пасайганлигини кўрсатди. III гуруҳ болаларида комплекс даволаш таъсирида, I гуруҳ маълумотлари билан таққослаганда ИФНү нинг 1,6 мартага кўпайиши қайд этилди.

БА билан хасталанган беморларни базис даволаш комплексида дифференциал даволаш самарадорлигини аниқлаш учун касаллик динамикасида клиник синовлар ёрдамида баҳоланди. Комплекс терапиянинг клиник самарадорлиги таҳлили шуни кўрсатдики, анъанавий даволашда бўлган болалар гуруҳига нисбатан, II ва III гуруҳдаги дифференциал даволаниш пайтида интоксикатсия аломатлари анча тез тўхтади, куруқ ва нам йўтал давомийлиги сезиларли даражада камайди ($p < 0,001$).

Нафас сиқилиши ($p < 0,001$), назолабиал учбурчакнинг цианози ($p < 0,001$), периорал хириллашлар ($p < 0,001$), ўпкада нам хириллашларнинг ($p < 0,001$) давомийлигининг камайиши кузатилди. Дифференциал терапия олган II ва III гуруҳ беморларида, I гуруҳ билан таққослаганда, аускултацияда дағал нафас фониди нам ва куруқ хириллашларниг давомийлигининг қисқариши кузатилди ($p < 0,001$). Дифференциал даво олган II ва III гуруҳ беморларининг касалхонада госпитализация муддати $10,0 \pm 0,2$ ва $10,2 \pm 0,3$ кунгача қисқарди, I гуруҳда эса бу кўрсаткич $12,1 \pm 0,4$ кунга тўғри келди ($p < 0,001$).

БА билан хасталанган беморларда D витамин миқдорида дифференциал даволашнинг таъсири бўйича тадқиқотлар натижалари шуни кўрсатдики, I гуруҳ кўрсаткичлари $15,0 \pm 0,4$ нг/мл ($p < 0,001$) билан солиштирганда, II ва III гуруҳ болаларида қон зардобиди D витамини даражасини нормаллаштириш тенденцияси мавжуд бўлиб, бу D витаминининг $28,1 \pm 0,5$ нг / мл ва $26,8 \pm 0,3$ нг/мл ($p < 0,001$) гача ошиши билан намоён бўлди.

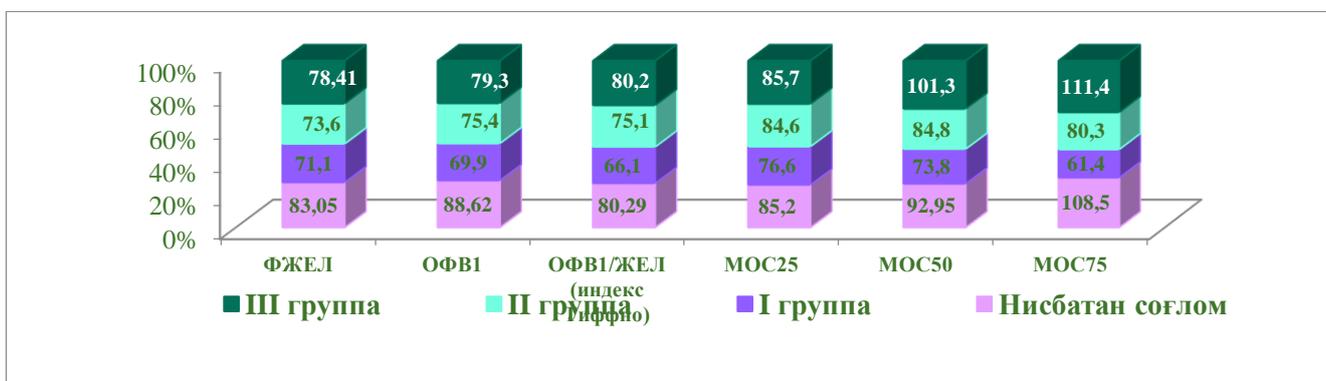
Текширилган беморларда дифференциал даволашнинг иммунитет ва цитокин ҳолати кўрсаткичларига таъсирининг таҳлили ўрганилганда параметрларга ижобий таъсир кўрсатганлиги маълум бўлди. I гуруҳ маълумотлари ($p < 0,01$) билан таққослаганда CD3 + - ва CD4 + - лимфоцитларнинг қиймат даражаси 1,19 ва 1,43 марта ошди. Комплекс даволашни олган III гуруҳ болаларидаги CD8 + лимфоцитлар даражасининг динамикаси I гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан $19,1 \pm 0,4\%$ гача кўтарилгани ($p < 0,01$).

I-гуруҳ маълумотлари билан таққослаганда CD20 + лимфоцитларнинг қиймати 1,3 баравар камайди ($p < 0,01$). I-гуруҳ маълумотлари билан таққослаганда CD16 + - лимфоцитларнинг қиймати 1,25 баравар камайди ($p < 0,01$). Дифференциал даволашдан сўнг III гуруҳ болаларида НАФ I гуруҳ кўрсаткичлари билан таққослаганда $51,63 \pm 1,01\%$ гача кўтарилди ($p < 0,01$).

БА билан хасталанган беморларда дифференциал даволанишнинг цитокин статус кўрсаткичларига таъсири текширилганда, уларнинг параметрларида ижобий ўзгариш маълум бўлди. IL-4 кўрсаткичлари, I гуруҳ маълумотлари билан таққослаганда, 1,7 баравар ва соғлом болаларга нисбатан 4,7 баравар камайди. III гуруҳдаги беморларда IL-8 кўрсаткичи I гуруҳ кўрсаткичларига қараганда 2,2 баравар ва соғлом болаларга нисбатан 4,6 бараварга камайди. TNF α кўрсаткичлари I гуруҳ маълумотлари билан таққослаганда 1,6 марта ва соғлом болаларга нисбатан 3,4 баравар камайди. III

гуруҳ болаларида комплекс даволаш таъсири остида, I гуруҳ маълумотлари билан таққослаганда, IFN γ нинг 1,6 мартага кўпайиши қайд этилди. Бизнинг тадқиқотларимиз шуни кўрсатдики, РКОБ ва БА билан хасталанган болаларни дифференциал даволаш натижасида, текширилган иммунитетнинг бир қатор параметрларини ва цитокин статусини тиклашга ёрдам беради.

ТНФ параметрларини динамик баҳолаганда барча даволаш гуруҳларида кўрсаткичларни норма кўрсаткичларга қайтариши кузатилди. Айниқса учинчи гуруҳ болаларида, дастлабки кўрсаткичлар билан солиштирганда, ТНФ кўрсаткичлари сезиларли даражада яхшиланди, бу эса D витамини ва Исмижен билан биргаликда олиб борилган дифференциал даво базис давога нисбатан бронхлар обструкцияси эффектив ечишга ва ТНФ параметрларини яхшилашга олиб келиши ҳақида далолат берди (4 расм).



4 - Расм. БА билан хасталанган беморларда ТНФ кўрсаткичлари динамикаси (M±m)

Шундай қилиб, БА нинг анъанавий даволаш билан комплексда дифференциал даво кўлланилиши беморларида иммунитетни сезиларли даражада стабиллашига, қон зардобидоги D витамини нормаллаштиришига, клиник кўрсаткичларни ва ташқи нафас олиш функциясининг кўрсаткичларини яхшиланишига ижобий таъсир кўрсатди.

Катамнестик кузатув шуни кўрсатдики, РКОБ ва БА билан хасталанган болаларда базис терапияни қўллашдан сўнг, БОС ҳолатлари йил давомида қайта кузатилган эди. Дифференциал даво олган беморларда, базис терапияни олган беморларга нисбатан, бронхиал обструкциянинг қайталаниш даражасининг камайиши кузатилди.

Катамнестик кузатувлар ўтказилган даврда, дифференциал даво кўлланилиши иммунологик текширувлар натижасига юқори самарадорлигини кўрсатди. Бу иммунологик кўрсаткичларни тиклаш ва клиник белгиларни яхшиланиш оқибатида болани тез касал бўладиган гуруҳидан чиқаришга имкон берди. Дифференциал даво олган РКОБ ва БА билан хасталанган болаларни 6 ойдан кейин утказилган катамнестик кузатувда иммунологик мониторингида сезиларли ўзгаришлар аниқланди. I гуруҳ болаларида, 3 ойдан сўнг касаллик хуружи 45,0% болаларда кузатилди, 6 ойдан сўнг – 35,0% да. Назорат гуруҳида эса (I гуруҳ) 3 ойдан сўнг касаллик хуружи 80,0% болаларда кузатилди, 6 ойдан сўнг – 60,0% да. II гуруҳ болаларида, 3 ойдан сўнг касаллик хуружи 44,0% болаларда кузатилди, 6 ойдан сўнг – 32,0% да. Назорат гуруҳида эса (II

гурух) 3 ойдан сўнг касаллик хуружи 70,0% болаларда кузатилди, 6 ойдан сўнг – 50,0% да. Дифференциал даво олган гуруҳдаги болаларда қайталаниш даражаси анъанавий даво олган болаларга нисбатан бронхиал обструкциянинг қайталаниши 1,8 ва 1,6 марта камайди (3 жадвал).

3-жадвал

РКОБ ва БА билан хасталанган беморларда катамнестик кузатув даврида қайталаниш даражаси

Кўрсаткичлар	(I гуруҳ) РКОБ, n=30				(II гуруҳ) БА, n=35			
	базис даво, n=10		дифференциал даво, n=20		базис даво, n=10		дифференциал даво, n=25	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
3 ой	8	80***	9	45**	7	70	11	44*
6 ой	6	60**	7	35*	5	50	8	32***
12 ой	5	50**	2	10***	5	50	5	20**

Эслатма: * - базис даволашдан фарқлар аҳамиятли (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001)

Тадқиқот натижаларига кўра, болаларда БА ни даволашда дифференциал терапиянинг самарадорлиги намоён бўлди. Шу билан бирга, узоқ муддатли катамнестик кузатувлар маълумотларини таҳлил қилганда, РКОБ ва БА билан хасталанган беморларда иммуномодулятор воситалари ва D витаминини қўллаш орқали асоратларнинг кучайишини, касалликнинг учраш даражаси пасайишини, ремиссия даврини узайтиришини кўрсатди.

