

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

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

АЗИЗОВА НИГОРА ДАВЛЯТОВНА

**БОЛАЛАР БРОНХИАЛ АСТМАСИДА МЕТАБОЛИК СИНДРОМ
(КЛИНИКАСИ, ТАШХИСИ ВА ДАВОЛАШ)**

14.00.09 – Педиатрия

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

ТОШКЕНТ – 2019

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

Азизова Нигора Давлятовна Болалар бронхиал астмасида метаболик синдром (клиникаси, тапхиси ва даволаш)	3
Азизова Нигора Давлятовна Метаболический синдром у детей с бронхиальной астмой (клиника, диагностика и лечение)	29
Azizova Nigora Davlyatovna Metabolic syndrome in children with bronchial asthma (clinic, diagnosis and treatment)	53
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of published works	57

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

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

АЗИЗОВА НИГОРА ДАВЛЯТОВНА

**БОЛАЛАР БРОНХИАЛ АСТМАСИДА МЕТАБОЛИК СИНДРОМ
(КЛИНИКАСИ, ТАШХИСИ ВА ДАВОЛАШ)**

14.00.09 – Педиатрия

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

ТОШКЕНТ – 2019

Тиббиёт фанлари бўйича докторлик (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.1.DSc/Tib59 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.tashpmi.uz) ҳамда «ZiyoNet» таълим ахборот тармоғида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:	Шамсиев Фуркат Мухитдинович тиббиёт фанлари доктори, профессор
Расмий оппонентлар:	Шамсиев Фазлитдин Сайфутдинович тиббиёт фанлари доктори, профессор
	Бобомуратов Турдикул Акрамович тиббиёт фанлари доктори, профессор
	Алиев Ахмаджон Лутфуллаевич тиббиёт фанлари доктори
Етакчи ташкилот:	А.А.Богомольца номидаги Миллий Тиббиёт Университети. Киев, Украина

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

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

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

А.В. Алимов

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

Э.А. Шамансурова

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

Д.И. Ахмедова

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

КИРИШ (докторлик (DSc) диссертациясига аннотация)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Сўнги йилларда дунё мамлакатларида умумий нафас йўллари касалликлари орасида болалар ва ўсмирларда учрайдиган бронхиал астма етакчи ўринни эгаллайди, тез-тез ва давомли қайталаниши, бемор ҳаёт сифатини пасайтиши, ногиронликка сабаб бўлиши туфайли соғлиқни сақлаш тизимининг жиддий муаммоси бўлиб қолмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра «...дунёда бронхиал астма бўлган 300 миллионга яқин бемор қайд этилган, ҳозирги кунда катталар орасида 5%, болалар орасида эса 10% гача тарқалиши кузатилмоқда....»¹. Бутун дунёдаги олимлар эътиборини шифокорлар олдида турган энг мураккаб муаммолардан бири бўлган касалликларнинг биргаликда учраши янада кўпроқ жалб этилмоқда. Бу айниқса, бронхиал астма (БА) ва метаболик синдром (МС) каби кенг тарқалган ва ижтимоий жиҳатдан аҳамиятли бўлган касалликларга нисбатан долзарбдир. Охириги йиллар тадқиқотлари натижасида тана вазни индекси (ТВИ) 30 ва ундан ортиқ бўлган беморларда БА учраш даражаси юқори бўлиши аниқланди. Изланишларда «...20% болалар ва ўсмирлар вазнининг ортиши, учдан бир қисмида эса семизлик»² аниқлангани, бу гуруҳда БА ривожланишини чуқур ўрганиш муҳимлигини асослайди.

Жаҳон миқёсида бронхиал астмани ташхислашга, даволашга ва профилактикасини яхшилашга қаратилган тадқиқотлар педиатрия амалиётида олиб борилмоқда. Кейинги йилларда бронхиал астманинг кечишига МС аломатларининг таъсири, шунингдек мазкур нозологик шаклларнинг қўшилишини ўзига хос хусусиятлари диққат билан ўрганилмоқда. Бу борада, болаларда бронхиал астмада метаболик синдром кечишини клиник-функционал хусусиятлари, биокимийвий ва иммунологик кўрсаткичларни ўзгаришини аниқлаш, илмий-тадқиқотларнинг устивор йўналиши бўлиб қолмоқда. Шунингдек, метаболик синдром билан кечувчи бронхиал астма бўлган болаларда касалликнинг қайталаниш даражасини камайишига, хуружлар орасидаги давр узайишига, салбий оқибатларини олдини олиш имконини берадиган эрта ташхис қўйиш ва даволаш услубларини ишлаб чиқиш ушбу соҳадаги мутахассислар олдида турган илмий-тадқиқотларнинг энг долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимини ислоҳ этишда болаларни ҳимоя қилиш ва соғлом авлодни шакллантиришга катта эътибор қаратилмоқда. 2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясига мувофиқ “Оила саломатлигини мустаҳкамлаш, оналик ва болаликни муҳофаза қилиш, оналар ва болаларнинг сифатли тиббий хизматдан фойдаланишини кенгайтириш, уларга ихтисослаштирилган ва юқори технологияларга асосланган тиббий ёрдам кўрсатиш, чақалоқлар ва болалар

¹World Health Organization website, 2014.

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

ўлимини камайтириш бўйича комплекс чора-тадбирларни янада кенгрок амалда ошириш”³ вазифалари белгиланган. Шу муносабат билан болаларда БАни ташхислаш ва даволашнинг замонавий юқори технологик усуллари ишлаб чиқиш ва кенг татбиқ этиш орқали ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатиш йўли билан болалар ўрасида ногиронликни олдини олиш ва ҳаёт сифатини яхшилаш долзарб масалалардан ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги “Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясида”ги ПФ-4947 сон Фармони, 2016 йил 2 ноябрдаги “Ўзбекистонда 2016-2020 йилларда оналик ва болаликни муҳофаза қилиш тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги ПҚ-2650 сон ва 2017 йил 20 июндаги “Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги ПҚ-3071-сон Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги. Ушбу тадқиқот республика фан ва технологияни ривожлантиришнинг устувор йўналишлари V. “Тиббиёт ва фармакология” га мувофиқ бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи⁴.

Болаларда бронхиал астма ривожланишида метаболик синдроми хавф омиллари ва клиник-лаборатор хусусиятларини аниқлашга қаратилган илмий тадқиқотлар олимлар ва БЖССТ экспертлари томонидан дунёнинг етакчи марказлари, жумладан, Children’s Nutrition Research Center, Department of Pediatrics, Baylor College of Medicine (Хьюстон, АҚШ), Boston College, Chestnut Hill, MA (АҚШ), Nutrition Unit, Department of Prevention (Италия), Nutrition Department of Pediatrics and Functional Foods Forum, University of Turku (Финляндия), ФДБМ Болалар саломатлиги илмий маркази ва РТФА Озиқ-овқат институти (Россия) ҳамда Тошкент педиатрия тиббиёт институти ва Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт маркази (Ўзбекистон Республикаси)да олиб борилмоқда.

Бугунги кунга келиб жаҳонда болалардаги бронхиал астмада метаболик синдромни ташхислаш ва даволаш услубларини ишлаб чиқиш ва оптималлаштириш бўйича қатор, жумладан куйидаги илмий натижалар олинган: БА шаклланишида метаболик синдромнинг ўрни ва унинг кечиш хусусиятлари, организмни асосий локуслари микрофлора таркиби, бириктирувчи тўқима дисплазияси, бошқарувчи тизимларнинг ташқи нафас

³ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги “Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида”ги ПФ-4947-сон Фармони.

⁴ Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотларнинг шарҳи www.ubc.ca, www.cmm.zju.edu.cn, www.sggw.pl, www.uc.edu, www.med.stanford.edu, www.meded.hms.harvard.edu, www.uni-corvinus.hu, www.sfu.ca, www.en.jbnu.ac.kr, www.unina.it, www.edu.unideb.hu, www.universiteitleiden.nl, www.tau.ac.il, www.ufsc.br, www.gpma.ru, www.tashpmi.uz ва бошқа манбалари асосида амалга оширилган.

функцияси, БА билан касалланган болаларда нафас йўлларининг сезувчанлик реактивлигининг шаклланишига таъсири аниқланган (The WHO Multicentre Growth Reference Study Group); БАнинг юзага келиш ва ўткирлашиш хавф мезонлари, нафас йўлларининг сезувчанлик реактивлигини аниқлаштиришнинг ташхисий мезонлари ишлаб чиқилган (University of Ghana; All India Institute of Medical Sciences; National Breastfeeding Centre); БАда носпецифик ҳимоя ҳолатини ўрганиш давомида унинг нейтрофилларни фагоцитар фаоллигини сусайиши, иммун комплексларининг юқори даражасида комплементининг фаоллашмаслиги, жараённинг оғирлик даражасига мос равишда пропердин ва лизоцимнинг паст миқдори билан тавсифланиши аниқланган (Rikshospitalet University Hospital; and Institute for Nutrition Research, University of Oslo, Norway); инсулин фаоллигини бошқариш, глюкоза метаболизи ва семизлик билан боғлиқ инсулинга резистентлик медиатори (ИР)ни бошқариш хусусиятига эга эканлиги туфайли яллиғланиш олди цитокинлари, хусусан TNF- α нинг фаоллиги аниқланган (University of California, Davis, USA); БАнинг ривожланиш хавфи тана вазни ошиши билан ортиб боради; шунингдек, кўпинча мавжуд семизлик фонида БА билан касалланган беморларда бронходилататорларга толерантликни шаклланиши кўрсатилган (Department of Nutrition and Department of Social Medicine, Federal University of Pelotas, Brazil).

Жаҳон миқёсида болалар саломатлигини муҳофаза қилиш бўйича бронхиал астма билан касалланган метаболик синдромини патогенетик механизмларини аниқлаш, олдини олиш, реабилитация қилиш, шунингдек қуйидаги устувор йўналишларда илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда: учраш даражаси ва хавф омилларини аниқлаш; клиник ва функционал ўзига хос хусусиятларини аниқлаш; биокимёвий жараёнларнинг ўрнини белгилаш ва уларнинг ўзига хос хусусиятларини аниқлаш; цитокин ҳолатининг ўзига хос хусусиятларини ва унинг метаболик синдромни ривожланишидаги аҳамиятини баҳолаш; эрта ташхис қўйиш ва даволашнинг дифференциал усулларини ишлаб чиқиш ва тавсия қилиш; даволашда метформин дори воситасини қўллаш бўйича терапевтик ёндашувларни ишлаб чиқиш устувор йўналишларини такомиллаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Кўпсонли клиник тадқиқотлар маълумотларига кўра, илмий ва амалий тиббиётда БА ва МС каби ижтимоий аҳамиятли ва кенг тарқалган касалликларнинг биргаликда кечиши тобора кўп учрамоқда (Комшилова К.А., Трошина Е.А., 2015). Шунинг таъкидлаш лозимки, аксарият ҳолларда бир томондан, БАнинг назоратли кечишини чегараловчи ва бошқа томондан қандли диабет, юрак-томир касалликларининг ривожланиш хавфини оширувчи ўзаро бир-бирини оғирлаштирувчи феноменнинг шаклланишига олиб келувчи мазкур нозологик шаклларда мураккаб, кўпсонли патогенетик алоқалар мавжуд (Алеманова Г.Д. ва ҳаммуал., 2016; Лебеденко А.А. ҳаммуал., 2018; Rzehak P. et al., 2013). Сўнгги йилларда бронхиал астманинг кечишига метаболик синдромнинг аломатларининг таъсири, шунингдек ушбу нозологик шаклларнинг

биргаликда кечишининг ўзига хос хусусиятлари аниқланган (Архипов В.В., 2012; Хотулева А.Г., 2016; Шамансурова Э.А., Убайдуллаева С.А., 2016; Юлдашев И.Р. ва ҳаммуал., 2017; Inoue T. et al., 2016). Мавжуд адабиётларда бронхиал астманинг кечишига метаболик синдромнинг аломатларини ва клиник-инструментал кўрсаткичларини ўзига хослиги орасидаги ўзаро алоқалар, касаллик устидан назорат даражаси, ҳаёт сифати ҳақида бири-бирига зид ва етарли бўлмаган маълумотлар келтирилган (Аверьянов А. П. ва ҳаммуал., 2010; Fitzpatrick A.M. et al., 2014).

Метаболик синдромнинг ажратилиши муҳим амалий аҳамиятга эга, негаки, бир томондан бу ортга қайтиши мумкин бўлган жараён, яъни тегишли даволаш орқали унинг асосий белгиларини ривожланганлигини йўқотиш ёки камайтириш мумкин. Бошқа томондан, у МСда ривожланиш хавфи 5-9 мартага юқорироқ бўлган 2 тип қандли диабет касаллигидан аввалги ҳолат бўлиши мумкин. Абдоминал семизлик ва инсулинрезистентлик (ИР) МСда модда алмашинуви бузилишининг ривожланишига олиб келадиган асосий омиллардир. Шу билан бирга, МС шаклланишида сурункали яллиғланиш ва жисмоний фаолликнинг сусайиши ҳам катта аҳамиятга эга. Бундан ташқари, перинатал ривожланиш, озикланиш табиати, ёмон одатлар, стресс ҳолатлари каби ташқи муҳит омиллари МС ривожланишига таъсир этиши мумкин (Балыкова Л. А. ва ҳаммуал., 2010; Бердышева О.И., 2012; Бокова Т.А., 2014).

Мавжуд адабиётларда бронхиал астмада метаболик синдромининг учраш даражаси, ривожланишига таъсир этувчи хавф омилларини тизимли таҳлили, шунингдек, биокимёвий ва иммунологик ўзгаришлари ҳақида камсонли, айрим ҳолларда эса қарама-қарши маълумотлар келтирилган. БА билан касалланган метаболик синдромли беморларни эрта ташхислаш ва даволашнинг самарадорлигини баҳолаш бўйича тадқиқотлар кенг миқёсда ўтказилмаган. Шу муносабат билан, БА билан касалланган болаларда метаболик синдромини ташхислаш, ривожланишига таъсир қилувчи турли омилларни, клиник-функционал, лаборатор хусусиятларини аниқлаш, даволаш чора-тадбирларини ишлаб чиқиш долзарб ва амалий жиҳатдан муҳим ҳисобланади.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасаси илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация иши ГНТП-9 илмий-тадқиқот ишлари режаси, “Гипотиреозли бронхиал астма бўлган болаларда комплекс даволашни такомиллаштириш” (2006-2008 йй.) га мувофиқ бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади бронхиал астма билан касалланган болаларда метаболик синдромнинг учраш даражаси, ривожланиш хавф омиллари, ташхислаш ва даволашга комплекс ёндашишни ишлаб чиқиш учун унинг клиник-лаборатор хусусиятларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

болаларда бронхиал астманинг ривожланишини таъминловчи метаболик синдромнинг учраш даражаси ва хавф омилларини аниқлаш;

мактаб ёшидаги бронхиал астма билан касалланган болаларда метаболик синдромнинг намоён бўлишини клиник ва функционал ўзига хос хусусиятларини аниқлаш;

бронхиал астма билан касалланган болаларда метаболик синдромнинг ривожланишидаги биокимёвий жараёнларнинг ўрнини белгилаш ва уларнинг ўзига хос хусусиятларини аниқлаш;

бронхиал астма билан касалланган болаларда цитокин ҳолатининг ўзига хос хусусиятларини ва унинг метаболик синдромни ривожланишидаги аҳамиятини баҳолаш;

мактаб ёшидаги бронхиал астма билан касалланган болаларда метаболик синдромни эрта ташхислаш ва даволаш усулларини ишлаб чиқиш ва тавсия этиш;

узоқ муддатли кузатувлар асосида бронхиал астма билан касалланган метаболик синдромли болаларда ўтказилган дифференциал даволаш усулларининг самарадорлигини баҳолаш.

Тадқиқот объекти. Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт маркази аллергология ва пулмонология бўлимида стационар даволашда бўлган мактаб ёшидаги бронхиал астма билан касалланган 300 нафар бола текширилган.

Тадқиқот предмети. Биокимёвий ва иммунологик тадқиқотлар учун қон ва қон зардоби қўлланилган.

Тадқиқот усуллари: тадқиқотнинг клиник, функционал, иммунологик, биокимёвий ва статистик услублари қўлланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор бронхиал астма билан касалланган болаларда метаболик синдромнинг учраш даражаси ва ривожланишига таъсир этувчи ирсий мойиллик, артериал гипертензия, нотўғри овқатланиш, суст жисмоний ҳаракат, тана вазнининг ошиши (+2СО ва +3СО) хавф омиллари эканлиги исботланган;

бронхиал астма билан касалланган мактаб ёшидаги болаларда метаболик синдромининг клиник-биокимёвий хусусиятлари ва унинг кўринишларини эрта ташхислашда инсулинрезистентлик, дислипидемия ва углеводлар алмашинувининг бузилиши асосий сабаб бўлиши аниқланган;

бронхиал астмали болаларда метаболик синдром ривожланишида интерлейкинлар IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8 ва ФНО- α миқдорини аниқлаш орқали яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши цитокинларнинг информативлиги ва уларнинг ўзаро боғлиқлиги исботланган;

илк бор бронхиал астма билан касалланган болаларда метаболик синдром аломатларини ҳисобга олган ҳолда касалликнинг қайталаниш даражасини пасайтириш, ҳуружлар орасидаги даврни узайтириш ва нохуш оқибатларни олдини олиш имконини берувчи эрта ташхислаш ва даволаш усули ишлаб чиқилган;

касалликнинг узоқ муддатли ремиссиясига эришиш билан ифодаланувчи инсулинрезистентлик, углевод ва липид алмашинуви (тана

вазни динамикаси, тана вазни индекси, систолик артериал босим, умумий холестерин, юқори зичликдаги липопротеидлар) ва цитокин ҳолатига ижобий таъсир кўрсатувчи метформин дори воситасидан фойдаланган ҳолда БАни дифференциалланган даволаш усуллари такомиллаштирилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

касалликнинг қайталаниши ва кучайишини олдини олиш мақсадида метаболик синдром белгиларини ҳисобга олган ҳолда бронхиал астма билан касалланган болаларни ўз вақтида ташхислаш ва даволаш учун диспансеризациядан ўтказиш тавсия этилган;

тиббиёт муассасалари амалий фаолиятига бронхиал астма билан касалланган болаларда метаболик синдромни келтириб чиқарувчи хавф омилларини эрта аниқлаш ва ўз вақтида даволашга ёрдам берадиган қўшимча маълумот таклиф этилган;

бронхиал астмали болаларда метаболик синдромни клиник кечиши, иммунологик ва биокимёвий ўзгаришлари хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда касалликни эрта ташхислаш ва даволаш схемаси ишлаб чиқилган ва тавсия этилган;

метаболик синдром белгиларини ҳисобга олган ҳолда касалликнинг қайталаниш даражасини пасайтириш, хуружлараро даврни чўзиш, нохуш оқибатларнинг олдини олиш имконини берувчи бронхиал астма билан касалланган болаларни даволашнинг дифференциал усуллари асосланган бўлиб, боланинг меъёрий ривожланишига ва ногиронликни камайишига олиб келиши исботланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, клиник-функционал, биокимёвий, иммунологик текширув усулларига асосланганлиги, барча рақамли маълумотлар замонавий компьютер технологияларини қўллаб ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги билан асосланган. Статистик усулларнинг қўлланилиши олинган натижаларнинг ишонччилигини таъминлаган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларнинг илмий аҳамияти назарий тиббиёт учун аҳамиятга эга, чунки клиник-инструментал, биокимёвий, иммунологик маълумотларни баҳолаш йўли билан бронхиал астма билан касалланган болаларда метаболик синдром ривожланишининг патогенетик механизмларини очиб беради ва республикада келажакда чуқур тадқиқотлар олиб бориш учун замин яратади. Олинган клиник маълумотлар бронхиал астма билан касалланган болаларда метаболик синдром ривожланишининг хавф мезонларини асослайди ва соғлиқни сақлаш амалиёти учун илмий тадқиқотларнинг такомиллашиши билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг натижаларининг амалий аҳамияти шу билан ифодалангани, болалардаги бронхиал астмада метаболик синдромни даволашнинг ишлаб чиқилган ва таклиф этилган дифференциалланган усуллари клиник

ҳолатни, биокимёвий ва иммунологик кўрсаткичларни меъёрлашуви, юрак-томир асоратлари, артериал гипертензия, 2-тур қандли диабетнинг ривожланиш хавфини сезиларли пасайиши ва касаллик оқибатларининг яхшиланиши аниқланган. Бронхиал астмада метаболик синдромни комплекс даволашда метформин дори воситасини қўлланилиши инсулинрезистентлик, углевод ва липид алмашинувига ҳамда цитокин ҳолат кўрсаткичларига ижобий таъсир кўрсатиш натижасида узоқ муддатли ремиссияга эришилади ва касаллик прогнозини яхшилаш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Бронхиал астма билан касалланган болаларда метаболик синдромни ташхислаш ва даволашни такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

“Бронхиал астма билан бемор болаларда метаболик синдром. Ташхислаш, клиникаси, даволаш ва профилактикаси хусусиятлари” услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2013 йил 25 мартдаги 8нд/38-сон маълумотномаси). Тавсия этилган услубларнинг жорий этилиши метаболик синдром фонида БА бемор болаларни дифференциал ташхислаш ва даволашни яхшилаш имконини берди, бу ўз навбатида улар ҳаёт сифатини яхшилаш ва касалликни қайталаниш даражасини камайтиришга ёрдам берган;

“Метаболик синдромли мактаб ёши болаларида бронхиал астманинг кечиши хусусиятлари” ахборот хати тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2013 йил 26 мартдаги 8п/07-сон маълумотномаси). Тавсия этилган услубларнинг жорий этилиши БА болаларда метаболик синдромни ўз вақтида ташхислашга ёрдам берган;

“Бронхиал астма бўлган болаларда метаболик синдромни ташхислаш ва даволаш тамойиллари” услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 30 июлдаги 8н-р/208-сон маълумотномаси). Ушбу тавсияларнинг амалиётга жорий этилиши натижасида БА ва метаболик синдромда касалликнинг қайталаниш даражасини икки мартага камайиши, иммунологик ва функционал кўрсаткичларнинг турғунлашишига эришилди, улар узоқ муддатли ремиссияни таъминлайди ва касалликнинг ижобий кечишига олиб келган;

“Бронхиал астмали болаларда метаболик синдром ривожланиши хавфини башоратлаш ва унинг реабилитацияси” услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 30 июлдаги 8н-р/212-сон маълумотномаси). БА болаларда МС ривожланиш хавфини башоратлаш услубини қўллаш, реабилитация усулларини инобатга олган ҳолда, асосий касалликнинг қайталаниш даражасини камайиши ва ушбу синдромнинг ривожланишини олдини олишга олиб келган;

метаболик синдром фонида бронхиал астма билан касалланган болаларни ташхислаш ва даволашни такомиллаштириш бўйича ишлаб чиқилган услубларнинг илмий натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий амалий марказининг пулмонология ва аллергология бўлимларига, Тошкент шаҳар 3-

сон болалар клиник шифохонасига; Тошкент, Самарқанд, Қашқадарё, Сирдарё ва Жиззах вилоятларининг болалар кўптармоқли тиббиёт марказлари амалиётига тадқиқ қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 24 декабрдаги 8н-з/245-сон маълумотномаси). Тавсия этилган натижаларнинг жорий этилиши натижасида ижобий натижаларга эришилди: БА касаллигида қайталаниш даражасини 1,8 мартага камайиши, иммунологик ва функционал кўрсаткичларнинг стабиллашиши, улар натижасида узок муддатли ремиссия ва касалликнинг ижобий кечишига имкон берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 13та илмий-амалий конференцияларда, жумладан 3та халқаро ва 8та республика миқёсидаги илмий-амалий конференцияларда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 62 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 21 та мақола, жумладан, 18 таси республика ва 3таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертация структураси ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, 6 та боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 184 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги, зарурияти, мақсад ва вазифалари асосланган, республика фан ва технология ривожланишининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг объекти ва предмети тавсифланган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий этилиши, нашр этилган ишлар ва диссертация ҳажми ҳақидаги маълумотлар баён этилган.

