

**MUDDATIDAN OLDIN TUG'ILGAN CHAQALOQLARNING APNOESIDA SITOKIN PROFILINING HOLATI****Z. X. Ikromova**

Samarqand davlat tibbiyot universiteti, Samarqand, O'zbekiston

**Ключевые слова:** апноэ, гипоксия, цитокины, ИЛ-1, ФНО.**Таянч so'zlar:** apnoe, gipoksiya, sitokinlar, interleykin-1, o'sma nekroz omili.**Key words:** apnea, hypoxia, cytokines, interleukin-1, tumor necrosis factor.

Maqsad: Muddatidan oldin tug'ilgan chaqaloqlarda apnoe paytida yallig'lanish sitokinlarini (IL-1, TNF- $\alpha$ ) o'rganish. Material va uslublar: tadqiqot "Respublika ona va bolalikni muhofaza qilish ixtisoslashtirilgan ilmiy-amaliy tibbiyot markazi" Samarqand filiali patologiya va neonatal intensiv terapiya bo'limida olib borildi. Biz homiladorlik muddati 32 haftadan kam bo'lgan 40 ta yangi tug'ilgan chaqaloqni ikki guruhga bo'lingan holda tekshirdik: shartli sog'lom muddatidan oldin tug'ilgan chaqaloqlar va apnoe bilan muddatidan oldin tug'ilgan chaqaloqlar. Tadqiqotda kundik tizmasidagi va periferik qondagi sitokinlar darajasi immunoferment tahlil yordamida tekshirildi. Natijalar: apnoe bilan og'rigan yangi tug'ilgan chaqaloqlarda IL-1 va TNF darajasida sezilarli o'zgarishlar kuzatildi, bu ularning holatining og'irligini va gipoksiyaning immunitetga ta'sirini ko'rsatishi mumkin. Xulosa: apnoe bilan muddatidan oldin tug'ilgan chaqaloqlar uchun terapevtik tadbirlarni ishlab chiqishda sitokin profilining holatini hisobga olish kerak.

**СОСТОЯНИЕ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ ПРИ АПНОЭ У НЕДОНОШЕННЫХ****Z. X. Ikromova**

Samarqandский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

Цель: исследование воспалительных цитокинов (IL-1, TNF- $\alpha$ ) при апноэ у недоношенных детей. Материал и методика: исследование проводилось в отделении патологии и интенсивной терапии новорожденных Самаркандского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского медицинского центра охраны материнства и детства. Мы обследовали 40 новорожденных с гестационным возрастом менее 32 недель, разделенных на две группы: условно здоровые недоношенные дети и недоношенные дети с апноэ во сне. В исследовании уровень цитокинов в пупочном канатике и периферической крови проверялись с помощью иммуноферментного анализа. Результаты: у новорожденных с апноэ наблюдались значительные изменения уровней IL-1 и TNF, что может указывать на тяжесть их состояния и влияние гипоксии на иммунную систему. Вывод: при разработке лечебных мероприятий для недоношенных детей с апноэ необходимо учитывать состояние цитокинового профиля.

**THE STATE OF THE CYTOKINE PROFILE IN APNEA IN PRETERM INFANTS****Z. X. Ikromova**

Samarkand state medical university, Samarkand, Uzbekistan

Objective: To study inflammatory cytokines (IL-1, TNF- $\alpha$ ) in apnea in premature infants. Material and methods: The study was conducted in the Department of Pathology and Resuscitation of Newborns of the Samarkand Branch of the State Institution "Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Maternal and Child Health". 40 newborns with a gestational age of less than 32 weeks were examined, divided into two groups: conditionally healthy premature infants and premature infants with apnea. The study involved studying the levels of cytokines in the umbilical cord and peripheral blood using enzyme immunoassay. Results: newborns with apnea show significant changes in the levels of IL-1 and TNF, which may indicate the severity of their condition and the effect of hypoxia on the immune response. Conclusions: When developing therapeutic measures for premature infants with apnea, it is necessary to take into account the state of the cytokine profile.