Юқоридаги маълумотларни қайд этилганлигини ҳисобга олиб, биз РКОБ ва БА билан хасталанган болаларни ташхислаш ва даволаш схемасини ишлаб чиқдик (5-расм).



5-расм. Бронхиал астма ва рекуррент кечувли обструктив бронхит билан хасталанган болаларни ташхислаш ва даволаш схемаси.

Ўтказган тадқиқотларимизни сарҳисоб қилсак, РКОБ ва БА билан хасталанган беморлар учун ишлаб чиқилган дифференциал даволаш схемалари клиник кўрсаткичларга, биокимёвий, иммунологик ва функционал параметрларнинг динамикасига ижобий таъсир кўрсатади, бу эса даволаш-профилактикани тадбирларини такомиллаштиришга ва нохуш оқибатларни олдини олишга ёрдам беради.

ХУЛОСА

1. Болалар бронх-ўпка патологияси касалликлари ичида бронхообструктив синдроми билан кечадиган касалликларнинг умумий учраш даражаси 62,2% ни ташкил этади, унга 24,5% да ўткир обструктив бронхит, 20,3% да рекуррент кечувли обструктив бронхит ва 17,4% да бронхиал астма киради. Касалликка мойил бўлган омиллар орасида асосийлари бу пери- ва интранатал даврларнинг ноҳуя кечиши, преморбид фонининг оғирлашиши ва ҳамроҳ булган касалликлар. Рекуррент кечувли обструктив бронхит ва бронхиал астманинг симптомларини назорат қилувчи энг асосий прогностик белгилари бу: она ва ота томонидан атопик касалликларнинг наслий мойиллиги, кўкрак билан боқиб қоидалари бузилиши, ота-онасининг чекиши, ҳамроҳ ва ўтказилган касалликлар.
2. ОБ ва БА билан хасталанган беморларнинг қон зардобида D витамин миқдори камайиб, организмда шу витамин билан таъминланиш дисбаланси кузатилди. БА билан хасталанган беморларда, соғлом болалардаги ўртача кўрсаткичларга нисбатан, D витамин миқдори 6 марта пастроқлиги, РКОБ билан хасталанган болаларда D витамин миқдори 3 марта пастроқлиги аниқланди. Деярли бронхиал астма билан хасталанган болаларнинг ярмида (46%) қондаги гидроксикальферол камайиши кузатилган бир вақтда, обструктив бронхит билан хасталанган болалар гуруҳида D витамин камайиши камроқ кузатилди (28%).
3. ОБ ва БА билан хасталанган беморларда гуморал иммунитет активацияси фонида (CD20⁺-лимфоцитларнинг 1,5–1,6 марта ошиши) CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-, CD16⁺-лимфоцитларнинг камайиши, нейтрофилларнинг фагоцитар активлигининг 1,4–1,6 мартага камайиши ва цитокинларнинг ишлаб чиқарилишининг ошиши хисобига хужайравий иммунитетнинг дисбаланси кузатилади. РКОБ ва БА билан хасталанган болаларда цитокин профилининг дисбаланси аниқланган бўлиб, бунда IL-8, IL-4, TNF α нинг ошиши, бронхообструктив синдромнинг рецидивларини кузатилишида ахамиятга эга булган, стабиллиги билан ажралиб турадиган IFN γ ва IgE концентрациясининг пасайиши кузатилди.
4. БА да D витамин ва ТНФ кўрсаткичлари ўртасида ўтқазилган корреляцион таҳлил юқори тесқари боғлиқликни аниқлади (ФНХ1 $r = -0,753$; Тиффно индекси $r = -0,7$; МОС50 $r = -0,668$). Ортиқча вазн, хуружлар қайталаниш даражаси ва госпитализация давомийлиги билан корреляцион таҳлил юқори тесқари боғлиқликни аниқлади ($r = -0,648$). Хужайрали ва гуморал иммунитет билан ўтқазилган корреляцион таҳлил эозинофиллар ($r = 0,757$) ва IL-4 ($r = 0,727$) билан юқори мусбат, IgE ($r = -0,663$) билан юқори тесқари боғлиқлик аниқланди

5. ОБ ва БА билан хасталанган беморларни даволашда қўлланилган D витамин ва иммуностимуляторлар қўшилган дифференциал даволаш усуллари касалликнинг клиник кечишига ижобий таъсир кўрсатиб, биокимёвий, иммунологик ва функционал кўрсаткичларни яхшиланишга, даволаш эффективлигини оширишга, қайталаниш ва хуружлар сонини камайишига, ремиссия даврини узайишига ва нохуш оқибатларни олдини олишга олиб келади.
6. Катамнестик кузатишлар натижасида, болаларда обструктив бронхитлар ва бронхиал астмани даволашда ишлаб чиқилган усуллар комплексининг самарадорлиги тасдиқланди, бу рекуррент кечувли обструктив бронхитнинг частотасини 1,8 баровар, бронхиал астмани эса 2,1 баровар камайганлиги билан исботланди.

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

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

КАРИМОВА НИЛУФАР ИРГАШЕВНА

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ФОРМИРОВАНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ
У ДЕТЕЙ И ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ**

14.00.09 – Педиатрия

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

ТАШКЕНТ – 2020

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2017.3.PhD/Tib394

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 «ZiyoNet» по адресу www.ziynet.uz

Научный руководитель:

Шамсиев Фуркат Мухитдинович
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Агзамова Шоира Абдусаламовна
доктор медицинских наук, профессор

Бобомуратов Турдикул Акрамович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Ташкентский институт усовершенствования врачей

Защита диссертации состоится «___» _____ 2020 г. в ___ часов на заседании Научного совета 04/DSc.30.12.2019.Tib.29.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте. (Адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, дом 223. Тел./факс: (+998) 71-262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz).

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

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2020 года.
(реестр протокола рассылки № ____ от _____ 2020 года).

А.В. Алимов

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

К.Н.Хаитов

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 диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Охрана здоровья подрастающего поколения является важнейшей задачей современной медицины, так как известно, что фундамент здоровья взрослого населения страны закладывается в детском возрасте. В структуре общей заболеваемости детей ведущее место занимают болезни органов дыхания, в частности бронхиальная астма (БА). Симптомы БА могут дебютировать в любом возрасте, но обычно возникают в детстве и сохраняются в зрелом возрасте, снижая уровень качества жизни пациента и его социальную адаптацию. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «...в мире насчитывается около 300 млн. больных бронхиальной астмой...».⁴ В настоящее время «...распространенность достигла уровня 5% среди взрослого и 10% среди детской популяции...»⁵. В последние годы отмечается выраженная тенденция к увеличению частых респираторных заболеваний среди детей раннего возраста, сопровождающихся развитием синдрома бронхиальной обструкции (БО). Этот факт вызывает тревогу, так как особенностью синдрома БО в этом возрасте является высокий процент рецидивирования, что способствует развитию БА и последующей инвалидизации детей.

В мире проводится ряд научных исследований по детской заболеваемости, в том числе обструктивными бронхитами и бронхиальной астмой, являющиеся одной из важных социальных и медицинских проблем. Наиболее сложной проблемой клинической пульмонологии является трудность профилактики обострений, предупреждение дальнейшего прогрессирования болезни, удлинение периодов стойкой ремиссии у больных бронхиальной астмой. Сохранение и укрепление здоровья детей является одной из актуальных проблем здравоохранения нашей Республики, современная медицина направлена на повышение качества оказания помощи детям и подросткам, которая реализуется целевыми государственными программами.

В нашей Республике получены весомые результаты по ранней диагностике и предупреждению осложнений соматических заболеваний среди различных слоёв населения, особенно среди детей с заболеваниями бронхолегочной системы. Наряду с этим в системе здравоохранения существует ряд нерешенных проблем, среди которых наиболее важными являются выявление и профилактика БА у детей. В связи с этим, комплексные меры по коренному улучшению системы здравоохранения будут осуществляться в следующих областях: «... расширение доступа к качественной медицинской помощи для матери и ребенка, предоставление специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи и снижение младенческой и детской смертности».⁶ В связи с этим, особенно важно повысить уровень медицинской помощи населению, в том числе принимать меры по выявлению БА на ранних стадиях его формирования, разработать критерии диагностики и меры профилактики,

⁴ (Геппе Н.А., с соавт. Особенности терапии бронхиальной астмы//Медицинский совет.-2015.№16.-С.38-41)

⁵ (Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» 2017 г)

⁶ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 20 июндаги «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ–3071-сон Қарори.

являющееся перспективным научным направлением в улучшении состояния здоровья детей подрастающего поколения.

Диссертационное исследование способствует реализации целей, изложенных в Указе Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года № УП-5590 «О комплексных мерах коренного совершенствования системы здравоохранения Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», и в Постановлениях Президента Республики Узбекистан от 8 ноября 2019 года № ПП-4513 «Об улучшении и расширении качества медицинской помощи оказываемой женщинам репродуктивного возраста, беременным и детям», от 20 июня 2017 года № ПП - 3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» и в других нормативных актах, связанных с этой деятельностью.

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

Степень изученности проблемы. В большинстве работ ведущих зарубежных пульмонологов отмечается, что одной из наиболее сложнорешаемых и дискуссионных проблем в педиатрической практике является диагностика бронхиальной астмы по первым эпизодам бронхиальной обструкции (Степанова И.Л., 2015; Roberts С.М., Bugler J.R., Melchor R. et al. 2017; Германова О.Н., 2017; Куценко М.А., Чучалин А.Г., 2019; Малахов А.Б., 2019). Именно в раннем возрасте, когда сохраняют значение анатомо-физиологические особенности органов дыхания, отмечается высокая заболеваемость респираторными инфекциями с бронхообструктивным синдромом (БОС). Рецидивирование синдрома БО после перенесенного на 1-м году жизни острого обструктивного бронхита в 35-40% случаев сопровождается формированием бронхиальной гиперреактивности с последующим развитием БА в дошкольном и школьном возрасте у 23-39% детей (Зайцева С.В., 2017; Геппе Н.А., 2018).