Диссертациянинг **“Бронхиал астма билан касалланган болаларда метаболик синдром муаммоларига замонавий қарашлар”** деб номланган биринчи бобида адабиётлар шарҳи келтирилган бўлиб, бунда метаболик синдром ва бронхиал астма ҳақидаги замонавий маълумотлар таҳлил қилинган, шунингдек, уларнинг этиологик ва ташхислаш жиҳатлари ёритилган. Бронхиал астма ва метаболик синдром таркибий қисмларининг ўзаро алоқаси кўриб чиқилган.

Диссертациянинг **“Текширилган бронхиал астма билан касалланган болаларнинг умумий тавсифномаси ва тадқиқот усуллари”** деб номланувчи иккинчи бобида қўйилган вазифаларни ҳал қилинишини таъминловчи тадқиқот объекти, тадқиқот усуллари ва услубий ёндошувлар тавсифи баён этилган. 1311 нафар БА бемор болаларнинг касаллик варақаларини таҳлил қилиш давомида антропометрик маълумотлар асосида

393 нафар болада БССТ стандартларига кўра, ёшига нисбатан тана вазни индекси (ТВИ) кўрсаткичлари +1СО - +3СО (стандарт оғиш) доирасида юқорироқ эканлиги аниқланган. Аксарият болаларнинг ёши 11-14 чегарасида бўлиб, улар 48%ни ташкил этди. Текширув гуруҳида ўғил болалар сони қизларники (37%)дан деярли икки марта кўп бўлиб, 63%ни ташкил этди.

Кейинги босқичда МС мавжудлигини аниқлаш мақсадида ТВИ кўрсаткичлари юқори бўлган 393 нафар бола проспектив текширувдан ўтказилди. Истисно мезонлари асосида 2009-2013 йиллар давомида РИПИАТМнинг пульмонология ва аллергология бўлимларида даволанган БАли ва юқори ТВИ кўрсаткичларига эга 300 нафар бола ажратиб олинди.

Иш 3 босқичда бажарилди. Биринчи босқичда МСнинг учраши тезлигини аниқлаш учун БА ва тана вазни индекси (ТВИ) кўрсаткичлари юқори бўлган 300 нафар боланинг проспектив таҳлили ўтказилди. Иккинчи босқичда болалар тўлиқ текширилди. Учинчи босқичда 140 нафар БА билан касалланган болаларда МСни комплекс даволаш тадбирлари ва катамнестик кузатувлар ўтказилди. Бирламчи скрининг паспорт маълумотлари, хавф омилларини аниқлаш учун мўлжалланган саволлардан иборат анкета сўрови, тана вазни индексини ҳисоблаш билан антропометрия (бўй, тана вазни, бел ва бўкса айланаси); артериал босимни ўлчаш, липид алмашинув ва қондаги глюкоза миқдори кўрсаткичларини лаборатор аниқлаш тадбирларини ўз ичига олди.

Биокимёвий текширув усуллари «Screen Master Plus» ярим автомат анализаторида қоннинг липид спектри (умумий холестерин, триглицеридлар, ЮЗЛП, ПЗЛП) аниқлаш, иммунфермент усулда карбонсувлар алмашинуви (вена қон плазмасида глюкозотолерант тест, қон зардобидаги глюкоза миқдори)ни аниқлашдан иборат бўлди.

Қон зардобидаги IL-1β; IL-4; IL-6; IL-8 ва ФНО-α цитокинлар концентрацияси иммунфермент таҳлил усулида аниқланди («Вектор-Бест», Россия, 2009), (ЎзР ФА Иммунология ва инсон геномикаси институти).

Нафас чиқаришнинг юқори тезлиги (НЧЮТ)ни ўлчаш – Cat. No.: 54-0950-UZ, Narula Udyog India пикфлоуметрида амалга оширилди.

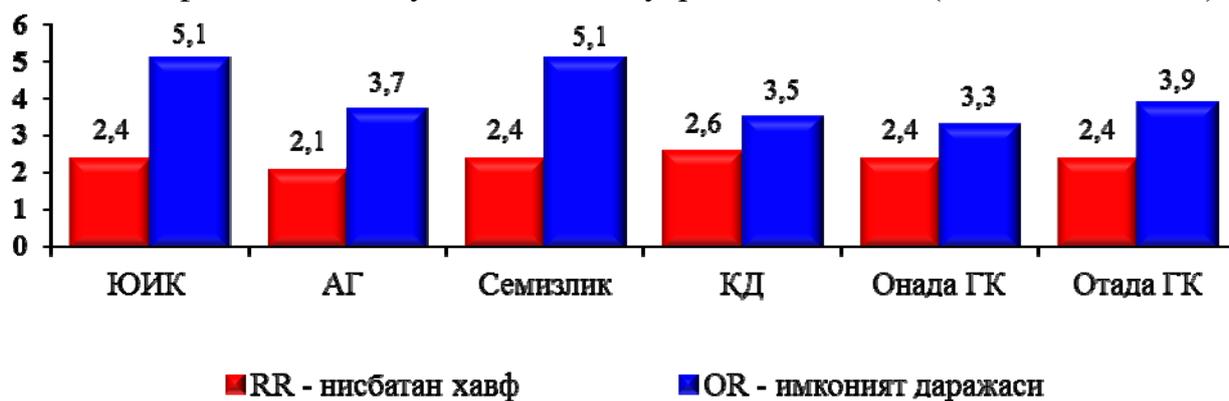
Ўтказилган тадқиқотлар асосида текширувдаги болалар икки гуруҳга ажратилди: 140 нафар БА билан касалланган метаболик синдромли болалар ва 160 нафар БАли беморлар. Шунингдек, худди шу ёшдаги 40 нафар деярли соғлом болалар кўрсаткичлари ўрганилди.

Аниқланган ўзгаришларни коррекциялаш учун БА билан касалланган МСли беморларни дифференциал даволаш схемаси ишлаб чиқилди:

I гуруҳ (назорат) – 45та беморда умумқабул қилинган анъанавий базис даво ўтказилган; II гуруҳ – 50 та беморда анъанавий даволаниш билан биргаликда номедикаментоз терапия (кам калорияли пархез, жисмоний фаолият) ўтказилган; III гуруҳ – 45 та бемор анъанавий даволаниш билан биргаликда метформин (500 мг дозада 3 ой давомида 1 таб.х 1 маҳал) дори воситаси ва номедикаментоз терапия тайинланган.

Натижаларнинг статистик ишлови Microsoft Excel стандарт дастурлар пакети ёрдамида IBM туридаги замонавий ҳисоблаш тизимларини қўллаган ҳолда ўтказилди.

Диссертациянинг **“Метаболик синдромнинг учраш даражаси, келтириб чиқарувчи хавф омилларини ривожланиши ва унинг болалардаги бронхиал астма клиник кечишига таъсири”** деб номланувчи учинчи бобида МС ривожланиш хавф омиллари ва БА клиник кечишининг проспектив таҳлили натижалари келтирилган. Бронхиал астма билан касалланган 10,7% бола ва ушбу касаллик фонидида ортиқча тана вазнига эга бўлган 46,7% болада метаболик синдром қайд этилди. Таҳлилларнинг кўрсатишича (1-расм), қуйидаги омиллар МСнинг ривожланиш хавфини оширади: АГ бўйича наслийлик, ҚД (қандли диабет) ва ЮИК (юрак ишемик касалликлари); перинатал омиллар: ҳомиладорлик патологияси, ҳомиладорликнинг биринчи ва иккинчи ярми гестозлари, ҳомиладорликнинг муддатидан ўтиши; бошдан кечирилган касалликлардан: тез-тез учрайдиган шамоллашлар, озуқавий аллергия, қалқонсимон без патологиялари, сурункали тонзиллит, вегетатив дисфункция, ТВИ +2СО ва +3СО; ҳулқий – жисмоний фаолликнинг сустлиги ва нотўғри овқатланиш ($RR > 1,0$; $P < 0,001$).



1-расм. Генеалогик анамнез бўйича БАда МС ривожланишининг тиббий-биологик хавф омиллари

БА билан касалланган болаларнинг шикоятлари МСнинг мавжудлигига боғлиқ бўлиб, 65 нафар болада – иштаҳанинг баландлиги (7,5%га қарши 46,4%; $P < 0,05$); 122 болада – бош оғриқлари (53,1%га қарши 87,1%; $P < 0,05$) ўзига хос бўлди. Шунингдек, БА билан касалланган МСли болаларда ташналик (6/160; 3,8% га қарши 17/140; 12,1%, $P < 0,05$), тез чарчаш (44/160; 27,5; га қарши 46/140; 32,9%, $P < 0,05$) каби шикоятлар устунлик қилди. Касалликнинг клиник белгиси БА билан касалланган МСсиз болаларга нисбатан БАда МСли гуруҳида экспиратор нафас қисишининг 2 марта ошиши билан ифодаланди. МСсиз БАда 51 (31,9%) беморда нафас қисиши кучсиз ривожланган; бўғилиш хуружлари 95 (67,9%) нафар ва БА билан касалланган МСли болаларда 98 (61,3%) нафар БА билан оғриган МСсиз беморларда қайд этилди. БА билан касалланган МСли болалардан 84 (60,0%)

нафарида – нам, 72 (51,4%) ҳолатда – қуруқ йўтал аниқланган. БА билан касалланган МСсиз болаларда қуруқ йўтал фақатгина 56 (35,0%) кузатилди. Перорал хириллашлар аксарият ҳолларда БА билан касалланган МСли 86 (61,4%) беморларда кузатилди, МС бўлмаган ҳолда улар 1,5 марта камроқ 72 (45%)ида қайд этилди.

Рентгенологик текширувларга кўра БА билан касалланган болаларда у ёки бу даражада ривожланган ўпканинг эмфизематоз кенгайишлари кузатилди, жумладан 180 (60,0%) беморда касалликнинг биринчи кунларида икки томонлама ўпка эмфиземаси қайд этилди, томирлар расмининг кучайиши - 150 (50,0%) нафар болада учраб, БАли МС мавжуд болаларда кучлироқ ривожланди. БА билан 300 (78,3%) нафар текширилган боладан 235 тасида ўпка илдизида инфилтратив ўзгаришлар қайд этилиб, уларнинг ривожланганлик даражаси МСнинг мавжудлигига боғлиқ бўлди.

Пикфлоуметрия кўрсаткичлари баҳоланганда болаларда НЧЮТнинг меъёрдан 80%га ошиши мос равишда 52,1% ва 83,1% ҳолатда қайд этилди, шу билан бирга меъёрга нисбатан НЧЮТ < 80% қиймати БА билан касалланган болалар гуруҳида МС кўп учради. БА билан касалланган болаларда МСнинг енгил даражасида НЧЮТ>80%, НЧЮТнинг тарқалиши - 20-30%, касалликнинг ўртача оғир даражасида НЧЮТ-70%, унинг тарқалиши >30% (назорат гуруҳида НЧЮТ 60%, НЧЮТ тарқалиши >20%), оғир даражасида НЧЮТ - <60%, НЧЮТнинг тарқалиши >30% (назоратда НЧЮТ<50%, НЧЮТнинг тарқалиши ПСВ>30%)ни ташкил этди.

Шундай қилиб, бронхиал астма билан касалланган болаларда метаболик синдромнинг учраш даражаси ва унинг шаклланишига олиб келувчи хавф омиллари аниқланди, шунингдек унинг БА клиник манзарасига бевосита таъсири исботланди.

Диссертациянинг **“Бронхиал астма билан касалланган мактаб ёшидаги болаларда метаболик синдром белгиларининг клиник ва функционал хусусиятлари”** деб номланучи тўртинчи бобда семизлик даражасига мос равишда БА касаллигида МС мавжуд болалар қуйидагича тақсимланди: аксарият ҳолларда болалар (+)2СО-(+)3СО ва (+)3СО (мос равишда 39,3% ва 31,4%) семизлик даражаларига эга бўлдилар (1- жадвал).

1-жадвал

БА билан касалланган МС мавжуд болаларнинг стандарт оғишига мувофиқ ТВИ, (%)

Стандарт оғиши	Болалар сони (n=140)	
	Абс.	%
(+)2СО	29	20,7
(+)2СО-(+)3СО	55	39,3
(+)3СО	44	31,4
>(+)3СО	12	8,6

(+) 2СО стандарт оғиш чегарасидаги семизлик 20,7% БА билан касалланган болаларда МС кузатилди. 8,6% болаларда ёшга нисбатан ТВИ бўйича семизликнинг стандарт оғиши (+)3СО га тенг бўлди. Антропометрик текширувларда 71,4% (100/140) БАли бемор болаларда семизликнинг абдоминал тури аниқланди.

Қиёсий таҳлилда аниқланишича, барча БА билан касалланган МСли болаларда тери ости ёғ тўқимаси ҳаддан зиёд ривожланганлиги кузатилди, шу билан бирга БА билан касалланган болаларда мазкур кўрсаткич меъёр чегарасида бўлди. БА/БА (бел айланаси/бўкса айланаси) коэффицентини ҳисоблаш асосида БА ва МСли 71,45% болаларда ёғ тўпланишининг абдоминал тури аниқланган бўлиб, у ўғил болаларда кўпроқ кузатилди (75–75,0% ўғил болалар ва 25 (25,0%) қиз болалар). 37 болада – 26,4% тери ости ёғ клетчаткасининг деярли бир меъёрда тақсимланиши қайд этилди. БАли болаларда тери ости ёғ клетчаткаси ўртача ривожланган бўлиб, уларнинг ҳеч бирида бел айланаси 0,9дан ошмади ва ўртача $0,82 \pm 0,003$ ни ташкил этди. БА билан касалланган болаларда МСда семизлик кўрсаткичлари ва бел айланаси/бўкса айланаси коэффиценти орасида корреляцион боғлиқлик ўрнатилди ($r=+0,689$).

БА билан касалланган МСли беморлар юрак-томир тизимида кучли ўзгаришлар қайд этилди: 62 (44,3%) болада - тахикардия, юрак тонларининг сустлиги, систолик шовқин, артериал босимнинг ўртача ошиши, ЭКГда синусли тахикардия, 40 (28,6%) болада – юракнинг ўнг бўлимларини зўриқиш аломатлари, 77 (48,1%) нафар беморда - Т тишчанинг текисланиши ёки инверсияси ва ST сегменти силжиши кузатилди. БА билан касалланган болаларда систолик шовқин атиги 77 (48,1%) болада аниқланди, барча беморларда артериал босим меъёр даражасида бўлди. БА ва МСли бемор болаларда миокарддаги ўзгаришлар 96 (68,6%) ҳолатда аниқланди ва улар вольтаж сусайиши, Т- тишча инверсияси камайиши, Р тишчаси пасайиши, Р- Q оралиғининг узайиши каби ЭКГдаги функционал ўзгаришларнинг зўриқиши билан тавсифланди, мазкур ўзгаришлар миокардда модда алмашинуви жараёнларининг бузилишидан дарак беради.

Систолик артериал босим (САБ)нинг ўртача даражаси - $129,51 \pm 1,56$ мм сим.уст., диастолик АБ - $81 \pm 1,19$ мм сим. уст.ни ташкил этди. Ёш бўйича меъёрга мос АБ бронхиал астма билан касалланган МСли 48,6% (68/140) нафар болада қайд этилди. Юқори АБ кўринишидаги чегара кўрсаткичлари 16,4% (23/140) болада аниқланди: 17 нафар болада – систолик компонент бўйича (САБ), 3 нафар болада - диастолик (ДАБ) ва 3 нафар болада АБ - систолик ва диастолик компонентлар бўйича юқори меъёрий чегарада бўлди.

Таҳлил натижасида БА фонидида АГ ва МС мавжуд болаларда АБ ва семизлик даражаси орасида тўғри пропорционал боғлиқлик ($r=0,52$, $p<0,001$) борлиги аниқланди. Шунингдек, БА ($p<0,01$) ва семизлик даражаси ($p<0,01$)нинг ошишига қараб, АБ кўтарилиши тенденцияси қайд этилди.

Углевод алмашинуви ҳолатини ўрганиш гликемия ва инсулинемия кўрсаткичлари бўйича наҳорда оч қоринга глюкозага нисбатан толерантлик

стандарт тести ёрдамида ўтказилди. 2-жадвалдан кўриниб турибдики, БА билан касалланган болаларда МСда оч қоринга гликемия кўрсаткичлари фақатгина БАли болалар ($4,1 \pm 0,12$ ммоль/л; $P < 0,05$) ва назорат гуруҳи кўрсаткичлари ($3,85 \pm 0,46$ ммоль/л; $P < 0,05$)га нисбатан ишончли юқори бўлди ($5,6 \pm 0,16$ ммоль/л).

БАдаи МСли болаларда оч қоринга инсулин кўрсаткичлари фақат БА билан касалланган болалар ($18,1 \pm 3,8$ мкЕд/л) ва назорат гуруҳи ($12,5 \pm 2,54$ мкЕд/л) кўрсаткичларидан ишончли ошди ($28,3 \pm 5,31$ мкЕд/л; $P < 0,01$), БА гуруҳи болаларида эса мазкур кўрсаткич меъёр доирасида бўлди. Перорал глюкозага нисбатан толерантлик тести ва β -хужайраларнинг секретор фаоллиги кўрсаткичларини ошиши асосида ИР миқдори БА билан касалланган метаболик синдромли болаларда назорат

2-жадвал

Бронхиал астма билан касалланган метаболик синдромли болаларда углевод алмашинуви кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	МС фонида БА (n=140)	МС бўлмаган БА (n=45)	Назорат гуруҳи (n=20)
Гликемия оч қоринга ммоль/л	$5,6 \pm 0,16^{**\wedge\wedge}$	$4,1 \pm 0,12$	$3,85 \pm 0,46$
Гликемия (120 дақиқадан сўнг)	$6,2 \pm 0,44$	$5,9 \pm 0,35$	$5,8 \pm 0,38$
Инсулин оч қоринга, мкЕд/л	$28,3 \pm 5,31^{**}$	$18,1 \pm 3,78$	$12,5 \pm 2,54$
ИРИ 120 дақ сўнг, мкЕд/л	$61,44 \pm 10,1^{**\wedge}$	$34,5 \pm 6,22$	$27,8 \pm 5,64$
ИРнома	$3,83 \pm 0,52^{**\wedge}$	$2,38 \pm 0,48$	$1,82 \pm 0,36$

Эслатма: * - назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарқлар аҳамиятли (** - $P < 0,01$), ^ - МС бўлмаган гуруҳга нисбатан БА гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарқлар аҳамиятли (^ - $P < 0,05$, ^^ - $P < 0,01$)

гуруҳига нисбатан 3 марта ва БАли беморларга нисбатан 2 марта ошганлиги аниқланди ($P < 0,01$). Оч қоринга текширилган гликемия даражаси барча болаларда меъёр доирасида эканлиги аниқланди. Базал гиперинсулинемия БА ва МС мавжуд бўлган 82,2% болада учраб, бу БА билан касалланган болалардаги мазкур кўрсаткичга нисбатан сезиларли юқори - 14% ($P < 0,001$) бўлди. 26 (76,5%) нафар болада углевод алмашинуви бузилишларининг кўшилиши аниқланди. Аксарият холларда 21 (61,8%) болада НОМА-R инсулинрезистентлик индексининг кўтарилишига ($P < 0,05$) мос равишда оч қоринга гликемия ва базал инсулиннинг ошишини бирга кўшилиши қайд этилди.

