

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

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

ШАРИПОВА ОЛИЯ АСКАРОВНА

**БОЛАЛАР СУРУНКАЛИ НОСПЕЦИФИК ЎПКА КАСАЛЛИКЛАРИДА
ЖИСМОНИЙ ВА ЖИНСИЙ РИВОЖЛАНИШДАН ОРҚАДА
ҚОЛИШИНИНГ КЛИНИК-ПАТОГЕНЕТИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.09 – Педиатрия

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

ТОШКЕНТ – 2018

Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации
Contents of the abstract of doctoral (DSc) dissertation

Шарипова Олия Аскарровна

Болалар сурункали носпецифик ўпка касалликларида
жисмоний ва жинсий ривожланишдан орқада қолишининг
клиник-патогенетик хусусиятлари.....3

Шарипова Олия Аскарровна

Клинико-патогенетические особенности задержки
физического и полового развития при хронических неспецифических
заболеваниях легких у детей.....31

Sharipova Oliya Askarovna

Clinical and pathogenetic features of the delay of physical and sexual
development in chronic nonspecific pulmonary diseases in children.....46

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 57

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

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

ШАРИПОВА ОЛИЯ АСКАРОВНА

**БОЛАЛАР СУРУНКАЛИ НОСПЕЦИФИК ЎПКА КАСАЛЛИКЛАРИДА
ЖИСМОНИЙ ВА ЖИНСИЙ РИВОЖЛАНИШДАН ОРҚАДА
ҚОЛИШИНИНГ КЛИНИК-ПАТОГЕНЕТИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.09 – Педиатрия

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

ТОШКЕНТ – 2018

Тиббиёт фанлари бўйича докторлик (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2018.2DSc/Tib304 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Самарқанд давлат тиббиёт институти, Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз(резюме)) веб-саҳифанинг www.tashpmi.uz ва “ZiyoNet” Ахборот таълим порталининг www.ziynet.uz манзилларига жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи: **Бобомуратов Турдикул Акрамович**
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар: **Шамсиев Фурқат Мухитдинович**
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Алиев Аҳмаджон Лутфуллаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Арипова Тамарахон Уктамовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор, академик

Етакчи ташкилот: **Самара давлат тиббиёт университети**

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги илмий даражалар берувчи DSc. 27.06.2017. Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2018 йил «___» _____ куни соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил:100140, Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223-уй. Тошкент педиатрия тиббиёт институти мажлислар зали. Тел./факс: (+99871)262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz.)

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

Диссертация атвореферати 2018 йил «___» _____ да тарқатилди.
(2018 йил _____ даги ___ рақамли реестр баённомаси).

А.В. Алимов
Илмий даражалар берувчи илмий
кенгаш раиси, тиббиёт фанлари
доктори, профессор

Э.А. Шамансурова
Илмий даражалар берувчи илмий
кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари
доктори, профессор

Д.И. Ахмедова
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
кошидаги илмий семинар раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (докторлик (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Болаларда ўпканинг сурункали носпецифик касалликлари (ЎСНК) тез-тез ва давомли қайталаниши, беморнинг ҳаёт сифатини пасайтириши, меҳнатга лаёқатли даврида ўсмирлар ногиронлигига сабаб бўлиши туфайли дунё мамлакатлари соғлиқни сақлаш тизимининг жиддий муаммоси бўлиб қолмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра «...ўпканинг сурункали обструктив касалликлари ҳар 1000 кишининг 9,34 нафарига тўғри келади...»¹. Ҳозирги кунда «...ўпканинг сурункали обструктив касалликлари ер юзининг 64 миллион аҳолисида учрайди ва дунё микёсида ўпканинг сурункали касаллиги билан хасталанган болалар сони йилига ўртача 3% га ортиб бориши кузатилмоқда...».

Жаҳон микёсида, болалар касалликлари, жумладан, сурункали носпецифик ўпка касалликларининг келиб чиқиш сабаблари, уларнинг кечиши, ўпкадан ташқари оғир тизимли ўзгаришларни эрта босқичда ташхислаш², даволаш ва профилактика усулларини такомиллаштиришга йўналтирилган илмий тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада, болаларда ўпканинг сурункали носпецифик касалликларини барвақт ташхислаш; беморларнинг жисмоний ва жинсий ривожланишига таъсир этувчи турли омилларни аниқлаш; гипофиз соматотроп, қалқонсимон без ва буйрак усти бези фаолияти, суяк тизимининг структура-функционал ва минерал алмашинуви кўрсаткичлари ҳолатини баҳолаш; суяк метаболизмига яллиғланиш жараёнининг, иммун тизимининг, хусусан, цитокинларнинг таъсирини аниқлаш; болаларда ЎСНК нозологик шакллари, оғирлик даражаси ва давомийлигига боғлиқ ҳолда жинсий ривожланиш ва гипофизаргонада тизими ҳолати хусусиятларини ўрганиш; беморларда корреляцион таҳлил ёрдамида клиник, жисмоний ва жинсий ривожланиш, биокимёвий, денситометрик ва гормонал кўрсаткичлар орасидаги ўзаро боғлиқлик даражасини аниқлаш муҳим ўрин тутди. Шунингдек, касалликнинг иккиламчи профилактик тизимини ишлаб чиқиш ва унинг самарадорлигини, касалликни барвақт ташхислаш, ногиронликни эрта олдини олиш, аҳоли ҳаёт сифатини яхшилашга қаратилган тадбирларни такомиллаштириш, самарали даволаш-профилактик усулларини белгилаш илмий тадқиқотларнинг устувор йўналиши бўлиб қолмоқда.

Бугунги кунда мамлакатимизда болалар ва ўсмирлар орасида соматик касалликларни эрта ташхислаш, уларнинг асоратларини камайтириш ҳамда юқори сифатли тиббий ёрдам кўрсатиш борасида қатор ишлар амалга оширилди. 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясида «... аҳоли касалланиш кўрсаткичлари пасайишини ва ҳаётининг давомийлиги

¹ Богданова А.В. с соавт. Эпидемиологические аспекты хронических болезней мелких бронхов у детей. //Вестник современной клинической медицины, 2015, том 8, № 2. –С.43–50.

² Yende S., Waterer G. W., Tolley E. A. et al. Inflammatory markers are associated with ventilator limitation and muscle dysfunction in lung disease in well-functioning elderly subjects // Thorax. - 2006; 61: pp.10–16.

узайишини таъминлаш, аҳоли ўртасида соғлом турмуш тарзини шакллантириш, тиббиёт муассасаларининг моддий техника базасини мустаҳкамлашга йўналтирилган ҳолда соғлиқни сақлаш соҳасини, энг аввало, унинг дастлабки бўғинини, тез ва шошилишчи тиббий ёрдам тизимини янада ислоҳ қилиш, оила саломатлигини мустаҳкамлаш»³ вазифаси белгиланган. Бундан келиб чиққан ҳолда ҳозирги кунда ўпканинг сурункали носпецифик касалликларига чалинган болаларнинг жисмоний ва жинсий ривожланишдан орқада қолишининг клиник-патогенетик жиҳатларини ўрганиш ҳамда патогенетик омиллар фаоллигини пасайтиришга қаратилган самарали даво усулларини ишлаб чиқиш долзарб ва амалий жиҳатдан муҳим ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сонли «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сонли «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ва 2014 йил 1 августдаги ПҚ–2221-сонли «Ўзбекистонда оналар, болалар ва ўсмирлар соғлигини муҳофаза қилиш бўйича 2014–2018 йилларга мўлжалланган Давлат дастури» тўғрисидаги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъерий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи⁴.

Болаларда ўпканинг сурункали носпецифик касалликларида жисмоний ва жинсий ривожланишдан орқада қолишининг клиник-патогенетик жиҳатларини ўрганиш бўйича илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан, University of Arkansas (АҚШ), Katholieke Universiteit (Белгия), Queen Elizabeth Hospital, Birmingham (Англия), Gerontology Research Center, Baltimore (АҚШ), Center for Cardiovascular and Pulmonary Research, Vancouver, British (Колумбия), Institut de Cardiologie et de Pneumologie de Québec (Канада), Thammasat University (Таиланд); University of Graz (Австрия), Chiba University (Япония), Hôpital d'Enfants, CHU de Nancy (Франция), Республика пульмонология ва фтизиатрия илмий-амалий маркази (Беларуссия), Узоқ шарқ нафас физиологияси ва патологияси илмий марказининг Владивосток филиали (Россия) ва Самарқанд давлат тиббиёт институтида (Ўзбекистон) олиб борилмоқда.

³ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сонли «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

⁴ Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи: www.tu.ac.th; www.medunigraz.at; www.uottawa.ca; www.chiba-u.ac.jp; www.uamshealth.com; www.en.wikipedia.org; www.nhs.uk; www.msfr.org; www.orf.od.nih.gov; www.yellowpages.ca; www.sammi.uz ва бошқа манбалар асосида амалга оширилди.

Жаҳонда болаларнинг сурункали носпецифик ўпка касалликларида жисмоний ва жинсий ривожланишдан орқада қолишнинг клиник-патогенетик хусусиятларини такомиллаштириш бўйича қатор натижалар олинган, жумладан, сурункали тромбоэмболик ўпка гипертензия касаллигининг ривожланиши асосланган (Thammasat University (Таиланд); замбуруғ касалликларининг сурункали ўпка касалликларида сурункали ўпка аспергиллизасининг ривожланиш механизмлари асосланган (University of Graz, (Австрия); ЎСНК ўпкадан ташқари оғир тизимли ўзгаришлар билан кечиши асосланган (University of Pittsburgh (АҚШ); ўпканинг сурункали обструктив касалликлари ривожланишининг эрта босқичларида цитокинлар фаоллиги ошиши билан кечадиган тизимли яллиғланиш жараёнининг фаоллашиши исботланган (Royal College of Physicians of London (Англия); болалардаги нефропатия ва бўйракнинг туғма нуқсонларида жисмоний ўсиш ва ривожланишдан орқада қолиши исботланган (Babol University of Medical Sciences (Эрон); ИЛ-6 нинг мушак заифлиги, юрак етишмовчилиги ривожланишидаги ўрни ҳамда ИЛ-8 нинг мушак массаси камайишидаги ўрни асосланган (University of Pittsburgh (АҚШ); ФНО- α яллиғланиш цитокинининг суяклардаги атрофик жараёнларни чақириши исботланган (Болалар саломатлиги илмий маркази РАН (Россия); бронх-ўпка тизимидаги яллиғланиш ва суяк ремоделланиши орасидаги боғлиқликни таъминлашда цитокинларнинг ўрни асосланган (University of Modena and Reggio Emilia (Италия); болаларнинг сурункали носпецифик ўпка касалликларида жисмоний ва жинсий ривожланишдан орқада қолишнинг клиник-патогенетик хусусиятлари такомиллаштирилган (Самарқанд давлат тиббиёт институти (Ўзбекистон).

Дунёда болаларнинг ўпка сурункали носпецифик касалликларида жисмоний ва жинсий ривожланишдан орқада қолишнинг клиник-патогенетик хусусиятларини такомиллаштириш бўйича қатор, жумладан, куйидаги устувор йўналишларда илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда: сурункали бронх-ўпка касалликларида тизимли яллиғланиш маркерларини асослаш; сурункали яллиғланиш жараёнининг яллиғланиш медиаторлари миқдорини, цитокинлар дисбаланси хусусиятларини ўрганиш, ўпканинг сурункали яллиғланиш касалликлари кечишини қиёсий ташхислаш; касаллик нозологик шаклларида жинсий ривожланиш ва гипофизар-гонада тизим хусусиятларини, сурункали касалликларда суяк метаболизми ва минерал алмашинув ҳолатини, шунингдек, ягона ва адекват диагностик ва терапевтик ёндашувларни ишлаб чиқиш устувор йўналишларини такомиллаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ҳозирги кунда АҚШда 10–16 млн. киши ЎСНК билан касалланган. Европа мамлакатларида клиник аниқланган ЎСНК катта ёшдаги аҳолининг 4–10% га тўғри келади (Беморлар ҳисобини олиб бориш баённомаси. Соҳавий стандарт, 2003; European Lung White Book, 2013). Broekhuizen R., (2005), Yende S., et al., (2006), Karadag F. et al., (2008) ҳозирги кунга келиб сурункали бронх-ўпка касалликларининг ўпкадан ташқари тизимли кўринишларининг баъзи жиҳатларини аниқлаштиришди. И.А.Баранова (2004), В.А.Томашевская (2005) яллиғланиш жараёни-

нинг суяк метаболизмига таъсирини кенг муҳокама қилишган. Шунингдек, П.П. Захаров (2008) томонидан болалик даврида бошланиб, ўспирин ва катта ёшга етган беморларда давом этадиган ўпка сурункали яллиғланиш касалликларининг ёшга оид эволюцияси ва оқибатлари ўрганилган. Л.А. Щеплягина (2005) ўпканинг туғма нуқсонларида суяк тўқимаси минераллашув кўрсаткичларининг жиддий пасайишини аниқлаган. Е.А. Лаптева ва бошқ. (2013) эмфизема ва гипоксик бузилишларнинг кучайиб бориши остеопорознинг келиб чиқишида муҳим аҳамият касб этиши, бу эса, ўз навбатида, денситометрик текширувларни ўтказиш лозимлигини кўрсатди.

ЎСНК билан касалланган болаларда жинсий ривожланиш бузилишларига бағишланган ишлар жуда кам (Н.С-М. Омаров (2009), М.В. Куандыкова (2009), олинган натижалар эса бир-бирига зид. Муаллифлар бу масалада фақат бир нарсада бир тўхтамга келишган: ЎСНКда жинсий ривожланиш муаммоси ҳақиқатдан ҳам мавжуд.

Ўзбекистонда аввал амалга оширилган тадқиқотлар Н.Д. Азизова (2003) томонидан болаларда сурункали пневмониянинг тарқалганлиги ва структураси ўрганилган. М.Б. Деворова ва ҳаммуал. (2004) аллергик касалликлар билан хасталанган болалар жисмоний ривожланишининг худудий хусусиятларини кузатганлар, шунингдек, Р.А.Мусажанова (2014) болалар сурункали бронх-ўпка касалликларида вегетатив кўринишларнинг ўзига хос хусусиятларини кўрсатган. Иноятова Ф.И., А.Х. Ахмедова (2006) томонидан сурункали вирусли гепатит В билан касалланган болаларда жисмоний ривожланишдан орқада қолишининг клиник-патогенетик жиҳатлари ўрганилган. Д.Х. Маматқулова Д.Х. ва ҳаммуал. (2008) болалардаги сурункали пневмонияда маҳаллий лимфатик антибиотикотерапия самарадорлиги бўйича ҳам ишлар бажаришган. Шу билан бир вақтда бу муаммони ўрганиш ҳозирча фрагментар характерга эга.

Юқоридагиларни ҳисобга олган ҳолда болаларда ўпканинг сурункали носпецифик касалликларида жисмоний, жинсий ривожланишдан орқада қолишнинг ва остеопеник синдромнинг патофизиологик механизмларини ўрганиш ва иккиламчи профилактика тадбирларини ишлаб чиқиш жуда ҳам долзарб ва муҳим амалий масалалар ҳисобланади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий тадқиқот ишлари режаларига мослиги. Диссертация тадқиқоти Самарқанд давлат тиббиёт институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ «Оналар ва болалар соғлигини муҳофаза қилиш регионал хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда ташхислаш, даволаш ва профилактик усулларини ишлаб чиқиш» (2009-2014) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади ўпканинг сурункали носпецифик касалликлари билан хасталанган болаларнинг жисмоний ва жинсий ривожланиш хусусиятларини комплекс баҳолаш ва иккиламчи профилактика тадбирларини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ЎСНК клиник вариантлари ва яллиғланиш жараёнининг давомийлигига боғлиқ ҳолда болаларнинг жисмоний ривожланишини баҳолаш;

гипофиз соматотроп фаолияти, қалқонсимон без ва буйрак усти беzi ҳолатини баҳолаш;

касалликнинг клиник кўринишларига боғлиқ ҳолда суяк тўқимаси минерал зичлиги ҳолатини ва суяк метаболизми кўрсаткичларини баҳолаш;

ЎСНКнинг турли шаклларига кўра яллиғланиш цитокинлари информативлигини баҳолаш;

касалликнинг нозологик шаклларига кўра жинсий ривожланиш ва гипофизар-гонада тизим ҳолати хусусиятларини баҳолаш;

ЎСНК билан хасталанган беморларда корреляцион таҳлил ёрдамида клиник, биокимёвий, денситометрик ва гормонал кўрсаткичлар ўртасидаги боғлиқликни баҳолаш;

жисмоний ва жинсий ривожланишдан орқада қолишни ҳисобга олган ҳолда ЎСНК иккиламчи профилактика тадбирларини ишлаб чиқиш ва унинг самарадорлигини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида ўн ёшдан ўн олти ёшгача бўлган 294 нафар ЎСНК билан Самарқанд давлат тиббиёт институти ва Тошкент тиббиёт академиясининг биринчи клиникаси болалар бўлимида даволанган болалар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида гормонал, биокимёвий текширувларни амалга ошириш, цитокинлар миқдорини баҳолаш учун қон зардоби, остеопеник синдромда остеоденситометрик текширув материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот вазифаларини ҳал этиш ва мақсадга эришиш учун ишда клиник, биокимёвий, иммунологик, рентгенологик, функционал, остеоденситометрик, бронхологик ва статистик текширув услулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

ЎСНКда болаларнинг жисмоний ва жинсий ривожланиши ортада қолиш даражаси бронх-ўпка тизимининг бирламчи зарарланиш характери, патологик жараён давомийлиги, касаллик оғирлиги ва гормонал бузилишлар билан боғлиқлиги асосланган;

ультратовушли денситометрия усулида товон суяги минерал зичлиги, суяк тўқимаси структур-функционал ўзгаришлари гетерогенлиги ва унинг клиник-функционал хусусиятлари билан боғлиқлиги аниқланган;

бронх-ўпка тизимидаги яллиғланиш жараёни ва суякларнинг қайта тикланишида яллиғланиш цитокинларининг ўрни исботланган;

гипофизар-гонада, буйрак усти беzi ва тиреоид тизимдаги функционал бузилишлар касалликнинг клиник шакли ва давомийлигига боғлиқ ҳолда пубертат даврининг кеч бошланишига олиб келиши исботланган;

корреляцион таҳлил асосида жисмоний, жинсий ривожланиш кўрсаткичлари ва эндокрин тизим гормонлари, суяк минерал зичлиги, ўртасида ўзаро боғлиқлик мавжудлиги аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ЎСНКда жисмоний ва жинсий ривожланишдан орқада қолишни ташхислашнинг қўшимча мезонлари ишлаб чиқилиб, бу соғлиқни сақлаш амалиётида бемор болалар реабилитациясида мақсадли йўналтирилган амалий тадбирларни қўллаш имконини бериши исботланган;

ЎСНКга чалинган беморларда суяк минерал зичлиги пасайиши тўғридан-тўғри касалликнинг клиник вариантлари ва оғирлиги билан узвий боғлиқлиги исботланган;

ЎСНК билан хасталанган беморларда клиник аломатларни яхшилаш, ташқи нафас фаолиятини тиклаш ва гипоксияни бартараф этишга қаратилган реамберин, кальций Д₃, аевит ва тимус препаратлари билан комплекс даволаш тизими ишлаб чиқилган;