В мире проводится широкий круг научных исследований по изучению бронхолегочной патологии, протекающей с БОС и БА у детей и разработки дифференцированных программ по ведению такой категории больных (Соловьева Н.А., 2016; Баранов А.А., 2017) В связи с этим, становится бесспорной актуальность изучения закономерности трансформации заболеваний, протекающих с БОС в БА и совершенствование рекомендаций по диагностике и лечению БА. В настоящее время в мире выполняются приоритетные научно-исследовательские работы по оптимизации диагностических и профилактических мероприятий по снижению заболеваемости на основе оценки эпидемиологических и клинико-функциональных, биохимических, иммунологических особенностей заболеваний, протекающих с бронхообструктивным синдромом, а также работы по снижению инвалидности и улучшению качества жизни детей (Захарова И.Н., 2018; Мещеряков В.В., 2018; Мизерницкий Ю.Л., 2019). В литературе имеются достаточное количество научных работ, посвященных проблеме бронхиальной астмы у детей. В то же время, в литературе недостаточно сообщений, посвященных комплексному изучению патогенеза заболевания и разработке новых эффективных подходов к терапии,

требующего проведение углубленных исследований по ведению такой категории больных (Бобомурадов Т.А., с соавт., 2014; Шамсиев А.М., с соавт., 2017; Чучалин А.Г., 2019).

Несомненно, важно и то, что только путем комплексного обследования с использованием современных методов возможна правильная диагностика и лечение БА у детей. Во многих случаях патология легких, проявляющаяся бронхиальной обструкцией, своими корнями произрастает из самого раннего детского возраста, продолжается в старшем детском и в зрелом возрасте.

Своевременная диагностика и патогенетически обоснованная коррекция клиничко-биохимических, иммунологических, функциональных и психологи-ческих отклонений у детей с БА, способствуют снижению частоты обострений и замедлению прогрессирования, удлинению периодов ремиссии, это снизит рост заболеваемости, детской инвалидности и обеспечит активную полноценную жизнь подрастающего поколения. Решение этих вопросов может способствовать повышению эффективности лечения и предупреждению инвалидности у детей с БА, что является одной из основных задач детского здравоохранения. В связи с этим, проблема совершенствования мер профилактики, диагностики и лечения этого заболевания приобретает первостепенное значение.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа входит в план НИР Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии, и соответствует приоритетным научным исследованиям, осуществляемым в республике. Данная работа была выполнена в рамках укрепленной темы гранта АДСС 15.1.4. «Разработка критериев прогнозирования и методов этапной коррекции бронхиальной астмы у детей» (2015-2017 гг.).

Цель исследования: изучить клиничко – биохимические и иммунологические особенности у детей, перенесших повторные обструктивные бронхиты, для выявления вероятности формирования бронхиальной астмы и разработать дифференцированные схемы лечения.

Задачи исследования:

изучить частоту встречаемости и факторы риска формирования обструктивных бронхитов и бронхиальной астмы у детей раннего, дошкольного и школьного возрастов;

определить роль витамина D и его влияние на клиничскую манифестацию и течение обструктивных бронхитов и бронхиальной астмы у детей в возрастном аспекте;

изучить показатели иммунного статуса, про- и противовоспалительных цитокинов у детей с обструктивными бронхитами и бронхиальной астмой;

разработать комплексный подход лечения и контроля больных перенесших повторно острый обструктивный бронхит для предупреждения развития бронхиальной астмы.

Объект исследования: 185 детей с обструктивным бронхитом, обструктивным бронхитом с рекуррентным течением и бронхиальной астмой, в возрасте от 1 года до 15 лет, находившиеся под наблюдением в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре педиатрии.

Предмет исследования: венозная кровь и сыворотка крови для биохимических и иммунологических исследований.

Методы исследований: общеклинические, инструментальные, биохимические, иммунологические и статистические.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые доказана роль значимых прогностических факторов риска – перинатальных состояний, пассивного курения, преморбидного фона, нарушения грудного вскармливания, отягощенного аллергоанамнеза, сопутствующих и перенесенных заболеваний в формировании обструктивного бронхита и бронхиальной астмы у детей;

впервые определена роль витамина D и его влияние на клиническую манифестацию и течение при обструктивном бронхите и бронхиальной астме у детей;

впервые выявлена патогенетическая значимость влияния витамина D на показатели иммунного статуса, про- и противовоспалительных цитокинов у детей с обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой;

впервые усовершенствованы патогенетически обоснованные дифференцированные методы лечения обструктивных бронхитов и бронхиальной астмы с учетом содержания витамина D в сыворотке крови и состояния иммунного статуса;

впервые доказана эффективность комплексного лечения больных обструктивными бронхитами и бронхиальной астмой путем использования витамина D и иммуномодулирующих средств, способствующих удлинению периодов ремиссии заболевания.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

предложена в практическую деятельность медицинских учреждений дополнительная информация, способствующая раннему выявлению факторов риска формирования бронхиальной астмы у детей, а также своевременной их коррекции;

оценены особенности иммунологических, биохимических, функциональных изменений и разработаны дополнительные диагностические критерии обструктивных бронхитов и БА у детей;

разработаны и предложены методы лечения детей с обструктивными бронхитами и бронхиальной астмой для практического использования в медицинских учреждениях, включающие иммуномодулирующие и витаминсодержащие препараты;

обоснованы дифференцированные методы лечения детей, больных с обструктивными бронхитами и бронхиальной астмой, оказывающие положительное влияние на клиническое течение, биохимические, иммунологические и функциональные показатели, позволяющие снизить частоту обострений, достигнуть длительной ремиссии и предупредить неблагоприятные исходы.

Достоверность результатов исследования определяется применением апробированных теоретических и практических подходов и методов, достаточным объемом выборки пациентов, достоверность результатов подтверждена использованием современных методов биохимических, иммунологических, функциональных и статистических методов исследования. Сопоставление полученных данных с зарубежными и отечественными исследованиями, показывает, что выводы вытекают из

собственных результатов, обоснованы и подтверждают достоверность полученных результатов.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования имеет значение для теоретической медицины, поскольку раскрывает патогенетические механизмы развития бронхиальной астмы у детей путем оценки клинико-функциональных, биохимических, иммунологических данных и могут быть основой для продолжения в Республике более глубоких исследований. Полученные данные могут быть предложены в качестве дополнительных диагностических критериев, позволяющих усовершенствовать лечение обструктивных бронхитов и бронхиальной астмы.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что разработаны и предложены дифференцированные методы лечения больных обструктивными бронхитами и бронхиальной астмой с использованием иммунокорректирующих и витаминсодержащих препаратов. Дифференцированное включение аквадетрима, исмижена в комплексную терапию больных обструктивными бронхитами и бронхиальной астмой оказывает положительное влияние на клиническое течение, биохимические, иммунологические и функциональные показатели, позволяющие достигнуть длительной ремиссии с уменьшением частоты обострений, способствуя благоприятному течению заболевания.

Внедрение результатов исследования. На основании результатов научного исследования по прогнозированию, диагностике и совершенствованию лечения бронхиальной астмы у детей:

утверждены методические рекомендации «Современные методы диагностики, лечения и профилактики бронхиальной астмы у детей» (справка о заключении Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-д/207 от 15.10.2018 г.). Данная методическая рекомендация способствовала прогнозированию по предупреждению трансформации заболеваний, протекающих с бронхообструктивным синдромом в бронхиальную астму, улучшению клинического течения заболевания, биохимических и иммунологических показателей, позволяющих достигнуть длительной ремиссии с уменьшением частоты обострений заболевания;

полученные научные результаты диссертационной работы по прогнозированию, диагностике и совершенствованию лечения бронхиальной астмы у детей внедрены в практическую деятельность здравоохранения, в частности в клиническую практику областных детских многопрофильных медицинских центров Самаркандской и Ташкентской областей (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-з/35 от 29.05.2020 г.). Внедрение результатов исследования позволило в 2 раза уменьшить частоту обострений заболевания и улучшить качество жизни детей, что привело к повышению экономической эффективности.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 2 международных и 3 республиканских конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 22 научных работ, в том числе 11 журнальных статей, 9 из которых в республиканских, 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой литературы. Объем текстового материала составляет 121 страницу.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновываются актуальность и необходимость проведения исследований, охарактеризованы цель и задачи, объект и предмет исследования, указано соответствие приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыто научное и практическое значение полученных результатов, приведены сведения о внедрении результатов исследований в практику, опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе **«Современные аспекты проблемы заболеваний органов дыхания у детей, сопровождающихся синдромом бронхиальной обструкции (обзор литературы)»** диссертации представлены данные научных источников, отражающие дискуссионные вопросы, касающиеся современных данных о бронхообструктивном синдроме и бронхиальной астме у детей. Раскрыта роль и значение витамина D, приведены особенности цитокинового статуса и отражены методы диагностики, современные методы терапии обструктивных бронхитов и бронхиальной астмы у детей.

Во второй главе **«Характеристика клинического материала, методы исследования и схемы комплексного лечения детей с обструктивными бронхитами и бронхиальной астмой»** диссертации приведена характеристика клинического материала, методов исследования и дифференцированные методы лечения. Для установления частоты встречаемости обструктивных бронхитов и бронхиальной астмы проведен ретроспективный анализ 3962 историй болезни детей с бронхолегочной патологией. У 24,5% детей был выявлен острый обструктивный бронхит, у 20,3% - обструктивный бронхит с рекуррентным течением, у 17,4% - бронхиальная астма. Всего проспективное исследование проведено у 185 детей в возрасте от 1 до 15 лет, из них у 32,4% (60) больных диагностирован острый обструктивный бронхит (ОБ), у 32,4% (60) больных – обструктивный бронхит с рекуррентным течением (ОБ с РТ) и у 35,1% (65) – бронхиальная астма (БА). Контрольную группу составили 20 практически здоровых детей того же возраста. Исследование проводилось на базе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии.