БА билан касалланган МСли барча беморларда турли даражада ривожланган липид алмашинуви кўрсаткичларининг бузилиши кузатилди. Триглицеридлар ва паст зичликдаги липопротеидлар (ПЗЛП) миқдорининг

ошиши ва юқори зичликдаги липопротеидлар (ЮЗЛП) миқдорининг камайиши текширилган бемор болаларда аниқланган липидларни ташиш тизими кўрсаткичларидаги энг кучли ўзгаришлар ҳисобланади (3-жадвал).

3-жадвал

Текширувдаги болаларнинг липид алмашинуви кўрсаткичларининг қиёсий таҳлили

Кўрсаткичлар	БА МС билан (n=140)	БА МСсиз (n=56)	Назорат гуруҳи (n=18)
УХС, ммоль/л	5,1±0,03**	4,38±0,01^	4,2±0,18
ТГ, ммоль/л	1,63±0,01**	1,2±0,05^	1,3±0,04
ПЗЛП, ммоль/л	1,1±0,02**	1,24±0,02^	1,32±0,05
ЮЗЛП, ммоль/л	3,43±0,03**	2,8±0,04^^	2,4±0,05
КА, ед	3,24±0,11**	2,14±0,06^^	1,81±0,04

Эслатма: маълумотларнинг назорат гуруҳига аниқлиги (* - P<0,05; ** - P<0,01); ^ - БА ва БА+МС болалари гуруҳлари орасидаги маълумотлар аниқлиги (^ - P<0,05; ^^ - P<0,01)

Мазкур жадвалдан кўриниб турибдики, текширилган болалар орасида юқорида қайд этилган кўрсаткичларнинг бузилишлари кўпроқ БА билан касалланган МСли болаларда кузатилди.

Аниқланган липидлар таркибида ЮЗЛП миқдорининг пасайиши (P<0,01) ва ПЗЛП ҳисобига УХС миқдорининг ошиши кўпроқ қайд этилди. Ҳар учинчи болада триглицеридлар каби атероген фракциянинг ошиши аниқланди. БА билан касалланган МСли болаларда липидограмма таҳлили ўтказилганда триглицеридлар (ТГ) миқдори ва ёшга нисбатан ТВИ стандарт оғиш кўрсаткичлари ўртасида ижобий корреляцион боғлиқлик қайд этилди (r=0,5, p<0,01). ТГ (ошган) ва ЮЗЛП ХС (пасайган) концентрациялари орасида кучли салбий боғлиқлик аниқланди ва мазкур боғлиқлик ТВИ кўрсаткичларининг ошиши билан сезиларли ўзгарди (p<0,05).

Цитокинларни ўрганиш таҳлили ИЛ-1β миқдорининг БА билан касалланган болаларга (182,7±9,7) нисбатан БА ва МСли беморларда аҳамиятли ошишини (286,2±17,5) кўрсатди (P<0,001). Шунингдек, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 (P<0,001), ФНО-α (P<0,001) кўрсаткичларининг БА билан МСли барча беморларда БА билан касалланган МСсиз болаларга нисбатан ишончли юқори бўлди (4-жадвал).

ИЛ-4 яллиғланишга қарши цитокин кўрсаткичларини ўрганиш уларнинг миқдори БА билан касалланган МСсиз болалар кўрсаткичларига нисбатан 1,6 марта (16,6±1,6 пг/мл га қарши 26,4±2,4 пг/мл; P<0,01), ИЛ-8 миқдорининг БА ва МСли болаларда 1,5 марта (92,2±0,6 пг/мл га қарши 138,7±6,6 пг/мл; P<0,01) ошганини кўрсатди.

БАли МС билан касалланган болаларда ИЛ-6 миқдорининг энг кучли ўзгаришлари қайд этилиб, мазкур кўрсаткичнинг 1,7 марта ошиши (46,3±0,6 пг/мл га қарши 77,6±2,3 пг/мл; P<0,01) кузатилди. ФНО-α миқдори назорат

гуруҳига нисбатан БА билан касалланган беморларда ишончли фарқланди (11,2±4,3 пг/мл га қарши 71,9±0,6 пг/мл; P<0,01).

4-жадвал

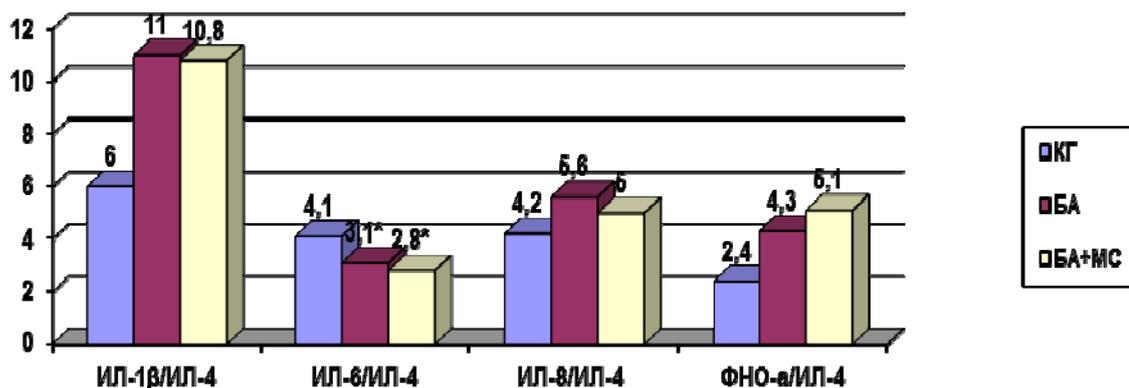
Текширувдаги болаларда цитокинлар миқдорининг қиёсий таҳлили, (M±m)

Ўрганилаётган кўрсаткичлар	Соғлом болалар (n=30)	БА МСсиз (n=36)	БА МС билан (n=44)
IL-1β (пг/мл)	27,8±2,6	182,7±9,74***	286,2±17,4***^^^
IL-4 (пг/мл)	4,6±0,6	16,6±1,6***	26,4±2,4***^^
IL-6 (пг/мл)	18,7±2,1	46,3±0,6***	77,6±2,3***^^^
IL-8 (пг/мл)	19,2±2,4	92,2±0,6***	138,7±6,6***^^^
ФНО-α(пг/мл)	11,2±4,3	71,9±0,6***	139,5±7,3***^^^

Эслатма: * - соғлом болалар гуруҳларининг маълумотларига нисбатан фарқлар аҳамиятли (*** - P<0,001), ^ - МС бўлмаган БА гуруҳи маълумотларига нисбатан фарқлар аҳамиятли (^^ - P<0,01, ^^ - P<0,01)

Яллиғланиш реакцияси белгиларининг фаоллигини баҳолаш учун яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши цитокинларнинг нисбат индекси (ИЛ-1β/ИЛ-4, ИЛ-6/ИЛ-4, ИЛ-8/ИЛ-4 ва ФНО-α/ИЛ-4 ҳисоблаб чиқилди (2-расм). БА билан касалланган беморларда яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши цитокинларнинг нисбат кўрсаткичлари юқори бўлди, бироқ ИЛ-6/ИЛ-4 нисбати назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан пасайди.

БА билан касалланган болаларда ИЛ-1/ИЛ-4 нисбатининг ҳам назорат гуруҳи (6,0±0,1 пг/мл га қарши 11,0±0,6; P<0,05), ҳам БАли МС билан болалар гуруҳида (10,8±0,7 пг/мл га қарши 11,0±0,6; P>0,05) мос равишда 1,8 ва 1,01 марта ошиши қайд этилди.



Эслатма: * - назорат гуруҳига нисбатан маълумотларнинг аниқлиги (КГ; P<0,05)

2-расм. Яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши цитокинларнинг қиёсий кўрсаткичлари, (M±m)

БА билан касалланган болалар гуруҳида ИЛ-8/ИЛ-4 нисбати назорат гуруҳига нисбатан 1,3 марта ошди (4,2±0,3 га қарши пг/мл; 5,6±0,29 P<0,05), БА билан касалланган МСли беморларда гуруҳ кўрсаткич-ларига нисбатан

эса 1,12 марта ($5,0 \pm 0,25$ пг/мл га қарши; $5,6 \pm 0,29$ $P > 0,05$) юқори бўлди. БАли болалар гуруҳида ФНО-а/ИЛ-4 кўрсаткичлари назорат кўрсаткичларидан 1,8 марта ($2,4 \pm 0,2$ пг/мл га қарши; $4,3 \pm 0,31$ $P < 0,05$) ошди, бироқ БА ли МС мавжуд болаларга нисбатан 1,2 марта ишончли паст бўлди ($5,1 \pm 0,2$ пг/мл га қарши; $4,3 \pm 0,31$ $P < 0,05$). ИЛ-6/ИЛ-4 нисбати алоҳида эътиборга лойиқ, БА билан касалланган болаларда назорат гуруҳига нисбатан 1,3 марта ($4,1 \pm 0,22$ пг/мл га қарши; $3,1 \pm 0,19$ $P < 0,05$) ишончли пасайди, БА билан МСли болалар гуруҳига нисбатан 1,1 марта пасайиши кузатилди ($2,8 \pm 0,2$ пг/мл га қарши $3,1 \pm 0,19$).

Биз цитокинларни ишлаб чиқарилиши даражаси ва МСнинг клиник-лаборатор белгилари орасида корреляцион ўзаро боғлиқлик мавжудлигини аниқладик. ИЛ1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 ва ФНО-а ҳамда ПСВ ўртасида бевосита ўртача корреляцион боғлиқлик кузатилди, яъни периферик қонда цитокинларнинг юқори даражаси ПСВ миқдорининг ошишига олиб келди (мос равишда $r = 0,572$; $r = 0,604$; $r = 0,685$; $r = 0,525$; $r = 0,472$).

БА билан касалланган болаларда МС (5-жадвал), шунингдек, ИЛ-6 миқдори билан ТВИ ($r = 0,65$, $P < 0,001$), БА ($r = 0,70$, $P < 0,001$) ва ИР ($r = 0,47$, $P < 0,01$) орасида юқори тўғри корреляцион алоқа аниқланди.

5-жадвал

БА билан касалланган болаларда цитокинлар миқдори ва МСнинг клиник-лаборатор белгилари орасидаги корреляцион боғлиқлик

МС клиник-лаборатор белгилари	Цитокинлар				
	ИЛ-1 β (пг/мл)	ИЛ-4 (пг/мл)	ИЛ-6 (пг/мл)	ИЛ-8 (пг/мл)	ФНО- α (пг/мл)
ТВИ +1СО дан юқори	0,458	0,502	0,652	0,489	0,501
БА (0,9дан юқори)	0,421	0,489	0,702	0,329	0,499
АБ (110/75 дан юқори)	0,321	0,269	0,402	0,389	0,411
ИР (3,0дан юқори)	0,369	0,321	0,421	0,356	0,410
АК (ПЗЛП/ЮЗЛП) 2,5 дан юқори	0,436	0,396	0,458	0,502	0,489

Шундай қилиб, сурункали субклиник яллиғланиш МС патогенезида ИР, АД, АК (атерогенлик коэффициенти) ва МСнинг бошқа белгиларини ўзаро боғловчи бўғин ҳисобланади. Сурункали яллиғланиш жараёни яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши цитокинларни ишлаб чиқарилишидаги мувозанатни бузилиши ҳисобига амалга ошади. Яллиғланиш медиаторлари бўлмиш цитокинлар ИРнинг ривожланиши ва сақланишида муҳим роль ўйнайди.

Диссертациянинг “Бронхиал астма билан касалланган болаларда метаболик синдромнинг ривожланиш хавфини башоратлаш ва унинг

реабилитацияси” деб номланган бешинчи бобда акушерлик-гинекологик анамнез ва онанинг соматик ҳолати; болани озиқлантириш табиати; отасида нохуш одатларнинг мавжудлиги; аллергия касалликлар, юрак-томир касалликлари ва семизликнинг наслий ҳолати; боланинг преморбид маълумотлари; ҳаёт тарзи ва озиқланиш тартиби ҳақидаги анамнез маълумотлари киритилган 58 саволдан иборат ишлаб чиқилган сўровнома маълумотлари келтирилган.

Кейинги текширувларда бронхиал астма билан касалланган юқори хавфли 140 нафар болада метаболик синдром ташхисланди, мазкур тоифадаги болаларда ТВИнинг юқори кўрсаткичлари қайд этилди, семизлик – стандарт силжишлар (+) 2 СО - (+) 3СО оралиғига мос келди.

Бронхиал астма билан касалланган болаларда метаболик синдром ривожланишининг ўртача хавфи БА билан метаболик синдромли 90 болада ТВИ ортқча тана вазни – стандарт силжишлар (+) 1 СО - (+) 2 СО оралиғига мос келди. 70 болада анкета сўровномаси бўйича болаларда БА билан метаболик синдром ривожланишининг энг кам хавфига мос келди, ТВИ кўрсаткичлари 0 - (+) 1 СО – меъёр оралиғида бўлди.

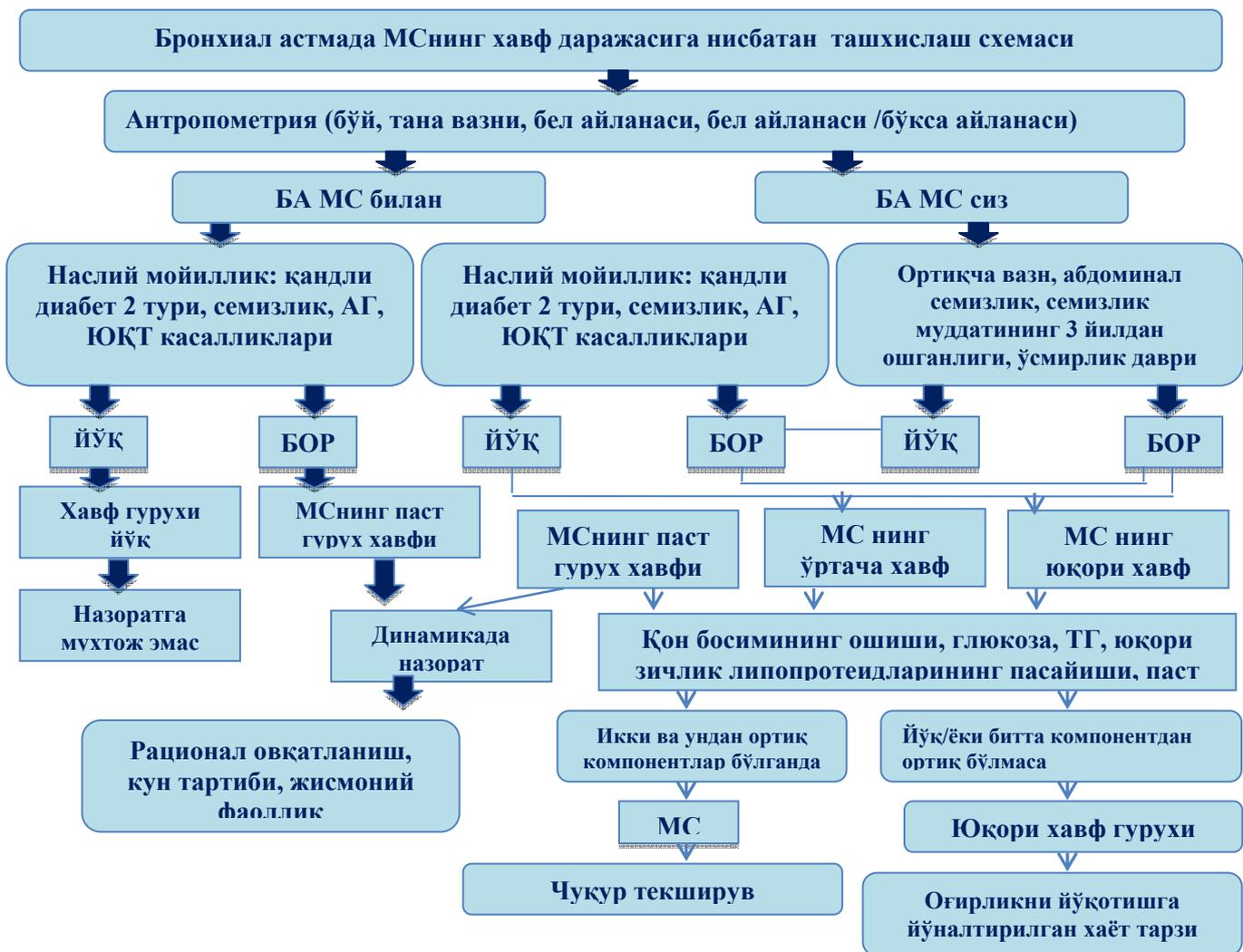
Юқорида қайд этилганлар асосида БАли болаларда метаболик синдромнинг ривожланиш хавф даражасига мос равишда реабилитацион тадбирлар таклиф этилди. МС ривожланишининг минимал хавфида – болани динамикада кузатиш.

Метаболик синдром ривожланишининг ўрта хавфида – соғлом ҳаёт тарзи ҳақида маълумотлар бериш, ёш-жинс хусусиятларидан келиб чиққан ҳолда индивидуал овқатланиш рационини тузиш, бунда суткалик куввати 30% дан кам бўлган ёғ миқдори ва енгил ўзлаштириладиган углеводларни чегаралаш, тўғри овқатланиш бўйича ҳар ой суҳбат олиб бориш, жисмоний фаолликни ошириш ва антропометрия ўтказиш тавсия этилади.

Метаболик синдром ривожланишининг юқори хавфида – семизликни номедикаментоз даволаш билан бирга метформин дори воситаси ёрдамида коррекциялаш.

Болаларда метаболик синдром ривожланишини башорат қилиш моделини шакллантириш учун кўп омилли таҳлил ўтказилди. Таҳлил натижасида бир неча статистик аҳамиятли клиник-лаборатор кўрсаткичлар: антропометрик (ТВИ, БА), АБ кўрсаткичлари (САБ, ДАБ), цитокинлар (ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α), ИР ва АК (ПЗЛП/ЮЗЛП) киритилди.

Шундай қилиб, анкета сўровномасини ва бронхиал астма билан касалланган болаларда метаболик синдромнинг ривожланиш хавфинини прогнозлашнинг дастурий таъминотини қўллаш куйидагиларни имконини беради: динамикада кузатиш учун хавф гуруҳини аниқлаш; реабилитацион тадбирлар ўтказишни оптималлаштириш; аниқланган ўзгаришларни ўз вақтида коррекциялаш (3,4-расм).



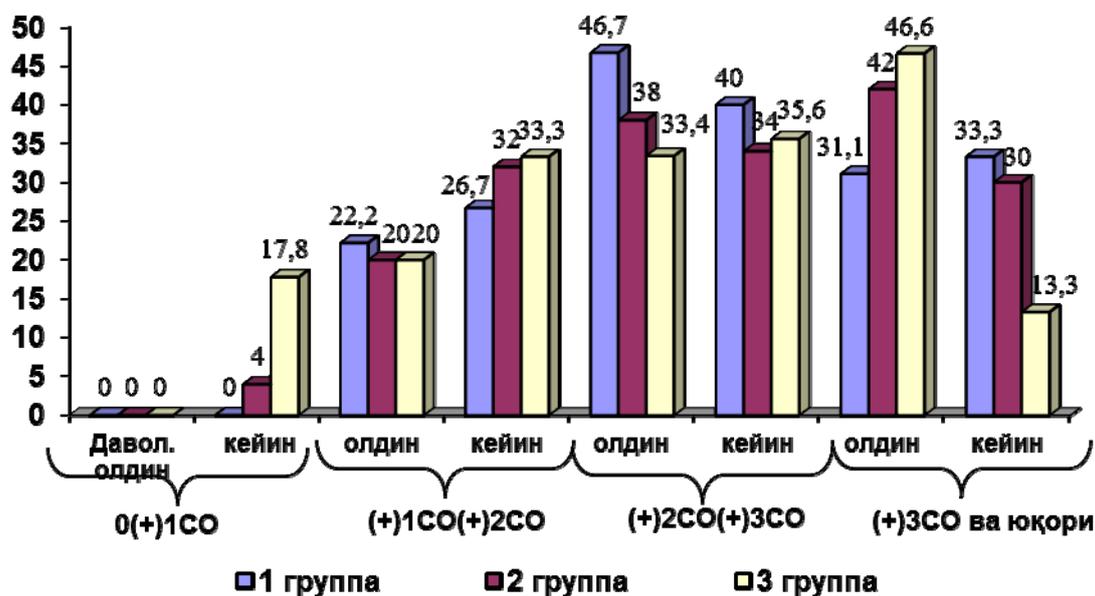
3-расм. Бронхиал астмада метаболик синдромнинг хавф даражасига нисбатан ташхислаш схемаси



4-расм. Бронхиал астмада МСнинг ташхислаш схемаси

“Болаларда бронхиал астма билан кечувчи метаболик синдромни даволаш тамойиллари” деб номланувчи олтинчи бобида болалардаги бронхиал астмада ривожланган метаболик синдромни оптималлаштирилган даволаш усули натижалари келтирилган.