жисмоний ва жинсий ривожланишдан орқада қолган болаларни соғломлаштиришда иккиламчи профилактиканинг мақсадга йўналтирилган босқичли амалий тадбирлари ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, антропометрик, объектив клиник, лаборатор-инструментал, биокимёвий, гормонал, остеоденситометрик текширув усулларига асосланганлиги, барча рақамли маълумотларга замонавий компьютер технологияларини қўллаб ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги билан асосланган. Статистик текширув услублари олинган натижаларнинг ишончлилигини таъминлаган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг назарий жиҳати болалар сурункали носпецифик ўпка касалликларида жисмоний ва жинсий ривожланишда орқада қолишнинг клиник-патогенетик хусусиятларини такомиллаштиришга ҳисса қўшган. Жисмоний ва жинсий ривожланишдан орқада қолишнинг патогенетик механизмлари ва қонуниятлари, товон суягининг минерал зичлиги ўзгаришлари, пубертат даврининг кечикишида гипофиз-гонада тизими фаолиятининг танқислиги, бронх-ўпка тизимидаги яллиғланиш жараёни ва суякларнинг қайта тикланишида цитокинларнинг ўрни исботланган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти сурункали носпецифик ўпка касалликларида жисмоний ва жинсий ривожланишда орқада қолишнинг ўзига хос хусусиятларини аниқлаш, қаратилган чора-тадбирлар асосида қўшимча ташхис мезонлари ишлаб чиқилгани, клиник, гормонал, денситометрик ва иммунологик кўрсаткичлар орасидаги ўзаро боғлиқлик аниқлангани, реамберин, кальций Д₃, аевит ва тимус препаратлари билан комплекс даволаш самарадорлиги, шунингдек, ЎСНК билан хасталаниб, жисмоний ва жинсий ривожланишдан орқада қолган болаларда иккиламчи босқичли профилактик тадбирларнинг тизимли асосини ишлаб чиқиш имкони яратилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Болалар ўпка сурункали носпецифик касалликларида жисмоний ва жинсий ривожланишдан орқада қолишнинг клиник-патогенетик хусусиятлари бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Болалар ўпка сурункали носпецифик касалликларида остеопеник синдром» мавзусидаги услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2012 йил 17 майдаги 8м/141-сонли маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома болаларда остеопеник синдромни эрта ташхислаш ва ўз вақтида даволаш чора-тадбирларини қўллаш имконини берган;

«Ўпканинг сурункали носпецифик касалликларига чалинган ўғил болаларнинг жинсий ривожланиши» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2012 йил 17 майдаги 8м/140-сонли маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома сурункали носпецифик ўпка касалликларида жинсий ривожланишдан орқада қолишнинг клиник-патогенетик хусусиятларини аниқлаш ва босқичли иккиламчи профилактика чора-тадбирларини ўз вақтида қўллашга имкон берган;

болаларнинг ўпка сурункали носпецифик касалликларида жисмоний ва жинсий ривожланишдан ортада қолишнинг клиник-патогенетик хусусиятлари бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Самарқанд шаҳар болалар кўп тармоқли шифохонаси, Тошкент тиббиёт академияси биринчи ва иккинчи клиникалари, Самарқанд давлат тиббиёт институти биринчи клиникаси клиник амалиётига татбиқ қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 19 ноябрдаги 8н-з/201-сонли маълумотномаси). Олинган тадқиқот натижаларининг клиник амалиётга жорий қилиниши жисмоний ва жинсий ривожланишдан орқада қолиш, остеопеник синдромни эрта даврда ташхислаш ва иккиламчи босқичли профилактикани қўллаш орқали касаллик ремиссия муддатини узайтириш, асоратларини камайтириш, беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш, болаларнинг шифохонада даволаниш муддатини ўртача 4–4,5 кунга қисқартириш ҳамда амортизация харажатларини икки баробар камайтириш ҳисобига иқтисодий самарадорликни ошириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 11 та, жумладан, 5 та халқаро ва 6 та Республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 34 та илмий иш нашр этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 12 та мақола, жумладан, 9 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган, 1 та монография чоп этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулосалар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат бўлиб, 186 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, мақсад ва вазифалари ҳамда тадқиқот объекти ва предмети шакллантирилган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялар устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти ёритилган, тадқиқот натижаларини ишлаб чиқаришга жорий қилиниши, чоп этилган ишлар ва диссертация тузилиши ҳақида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Болаларнинг ўпка сурункали носпецифик касалликларида жисмоний ва жинсий ривожланишдан орқада қолишнинг клиник-патогенетик хусусиятларининг замонавий талқини**» деб номланган биринчи бобида адабиётлар шарҳи келтирилган бўлиб, унда болалар ЎСНКнинг замонавий муаммолари, болаларнинг норма ва патологиялардаги жисмоний ва жинсий ривожланиши хусусиятлари, остеопения ривожланиши ва суякларнинг минерал зичлигини белгиловчи омиллар, шунингдек, ушбу муаммонинг ҳал этилмаган ёки аниқлаштирилиши лозим бўлган жиҳатлари баён этилган.

Диссертациянинг «**Болалар ўпка сурункали носпецифик касалликларининг клиник тавсифи, қўлланилган тадқиқот усуллари ва даволар**», деб номланган иккинчи бобида тадқиқот объекти тавсифи, қўйилган масалалар ечимини топишни таъминлайдиган услублар ва услубий ёндашувлар берилган. Ишнинг мақсад ва масалаларига мос ҳолда ЎСНК аниқланган 10–16 ёшдаги 294 нафар бемор: 190 та ўғил (64,6%) ва 104 та қиз (35,4%) болалар текширилган. Назорат гуруҳини шу ёшдаги соғлом болалар (190 та ўғил ва 175 та қиз болалар) ташкил қилди.

ЎСНК клиник шакллари хисобга олган ҳолда беморлар куйидагича тақсимланди: локал пневмосклероз билан 82 нафар, бронхоэктатик касаллик билан 28 (сурункали пневмония – 110 нафар), сурункали бронхит (СБ) – 84 (обструктив шакли – 46, нообструктив шакли – 38), бронхиал астма (БА) – 100 (атолик – 86, ноатолик – 14) беморлар.

Ташқи нафас функцияси (ТНФ) “Medicor” фирмаси (Венгрия) спирометри ёрдамида текширилди. Олинган кўрсаткичлар бўйича, уларнинг нормадаги кўрсаткичлардан фарқига кўра сурункали пневмония (СП) билан хасталанган беморлар (54,5%), сурункали бронхит (61,9%) ва бронхиал астма (81%) билан оғриган беморларда вентилицион нафас етишмовчилигининг обструктив типи устунлиги аниқланди. Вентилицион нафас етишмовчилигининг рестриктив типи алоҳида ҳолатда СП билан хасталанган беморларнинг 16,4% қисмида, вентилицион нафас етишмовчилигининг комбинирланган шакли 16% беморларда кузатилди. Бу ҳолатда рестриктив бузилишлар нафақат органик ўзгаришлар (пневмосклероз), балки ўпканинг вентилицион ҳажми камайиши билан ҳам боғлиқлиги аниқланди. Бронхоэктази ва икки томонлама сурункали яллиғланиш ўчоғи бўлган беморларда пикфлоуметрия

кўрсаткичлари нормадаги ўртача кўрсаткичдан 20% дан 35% гача камайганлиги кузатилди, аксинча, бронхлар кенгаймаган ҳолда деформацияси бўлган ва нафас чиқаришнинг максимал тезлиги бир томонлама локализациясида бу кўрсаткич нормадаги ўртача кўрсаткичдан 12% дан 18% гача камайганлиги кузатилди. БА интермиттерланувчи ва енгил персистив шакли бўлган беморларда касаллик авж олиш даврида нафас чиқаришнинг максимал тезлиги 15% дан 27% гача камайганлиги, БА ўрта-оғир ва оғир персистив шаклида касаллик авж олиш даврида нафас чиқаришнинг максимал тезлиги ($P < 0,001$) нормадан анчагина камайиши кузатилди ва нормадаги ўртача кўрсаткичнинг 37% дан 49% қисмини ташкил қилди.

Капилляр қоннинг кислород билан тўйинганлиги текширилганда қуйидагилар аниқланди: кислороднинг $82,3 \pm 3,4\%$ гача камайиши сурункали пневмония билан касалланган беморларда, $80,2 \pm 4,2\%$ га камайиши СБ да ва $84,8 \pm 3,8\%$ га камайиши БАнинг оғир кечишида кузатилди. СП, СБли беморларда касалликларнинг ремиссия даврида кислороднинг тўйинганлиги камайиши $87,5 \pm 2,9\%$ гача сақланиб қолди, шу йўсинда БА ли беморларда касалликнинг кўзғалишидан ташқари вақтларида кислород тўйинганлиги камайиши $92,4 \pm 2,9\%$ ни ташкил қилди, соғлом инсонларда бу кўрсаткич $98,5 \pm 1,5\%$ га тенг бўлди.

Ахволининг оғирлилик даражасига қараб беморлар қуйидагича тақсимланди: сурункали пневмонияда касалликнинг ўртача оғирликдаги кечиши 74 нафар болада ($67,3\%$), оғир кечиши 36 та беморда ($32,7\%$) қайд қилинди. Сурункали бронхитда касалликнинг ўртача оғирликдаги кечиши 43 нафар ($51,1\%$), оғир кечиши 41 нафар ($48,9\%$) болада кузатилди. БА да ўртача оғирликдаги кечиш ҳолати 70 та болада (70%), оғир кечиши 30 та (30%) беморда аниқланди.

Жисмоний ривожланиш кўрсаткичлари тана узунлиги (бўй), вазни ва кўкрак қафаси айланасининг мутлоқ қийматлари бўйича баҳоланди. Вазн бўй индекси $VBI = \text{вазн} / \text{бўй} (m^2)$ формуласи билан аниқланди. Олинган натижалар БЖССТ томонидан тавсия қилинган (2007), болаларнинг бўйи ва ривожланиши стандартлари билан таққосланди.

Жинсий ривожланиш J.M. Tanner (1969) услубига биноан иккиламчи жинсий белгилар пайдо бўлиши ва ифодаланганлик даражалари бўйича баҳоланди. Шунингдек, ўғил болаларда генетометрик таҳлил ҳам олиб борилди.

Текширилган болаларнинг қон зардобдаги гормонлар – тиреотроп гормон (ТТГ, мЕ/л), эркин тироксин (T_4 , мкг/дл), трийодтиронин (T_3 , нг/мл), фолликулостимулловчи (ФСГ, МлЕ/мл), лютеинловчи (ЛГ, МлЕ/мл), тестостерон (T , нмоль/л), эстрадиол (E_2 , пг/мл), соматотроп гормон (СТГ, нг/мл), кортизол (мг/мл) даражалари иммунофермент услубида аниқланди. Қон наҳорда тирсак венасидан олинди.

Қон зардобини биокимёвий текширганда Ca^{+} , фосфор ва ишқорли фосфатаза миқдорлари «Human» (Германия) фирмаси стандарт тўпламини кўллаган ҳолда иммунофермент услубида аниқланди.

Қон зардобидаги ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 цитокинлари концентрацияси ИФА учун «ИФА - ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6» («Вектор-Бест», Россия, 2009) тест-тизимини қўллаган ҳолда қаттиқ фазали иммунофермент таҳлил орқали аниқланди.

Суяк тўқимасининг минерал зичлиги (СТМЗ) болалар дастури билан жиҳозланган «SONOST 3000» аппаратида (Жанубий Корея) тоvon суягини остеоденситометрия қилиш услуби билан ўлчанди. Ультратовушли денситометрия ЎСНК мавжуд 104 нафар беморда амалга оширилди. Шулардан 33 нафарда СП, 35 нафарда СБ, 36 нафарда БА қайд қилинган.

УТ-остеометрия натижалари амалда соғлом болалардан иборат назорат гуруҳи (n=42) маълумотлари билан таққосланди. Остеопения мезони сифатида СТМЗнинг Z-мезон бўйича -1 дан -2,5 SD гача камайиши белгиланди, SD нинг -2,5 дан кўпроққа камайиши эса остеопороз сифатида қабул қилинди.

Комплекс даволаш ва босқичли иккиламчи профилактика реамберин, Кальций Д₃, аевит ва тимус препаратларини қўллаган ҳолда олиб борилди.

Реамбериннинг асосий фармакологик самараси шундаки, у аэроб гликолизнинг компенсатор фаоллашувини кучайтиради, митохондрияларда оксидланиш жараёнларининг босилиш даражасини пасайтиради, шунингдек, макроэргик бирикмаларнинг хужайра ичи фондини кўпайтириш қобилятига ҳам эга. Реамберин антигипоксик, антиоксидант, антидепрессив ва микроциркуляцияни яхшилаш таъсирларига эга. Реамберин вена ичига томчилаб юборилди. Касалликнинг оғирлик даражасига боғлиқ ҳолда даволаш курси 7–10 кунни ташкил қилди. Кальций препаратларини D витамин билан бирга қабул қилиш умр давомийлигини ва ҳаёт сифатини кўпайтиради. Организмда кальций ҳазм қилиниши ва алмашинувига D витаминдан ташқари A, E витаминлари ҳам таъсир кўрсатади.

Таъсир моддаси сут эмизувчилар айрисимон безлари нордон полипептид мажмуасидан иборат бўлган тимус препаратлари иммунитетни кучайтирувчи таъсир кўрсатади, организмнинг носпецифик резистентлигини оширади, тўқималар регенерацияси жараёнларини ва қон яратишни стимуллайди.

Тадқиқот натижаларини статистик қайта ишлаш IBM типидagi замонавий ҳисоблаш тизимларини қўллаган ҳолда «Excel» стандарт дастурлари ёрдамида амалга оширилди. Таҳлил этилаётган кўрсаткичлар орасида ўзаро боғлиқликни аниқлаш учун r корреляция коэффициентини қўллаган ҳолда корреляцион таҳлил олиб борилди ва унинг аҳамиятлилиги t Стьюдент ва χ^2 Пирсон мезонлари ёрдамида текширилди.

Диссертациянинг «**Ўпканинг сурункали носпецифик касалликларида болаларнинг жисмоний ривожланиш ҳолати**» деб номланган учинчи бобида ЎСНК билан касалланган болаларнинг жисмоний ривожланиши касалликнинг клиник вариантлари, оғирлиги, давомийлиги ва болалар жинсига боғлиқлиги ёритиб берилди. Мутаносиб жисмоний ривожланиш 57 нафар (19,4%) беморда аниқланди. Жисмоний ривожланишда ортда қолиш (ЖРО) ҳолати 237 нафар беморда аниқланди, бу барча текширилган беморлар уму-

мий сонининг 80,6% ни ташкил қилди, шулардан 80 таси (27,2%) қиз болалар, 157 таси (53,4%) ўғил болалар. ЎСНК мавжуд беморларда ЖРО касалликнинг клиник вариантларига боғлиқ бўлмаган ҳолатларда қайд қилинди.

Сурункали пневмония мавжуд бўлган беморларда ЖРО 83 нафар (75,4%) беморларда аниқланди, шулардан 21 таси (72,4%) қиз болалар, 62 таси эса (76,5%) ўғил болалар. СБли беморларнинг 72 нафариди ЖРО қайд қилинди, бу 85,7% ни ташкил қилди, шулардан 32 таси (44,4%) қиз болалар ва 40 таси (55,6%) эса ўғил болалар. БАли беморларда ЖРО 80 нафар (80%) беморда аниқланди, шулардан 27 таси (71,6%) қиз болалар ва 53 таси (85,4%) эса ўғил болалар. ЖРОнинг нисбатан кўп ҳолати СБли беморларда аниқланди. ЖРОнинг энг кам миқдори БАли беморларда кузатилди, улардан ўғил болаларнинг 11, 12, 15, 16 ёшида ва қиз болаларнинг 10, 14, 15, 16 ёшида бўй кўрсаткичларига нисбатан тана вазнининг камайиши ($-3CO$) кўп учради.

Болаларнинг жисмоний ривожланиши ҳақидаги маълумотлар ЎСНКнинг оғирлиги ва узоқ муддатлилиги билан солиштирилганда улар орасида маълум бир боғлиқлик борлиги аниқланди. Касаллик қанчалик оғир ва узоқ вақт давом этган бўлса, болаларнинг жисмоний ривожланиши ҳам шунчалик орқада қолиши қайд қилинди, $r=0,50$; $r=0,39$ ($P<0,05$).

Антропометрик маълумотларнинг индивидуал таҳлилида қуйидагилар аниқланди: 134 нафар (56,5%) беморда ўртача бўй кўрсаткичи, 221 нафариди (93,2%) – тана вазни, 207 нафариди (87,3%) эса кўкрак қафаси ривожланишининг орқада қолиши қайд қилинди. СБли беморларнинг 11 тасида (13%) ва БАли беморларнинг 10 тасида (10%) 15–16 ёшга келиб, кечиккан жинсий ривожланиш кузатилди, бу болаларда тана узунлиги кўрсаткичлари ўртачадан юқори бўлди ($P<0,05$).

Ёшга нисбатан дифференциал таҳлил шуни кўрсатдики, жисмоний ривожланишдан ортада қолиш ҳолатларининг энг кўп учраши СБли ўғил болаларда 12, 13, 14 ва 15 ёшларга тўғри келди, уларда кўрсаткичлар $-3CO$ зонасида бўлди ($P<0,001$); СПли беморларда жиддий фарқ 10, 11, 15 ва 16 ёшга тўғри келди, бунда бўй кўрсаткичлари ($-2CO$) – ($-3CO$) зонасида, БАли 10, 11, 12, 15 ёшдаги ўғил болаларда бўй кўрсаткичлари ($-2CO$) – ($-3CO$) зонасида бўлди.

Шундай қилиб, ўпканинг сурункали касалликлари мавжуд ўспиринларда жисмоний ривожланиш касалликнинг клиник вариантлари билан ўзаро боғлиқ. СБ, бошқа клиник вариантлардан фарқли ўлароқ, асосан, ўспирин ўғил болаларда ЖРОга сабабчи бўлади.

Беморларнинг гормонал мақомини ўрганиш соғлом болалар гуруҳига нисбатан жиддий ўзига хос хусусиятларни аниқлаб берди.

ЎСНК барча гуруҳларда ўспиринлар кон зардобиди СТГ миқдори ўзига хос фарқларга эга бўлди. СП ва СБли болаларнинг СТГ даражаси барча ёш гуруҳларини назорат гуруҳи билан ($2,4\pm 0,19$ нг/мл; $2,68\pm 0,14$ нг/мл) солиштирилганда уларнинг ишонарли пасайиши ($0,75\pm 0,14$ нг/мл; $0,89\pm 0,2$ нг/мл $P<0,05$; $P<0,001$) кузатилди. СТГнинг кўпроқ камайиши ҳам СПли, ҳам СБли ўғил болалар билан солиштирилганда қиз болаларда қайд қилинди

($P < 0,05$). БАли беморларда СТГ даражаси катта ёш гуруҳидаги ҳар иккала ўғил ва қиз болаларда ишонарли даражада пасайди ($P < 0,05$).

Назорат гуруҳи билан солиштирганда, ЎСНК мавжуд қиз ва ўғил болаларда ТТГ зардоб даражаси миқдорининг ошиши (мос равишда $2,15 \pm 0,08$ млЕ/л- $3,24 \pm 0,2$ млЕ/л ва $1,21 \pm 0,05$ млЕ/л- $1,69 \pm 0,09$ млЕ/л) аниқланди ($P < 0,001$). Эркин T_4 фракцияси миқдори соғлом болаларга нисбатан ишонарли даражада ($P < 0,05$; $P < 0,001$) камайди ($5,86 \pm 0,37$; $5,21 \pm 0,03$; $6,05 \pm 0,46$; $6,2 \pm 0,38$ мкг/дл). Ушбу маълумотлар адабиёт маълумотларига мос келади (Абдулхабирова Ф.М., 2006; Скворцов В.В., 2010; Copyright 2002). ЎСНКнинг барча клиник вариантларида қон зардобида кортизол миқдорининг аҳамиятли равишда ўзгаргани аниқланди. Буйрак усти беши пўстлок моддаси функционал фаоллигининг энг камайиши, соғлом болалар гуруҳи билан солиштирганда ($220 \pm 5,4$ мг/мл), БАли беморларда кузатилди ($99,7 \pm 10,7$ мг/мл $P < 0,05$; $P < 0,001$), бу биз томонидан мослашув реакцияларининг камайиши сифатида баҳоланди.

УТ-остеометрия маълумотларига нисбатан суяк тўқимаси минерал зичлиги (СТМЗ)нинг камайиши ЎСНК мавжуд болаларнинг 84 нафариди ($80,7\%$), шулардан СПли 29 ($87,8\%$) беморда, СБли 32 ($91,4\%$) беморда ва БАли 23 ($63,8\%$) беморда қайд қилинди. Остеопения 52 нафар ($61,9\%$) беморда, остеопороз эса 32 нафар ($38,1\%$) беморда аниқланди. Бошқа ёш гуруҳлари билан солиштирганда, СТМЗнинг максимал камайиши қиз болаларда 11–12 ёшга ($P < 0,001$) ва ўғил болаларда шундай ўсиш 13–15 ёшга ($P < 0,001$) тўғри келиши аниқланди.