Обструктивные бронхиты диагностировались согласно МКБ-10 и на основании классификации основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей, принятой на специальном заседании XVIII Национального конгресса по болезням органов дыхания (2009). Бронхиальная астма диагностировалась согласно классификации, принятой Национальной программой «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», в России 1997 году, которая была дополнена в 2017 году программой GINA. Комплекс исследования больных включал общеклинические, функциональные, биохимические и иммунологические методы исследования.

Биохимические методы исследования проводились в лаборатории РСНПМЦП. С помощью диагностической тест-системы EUROIMMUN 25-OH Vitamin D ELISA E150519BY производства EUROIMMUN AG определялся уровень 25 – гидроксикальциферола (витамина D) в сыворотке крови.

Иммунологическое исследование проводились в Институте Иммунологии и геномики человека АН РУз. Определение показателей иммунного статуса: CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-, CD16⁺-, CD20⁺ - лимфоцитов, концентрации иммуноглобулинов класса А, G, М, Е, фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН), цитокинов (IL-4, IL-8, ФНО- α ; IFN γ) проводилось методом иммуноферментного анализа на полуавтоматическом ИФ анализаторе «Multiskan FC» (Финляндия).

Изучение функции внешнего дыхания (ФВД) проводилось с помощью компьютерной спирометрии в отделении пульмонологии РСНПМЦП на оборудовании Schiller Spirovit SP-1 (нормы устанавливались в соответствии со встроенным программным обеспечением Spiro PC software 1.5.0.0.).

При выборе схемы дифференцированной терапии учитывались биохимические, иммунологические и функциональные данные больных.

I группа (контрольная группа) составили 15 больных ОБ с рекуррентным течением и 15 больных БА, получавших только базисную терапию (БТ) - гипоаллергенную диету, режим, антибиотики по показаниям, спазмолитики, муколитические и отхаркивающие препараты, бронхолитическая терапия, антиоксиданты (аевит, рыбий жир), антигистаминные препараты и симптоматическое лечение.

II группа – 20 больных ОБ с РТ и 23 больных БА у которых отмечалось низкое содержание витамина D. Они на фоне БТ получали холекальциферол (препарат Аквадетрим) в дозировке в зависимости от содержания витамина D в сыворотке крови. При содержании витамина D в сыворотке крови 20-30 нг/мл, лечебная доза препарата составляла – 2000 МЕ ежедневно в течение месяца, при содержании 10-20 нг/мл, лечебная доза препарата – 3000 МЕ ежедневно в течение месяца, при содержании менее 10 нг/мл, лечебная доза препарата – 4000 МЕ ежедневно в течение месяца, с последующим переходом на профилактические дозы по возрасту (от 1г до 15 лет по 1500 МЕ ежедневно).

III группа – 25 больных ОБ с РТ и 27 больных БА с у которых отмечалось низкое содержание витамина D и низкие показатели иммунного статуса. Они на фоне БТ получали холекальциферол (препарат Аквадетрим) и иммуностимулятор Исмижен (ежедневно, утром, натощак по 7 мг 1 раз 10 дней, профилактический курс включает три цикла по 10 дней с 20-дневными интервалами между ними). Наблюдение за больными проводилось в условиях стационара и консультативного диспансерного кабинета (через 3, 6 и 12 мес.). Катамнестическое наблюдение за 65 больными с БА и ОБ с РТ мы проводили в течение одного года.

Статистическая обработка результатов проводилась программой, разработанной в пакете Microsoft Office Excel-2010. Использовались методы вариационной статистики с вычислением средних арифметических значений (M), их стандартных ошибок (m) и достоверных различий по критерию Фишера-Стьюдента. Корреляционный анализ проводился с использованием методов Спирмена (Rs) и Пирсона (r).

В третьей главе «**Результаты клинико-лабораторных исследований больных с обструктивными бронхитами и бронхиальной астмой**» диссертации проанализированы результаты собственных исследований. Проспективный анализ факторов риска развития у обследованных 185 детей показал, что у большинства наблюдаемых матерей обследованных больных имели место различные осложнения течения беременности, и она была наибольшей в группе матерей больных БА 57 (87,7%). Угроза прерывания беременности была наибольшей в группе матерей больных ОБ 32 (42,7%). ОРИ во время беременности была наибольшей в группе матерей детей с БА 52 (80,0%). В период беременности была диагностирована легкая или средне - тяжелая форма анемии у матерей больных ОБ в 64 (85,3%) случаев, ОБ с рекуррентным течением – 45 (75,0%), при БА у 54 (83,1%). В группе больных ОБ в 57 (76,0%) случаев у матерей в анамнезе было патологическое течение родов. Недоношенность и рождение в асфиксии выявлены в наибольшей частоте случаев в группе больных ОБ – 11 (14,7%) и 38 (50,7%), ОБ с рекуррентным течением – 7 (11,7%) и 14 (23,3%), при БА у 4 (6,2%) и 14 (21,5%) соответственно. Эти данные наглядно свидетельствуют о значительной частоте перинатальных и интранатальных патологических признаков у детей, как факторов риска, оказывающие влияние на развитие заболеваний. Наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям в 2 раза чаще регистрировалось во 2-3 группах больных по сравнению с 1 группой. Аллергические заболевания у матери отмечались у 25 (33%) детей 1 группы, у 32 (43%) матерей 2 группы и у 44 (79%) матерей 3 группы, аллергические заболевания отца встречались у 12 (16%) детей 1 группы, у 29 (39%) и 31 (19%) у 2-3 группы. Также был выявлен факт курения родителей при ребенке (32 (43%), 34 (60%), 35 (63%). На тяжесть обследованных больных существенное влияние оказывает неблагоприятный преморбидный фон и сопутствующая патология. Во всех трех группах наблюдения наиболее часто встречались такие фоновые состояния как анемия I-II степени, остаточные явления рахита и атопический дерматит. Основными жалобами родителей больных детей с ОБ и ОБ с рекуррентным течением были кашель 120 (100%), одышка 120 (100%) повышение температуры тела у 74 (61,6%) детей, снижение аппетита 109 (90,8%), слабость 91 (75,8%), нарушение сна 106 (88,3%). При поступлении в стационар, основными жалобами больных БА в 65 (100,0%) случаях были кашель с небольшим количеством преимущественно слизистой мокроты, особенно при пробуждении, одышки у 65 (100,0%) детей, снижения аппетита у 59 (90,8%), вялости у 62 (95,4%), приступов удушья у 52 (80,0%) обследуемых, пероральных хрипов у 52 (80,0%), потливости у 32 (49,2%), головной боли у 29 (44,6%) больных. Средняя продолжительность лечения детей БА в стационаре составила $11,6 \pm 0,3$ дней.

Со стороны иммунного статуса были выявлены следующие отклонения. У детей при ОБ определяется достоверное ($p < 0,001$) снижение содержания $CD3^+$ -лимфоцитов до $50,9 \pm 0,7\%$ по сравнению с практически здоровыми детьми. Содержание $CD4^+$ и $CD8^+$ -лимфоцитов также достоверно отличались от нормальных величин. Содержание $CD20^+$ - лимфоцитов у больных ОБ было достоверно ($p < 0,001$) выше, чем у практически здоровых детей и составило $20,8 \pm 0,6\%$. Относительное число $CD16^+$ - лимфоцитов в группе больных ОБ было достоверно повышено относительно нормальных величин и составило $12,4 \pm 1,2\%$ ($p < 0,01$). Анализ работы

неспецифического звена иммунитета фагоцитоза, показал достоверное подавление ФАН по сравнению с контролем в группе больных ОБ ($p < 0,01$). У больных при ОБ с рекуррентным течением относительное количество $CD3^+$ и $CD4^+$ - лимфоцитов достоверно ($p < 0,01$) снижалось по сравнению с практически здоровыми детьми в 1,3 и 1,4 раза соответственно. Отмечалось достоверное снижение $CD8^+$ - лимфоцитов ($p < 0,01$) по сравнению с практически здоровыми детьми. Содержание $CD20^+$ - лимфоцитов у больных ОБ с рекуррентным течением было достоверно ($p < 0,01$) выше, чем у практически здоровых детей. У больных ОБ с рекуррентным течением относительное число $CD16^+$ - лимфоцитов было достоверно ($p < 0,01$) снижено до $15,8 \pm 0,5\%$. Уровень фагоцитарной активности нейтрофилов у больных ОБ с рекуррентным течением был достоверно снижен по сравнению с показателями практически здоровых детей ($p < 0,01$) и составило $36,1 \pm 1,2\%$. Результаты иммунологических исследований детей, больных БА указывает на глубокие нарушения: определяется достоверное снижение содержания $CD3^+$ -лимфоцитов до $38,7 \pm 0,7\%$ ($p < 0,01$), включая иммунорегуляторные субпопуляции, $CD4^+$ - лимфоцитов до $25,8 \pm 1,3\%$ ($p < 0,01$) и $CD8^+$ - лимфоцитов до $13,9 \pm 0,6\%$ ($p < 0,01$) по сравнению с показателями ОБ и ОБ с рекуррентным течением. Содержание $CD20^+$ - лимфоцитов у больных БА было достоверно ($p < 0,01$) выше и составило $34,7 \pm 0,5\%$, чем у детей с ОБ и ОБ с рекуррентным течением. Относительное число $CD16^+$ - лимфоцитов в изучаемой группе было достоверно повышено и составило $17,6 \pm 0,8\%$ ($p < 0,01$). Анализ показателей фагоцитоза характеризующего неспецифическое звено иммунитета, в группе больных БА, показал достоверное ФАН до $36,1 \pm 1,2\%$ по сравнению больными с ОБ ($p < 0,01$).

Результаты изучения цитокинового статуса показали, что у детей с ОБ продукция ИЛ-4 достоверно ($p < 0,01$) повышалась до $18,9 \pm 0,3$ пг/мл по сравнению со здоровыми детьми (рис.1).