Узоқ муддатли кузатув БАли МС билан касалланган беморлар кўриги, саломатлик ҳолати, касалликнинг учраши ва унинг асоратларини бир маромда тутишдан иборат тадбирларни ўз ичига олди. БА билан МСли болаларни номедикаментоз даволаш билан метформин дори воситасини қўшиш (3 гуруҳ) натижасида 2 гуруҳга нисбатан бўғилиш хуружларининг давомийлигини $4,0 \pm 0,2$ кунга камайгани кузатилди, номедикаментоз терапия билан умумқабул қилинган базис терапия ўтказилган 2-гуруҳ беморларида мазкур кўрсаткич $4,6 \pm 0,2$, $P < 0,05$ ни ташкил этди, нафас қисиши хуружлари $4,4 \pm 0,2$ кунгача – $5,0 \pm 0,2$, ($P < 0,05$), нам йўтал $6,5 \pm 0,3$ кунгача – $6,8 \pm 0,2$, ($P > 0,05$), перорал хириллашлар $4,2 \pm 0,3$ кунгача – $4,8 \pm 0,1$ ($P > 0,05$), бош оғриқларини камайиши $4,3 \pm 0,3$ кунгача – $5,5 \pm 0,2$, ($P < 0,01$), терлаш $5,0 \pm 0,3$ кун – $5,6 \pm 0,3$, ($P > 0,05$), ўпкадаги хўл хириллашлар $6,5 \pm 0,3$ кун – $6,8 \pm 0,2$, ($P > 0,05$), қуруқ хириллашлар $5,5 \pm 0,3$ кун – $5,8 \pm 0,2$, ($P > 0,05$), ланжлик $4,5 \pm 0,2$ кун – $(4,8 \pm 0,2, P > 0,05)$, иштаханинг пасайиши $4,0 \pm 0,3$ кун – $5,5 \pm 0,3$, ($P < 0,001$). Шунини қайд этиш лозимки, фақатгина базис даво олган БА билан касалланган беморлар клиник симптомларида аҳамиятли фарқ аниқланмади. Даволашдан сўнг 2- ва 3-гуруҳ беморларида ТВИ кўрсаткичларининг ишончли пасайиши қайд этилди, 1-гуруҳда эса мазкур кўрсаткичлар деярли ўзгармади (5-расм).



5-расм. Бронхиал астма билан касалланган метаболик синдромли болаларда антропометрик кўрсаткичлар динамикаси, (%)

12 ойдан сўнг ўтказилган кузатув натижаларининг кўрсатишича, 2-гуруҳ болаларида тана вазни 1,4 марта камайиб, бу 15 (30,0%)ни ташкил

этди. 3-гурухда даволаш самарадорлиги энг юқори бўлиб, 1-гурух беморлари кўрсаткичларига нисбатан 3,5 марта ошди ва 6 (13,3%)ни ташкил этди. Ўтказилган давонинг артериал босим кўрсаткичларига ижобий таъсири эътиборни ўзига жалб қилади. АБ кўрсаткичларининг таҳлили бўйича даволаш фониди 1 гуруҳга нисбатан 2 гуруҳда АБ қийматларининг пасайиш тенденцияси кузатилди, 3 гуруҳда САБ ва ДАБ кўрсаткичлари 1 ва 2 гуруҳларга нисбатан ишончли пасайди. Метформин қабул қилиниши фониди АБ кўрсаткичлари САБнинг гипотензив дори воситаларисиз $141,2 \pm 3,6$ мм рт. ст. дан $122,5 \pm 3,1$ мм рт. ст. гача ($P < 0,01$) пасайиши ва юқори ДАБ кўрсаткичларининг ўртача $83,3 \pm 1,3$ мм рт. ст. дан $74,5 \pm 1,2$ мм рт. ст. ($P > 0,05$) меъёр қийматларигача пасайиши аниқланди. Бу самарадорлик эҳтимол, дори воситасининг инсулинрезистентликка таъсири билан боғлиқ бўлиши мумкин. Инсулинрезистентлик – МСда артериал гипертензиянинг ривожланиш механизмларидан бири бўлиб, бу катталарда ўтказилган тадқиқотларга мос келади.

Динамик кузатувда барча даволаш гуруҳларида ПСВ кўрсаткичларининг меъёр қийматларигача тикланиши аниқланди. Учинчи гуруҳ болаларида ҳам ПСВ кўрсаткичларининг дастлабки кўрсаткичларга нисбатан ишончли яхшиланиши кузатилди.

3 гуруҳ беморларини даволаш 3 ойдан кейиноқ болаларда $IP_{НОМА-R}$ кўрсаткичларини $3,7 \pm 0,14$ мкМЕ/мл га пасайишига олиб келди, бу 2-гурух кўрсаткичларига нисбатан - $4,8 \pm 0,16$ мкМЕ/мл ($P < 0,001$), мос равишда 1-гурух кўрсаткичларига нисбатан $6,01 \pm 0,21$ мкМЕ/мл ($P < 0,001$) кам.

Бронхиал астмада МСли болаларда углевод алмашинувини ўрганишнинг узок муддатли натижалари 6-жадвалда келтирилган. Келтирилган маълумотларга кўра, 6 ойдан сўнг 2-гурух болаларининг глюкоза кўрсаткичлари 3-гурухга нисбатан юқори бўлди ва мос равишда $5,1 \pm 0,17$ ммоль/л ва $4,6 \pm 0,18$ ммоль/л, 1-гурух кўрсаткичларига нисбатан $5,4 \pm 0,23$ ммоль/л ни ташкил этди. $IP_{НОМА}$ кўрсаткичлари 1-гурух кўрсаткичлари ($6,3 \pm 0,31$ ммоль/л)га нисбатан мос равишда $5,6 \pm 0,26$ мкМЕ/мл ва $2,9 \pm 0,12$ мкМЕ/мл ни ташкил этди.

Ушбу гуруҳ болаларида иммунореактив инсулин (ИРИ) ва унинг постпрондиал миқдорини дастлабки қийматлари оч қоринга текширилганда меъёрдан юқори бўлди ($n < 12,5$ мкМЕ/мл) ва мос равишда ўртача $24,8 \pm 1,04$ мкМЕ/мл ва $14,2 \pm 0,56$ мкМЕ/мл ни ташкил этди.

Метформин билан 12 ойлик даволашда оч қоринга ИРИ концентрациясининг $16,2 \pm 0,77$ мкМЕ/мл гача пасайиши кузатилди ва унинг постпрондиал миқдори ўртача $7,2 \pm 0,32$ мкМЕ/мл ($P < 0,001$) ташкил этди, тегишли равишда 1 гуруҳ кўрсаткичлари $24,5 \pm 1,23$ мкМЕ/мл тенг бўлди ($P > 0,001$). ИР миқдорини белгиловчи $НОМА-R$ индекси 3-гурухнинг $1,1 \pm 0,05$ мкМЕ/мл кўрсаткичига нисбатан 2-гурух болаларида аҳамиятсиз ўзгарди ($3,4 \pm 0,14$ мкМЕ/мл). Даволашдан кейинги 12 ойдан сўнг БА билан МСли беморларда глюкозанинг ўртача кўрсаткичлари миқдорини ишончли

пасайиши кузатилди, бу кўрсаткичлар метформин воситаси билан дифференциал даволанган болаларда ишончли пасайди.

6-жадвал

БА билан касалланган МСли беморларда углевод алмашинуви даражасининг динамикаси, (M±m)

Кўрсаткичлар	Глюкоза оч қоринга, ммоль/л	Глюкоза 2 соатдан сўнг, ммоль/л	ИРИ оч қоринга, мкМЕ/мл	ИРИ 2 соатдан сўнг	ИР _{НОМА-R} мкМЕ/мл
1 гуруҳ (n=20)					
даволашдан аввал	5,9±0,12	6,8±0,20	28,4±1,07	61,4±2,06	7,4±0,28
3 ойдан сўнг	5,6±0,15	6,6±0,20	24,2±1,01*	58,9±2,31	6,01±0,21*
6 ойдан сўнг	5,4±0,23	7,8±0,30*^	26,3±1,31	68,4±2,46*^	6,3±0,31*
12 ойдан сўнг	5,2±0,22*	4,4±1,29*^	24,5±1,23*	48,4±2,67*^	5,6±0,26*°
2 гуруҳ (n=35)					
даволашдан аввал	5,8±0,14	6,6±0,18	25,3±0,93	57,4±1,73	6,5±0,22
3 ойдан сўнг	5,1±0,22*^	6,1±0,21	19,4±0,67*^	39,4±1,45*^	4,8±0,16*^
6 ойдан сўнг	5,1±0,17*	6,8±0,27^	24,8±1,04^	64,4±3,06^	5,6±0,26*^
12 ойдан сўнг	4,6±0,18*^	5,6±0,25*^	16,2±0,77*^	39,2±1,50*	3,4±0,14*^
3 гуруҳ (n=35)					
даволашдан аввал	5,1±0,20	6,4±0,22	20,2±0,69	41,1±1,57	4,6±0,16
3 ойдан сўнг	4,7±0,16^	5,8±0,22^	16,8±0,64*^°	27,7±1,10*^°	3,7±0,14*^°
6 ойдан сўнг	4,6±0,09*°	5,6±0,12*°	14,2±0,56*^°	38,2±1,53^	2,9±0,12*^°
12 ойдан сўнг	3,4±0,15*^°	4,1±0,17*^°	7,2±0,32*^°	22,8±1,08*^°	1,1±0,05*^°

Эслатма: * - даволашдан аввалги кўрсаткичларга нисбатан фарқлар аҳамиятли (* - P<0,05-0,01), ^ - даволашдан кейинги кўрсаткичларга нисбатан фарқлар аҳамиятли (^ - P<0,05-0,001), ° - 2 гуруҳнинг даволашдан кейинги кўрсаткичларига нисбатан фарқлар аҳамиятли (° - P<0,05-0,01)

1-гуруҳнинг 5,2±0,22 кўрсаткичига нисбатан 2- ва 3-гуруҳларда мазкур кўрсаткичлар мос равишда 4,6±0,18 ммоль/л ва 3,4±0,15 ммоль/л гача аниқ пасайди (P<0,01 ва P>0,001).

Препарат метформин билан даволанган 18 (90,0%) нафар болада ҳам оч қоринга олинган глюкоза, ҳам постпрандиал миқдорининг пасайиши қайд этилди. Дастлаб оч қоринга гипергликемия ташхисланган 9 (45,0%) беморда глюкоза миқдорининг оч қоринга олинган мақсадли кўрсаткичига эришилди. Оч қоринга инсулин миқдорининг пасайиши 11 (55,0%) нафар беморда, юкламадан 2 соатдан кейин эса у 12 (60,0%) беморда кузатилди. НОМА-R пасайиши 4 (20,0%) нафар беморда қайд этилди.

Шундай қилиб, метформин ва номедикаментоз даволаш ўтказилгандан сўнг 70% беморда оч қоринга олинган глюкоза миқдорини тикланишига олиб келди (қон плазмасида оч қоринга глюкоза миқдори <6,1 ммоль/л).

12 ойдан сўнг БА билан МСли 2- ва 3-гуруҳ беморларида биокимёвий кўрсаткичлари ўрганилганда кўрсаткичларида ижобий натижалар аниқланди. ПЗЛПнинг 1-гуруҳ кўрсаткичларига (P <0,01 дан <0,001гача) нисбатан мос равишда 2,4±0,09 ммоль/л ва 1,6±0,04 ммоль/л гача ишончли пасайиши қайд

этилди. ТГ қийматлари таққосланганда метформин билан анъанавий комплекс даволашдан сўнг қуйидаги ўзига хослик аниқланди: 3-гуруҳда кўрсаткичларнинг мос равишда 1-ва 2- гуруҳ кўрсаткичлари $1,2 \pm 0,05$ ммоль/л ва $1,2 \pm 0,04$ ммоль/л га нисбатан $1,0 \pm 0,02$ ммоль/л гача ишончли пасайди ($P < 0,001$). 12 ойдан сўнг БА билан касалланган МСли 2- ва 3-гуруҳ беморларининг ЮЗЛП кўрсаткичлари динамикаси таҳлил қилинганда 1-гуруҳ кўрсаткичларига $1,2 \pm 0,05$ ммоль/л ($P < 0,01$ дан $< 0,001$ гача) нисбатан уларнинг мос равишда $1,4 \pm 0,03$ ммоль/л ва $1,7 \pm 0,04$ ммоль/л гача ишончли ошиши аниқланди. 2- ва 3-гуруҳ болаларида ОХС миқдори 1-гуруҳ кўрсаткичлари ($4,3 \pm 0,16$ ммоль/л ($P < 0,05$ дан $< 0,001$ гача)га нисбатан мос равишда $3,8 \pm 0,14$ ммоль/л ва $3,1 \pm 0,08$ ммоль/л гача пасайди.

Шундай қилиб, метформин дори воситаси билан даволаш БА билан касалланган МСли 3-гуруҳ болаларида қоннинг липид спектри кўрсаткичларини инсулинрезистентлик билан боғлиқ статистик аҳамиятли яхшиланиши қайд этилди. БА билан МСли 2- ва 3-гуруҳ болаларининг цитокин ҳолатини ўрганиш натижалари ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 ва ФНО- α миқдорининг 1-гуруҳ болаларига нисбатан ишончли пасайишини кўрсатди ($P < 0,01$ ва $P < 0,001$). Юқори қайд этилганларни ҳисобга олиб, биз мактаб ёшидаги БА билан МСли болаларни даволаш схемасини ишлаб чиқдик (6-расм).



6-расм. Бронхиал астма билан касалланган метаболик синдромли болаларни даволаш схемаси

Бунда анамнез маълумотлари, медикаментоз ва номедикаментоз даволаш усуллари билан тана вазни коррекцияси ҳисобга олинди.

Шундай қилиб, келтирилган клиник-лаборатор маълумотлар БА билан касалланган болаларда МСни даволашда метформин дори воситасини қўшиб қўллаш юқори самарадорликни берди.

Тавсия этилган даволаш услубларининг иқтисодий самарадорлиги.

Анъанавий даволаш таркибига метформин дори воситаси ва номедикаментоз даволаш усулини киритилиши стационардан чиққандан сўнг 6 ва 12 ой ўтгач болаларда БА хуружларининг 2 мартага камайишига, иммунологик ва функционал кўрсаткичларнинг турғунлашувига олиб келди, натижада хуружларнинг камайиши билан узоқ муддатли ремиссияга ва касалликнинг ижобий кечишига эришилди. Таклиф этилган комплекс даволаш самарадорлигини баҳолаш, илмий асосланган кўрсатмаларни аниқланиши БА билан касалланган мактаб ёшидаги болаларда МСни ташхислаш ва даволаш схемасини ишлаб чиқиш имконини берди.

ХУЛОСА

1. Бронхиал астма билан касалланган болаларда 10,7% ҳолатда – метаболик синдром, 46,7% ҳолатда – ортиқча тана вазни аниқланган. Омиллар таҳлилининг кўрсатишича қуйидагилар МСнинг ривожланиш хавфини оширади: АГ, ҚД ва ЮИК бўйича наслийлик; перинатал омиллар: ҳомиладорлик патологияси, ҳомиладорликнинг биринчи ва иккинчи ярми гестозлари, ҳомиладорликнинг муддатидан ўтиши; ўтказилган касалликлардан: тез-тез шамоллаш, озуқавий аллергия, қалқонсимон без патологияси, сурункали тонзиллит, вегетатив дисфункция, ТВИ+2СО ва +3СО; ҳулқий – суст жисмоний ҳаракат ва нотўғри овқатланиш.

2. Тана вазни индекси, артериал босимнинг ошиши, овқатланиш тартибининг бузилиши, қалқонсимон без, юрак-қон томир ва нафас олиш тизимлари функцияларининг бузилиши, шунингдек обструктив турдаги ташқи нафас функционал кўрсаткичларининг ўзгаришлари бронхиал астма билан касалланган болаларда метаболик синдромнинг асосий клиник белгилари ҳисобланади.

3. Бронхиал астма билан кечувчи метаболик синдромда кейинчалик метаболик, кардиоваскуляр ва нафас олишнинг бузилишларига олиб келувчи диспротеинемия (юқори зичлик липопротеидлари концентрациясининг пасайиши, паст зичликка эга липопротеидлар ва триглицеридлар миқдорининг ошиши) ва углеводлар алмашинувининг бузилиши (глюкозага нисбатан толерантлик тестининг ўзгариши) аниқланди.

4. Болалардаги бронхиал астамада метаболик синдромини ривожланишида яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши цитокин кўрсаткичларининг ўзгариши ИЛ-1βнинг - 1,6 марта, ИЛ-4нинг -1,6 марта, ИЛ-6нинг - 1,7 марта, ИЛ-8нинг - 1,5 марта ва ФНО-αнинг - 1,9 марта ошиши билан тавсифланди ва бу ўз навбатида иммункомпетент ҳужайра турларининг функционал фаоллигини, яллиғланиш жараёнининг оғирлик

даражаси ҳақида ахборот олиш имконини беришини кўрсатади. Корреляцион таҳлил асосида бронхиал астма билан касалланган болаларда цитокинлар миқдори ва метаболик синдромнинг клиник-лаборатор кўрсаткичлари ўртасида тўғри ўрта ва кучли ўзаро боғлиқлик аниқланди ($r = 0,50-0,70$ $P < 0,001$).

6. Бронхиал астма билан касалланган болаларда касалликнинг клиник кечиши, иммунологик ва биокимёвий кўрсаткичларига ижобий таъсир кўрсатувчи метаболик синдромни ташхислаш ва даволаш схемаси ишлаб чиқилди ва соғлиқни сақлаш амалиётига тавсия этилди.

7. Бронхиал астма билан кечувчи метаболик синдромни комплекс даволашда метформин дори воситасини қўлланилиши на фақат инсулинрезистентлик, углевод ва липид алмашинувига (тана вазни динамикаси, тана вазни индекси, систолик артериал босим, умумий холестерин, юқори зичликдаги липопротеидлар) ҳамда цитокин ҳолат кўрсаткичларига ижобий таъсир кўрсатади ва бу узоқ муддатли ремиссияга эришиш ва касаллик башоратини яхшиланишини исботлайди.

8. Тадқиқотнинг узоқ муддатли натижалари асосида БА билан касалланган болаларда МСнинг функционал, биокимёвий, иммунологик кўрсаткичларининг турғунлашуви қайд этилган, булар ўз навбатида касалликнинг қайталаниш даражасини 2 марта камайишига ва нохуш оқибатларнинг олдини олишга олиб келади.

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

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

АЗИЗОВА НИГОРА ДАВЛЯТОВНА

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ
АСТМОЙ (КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ)**

14.00.09 – Педиатрия

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

ТАШКЕНТ – 2019

Тема докторской (DSc) диссертации по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №B2017.1.DSc/Tib59.

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

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

Научный консультант:

Шамсиев Фуркат Мухитдинович
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Шамсиев Фазлитдин Сайфутдинович
доктор медицинских наук, профессор

Бобомуратов Турдикул Акрамович
доктор медицинских наук, профессор

Алиев Ахмаджон Лутфуллаевич
доктор медицинских наук

Ведущая организация:

**Национальный Медицинский Университет
им. А.А. Богомольца. Киев, Украина**

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

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

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

А. В. Алимов

Председатель научного совета по присуждению
учёных степеней, 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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. В последние годы в структуре общей заболеваемости детей и подростков лидирующее место занимают болезни органов дыхания, в частности, бронхиальная астма (БА), представляющая серьезную проблему здравоохранения во всех странах мира в связи с инвалидизацией, снижением качества жизни больных из-за частых и продолжительных обострений. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «...в мире насчитывается около 300 млн. больных бронхиальной астмой...»¹. В настоящее время «...распространенность достигла уровня 5% среди взрослого и 10% среди детской популяции...»². Внимание ученых всего мира все больше привлекает проблема сочетанности заболеваний, являющаяся одной из самых сложных, с которой сталкиваются врачи. Это особенно актуально по отношению к широко распространенным и социально значимым заболеваниям и состояниям, к которым относятся и бронхиальная астма и метаболический синдром (МС). Исследования последних лет в развитых странах обнаруживают высокую частоту развития БА у пациентов, имеющих повышение индекса массы тела (ИМТ) 30 и более. Отмечено, что «...у 20% детей и подростков определяется повышение индекса массы тела, а у одной трети - ожирение», что обосновывает необходимость более глубокого изучения вопросов развития БА у такой категории детей.