ЎСНК мавжуд болаларда СТМЗ ҳолатига боғлиқ ҳолда қон зардобидаги кальций-фосфор алмашинуви ва ишқорли фосфатаза фаоллиги хусусиятларини қиёсий ўрганиш алоҳида аҳамият касб этди. Тадқиқот натижаларини таҳлили СТМЗ камайган кичик гуруҳ беморларида умумий кальций кўрсаткичлари $1,74 \pm 0,04$ ммоль/л ни ташкил қилганини, бу эса назорат гуруҳидаги худди шундай кўрсаткичлардан ишонарли даражада паст ($2,5 \pm 0,03$ ммоль/л ($P < 0,001$)) эканлигини кўрсатди. Нормал СТМЗ бор беморларнинг кичик гуруҳида гипокальциемияга мойиллик аниқланди $2,10$ ммоль/л ва $2,26$ ммоль/л. Кальций кўрсаткичларини жинсга боғлиқ ҳолда таққослашда қиз болаларга қараганда ўғил болаларда анча паст қийматлар (мос равишда $2,13 \pm 0,03$ ммоль/л ва $2,01 \pm 0,02$ ммоль/л) аниқланди. Шу билан бир вақтда ўғил ва қиз болаларда ноорганик фосфор концентрациясида жиддий фарқ аниқланмади, мос равишда $1,33 \pm 0,02$ ммоль/л ва $1,36 \pm 0,06$ ммоль/л, ($P > 0,05$). Умумий ишқорий фосфатаза (УИФ) фаоллигида фарқлар кузатилди, назорат гуруҳи билан солиштирганда ($290 \pm 8,92$ ЕД/л) бу кўрсаткичлар СТМЗ камайган болаларда юқорирок бўлди ($360 \pm 9,67$ ЕД/л, $P < 0,001$). Нормал суяк зичлиги бўлган беморларда УИФ $235 \pm 7,42$ ЕД/л гача камайиши кузатилди ($P < 0,001$). УИФ даражаси динамикаси бўйича хулоса қилиш мумкинки, ЎСНКда суяк массаси камайиши суяк ремоделланиши жараёнларининг дисбаланси натижасида юзага келади. Бунда СТМЗ пасайган беморларда ишқорий фосфатазанинг умумий фаоллиги остеобластлар

томонидан суяк тўқимасининг шаклланиш даражаси билан корреляция қилади, шунингдек, юқори резорбция суяк ҳосил бўлишининг баланд жараёни билан компенсация қилинмайди.

ЎСНКнинг барча вариантларида зардоб цитокинлари миқдорини аниқлаш жараёнида ИЛ-1 β концентрациясининг аниқ ортиши белгиланди, у назорат қиймати ($21,5 \pm 2,2$ пг/мл $P < 0,001$) билан солиштирилганда, СПда 9,5 марта, СБда 10,5 марта ва БАда 12 марта баланд бўлди. Назорат даражаси билан солиштирилганда, ИЛ-6 миқдори СП, СБ ва БАда 4–4,3 марта юқори бўлди ($27,9 \pm 2,5$ пг/мл $P < 0,001$). Бундай статистик аҳамиятли кўрсаткичлар ФНО- α даражасига ҳам тааллуқли бўлди. Бу цитокин миқдори, норма билан солиштирилганда, СП ва БАда 3,3 марта, СБда 4,3 марта баланд бўлди.

Маълумки, гипоксия шароитларида ИЛ-1 β , ФНО- α ва ИЛ-6 концентрациялари ошади, бу суяк тўқимасининг остеокластларга боғлиқ резорбциясига сабаб бўлади (Лаптева Е.А. 2013). Бундан ташқари, ЎСНКда суяк тўқимасининг ремоделланиш жараёни бузилишига остеобластларнинг бевақт апоптозли ўлими сабабчи бўлиши мумкин, унинг стимулятори эса ИЛ-1 β ва ФНО- α ҳисобланади.

Шундай қилиб, болалар ЎСНКда бўй ўсиши бузилишлари патогенези комплекс ҳисобланади. Суяк тўқимаси минераллашувининг пасайиши, яллиғланишдан олдин цитокинлар миқдорининг ошиши, тўқима гипоксияси ва эндокрин дисбалансида аниқланган қонуниятлар даволаш ва иккиламчи профилактиканинг мақсадли дастурларини ишлаб чиқиш заруриятини тақозо этади.

Диссертациянинг «**Ўпканинг сурункали носпецифик касалликларида болаларнинг жинсий ривожланиш ҳолати**» деб номланган тўртинчи бобида иккиламчи жинсий белгилар ривожланиши ва ифодаланганлиги динамикаси болаларнинг биологик, индивидуал ривожланиши маркерлари ҳисобланиши таъкидланган. ЎСНКнинг барча клиник вариантларида жинсий ривожланиш бузилишларининг миқдори кўплиги аниқланган.

Генетометрик текширишлар СПли беморларда, 12, 13 ва 14 ёшга келиб, жинсий аъзолар ўлчамлари сезиларли даражада орқада қолганлиги ($P < 0,05$), 15–16 ёшда, соғлом болалар кўрсаткичлари билан солиштирилганда, ишонарсиз фарқ қилиши ($P > 0,1$)ни кўрсатди. СПдан фарқли ўлароқ, СБ ва БА гуруҳларидаги беморларда жинсий аъзолар ўлчамлари 14, 15 ва 16 ёшларда сезиларли даражада орқада қолганлиги аниқланди ($P < 0,001$).

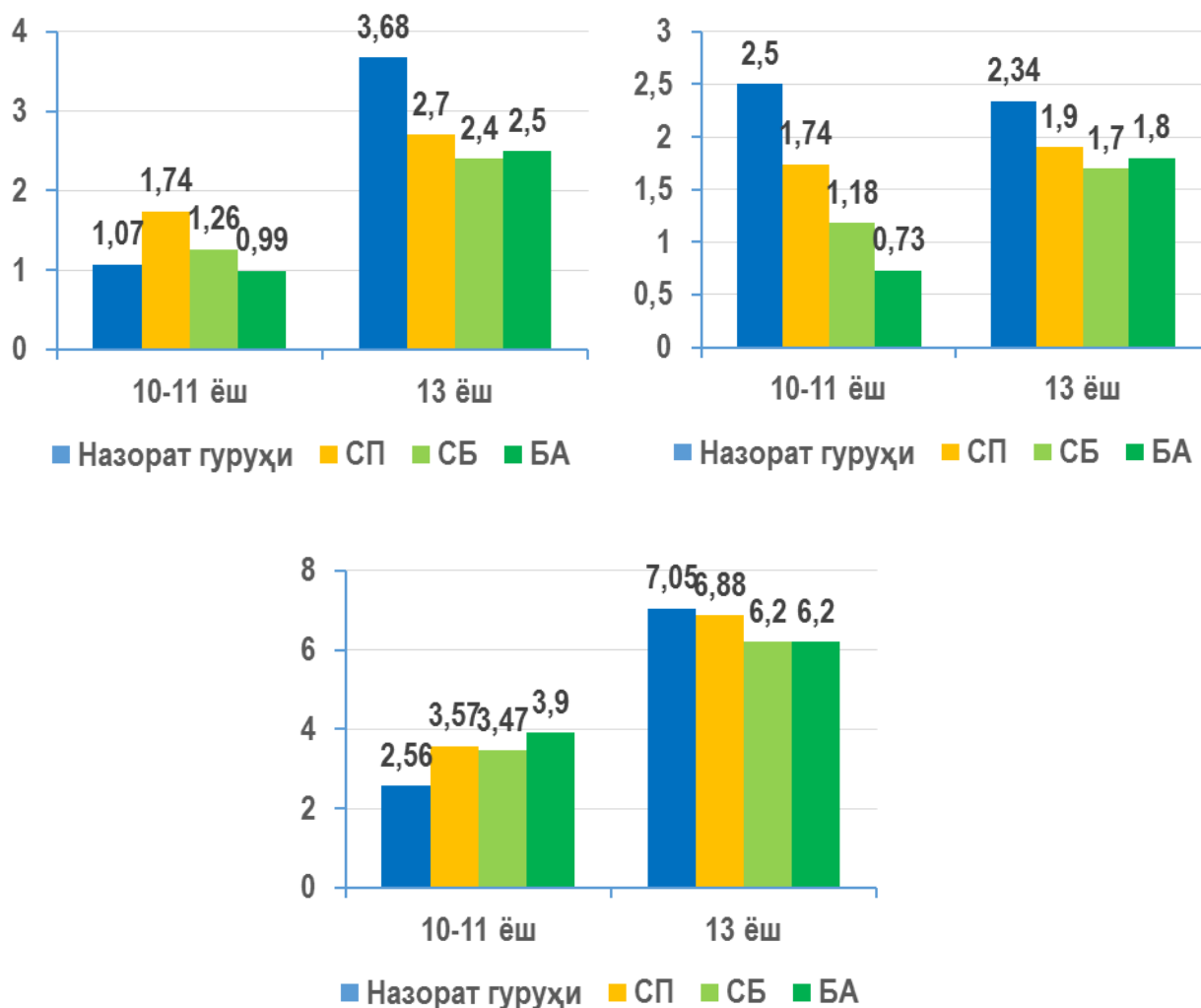
СП бўлган ўғил болаларда иккиламчи жинсий белгилар ривожланишининг таҳлили шуни кўрсатдики, 15–16 ёшда 26 та бемордан 18 тасида (69,2%) $P_2A_{x_2}$ кузатилди. J.Tanner усули бўйича бу ёшдаги ўғил болаларда P_{3-4} бўлиши керак. СБ бўлган 15–16 ёшли ўғил бола беморларда $P_1A_{x_1}$ 14 та бемордан 10 тасида (71,4%) аниқланди, $P_2A_{x_2}$ эса фақат 4 тасида (28,5%) кузатилди. СБ бўлган 100% ўғил болалар соғлом болаларга нисбатан иккиламчи жинсий белгилари ривожланиши жиҳатидан ортда қолиши кузатилди. БА бўлган 15–16 ёшли ўғил болаларда 22 та бемордан 6 тасида (27,2%) $P_1A_{x_1}$, 13 тасида (59%) $P_2A_{x_2}$ аниқланди.

Умуман олганда, ЎСНК мавжуд ҳамма текширилган ўғил болаларнинг 85,7% да ЖРО аниқланган. Касалликнинг давомийлиги ва оғирлигига боғлиқ ҳолда жисмоний ривожланиш таҳлили ЖРО даражаси ЎСНК давомийлиги ва оғирлик даражаси билан корреляция қилишини ($r=0,50$; $r=0,39$ ($P<0,05$)) кўрсатди. Масалан, ЎСНКга чалинган ўғил болаларда ЖРО белгилари касаллик давомийлиги 5–6 йил бўлган беморлар гуруҳида 66,7%, 7 йиллик давомийликка эга беморлар гуруҳида 88,9% ва касаллик анча кўп давом этган беморларда 100% ҳолатда аниқланди. Юқорида даражадаги гипоксия ва интоксикацияга сабаб бўлувчи шикастланиш билан биргаликда ЖРО даражаси ҳам ўрганилди. Бронх-ўпка тизимининг икки томонлама шикастланиши мавжуд 39,4% беморларда ва пульмонэктомиядан кейинги 3,2% беморларда жисмоний ривожланишнинг жуда орқада қолиши қайд қилинди.

Бемор қиз болалар клиник текширилганда, P_2Ax_2 босқичидаги жинсий тукланиш 16 ёшга келиб уларнинг 54,4%ида, P_3Ax_3 босқичида эса фақат 33,3%ида аниқланган. Шу билан бирга тенгдош соғлом болалар гуруҳида бу формула $P_{3-4}Ax_3$ кўринишида бўлади. Бундан ташқари, барча ёш гуруҳларида, соғлом қиз болалар гуруҳи билан солиштирилганда, сут безлари ривожланиши алоҳида босқичлари муддатларининг узайишга мойиллиги қайд қилинди. Сут безлари 16 ёшга келиб 24,4% беморларда Ma_3 босқичда, қолганларида эса Таннер бўйича II даражадан ошмади. Маълумки, қиз болалар жинсий ривожланишининг энг объектив кўрсаткичи биринчи ҳайз пайдо бўлиши ҳисобланади. Бизнинг республикамызда, Аюпова Ф.М. (1998) маълумотларига кўра, менархенинг ўртача ёши 12 йил-у 10 ойни ташкил қилади. Олинган натижалар таҳлили шуни кўрсатдики, ЎСНК мавжуд қиз болалар орасида 13 ёшга келиб ҳайз бошланиши қайд қилинган шахслар аниқланмади. Даволашда тизимли глюкокортикоидлар қўлланилган БАли қиз болаларда ҳайз функцияси шаклланишининг бузилиши кўпроқ аниқланди. ЎСНК билан касалланган қиз болалар орасида ЖРО учраш тезлиги катта ёшдаги гуруҳларда кўпроқ аниқланди ва 82,7% ни ташкил қилди. Қон зардобидаги жинсий гормонлар ва гонадотропинлар миқдорини текшириш натижалари орқали гипофиз-гонада тизимидаги функционал бузилишлар тасдиқланди (1-расм).

Соғлом ўғил болаларда пубертат даврида гипофизнинг гонадотроп гормонлари секрецияси ошиши бир хил эмас, деярли барча ёш гуруҳларида ЛГ миқдори ФСГ миқдоридан устун туради. Тадқиқотларимиз натижалари кўра СП ва СБли беморларнинг 10–11 ёшида ФСГ даражасининг ошиши ($P<0,05$), СБ ва БАли беморларда ЛГнинг сезиларли камайиши (мос равишда $1,18\pm 0,26$; $0,73\pm 0,32$ МлЕ/мл) ва ЎСНКнинг барча клиник шаклларида тестостероннинг сезиларсиз ошиши ($3,57\pm 0,67$; $3,47\pm 0,55$; $3,9\pm 0,67$ нмоль/л) қайд қилинди. Бу, чамаси, болаларда пубертат даври бошида гипоксияга жавобан ФСГ концентрацияси компенсатор тарзда ошиши, ЛГ эса пастлигича қолиши билан боғлиқ ($P<0,001$). Бу гормонларнинг синергизм таъсири ушбу ёшдан бузила бошлайди. ЎСНК мавжуд беморларда 14 ёшдан

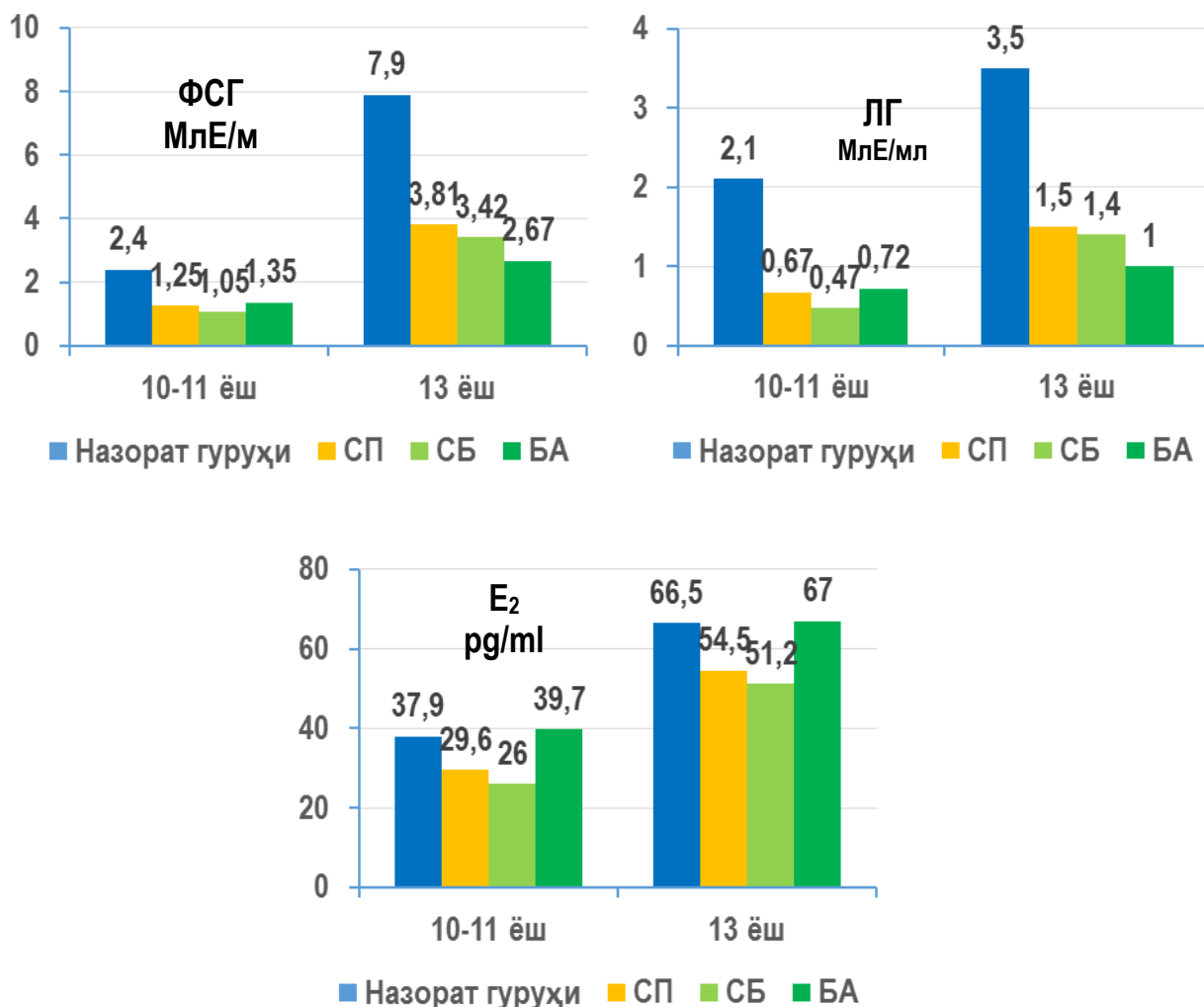
бошлаб тестостерон миқдори назорат гуруҳи билан солиштирилганда ($9,49 \pm 0,9$ нмоль/л - $13,44 \pm 1,21$ нмоль/л) сезиларли тарзда камайиб боради ($7,9 \pm 0,33$ нмоль/л - $8,6 \pm 1,67$ нмоль/л, $P < 0,05$). Тестостерон камайиши ЎСНК мавжуд беморларда гонадаларнинг ЛГга сезувчанлиги камайганлигидан далолат беради.



1-расм. ЎСНК билан касалланган ўғил болалар қон зардобда гонадотроп гормонлар миқдори.

ЎСНК мавжуд ўғил болаларда қайд этилган паст генетометрик кўрсаткичлар ФСГ ва ЛГнинг паст концентрациялари билан корреляция қилади ($r=0,33$; $r=0,38$). ЎСНК клиник шаклларига мос равишда гипофизар-гонада тизими ҳолатини қиёсий ўрганиш кўрсатдики, энг сезиларли ўзгаришлар СБли беморларда қайд қилинади.

ЎСНК мавжуд қиз болаларда гипофизар-тухумдон тизимини текшириш натижалари баъзи жинсий гормонлар ишлаб чиқарилишида жиддий ўзгаришлар юз беришини кўрсатди (2-расм).



2-расм. ЎСНК билан касалланган қиз болаларда гипофизар-тухумдон тизимининг гормонал тавсифи.

2-расмда кўрсатилганидек, ўпканинг сурункали касалликлари мавжуд қиз болалар қон зардобида пубертат даври бошланишида ФСГ даражасининг жиддий ошиши қайд қилинмади ($P < 0,05$; $P < 0,001$). Бутун пубертат ривожланиш даври давомида ЛГ миқдори сезиларли даражада паст бўлди ва кеч пубертат даврида ҳам паст бўлиб қолди ($P < 0,05$; $P < 0,001$).

ЎСНК клиник вариантларига боғлиқ ҳолда ФСГ ва ЛГ даражалари ўрганилганда БАли беморлар гуруҳида катта ўзгаришлар қайд қилинди. Ўпканинг сурункали касалликлари мавжуд қиз болаларда эстрадиол даражасининг камайиши катта ёшдаги гуруҳларда анча паст бўлди ($P < 0,001$). Касаллик оғирлигини ҳисобга олиб таҳлил қилинганда, СП ва СБ оғир кечган беморларда жинсий стероидлар даражаси анча паст бўлганлиги аниқланди. БА оғир кечган қиз болаларда жинсий стероидлар даражаси назорат гуруҳига нисбатан анча юқори бўлди ($P < 0,05$).