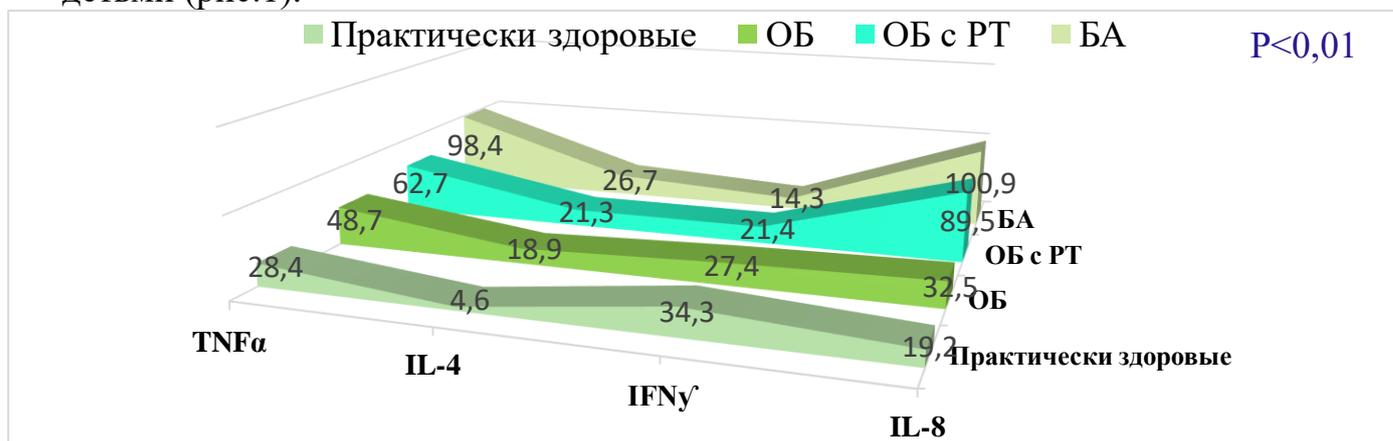


Рис. 1. Содержание цитокинов у обследованных детей, мг/ мл

У больных ОБ с рекуррентным течением показатель продукции ИЛ-4 был достоверно ($p < 0,01$) повышен до $21,3 \pm 0,3$ пг/мл, что было в 4,6 раза выше по сравнению с нормой. У больных с БА показатель продукции ИЛ-4 был повышен до $26,7 \pm 1,4$ пг/мл. Наблюдается закономерное нарастание противовоспалительного цитокина ИЛ-4 во всех обследованных группах, но оно более выражено при БА, превышая норму в 5,8 раза. При анализе содержания ИЛ-8 у детей с ОБ достоверно ($p < 0,01$) повышалась до $32,5 \pm 2,8$ пг/мл по сравнению со здоровыми детьми. У

больных ОБ с рекуррентным течением показатель продукции ИЛ-8 был достоверно ($p < 0,01$) повышен до $89,5 \pm 3,9$ пг/мл, что было в 4,7 раза выше по сравнению с нормой. У больных с БА показатель продукции ИЛ-8 был повышен до $100,9 \pm 7,7$ пг/мл. Наблюдается закономерное нарастание противовоспалительного цитокина ИЛ-8 во всех обследованных группах, но оно более выражено при БА, превышая норму в 5,2 раза. В наших исследованиях уровень фактора некроза опухоли- α был более значительно повышенным в 3,5 раза у детей с БА по сравнению с детьми контрольной группы ($P < 0,001$). У больных ОБ – $48,7 \pm 3,5$ пг/мл, с ОБ с рекуррентным течением - $62,7 \pm 3,2$ пг/мл против $28,4 \pm 1,5$ пг/мл в контроле ($P < 0,001$), что отражает повышенную активность макрофагов, участвующих в поддержании воспалительного процесса.

Содержание витамина D₃ (25(OH)-D) в сыворотке крови обследованных детей показал, что у детей, больных БА достоверно было снижено до $13,64 \pm 1,4$ мкмоль/л, более чем в 3,2 раза ниже средних показателей здоровых детей ($34,08 \pm 3,2$ ng/ml; $p < 0,001$) и было достоверно ниже по сравнению с показателями детей с ОБ и с ОБ с РТ ($24,11 \pm 3,2$ мкмоль/л и $19,39 \pm 1,2$ мкмоль/л соответственно, $p < 0,01$) (рис. 2).

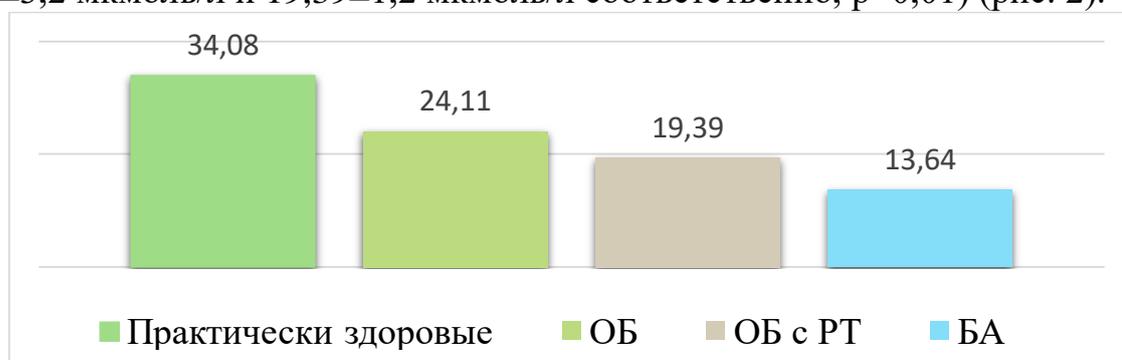


Рис.2 Показатели витамина D у обследованных детей, ng/ml

Сравнение между контрольной и группой детей с БА независимо от степени тяжести по уровню обеспеченности витамином D, проведено с помощью точного критерия Фишера, различий получено не было ($p = 0,39$). Полученные результаты объясняются отсутствием достоверных различий в обеспеченности витамином D между БА и группой контроля ($p = 0,927$). При попарном сравнении групп различия выявлены при сравнении группы контроля и среднетяжелой БА ($p = 0,034$). Дети с ОБ с РТ и БА по обеспеченности витамином D достоверно различались - дефицит встречался чаще, а норма реже при более тяжелой БА ($p = 0,017$). При ОБ не сопровождалось изменениями в частоте встречаемости дефицита 25(OH)D. Обеспеченность витамином D зависела от степени тяжести заболевания у детей, уровень дефицита и недостатка витамина D был достоверно выше у детей в группе с БА (рис. 3).

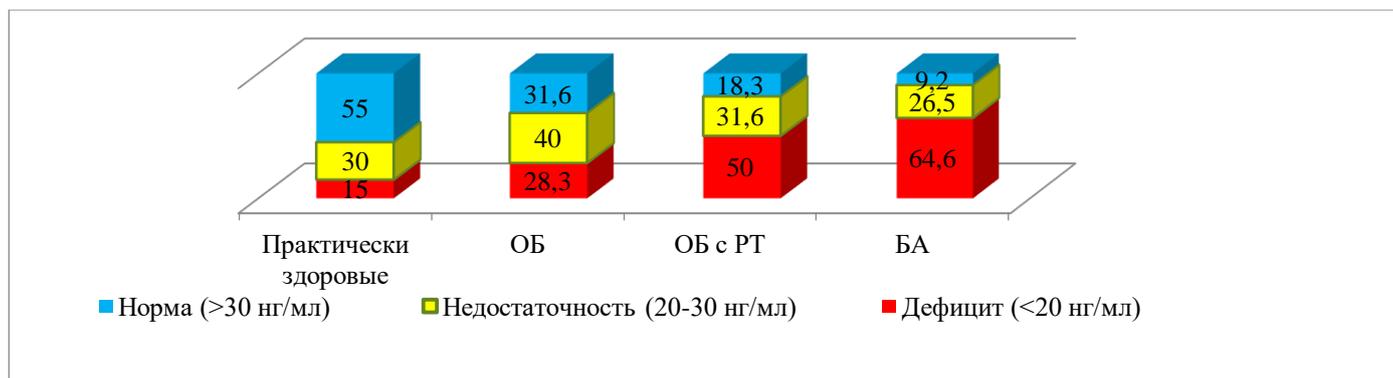


Рис. 3. Уровень обеспеченности витамином D среди пациентов в исследуемых группах, (%)

При БА недостаточность и дефицит витамина D встречались достоверно чаще, чем в группе контроля и при ОБ ($p=0,034$ и $p=0,017$ соответственно). Таким образом, дефицит витамина D служит неблагоприятным фактором риска более тяжелого течения бронхиальной астмы независимо от других факторов.

Детям с БОС в анамнезе нами было проведена спирография. У детей всех трех групп превалировал обструктивный тип нарушения вентиляции легких: ООБ 8 (66,6 %), ОБ с РТ 20 (52,6 %), БА 37 (74 %), также во всех группах отмечался более низкий смешанный тип нарушения вентиляции: ООБ 1 (8,3 %), ОБ с РТ 9 (23,6 %), БА 13 (26%). Исходное исследование ФВД показало достоверное снижение всех показателей, у больных каждой группы. Наиболее ярко были выражены изменения в подгруппах с дефицитом витамина D, по сравнению с подгруппой с недостаточностью витамина D. Самые сильные нарушения показали дети с БА. У детей с БА с дефицитом витамина D отчетливо прослеживается снижение МОС25 больше, чем МОС75, что соответствует проксимальному типу обструкции, тогда как у детей с БА с недостаточностью витамина D наблюдается равномерное снижение всех показателей МОС, что соответствует тотальному типу обструкции. При спирометрических исследованиях наблюдается снижение как объёмных, так и скоростных показателей.