Muddatidan oldin tug'ilgan chaqaloqlarning apnoesi (CHA) muddatidan oldin tug'ilgan chaqaloqlarning 50% dan ko'prog'ida uchraydi va tug'ilganda vazni 1000g dan kam bo'lgan chaqaloqlarda deyarli doim kuzatiladi. Adabiyotlar chaqaloqlarda klinik jihatdan ahamiyatli apnoe aniq belgilangan (nafas olish to'xtashining 20 soniyadan ko'proq davom etishi, bradikardiya yoki kislorod desaturatsiyasi bilan bog'liq bo'lsa, 10 soniyadan ko'proq davom etishi), ammo apnoening davomiyligi, kislorod saturatsiyasi darajasining o'zgarishi yoki patologik deb hisoblanishi kerak bo'lgan bradikardiya og'irlik darajasi bo'yicha bir to'xtamga kelingani yo'q [3, 4].

Muddatidan oldin tug'ilgan chaqaloqlarda nafas olishni nazorat qilish mexanizmlarining yetilmaganligi sababli ularda apnoe keng tarqalgan holatdir. Haqiqatan ham, gestatsiya muddati kamayishi va tug'ilgandagi vaznning kamayishi bilan kasallanish ortadi, vazni 2500 g dan kam bo'lgan chaqaloqlarning 25% da va vazni 1000 g dan kam bo'lgan chaqaloqlarning 80% da yuz beradi. Retsidivli apnoe nafas olish yetishmovchiligiga, o'pkadan qon ketishiga, yurak va o'pka funksiyasi buzilishlariga, bosh miyaga qon quyilishi, asab tizimining anormal rivojlanishi va hatto

to'satdan o'limga olib kelishi mumkin. Shunday qilib, erta va samarali klinik aralashuv orqali chaqaloqlarning nogironligi va o'limini sezilarli darajada kamaytirish mumkin [7, 2].

Muddatidan oldin tug'ilgan chaqaloqlar apnoesi muddatdan ilgari tug'ruqning keng tarqalgan asorati bo'lib, uni markaziy, obstruktiv yoki aralash deb tasniflash mumkin [4]. Markaziy ChA bosh miya ustunida nafas olish markazining yetilmaganligi sababli nafas olish stimulinig yo'qligi yoki yetishmovchiligi bilan tavsiflanadi. Obstruktiv ChA da bolada nafas olish harakatlari aniqlanadi, lekin (yuqori) nafas yo'llari obstruksiyasi tufayli o'pkaga havo kirmaydi. Ko'pincha muddatidan oldin tug'ilgan chaqaloqlarda uchraydigan aralash ChA markaziy va obstruktiv apnoening birga kelishi bilan tavsiflanadi. ChA ko'pincha kislorod desaturatsiyasi va / yoki bradikardiya bilan birga keladi. Muddatidan oldin tug'ilgan chaqaloqlarda apnoe soni hayotning dastlabki 4-5 haftasida asta-sekin oshib boradi, keyingi haftalarda esa kamayish tendentsiyasi kuzatiladi [8, 10].

To'satdan yuz bergan apnoening epizodlari bradikardiya bilan kechganda sepsis boshlanayotganligidan dalolat berishi mumkin [9]. Shuning uchun apnoe bo'lgan muddatidan oldin tug'ilgan chaqaloqlarda immunitet tizimining holatini erta tashxislash diagnostik va prognostik ahamiyatga ega.

Sitokinlar – hujayralar tomonidan ajratiladigan kichik oqsillarning katta sinfi bo'lib, ular hujayralararo aloqalar va immunitet tizimini faollashtirish uchun muhimdir. Ular immunitet tizimi hujayralarining o'sishi va faolligini, yallig'lanish va reparativ jarayonlarni nazorat qilishda, shuningdek, hujayraviy va gumoral immunitetni rivojlantirishda asosiy rol o'ynaydi. Sitokinlar yallig'lanishga oid bo'lishi mumkin, ular yallig'lanish reaksiyasini rag'batlantiradi yoki yallig'lanishga qarshi bo'lishi mumkin, yallig'lanishni bostiradi. Ular turli xil hujayralar, jumladan, limfotsitlar (T-hujayralari, B-hujayralari), makrofaglar va endotelial hujayralar tomonidan ishlab chiqariladi. Sitokinnarga interleykinlar, interferonlar, o'sish omillari, xemokinlar va o'sma nekrozi omillari kiradi [11, 13].