Ҳозирги вақтда тиббиётда олинган натижаларни изоҳлаб беришда корреляцион ўзаро боғлиқликни аниқлаш зарурий ҳисобланади (Куповых Ж.Г., 2015). ЎСНК мавжуд беморларда таҳлил қилинаётган ўзаро алоқаларнинг маълум бир хусусиятлари аниқланди. Соғлом болалар

гуруҳида ўрта ($r=0,64$) ва кучли ($r=0,72$) корреляцион боғлиқликлар жисмоний, жинсий ривожланиш ва гормонлар орасида қайд қилинди. Аниқланган корреляциялар пубертат даврида содир бўлаётган физиологик жараёнлар кечишини тасдиқлайди.

Ўпканинг сурункали касалликлари мавжуд ўғил болаларда тизимлараро ва улар ичида корреляцион боғлиқлик аниқланди. Масалан, жисмоний ривожланиш параметрлари ва генетометрик кўрсаткичлар орасида ўрта ва кучли мусбат боғлиқликлар ($r=0,61$, $r=0,74$) аниқланди. ФСГ ва бўй ($r=0,42$), тана вазни ($r=0,45$) ва ЛГ ($r=0,34$), ЛГ ва тана вазни ($r=0,39$), генетометрик кўрсаткичлар ($r=0,37$) орасида ўртамиёна мусбат боғлиқлик кузатилди. Ўртача мусбат боғланиш ТТГ ва тана вазни ($r=0,35$), T_3 ва тана вазни ($r=0,32$), жинсий олат ўлчамлари ($r=0,33$); T_4 ва жисмоний ривожланиш кўрсаткичлари ($r=0,35$, $r=0,37$), жинсий олат ўлчамлари ($r=0,37$); тестостерон ва тана вазни ($r=0,48$), бўй ($r=0,44$), мойк ўлчамлари ($r=0,47$) ва ФСГ ($r=0,59$) орасида аниқланди. T_4 ва генетометрик кўрсаткичлар орасида ($r=0,27$) ҳамда ФСГ ва мойклар орасида ($r=0,25$) кучсиз мусбат боғланиш қайд қилинди.

Маълумки, ФСГ мойклар стромаси ва эгри-бугри уруғ каналчаларига морфогенетик таъсир кўрсатади ва бу иккиламчи жинсий белгилар пайдо бўлгунча мойкларнинг ўлчамлари анча катталашиши билан кечади. Назорат гуруҳи билан солиштирилганда, паст генетометрик кўрсаткичли ўғил болаларда кўпчилик боғлиқликлар ўз кучини йўқота борди.

Қизларда ҳам тизимлараро ва тизимлар ичра ўзаро боғлиқликлар кузатилди. Жисмоний, жинсий ривожланиш ва гипофизар-гонада тизими гормонлари орасида кам кучли ($r=0,76$), кўп ўртача ($r=0,42$) ва кучсиз ($r=0,28$) мусбат боғланишлар аниқланди.

Юқорида кўрсатиб ўтилганлардан хулоса қилиш мумкинки, беморларда орқада қолган пубертат жисмоний ва жинсий ривожланиш ҳамда эндокрин тизимининг ўрганилган бўғинлари гормонлари секрецияси кўрсаткичлари ўртасида корреляцион ўзаро таъсирларнинг жиддий камайишига сабаб бўлади.

Диссертациянинг «**Ўпканинг сурункали носпецифик касалликлари мавжуд ва жисмоний ҳамда жинсий орқада қолиш кузатилган болаларни комплекс даволаш**» деб номланган бешинчи бобида реамбериннинг антигипоксик ва антитоксик самаралари, тимоптиннинг иммун тизимини кучайтирувчи таъсири, кальций Д3 ва аевитнинг организмда кальций сўрилиши ва алмашилишига таъсири ўрганилган. ЎСНКда ўзаро бир-бири билан боғлиқ бўлган жисмоний ва жинсий ривожланишнинг бузилишлари ва остеопеник синдромда гипоксия ва интоксикациянинг, иммун-эндокрин ўзгаришларнинг роли ҳақидаги патогенез маълумотларини ҳисобга олган ҳолда комплекс терапия схемаси тавсия қилинди ва ЎСНК клиник вариантларига боғлиқ ҳолда комплекс профилактиканинг 2- ва 3-босқичлари ишлаб чиқилди (1-жадвал).

**Жисмоний ва жинсий ривожланишдан орқада қолган ЎСНК билан
хасталанган беморларни даволаш схемаси.**

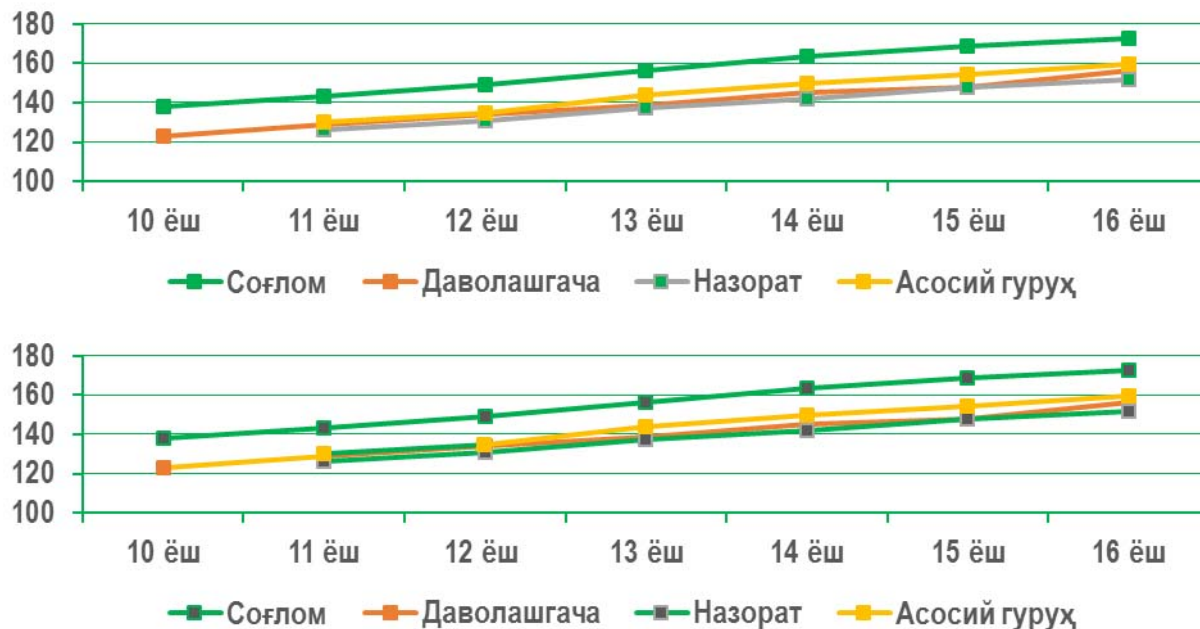
Даволаш босқичлари	Дори воситалари, дозалари, қўллаш усуллари	Давомийлик
I – босқич, умумқабул қилинган терапия билан бирга, стационарда	- Реамберин 10мл/кг: вена ичига, томчилаб - Аевит: 1 капсуладан 1 марта, ичишга - Кальций Д ₃ (500 мг Са ⁺⁺ ва 400 МЕ вит. D): 1 таблеткадан кунига 2 марта, ичишга - Тимус препаратлари: 50 мкг дан мушак орасига	7–10 кун 30 кун 1 ой 6 кун
II – босқич, иккиламчи профилактика мақсадида, 6 ойдан сўнг	- Реамберин: 6мл/кг вена ичига, томчилаб - Аевит: 1 капсуладан ҳар куни, ичишга - Кальций-Д ₃ : 1 таблеткадан 1 марта, ичишга	5 кун 1 ой 2 ой
III – босқич, иккиламчи профилактика мақсадида, 12 ойдан сўнг	- Реамберин: 10мл/кг вена ичига, томчилаб - Аевит: 1 капсуладан 1 марта, ичишга - Кальций Д ₃ : 1 таблеткадан кунига 2 марта, ичишга - Тимус препаратлари: 50 мкг дан мушак орасига	7 кун 2 ой 2ой 6 кун

Беморлар комплекс терапиянинг 1-босқичини стационарда умумқабул қилинган терапия билан биргаликда олишди. Комплекс терапия самарадорлигини баҳолаш мақсадида беморлар икки гуруҳга ажратилди: I гуруҳни 122 та бемор ташкил қилди (шулардан 43 таси СП, 36 таси СБ ва 43 таси БА билан хасталанган), улар умумқабул қилинган комплекс терапия билан бирга бизлар тавсия қилган босқичли давони олишди, II гуруҳга умумқабул қилинган терапия олган 115 та бемор киритилди (шулардан 41 таси СП, 33 таси СБ ва 41 таси БА билан касалланган).

Комплекс терапия самарадорлигини анъанавий терапия билан қиёсий ўрганиш ЎСНК хуруж белгиларини бартараф қилишнинг анча тез ва ижобий клиник динамикасини аниқлаш имконини берди. Комплекс даволашдан кейин асосий гуруҳдаги беморлар орасида ташқи нафас функцияси нормаллашган болалар сони 2 марта кўпайди, ўпканинг I даражали вентиляция бузилиши мавжуд беморлар 1,5 марта кўпайди, II ёки III даражада нафас функцияси бузилган болалар сони сезиларли даражада камайди. Анъанавий комплекс терапия олган назорат гуруҳидаги болаларда ўпка вентиляция функциясининг ўрганилаётган параметрларида яққол динамика кузатилмади.

ЎСНК билан хасталанган ва жисмонан номутаносиб ривожланган (–2СО дан –3СО гача) 152 нафар беморда катамнестик текширув олиб борилди. Шулардан 54 таси СП билан (назорат гуруҳи беморлари сони 26 та, асосий гуруҳда 28 та), 48 таси СБ билан (назорат гуруҳида 22 та, асосий гуруҳда 26 та) ва 50 таси БА билан (назорат гуруҳида 24 та ва асосий гуруҳда 26 та) оғриган беморлардир. Асосий гуруҳ беморлари иккиламчи профилактика мақсадида 6, 12 ойдан кейин қайта 2- ва 3-комплекс даво курсини олдилар.

Катамнестик кузатувлар ўСНК билан хасталанган назорат гуруҳи ўғил болаларида бўй ўсиши кескин ўзгаришларсиз йилига 2–2,5–3 см га катталашганини, реамберин, аевит, тимус препаратлари ва Кальций Д₃ комплекс терапиясини олган асосий гуруҳ беморларида иккиламчи профилактик амалиётдан сўнг бўй ўсиши йилига 6,9±0,4 см ва 7,6±0,6 см кўринишида бир текис кечмаганлигини кўрсатди (3–4-расмлар).



3–4-расм. Катамнестик текширувларнинг бир ва икки йилидан кейин ўғил болалар бўй ўсиши кўрсаткичларининг динамикаси.

ўСНК мавжуд қизларда амалга оширилган катамнестик кузатувлар назорат гуруҳидаги беморлар бўйи йилига 2,5–2,75 см га сакрашларсиз ўсганини, асосий гуруҳдаги бўй кўрсаткичлари эса қиёсий гуруҳга қараганда анча яхши бўлганлигини кўрсатди. Иккиламчи профилактика гуруҳида бўй ўсишининг ўртача тезлиги, назорат гуруҳи билан солиштирилганда (3,5±1,3 см/йил), биринчи йилда 6,3±0,6 см дан 7,23±0,72 см/йил гача, иккинчи йилда 6,8±2,4 см/йил га тенг бўлди ($p < 0,001$). Бўйнинг ўртача стандарт оғиши даволашнинг 2-йилида норманинг пастки чегарасига етди (–1 SD –2 SD) ва 3–4 йилдан кейин кўзланган қийматларга тенглашди. Асосий гуруҳ болаларида ижобий динамика тана вазни ва кўкрак қафаси айланаси кўрсаткичларида ҳам акс этди. Бундан ташқари, асосий гуруҳ беморларининг вазн-бўй индекси (ВБИ) ўсиши содир бўлди, бу тана вазнининг сезиларли ошишини кўрсатади. Профилактиканинг 2-босқичидан кейин асосий гуруҳнинг 76% четга оғиш кўрсаткичларига эга бўлмади.

Катамнестик текширувлар асосий гуруҳда 1–2 йилдан кейин жисмоний ривожланиш дисгармоник (–2СО дан –3СО гача), кузатувнинг 3-йилидан кейин эса гармоник (–1СО дан 0 медианагача) кўрсаткичларга эга бўлганлигини кўрсатди.

ўСНК билан оғриган болалардаги остеопороз касаллигини даволашда иккиламчи профилактик мажмуавий босқични қўллаш самарадорлигини

Ўрганиш орқали кузатув динамикасида суяк минерал массасининг ошиши мойиллиги аниқланди. Таққослаш гуруҳида ҳам, бу, чамаси, минералнинг ёшга боғлиқ ҳолда тўпланиши билан боғлиқ бўлиши мумкин. 2- ва 3-босқич комплекс даволаш ўтказилган болаларда натижаларнинг анча юқори бўлиб чиққанлиги ($p < 0,001$) диққатга сазовордир.

Иккиламчи профилактика шароитида асосий гуруҳнинг барча болаларида даволаш давомийлигига боғлиқ бўлмаган ҳолда суяк метаболизи жараянининг яхшиланиши қайд қилинди. Бу кальций даражасининг ошиши ($2,2 \pm 0,08$ ммоль/л), фосфор ($1,09 \pm 0,06$ ммоль/л), УИФ ($279 \pm 8,94$ Е/л) ва қон зардобида цитокинлар миқдори концентрациясининг меъёрлашиши (ИЛ- 1β , $104,6 \pm 6,5$ пг/мл; ИЛ-6, $51,9 \pm 5,2$ пг/мл; ФНО- α , $42,5 \pm 3,6$ пг/мл) билан ифодаланди.

Гипофизнинг соматотроп функциясини баҳолаш босқичли профилактиканинг биринчи йилидан кейин амалга оширилди. СТГ чиқарилиши ҳар иккали назорат (СП – $0,76 \pm 0,14$ нг/мл; СБ – $0,77 \pm 0,15$ нг/мл; БА – $1,16 \pm 0,17$ нг/мл) ва асосий гуруҳда (СП – $1,69 \pm 0,11$ нг/мл; СБ – $1,49 \pm 0,13$ нг/мл; БА – $1,95 \pm 0,12$ нг/мл) ошди, аммо гипофизнинг захира функцияси асосий гуруҳ беморларида кўпроқ бўлди.

Иккиламчи профилактика олган беморларда бир йилдан кейин назорат гуруҳи билан солиштирилганда (T_4 $5,91 \pm 0,46$ нг/мл $P_1 < 0,001$) барча ёш гуруҳларида эркин T_4 миқдори жиддий ортди ($9,1 \pm 0,62$ нг/мл), ТТГ миқдори эса соғломлар концентрациясигача ($2,12 \pm 0,14$ мЕ/л $P_1 < 0,001$) камайди ($2,3 \pm 0,06$ мЕ/л), назорат гуруҳида эса ТТГ миқдори баландлигича ($3,1 \pm 0,1$ мЕ/л) қолди.

Иккиламчи профилактика олган беморларда бир йилдан кейин эркин T_4 миқдори назорат гуруҳи билан солиштирилганда барча ёш гуруҳларида жиддий ошди, ТТГ миқдори эса соғлом болалар концентрациясигача камайди, назорат гуруҳида эса ТТГ миқдори юқорилигича қолди.

Юқорида таъкидлангандек, ЎСНК билан хасталанган 13 ёшли беморларда, худди 12 ёшдаги соғлом болалардаги каби мойяк узунлиги 2,5 см дан кам бўлди, 15–16 ёшдагиларда даволашгача бўлган жинсий олат ўлчамлари эса 12–13 ёшдаги соғлом ўспиринлар ўлчамларига мос келди. Бир йилдан кейин бажарилган қиёсий таҳлил иккиламчи профилактика олган беморларда тестикулалар ўлчамлари анча катталашгани ($P < 0,05$; $P < 0,001$) ва мойяк узунлиги 12 ёшдаёқ 2,5 см га етгани, шунингдек, жинсий олат ўлчамлари етарлича ўсгани, назорат гуруҳида эса генетометрик кўрсаткичларда жиддий ўзгаришлар содир бўлмагани ($P > 0,1$)ни кўрсатди. Иккиламчи профилактика олган беморларда бир йилдан кейин жинсий аъзолар ўлчамлари катталашини билан бирга, 12–14 ёшларга келиб, қов ва қўлтиқ соҳаларининг мўй билан қопланиши аниқланди. 14–16 ёшда қов суяклари бирлашган бўғим анча тўқ мўй билан қопланди (P_3), ва бу Таннер бўйича III босқичга мос келди. Беморларнинг назорат гуруҳида бу белги 15–16 ёшда фақатгина 48% беморларда аниқланди.

Асосий гуруҳдаги беморларда комплекс даволаш ва иккиламчи профилактикани амалга ошириш, назорат гуруҳи билан солиштирилганда ($2,96 \pm 0,62$ МлЕ/мл), 15–16 ёшда ЛГнинг нотекис ошишига ($6,9 \pm 0,48$ МлЕ/мл) олиб келди. Назорат гуруҳи кўрсаткичлари билан солиштирилганда, асосий гуруҳ беморларида ФСГ концентрациясининг жиддий ошиши қайд этилди ($2,9 \pm 0,37$ МлЕ/мл га қарши $4,9 \pm 0,36$ МлЕ/м, $P < 0,05$).

Даволашнинг 2- ва 3-босқичлари бажарилгандан кейин СП ва БАли беморларда эстрадиол концентрациясининг қизларда ва тестостероннинг ўғил болаларда анча ортиши қайд қилинди ($p < 0,001$), бу бўй ўсиши билан боғлиқ бўлиб, ўртача ўсиш бир йилда $6,9 \pm 0,4$ см ва $7,6 \pm 0,6$ см ни ташкил қилди. СБли беморларда гормонал фаоллик босқичли даволашнинг иккинчи йилида кузатилди ва мос равишда ўсиш кўпайиши қайд қилинди.

Олинган маълумотлар ўпканинг сурункали носпецифик касалликларини даволаш мураккаб терапевтик муаммо эканлиги ҳақида хулоса қилиш имконини беради ва ушбу касалликлар шаклланиши ва ривожланишида иштирок этувчи патогенезнинг барча бўғинларига йўналтирилган даволаш воситалари мажмуини тақозо қилади. ЎСНК билан хасталанган болалар учун биз томондан тавсия қилинган комплекс даво ва босқичли иккиламчи профилактика етарлича самарали бўлиб чиқди ва асосий касаллик ҳамда суяклар минерал зичлиги кўрсаткичларининг яхшиланишига имкон берди. Бундан ташқари, пубертат даврда ЎСНКнинг иккиламчи профилактикаси жисмоний ва жинсий ривожланишнинг барқарор яхшиланишига олиб келди.

ХУЛОСАЛАР

«Болаларнинг ўпка сурункали носпецифик касалликларида жисмоний ва жинсий ривожланишдан орқада қолишнинг клиник-патогенетик хусусиятлари» мавзусидаги докторлик диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. ЎСНК билан азият чекаётган болаларда жисмоний ривожланишнинг морфофункционал кўрсаткичларида салбий ўзгаришлар 80,6% ҳолатда кузатилди, уларнинг даражаси бронх-ўпка тизимидаги бирламчи шикастланиш характериға, патологик жараённинг узоқ вақтлилиға, клиник вариантлари ва кечиш оғирлиғиға боғлиқ. Касаллик давомийлиғи 5 йил бўлганда ЖРО қолиш 42,1%, касаллик давомийлиғи 10 йил ва ундан кўп бўлганда 100% беморларда аниқланди.

2. Паст соматометрик кўрсаткичлариға эға бемор болаларда СТГ базал секрецияси пасайган, тиреоид функция бузилган, бу қонда ТТГ миқдорининг ортиши, T_3 ва T_4 миқдорларининг пасайиши билан намоён бўлади. ЎСНК оғир кечган ва бронхоэктаз мавжуд барча беморларда кортизолнинг юқори миқдори ва гипофизар-тиреоид тизимнинг функционал фаоллигининг кескин пасайиши кузатилди.