При изучении корреляционной взаимосвязи между содержанием витамина D и ФВД были получены следующие данные. В группе с ОБ с РТ отмечалась средняя положительная взаимосвязь между витамином D и ОФВ1 ($r=0,386$). В группе с бронхиальной астмой отмечалась высокая отрицательная кооррелятивная зависимость во всех трех показателях ОФВ (ОФВ1 $r= -0,753$; индекс Тиффно $r= -0,709$; МОС50 $r= -0,668$). Таким образом полученные данные свидетельствуют о тесной коррелятивной связи между витамином D и ФВД при БА, что свидетельствует о влиянии витамина D на тяжесть течения бронхиальной астмы, и его дефицит усугубляет течение заболевания.

Известно, что дефицит витамина D прямо или опосредовано влияет на состояние иммунной системы. В связи с этим был проведен корреляционный анализ между содержанием витамина D в сыворотке крови и некоторыми параметрами клеточного и гуморального иммунитета (табл.1).

Таблица 1.

Характеристика взаимосвязей между показателями витамина D и клеточным иммунитетом у детей в исследуемых группах

Показатели	витамин D			P	P1
	ООБ	ОБ с РТ	БА		
Эозинофилы	-0,259	-0,369	0,757	<0,05	<0,001
CD4+	-0,074	0,007	-0,447	<0,01	<0,01
CD8+	0,730	0,126	0,461	<0,001	<0,05
CD16+	0,417	-0,539	0,019	<0,001	<0,001
CD20+	0,0121	0,466	0,615	<0,01	<0,01
CD23+	0,553	-0,120	0,690	>0,05	<0,05

Анализ клеточного иммунитета показал, что в группе с ООБ отмечается высокая положительная связь витамина D с CD8+ ($r=0,730$), что говорит о высокой противoinфекционной защите, и средняя положительная связь с CD16+ и CD23+ ($r=0,417$; $r=0,553$), что также говорит об активации витамином D клеточного иммунитета. В группе с БА отмечалась высокая положительная взаимосвязь витамина D с эозинофилами, CD20+ и CD23+ ($r=0,757$; $r=0,615$; $r=0,690$), средняя положительная связь с CD8+ ($r=0,461$) и средняя отрицательная связь с CD4+ ($r=-0,447$). Коррелятивный анализ между витамином D и иммуноглобулинами A, M, G, E, IL-4, IL-8, TNF α , IFN γ у больных исследуемых групп показал наличие высоких положительных и отрицательных коррелятивных взаимосвязей, особенно в группе с БА (табл. 2).

Таблица 2.

Характеристика взаимосвязей между показателями витамина D и гуморальным иммунитетом у детей в исследуемых группах

Показатели гуморального иммунитета	витамин D (r)			P	P1
	ООБ	ОБ с РТ	БА		
IgA	0,402	-0,199	0,229	>0,05	<0,05
IgM	0,012	-0,083	0,017	<0,05	<0,001
IgG	0,006	0,148	0,222	<0,01	<0,001
IgE	0,142	-0,258	-0,663	<0,01	<0,01
IL-4	-0,242	0,430	0,727	<0,001	<0,05
IL-8	-0,412	0,571	-0,456	<0,001	<0,001
TNF α	-0,243	-0,044	-0,551	<0,01	<0,01
IFN γ	-0,030	-0,105	0,230	>0,05	<0,05

Обобщая результаты исследований, представленных в настоящей главе, можно заключить, что бронхиальная астма у детей развивается на фоне неблагоприятного пери - и интранатального периодов, наследственно отягощенном преморбидном фоне, сопутствующих и перенесенных заболеваний, что может привести к функциональной несостоятельности иммунной системы, способствующей неблагоприятному течению заболевания. Характерным является снижение уровня витамина D, предполагающего возможное неблагоприятное течение заболевания, использование данных параметров может позволить своевременно вносить необходимую коррекцию в лечение данной категории больных.

В четвертой главе «**Обоснование комплексного подхода к лечению острых и рекуррентных форм обструктивных бронхитов и бронхиальной астмы у детей**» диссертации обоснованы дифференцированные подходы к лечению больных обструктивными бронхитами и бронхиальной астмой. Данные анализа клинической эффективности дифференцированного лечения больных ОБ с РТ показало что во II и III группе при проведении дифференцированного лечения, в более короткие сроки купировались проявления интоксикации, достоверно уменьшались длительность сухого и влажного кашля по сравнению с детьми I группы, находившимися на традиционном лечении ($P < 0,001$). Отмечалось сокращение продолжительности одышки ($P < 0,001$ и $P < 0,01$), цианоза носогубного треугольника ($P < 0,01$ и $P < 0,001$), пероральных хрипов ($P < 0,05$ и $P < 0,05$). Сроки пребывания в стационаре больных 2 и 3 групп, получавших дифференцированное лечение, сократились до $8,4 \pm 0,1$ и $8,2 \pm 0,2$ койко-дней соответственно, а в I группе - $9,3 \pm 0,3$ дней ($P < 0,01$).

Результаты исследований влияния дифференцированного лечения на показатели содержания витамина D в сыворотке крови у больных с ОБ с РТ показали, что у детей 2 и 3 группы отмечалась тенденция к нормализации содержания витамина D в сыворотке крови, это проявляется достоверным увеличением витамина D до $31,3 \pm 0,3$ нг/мл и $32,5 \pm 0,1$ нг/мл соответственно по сравнению с показателями I группы $21,3 \pm 0,4$ нг/мл ($P < 0,001$).

После проведенного дифференцированного лечения у детей II и III группы со стороны иммунной системы выявили ряд изменений в показателях, свидетельствующих о более существенной стабилизации параметров иммунитета. У детей II и III группы к концу курса терапии отмечалось отчетливое повышение относительного числа $CD3^+$ - и $CD4^+$ - лимфоцитов по сравнению с показателями I группы ($P < 0,01$). Уровень абсолютного значения $CD3^+$ - и $CD4^+$ - лимфоцитов достоверно повышен в 1,19 и 1,43 раза по сравнению с данными I группы ($P < 0,01$). Динамика уровня $CD8^+$ - лимфоцитов у детей III группы, получавших комплексное лечение показало снижение показателей по сравнению с показателями I группы ($P < 0,01$). Такая же закономерность прослежена и со стороны абсолютных показателей $CD8^+$ - клеток ($P < 0,01$).

Анализ влияния дифференцированного лечения на показатели цитокинового статуса у больных с ОБ с РТ выявил, что уровень IL-4 в III группе достоверно снизился в 1,7 раза по сравнению с данными I группы и в 4,7 раза больше по сравнению с практически здоровыми детьми. У больных III группы уровень IL-8 в результате комплексного лечения достоверно снизился в 2,2 раза по сравнению с данными I группы и в 4,6 раза больше по сравнению с практически здоровыми детьми. Анализ динамики уровня TNF α в III группе показал, достоверное снижение показателей в 1,6 раза по сравнению с данными I группы и в 3,4 раза больше по сравнению с практически здоровыми детьми. Под влиянием комплексного лечения у детей III группы отмечено повышение IFN γ в 1,6 раза по сравнению с данными I группы.

Для определения эффективности дифференцированного лечения в комплексе традиционной терапии больных с БА проводилась оценка клинических тестов в динамике заболевания. Анализ клинической эффективности комплексной терапии показал, что при проведении дифференцированного лечения во II и III группе

значительно в более короткие сроки купировались проявления интоксикации, достоверно уменьшались длительность сухого и влажного кашля по сравнению с детьми I группы, находившимися на традиционном лечении ($P < 0,001$). Отмечалось сокращение продолжительности одышки ($P < 0,001$), цианоза носогубного треугольника ($P < 0,001$), пероральных хрипов ($P < 0,001$), влажных хрипов в легких ($P < 0,001$). Аускультативно на фоне жесткого дыхания у больных II и III групп, получавших комплексную терапию влажные и сухие хрипы выслушивались значительно меньшее количество дней по сравнению с I группой ($P < 0,001$). Сроки пребывания в стационаре больных II и III групп, получавших дифференцированное лечение, сократились до $10,0 \pm 0,2$ и $10,2 \pm 0,3$ койко-дней соответственно, а в I группе - $12,1 \pm 0,4$ дней ($P < 0,001$).

Результаты исследований влияния дифференцированного лечения на показатели содержания витамина D в сыворотке крови у больных с БА показали, что у детей II и III группы, получавших дифференцированное лечение, отмечалось повышение содержания витамина D до $28,1 \pm 0,5$ нг/мл и $26,8 \pm 0,3$ нг/мл соответственно по сравнению с показателями I группы $15 \pm 0,4$ нг/мл ($P < 0,05$ и $P < 0,001$).

Анализ влияния дифференцированного лечения на показатели иммунного и цитокинового статуса у обследуемых больных выявил положительный эффект в исследуемых параметрах. Уровень абсолютного значения $CD3^+$ - и $CD4^+$ - лимфоцитов достоверно повышен в 1,19 и 1,43 раза по сравнению с данными I группы ($P < 0,01$). Динамика уровня $CD8^+$ - лимфоцитов у детей III группы, получавших комплексное лечение показало повышение показателей до $19,1 \pm 0,4\%$ по сравнению с показателями I группы ($P < 0,01$).

Уровень абсолютного значения $CD20^+$ - лимфоцитов достоверно снизился в 1,3 раза по сравнению с данными I группы ($P < 0,01$). Уровень абсолютного значения $CD16^+$ - лимфоцитов достоверно снизился в 1,25 раза по сравнению с данными I группы ($P < 0,01$). У детей III группы после проведенного комплексного лечения ФАН увеличивался до $51,63 \pm 1,01\%$ по сравнению с показателями I группы ($P < 0,01$).

Анализ влияния дифференцированного лечения на показатели цитокинового статуса у больных с БА выявил положительный эффект в исследуемых параметрах. Значения IL-4 достоверно снизился в 1,7 раза по сравнению с данными I группы и в 4,7 раза больше по сравнению с практически здоровыми детьми. У больных III значение IL-8 достоверно снизился в 2,2 раза по сравнению с данными I группы и в 4,6 раза больше по сравнению с практически здоровыми детьми. Значения TNF α достоверно снизился в 1,6 раза по сравнению с данными I группы и в 3,4 раза больше по сравнению с практически здоровыми детьми. Под влиянием комплексного лечения у детей III группы отмечено повышение IFN γ в 1,6 раза по сравнению с данными I группы. Проведенные нами исследования показали, что дифференцированное лечение ОБ с РТ и БА способствует восстановлению некоторых изученных параметров иммунитета, а также цитокинового статуса.