Immunitet reaksiyalaridagi va yallig'lanishdagi markaziy roli tufayli sitokinlar turli kasalliklarda, jumladan autoimmun kasalliklar, yallig'lanishli kasalliklari va o'sma kasalliklarida ko'plab terapevtik aralashuvlar uchun nishon hisoblanadi [5].

Interleykin-1 (IL-1) va o'sma nekrozi omili (TNF, shuningdek, TNF- $\alpha$  deb ham ataladi) organizmdagi yallig'lanish reaksiyalarini tartibga solishda muhim rol o'ynaydigan asosiy yallig'lanishga oid sitokinlardir [5]. Interleykin-1 – IL-1 $\alpha$  va IL-1 $\beta$  turlarni o'z ichiga olgan sitokinlar oilasi. Ular makrofaglar, endotelial hujayralar va boshqa turdagi hujayralar tomonidan infeksiya, shikastlanish va boshqa yallig'lanish stimullariga javoban ishlab chiqariladi. IL-1 yallig'lanish reaksiyasini qo'zg'atishda markaziy rol o'ynaydi, T-hujayralari faollashuvida ishtirok etadi, boshqa yallig'lanishga oid sitokinnarni ishlab chiqarilishini rag'batlantiradi hamda isitma va yallig'lanishda ishtirok etadi. Yallig'lanishdagi muhim roli tufayli IL-1 bir qator kasalliklarni, shu jumladan revmatoid artritni va boshqa autoimmun va yallig'lanish holatlarini davolash uchun nishon hisoblanadi [6, 12].

O'sma nekrozi omili (TNF- $\alpha$ ) – asosan makrofaglar tomonidan ishlab chiqariladigan yana bir muhim yallig'lanishga oid sitokindir. TNF- $\alpha$  immunitet reaksiyasini tartibga solishda, immun hujayralarning faollashishi va proliferatsiyasini rag'batlantirishda, boshqa yallig'lanish sitokinnarni ishlab chiqarishni rag'batlantirishda asosiy rol o'ynaydi va infeksiyalarga qarshi himoya mexanizmlarida ishtirok etadi. Biroq, TNF- $\alpha$  ning ortiqcha ishlab chiqarilishi surunkali yallig'lanishga olib kelishi mumkin va ko'plab surunkali kasalliklar, jumladan, revmatoid artrit, Kron kasalligi va psoriazning rivojlanishida muhim rol o'ynaydi. Monoklonal antitelolar va eruvchan retseptorlar kabi TNF- $\alpha$  ingibitorlari yuqoridagi va boshqa yallig'lanish kasalliklarini davolashda ishlatiladi [14, 15].

**Tadqiqot maqsadi.** Muddatidan oldin tug'ilgan chaqaloqlarda apnoe paytida yallig'lanish sitokinnarini (IL-1, TNF- $\alpha$ ) o'rganish.

**Tadqiqot materiallari va usullari.** Tadqiqot “Respublika ixtisoslashtirilgan ona va bola sog'lig'ini muhofaza qilish ilmiy-amaliy tibbiyot markazi” Samarqand filiali chaqaloqlar patologiyasi va reanimatsiya bo'limida olib borildi. Tadqiqotga gestatsion muddati 32 haftadan kam muddatda tug'ilgan apnoesi bo'lgan 40 ta muddatidan oldin tug'ilgan chaqaloq kiritildi.

Bolalarni tadqiqotga kiritish mezonlari sifatida gestatsiya muddati o'rtacha  $31,1 \pm 1,75$  hafta, tug'ilganda tana vazni o'rtacha  $1485,7 \pm 210,8$  g ekanligi olindi.