3. ЎСНК мавжуд болаларда ультратовушли денситометрия услуги билан СТМЗ ўзгаришлари, суяк тўқимаси структур-функционал ўзгаришлари гетерогенлиги ва унинг клиник-функционал хусусиятлари билан боғлиқлиги аниқланди. СТМЗ пасайиши ЎСНК билан оғриган болаларнинг 80,7% да ташхисланди, остеопения (61,9%) ва остеопороз (38,1%) билан тавсифланди, бу жараённинг оғирлиги ва давомийлиги билан боғлиқлиги аниқланди. Касалликни клиник шаклларига боғлиқ ҳолда таҳлил қилиш ушбу ўзгаришлар 87,8% сурункали пневмонияда, 91,4% сурункали бронхитда ва 63,8% бронхиал астмада аниқланишини кўрсатди.

4. Тизимли яллиғланишли реакцияларнинг маркерлари ҳисобланган цитокинларни ўрганиш кўрсатдики, ЎСНК барча клиник вариантларида ва гипоксия шароитларида яллиғланиш цитокинлари – ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α нинг даражаси соғлом болалар кўрсаткичларидан анча юқори (4 дан 12 мартагача) туради. Цитокинларни кўп миқдорда ишлаб чиқарилиши бронх-ўпка тизимидаги яллиғланиш жараёни ва суяк ремоделланиши орасида боғловчи бўғин ҳисобланади.

5. ЎСНК билан азият чекаётган болаларда иккиламчи жинсий белгиларнинг пайдо бўлиши ва гипофизар-гонада тизимининг ҳолати соғлом тенгдошлари билан солиштирилганда жиддий фарқ борлиги кузатилди. Жинсий ривожланишдан орқада қолиш 86,7% ўғил болаларда, 82,7% қиз болаларда қайд қилинди. Гипофизар-гонада тизимидаги фарқ назорат гуруҳига нисбатан ФСГ, ЛГ ва тестостерон, эстрадиол концентрациялари миқдорининг пасайганлигида кузатилиб, улар паст генетометрик кўрсаткичлар билан боғлиқдир.

6. Болалар ЎСНКда пубертат даврининг кечикиши жисмоний, жинсий ривожланиш параметрлари ҳамда эндокрин тизимнинг ўрганилган гормонлари ўртасидаги корреляцион боғлиқлик даражасини сезиларли камайишига сабаб бўлади.

7. Клиник, биохимик, инструментал ва гормонал текширувларга кўра ЎСНКда жисмоний ва жинсий ривожланишдан энг кўп орқада қолиш сурункали бронхит, бронхоэктазлар ва бронхиал астманинг оғир шаклларида учрайди.

8. Аевит, реамберин, кальций Д₃ ва тимус препаратларини кўшиш орқали босқичли комплекс даволаш ЎСНКнинг клиник симптомларини тезда йўқ қилиш, СТМЗ кўрсаткичларини тиклаш, цитокинлар концентрациясини камайтиришга имкон беради. Терапия шароитида ЎСНК мавжуд болалар қони зардобида СТГ, ФСГ, ЛГ, тестостерон, эстрадиол концентрациялари кўрсаткичларини ошириш имконига эга бўлди.

9. Катамнестик текширувлар ЎСНК мавжуд беморларда босқичли иккиламчи профилактикани қўллаш суяк метаболизми бузилишлари ривожланишининг олдини олиши, жисмоний ва жинсий ривожланишнинг барқарор яхшиланишига олиб келиши, шунингдек, касаликнинг беморлар ҳаёт сифатига бўлган умумий салбий таъсирини камайтиришини кўрсатди.

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

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

ШАРИПОВА ОЛИЯ АСКАРОВНА

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАДЕРЖКИ
ФИЗИЧЕСКОГО И ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ
НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ**

14.00.09 – Педиатрия

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

ТАШКЕНТ–2018

Тема докторской (DSc) диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2018.2DSc/Tib304.

Диссертация выполнена в Самаркандском государственном медицинском институте и Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский(резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tashpmi.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

**Научный
консультант:**

Бобомуратов Турдикул Акрамович,
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные
оппоненты:**

Шамсиев Фуркат Мухитдинович,
доктор медицинских наук, профессор

Алиев Ахмаджон Лутфуллаевич,
доктор медицинских наук

Арипова Тамарахон Уктамовна,
доктор медицинских наук, профессор, академик

**Ведущая
организация:**

**Самарский государственный медицинский
университет**

Защита диссертации состоится «__» _____ 2018 г. в ____ час на заседании Научного совета по присуждению ученых степеней DSc27.06.2017.Tib.29.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте (Адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, 223. Тел./факс: (+99871-262-33-14), e-mail: mail@tashpmi.uz).

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

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2018 год.
(Протокол рассылки № __ от _____ 2018 года)

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

Э. А. Шамансурова,
ученый секретарь Научного совета по
присуждению учёных степеней,
доктор медицинских наук, профессор

Д. И. Ахмедова,
председатель научного семинара
при Научном совете по присуждению
учёных степеней, доктор медицинских
наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Хронические неспецифические заболевания легких (ХНЗЛ) одна из серьезных проблем здравоохранения во всех странах мира в силу частой инвалидизации в молодом трудоспособном возрасте, снижения качества жизни больных из-за частых и продолжительных обострений. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «...распространенность хронических обструктивных болезней легких составляет 9,34 случая на 1000 человек»¹. В настоящее время «...64 млн. человек страдают хронической обструктивной болезнью легких, при этом число таких детей в мире с каждым годом будет увеличиваться в среднем на 3%».

В мировом масштабе особое внимание уделяется научным исследованиям по изучению механизмов развития, дифференциальной диагностике течения детских болезней, в частности хронических неспецифических заболеваний легких, а также диагностике внелегочных системных проявлений на ранних стадиях развития² и эффективных методов лечения и профилактики. В связи с этим своевременная диагностика хронических неспецифических заболеваний легких у детей, определение факторов, способствующих задержке физического и полового развития больных, оценка структурно-функциональных изменений и состояния минеральной плотности костной ткани, определение роли цитокинов в обеспечении связи между воспалительным процессом и костным метаболизмом, а также состояние гормонального статуса в зависимости от нозологических форм ХНЗЛ, давности и тяжести заболевания, выявление методом корреляционного анализа особенностей взаимоотношений между параметрами клинического, полового и физического развития, биохимических денситометрических и гормональных показателей у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких являются приоритетными. Кроме того одним из наиболее актуальных вопросов научных исследований по данной проблеме являются разработка мер вторичной профилактики и её эффективность, ранняя диагностика, предотвращение инвалидности, а также совершенствование мер, направленных на улучшение качества жизни больных и лечебно-профилактической помощи детям.

На сегодняшний день в нашей стране выполняются плановые программные мероприятия по ранней диагностике, предупреждению осложнений соматических заболеваний среди детей и подростков. В Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан на 2017–2021 годы установлены следующие задачи: «...дальнейшее проведение реформ сферы здравоохранения, в первую очередь его первичного звена,

¹ Богданова А.В. с соавт. Эпидемиологические аспекты хронических болезней мелких бронхов у детей // Вестник современной клинической медицины, 2015, том 8, № 2. – С. 43–50.

² Yende S., Waterer G. W., Tolley E. A. et al. Inflammatory markers are associated with ventilator limitation and muscle dysfunction in lung disease in well-functioning elderly subjects // Thorax. – 2006; 61: P.10–16.

системы скорой и неотложной медицинской помощи, направленных на обеспечение снижения показателей заболеваемости населения и увеличения продолжительности жизни, формирование здорового образа жизни среди населения, укрепление материально-технической базы медицинских учреждений, укрепление здоровья семьи»³. Исходя из этого в настоящее время важное значение приобрели исследования по изучению клинико-патогенетических аспектов задержки физического и полового развития при хронических неспецифических заболеваниях легких у детей, а также разработка эффективных методов лечения и профилактики, направленных на снижение активности патогенетических процессов.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит осуществлению и реализации задач, постановленных в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» и Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-2650 от 2 ноября 2016 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы охраны материнства и детства в Узбекистане на 2016–2020 годы», № ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы», а также в других нормативно-правовых документах, касающихся данной деятельности.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики – VI. «Медицина и фармакология».

Обзор международных научных исследований по теме диссертации⁴. Научные исследования по изучению клинико-патогенетических аспектов задержки физического и полового развития при хронических неспецифических заболеваниях легких у детей проводятся на базе ведущих мировых центров и высших учебных заведений, в том числе University of Arkansas (США), Katholieke Universiteit (Бельгия), Queen Elizabeth Hospital Birmingham (Англия), Gerontology Research Center, Baltimore (США), Center for Cardiovascular and Pulmonary Research, Vancouver, British (Колумбия), Institut de Cardiologie et de Pneumologie de Québec (Канада), Thammasat University (Таиланд); University of Graz (Австрия), Chiba University (Япония), Hôpital d'Enfants, CHU de Nancy (Франция), Республиканского научно-практического центра пульмонологии и фтизиатрии (Беларусь), Владивостокского филиала Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания (Россия) и Самаркандского государственного медицинского института (Узбекистан).

³ Указ Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 7 февраля 2017 года.

⁴ Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации осуществляется на основе: www.tu.ac.th; www.medunigraz.at; www.uottawa.ca; www.chiba-u.ac.jp; www.uamshealth.com; www.en.wikipedia.org; www.nhs.uk; www.msfr.org; www.orf.od.nih.gov; www.yellowpages.ca; www.sammi.uz и других источников.

В мировом масштабе получен ряд научных результатов по изучению патогенетических аспектов задержки физического и полового развития при различных заболеваниях у детей в том числе при нефропатиях и врожденных пороках (Babol University of Medical Sciences, Иран), а также при хронических неспецифических заболеваниях легких у взрослых: изучено развитие хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (Thammasat University, Таиланд); обоснована роль грибов *Aspergillus* при развитии хронических неспецифических заболеваний легких (University of Graz, Австрия); изучено течение хронических неспецифических заболеваний легких с тяжелыми внелегочными системными проявлениями (University of Pittsburgh, США), определена активация процесса системного воспаления на ранних стадиях развития болезни, протекающая с повышением активности цитокинов (Royal College of Physicians of London, Англия); экспериментально доказана роль ИЛ-6 в развитии мышечной слабости, сердечной недостаточности, ИЛ-8 в уменьшении мышечной массы (University of Pittsburgh, США); доказана роль ФНО- α в развитии атрофических процессов в костях (Научный центр здоровья детей РАН, Россия); обоснована роль цитокинов в обеспечении связи между воспалением в бронхолегочной системе и костным ремоделированием (University of Modena and Reggio Emilia, Италия); ведётся изучение клинико-патогенетических особенностей задержки физического и полового развития при хронических неспецифических заболеваниях легких у детей (Самаркандский государственный медицинский институт, Узбекистан).

В данное время на мировом уровне ведется ряд приоритетных научно-исследовательских работ по изучению задержки физического и полового развития при хронических неспецифических заболеваниях легких: определение маркеров системного воспаления при хронических бронхолегочных заболеваниях; изучение особенностей дисбаланса провоспалительных цитокинов при ХНЗЛ; дифференциальная диагностика течения хронических неспецифических заболеваний легких; особенности полового развития и состояния гипофизарно-гонадной системы в зависимости от нозологических форм заболевания; определение состояния костного метаболизма и минерального обмена при хронических заболеваниях, а также разработка единых и адекватных диагностических и терапевтических подходов.

Степень изученности проблемы. В настоящее время в США около 10–16 млн. людей страдают ХНЗЛ. Клинически выявляемые ХНЗЛ в странах Европы составляют 4–10% взрослого населения (Протокол ведения больных. Отраслевой стандарт, 2003; European Lung White Book, 2013). R. Broekhuizen (2000), S. Yende et al. (2006), F. Karadag et al. (2008) на сегодняшний день вскрыли некоторые аспекты внелегочных системных проявлений хронических обструктивных болезней легких, И. А. Баранова (2004), В. А. Томашевская (2005) обсуждали влияние воспалительного процесса на костный метаболизм. П. П. Захаров (2008) изучал возрастные эволюции и

исходы хронических воспалительных заболеваний лёгких у детей, которые начавшись в детском возрасте, продолжались у пациентов, достигших подросткового и зрелого возраста. Л. А. Щеплягина (2005) выявила существенное снижение показателей минерализации костной ткани у детей с врождёнными пороками развития легких. Ю. М. Мостовой и др. (2011) изучали роль нарастающих явлений эмфиземы и гипоксических нарушений в патогенезе остеопороза, что диктует необходимость проведения денситометрических обследований.

Работ по изучению нарушения полового развития у детей, болеющих хроническими заболеваниями легких, мало (Омаров С.-М. А., 2009; Куандыкова М. В., 2009), а полученные результаты противоречивы. Едины авторы в том, что проблема нарушенного пубертата при ХНЗЛ реально существует.

Ранее проведенные в Узбекистане исследования Н. Д. Азизовой (2003) посвящены распространенности и структуре хронической пневмонии у детей. М. Б. Деворовой (2004) изучены региональные особенности физического развития у детей, страдающих аллергическими заболеваниями. Р. А. Мусажанова (2014) рассматривала особенности вегетативных проявлений при хронических воспалительных бронхолегочных заболеваниях у детей. Ф. И. Иноятова, А. Х. Ахмедова (2006) изучали клинико-патогенетические аспекты задержки полового развития детей, больных хроническим вирусным гепатитом В. Д. Х. Маматкулова (2008) изучала эффективность региональной лимфатической антибиотикотерапии при хронической пневмонии у детей. Вместе с тем изучение данной проблемы носит пока фрагментарный характер.

Учитывая сказанное выше, дальнейшее изучение патофизиологических механизмов задержки физического, полового развития и остеопенического синдрома при хронических неспецифических заболеваниях легких у детей, и разработка мер вторичной профилактики являются весьма актуальными и практически важными задачами.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ прикладного исследовательского проекта Самаркандского государственного медицинского института по теме: «Разработка методов диагностики, лечения и профилактики с учетом региональных особенностей охраны здоровья матери и ребенка» (2009-2014гг).

Цели исследования: дать комплексную оценку особенностей физического и полового развития детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких и разработать меры вторичной профилактики.

Задачи исследования:

оценить физическое развитие детей в зависимости от клинических вариантов ХНЗЛ и давности воспалительного процесса;

определить состояние соматотропной функции гипофиза, щитовидной железы и коры надпочечников;

оценить состояние минеральной плотности костной ткани (МПК) и показателей костного метаболизма в зависимости от клинических проявлений болезни;

определить информативность уровня провоспалительных цитокинов в зависимости от клинических вариантов ХНЗЛ;

выявить особенности полового развития и состояния гипофизарно-гонадной системы в зависимости от нозологических форм заболевания;

определить корреляционную взаимосвязь между параметрами физического, полового развития, гормонального статуса и биохимическими показателями у больных ХНЗЛ;

разработать меры вторичной профилактики ХНЗЛ с учетом задержки физического и полового развития и оценить ее эффективность.

Объектом исследования были 294 детей, больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких, в возрасте от 10 до 16 лет, получавших лечение в детском отделении № 1 клиники СамМИ и в отделении пульмонологии № 1 клиники ТМА.

Предмет исследования составляет сыворотка крови для проведения гормональных исследований, определения уровня цитокинов, содержания кальция, фосфора и щелочной фосфатазы. Для изучения остеопенического синдрома проводилась остеоденситометрическое исследование.

Методы исследований. В диссертации применены общеклинические, биохимические, иммунологические, рентгенологические, функциональные, остеоденситометрические, бронхологические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

установлена задержка физического и полового развития у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких, степень которой зависит от характера первичного поражения бронхолегочной системы, давности патологического процесса, от клинических вариантов, тяжести течения и гормональных нарушений;

определено изменение минеральной плотности пяточной кости методом ультразвуковой денситометрии, гетерогенность структурно-функциональных изменений костной ткани и ее связь с клинико-функциональными характеристиками;

доказана роль цитокинов в обеспечении связи между воспалительным процессом бронхолегочной системы и костным ремоделированием;

выявлены нарушения в функциональном состоянии гипофизарно-гонадной, надпочечниковой и тиреоидной систем в зависимости от нозологических форм, давности заболевания, способствующие позднему началу пубертатного периода;

определены особенности корреляционных взаимоотношений между уровнем гормонов различных звеньев эндокринной системы, минеральной

плотности костей и показателями, отражающими физическое и половое развитие у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

разработаны дополнительные критерии диагностики задержки в физическом и половом развитии при хронических неспецифических заболеваниях легких, которые позволяют практическому здравоохранению определить целенаправленные практические мероприятия по реабилитации таких детей;

доказаны причинные факторы, приводящие к снижению костной минеральной плотности у больных ХНЗЛ, степень которых зависит от клинических вариантов, тяжести течения;

разработано комплексное лечение с применением реамберина, кальция Д₃, аевита и препаратов тимуса у больных ХНЗЛ, приводящее к улучшению клинических симптомов, функции внешнего дыхания и позволяющее ликвидировать гипоксию;

разработаны и обоснованы целенаправленные поэтапные практические мероприятия вторичной профилактики и реабилитации детей с отставанием в физическом и половом развитии.

Достоверность результатов исследования подтверждается правильностью примененных в работе теоретических подходов и методов, достаточным количеством исследованных пациентов, объективными показателями взаимодополняющих клинических, антропометрических, лабораторно-инструментальных, биохимических, гормональных, остеоденситометрических исследований, статистической обработкой всех цифровых данных с использованием современных компьютерных технологий, а также сравнением результатов исследования с данными международных и отечественных исследований. Использование статистических способов обеспечило достоверность полученных результатов.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов работы заключается в том, что изучение клинико-патогенетических особенностей задержки физического и полового развития при ХНЗЛ у детей расширило уровень теоретических знаний. Установлены патогенетические механизмы и закономерности задержки физического и полового развития, определены изменения минеральной плотности пяточной кости, выявлены нарушения в функциональном состоянии гипофизарно-гонадной системы, способствующие позднему началу пубертатного периода, доказана роль цитокинов в воспалительном процессе бронхолегочной системы и костном remodelировании.

Практическая значимость исследования заключается в том, что изучены особенности задержки полового и физического развития при хронических неспецифических заболеваниях легких и разработаны дополнительные критерии диагностики, определена взаимосвязь между клиническими,

гормональными, денситометрическими и иммунологическими показателями; доказана эффективность комплексного лечения с применением реамберина, кальций Д₃, аевита и препаратов тимуса; разработаны и обоснованы меры этапной вторичной профилактики у детей ХНЗЛ с задержкой физического и полового развития.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по изучению клинко-патогенетических особенностей задержки физического и полового развития при хронических неспецифических заболеваний легких у детей:

утверждены методические рекомендации «Остеопенический синдром у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких» (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8м/141 от 17.05.2012 г.). Данные методические рекомендации способствовали ранней диагностике и коррекции остеопенического синдрома у больных с хроническими заболеваниями легких;

утверждены методические рекомендации «Половое развитие мальчиков-подростков с хроническими неспецифическими заболеваниями легких» (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8м/140 от 17.05.2012 г.) Данные методические рекомендации способствовали выявлению задержки полового развития и разработке мер вторичной профилактики.

Результаты исследования задержки физического и полового развития у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких с учетом клинко-патогенетических особенностей внедрены в практическую деятельность детской городской больницы г. Самарканда, I и II клиники Ташкентской медицинской академии и I клиники Самаркандского медицинского института (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан 8н-з/201от 19 ноября 2018 г.).

Результаты внедрения полученных научных данных позволили своевременно выявить задержку физического и полового развития, разработать методы этапной вторичной профилактики, восстановлению показателей минеральной плотности костной ткани, увеличить длительность ремиссии, снизить количество койко-дней в стационаре в среднем на 4-4,5 дня, снизить расходы на амортизационный блок более чем в два раза.

Апробация результатов исследования. Результаты работы доложены на 11 научно-практических конференциях, в том числе 5 международных и 6 республиканских.

Публикация результатов исследования. По материалам диссертационной работы опубликовано 34 научные работы, из них 12 статей в журналах, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан, в том числе 4 – в зарубежных научных журналах, издана 1 монография.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 186 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, сформулированы цель и задачи, объект и предмет исследования, показано соответствие исследований приоритетным направлениям науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, даны сведения по внедрению результатов исследования в практику здравоохранения, по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современные проблемы хронических неспецифических заболеваний легких и аспекты физического и полового развития детей»** изложен обзор литературы, в котором отражены современные проблемы ХНЗЛ у детей, особенности физического и полового развития детей в норме и патологии, современные представления о механизмах развития остеопении и факторах, определяющих минеральную плотность костей, а также определены нерешенные или требующие уточнения аспекты этой проблемы.