В мировом масштабе проводятся исследования, направленные на улучшение диагностики, лечения и профилактики бронхиальной астмы в педиатрической практике. В последние годы все пристальнее изучается вопрос влияния компонентов метаболического синдрома на течение БА, а также изучаются особенности сочетанного течения этих нозологических форм. В связи с этим, выявление клинико-функциональных особенностей, определение изменений биохимических и иммунологических параметров у детей с БА на фоне МС по-прежнему является приоритетным. Кроме того одним из наиболее актуальных вопросов научных исследований, стоящих перед специалистами данной области, является разработка методов ранней диагностики и лечения МС при БА, позволяющих снизить частоту обострений, удлинить межприступный период и предупредить неблагоприятные исходы заболевания.

В нашей стране в реформировании системы здравоохранения особое внимание отводится охране детей и формированию здорового поколения. Согласно стратегии действий развития Республики Узбекистан на 2017-2021 годы были определены следующие задачи - «укрепление здоровья семьи, охрана материнства и детства, расширение услуг медицинской помощи детям и матерям, оказания им специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи, предпринять в широком масштабе меры по снижению

¹ Геппе Н.А., с соавт. Особенности терапии бронхиальной астмы//Медицинский совет.-2015.-№16.-С.38-41.

² Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», 2017 г.

детской смертности»³. В связи с этим, актуальными задачами являются предотвращение инвалидизации среди детей и повышение качества жизни путем оказания специализированной медицинской помощи с разработкой и широким применением современных высокотехнологичных методов диагностики и лечения БА у детей.

Данное диссертационное исследование направлено на реализацию задач, предусмотренных №УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», Постановлениями Президента Республики Узбекистан №ПП-2650 от 20 ноября 2016 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы охраны материнства и детства в Узбекистане на 2016-2020 годы» и №ПП 3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» и служит выполнению задач, предусмотренных в других нормативно-правовых документах.

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

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации⁴.

Научные исследования, направленные на изучение факторов риска и клиничко-лабораторных особенностей развития у детей больных БА с МС, осуществляются учеными и экспертами ВОЗ в ведущих центрах мира, в том числе в Children's Nutrition Research Center, Department of Pediatrics, Baylor College of Medicine (Хьюстон, США), Boston College, Chestnut Hill, MA (США), Nutrition Unit, Department of Prevention (Италия), Nutrition Department of Pediatrics and Functional Foods Forum, University of Turku (Финляндия), ФГБУ Научный центр здоровья детей и Институт питания РАМН (Россия), а также в Ташкентском педиатрическом медицинском институте и Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре педиатрии (Республика Узбекистан).

К настоящему времени в мире получены ряд научных результатов по разработке и оптимизации методов диагностики и лечения детей, больных БА с МС, в частности выявлена роль МС в формировании БА и особенности ее течения и доказано влияние состава микрофлоры основных локусов организма, соединительнотканной дисплазии, регулирующих систем на функцию внешнего дыхания, формирование пороговой чувствительности и реактивности дыхательных путей у детей с БА (The WHO Multicentre Growth Reference Study Group), разработаны критерии риска возникновения и обострения БА, диагностические критерии для верификации характера

³ Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года №УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан».

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

пороговой чувствительности дыхательных путей (University of Ghana; All India Institute of Medical Sciences; National Breastfeeding Centre); при изучении состояния неспецифической защиты при БА выявлено, что оно характеризуется снижением фагоцитарной активности нейтрофилов, отсутствием активации комплемента при высоком уровне циркулирующих иммунных комплексов, низким уровнем пропердина и лизоцима, коррелирующим с тяжестью процесса (Rikshospitalet University Hospital; and Institute for Nutrition Research, University of Oslo, Norway); изучена активность провоспалительных цитокинов, в частности цитокина TNF- α , что связано с его способностью регулировать активность инсулина, метаболизм глюкозы и медиатора инсулинорезистентности (ИР), связанной с ожирением (University of California, Davis, USA); риск развития БА возрастает с нарастанием массы тела; показано также, что на фоне имеющегося ожирения у лиц с БА нередко наблюдается толерантность к бронходилататорам (Department of Nutrition and Department of Social Medicine, Federal University of Pelotas, Brazil).

В мире продолжают исследования в области охраны здоровья ребёнка по выявлению патогенетических механизмов, профилактики и реабилитации больных бронхиальной астмой с метаболическим синдромом, а также проведение научных исследований по следующим приоритетным направлениям: выявление частоты встречаемости и факторов риска, выявление клинических и функциональных характеристик; определение биохимических процессов и их специфики; оценка особенностей цитокинового статуса и его значимости в развитии метаболического синдрома; разработка и рекомендация методов дифференциальной и ранней диагностики; совершенствование терапевтических подходов к применению препарата метформин в лечении по-прежнему являются приоритетными направлениями в медицине.

Степень изученности проблемы. По данным многочисленных клинических исследований, в научной и практической медицине все больше отмечается высокая встречаемость сочетанного течения таких социально значимых и широко распространенных заболеваний, как БА и МС (Комшилова К.А., Трошина Е.А., 2015). Следует также отметить, что подчеркивается наличие при этих нозологических формах сложных, многочисленных патогенетических связей, которые в большинстве случаев приводят к формированию феномена взаимоотношения, ограничивающего достижение контролируемого течения БА с одной стороны, и повышающего риск развития сахарного диабета, заболеваний сердечно-сосудистой системы с другой стороны (Алеманова Г.Д. и соавт., 2016; Лебеденко А.А. и соавт., 2018; Rzehak P. et al., 2013). В последние годы все пристальнее изучается вопрос влияния компонентов МС на течение БА, а также изучаются особенности сочетанного течения этих нозологических форм (Архипов В.В., 2012; Хотулева А.Г., 2016; Шамансурова Э.А., Убайдуллаева С.А., 2016; Юлдашев И.Р. и соавт., 2017; Inoue T. et al., 2016). В доступной литературе

можно найти противоречивые, недостаточные данные о связи между степенью выраженности компонентов МС и особенностями клинико-инструментальных показателей течения БА, уровнем контроля над заболеванием, качеством жизни (КЖ) больных БА (Аверьянов А. П. и соавт., 2010; Fitzpatrick A.M. et al., 2014).

Выделение метаболического синдрома имеет большое практическое значение, поскольку, с одной стороны, это состояние является обратимым, т. е. при соответствующем лечении можно добиться исчезновения или уменьшения выраженности основных его проявлений. С другой стороны, оно предшествует возникновению такого заболевания как сахарный диабет 2 типа, риск развития которого в 5-9 раз выше при наличии МС. Ключевыми факторами, приводящими к развитию нарушений обмена веществ при МС, являются абдоминальное ожирение и инсулинорезистентность (ИР). Помимо этого большое значение в формировании МС имеет хроническое воспаление и снижение физической активности. Кроме того, на развитие МС могут влиять такие факторы внешней среды, как перинатальное развитие, характер питания, вредные привычки, стрессовые воздействия и др. (Балыкова Л. А. и соавт., 2010; Бердышева О.И., 2012; Бокова Т.А., 2014).

В доступной нам литературе имеются недостаточные, а порой и противоречивые данные о частоте встречаемости, факторах риска развития метаболического синдрома у детей с бронхиальной астмой, в частности, определение биохимических и иммунологических изменений. Отсутствуют результаты исследований по ранней диагностике и оценке эффективности терапии больных БА с метаболическим синдромом. В связи с этим, методы диагностики и факторы риска развития метаболического синдрома у детей с БА, а также определение клинико-функциональных, лабораторных особенностей, разработка лечебных мероприятий являются актуальными и практически важными.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ГНТП-9, контракта № А-9-354 «Совершенствование комплексной терапии у детей бронхиальной астмой с гипотиреозом» (2006-2008 гг.).

Цель исследования: установить частоту встречаемости, факторы риска развития метаболического синдрома у детей с бронхиальной астмой и выявить клинико-лабораторные особенности для разработки комплексного подхода к их диагностике и лечению.

Задачи исследования:

установить частоту встречаемости, факторы риска развития метаболического синдрома, способствующие его формированию у детей при бронхиальной астме;

выявить клинические и функциональные особенности проявления метаболического синдрома у детей школьного возраста, больных бронхиальной астмой;

оценить роль биохимических процессов в развитии метаболического синдрома у детей, больных бронхиальной астмой и определить их особенности;

изучить особенности цитокинового статуса и его роль в развитии метаболического синдрома у детей, больных бронхиальной астмой;

разработать и рекомендовать схему ранней диагностики и лечения метаболического синдрома у детей школьного возраста с бронхиальной астмой;

оценить эффективность дифференцированных методов лечения в процессе катamnестического наблюдения за детьми с бронхиальной астмой на фоне метаболического синдрома.

Объект исследования. Были обследованы 300 детей школьного возраста с бронхиальной астмой, находившихся на стационарном лечении в отделениях аллергологии и пульмонологии Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре педиатрии.

Предмет исследования. Для проведения биохимических и иммунологических исследований использовались: кровь и сыворотка крови.

Методы исследования. Используются клинические, функциональные, иммунологические, биохимические и статистические методы исследования.

Научная новизна диссертационного исследования:

впервые установлена частота встречаемости и выявлены факторы риска развития метаболического синдрома: наследственная предрасположенность, артериальная гипертензия, нерациональное питание, низкая физическая активность, повышение массы тела (+2СО и +3СО), которые, способствуют его формированию у детей при бронхиальной астме;

установлены клиничко-биохимические особенности инсулинорезистентности, дислипидемии, нарушение углеводного обмена и определены критерии ранней диагностики проявления метаболического синдрома при бронхиальной астме у детей школьного возраста;

показана информативность про-и противовоспалительных цитокинов, выражающаяся повышением уровней IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8 и ФНО- α при развитии метаболического синдрома у детей с бронхиальной астмой;

впервые разработаны схемы ранней диагностики и лечения детей, больных бронхиальной астмой с учетом проявлений метаболического синдрома, позволяющих снизить частоту обострений, удлинить межприступный период и предупредить неблагоприятные исходы заболевания;

показана эффективность дифференцированных методов лечения больных бронхиальной астмой с учетом проявлений метаболического синдрома путем использования препарата метформин, оказывающего положительное влияние на метаболические показатели инсулинорезистентности, углеводного и липидного обмена (динамика массы тела, индекса

массы тела, систолического артериального давления, общего холестерина, липопротеидов высокой плотности) и цитокинового статуса, выражающиеся в достижении длительной ремиссии заболевания.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

рекомендовано проведение диспансеризации для своевременной диагностики и лечения детей, больных бронхиальной астмой с учетом проявлений метаболического синдрома, предупреждающих обострения и прогрессирование заболевания;

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

разработаны и предложены схемы ранней диагностики и лечения метаболического синдрома у детей с бронхиальной астмой в зависимости от особенностей клинического течения, характера иммунологических и биохимических изменений;

обоснованы дифференцированные схемы лечения детей, больных бронхиальной астмой, с учетом проявлений метаболического синдрома, позволяющих снизить частоту обострений, удлинить межприступный период и предупредить неблагоприятные исходы заболевания, что способствует снижению инвалидности и обеспечивает нормальное развитие ребенка.

Достоверность полученных результатов подтверждается правильностью примененных в работе теоретических подходов и методов, достаточным количеством обследованных больных, объективными показателями взаимодополняющих клинико-инструментальных, биохимических, иммунологических методов исследования, а также статистической обработкой всех цифровых данных с использованием современных компьютерных технологий, а также сопоставлением результатов исследования с данными международных и отечественных исследований. Использование статистических способов обеспечило достоверность полученных результатов.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования имеют значение для теоретической медицины, поскольку раскрывают патогенетические механизмы развития метаболического синдрома при бронхиальной астме у детей путем оценки клинико-инструментальных, биохимических, иммунологических данных и могут быть основой для продолжения в Республике более глубоких исследований. Полученные клинические данные обосновывают критерии риска развития метаболического синдрома при бронхиальной астме у детей и вносят существенный вклад в совершенствование научных исследований в сфере здравоохранения.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что разработанные и предложенные дифференцированные методы лечения метаболического синдрома у детей с бронхиальной астмой, приводят к стабилизации клинического состояния, нормализации биохимических и

иммунологических показателей, значительному снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа и улучшению исходов заболевания. Применение метформина в комплексном лечении метаболического синдрома при бронхиальной астме характеризуется длительной ремиссией и улучшением прогноза заболевания благодаря положительному влиянию на инсулинорезистентность, углеводный и липидный обмен и показатели цитокинового статуса.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по совершенствованию диагностики и лечения метаболического синдрома при бронхиальной астме у детей:

утверждены методические рекомендации «Метаболический синдром у детей при бронхиальной астме. Особенности диагностики, клиники, лечения и профилактики» (заключение Министерства здравоохранения №8нд/38 от 25 марта 2013года). Внедрение предложенных методов позволило улучшить дифференциальную диагностику и лечение детей с БА на фоне метаболического синдрома, что, в свою очередь, способствовало повышению качества жизни больных и сокращению количества обострений заболевания;

утверждено информационное письмо «Особенности течения бронхиальной астмы у детей школьного возраста с метаболическим синдромом» (заключение Министерства здравоохранения №8п/07 от 26 марта 2013 года). Внедрение предложенных методов способствовало своевременной диагностике метаболического синдрома у детей с БА;

утверждены методические рекомендации «Принципы диагностики и лечения метаболического синдрома при бронхиальной астме у детей» (заключение Министерства здравоохранения №8н-р/208 от 30 июля 2018 года). В результате внедрения данных рекомендаций достигнуто двухкратное снижение частоты обострений БА у детей с метаболическим синдромом, стабилизация иммунологических и функциональных показателей, позволяющих достичь длительной ремиссии и благоприятного течения заболевания;

утверждены методические рекомендации «Прогнозирование риска развития метаболического синдрома и его реабилитация у детей с бронхиальной астмой» (заключение Министерства здравоохранения 8н-р/212 от 30 июля 2018 года). Применение способа прогнозирования развития МС у больных БА с учетом методов реабилитации приводит к достоверному уменьшению частоты обострений основного заболевания и предупреждению развития данного синдрома;

научные результаты разработанных методов по совершенствованию диагностики и лечения детей, больных бронхиальной астмой с метаболическим синдромом, внедрены в практическую деятельность: отделений пульмонологии и аллергологии РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз; в Городской детской клинической больнице №3 г. Ташкента; областных детских многопрофильных медицинских центрах Ташкентской,

Самаркандской, Кашкадарьинской, Сырдарьинской и Джизакской областей (заключение Министерства здравоохранения №8н-з/245 от 24 декабря 2018 года). В результате внедрения предложенных методов достигнуты положительные результаты: снижение частоты обострений в 1,8 раз при БА, стабилизации иммунологических и функциональных показателей, позволяющих достичь длительной ремиссии и благоприятного течения заболевания.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 13 научно-практических конференциях, в том числе 3 международных и 8 республиканских.

Публикация результатов исследования. По теме диссертационной работы опубликованы 62 научные работы, из них: 21 статья, в том числе 18 - в республиканских и 3 - в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 6 глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 184 страницы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе диссертации **«Современные взгляды на проблему метаболического синдрома и бронхиальной астмы»** приводится обзор литературы, в котором проанализированы современные данные о БА и МС, представлены их этиологические и диагностические аспекты. Рассмотрена взаимосвязь БА и компонентов МС.

Во второй главе **«Общая характеристика обследованных детей с бронхиальной астмой и методы исследования»** диссертации описаны характеристика объекта исследования, методов и методологических подходов, обеспечивающих решение поставленных задач. В ходе анализа 1311 историй болезни больных БА, на основании антропометрических данных нами были выявлены 393 ребенка с повышенными показателями индекса массы тела (ИМТ) в зависимости от возраста по стандартам ВОЗ в пределах +1СО-+3СО (стандартное отклонение). Большинство детей находилось в возрасте 11-14 лет, что составило 48%. В группе обследования мальчиков было в два раза больше (63%), чем девочек (37%). На дальнейшем

этапе нами было проведено проспективное исследование 393 детей с повышенными показателями ИМТ с целью установления наличия МС.

На основании критериев исключения были отобраны 300 детей с БА и повышенными показателями ИМТ за период 2009-2013 года в отделениях пульмонологии и аллергологии РСНПМЦ Педиатрии. Работа проводилась в 3 этапа.

На первом этапе был проведен проспективный анализ 300 больных БА и повышенным ИМТ, для выявления частоты встречаемости метаболического синдрома у этих больных.

На втором этапе было проведено подробное обследование детей. На третьем этапе у 140 детей, больных БА с МС, были проведены комплексные лечебные мероприятия и катамнестические наблюдения.

Первичный скрининг включал опрос по анкете с регистрацией паспортных данных, вопросы на выявление факторов риска; антропометрию (измерение роста, массы тела, окружностей талии и бедра) с расчетом индекса массы тела; измерение артериального давления, лабораторного определения показателей липидного обмена и уровня глюкозы крови.

Для решения поставленных задач наряду с обычными общеклиническими методами проводился комплекс биохимических, иммунологических, инструментальных методов исследования.

Биохимические методы исследования включали определение липидного спектра крови (общий холестерин, триглицериды, ЛПВП, ЛПНП) на биохимическом полуавтоматическом анализаторе «Screen Master Plus», углеводного обмена (глюкозотолерантный тест в плазме венозной крови, уровень глюкозы в сыворотке крови) иммуноферментным методом.

Концентрацию цитокинов: IL-1 β ; IL-4; IL-6; IL-8 и ФНО- α в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-системы для ИФА («Вектор-Бест», Россия, 2009) (Институт Иммунологии и геномики человека АН РУЗ).

Измерение пиковой скорости выдоха (ПСВ) – пикфлоуметрию проводили с помощью пикфлоуметра Cat. No.: 54-0950-UZ Производитель Narula Udyog India.

На основании проведенных исследований дети были разделены на две группы: 140 больных БА с МС и 160 больных БА. Также изучены показатели 40 практически здоровых детей того же возраста.

С целью коррекции выявленных изменений разработаны дифференцированные схемы лечения больных БА с МС:

I группа (контрольная) – 45 больных, получавших общепринятую традиционную базисную терапию;

II группа – 50 детей, получавших на фоне традиционного базисного лечения немедикаментозную терапию (субкалорийная диета, физические нагрузки);

III группа – 45 детей, получавших на фоне традиционного базисного лечения метформин (в дозе 500 мг по 1 таб. x 1 раз в течение 3 мес.) и

немедикаментозную терапию.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с применением современных вычислительных систем типа IBM при помощи пакета стандартных программ – «Excel».

В третьей главе диссертации «**Частота встречаемости, факторы риска развития метаболического синдрома и его влияние на клиническое течение бронхиальной астмы у детей**» представлены результаты проспективного анализа факторов риска развития МС и клинического течения БА. МС встречается у 10,7% детей с БА и у 46,7% детей с избыточной массой тела на фоне данного заболевания. Как показал факторный анализ риск развития МС (рис.1) увеличивается за счет наследственности по АГ, СД (сахарный диабет), ожирения и ИБС (ишемические болезни сердца); перинатальных факторов: патология беременности, гестозы первой и второй половины беременности, переносимость; перенесенных заболеваний: частых простудных заболеваний, пищевой аллергии, патологии щитовидной железы, хронического тонзиллита, вегетативной дисфункции, ИМТ +2СО и +3СО; низкой физической активности и нерационального питания ($RR > 1,0$; $P < 0,001$).

Частота жалоб, предъявляемых детьми с БА зависела от наличия МС, при котором характерными были: у 65 детей - наличие повышенного аппетита (46,4% против 7,5%; $P < 0,05$); у 122 – головные боли (87,1% против 53,1%; $P < 0,05$). Так же у больных БА с МС преобладали такие жалобы как: жажда (17/140; 12,1% против 6/160; 3,8%; $P < 0,05$), повышенная утомляемость (46/140; 32,9% против 44/160; 27,5%; $P < 0,05$).

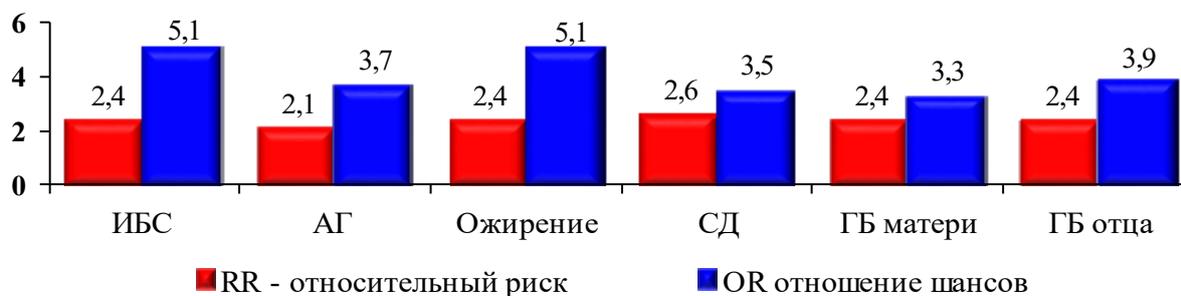


Рис.1. Медико-биологические факторы риска развития МС по генеалогическому анамнезу.

Клиническим проявлением заболевания было двухкратное повышение экспираторной одышки в группе больных БА с МС ($P < 0,05$) по сравнению с детьми БА без МС. При БА без МС одышка была менее выраженной у 51 (31,9%) больного; у детей БА с МС приступы удушья отмечались у 95 (67,9%) по сравнению больных БА без МС были у 98 (61,3%). У 84 (60,0%) больных БА с МС кашель был влажный, у 72 (51,4%) – сухой. Тогда как в группе больных БА без МС сухой кашель отмечался только в 56 (35,0%).