1-guruhni 19 yoshdan 35 yoshgacha bo'lgan, og'ir akusherlik anamnezi bo'lmagan, homiladorlik va muddatdan oldingi tug'ruq fiziologik kechgan sog'lom onalardan tug'ilgan 20 ta shartli sog'lom muddatidan oldin tug'ilgan chaqaloqlar tashkil qildi. 2-guruhga akusherlik anamnezi og'ir bo'lgan onalardan tug'ilgan 20 ta muddatidan oldin tug'ilgan chaqaloqlar kiritildi. Ikkinchi guruhdagi bolalar tug'ilgan vaqtida Apgar shkalasi bo'yicha 1-5 ball (60% bolalarda), og'ir akusher-ginekologik anamnez (100%) bilan tavsiflandi, jumladan, homilaning surunkali gipoksiyasi rivojlanishiga olib kelgan onaning og'ir akusherlik anamnezi, preeklampsiya og'ir shakli, surunkali pielonefrit, homila pardalarining tug'ruq vaqtida yorilishi, ko'p homilali homiladorlik, ekstrakorporal urug'lantirish, platsentaning pastda joylashishi va normal joylashgan platsentaning erta ko'chishi.

Barcha ayollarda homiladorlik qusish, homila tushish xavfi va og'ir anemiya bilan kechgan. Bolalar 26 dan 32 haftagacha muddatda tug'ilgan. Ushbu guruhda 55% holatda erta operativ tug'ruq va 45% holatda erta vaginal tug'ruq amalga oshirilgan. Yangi tug'ilgan chaqaloqlarning 60% o'g'il bolalar va 40% qizlar. Yangi tug'ilgan chaqaloqlarning 15% ekstremal kam tana vazni bilan tug'ilgan, 60% - juda kam vazn va 25% kam vazn bilan tug'ilgan. Yetilmaganlikning aniq belgilari: (lanugo, tirnoqlarning yetarlicha rivojlanmaganligi, teri osti yog' to'qimalarining yaxshi rivojlanmaganligi yoki yo'qligi va boshqalar) barcha bolalarda qayd etildi. Tug'ilganda bolalarning ahvoli og'ir (66%) yoki o'ta og'ir (34%) bo'lib, fiziologik reflekslar sust, ularning 80% uzoq muddatli respirator qo'llab-quvvatlashga muhtoj edi. Bu bolalar chaqaloqlar reanimatsiyasi va intensiv terapiya bo'limida parvarishlandi. Ushbu muddatidan oldin tug'ilgan chaqaloqlarda nevrologik simptomlarni o'rganishda ko'rikka va og'riqli qo'zg'atuvchilarga reaksiyaning yo'qligi, adinamiya, arefleksiya, atoniya, ko'z qorachig'ining yorug'likka reaksiyasi sust yoki yo'q, ba'zan esa mahalliy ko'z simptomatikasi aniqlandi. Teri qoplamalari sianotik, rangpar "marmarsimon tusli" (34%) (mikrosirkulyatsiya buzilgan).

2-guruhdagi barcha bolalarda mustaqil yuzaki nafas, qovurg'alararo bo'shliqlarning tortilishi bilan 20 s dan ortiq yoki 20 s dan kam apnoe xurujlari kuzatildi, lekin bradikardiya bilan. Yurak tovushlari bo'g'iqlashgan (86%), qorin palpatsiyasida 57% bolalarda jigarning o'rtacha 3 sm dan ortiq kattalashishi aniqlandi.

Maxsus tadqiqot usullari Samarqand shahar ko'p tarmoqli viloyat shifoxonasi klinik laboratoriyasida MR 96A apparati yordamida immunoferment tahlili (IFA) yordamida kindik tizimchasidagi va periferik qondagi yallig'lanishga oid sitokinlar (IL-1, TNF) darajasini aniqlashni o'z ichiga oldi. Olingan ma'lumotlarga statistik ishlov berish maxsus SPSS dasturlari (versiya 29, IDV Co. Armonk, NY, AQSH) yordamida amalga oshirildi.