Во второй главе диссертации **«Клиническая характеристика детей с ХНЗЛ, использованные методы исследования и лечения»** дана характеристика объекта исследования, методов и методологических подходов, обеспечивающих решение поставленных задач. В соответствии с целями и задачами работы обследовано 294 больных ребенка с ХНЗЛ в возрасте 10–16 лет: 190 (64,6%) мальчиков и 104 (35,4%) девочки. Контрольную группу составили практически здоровые дети (190 мальчиков и 175 девочек), сопоставимые по возрасту.

С учетом в зависимости от клинической формы ХНЗЛ больных распределили следующим образом: с локальным пневмосклерозом – 82, с бронхоэктазами – 28 (хроническая пневмония – 110), с ХБ – 84 (обструктивный – 46, необструктивный – 38), с БА – 100 (атопическая – 86, неатопическая – 14).

Функцию внешнего дыхания (ФВД) исследовали при помощи спирометра фирмы «Medicor» (Венгрия). Исходя из полученных параметров, по их отклонению от должных величин у больных хронической пневмонией (ХП) (54,5%), хроническим бронхитом (61,9%) и бронхиальной астмой (81%) доминировал обструктивный тип вентиляционной недостаточности. Рестриктивный тип вентиляционной недостаточности в изолированном виде встречался у 16,4% больных с ХП, а комбинированная форма ВН – у 16%. При этом рестриктивные нарушения обусловлены не только органическими причинами (пневмосклероз), но и уменьшением вентилируемого объема

легких. Показатели пикфлоуметрии у больных с бронхоэктазами и двусторонней локализаций хронического очага воспаления были снижены с 20% до 35% от средней величины нормы, тогда как у больных с деформацией бронхов без их расширения с односторонней локализацией ПСВ снижена от 12% до 18% от средней величины нормы. У больных интермитирующей и легкой персистирующей БА в период обострения ПСВ снижена от 15% до 27%, среднетяжелой и тяжелой персистирующей БА в период обострения ПСВ были достоверно ($P < 0,001$) ниже нормы и составили от 37% до 49% от средней величины нормы.

При исследовании насыщенности капиллярной крови кислородом нами выявлено снижение кислорода до $82,3 \pm 3,4\%$ у больных с локальным пневмосклерозом и бронхоэктатической болезнью, до $80,2 \pm 4,2\%$ при ХБ и до $84,8 \pm 3,8\%$ у больных с тяжелым течением БА. В период ремиссии у больных с бронхоэктатической болезнью и ХБ снижение насыщенности кислорода сохранялось до $87,5 \pm 2,9\%$, тогда как у больных с БА снижение насыщенности кислорода вне обострения заболевания составило $92,4 \pm 2,9\%$, у здоровых детей этот показатель был равен $98,5 \pm 1,5\%$.

По степени тяжести состояния больные разделялись следующим образом: при ХП среднетяжелое течение болезни выявлено у 74 (67,3%) детей, тяжелое – у 36 (32,7%) больных. При ХБ среднетяжелое течение болезни выявлено у 43 (51,1%), тяжелое – у 41 (48,9%) ребенка. При БА среднетяжелое течение отмечалось у 70 (70%) детей, тяжелое – у 30 (30%) пациентов.

Показатели физического развития оценивали по абсолютным значениям длины, массы тела и окружности грудной клетки. Индекс массы тела рассчитывался по формуле $ИМТ = \text{вес} / \text{рост}^2$ (м^2). Полученные данные сравнивали со стандартами роста и развития детей, рекомендованными ВОЗ (2007).

Половое развитие оценено по появлению и степени выраженности вторичных половых признаков согласно методике J. M. Tanner (1969). Также был проведен генетометрический анализ у мальчиков.

В сыворотке крови обследованных иммуноферментным методом детей определены уровни гормонов: тиреотропный гормон (ТТГ, мЕ/л), свободный тироксин (T_4 , мкг/дл), трийодтиронин (T_3 , нг/мл), фолликулостимулирующий (ФСГ, МлЕ/мл), лютеинизирующий (ЛГ, МлЕ/мл), тестостерон (Т, нмоль/л), эстрадиол (E_2 , пг/мл), соматотропный гормон (СТГ, нг/мл), кортизол (мг/мл). Забор крови осуществлялся из локтевой вены в утренние часы натощак.

Биохимическое исследование включало определение содержания Ca^{+} , фосфора и общей щелочной фосфатазы в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов фирмы «Human» (Германия).

Концентрацию цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с

использованием тест-системы для ИФА «ИФА-ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6» («Вектор-Бест», Россия, 2009).

МПКТ измеряли методом остеоденситометрии пяточной кости на аппарате «SONOST 3000», оснащенного детской программой (Южная Корея). Ультразвуковая денситометрия была проведена у 104 больных с ХНЗЛ. Из них с ХП – у 33, с ХБ – у 35 и с БА – у 36 больных. Результаты УЗ-остеометрии сопоставляли с данными контрольной группы практически здоровых детей (n=42). Критерием остеопении считали снижение МПКТ от –1 до –2,5 SD по Z-критерию, а снижение SD более –2,5 расценивали как остеопороз.

Комплексное лечение и поэтапную вторичную профилактику проводили с применением препаратов реамберин, кальций Д₃, аевит и препаратов тимуса.

Основной фармакологический эффект реамберина обусловлен его способностью усиливать компенсаторную активацию аэробного гликолиза, снижать степень угнетения окислительных процессов в митохондриях, а также увеличивать внутриклеточный фонд макроэргических соединений. Реамберин обладает антигипоксическим, антиоксидантным, антидепрессивным и улучшающим микроциркуляцию действием. Реамберин вводили внутривенно капельно. В зависимости от степени тяжести заболевания курс лечения составил 7–10 дней. Приём препаратов кальция в сочетании с витамином D увеличивает продолжительность и качество жизни. На усвояемость и обмен кальция в организме большое влияние, помимо витамина D, оказывают витамины А, Е.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с применением современных вычислительных систем типа IBM при помощи пакета стандартных программ «Excel». Для выявления взаимосвязей между анализируемыми показателями проводили корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции r и проверкой его значимости с помощью критериев t-Стьюдента и χ^2 Пирсона.

В третьей главе **«Состояние физического развития детей при хронических неспецифических заболеваниях легких»** проведен анализ физического развития детей, больных ХНЗЛ, в зависимости от клинических вариантов, пола, тяжести и давности заболевания. Гармоничное физическое развитие определено у 57 (19,4%) больных. Задержка физического развития (ЗФР) выявлена у 237 больных, что составило 80,6% от всего числа обследованных больных, из них 80 (27,2%) девочек и 157 (53,4%) мальчиков. ЗФР у больных с ХНЗЛ отмечалась независимо от клинических вариантов.

У больных с хронической пневмонией ЗФР отмечалась у 83 (75,4%) больных, из них 21 (72,4%) девочка и 62 (76,5%) мальчика. У больных с ХБ у 72 больных, что составило 85,7%, из них 32 (44,4%) девочки и 40 (55,6%) мальчиков. У больных с БА ЗФР выявлена у 80 (80%) больных, из них 27 (71,6%) девочек и 53(85,4%) мальчика. Относительно большая частота ЗФР выявлена у больных ХБ. Наименьшее число больных с ЗФР выявлено у

больных БА, у которых в возрасте 11, 12, 15, 16 лет у мальчиков и 10, 14, 15, 16 лет у девочек часто отмечалось снижение массы тела ($-3CO$) по сравнению с показателями роста.

При сопоставлении данных физического развития детей с тяжестью и давностью ХНЗЛ мы отметили отчетливую связь между ними. Чем тяжелее и длительнее протекала болезнь, тем чаще физическое развитие детей было задержано $r=0,50$; $r=0,39$ ($P<0,05$).

При индивидуальном анализе антропометрических данных выявлено следующее. У 134 (56,5%) больных отмечалось отставание среднего показателя роста, у 221 (93,2%) – отставание массы тела и у 207 (87,3%) – отставание в развитии грудной клетки. У 11 (13%) больных с ХБ и у 10 (10%) больных с БА в возрасте 15-16 лет с запоздалым половым развитием показатели длины тела были выше средних ($P<0,05$).

Дифференциальный анализ по возрасту показал, что максимальная частота нарушений ФР у мальчиков с ХБ приходится на 12, 13, 14 и 15 лет, у них показатели были в зоне $-3CO$ ($P<0,001$); у больных ХП существенные различия оказались в возрасте 10, 11, 15 и 16 лет, при этом показатели роста были в зоне ($-2CO$) – ($-3CO$), у мальчиков БА в возрасте 10, 11, 12, 15 лет показатели роста были в зоне ($-2CO$) – ($-3CO$).

Таким образом, физическое развитие подростков с хроническими заболеваниями легких взаимосвязано с клиническими вариантами. ХБ в большей степени, чем другие представленные клинические варианты, способствует ЗФР, особенно у мальчиков-подростков.

Изучение гормонального статуса у больных выявило значительные особенности по отношению к группе здоровых детей. Содержание СТГ в сыворотке крови у подростков всех групп ХНЗЛ имело характерные различия. Уровень СТГ у детей с ХП и ХБ был достоверно сниженным во всех возрастных группах ($0,75\pm 0,14$ нг/мл; $0,89\pm 0,2$ нг/мл) по сравнению с группой контроля ($2,4\pm 0,19$ нг/мл; $2,68\pm 0,14$ нг/мл, $P<0,05$; $P<0,001$). Более значительное снижение СТГ отмечалось у девочек по сравнению с мальчиками как у больных с хронической пневмонией, так и ХБ ($P<0,05$). У больных БА уровень СТГ был достоверно сниженным в старших возрастных группах как у мальчиков, так и у девочек ($P<0,05$).

Повышенное содержание сывороточного уровня ТТГ выявлено у всех обследованных, как девочек, так и мальчиков с ХНЗЛ ($2,15\pm 0,08$ мЕ/л – $3,24\pm 0,2$ мЕ/л соответственно $1,21\pm 0,05$ мЕ/л– $1,69\pm 0,09$ мЕ/л) по сравнению с группой контроля ($P<0,001$). Содержание свободной фракции T_4 было достоверно ($P<0,05$; $P<0,001$) снижено ($5,86\pm 0,37$; $5,21\pm 0,03$; $6,05\pm 0,46$; $6,2\pm 0,38$ мкг/дл) по сравнению со здоровыми ($9,0\pm 0,46$; $9,25\pm 0,52$; $8,94\pm 0,39$; $9,72\pm 0,47$ мкг/дл). Наши данные согласуются с литературными данными (Абдулхабирова Ф. М., 2006; Скворцов В. В., 2010; Copyright 2002). Значимые изменения выявлены в содержании кортизола в сыворотке крови во всех клинических вариантах ХНЗЛ. Наибольшее понижение функциональной активности коры надпочечников наблюдалось у больных с БА

($99,7 \pm 10,7 \text{ mg/ml}$) по сравнению с группой здоровых детей ($220 \pm 5,4 \text{ mg/ml}$, $P < 0,05$; $P < 0,001$), что расценивалось нами как отражение истощения адаптационно-приспособительной реакции.

По данным УЗ-остеометрии снижение МПКТ диагностировано у 84 (80,7%) детей с ХНЗЛ, из них у 29 (87,8%) больных с ХП, у 32 (91,4%) – с ХБ и у 23 (63,8%) – с БА. Остеопения диагностирована у 52 (61,9%) больных, а остеопороз – у 32 (38,1%). Нами отмечено наибольшее снижение минеральной плотности костей с пиком в 11-12 лет у девочек ($P < 0,001$) и такое же снижение у мальчиков в возрасте 13–15 лет с пиком в 15 лет ($P < 0,001$).

Особый интерес представляет изучение сравнительной характеристики кальций-фосфорного обмена и активности щелочной фосфатазы сыворотки крови в зависимости от состояния МПКТ у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких. Анализ результатов исследования показал, что в подгруппе больных со снижением МПКТ показатели общего кальция составили $1,74 \pm 0,04$ ммоль/л, что достоверно ниже аналогичных значений контрольной группы ($2,5 \pm 0,03$ ммоль/л ($P < 0,001$)). В подгруппе больных с нормальной МПКТ отмечалась тенденция к гипокальциемии ($2,10$ ммоль/л и $2,26$ ммоль/л). При сопоставлении показателей кальция с половой принадлежностью отмечены более низкие значения у мальчиков ($2,01 \pm 0,02$ ммоль/л) по сравнению с девочками ($2,13 \pm 0,03$ ммоль/л). В то же время существенных различий в концентрации неорганического фосфора у мальчиков ($1,33 \pm 0,02$ ммоль/л) и девочек ($1,36 \pm 0,06$ ммоль/л, $P > 0,05$) не выявлено. Установлены различия в активности ОЩФ с преобладанием ($360 \pm 9,67$ ЕД/л, $P < 0,001$) у детей со сниженной МПКТ по сравнению с группой контроля ($290 \pm 8,92$ ЕД/л). У больных с нормальной костной плотностью отмечалось снижение ОЩФ до $235 \pm 7,42$ ЕД/л ($P < 0,001$). По динамике уровня ОЩФ можно сделать вывод, что при ХНЗЛ уменьшение костной массы происходит вследствие дисбаланса процессов костного ремоделирования. При этом у больных со сниженной МПКТ общая активность ОЩФ коррелирует с уровнем формирования костной ткани остеобластами, также высокая резорбция не компенсируется повышенным процессом костеобразования.

При определении содержания сывороточных цитокинов при всех вариантах ХНЗЛ отчетливо выявлялось увеличение концентрации ИЛ-1 β , который в 9,5 раз был выше контрольного значения при ХП, в 10,5 при ХБ и 12 раз выше у больных с БА по сравнению с контрольной группой ($21,5 \pm 2,2$ пг/мл $P < 0,001$). ИЛ-6, который в 4-4,3 раза был выше при ХП, ХБ и БА по сравнению с уровнем контроля ($27,9 \pm 2,5$ пг/мл, $P < 0,001$). Также статистически значимо это касалось уровня ФНО- α . Этот цитокин в 3,3 раза был выше уровня контроля при ХП и БА, в 4,3 раза при ХБ.

Известно, что в условиях гипоксии активируются ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6, что способствует остеокластопосредованной резорбции костной ткани (Лаптева Е. А., 2013). Кроме того, к нарушению процессов ремоделирования

костной ткани при ХНЗЛ может приводить преждевременная апоптотическая гибель остеобластов, стимуляторами которой являются ИЛ-1 β и ФНО- α .

Таким образом, патогенез нарушений роста при ХНЗЛ у детей является комплексным. Выявленные закономерности снижения минерализации костной ткани, повышение уровня провоспалительных цитокинов, тканевая гипоксия и эндокринный дисбаланс у детей с ХНЗЛ определяют необходимость разработки целенаправленных программ лечения и вторичной профилактики.

В четвертой главе диссертации «Состояние полового развития детей при хронических неспецифических заболеваниях легких» показано, что динамика развития выраженности вторичных половых признаков является маркером биологического, индивидуального развития детей. Выявлено значительное количество нарушений полового развития при всех клинических вариантах ХНЗЛ.

Генетометрические исследования показали, что у больных с ХП в 12, 13, 14 лет размеры половых органов достоверно ($P < 0,05$) отставали. У больных 15, 16 лет мы обнаружили незначительное отставание генетометрических показателей. В отличие от ХП в группе больных с ХБ и БА размеры половых органов достоверно ($P < 0,001$) отставали в возрасте 14, 15 и 16 лет.

Анализ становления вторичных половых признаков у мальчиков с ХП показал, что в возрасте 15-16 лет $P_2 A_{x_2}$ отмечено у 18 (69,2%) из 26 больных, тогда как у мальчиков этого возраста в норме по методике J. Tanner – P_{3-4} . В группе больных с ХБ в возрасте 15-16 лет $P_1 A_{x_1}$ отмечено у 10 (71,4%) из 14 больных и всего лишь у 4 (28,5%) отмечено $P_2 A_{x_2}$. Установлено, что все 100% мальчиков с ХБ были с отставанием в формировании вторичных половых признаков по отношению со здоровыми. У мальчиков с БА в 15-16 лет $P_1 A_{x_1}$ определено у 6 (27,2%) из 22 больных, тогда как $P_2 A_{x_2}$ – у 13 (59%).

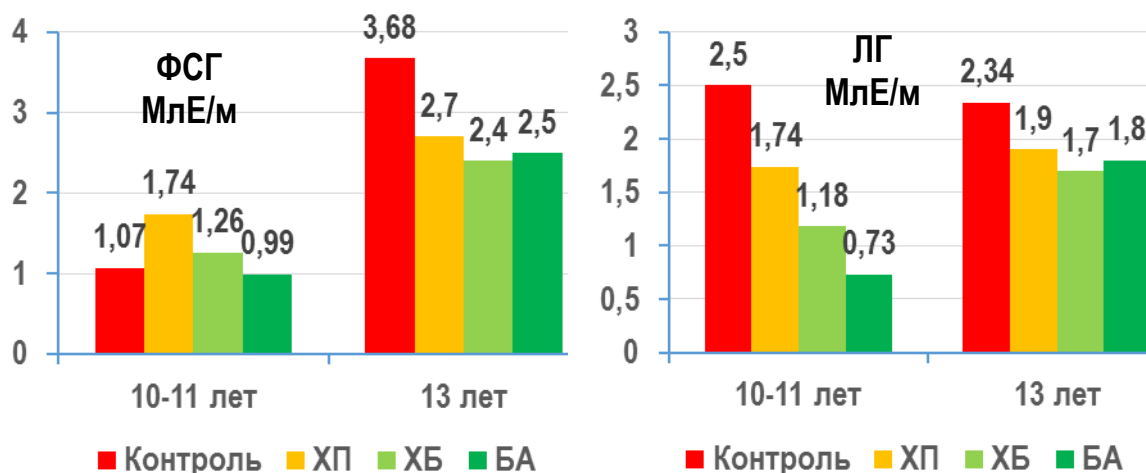
В целом ЗПР выявлена у 85,7% обследованных мальчиков с ХНЗЛ. Анализ ПР в зависимости от длительности и тяжести заболевания показал, что степень ЗПР коррелирует с длительностью и тяжестью ХНЗЛ ($r=0,50$; $r=0,39$ ($P < 0,05$)). Так, признаки ЗПР в группе пациентов с давностью заболевания 5-6 лет выявлялись у 66,7%, с давностью 7 лет – у 88,9%, 8 и более лет – у 100% мальчиков с ХНЗЛ. Нами также была изучена степень ЗПР в зависимости от обширности поражения, которая обуславливает большую степень гипоксии и интоксикации. Так, у 39,4% больных с двусторонними поражениями бронхолегочной системы и у 3,2% больных после пульмонэктомии отмечалось значительное отставание в ПР.

При клиническом обследовании больных девочек установлено, что к 16 годам половое оволосение в стадии $P_2 A_{x_2}$ было у 54,4%, а в стадии $P_3 A_{x_3}$ было только у 33,3% больных, тогда как в группе здоровых сверстников это формула выглядит $P_{3-4} A_{x_3}$. Кроме того во всех возрастных группах отмечалась тенденция к удлинению сроков прохождения отдельных стадий развития молочных желез по сравнению с группой здоровых девочек.

Молочные железы к 16 годам у 24,4% больных были в стадии Ma_3 , а у остальных больных не превышали II степени по Таннеру. Известно, что наиболее объективным показателем полового созревания девочек является время появления первых менструаций. В нашей республике по данным Аюповой Ф. М. (1998) средний возраст менархе составляет 12 лет 10 месяцев. Анализ полученных нами данных показал, что в 13-летнем возрасте среди девочек, больных ХНЗЛ, не выявлено лиц с началом менструаций. Нарушение становления менструальной функции чаще выявлялось у больных девушек с бронхиальной астмой, у которых для лечения применялись системные глюкокортикоиды. Частота ЗПР среди девочек, больных ХНЗЛ, часто выявлялась в старших возрастных группах и составила 82,7%.

Функциональные нарушения в системе гипофиз-гонады подтверждались результатами исследований содержания гонадотропинов и половых гормонов в сыворотке крови (рис. 1).