При динамической оценке показателей ФВД во всех лечебных группах отмечается восстановление показателей к нормативным значениям. У детей из третьей группы также отмечалось достоверное улучшение показателей ФВД по сравнению с исходными данными, свидетельствует о том, что дифференцированная

терапия витамином D и Исмижен эффективнее снимает бронхообструкцию и улучшает показатели ФВД, по сравнению с базисной терапией (рис.4).

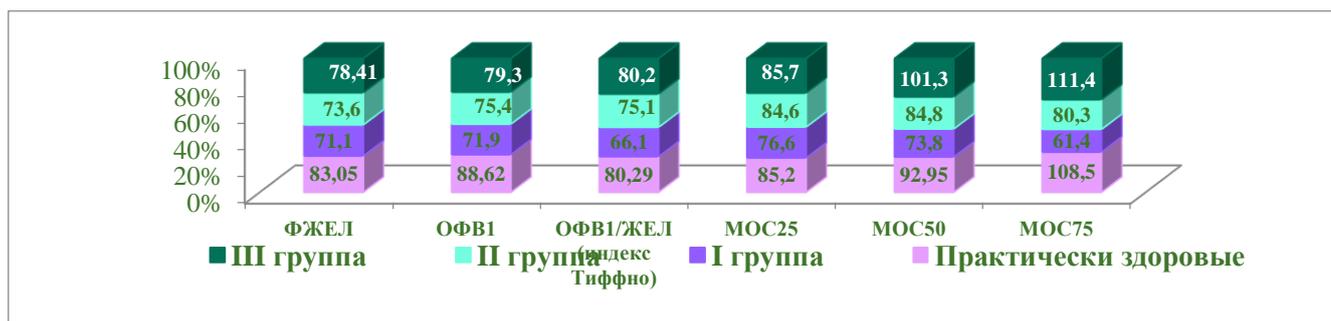


Рис. 4. Динамика показателей ФВД у детей, больных БА, (M±m)

Таким образом, при применении дифференцированного лечения в составе традиционной терапии больных БА значительно стабилизировался иммунный статус больного ребенка, нормализовалось содержание витамина D в сыворотке крови, что положительно сказалось на клинических показателях активности патологического процесса и показателях функции внешнего дыхания.

Катамнестическое наблюдение показало, что после базисной терапии у детей в течение года продолжали наблюдаться повторные случаи БОС при ОБ с РТ и БА. При дифференцированной терапии частота повторной БО снижалась по сравнению с группой, получавших традиционное лечение.

Иммунологические исследования, проведенные в периоде катамнестического наблюдения, показали высокую эффективность предложенных дифференцированных схем терапии. Именно восстановление иммунологических показателей и улучшение клинического течения позволило вывести ребенка из частой заболеваемости. При проведении иммунологического мониторинга в периоде катамнестических наблюдений детей, перенесших ОБ с РТ и БА и получивших дифференцированное лечение, через 6 месяцев после выписки из стационара, были выявлены значимые изменений по сравнению с показателями, отмеченными ранее.

Катамнестическое наблюдение 65 больных ОБ с РТ и БА через 3 и 6 мес. показало эффективность дифференцированного лечения, при этом отмечалось снижение частоты обострений, по сравнению с группой, получавшей традиционное лечение. У детей I группы, через 3 мес. обострение наблюдалось у 45,0% детей, через 6 мес. – 35,0%. В контрольной же группе (I группа) через 3 мес. обострение заболевания наблюдалось у 80,0% детей, через 6 мес. – у 60,0% детей. Во II группе, через 3 мес. обострение наблюдалось у 44,0% детей, через 6 мес. – 32,0%. В контрольной же группе (II группа) через 3 мес. обострение заболевания наблюдалось у 70,0% детей, через 6 мес. – у 50,0% детей. В группе детей, получавших дифференцированное лечение частота рецидивов была в 1,8 и 1,6 раз реже чем у детей получавших базисное лечение (табл.3).

Таблица 3 .

Частота рецидивов у обследованных детей в период катамнестического наблюдения

Показатели	I группа (ОБ с РТ), n=30				II группа (БА), n=35			
	базисное лечение, n=10		дифференцированное лечение, n=20		базисное лечение, n=10		дифференцированное лечение, n=25	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
3 мес	8	80***	9	45**	7	70	11	44*
6 мес	6	60**	7	35*	5	50	8	32***
12 мес	5	50**	2	10***	5	50	5	20**

Примечание: * - различия относительно данных базисной терапии значимы (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001)

По результатам исследования обоснована эффективность применения дифференцированного метода лечения БА у детей. Вместе с тем при анализе данных отдаленных наблюдений мы убедились в том, что обоснованное применение дифференцированных схем лечения большим ОБ с РТ и БА путем использования иммуномодулирующих средств и витамина D позволили, снизить частоту обострений и удлинение периодов ремиссии заболевания.

Учитывая вышеуказанные результаты дифференцированного лечения мы разработали схему диагностики и лечения детей с ОБ с РТ и БА (рис.5)



Рис.5. Схема диагностики и лечения бронхиальной астмы и обструктивного бронхита с рекуррентным течением.

Подводя итог проведенных нами исследований, можно сделать заключение о том, что предложенные нами разработанные дифференцированные схемы терапии у больных ОБ с рекуррентным течением и БА, оказывает положительное влияние на клиническое течение, динамику биохимических, иммунологических, и функциональных показателей, что позволяет усовершенствовать лечебно-профилактические мероприятия и предупреждает неблагоприятный исход заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Частота встречаемости заболеваний протекающих с БОС составляет 62,2% от общего числа детей с бронхолегочной патологией, из них у 24,5% диагностируется острый обструктивный бронхит, у 20,3% - обструктивный бронхит с рекуррентным течением, у 17,4% - бронхиальная астма. Среди предрасполагающих факторов основными являются неблагоприятное течение пери- и интранатального периодов, отягощенного преморбидного фона и сопутствующие заболевания. Наиболее значимыми прогностическими признаками, контролирующими симптомы обструктивного бронхита рекуррентного течения и бронхиальной астмы, являются: наследственная отягощенность по атопическим заболеваниям по линии матери и отца, нарушения грудного вскармливания, курение родителей, фоновые состояния, сопутствующая патология.

2. У больных ОБ, ОБ с рекуррентным течением и БА установлен дисбаланс в обеспеченности витамином D, сопровождающийся уменьшением его в сыворотке крови. Уровень витамина D у детей, больных БА был достоверно более чем в 6 раз ниже средних показателей здоровых детей и был достоверно более чем в 3 раза ниже по сравнению с показателями детей с ОБ и с рекуррентным течением. Практически у половины (46%) детей с бронхиальной астмой отмечался дефицит гидроксикальферола крови, тогда как в группе пациентов с обструктивным бронхитом частота дефицита выявлялась достоверно реже (у 28% пациентов).

3. Для больных ОБ с РТ и БА характерен дисбаланс клеточного звена иммунитета, за счет снижения CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-, CD16⁺-лимфоцитов, на фоне активации гуморального звена (повышения CD20⁺-лимфоцитов в 1,5–1,6 раза), снижения фагоцитарной активности нейтрофилов в 1,4–1,6 раза, усиления продукции цитокинов. У детей с ОБ с РТ и БА выявлен дисбаланс цитокинового профиля, который выражается повышением уровней IL-8, IL-4, TNF α , снижением концентрации IFN γ , и IgE, который отличаются выраженностью и стойкостью, что свидетельствует об их роли в развитии рецидивов бронхообструктивного синдрома.

4. На основании корреляционного анализа выявлены высокая обратная взаимосвязь между уровнем витамина D и показателями функции внешнего дыхания у детей с бронхиальной астмой ($r = -0,753$; $r = -0,7$; $r = -0,668$). Также у детей с БА выявлена высокая обратная взаимосвязь с избыточным весом, частотой рецидивов и длительностью госпитализации ($r = -0,648$). При изучении корреляционной взаимосвязи с клеточным и гуморальным иммунитетом выявлена высокая прямая взаимосвязь с уровнем эозинофилов ($r=0,757$), IL-4 ($r=0,727$), и высокая обратная взаимосвязь с IgE ($r=-0,663$).

5. Предложенные дифференцированные методы лечения больных ОБ с РТ и БА с учетом их иммунного статуса и содержания витамина D, с включением витамина D и иммуностимуляторов, оказывают положительное влияние на клиническое течение заболевания, способствуют улучшению биохимических, иммунологических и функциональных показателей, позволяющих повысить эффективность лечения и уменьшить частоту повторных случаев и обострений заболевания, приводящие к длительной ремиссии и улучшению исходов заболевания.

6. Катамнестическими наблюдениями подтверждена эффективность разработанного комплекса методов лечения обструктивных бронхитов и бронхиальной астмы у детей, выражающаяся снижением частоты обострений в 1,8 раз у детей с обструктивным бронхитом рекуррентного течения и в 2,1 раза у детей с бронхиальной астмой.

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

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

KARIMOVA NILUFAR IRGASHEVNA

**COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF THE FORMATION OF BRONCHIAL
ASTHMA IN CHILDREN AND TREATMENT OPTIMIZATION**

14.00.09 – Pediatrics

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

TASHKENT – 2020

The theme of doctoral (PhD) dissertation was registered by the Supreme Attestation Committee at the Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under №B2017.3.PhD/Tib394

The doctoral (PhD) dissertation was carried out at the Republican Specialized Scientific - Practical Medical Centre of Pediatrics

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council www.tashpmi.uz and on the website of "ZiyoNet" Information and Educational Portal at www.ziyo.net.