Пероральные хрипы наблюдались у 86 (61,4%) детей, больных БА с МС, а без МС они отмечались в 1,5 раза реже (72(45%)). По данным рентгенологических исследований у детей с БА отмечались разной степени выраженности эмфизематозное расширение легких, из них с обеих сторон у 180 (60,0%) больных, поступивших в первые дни заболевания, усиление сосудистого рисунка отмечалось у 150 (50,0%) детей, более выраженное у детей больных БА с МС. У 235 из 300 обследованных детей с БА (78,3%) выявлялись инфильтративные изменения в корнях легких с нарушением их рентгеноморфологической структуры, выраженность которых зависела от наличия МС.

При оценке пикфлоуметрических показателей у детей ПСВ 80% от должного регистрировалась в 52,1% и 83,1% случаев, соответственно, тогда как ПСВ < 80% от должного достоверно чаще встречалась в группе детей с МС на фоне БА. При легкой персистирующей степени БА с МС ПСВ>80%, разброс ПСВ составил 20-30%. При среднетяжелой персистирующей степени БА с МС ПСВ -70%, разброс ПСВ>30% (в контрольной группе ПСВ 60%, разброс ПСВ>20%). При тяжелой персистирующей степени БА при МС ПСВ<60%, разброс ПСВ>30% (в контроле ПСВ<50%, разброс ПСВ>30%).

Таким образом, установлена частота встречаемости и факторы риска развития метаболического синдрома, способствующие его формированию у детей при бронхиальной астме, а также доказано непосредственное влияние на клиническую картину БА.

В четвертой главе диссертации «**Клинические и функциональные особенности проявления метаболического синдрома у детей школьного возраста, больных бронхиальной астмой**» показано, что в зависимости от тяжести ожирения больные БА с МС были распределены следующим образом – в большинстве случаев дети имели степень ожирения от (+)2СО- (+)3СО и (+)3СО (39,3% и 31,4% соответственно) (табл.1).

Таблица 1

Показатели ИМТ у детей, больных БА с МС по стандартным отклонениям, (%)

Стандартные отклонения	Количество детей (n=140)	
	абс.	%
(+)2СО	29	20,7
(+)2СО-(+)3СО	55	39,3
(+)3СО	44	31,4
>(+)3СО	12	8,6

Ожирение в пределах стандартных отклонений (+)2СО имели 20,7% больных БА с МС. У 8,6% детей наблюдалось ожирение по стандартным отклонениям по ИМТ к возрасту свыше (+)3СО. При антропометрических исследованиях нами было выявлено, что 71,4% (100/140) детей с БА имели абдоминальный тип ожирения. При сравнительном анализе нами было установлено, что все дети с БА и МС обладали избыточно развитой

подкожно-жировой клетчаткой, тогда как у детей с БА она была в пределах нормы. На основании расчёта коэффициента ОТ/ОБ (окружность талии /окружность бедра) определили, что 71,4% детей с БА и МС имели абдоминальный тип накопления жира, причем у мальчиков наиболее чаще (75 – 75,0% мальчиков и 25 (25,0%) девочек). У 37 детей – 26,4% характер распределения подкожно-жировой клетчатки был близким к равномерному. У детей с БА подкожно-жировая клетчатка была развита умеренно, а ОТ ни у кого не превышала 0,90 и в среднем составила – $0,82 \pm 0,003$. Установлена корреляционная зависимость показателей ожирения и коэффициента ОТ/ОБ среди детей с МС и БА ($r=+0,689$).

У больных БА с МС отмечались выраженные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, приглушенность тонов сердца, систолический шум, умеренное повышение артериального давления, на ЭКГ отмечались синусовая тахикардия у 62 (44,3%) детей, признаки перегрузки правых отделов сердца – у 40 (28,6%), сглаженность или инверсия зубца Т и смещения сегмента ST. У детей с БА систолический шум отмечался лишь у 77 (48,1%) больных, артериальное давление у всех больных было нормальным. Изменения в миокарде отмечались у 96 (68,6%) детей, больных БА с МС, характеризующиеся проявлениями напряжения функционального изменения ЭКГ, среди которых ведущими являлись снижение вольтажа, уменьшение инверсии зубца Т, снижение зубца Р, удлинение Р-Q, которые указывают на нарушение обменных процессов в миокарде.

Средний уровень систолического артериального давления (АД) составил $129,51 \pm 1,56$ мм рт. ст, диастолического АД – $81 \pm 1,19$ мм рт. ст. Соответствующее возрастной норме АД регистрировалось у 48,6% (68/140) детей с МС на фоне БА. Пограничные значения в виде высокого нормального АД имели 16,4% (23/140) обследованных: у 17 детей – по систолическому компоненту (САД), у 3 детей – по диастолическому (ДАД) и у 3 детей АД было высоким нормальным, как по систолическому, так и по диастолическому компоненту. В результате анализа отмечено, что у детей при АГ и МС на фоне БА, имелась прямая пропорциональная зависимость ($r=0,52$, $p<0,001$) между уровнем АД и степенью ожирения. Также выявлена закономерная тенденция повышения АД при нарастании ОТ ($p<0,01$) и степени ожирения ($p<0,01$).

Изучение состояния углеводного обмена проводилось по показателям гликемии и инсулинемии натощак стандартного теста толерантности к глюкозе. Как видно из табл.2, у детей, больных БА с МС, отмечается достоверное повышение показателей гликемии натощак – $5,6 \pm 0,16$ ммоль/л по сравнению с показателями детей только с БА ($4,1 \pm 0,12$ ммоль/л; $P<0,05$) и контрольной группы ($3,85 \pm 0,46$ ммоль/л; $P<0,05$). Показатели инсулина натощак у детей, больных БА с МС, имели достоверную повышенность ($28,3 \pm 5,31$ мкЕд/л; $P<0,01$) по сравнению с показателями детей с БА ($18,1 \pm 3,8$ мкЕд/л) и контрольной группы ($12,5 \pm 2,54$ мкЕд/л), тогда как у детей с БА эти показатели находились в пределах нормы.

Таблица 2

Показатели углеводного обмена у детей, больных БА с МС, (M±m)

Показатели	БА с МС (n=140)	БА без МС (n=45)	Контрольная группа (n=20)
Гликемия натощак ммоль/л	5,6±0,16**^^^	4,1±0,12	3,85±0,46
Гликемия через 120 мин	6,2±0,44	5,9±0,35	5,8±0,38
Инсулин натощак, мкЕд/л	28,3±5,31**	18,1±3,78	12,5±2,54
ИРИ через 120 мин, мкЕд/л	61,44±10,1**^	34,5±6,22	27,8±5,64
ИРнома-р	3,83±0,52**^	2,38±0,48	1,82±0,36

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (** - P<0,01), ^-различия относительно данных группы БА без МС значимы (^ - P<0,05, ^^ - P<0,01)

На основании повышения показателей перорального теста на толерантность к глюкозе и секреторной активности β-клеток, отмечалось почти 3-х кратное достоверное возрастание ИРнома-р у детей, больных БА с МС, по отношению к контролю и почти 2-х кратное по отношению к детям с БА (P<0,01). Уровень гликемии натощак у всех обследованных детей был в пределах нормы. Базальная гиперинсулинемия выявлялась у 82,2% детей больных БА с МС, что значительно чаще, чем у детей с БА – 14% (P<0,001). Сочетание нарушений углеводного обмена было выявлено у 26 (76,5%) детей. Наиболее часто встречалось сочетание повышенной гликемии натощак с увеличением базального инсулина, соответственно увеличенным индексом инсулинорезистентности НОМА-Р – у 21 (61,8%) детей (P<0,05).

Нарушение показателей липидного обмена различной степени выраженности наблюдалось у всех обследуемых детей, больных БА с МС. Наиболее выраженными изменениями показателей липидотранспортной системы, выявляемых у обследованных больных детей, являлись гипертриглицеридемия, повышение липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и снижение липопротеидов высокой плотности ЛПВП (табл. 3).

Таблица 3

Сравнительный анализ показателей липидного обмена у обследованных детей, (M±m)

Показатели	БА с МС (n=140)	БА без МС (n=56)	Контрольная группа (n=18)
ОХС, ммоль/л	5,1±0,03**	4,38±0,01^	4,2±0,18
ТГ, ммоль/л	1,63±0,01**	1,2±0,05^	1,3±0,04
ЛПВП, ммоль/л	1,1±0,02**	1,24±0,02^	1,32±0,05
ЛПНП, ммоль/л	3,43±0,03**	2,8±0,04^^	2,4±0,05
КА, ед	3,24±0,11**	2,14±0,06^^	1,81±0,04

Примечание: * - достоверность данных к контрольной группе (* - P<0,05; ** - P<0,01); ^ - достоверность данных между группой детей с БА и БА+МС (^ - P<0,05; ^^ - P<0,01)

Как видно из данной таблицы, у обследованных детей нарушения достоверно чаще встречались (P<0,001) у больных БА с МС. В структуре выявленной нами дислипидемии преобладало снижение ЛПВП (P<0,01), повышение ОХС за счет ЛПНП. Повышение такой атерогенной фракции как триглицериды было выявлено у каждого третьего ребенка. При анализе

липидограммы у больных БА с МС была определена положительная корреляционная связь ($r=0,5$, $p<0,01$) между уровнем триглицеридов (ТГ) и показателями стандартных отклонений ИМТ к возрасту.

Сильная отрицательная зависимость ($r=-0,81$, $p<0,001$) между концентрациями ТГ (возрастала) и ХС ЛПВП (снижалась) значимо изменялась ($p<0,05$) с нарастанием показателей ИМТ. Анализ исследований цитокинов показал (табл.4) значительное превышение уровня ИЛ-1 β у больных БА с МС до $286,2\pm 17,5$ по сравнению с детьми с БА - $182,7\pm 9,7$ ($P<0,001$). Так же у всех больных БА с МС достоверно повышались показатели – ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 ($P<0,001$) и ФНО- α ($P<0,001$) по сравнению с детьми без МС. Изучение показателей противовоспалительного цитокина ИЛ-4 показало повышение их уровня в 1,6 раз ($26,4\pm 2,4$ пг/мл против $16,6\pm 1,6$ пг/мл; $P<0,01$), ИЛ-8 – в 1,5 раза у детей, больных БА с МС ($138,7\pm 6,6$ пг/мл против $92,2\pm 0,6$ пг/мл; $P<0,01$) соответственно по отношению к показателям больных БА без МС.

Таблица 4

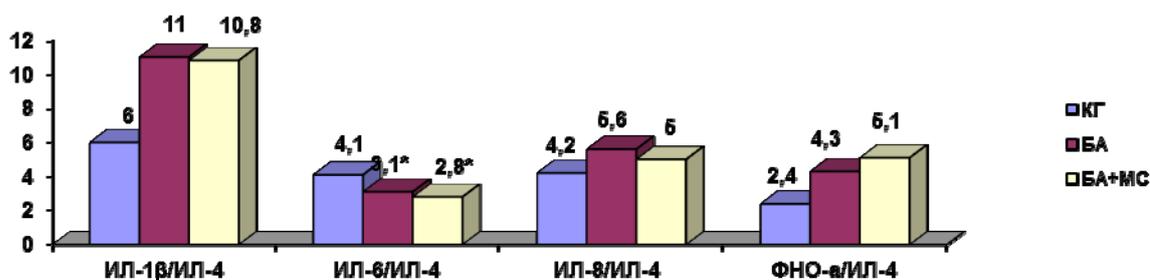
Сравнительный анализ цитокинов у обследованных детей, (M \pm m)

Анализируемые показатели	Здоровые дети (n=30)	Больные БА без МС (n=36)	Больные БА с МС (n=44)
ИЛ-1 β (пг/мл)	27,8 \pm 2,6	182,7 \pm 9,74***	286,2 \pm 17,4***^^^
ИЛ-4 (пг/мл)	4,6 \pm 0,6	16,6 \pm 1,6***	26,4 \pm 2,4***^^
ИЛ-6 (пг/мл)	18,7 \pm 2,1	46,3 \pm 0,6***	77,6 \pm 2,3***^^^
ИЛ-8 (пг/мл)	19,2 \pm 2,4	92,2 \pm 0,6***	138,7 \pm 6,6***^^^
ФНО- α (пг/мл)	11,2 \pm 4,3	71,9 \pm 0,6***	139,5 \pm 7,3***^^^

Примечание: * - различия относительно данных группы здоровых детей значимы (***) - $P<0,001$), ^ - различия относительно данных группы БА без МС значимы (^^ - $P<0,01$, ^^ - $P<0,01$)

Наиболее выраженными оказались изменения содержания ИЛ-6 у детей, больных БА с МС, и выявлено его повышение в 1,7 раз ($77,6\pm 2,3$ пг/мл против $46,3\pm 0,6$ пг/мл; $P<0,01$). Уровень ФНО- α имел достоверные различия у детей с БА по отношению к контрольной группе ($71,9\pm 0,6$ пг/мл против $11,2\pm 4,3$ пг/мл; $P<0,01$). Для оценки активности проявления воспалительной реакции вычисляли индекс соотношения про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β /ИЛ-4, ИЛ-6/ИЛ-4, ИЛ-8/ИЛ-4 и ФНО- α /ИЛ-4; (Рис. 2)). Как видно из рисунка, показатели соотношения про- и противовоспалительных цитокинов у детей, больных БА были выше, однако соотношение ИЛ-6/ИЛ-4 снижалось по сравнению с контрольными данными.

Так соотношение ИЛ-1/ИЛ-4 у детей с БА было повышено по отношению как к контролю ($11,0\pm 0,6$ против $6,0\pm 0,1$ пг/мл; $P<0,05$), так и к показателям больных БА с МС ($11,0\pm 0,6$ против $10,8\pm 0,7$ пг/мл; $P>0,05$) в 1,8 раз и в 1,01 раз соответственно. Соотношение ИЛ-8/ИЛ-4 в группе детей с БА повышалось по отношению к контролю в 1,3 раза ($5,6\pm 0,29$ против $4,2\pm 0,3$ пг/мл; $P<0,05$), а по отношению к показателям группы больных БА с МС в 1,12 раз ($5,6\pm 0,29$ против $5,0\pm 0,25$ пг/мл; $P>0,05$).



Примечание: * - достоверность данных по отношению к контрольной группе (КГ; $P < 0,05$)

Рис. 2. Показатели соотношения про- и противовоспалительных цитокинов в сравнительном аспекте, ($M \pm m$)

Показатели ФНО-а/ИЛ-4 у детей, больных БА превышали показатели контроля в 1,8 раз ($4,3 \pm 0,31$ против $2,4 \pm 0,2$ пг/мл; $P < 0,05$), однако в 1,2 раза были достоверно ниже показателей больных БА с МС ($4,3 \pm 0,31$ против $5,1 \pm 0,2$ пг/мл; $P < 0,05$). Особенно значимо изменение соотношения ИЛ-6/ИЛ-4, которое у детей с БА было достоверно снижено по отношению к контрольной группе в 1,3 раза ($3,1 \pm 0,19$ против $4,1 \pm 0,22$ пг/мл; $P < 0,05$) имел тенденцию к снижению по сравнению с детьми с МС и БА в 1,1 раз ($3,1 \pm 0,19$ против $2,8 \pm 0,2$ пг/мл). Нами установлены корреляционные взаимосвязи у больных БА между уровнем продукции цитокинов и клинико-лабораторными признаками МС. Так, выявлена прямая средняя корреляционная взаимосвязь ИЛ1β, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО-а с показателями ПСВ, т.е. высокий уровень цитокинов в периферической крови способствует увеличению значений ПСВ ($r = 0,572$; $r = 0,604$; $r = 0,685$; $r = 0,525$; $r = 0,472$ соответственно).

При БА с МС у детей (табл. 5), также выявлена прямая высокая корреляционная взаимосвязь между уровнем ИЛ-6 с показателями ИМТ ($r = 0,65$, $P < 0,001$), ОТ ($r = 0,70$, $P < 0,001$) и ИР ($r = 0,47$, $P < 0,01$).

Таблица 5

Корреляционные взаимосвязи уровней цитокинов с клинико-лабораторными признаками МС у детей с БА

Клинико-лабораторные признаки МС	Цитокины				
	ИЛ-1β (пг/мл)	ИЛ-4 (пг/мл)	ИЛ-6 (пг/мл)	ИЛ-8 (пг/мл)	ФНО-α (пг/мл)
ИМТ выше +1СО	0,458	0,502	0,652	0,489	0,501
ОТ (свыше 0,9)	0,421	0,489	0,702	0,329	0,499
АД (свыше 110/75)	0,321	0,269	0,402	0,389	0,411
ИР (свыше 3,0)	0,369	0,321	0,471	0,356	0,450
КА(ЛПНП/ЛПВП) свыше 2,5	0,436	0,396	0,458	0,502	0,489

Таким образом, хроническое субклиническое воспаление в пато-генезе МС является звеном, связывающим ИР, АД, КА (коэффициент атеро-генности) и другие проявления МС. Процесс хронического субклинического воспаления реализуется за счет нарушения баланса в продукции про- и противовоспалительных цитокинов. Цитокины, являющиеся медиаторами воспаления, играют активную роль в развитии и поддержании ИР.

В пятой главе диссертации «Прогнозирование риска развития метаболического синдрома и его реабилитация у детей с бронхиальной астмой» представлены данные разработанного опросника, состоящего из 58 вопросов, включающих: данные анамнеза с учетом акушерско-гинекологического и соматического статуса матери; характер вскармливания ребенка; наличие вредных привычек у отца; наследственная отягощенность по аллергопатологии, сердечно-сосудистым заболеваниям и ожирению; данные преморбидного фона ребенка; режим образа жизни и питания. В результате проведения анкетирования среди 300 отобранных нами детей было установлено, что высокий риск развития МС отмечается у 140 детей, которым в последующем был установлен МС, у 90 детей регистрировался умеренный риск, а у 70 детей – минимальный. При дальнейшем обследовании 140 детей, больных БА с высоким риском развития, был диагностирован МС, у данной категории детей отмечались высокие показатели ИМТ, диапазон стандартных отклонений соответствовал (+) 2 СО - (+) 3 СО – ожирение. У 90 детей с умеренным риском развития МС при БА показатели ИМТ соответствовали диапазону стандартных отклонений соответствовал (+) 1 СО - (+) 2 СО – избыточная масса тела. У 70 детей бальная оценка по анкете-опроснику соответствовала минимальному риску развития МС при БА, их показатели ИМТ находились в диапазоне 0 - (+) 1 СО – норма. На основании вышеизложенного были предложены методы реабилитационных мероприятий в зависимости от степени риска развития МС при БА у детей. При минимальном риске развития МС рекомендуется наблюдение за ребенком в динамике. При умеренном риске развития МС – рекомендации по здоровому образу жизни, индивидуальным расчетом калорийности рациона в зависимости от возрастно-половых особенностей с содержанием жира менее 30% суточной калорийности и ограничением легкоусвояемых углеводов, ежемесячными беседами по питанию, увеличению физической активности и проведением антропометрии. При высоком риске развития МС – препараты метформина в сочетании с немедикаментозной коррекцией.

Для формирования модели прогнозирования развития МС у детей проведен многофакторный дискриминантный анализ. В исходную совокупность дискриминантных переменных были включены несколько статистически значимых клинико-лабораторных показателей: антропометрические (ИМТ, ОТ), показатели АД (САД, ДАД), цитокины (ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α), ИР и КА (ЛПНП/ЛПВП).

Таким образом, применение опросника и программного обеспечения прогнозирования риска развития МС у детей, больных БА позволяет: установить группу риска их развития для динамического наблюдения; оптимизировать проведение реабилитационных мероприятий; проводить более адекватную коррекцию выявленных нарушений. На основании полученных результатов были разработаны схемы диагностики МС при БА у детей (рис. 3, 4).