Нарастание секреции гонадотропных гормонов гипофиза в течение пубертата у здоровых мальчиков неоднородно, почти во всех возрастных группах ЛГ превалирует над ФСГ. Результаты наших исследований показывают, что у больных с ХП и ХБ в возрасте 10-11 лет отмечено повышение уровня ФСГ ($P < 0,05$), достоверное снижение ЛГ у больных ХБ и БА ($1,18 \pm 0,26$; $0,73 \pm 0,32$ МлЕ/мл соответственно) и недостоверное повышение тестостерона при всех клинических формах ХНЗЛ ($3,57 \pm 0,67$; $3,47 \pm 0,55$; $3,9 \pm 0,67$ нмоль/л). Это, по-видимому, связано с тем, что у детей в начале пубертата в ответ на гипоксию компенсаторно повышается концентрация ФСГ, а ЛГ остается сниженным ($P < 0,001$). Синергизм действия этих гормонов нарушается с этого возраста. У больных с ХНЗЛ с 14 лет уровень тестостерона начинает достоверно снижаться ($7,9 \pm 0,33$ нмоль/л – $8,6 \pm 1,67$ нмоль/л) по сравнению с группой контроля ($9,49 \pm 0,36$ нмоль/л – $13,44 \pm 1,21$ нмоль/л, $P < 0,05$). Снижение тестостерона указывает, что у больных с ХНЗЛ чувствительность гонад к ЛГ снижена.



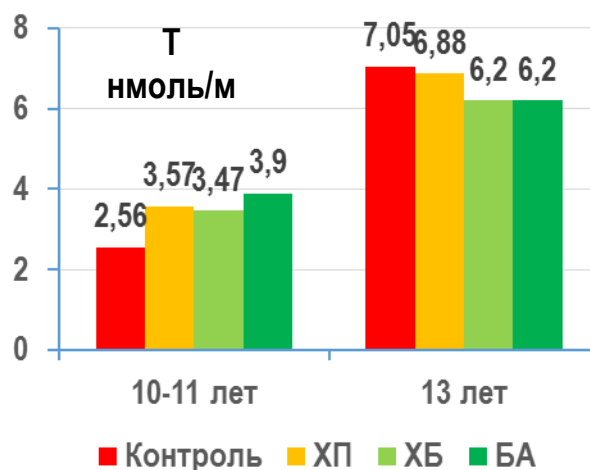


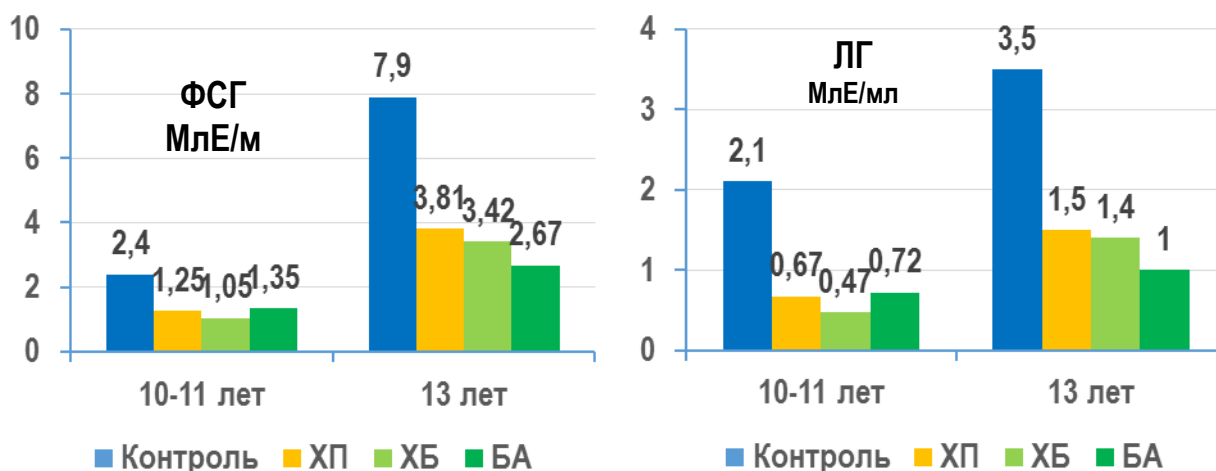
Рис. 1. Содержание гонадотропных гормонов в сыворотке крови у мальчиков, больных ХНЗЛ

Выявленные нами низкие генетометрические показатели у мальчиков, больных ХНЗЛ, взаимосвязаны с низким уровнем ФСГ и ЛГ $r=0,33$; $r=0,38$.

Сравнительное изучение состояния гипофизарно-гонадной системы в зависимости от клинических форм ХНЗЛ показало, что наиболее заметные изменения происходят у больных с ХБ.

Результаты исследования гипофизарно-яичниковой системы у девочек с ХНЗЛ показали значительные изменения продукции некоторых половых гормонов (рис. 2). Как видно из рис. 2, пиковое нарастание секреции ФСГ гипофиза у здоровых девушек приходится на возраст 12-13 лет.

У больных девочек с ХНЗЛ в сыворотке крови не отмечалось значительного преобладания уровня ФСГ в начале пубертатного периода ($P < 0,05$; $P < 0,001$). Содержание ЛГ на всем протяжении пубертатного развития было достоверно ниже и оставалось низким в позднем пубертате ($P < 0,05$; $P < 0,001$).



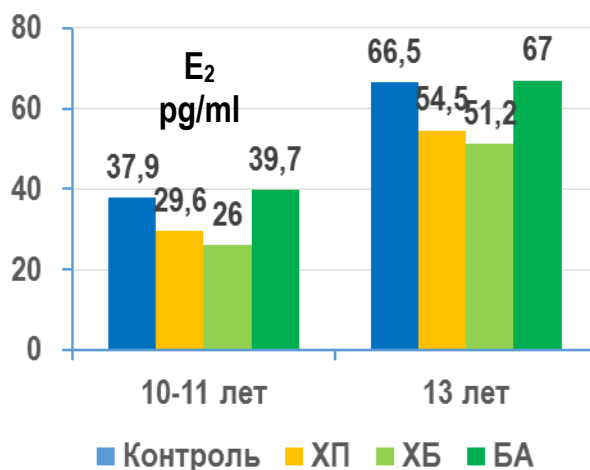


Рис. 2. Гормональные характеристики гипофизарно-яичниковой системы у девочек с ХНЗЛ

При изучении уровня ФСГ и ЛГ в зависимости от клинических вариантов ХНЗЛ нами отмечены наиболее глубокие изменения в группе больных БА. Установлено, что уровень эстрадиола у девочек с ХНЗЛ был достоверно низким в старших возрастных группах ($P < 0,001$). При проведении анализа в зависимости от тяжести заболевания нами было выявлено, что уровень половых стероидов был достоверно ниже у больных с тяжелым течением ХП и ХБ. У больных девочек с тяжелым течением БА уровень половых стероидов был достоверно ($P < 0,05$) выше, чем в группе контроля.

В последнее время в медицине в интерпретации полученных результатов необходимыми являются корреляционные взаимосвязи (Куповых Ж. Г., 2015). Выявлены определенные особенности анализируемых взаимоотношений у больных ХНЗЛ. В группе здоровых отмечены средние ($r=0,64$) и сильные ($r=0,72$) корреляционные связи между параметрами физического, полового развития и гормонами. Выявленные корреляции подтверждают течение физиологических процессов, происходящих в пубертатный период.

У мальчиков с ХНЗЛ установлены корреляционные взаимосвязи между системами и внутри них. Так, средние и сильные положительные связи ($r=0,61$, $r=0,74$) выявлены между параметрами физического развития и генетометрическими показателями, средние положительные между ФСГ и ростом ($r=0,42$), массой тела ($r=0,45$) и с ЛГ ($r=0,34$), между ЛГ и массой тела ($r=0,39$), генетометрическими показателями ($r=0,39$). Выявлены средние положительные связи между ТТГ и массой тела ($r=0,35$), между T_3 и массой тела ($r=0,32$), размерами полового члена ($r=0,33$); между T_4 и показателями физического развития ($r=0,35$, $r=0,37$), размерами полового члена ($r=0,37$); между тестостероном и массой тела ($r=0,48$), ростом ($r=0,44$), размерами яичек ($r=0,47$) и ФСГ ($r=0,59$). Слабые положительные связи выявлены между T_4 и генетометрическими показателями ($r=0,27$), между ФСГ и размерами яичек ($r=0,25$).

Как известно, ФСГ оказывает морфогенетический эффект на развитие извитых семенных канальцев и стромы яичек, что сопровождается достоверным увеличением размеров яичек до появления вторичных половых признаков. У мальчиков с низкими генетометрическими показателями большинство связей в сравнении с контролем утрачивали свою силу.

У девочек также имелись взаимосвязи как между системами, так и внутри них. Выявлено меньше сильных ($r=0,76$), множество средних ($r=0,42$) и слабых ($r=0,28$) положительных связей между физическим, половым развитием и гормонами гипофизарно-гонадной системы.

Из указанных выше данных можно сделать вывод, что у больных задержанный пубертат способствует значительному снижению корреляционных взаимосвязей между показателями физического и полового развития и секрецией гормонов изученных звеньев эндокринной системы.

В пятой главе диссертации **«Комплексное лечение детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких с задержкой физического и полового развития»** изучены антигипоксический эффект реамберина, стимулирующее иммунную систему действие препаратов тимуса, влияние кальция D_3 и аевита, которые помимо витамина D оказывает влияние на усвояемость и обмен кальция в организме, что представляется актуальным.

Учитывая данные патогенеза о роли гипоксии и интоксикации, иммуно-эндокринных сдвигов в нарушениях физического, полового развития и остеопенического синдрома при ХНЗЛ, которые являются взаимообусловленными, нами была предложена схема комплексной терапии и разработаны 2-й и 3-й этапы комплексной профилактики с учетом задержки физического и полового развития при клинических вариантах ХНЗЛ (табл.1).

I этап комплексной терапии больные проводили вместе с общепринятой терапией в стационаре. Для определения эффективности комплексной терапии больные были разделены на две группы: I группу составили 122 больных (из них 43 больных с ХП, 36 – с ХБ и 43 - с БА), которые в комплексе общепринятой терапии получали схему предложенного нами этапного лечения, во II группу вошли 115 больных (из них 41 больной с ХП, 33 – с ХБ и 41 - с БА) с общепринятым лечением.

Сравнительное изучение эффективности комплексной терапии с традиционной терапией позволило выявить более быструю положительную клиническую динамику ликвидации симптомов обострения ХНЗЛ. Положительные результаты данного способа лечения подтверждались параметрами исследования функции внешнего дыхания (ФВД) в динамике. После комплексного лечения у больных основной группы в 2 раза увеличилось число детей с нормальными показателями ФВД, в 1,5 раза стало больше больных с I степенью нарушений вентиляционной функции легких. Наряду с этим заметно уменьшилось число детей, имевших II или III степень нарушения функции дыхания. В контрольной группе детей, получавших

традиционное комплексное лечение, выраженной динамики изучаемых параметров вентиляционной функции легких не наблюдалось.

Таблица 1

**Схема лечения больных с ХНЗЛ с задержкой физического
и полового развития**

Этап лечения	Лекарственные препараты, дозировка, способ применения	Длительность
I этап, в комплексе с общепринятой терапией, в стационаре	- Реамберин 10 мл/кг внутривенно капельно - Аевит по 1 капсуле ежедневно внутрь - Кальций Д ₃ (500 мг Са ⁺⁺ и 400 МЕ витамина D) по 1 таблетке 2 раза в день, внутрь. - Препараты тимуса по 50 мкг внутримышечно.	7–10 дней 30 дней 1 месяц 6 дней
II этап с целью вторичной профилактики, через 6 месяцев	- Реамберин 6 мл/кг - Аевит по 1 капсуле 1 раз в день - Кальций-Д ₃ по 1 таблетке 1 раз в день, внутрь.	5 дней 1 месяц 2 месяца
III этап с целью вторичной профилактики, через 12 месяцев	- Реамберин 10 мл/кг в/в капельно. - Аевит по 1 капсуле 1 раз в день внутрь - Кальций-Д ₃ по 1 таблетке 2 раза в день, внутрь - Препараты тимуса по 50 мкг 1 раз в день в/м.	7 дней 2 месяца 2 месяца 6 дней

Катамнестическое исследование проведено у 152 больных с ХНЗЛ с резко дисгармоническим физическим развитием (от -2СО и до -3СО). Из них 54 больных с ХП (больные контрольной группы 26, основной группы 28), 48 больных с ХБ (контрольная группа 22, основная группа 26) и 50 больных с БА (контрольная группа 24, основная группа 26 больных). Больные основной группы в целях вторичной профилактики через 6, 12 месяцев повторно получали II и III этап комплексного лечения. Катамнестическое наблюдение показало, что у мальчиков с ХНЗЛ в традиционной группе рост увеличивается без пиков по 2–2,5–3 см в год, тогда как у больных основной группы, получавших в комплексе лечения реамберин, аевит, кальций Д₃, препараты тимуса, после проведения вторичной профилактики рост увеличивался скачкообразно по 6,9±0,4 см и 7,6±0,6 см в год (рис. 3, 4). Катамнестическое наблюдение, проведенное у девочек с ХНЗЛ, показало, что у больных в традиционной группе рост увеличивался по 2,5–2,75 см в год, без скачков, тогда как показатели роста у основной группы были значительно лучше, чем в группе сравнения. Так, средняя скорость роста в группе, получавшей вторичную профилактику в первый год, составила от 6,3±0,6 см и до 7,23±0,72 см/год, во второй год 6,8±2,4 см/год по сравнению с контрольной группой (3,5±1,3 см/год (p<0,001)). Среднее стандартное отклонение роста достигало нижней границы нормы (-1СО-2СО) через 2 года лечения и приближалось к целевому значению через 3-4 года.

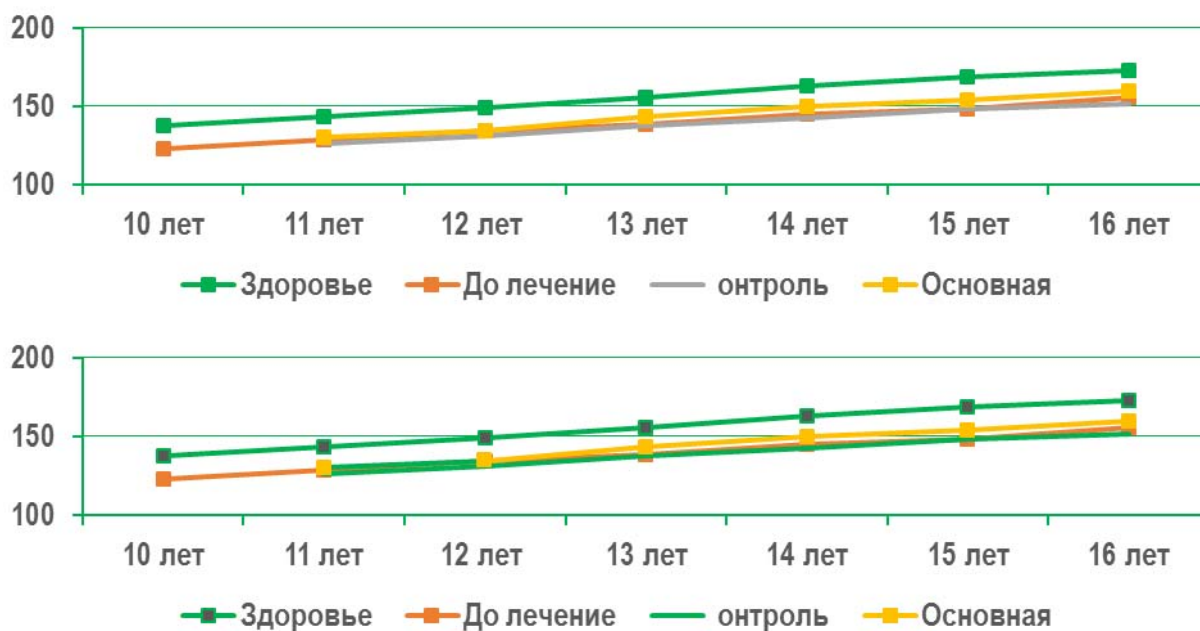


Рис. 3, 4. Динамика показателей роста у мальчиков через год и через два года катанестических исследований

У детей основной группы положительная динамика произошла и в показателях массы тела и в окружности грудной клетки. Кроме того, у больных основной группы во всех возрастных группах произошло увеличение массы ростового индекса, что указывает на заметное возрастание массы тела. Так, у больных до лечения отклонение индекса массы тела, согласно стандартам ВОЗ (BMI), составило $-2CO-3CO$. После II этапа профилактики 76% больных основной группы отклонений не имели.

Катанестическое исследование показало, что через 1-2 года показатели ФР у больных основной группы были дисгармоничными (от $-2CO$ и до $-3CO$), а через 3 года наблюдений уже гармоничными и составили (от $-1CO$ и до 0 медианы).

Изучение эффективности применения комплексной этапной вторичной профилактики в терапии остеопороза у детей с ХНЗЛ показало, что в динамике наблюдения выявлена тенденция к увеличению костной минеральной массы, в том числе и в группе сравнения, что, вероятно, связано с возрастным накоплением минерала. Вместе с тем обращает на себя внимание тот факт, что у детей, получавших II и III этап комплексного лечения, результаты были высоко достоверными ($p < 0,001$).

На фоне вторичной профилактики у всех детей основной группы независимо от длительности терапии отмечалось улучшение процессов костного метаболизма, что выражалось в повышении уровня Ca ($2,2 \pm 0,08$ ммоль/л), P ($1,09 \pm 0,06$ ммоль/л) и нормализации концентрации ОЩФ ($279 \pm 8,94$ Е/л), цитокинов в сыворотке крови (ИЛ-1 β $-104,6 \pm 6,5$ пг/мл; ИЛ-6 $-51,9 \pm 5,2$ пг/мл; ФНО- α $-42,5 \pm 3,6$ пг/мл).

Оценка соматотропной функции гипофиза проведена через год этапной профилактики. Выброс СТГ увеличился как в контрольной (ХП $-0,76 \pm 0,14$

нг/мл; ХБ – $0,77 \pm 0,15$ нг/мл; БА – $1,16 \pm 0,17$ нг/мл), так и у основной группы (ХП – $1,69 \pm 0,11$ нг/мл; ХБ – $1,49 \pm 0,13$ нг/мл; БА – $1,95 \pm 0,12$ нг/мл), но резервная функция гипофиза была больше в основной группе больных.

У больных, получавших вторичную профилактику, через год значительно повышалось содержание свободного T_4 ($9,1 \pm 0,62$ нг/мл) во всех возрастных группах по сравнению с контрольной группой (T_4 $5,91 \pm 0,46$ нг/мл $P_1 < 0,001$), а уровень ТТГ ($2,3 \pm 0,06$ мЕ/л) снижался до концентрации здоровых ($2,12 \pm 0,14$ мЕ/л $P_1 < 0,001$), тогда как в группе контроля уровень ТТГ оставался высоким ($3,1 \pm 0,1$ мЕ/л).

Как указывалось, выше, у больных с ХНЗЛ в возрасте 13 лет длинник яичка был меньше 2,5 см, как у здоровых в 12 лет, а размеры полового члена до лечения в возрасте 15-16 лет соответствовали размерам 12-13-летних здоровых подростков. Сравнительный анализ, проведенный через год показал, что у больных, получавших вторичную профилактику, размеры тестикул достоверно ($P < 0,05; P < 0,001$) увеличивались и длинник яичка достигал 2,5 см уже в возрасте 12 лет, также размеры полового члена обладали достаточно ростовым эффектом, тогда как в группе контроля существенных изменений в генетометрических показателях не происходило, $P > 0,1$. У больных, получавших вторичную профилактику через год, вместе с увеличением размеров половых органов выявлялось оволосение лобка и аксиллярной зоны в возрасте 12–14 лет. В возрасте 15-16 лет появлялось оволосение, распространяющееся за лонное сочленение и волосы становились темнее (P_3), что соответствовало III стадии по Таннеру. В контрольной группе больных этот признак выявлялся в возрасте 15-16 лет всего у 48%.

Комплексное лечение и проведение вторичной профилактики у больных основной группы привело к скачкообразному повышению ЛГ в возрасте 15-16 лет ($6,9 \pm 0,48$ МлЕ/мл) по сравнению с контрольной группой ($2,96 \pm 0,62$ МлЕ/мл). Отмечено значительное увеличение концентрации ФСГ у больных основной группы по сравнению с показателями контроля ($4,9 \pm 0,36$ МлЕ/м против $2,9 \pm 0,37$ МлЕ/мл, $P < 0,05$).

После проведенного II и III этапа лечения у больных с ХП и БА отмечалось достоверное ($p < 0,001$) увеличение концентрации эстрадиола у девочек и тестостерона у мальчиков 13-14 лет, что коррелировало с динамикой роста, средней прирост составил $6,9 \pm 0,4$ см и $7,6 \pm 0,6$ см в год. У больных с ХБ гормональная активация происходила через два года этапного лечения и соответственно отмечался ростовой прирост.