Scientific supervisor: **Shamsiev Furkat Muhitdinovich**
Doctor of Medicine, Professor

Official opponents: **Agzamova Shoirab Abdusalamovna**
Doctor of Medicine, Professor

Bobomuratov Turdikul Akramovich
Doctor of Medicine, Professor

Leading organization: **Tashkent Institute of Postgraduate medical education**

The defence of the doctoral dissertation will be held on "____" _____ 2020, at _____ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 at Tashkent Pediatric Medical Institute (Address: 223 Bogishamol str., Yunusabad district, 100140, Tashkent city. Tel./Fax: (+998) 71-262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz).

The doctoral dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent Pediatric Medical Institute (registered under No.____). Address: 223 Bogishamol str., Yunusabad district, 100140, Tashkent city; Tel./fax: (+998) 71-262-33-14.

The abstract of the dissertation was distributed on "____" _____ 2020.
(Registry record No. _____ dated "____" _____ 2020)

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

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

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

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the research study the clinical, biochemical and immunological features in children undergoing repeated obstructive bronchitis, to identify the likelihood of developing bronchial asthma and to develop differentiated treatment regimens.

The object of study was 185 children with obstructive bronchitis, obstructive bronchitis with recurrent course and bronchial asthma, aged 1 year to 15 years, who were monitored at the Republican Specialized Scientific and Practical Center of Pediatrics.

Scientific novelty of the study is as follows:

for the first time, the role of significant prognostic risk factors — perinatal conditions, passive smoking, premorbid background, violation of breastfeeding, aggravated allergic history, concomitant and transferred diseases in the formation of obstructive bronchitis and bronchial asthma in children has been proved for the first time;

for the first time the role of vitamin D and its effect on the clinical manifestation and course of obstructive bronchitis and bronchial asthma in children have been determined;

the risk factors for the formation of pathogenetically substantiated differentiated methods of treatment of obstructive bronchitis and bronchial asthma were improved for the first time, taking into account the content of vitamin D in the blood serum and the state of the immune status;

for the first time, the effectiveness of the complex treatment of patients with obstructive bronchitis and bronchial asthma by using vitamin D and immunomodulating agents that prolong the periods of disease remission has been proved.

Implementation of the research results. Based on the results of a scientific study on predicting, diagnosing and improving the treatment of bronchial asthma in children: the methodical recommendation “Modern methods for the diagnosis, treatment and prevention of bronchial asthma in children” were approved (certificate of the conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan № 8n-d / 207 dated 10.15.2018). This methodological recommendation contributed to predicting the prevention of the transformation of diseases that occur with bronchial obstructive syndrome into bronchial asthma, improving the clinical course of the disease, biochemical and immunological parameters that allow achieving long-term remission with a decrease in the frequency of exacerbations of the disease;

The scientific results of the dissertation on predicting, diagnosing and improving the treatment of bronchial asthma in children implemented in practical health care, including in the partial activities of the Regional Children's Multidisciplinary Medical Centers of Samarkand and Tashkent regions (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-z/35 of 29.05.2020). The introduction of the results allowed to reduce the frequency of exacerbations of the disease by 2 times and improve the quality of life of children, which leads to economic efficiency.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation was presented on 121 pages consisting of an introduction, 4 chapters, conclusions, a list of used literature and appendixes.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; Part I)

1. Шамсиев Ф.М., Каримова Н.И. Современные представления об этиологии и патогенезе бронхообструктивного синдрома у детей// “Педиатрия» научно-практический журнал.- 2015-№ 1-2. С.134-137 (14.00.00; 16).
2. Шамсиев Ф.М., Хайдарова М.М., Мовлонова Ш.С., Мусажанова Р.А., Асадова Г.У., Каримова Н.И. Факторы риска формирования БА у детей //«Педиатрия» научно-практический журнал.- 2015- № 3.-С. 73-78 (14.00.00; 16).
3. Шамсиев Ф.М., Каримова Н.И. Эффективность комплексной небулайзерной терапии у детей при бронхиальной астме //«Педиатрия» научно-практический журнал – 2016- № 1.-С. 101-105 (14.00.00; 16).
4. Шамсиев Ф.М., Каримова Н.И. Особенности критериев прогнозирования бронхиальной астмы у детей // «Педиатрия» научно-практический журнал.- 2016- № 1.-С. 118-121 (14.00.00; 16).
5. Шамсиев Ф.М., Каримова Н.И. Значение дефицита витамина D в развитии бронхообструктивного синдрома и его взаимосвязь с цитокиновым статусом // «Педиатрия» научно-практический журнал- 2017- № 2.-С. 68-71 (14.00.00; 16).
6. Шамсиев Ф.М., Каримова Н.И., Авезова З.Ш. Роль витамина D в лечении бронхиальной астмы у детей // «Педиатрия» научно-практический журнал-2018-№ 1.-С. 90-94 (14.00.00; 16).
7. Шамсиев Ф.М., Каримова Н.И., Авезова З.Ш. Изучение иммунологических параметров при использовании витамина D для лечения бронхиальной астмы у детей // Журнал теоретической и клинической медицины. - 2018- №6-С. 14-18 (14.00.00; 3).
8. Шамсиев Ф.М., Каримова Н.И., Тураева Н.О. Клиническая эффективность применения холекальциферола в лечении бронхиальной астмы у детей//«Медицинские новости» - 2019- №9.-С. 62-64, г.Минск, Беларусь. (14.00.00; 82).
9. Шамсиев Ф.М., Каримова Н.И., Тураева Н.О. Оценка обеспеченности содержания витамина D при бронхиальной астме у детей с различной степенью тяжести //«Журнал теоретической и клинической медицины» научно-практический журнал – 2019-№ 4- С.34-41 (14.00.00; 3).
10. Шамсиев Ф.М., Каримова Н.И., Тураева Н.О. Роль витамина D при бронхиальной астме и других коморбидных состояниях// «Педиатрия» научно-практический журнал- 2019-№ 4- С.194 – 199, (14.00.00; 16).
11. Shamsiev F.M., Karimova N.I., Turaeva N.O. Dynamics of immunological parameters in the use of vitamin D in children with bronchial asthma.// «International journal of bio- science and bio- technology», Vol-11-Issue-9-September-2019, p 7-11, South Korea (Impact Factor 6)

II бўлим (II часть; Part II)

12. Каримова Н.И. Изучение факторов риска развития острого обструктивного бронхита у детей раннего возраста в амбулаторных условиях // Вестник КГМА им. И.К.Ахунбаева. -2015-№3-С. 48-50
13. Шамсиев Ф.М., Каримова Н.И. Сравнительная оценка эффективности применения витамина D в лечении бронхиальной астмы у детей //«Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» сборник статей-2018-том 2.-С. 636-640 г. Екатеринбург, Россия
14. Каримова Н.И. Выявление особенностей клинического течения бронхиальной астмы у детей в амбулаторных условиях// Республиканская научно-практическая конференция «повышение качества медицинской помощи в первичном звене здравоохранения» -2015-С. 12
15. Шамсиев Ф.М., Мирсалихова Н.Х., Мусажанова Р.А., Азизова Н.Д., Мавлонова Ш.С., Каримова Н.И. Особенности некоторых показателей иммунитета при БА у детей // Замоновий педиатрия: долзарб вазифалари ва уларни ечиш усуллари» республика илмий-амалий анжуман- 2015.-С. 45
16. Шамсиев Ф.М., Мусажанова Р.А., Мирсалихова Н.Х., Азизова Н.Д., Каримова Н.И. Изменения цитокинового статуса и биохимических показателей при бронхиальной астме у детей школьного возраста //XXV Национальный конгресс по болезням органов дыхания, Москва, 2015 й., С. 78
17. Шамсиев Ф.М., Мухамедов Ф.Н., Каримова Н.И. Некоторые прогностические аспекты больных бронхиальной астмой// XIX Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» 2016.- С- 344
18. Шамсиев Ф.М., Каримова Н.И. Эффективность комплексной небулайзерной терапии при бронхообструктивном синдроме у детей // VII Конгресс пульмонологов Центральной Азии, 25-26 май, 2016 г., Ташкент, -С. 91
19. Мусажанова Р.А., Шамсиев Ф.М., Хайдарова М.М., Мирсалихова Н.Х., Азизова Н.Д., Асадова Г.У., Каримова Н.И. Современные представления о патогенетических механизмах формирования обструктивного бронхита и бронхиальной астмы. // Республиканская конференция “Достижения, проблемы и перспективы в области охраны здоровья матери и ребенка в Узбекистане: опыт регионов” Сборник тезисов. Ташкент -2016.- С. 8
20. Шамсив Ф.М., Каримова Н.И., Авезова З.Ш. Значение дефицита витамина D в развитии бронхообструктивного синдрома у детей // Республиканская научно-практическая конференция “Состояние и преспективы оказания помощи детям в регионах Узбекистана. Инновационные вопросы в педиатрии» Сборник тезисов. 2017 .- С. 74
21. Шамсив Ф.М., Каримова Н.И., Авезова З.Ш. Динамика иммунологических показателей при применении витамина D у детей с бронхиальной астмой// “Аллергология и иммунология” 2018 Том 19, №2.- С. 11
22. Шамсиев Ф.М.,Хайдарова М.М., Мусажанова Р.А., Мирсалихова Н.Х., Азизова Н.Д., Каримова Н.И. Современные методы диагностики, лечения и профилактики бронхиальной астмы у детей //Методические рекомендации.- Ташкент.-2018.-19с. РСНПМЦ Педиатрии, отдел пульмонологии, утверждено МЗРУз от 30.07.2018 г, № 8 н-р /209, 19 стр.

Автореферат «Til va adabiyot ta'limi» журналі тахририятида тахрирдан ўтказилди.

Бичими: 84x60 ¹/₁₆. «Times New Roman» гарнитура рақамли босма усулда босилди.
Шартли босма табағи: 3. Адади 100. Буюртма №60.

«Тошкент кимё-технологииа институти» босмахонасида чоп етилди.
100011, Тошкент, Навоий кўчаси, 32-уй.