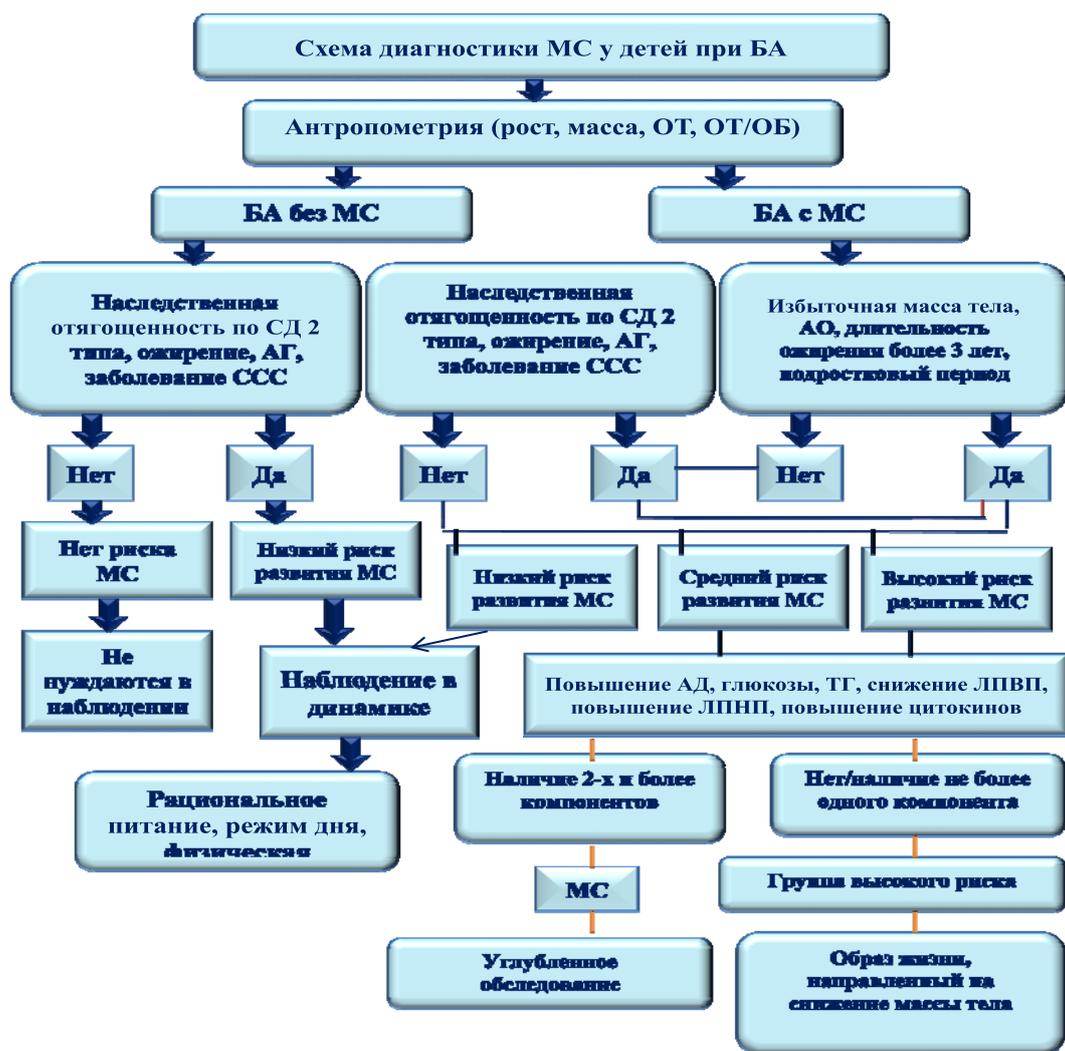


Рис. 3. Схема диагностики в зависимости от степени риска МС при БА



Рис. 4. Схема диагностики БА с МС

В шестой главе диссертации «Принципы лечения метаболического синдрома при бронхиальной астме у детей» представлены результаты оптимизированного метода лечения больных БА с МС. Отдаленное наблюдение включало в себя осмотр, фиксирование состояния здоровья, частоты заболеваний и их осложнений у больных БА с МС. В результате комплексной терапии больных БА с МС с использованием препарата метформин в сочетании с немедикаментозной терапией у (3 группа) наблюдались уменьшение длительности приступов удушья до $4,0 \pm 0,2$ дня по сравнению со 2 группой детей, получавших общепринятое базисное лечение в сочетании с немедикаментозной терапией ($4,6 \pm 0,2$, $P < 0,05$), одышки до $4,4 \pm 0,2$ дня – $5,0 \pm 0,2$, ($P < 0,05$), влажного кашля до $6,5 \pm 0,3$ дня – $6,8 \pm 0,2$, ($P > 0,05$), пероральных хрипов до $4,2 \pm 0,3$ дня – $4,8 \pm 0,1$ ($P > 0,05$), уменьшение головных болей до $4,3 \pm 0,3$ дня – $5,5 \pm 0,2$, ($P < 0,01$), потливости $5,0 \pm 0,3$ дня – $5,6 \pm 0,3$, ($P > 0,05$), влажных хрипов в легких $6,5 \pm 0,3$ дня – $6,8 \pm 0,2$, ($P > 0,05$), сухих хрипов $5,5 \pm 0,3$ дня – $5,8 \pm 0,2$, ($P > 0,05$), вялости $4,5 \pm 0,2$ дня – ($4,8 \pm 0,2$, $P > 0,05$), снижение аппетита $4,0 \pm 0,3$ дня по сравнению со 2 группой $5,5 \pm 0,3$, ($P < 0,001$). Необходимо отметить, что у детей, больных БА, получавших только базисную терапию, в клинических симптомах достоверных различий не отмечалось.

После лечения во 2 и 3 группах наблюдения отмечалось достоверное снижение показателей ИМТ, тогда как в 1 группе эти показатели практически не изменялись (рис.5).

Как показали, результаты исследования, через 12 месяцев наблюдения определялось снижение массы тела у детей во 2 группе в 1,4 раза, что составило 15 (30,0%). Наибольшая эффективность отмечалась в 3 группе больных, получивших немедикаментозную терапию в сочетании с препаратом метформин в 3,5 раза, что составило 6 (13,3%) по сравнению с показателями 1 группы.

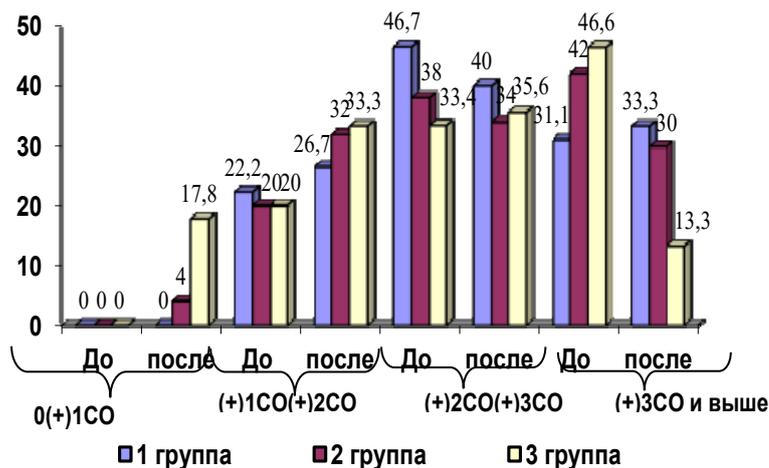


Рис.5. Динамика антропометрических показателей у больных БА с МС, (%)

Обращает на себя внимание благоприятное влияние проведенного лечения на показатели артериального давления. По результатам анализа показателей АД на фоне лечения в целом в 2 группе обнаружена тенденция к снижению значений АД по отношению к 1 группе, в 3 группе установлено

достоверное снижение показателей как САД, так и ДАД по отношению к 1 и 2 групп лечения. Так, при клиническом измерении АД на фоне приема метформина выявлено достоверное снижение САД с $141,2 \pm 3,6$ мм рт. ст. до $122,5 \pm 3,1$ мм рт. ст. ($P < 0,01$) и нормализация повышенного ДАД – в среднем с $83,3 \pm 1,3$ мм рт. ст. до $74,5 \pm 1,2$ мм рт. ст. ($P > 0,05$) без назначения гипотензивных препаратов. Этот эффект, возможно, обусловлен воздействием препарата на инсулинорезистентность – один из механизмов артериальной гипертензии при МС, что согласуется с исследованиями у взрослых. При динамическом наблюдении во всех лечебных группах отмечается восстановление показателей ПСВ до нормативных значений. У детей из третьей группы также отмечалось достоверное улучшение показателей ПСВ по сравнению с исходными данными.

Лечение 3 группы уже через три месяца привело к снижению показателя $IP_{НОМА-R}$ у детей $3,7 \pm 0,14$ мкМЕ/мл по сравнению со 2 группой на $4,8 \pm 0,16$ мкМЕ/мл ($P < 0,001$), соответственно по сравнению с показателями 1 группы $6,01 \pm 0,21$ мкМЕ/мл ($P < 0,001$).

Отдалённые результаты исследования углеводного обмена у больных БА с МС приведены в табл. 6. Как следует из представленных данных, через 6 месяцев показатели глюкозы у детей 2 группы были выше, чем у 3 группы до $5,1 \pm 0,17$ ммоль/л и $4,6 \pm 0,18$ ммоль/л, соответственно по сравнению с показателями 1 группы $5,4 \pm 0,23$ ммоль/л. Показатели $IP_{НОМА-R}$ $5,6 \pm 0,26$ мкМЕ/мл и $2,9 \pm 0,12$ мкМЕ/мл, соответственно по сравнению с показателями 1 группы $6,3 \pm 0,31$ ммоль/л.

Таблица 6

Динамика уровней углеводного обмена у больных БА с МС, (M±m)

Показатели	Глюкоза натощак, ммоль/л	Глюкоза через 2 часа, ммоль/л	ИРИ натощак, мкМЕ/мл	ИРИ через 2 часа,	$IP_{НОМА-R}$ мкМЕ/мл
1 группа (n=20)					
до лечения	$5,9 \pm 0,12$	$6,8 \pm 0,20$	$28,4 \pm 1,07$	$61,4 \pm 2,06$	$7,4 \pm 0,28$
через 3 мес.	$5,6 \pm 0,15$	$6,6 \pm 0,20$	$24,2 \pm 1,01^*$	$58,9 \pm 2,31$	$6,01 \pm 0,21^*$
через 6 мес.	$5,4 \pm 0,23$	$7,8 \pm 0,30^{*\wedge}$	$26,3 \pm 1,31$	$68,4 \pm 2,46^{*\wedge}$	$6,3 \pm 0,31^*$
через 12 мес.	$5,2 \pm 0,22^*$	$4,4 \pm 1,29^{*\wedge}$	$24,5 \pm 1,23^*$	$48,4 \pm 2,67^{*\wedge}$	$5,6 \pm 0,26^{*\circ}$
2 группа (n=35)					
до лечения	$5,8 \pm 0,14$	$6,6 \pm 0,18$	$25,3 \pm 0,93$	$57,4 \pm 1,73$	$6,5 \pm 0,22$
через 3 мес.	$5,1 \pm 0,22^{*\wedge}$	$6,1 \pm 0,21$	$19,4 \pm 0,67^{*\wedge}$	$39,4 \pm 1,45^{*\wedge}$	$4,8 \pm 0,16^{*\wedge}$
через 6 мес.	$5,1 \pm 0,17^*$	$6,8 \pm 0,27^{\wedge}$	$24,8 \pm 1,04^{\wedge}$	$64,4 \pm 3,06^{\wedge}$	$5,6 \pm 0,26^{*\wedge}$
через 12 мес.	$4,6 \pm 0,18^{*\wedge}$	$5,6 \pm 0,25^{*\wedge}$	$16,2 \pm 0,77^{*\wedge}$	$39,2 \pm 1,50^*$	$3,4 \pm 0,14^{*\wedge}$
3 группа (n=35)					
до лечения	$5,1 \pm 0,20$	$6,4 \pm 0,22$	$20,2 \pm 0,69$	$41,1 \pm 1,57$	$4,6 \pm 0,16$
через 3 мес.	$4,7 \pm 0,16^{\wedge}$	$5,8 \pm 0,22^{\wedge}$	$16,8 \pm 0,64^{*\wedge\circ}$	$27,7 \pm 1,10^{*\wedge\circ}$	$3,7 \pm 0,14^{*\wedge\circ}$
через 6 мес.	$4,6 \pm 0,09^{*\circ}$	$5,6 \pm 0,12^{*\circ}$	$14,2 \pm 0,56^{*\wedge\circ}$	$38,2 \pm 1,53^{\wedge}$	$2,9 \pm 0,12^{*\wedge\circ}$
через 12 мес.	$3,4 \pm 0,15^{*\wedge\circ}$	$4,1 \pm 0,17^{*\wedge\circ}$	$7,2 \pm 0,32^{*\wedge\circ}$	$22,8 \pm 1,08^{*\wedge\circ}$	$1,1 \pm 0,05^{*\wedge\circ}$

Примечание: * - различия относительно данных до лечения значимы (* - $P < 0,05-0,01$), \wedge - различия относительно данных после лечения значимы (\wedge - $P < 0,05-0,001$), \circ - различия относительно данных 2 группы после лечения значимы (\circ - $P < 0,05-0,01$)

У детей этой группы исходные уровни как иммунореактивного инсулина (ИРИ) натощак, так и постпрондиального были выше нормы ($n < 12,5$ мкМЕ/мл) и составили в среднем, $24,8 \pm 1,04$ мкМЕ/мл и $14,2 \pm 0,56$ мкМЕ/мл, соответственно. На фоне 12 месячной терапии метформином отмечалась тенденция к снижению концентрации ИРИ натощак в среднем до $16,2 \pm 0,77$ мкМЕ/мл и его постпрондиального уровня, в среднем, до $7,2 \pm 0,32$ мкМЕ/мл ($P < 0,001$), соответственно по сравнению с показателями 1 группы $24,5 \pm 1,23$ мкМЕ/мл ($P > 0,001$). НОМА-R индекс, характеризующий уровень ИР, незначимо изменился у детей 2 группы $3,4 \pm 0,14$ мкМЕ/мл по отношению 3 группы до $1,1 \pm 0,05$ мкМЕ/мл.

У больных БА с МС отмечалось достоверное снижение уровня средних значений глюкозы через 12 месяцев лечения, и эти показатели были достоверно снижены при дифференцированной терапии препаратом метформин. Отмечалось достоверное их снижение до $4,6 \pm 0,18$ ммоль/л и $3,4 \pm 0,15$ ммоль/л у 2 и 3 групп соответственно по отношению к показателям 1 группы $5,2 \pm 0,22$ ($P < 0,01$ и $P > 0,001$).

При анализе показателей у 18 (90,0%) детей, получавших метформин, зафиксировано снижение уровня, как глюкозы натощак, так и постпрондиальной глюкозы. В группе больных с исходно диагностированной гипергликемией натощак у 9 (45,0%) детей удалось достичь целевых значений уровня глюкозы натощак. Снижение уровня инсулина натощак определялось у 11 (55,0%) больных, а через 2 часа после нагрузки – у 12 (60,0%) детей. Снижение НОМА-R произошло у 4 (20,0%) больных.

Таким образом, у 70% детей лечение метформином в сочетании с немедикаментозной терапией привело к восстановлению целевого уровня глюкозы натощак (глюкоза в плазме крови натощак $< 6,1$ ммоль/л).

Анализ влияния дифференцированного лечения на показатели биохимических данных у больных БА с МС, во 2 и 3 группах через 12 месяцев выявил положительный эффект в исследуемых параметрах. Так, выявлено достоверное снижение ЛПНП до $2,4 \pm 0,09$ ммоль/л и $1,6 \pm 0,04$ ммоль/л соответственно по сравнению с данными 1 группы (P от $< 0,01$ до $< 0,001$). При сравнении значений уровня ТГ через 12 месяцев после лечения метформином в комплексной традиционной терапии мы обнаружили следующие особенности: у детей 3 группы отмечалось достоверное снижение показателей до $1,0 \pm 0,02$ ммоль/л по сравнению с показателями 1 и 2 группы $1,2 \pm 0,05$ ммоль/л и $1,2 \pm 0,04$ ммоль/л соответственно ($P < 0,001$).

Анализ динамики уровня ЛПВП через 12 месяцев у детей, больных БА с МС, во 2 и 3 группах показало достоверное повышение до $1,4 \pm 0,03$ ммоль/л и $1,7 \pm 0,04$ ммоль/л соответственно по сравнению с показателями 1 группы $1,2 \pm 0,05$ ммоль/л (P от $< 0,01$ до $< 0,001$). У детей 2 и 3 групп показатели ОХС достоверно снизились до $3,8 \pm 0,14$ ммоль/л и $3,1 \pm 0,08$ ммоль/л соответственно, по сравнению с показателями 1 группы $4,3 \pm 0,16$ ммоль/л (P от $< 0,05$ до $< 0,001$). На фоне лечения метформином у детей третьей группы зарегистрировано статистически значимое улучшение показателей

липидного спектра крови у больных БА с МС, связанных с инсулинорезистентностью. Результаты исследований цитокинового статуса у больных БА с МС во 2 и 3 группе показало достоверное снижение уровней ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α по сравнению с детьми 1 группы ($P < 0,01$ и $P < 0,001$). В связи с вышеизложенным нами были разработаны схемы лечения детей школьного возраста, больных БА с МС (рис. 6). При этом, учитывались анамнестические данные, коррекция массы тела медикаментозными и немедикаментозными методами лечения.

Таким образом, представленные клинико-лабораторные данные свидетельствуют о существенной эффективности применения препарата метформин в комплексе традиционной терапии больных БА с МС.

Экономическая эффективность предложенных методов лечения

Включение препарата метформин и немедикаментозного лечения в состав традиционной терапии у детей, спустя 6 и 12 месяцев после выписки из стационара, приводило к снижению в 2 раза повторных обострений БА, стабилизацию иммунологических и функциональных показателей, позволяющих достичь длительной ремиссии с уменьшением частоты обострений, благоприятного течения заболевания.



Рис. 6. Схема лечения детей, больных БА с МС

Оценка эффективности предложенного комплексного лечения, определение научно обоснованных показаний позволили разработать схему диагностики и лечения детей школьного возраста, больных БА с МС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. При бронхиальной астме у детей в 10,7% случаев встречается метаболический синдром, у 46,7% – определяется избыточная масса тела. Факторный анализ показал, что риск развития МС увеличивают следующие факторы: наследственность по АГ, СД и ИБС; перинатальные факторы:

патология беременности, гестозы первой и второй половины беременности, переносимость; из перенесенных заболеваний: частые простудные заболевания, пищевая аллергия, патология щитовидной железы, хронический тонзиллит, вегетативная дисфункция, ИМТ +2СО и +3СО; низкая физическая активность и нерациональное питание.

2. Основными клиническими проявлениями метаболического синдрома при бронхиальной астме являются повышение индекса массы тела, артериального давления, нарушение питания, нарушение функции щитовидной железы, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также изменения функциональных показателей внешнего дыхания по обструктивному типу.

3. При бронхиальной астме с метаболическим синдромом выявляются диспротеинемия (в виде снижения концентрации липопротеидов высокой плотности, повышения уровня липопротеидов низкой плотности и триглицеридов) и нарушение углеводного обмена (изменение теста на толерантность к глюкозе), приводящие в дальнейшем к метаболическим, кардиоваскулярным и дыхательным нарушениям.

4. Метаболический синдром при бронхиальной астме у детей характеризуется изменениями уровней про- и противовоспалительных цитокинов, проявляющимися повышением уровней IL-1 β в 1,6 раза, IL-4 в 1,6 раза, IL-6 в 1,7 раза, IL-8 в 1,5 раза и ФНО- α в 1,9 раза, позволяющих получить информацию о функциональной активности различных типов иммунокомпонентных клеток, о тяжести воспалительного процесса.

5. На основании корреляционного анализа выявлены прямая средняя и сильная взаимосвязи между уровнем цитокинов и клинико-лабораторными показателями метаболического синдрома при БА ($r=0,50-0,70$ $P<0,001$).

6. Разработаны и предложены в практику здравоохранения схемы диагностики и лечения метаболического синдрома при бронхиальной астме у детей, оказывающие положительное влияние на клиническое течение заболевания, биохимические и иммунологические показатели.

7. Применение в комплексной терапии препарата метформин при бронхиальной астме у детей с метаболическим синдромом оказывает положительное влияние не только на показатели инсулинорезистентности, углеводного и липидного обмена (динамика массы тела, индекса массы тела, систолического артериального давления, общего холестерина, липопротеидов высокой плотности), а также на цитокиновый статус, выражающиеся в достижении длительной ремиссии и улучшении прогноза заболевания.

8. Отдаленными результатами исследования установлена стабилизация функциональных, биохимических, иммунологических показателей, позволяющих снизить частоту обострений бронхиальной астмы у детей с МС в 2 раза, что приводит к достижению длительной ремиссии и улучшению исходов заболевания.

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

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

Azizova Nigora Davlyatovna

**METABOLIC SYNDROME IN CHILDREN WITH BRONCHIAL
ASTHMA (CLINIC, DIAGNOSIS AND TREATMENT)**

14.00.09 – Pediatrics

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

TASHKENT – 2019

The theme of doctoral dissertation was registered at the Supreme Attestation Commite at the Cabinet of Ministers of Republic of Uzbekistan under number B2017.2.DSc/Tib59.

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

The abstract of the dissertation is posted in two (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website Scientific Council www.tashpmi.uz and on the website of «ZiyoNet» Information and educational portal www.ziynet.uz.

Scientific consultant: **Shamsiev Furkat Muxitdinovich**
Doctor of medical sciences, professor

Official opponents: **Shamsiev Fazlitdin Sayfutdinovich**
Doctor of medical sciences, professor

Bobomuratov Turdikul Akramovich
Doctor of medical sciences, professor

Aliev Ahmadjon Lutfullaevich
Doctor of medical sciences, professor

Leading organization: **National Medical University name A.A. Bogomolsa. Kiev, Ukraine**

Defense will take place «__» _____ 2019__ at __ at the meeting of Scientific Council DSc.27.06.2017.Tib.29.01 at the Tashkent pediatric medical institute at adress: (100140, Republic Uzbekistan, Tashkent, Yunusobod district, Bogishamol Street, 223. Phone/fax: (99871) 262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz).

Doctoral dissertation is registered in Informational - resource centre of Tashkent pediatric medical institute, registration No. _____. The text of the dissertation is available at the Information Research Center at the following address: 100140, Republic Uzbekistan, Tashkent, Yunusobod district, Bogishamol street, 223. (99871) 262-33-14.