Полученные данные позволяют сделать вывод, что лечение ХНЗЛ является сложной терапевтической проблемой и требует использования комплекса лечебных средств, направленных на все звенья патогенеза, участвующих в формировании и течении этих заболеваний у детей. Предложенная нами комплексная этапная вторичная профилактика детям с ХНЗЛ оказалась достаточно эффективной и способствовала улучшению как основного заболевания, так и показателей минеральной плотности костей.

Кроме того, вторичная профилактика ХНЗЛ в течение пубертатного периода привела к стойкому улучшению физического и полового развития.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по докторской диссертации (DSc) на тему: «Клинико-патогенетические особенности задержки физического и полового развития при хронических неспецифических заболеваниях легких у детей» представлены следующие выводы:

1. У детей, страдающих ХНЗЛ у 80,6% случаев наблюдаются отрицательные изменения в морфофункциональных показателях физического развития, степень которых зависит от характера первичного поражения в бронхолегочной системе, давности патологического процесса, клинических вариантов и тяжести течения. С давностью заболевания до 5 лет ЗФР выявлена у 42,1%, с давностью 10 лет и более у 100% больных.

2. У детей с ХНЗЛ с низкими соматометрическими показателями базальная секреция СТГ снижена, нарушена тиреоидная функция, что подтверждается увеличением содержания ТТГ в крови, снижением T_4 и T_3 . При бронхоэктатической форме и у больных с тяжелым течением определено резкое снижение функциональной активности гипофизарно-тиреоидной системы, при высоком содержании кортизола.

3. У детей с ХНЗЛ методом ультразвуковой денситометрии определены изменения МПКТ, гетерогенность структурно-функциональных изменений костной ткани и ее связь с клинико-функциональными характеристиками. Снижение МПКТ диагностировано у 80,7% детей с ХНЗЛ, которое характеризовалось остеопенией (61,9% детей) и остеопорозом (38,1% больных), что коррелировало с тяжестью и длительностью процесса. Анализ этих изменений в зависимости от клинических форм ХНЗЛ показывает выявление этих нарушений при ХП у 87,8%, ХБ – у 91,4% и при БА – у 63,8% больных.

4. Изучение цитокинов, являющихся информативными маркерами системной воспалительной реакции показало, что при всех клинических вариантах ХНЗЛ в условиях гипоксии уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α значительно (от 4 до 12 раз) превышает показатели у здоровых детей. Гиперпродукция цитокинов является связующим звеном между воспалительным процессом в бронхолегочной системе и костным ремоделированием.

5. Формирование вторичных половых признаков и состояние гипофизарно-гонадной системы у детей с ХНЗЛ имеет отличия по сравнению со здоровыми сверстниками. Выявлена существенная разница во времени начала пубертатных изменений, ЗПР выявлена у 85,7% мальчиков и 82,7% девочек. Отличием гипофизарно-гонадной системы у больных является

снижение содержания в сыворотке крови ФСГ, ЛГ и концентрации тестостерона, эстрадиола по сравнению с контролем.

6. У больных с ХНЗЛ задержанный пубертат способствует значительному снижению корреляционных взаимосвязей между показателями физического, полового развития и секрецией гормонов изученных звеньев эндокринной системы.

7. На основании клинико-биохимических, инструментальных и гормональных исследований можно заключить, что в зависимости от клинических вариантов ХНЗЛ наибольшее отставание в физическом и половом развитии выявлено при хроническом бронхите, бронхоэктазах и тяжелой степени бронхиальной астмы.

8. Предложенное этапное комплексное лечение с включением аевита, реамберина, кальция Д₃ и препаратов тимуса позволяет достичь быстрой ликвидации клинических симптомов ХНЗЛ, восстановить показатели МПКТ, снизить концентрацию цитокинов. На фоне проведенной терапии удалось повысить показатели концентрации СТГ, ФСГ, ЛГ, тестостерона и эстрадиола в сыворотке крови детей с ХНЗЛ.

9. Катамнестическое исследование показало, что применение этапной вторичной профилактики больным с ХНЗЛ может предотвратить развитие нарушений костного метаболизма, приводит к стойкому улучшению физического и полового развития, а также снижает общее негативное воздействие заболевания на качество жизни больных.

**SCIENTIFIC COUNCIL No.DSc.27.06.2017.Tib.29.01 ON AWARD OF
SCIENTIFIC DEGREES AT TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL
INSTITUTE**

**SAMARKAND STATE MEDICAL INSTITUTE
TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

SHARIPOVA OLIYA ASKAROVNA

**CLINICAL AND PATHOGENETIC FEATURES OF THE DELAY
OF PHYSICAL AND SEXUAL DEVELOPMENT IN CHRONIC
NONSPECIFIC PULMONARY DISEASES IN CHILDREN**

14.00.09 - Pediatrics

**ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION (DSC)
ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT- 2018

The theme of the doctoral (DSc) dissertation was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under No. B2018.2DSc/Tib304.

The doctoral (DSc) dissertation was carried out at Samarkand State Medical Institute, Tashkent medical academy.

The abstract of the doctoral dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at www.tashpmi.uz and on the website of “ZiyoNet” Information-Educational Portal at www.ziynet.uz.

Scientific consultant: **Bobomuratov Turdikul Akramovich**
Doctor of Medicine, Professor

Official opponents: **Shamsiev Furkat Mukhitdinovich**
Doctor of Medicine, Professor

Aliev Akhmadjon Lutfullaevich
Doctor of Medicine

Aripova Tamara Uktamovna
Doctor of Medicine, Professor, Academician

Leading organization: **Samara State Medical University**

The defence of the doctoral dissertation will be held on « ____ » _____ 2018 at ____ at the meeting of the Scientific Council No.DSc27.06.2017.Tib.29.01 at Tashkent Pediatric Medical Institute (Address: 223 Bogishamol str., Yunusabad district, 100140 Tashkent. Tel./Fax: (+99871)262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz).

The dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent Pediatric Medical Institute (registered under No. _____). Address: 223 Bogishamol str., Yunusabad district, 100140 Tashkent. Tel./Fax: (+99871)262-33-14.

The abstract of the dissertation was distributed on « ____ » _____ 2018.
(Registry record No. ____ dated « ____ » _____ 2018)

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

E.A. Shamansurova
Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific 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 DSc dissertation)

The aim of the research to make a complex assessment of the features of physical and sexual development of children with chronic nonspecific pulmonary diseases (CNPД) and to work out measures for the secondary prevention.

The tasks of the research are:

assessing the physical development of children depending on the clinical variants of CNPD and the duration of the inflammatory process;

determining the state of the somatotropic function of the pituitary, thyroid, and adrenal cortex;

assessing the state of bone mineral density (BMD) and bone metabolism indicators depending on the clinical manifestations of the disease;

determining the information content of the level of pro-inflammatory cytokines depending on the clinical variants of CNPD;

identifying the features of sexual development and the state of the pituitary-gonadal system depending on the nosological forms of the disease;

determining the correlation relationship between the parameters of physical and sexual development, hormonal status and biochemical parameters in patients with CNPD;

working out measures for the secondary prevention of CNPD taking into account the delay of physical and sexual development, and evaluating its effectiveness.

The object of the research were 294 children with chronic nonspecific pulmonary diseases aged 10 to 16 years who received treatment in the Children's Department of the Clinic No.1 of Samarkand State Medical Institute and the Pulmonology Department of the Clinic No.1 of Tashkent Medical Academy.

The scientific novelty of the research consists of the following:

The delay of physical and sexual development in children with chronic nonspecific pulmonary diseases has been substantiated, the degree of which depends on the nature of the primary lesion of the bronchopulmonary system, duration of the pathological process, clinical variants, severity of the course and hormonal disorders;

The change in the mineral density of the calcaneum has been proved by ultrasound densitometry, as well as the heterogeneity of structural and functional changes in bone tissue and the role of cytokines in providing a link between the inflammatory process of the bronchopulmonary system and bone remodeling have been determined;

Violations have been revealed in the functional state of the pituitary-gonadal, adrenal and thyroid systems depending on the nosological forms and duration of the disease that contribute to the late onset of puberty;

Negative changes have been proved in the physical development of children, that is, in the parameters of height, weight, chest circumference and body mass index with CNPD, which depend on the clinical forms of the disease.

The features of the relationship have been determined between the level of hormones of various parts of the endocrine system and indicators reflecting the physical and sexual development in children with CNPD.

Implementation of the research results. Based on the obtained scientific results on the study of clinical and pathogenetic features of the delay of physical and sexual development in CNPD in children:

the methodological recommendations “Osteopenic syndrome in children with chronic nonspecific pulmonary diseases” were approved (Certificate No.8m/141 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan of 17.05.2012). These methodological recommendations have contributed to the early diagnosis and correction of osteopenic syndrome in patients with chronic pulmonary diseases;

the methodological recommendations “Sexual development of adolescent boys with chronic nonspecific pulmonary diseases” were approved (Certificate No.8m/140 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan of 17.05.2012). These methodological recommendations have helped to identify the delay of the sexual development and to work out secondary prevention measures.

The results of the research on the delay of physical and sexual development in patients with chronic nonspecific pulmonary diseases taking into account the clinical and pathogenetic features were introduced into the practical activities of the Children’s City Hospital of Samarkand, Clinics No.1 and 2 of Tashkent Medical Academy and Clinic No.1 of Samarkand Medical Institute (Certificate No.8n-d/74 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan of 12 January 2016).

The results of the implementation of the obtained scientific data have allowed timely identification of the delay of physical and sexual development, working out methods for staged secondary prevention and restoration of mineral bone density indicators, increasing the duration of remission, reducing the number of hospital beds by 4-4.5 days on average and reducing costs of the depreciation unit by more than 2 times and the amount of funds spent on medical treatment by 1.7 times.

Publication of the research results. On the theme of the dissertation a total of 34 scientific works were published. Of these 12 articles were published in republican and 4 in foreign scientific journals recommended by the Supreme Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for publishing basic scientific results of doctoral dissertations.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation was presented on 186 pages consisting of an introduction, five chapters, a conclusion and a list of used literature.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; Part I)

1. Шарипова О.А., Бобомуратов Т.А. Хронические неспецифические заболевания легких. Аспекты физического и полового развития у детей // Монография. – Ташкент. 2012. - 212 с.
2. Бобомуратов Т.А., Шарипова О.А., Абдусаитова Ш.Ш. Болалардаги сурункали носпецифик бронх-ўпка касалликларида жисмоний ривожланиш ва гормонал тизимнинг айрим ўзгаришлари // O‘zbekiston tibbiyot jurnali. - 2009. - № 5. -Б. 8–11. (14.00.00, №8).
3. Бобомуратов Т.А., Шарипова О.А., Исакова Г.К. Особенности физического развития детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких // Патология. - 2009. - №3.- С.36–38. (14.00.00, 24.12.2009 №7)
4. Бобомуратов Т.А., Шарипова О.А. Современный взгляд на хронические неспецифические заболевания легких и аспекты физического развития // O‘zbekiston tibbiyot jurnali. - 2009. - №6. - С.83–88. (14.00.00, №8).
5. Бобомуратов Т.А., Шарипова О.А. Особенности физического и полового развития мальчиков при бронхоэктатической болезни // Педиатрия. - 2010. - №1. - С.86–90. (14.00.00.№16).
6. Шарипова О.А., Маматкулов Х.М. Бобомуратов Т.А. Кудратова Г.Н. Мелиева М.А. Маматкулова Д.Х. Морфологические признаки физического развития и минеральная плотность костной ткани у больных с хроническими заболеваниями легких // Проблемы медицины и биологии. - 2010. - №3(62). - С. 95–99. (14.00.00. №19).
7. Sharipova O.A. Ultrasound densitometry in the diagnosis of osteopenic syndrome in children with chronic lung diseases // Medical and Health Science Journal. – Praha, 2011. - №6. - pp. 68–71. (14.00.00, №43. Universal Impact Factor - 0,4839).
8. Шарипова О.А. Сурункали носпецифик бронх-ўпка касалликларида остеопеник синдромнинг клиник-диагностик мезонлари ва даволаш этаплари. // Вестник Ташкентской медицинской академии. - 2012.- №1.- Б.104–109. (14.00.00, №13).
9. Акрамова Д.Т. Бобомуратов Т.А. Шарипова О.А., Мелиева Г.А. Самадов А.А. Эффективность вторичной профилактики хронических заболеваний легких у детей с задержкой физического развития. // Вестник Ташкентской медицинской академии. - 2014. - №2. - С.55–59. (14.00.00, №13).
10. Бобомуратов Т.А., Шарипова О.А. Оценка влияния вторичной профилактики у мальчиков бронхоэктатической болезнью с задержкой полового развития. // Вестник Ташкентской медицинской академии. - 2015. - №3. - С.104–108. (14.00.00, №13).
11. Sharipova O.A., Bobomuratov T.A., Bahranov Sh.S. Features of physical development and bone mineral density in children with chronic bronchitis // Euro-

pean Science Review. – Austria, Vienna. 2016. -№11-12, -pp.96–100. (14.00.00, №9).

12. Шарипова О.А., Бобомуратов Т.А., Бахранов Ш.С. Комплексная оценка особенностей физического развития детей с хроническим бронхитом // Вестник Ташкентской медицинской академии. - 2017.- №1. - С.46–48. (14.00.00, №13).

13. Sharipova O. A., Bobomuratov T. A., Mamatkulova D.H., Turaeva N.O. Correlation of hormonal status indicators of physical and sexual development in children with chronic bronchitis // European Science Review. – Austria, Vienna. 2017. -№1-2, -pp.159–161. (14.00.00, №9).

И бўлим (II часть; Part II)

14. Шарипова О.А., Мелиева М.А. Маматкулов Х.М. Бобомуратов Т.А. Гормоны щитовидной железы и иммунный статус при хронических пневмониях у детей // Вестник ассоциации пульмонологов центральной Азии. - 2009. - Выпуск 12 (№ 1-4). - С.55–57.

15. Шарипова О.А., Бобомуратов Т.А. Физическое развитие детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких. “Современные аспекты педиатрии. Наука и практика”. – Ташкент, 2008. - 25 март. - С.80.

16. Бобомуратов Т.А., Шарипова О.А., Мелиева М.А., Маматкулова Д.Х. Пути оптимизации лечения хронических неспецифических заболеваний легких у детей // Лимфология. - 2009. - №1-2. - С102–104.

17. Sharipova O.A. Features of the physical development, calcium-phosphorus metabolism and mineral density of the bones in children with chronic lung diseases // Medical and Health Science Journal. - 2011. -Volume 5. - Czechoslovakia. -pp. 76–81.

18. Бобомуратов Т.А. Шарипова О.А., Мелиева М.А. Кудратова Г.Н. Сравнительная оценка генетометрических показателей у мальчиков с бронхиальной астмой. Материалы VI съезда педиатров Узбекистана. - 2009. - 5-ноябрь. - Сборник тезисов. - С.124–125.

19. Бобомуратов Т.А. Шарипова О.А., Маматкулов Х.М. Состояние полового развития мальчиков, больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких. Материалы VI съезда педиатров Узбекистана. - 2009. - 5-ноябрь. - Сборник тезисов. - С.84.

20. Бобомуратов Т.А., Шарипова О.А. Оценка физического развития мальчиков пубертатного возраста, больных бронхиальной астмой “Достижения, проблемы и перспективы охраны здоровья детей и подростков” Материалы Республиканской научно-практической конференции. – Ташкент. - 2010. - 25 марта. - С.204–205.

21. Бобомуратов Т.А., Шарипова О.А., Каримжанов И.А. Влияние бронхоэктатической болезни на физическое и половое развитие детей Вестник ассоциации пульмонологов центральной Азии. Материалы VII съезда

фтизиатров и пульмонологов Узбекистана. - 2010. - Выпуск 14 (№3-4). - С.196–197.

22. Бобомуратов Т.А., Шарипова О.А. Оценка комплексного применения реамберина и тимоптина на показатели ФВД, насыщенности крови кислородом и роста у детей с хроническими заболеваниями легких. Болалар саломатлигини муҳофаза қилиш муаммолари ва уларнинг келгусидаги ечимлари. Республика илмий-амалий анжуман материаллари. - 2013. - 28 июнь. «Хоразм» нашриёти. - Б.12–13.

23. Бобомуратов Т.А., Шарипова О.А. Оценка физического развития мальчиков пубертатного возраста, больных бронхоэктатической болезнью. Болалар саломатлигини муҳофаза қилиш муаммолари ва уларнинг келгусидаги ечимлари. Республика илмий-амалий анжуман материаллари. - 2013. - 28 июнь. “Хоразм” нашриёти. - Б.51–52.

24. Шарипова О.А., Бобомуратов Т.А., Тураева Н.О. Сравнительная оценка полового развития мальчиков больных бронхоэктатической болезнью. Сборник тезисов VII съезда педиатров Узбекистана “Приоритетные направления и модернизация охраны здоровья детей в Узбекистане”. – Ташкент. -2014. - 12–14 ноябрь. - С.27.

25. Шарипова О.А., Бобомуратов Т.А., Тураева Н.О., Бахронов Ш.С. Эффективность вторичной профилактики у детей бронхоэктатической болезнью с задержкой полового развития. Проблемы педиатрии и детской хирургии в XXI веке. Юбилейный сборник научных статей с Международным участием, посвященный 50-летию Городской детской клинической больницы скорой медицинской помощи. – Бишкек. - 2014. – 12–13 декабрь. С.167–174.

26. Бобомуратов Т.А., Шарипова О.А., Мелиева Г.А. Клинико-диагностические критерии остеопенического синдрома у больных детей с хроническим бронхитом. Сборник тезисов VII съезда педиатров Узбекистана “Приоритетные направления и модернизация охраны здоровья детей в Узбекистане”. – Ташкент, 2014. – 12–14 ноябрь. - С.122.

27. Шарипова О.А., Бобомуратов Т.А. Сравнительная характеристика кальций-фосфорного обмена в зависимости от состояния минеральной костной плотности у детей с хроническими заболеваниями легких. Материалы VIII съезда фтизиатров и пульмонологов Узбекистана. – Ташкент, 2015. - С.271–272.

28. Bobomuratov T.A., Sharipova O.A., Akramova N.T. Assessing the impact of secondary prevention among boys with bronchiectasis and delayed pubertal development // Science and Innovations in the Globalized World. – San Diego - 2016. - Vol.1. - pp.114–119.

29. Шарипова О.А., Маматкулова Д.Х., Тураева Н.О. Ранняя диагностика вторичной остеопатии у детей с хроническими заболеваниями легких. Сборник статей I Международный (Всероссийский) научно-практический конференции молодых ученых и студентов “Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения”. – Екатеринбург, 2016. -13–15 апрель. Т. 2. - С.1829–1834.

30. Sharipova O.A., Bobomuratov T.A., Turaeva N.O. Evaluation of sexual development in patients with bronchiectatic disease // XXIXth International Scientific and Practical Conference “International scientific review of the problems and prospects of modern science and education”. – Boston, 2016. № 21 (31) - pp. 74–76.

31. Sharipova O.A., Mamatkulova F.H., Husenova F.A., Mamarizaev I.K. Evaluation of physical development and bone mineral density in children with chronic bronchitis // XXXIIIth International Scientific and Practical Conference “International scientific review of the problems and prospects of modern science and education”. – Boston, 2017. № 4 (35) - pp. 104–106.

32. Шарипова О.А., Мелиева Г.А., Бахранов Ш.С. Минеральная плотность костей у детей с хроническим бронхитом в зависимости от уровня физического развития. Сборник статей по материалам международной научно-практической конференции “Ключевые вопросы образования и педагогики”. – Екатеринбург, 31 октября 2017. - С.95–99.

33. Шарипова О.А., Абдурахманов Ж.Н., Хусенова Ф.А., Хамидов И.Н. Особенности полового развития у больных бронхоэктатической болезнью. Сборник статей II Международной (72 Всероссийской) научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения». – Екатеринбург. – 2017. -12–14 апрель Т. 2. - С.579–582.

34. Шарипова О.А., Маматкулова Ф.Х., Аметов Э.Т. Гормоны щитовидной железы и иммунный статус при бронхоэктатической болезни у детей. Сборник статей по материалам международной научно-практической конференции «Современный опыт внедрения инноваций в науке и образование», 16 марта 2018г. г. Уфа. - С.74–77.