Abstract of dissertation sent out on «__» _____ 2019 year
(mailing report _____ on «__» _____ 2019 year)

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 Degrees, Doctor of Medicine, Professor

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

INTRODUCTION (abstract of DSc thesis)

The aim of the research work: establish the frequency of occurrence, risk factors for the development of metabolic syndrome in children with bronchial asthma and identify clinical and laboratory features to develop an integrated approach to their diagnosis and treatment

The object of the research work: 300 children with school-age bronchial asthma who were hospitalized in the departments of allergology and pulmonology of the RSNPMTS of Pediatrics of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan were examined. Clinical, functional, immunological, biochemical and statistical research methods were used..

The scientific novelty of the research work is as follows:

the frequency of occurrence and the risk factors for the development of the metabolic syndrome have been established for the first time, contributing to its formation in children with bronchial asthma;

established clinical and biochemical features and defined criteria for the early diagnosis of metabolic syndrome in bronchial asthma in school-age children;

the informativeness of pro-and anti-inflammatory cytokines in the development of metabolic syndrome in children with bronchial asthma is shown;

An algorithm for the early diagnosis and treatment of children with bronchial asthma was developed for the first time, taking into account the manifestations of the metabolic syndrome, which leads to early detection and improvement of diagnostics, which can reduce the frequency of exacerbations, lengthen the interictal period and prevent adverse outcomes of the disease.

Application of research results. Based on the obtained scientific results on improving the diagnosis and treatment of the metabolic syndrome in the background of bronchial asthma, the following were developed and implemented:

guidelines "Metabolic syndrome in children with bronchial asthma. Features of diagnosis, clinic, treatment and prophylaxis "(certificate of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8nd / 38 dated 03/25/2016). The introduction of the proposed methods allowed to improve the differential diagnosis and treatment of children with asthma against the background of the metabolic syndrome, which in turn helped to improve the quality of life of patients and reduce the number of exacerbations of asthma;

informational letter "Features of the course of bronchial asthma in children of school age with metabolic syndrome" (certificate of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8nd / 38 dated 03/25/2016). The introduction of the proposed methods contributed to the timely diagnosis of metabolic syndrome in children with BA;

information letter "Modern approach in the treatment of metabolic syndrome in children with bronchial asthma" (certificate of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8nd / 38 dated 03/25/2016). The introduction of the proposed methods allowed to optimize the treatment of metabolic syndrome in children with BA;

program for “Examining and identifying risk factors of the disease in children with bronchial asthma with metabolic syndrome” (certificate of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8nd / 38 dated 03/25/2016). The introduction of the computer program allowed for 2-3 days to reduce the length of stay in the hospital bed of children with asthma against the background of the metabolic syndrome;

guidelines “Principles of diagnosis and treatment of metabolic syndrome in children with bronchial asthma” (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-p / 208 dated July 30, 2018). As a result of the implementation of these recommendations, a twofold decrease in the frequency of exacerbations in asthma and against the background of the metabolic syndrome has been achieved, stabilization of immunological and functional parameters, allowing to achieve long-term remission and a favorable course of the disease;

methodical recommendations “Forecasting the risk of developing metabolic syndrome and its rehabilitation in children with bronchial asthma” (certificate of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan 8n-p / 82 dated 04.13.2018). The use of a method for predicting the development of MS in children with BA, taking into account the methods of rehabilitation, leads to a significant decrease in the frequency of exacerbations of the underlying disease (BA) and to prevent the development of this syndrome.

The scientific results of the developed methods for improving the diagnosis and treatment of children with bronchial asthma against the background of the metabolic syndrome have been introduced into practical health care, including in the Regional Children's Multidisciplinary Medical Centers in Tashkent, Samarkand, Kashkadarya, Syrdarya and Djizak regions (Report of the Ministry of Health of Uzbekistan No. 8h / 74 dated 03.05.2018). As a result of the implementation of the proposed methods, positive results were achieved: a two-fold reduction in the incidence of asthma in asthma, stabilization of immunological and functional parameters, allowing to achieve long-term remission with a decrease in the frequency of exacerbations by 1.8 times, a favorable course of the disease.

Structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, 6 chapters, conclusion, references. The volume of the dissertation is 200 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Рахимова Г.Н., Азизова Н.Д. Некоторые вопросы по изучению метаболического синдрома //Проблемы биологии и медицины. - Самарканд, 2012. - №1. - С. 14-17 (14.00.00; 19).
2. Азизова Н.Д. Вопросы патогенеза, диагностики и лечения метаболического синдрома у детей и подростков //Вестник врача – Самарканд, 2012. -№2. - С. 35-37 (14.00.00; 15).
3. Азизова Н.Д. Современный подход к лечению бронхиальной астмы у детей //Проблемы биологии и медицины. – Самарканд, 2012. - № 1. - С. 17-21 (14.00.00; 19).
4. Азизова Н.Д., Турсунова Д.А. Некоторые аспекты сочетанного течения бронхиальной астмы и метаболического синдрома //Инфекция, иммунитет и фармакология. - 2012. -№3.- С. 47-50 (14.00.00; 15).
5. Азизова Н.Д., Турсунова Д.А., Акбарова Н.Я. Современный взгляд на проблему метаболического синдрома у детей с бронхиальной астмой //Инфекция, иммунитет и фармакология.-2012.-№3.- С.67-70 (14.00.00; 15).
6. Азизова Н.Д. Возможности ранней диагностики метаболического синдрома у больных с бронхиальной астмой //Инфекция, иммунитет и фармакология. – 2012. - №4.- С. 62-65 (14.00.00; 19).
7. Азизова Н.Д. Нейровегетативные нарушения у детей с ожирением в период пубертатного возраста //Инфекция, иммунитет и фармакология – 2012.- №4.- С. 66-68 (14.00.00; 15).
8. Азизова Н.Д. Особенности формирования метаболического синдрома у детей с бронхиальной астмой //Инфекция, иммунитет и фармакология. – 2012. - №5.- С. 65-68 (14.00.00; 15).
9. Азизова Н.Д. Изменение липидов в патогенезе бронхиальной астмы //Инфекция, иммунитет и фармакология.-2012.-№6.-С. 79-83 (14.00.00; 19).
10. Азизова Н.Д., Шамсиев Ф.М., Акбарова Н.Я. Взаимосвязь бронхиальной астмы и компонентов метаболического синдрома //Педиатрия. - 2012.- №3-4. - С. 13-15 (14.00.00; 16).
11. Азизова Н.Д. Некоторые вопросы по изучению ожирения и бронхиальной астмы //Педиатрия. – 2012. - № 3-4. – С. 15-17 (14.00.00; 16).
12. Азизова Н.Д. Клиническая оценка методов выявления инсулино-резистентности у детей с бронхиальной астмой //Педиатрия. – 2012. - №3-4. - С. 25-28 (14.00.00; 16).
13. Азизова Н.Д. Концепция метаболического синдрома //Педиатрия. –2013.- №3-4. - С. 136-139 (14.00.00; 16).
14. Азизова Н.Д. Современные представления о патогенетических механизмах формирования бронхиальной астмы у детей с метаболическим

- синдромом //Журнал теоретической и клинической медицины.-2014.- №3.- С. 134-136 (14.00.00; 3).
15. Азизова Н.Д. Особенности иммунологического статуса у детей бронхиальной астмой с метаболическим синдромом //Российский иммунологический журнал. - Москва.- 2015.- Т 39(18).- №2(1).- С.179-181.
 16. Азизова Н.Д. Влияние факторов риска развития метаболического синдрома у детей с бронхиальной астмой //Педиатрия. -2015. - №3. - С.16-19 (14.00.00; 16).
 17. Azizova N. D. A comprehensive assessment of the treatment effectiveness of bronchial asthma in children with metabolic syndrome // European Science Review.- Austria, Vienna.- January-February.- 2016.- P.22-24 (14.00.00; 19).
 18. Азизова Н.Д. Факторы способствующие формированию метаболического синдрома у детей с бронхиальной астмой //Медицинские новости.- 2016.- №10.-С.67-69 (14.00.00; 82).
 - 19.Шамсиев Ф.М., Мусажанова Р.А., Мирсалихова Н.Х., Каримова Н.И., Узакова Ш.Б., Азизова Н.Д. Иммунокорректирующая терапия детей с рекуррентным течением обструктивного бронхита и бронхиальной астмы//Педиатрия. -2017. - №4. - С.106-110 (14.00.00; 16).
 20. Азизова Н.Д., Шамсиев Ф.М., Шахавутдинова Н.Д. Прогнозирование риска развития метаболического синдрома и его реабилитация у детей с бронхиальной астмой // Журнал теоретической и клинической медицины. - 2018.-№6.-С.8-11 (14.00.00; 3).
 21. Азизова Н.Д. Клинико-биохимические взаимосвязи в рамках метаболического синдрома у детей с бронхиальной астмой //Журнал теоретической и клинической медицины. - 2018.- №6.- С.11-14 (14.00.00; 3).

II бўлим (II часть; II part)

22. Азизова Н.Д. Метаболический синдром у детей с бронхиальной астмой. //Материалы международного Конгресса «Здоровье для всех: Профилактика, лечение, реабилитация». Алмата, 26-28 апреля, 2012. - С. 289-290.
23. Азизова Н.Д. Диагностические критерии метаболического синдрома у детей и подростков //Материалы Республиканской научно-практической конференции «Состояние и перспективы развития специализированной помощи детям в республике Узбекистан». - Ташкент, 2012. – С. 18-20.
24. Азизова Н.Д. Ранняя диагностика нарушений углеводного обмена у детей с метаболическим синдромом //Материалы Республиканской научно-практической конференции «Состояние и перспективы развития специализированной помощи детям в республике Узбекистан». - Ташкент, 2012. – С. 20-21.
25. Шамсиев Ф.М., Азизова Н.Д., Акбарова Н.Я. Особенности клинического течения и лабораторных показателей у детей с бронхиальной астмой с метаболическим синдромом //Материалы Республиканской научно-практической конференции «Состояние и перспективы развития

- специализированной помощи детям в республике Узбекистан». - Ташкент, 2012. – С. 172-173.
26. Шамсиев Ф.М., Азизова Н.Д., Турсунова Д.А. Лечебная и диагностическая тактика у детей с бронхиальной астмой //Материалы Республиканской научно-практической конференции «Состояние и перспективы развития специализированной помощи детям в республике Узбекистан». - Ташкент, 2012.- С. 173-175.
 27. Азизова Н.Д. Изучение факторов риска развития метаболического синдрома у детей с бронхиальной астмой и ожирением //Сборник материалов Республиканской научно-практической конференции «Достижения и перспективы педиатрии в республике Узбекистан». - Ташкент, 2012. - С. 66.
 28. Азизова Н.Д., Акбарова Н.Я., Турсунова Д.А. Нарушение углеводного обмена у детей с бронхиальной астмой и ожирением //Сборник материалов Республиканской научно-практической конференции «Достижения и перспективы педиатрии в республике Узбекистан». - Ташкент, 2012. - С. 66-67.
 29. Шамсиев Ф.М., Мухамедов У.Б., Азизова Н.Д., Акбарова Н.Я. Сложности диагностики бронхиальной астмы //Сборник материалов Республиканской научно-практической конференции «Достижения и перспективы педиатрии в республике Узбекистан». Ташкент, 2012.- С. 111-112.
 30. Азизова Н.Д. Биохимические показатели липидного и углеводного обмена бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом у детей //Республиканская научно-практическая конференция молодых ученых «XXI век – век интеллектуальной молодежи». - Ташкент, 2012.- С. 12-13.
 31. Азизова Н.Д., Шамсиев Ф.М., Ша-Ахмедова Л.Р. Гормонально-обменные нарушения в патогенезе метаболического синдрома у детей //Республиканская научно-практическая конференция молодых ученых «XXI век – век интеллектуальной молодежи». - Ташкент, 2012. – С. 13.
 32. Акбарова Н.Я, Азизова Н.Д. Артериальная гипертония как проявление метаболического синдрома у детей с ожирением //Республиканская научно-практическая конференция молодых ученых «XXI век – век интеллектуальной молодежи». - Ташкент, 2012.- С. 13.
 33. Азизова Н.Д. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия – важные критерии оценки метаболических изменений при первичном ожирении у детей //Республиканская научно-практическая конференция: «Роль ассоциации врачей Узбекистана в реформировании системы здравоохранения Узбекистана», посвящённая 20-летию ассоциации врачей Узбекистана. - Ташкент, 2012. - С. 137-138.
 34. Азизова Н.Д. Сочетанное течение бронхиальной астмы и метаболического синдрома //Республиканская научно-практическая конференция: «Роль ассоциации врачей Узбекистана в реформировании системы

- здравоохранения Узбекистана», посвящённая 20-летию ассоциации врачей Узбекистана. - Ташкент, 2012. - С. 138-139.
35. Шамсиев Ф.М., Азизова Н.Д. Особенности клинических проявлений бронхиальной астмы с метаболическим синдромом //Республиканская научно-практическая конференция: «Роль ассоциации врачей Узбекистана в реформировании системы здравоохранения Узбекистана», посвящённая 20-летию ассоциации врачей Узбекистана. - Ташкент, 2012.- С. 145-146.
36. Шамсиев Ф.М., Азизова Н.Д., Акбарова Н.Я. Определение эффективности физической реабилитации детей школьного возраста, страдающих бронхиальной астмой //Республиканская научно-практическая конференция: «Роль ассоциации врачей Узбекистана в реформировании системы здравоохранения Узбекистана», посвящённая 20-летию ассоциации врачей Узбекистана. - Ташкент, 2012.- С. 146-147.
37. Азизова Н.Д., Ша-Ахмедова Л.Р., Турсунова Д.А. Состояние липидного обмена в формировании метаболического синдрома у детей //Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Непрерывное образование в медицине: вчера, сегодня, завтра» посвящённая 80-летию Ташкентского института усовершенствования врачей. Сборник тезисов. - Ташкент, 2012.- С. 150-151.
38. Азизова Н.Д., Шамсиев Ф.М., Акбарова Н.Я., Цой С.Н. Бронхиальная астма в сочетании с метаболическим синдромом //Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Непрерывное образование в медицине: вчера, сегодня, завтра» посвящённая 80-летию Ташкентского института усовершенствования врачей. Сборник тезисов. - Ташкент, 2012.- С. 151-152.
39. Азизова Н.Д., Шамсиев Ф.М., Ша-Ахмедова Л.Р. Некоторые вопросы по изучению метаболического синдрома у детей и подростков с артериальной гипертензией //Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Непрерывное образование в медицине: вчера, сегодня, завтра» посвящённая 80-летию Ташкентского института усовершенствования врачей. Сборник тезисов. - Ташкент, 2012.- С. 152-153.
40. Азизова Н.Д., Акбарова Н.Я. Иммуноэндокринные механизмы формирования бронхиальной астмы у детей раннего возраста //Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Непрерывное образование в медицине: вчера, сегодня, завтра» посвящённая 80-летию Ташкентского института усовершенствования врачей. Сборник тезисов. - Ташкент, 2012.- С. 152-153.
41. Азизова Н.Д. Факторы риска, влияющие на развитие и исходы бронхиальной астмы //Материалы международной заочной научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной медицины». – Новосибирск. – 2013. - С. 71-76.
42. Акбарова Н.Я., Азизова Н.Д., Мухамедов Ф.Н. Факторы риска формирования бронхиальной астмы у детей и подростков, предрас-

- положенных к аллергическим реакциям //«Инновационные и интеграционные процессы при изучении инфекционных и паразитарных болезней» Научно-практическая конференция, посвященная 50-летию кафедры «инфекционные болезни детского возраста» ТашИУВ. - Ташкент, 2013. - С. 13-14.
43. Абдуллаева М.К., Азизова Н.Д., Мухамедов У.Б. Современные возможности иммунотерапии и иммунопрофилактики при бронхиальной астме у детей //«Инновационные и интеграционные процессы при изучении инфекционных и паразитарных болезней» Научно-практическая конференция, посвященная 50-летию кафедры «инфекционные болезни детского возраста» ТашИУВ - Ташкент, 2013. – С. 7.
44. Азизова Н.Д., Алиева П.Р. Лечение метаболического синдрома при бронхиальной астме у детей //Республика илмий–амалий анжуман материаллари. Ургенч, 2013. - С. 5-6.
45. Шамсиев Ф.М., Азизова Н.Д., Салаева З.Ш. Изменение липидного обмена у детей с ожирением //Республика илмий–амалий анжуман материаллари. Ургенч, 2013. - С. 44-45.
46. Азизова Н.Д., Шамсиев Ф.М. Клиническая оценка и методы выявления инсулинорезистентности у детей //Республика илмий–амалий анжуман материаллари. - Урганч 2013. -С. 6-7.
47. Азизова Н.Д., Шамсиев Ф.М. Выявление факторов риска развития бронхиальной астмы у детей школьного возраста. //Материалы Республиканской научно-практической конференции «Модернизация педиатрической службы – как основа повышения качества оказания медицинской помощи и улучшения здоровья детей».- Ташкент, 2013.-С. 1-2.
48. Азизова Н.Д. Лечение метаболического синдрома при бронхиальной астме у детей // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Модернизация педиатрической службы – как основа повышения качества оказания медицинской помощи и улучшения здоровья детей». - Ташкент, 2013. - С. 2-3.
49. Азизова Н.Д., Абдуллаева М.К. Особенности лечения метаболического синдрома и бронхиальной астмы у детей //Материалы Республиканской научно-практической конференции «Модернизация педиатрической службы – как основа повышения качества оказания медицинской помощи и улучшения здоровья детей». - Ташкент, 2013. – С. 3-4.
50. Азизова Н.Д. Изучение лабораторных особенностей метаболического синдрома у детей с бронхиальной астмой //Международный семинар «Актуальные задачи санаторно-курортного оздоровления и медицинской реабилитации детей с респираторными заболеваниями». - Ташкент, Санаторий Ок-тош». - С. 58-59.
51. Азизова Н.Д. Оценка эффективности лечения бронхиальной астмы у детей с метаболическим синдромом //Международный семинар «Актуальные задачи санаторно-курортного оздоровления и медицинской

- реабилитации детей с респираторными заболеваниями». - Ташкент, 2014. «Санаторий Ок-тош». - С. 59-60.
52. Азизова Н.Д. Лечение бронхиальной астмы у детей с метаболическим синдромом //VII Съезд Педиатров Узбекистана «Приоритетные направления и модернизация охраны здоровья детей в Узбекистане». Ташкент, 2014. – С. 9-10.
53. Азизова Н.Д. Особенности метаболических изменений у детей и подростков при бронхиальной астме //VII Съезд Педиатров Узбекистана «Приоритетные направления и модернизация охраны здоровья детей в Узбекистане». Ташкент, 2014. – С. 122.
54. Азизова Н.Д. Анализ биохимических показателей у детей с метаболическим синдромом при бронхиальной астме //VI Конгресс педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания». - Минск, 2014. – С. 11-12.
55. Ахмедова Д.И., Шамсиев Ф.М., Азизова Н.Д. Выявление факторов риска развития метаболического синдрома у детей при бронхиальной астме //VI Конгресс педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания». – Минск, 2014. – С. 20.
56. Азизова Н.Д., Шамсиев Ф.М. Эффективность влияния препарата метформин в комплексном лечении бронхиальной астмы у детей с метаболическим синдромом //Международная конференция «Достижения и перспективы специализированной медицинской помощи детям (Узбекская модель». Ташкент, 2015. – С. 11.
57. Азизова Н.Д., Шамсиев Ф.М., Мирсалихова Н.Х., Мусажанова Р.А. Дифференцированный подход к терапии детей с бронхиальной астмой //Международная конференция «Достижения и перспективы специализированной медицинской помощи детям (Узбекская модель». Ташкент, 2015. – С. 129-130.
58. Шамсиев Ф.М., Азизова Н.Д., Акбарова Н.Я., Турсунова Д.А. Программа для обследования и выявления факторов риска заболевания у детей больных бронхиальной астмой с метаболическим синдромом: Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № DGU 02651.
59. Шамсиев Ф.М., Азизова Н.Д. Метаболический синдром у детей при бронхиальной астме. Особенности диагностики, клиники, лечения и профилактики: методические рекомендации. - Ташкент, 2013. - С. 35.
60. Шамсиев Ф.М., Азизова Н.Д. Особенности течения бронхиальной астмы у детей школьного возраста с метаболическим синдромом: информационное письмо. - Ташкент, 2013, - С.3.
61. Шамсиев Ф.М., Азизова Н.Д. Принципы диагностики и лечения метаболического синдрома при бронхиальной астме у детей: методические рекомендации. - Ташкент, 2018. - С. 18.
62. Шамсиев Ф.М., Азизова Н.Д. Прогнозирование риска развития метаболического синдрома и его реабилитация у детей с бронхиальной астмой: методические рекомендации. - Ташкент, 2018. - С. 18.

Автореферат «Til va adabiyot ta'limi» журналі таҳририяида таҳрирдан
ўтказилди.

Бичими: 84x60 ¹/₁₆. «Times New Roman» гарнитура рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табоғи: 4. Адади 100. Буюртма №35.

«Тошкент кимё-технология институти» босмаҳонасида чоп этилди.
100011, Тошкент, Навоий кўчаси, 32-уй.