**Natijalar.** 2-guruhdagi muddatidan oldin tug'ilgan chaqaloqlarda kuniga o'rtacha  $3,45 \pm 0,95$  apnoe epizodlari kuzatildi. 12 chaqaloqda kun davomida har bir takroriy apnoe 20 sekund davom etdi, qolganlarida 8-10 sekund davom etdi, lekin shu bilan birga aniq bradikardiya kuzatildi. Nafas olish tezligi o'rtacha daqiqada  $75,8 \pm 65,4$  tagacha ko'tarildi.

Umumiy qon tahlili ko'rsatkichlarini o'rganishda apnoe bo'lgan barcha muddatidan oldin tug'ilgan chaqaloqlarda kamqonlik kuzatildi, 90% yangi tug'ilgan chaqaloqlarda I darajali, 10% da II darajali anemiya aniqlandi. Eritrotsitlar, EChT, trombositlar tarkibidagi o'zgarishlar qayd etilmadi. 2-guruhdagi muddatidan oldin tug'ilgan chaqaloqlarning 50% da leykotsitlar umumiy sonining ortishi kuzatildi. Bu guruhdagi barcha bolalarda C-reaktiv oqsil miqdori  $29,9 \pm 7,64$  mg/l gacha oshdi (normada  $4,45 \pm 0,84$ ;  $p < 0,001$ ).

Klinik tadqiqotlar davomida muddatidan oldin tug'ilgan bemorlarda adaptatsiya buzilishlari kuzatildi: tana vaznining patologik yo'qolishi (20%), boshlang'ich tana vaznining kech tiklanishi (2-3 hafta), intensiv va uzoq muddatli sariqlik (52%), fiziologik reflekslarning sustligi (80%), terining fiziologik eritemasi (80%), kindik qoldig'ining kech tushishi (2-3 hafta) va kindik yarasi-ning sekin bitishi.

Yangi tug'ilgan chaqaloqlarda apnoe holatida interleykin-1 va o'sma nekrozi omilida sezilarli o'zgarishlar aniqlandi. Jumladan, nafas yetishmovchiligi bo'lgan muddatidan oldin tug'ilgan chaqaloqlarda tug'ilgandan so'ng darhol kindik qonida IL-1 darajasi o'rtacha  $8,77 \pm 3,47$  pg/mg ni (normada  $6,52 \pm 1,11$ ;  $p \leq 0,011$ ) va o'sma nekrozi faktori (TNF) darajasi –  $17,3 \pm 6,65$  pg/mg ni (normada  $9,97 \pm 4,18$ ,  $p < 0,001$ ) tashkil qildi.

**Xulosalar.** Muddatidan oldin tug'ilgan chaqaloqlarda apnoe holatida adaptatsiya davrining kechishi buziladi, erta anemiya rivojlanadi, shartsiz reflekslarning rivojlanishi, kindik qoldig'ining

tushishi va kindik yarasining bitishi kechikadi.

Bu qondagi yallig'lanishga oid interleykinlar miqdorining statistik jihatdan sezilarli darajada oshishi bilan birga kechadi, davolash choralari ishlab chiqishda ushbu holatlarni hisobga olish kerak.

#### Foydalanilgan adabiyotlar:

1. Александрова Ю.Н. Цитокины, IL-1, IL-2, IL-6, ФНО- $\alpha$  у новорожденных детей различного гестационного возраста с гипоксическим поражением ЦНС и менингитом: Дис. ... канд. мед. наук. – Ростов н/Д, 2011.
2. Зинина Е.П. и др. Роль провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при бактериальной пневмонии. Обзор литературы // Вестн. интенс. тер. им. А.И. Салтанова. – 2021. – №1. – С. 77-89.
3. Кокорина В.С., Лалаева Л.Р., Фомина И.В. Профилактика синдрома дыхательных расстройств новорожденного: еще раз подтвержденная эффективность // Молодежный инновационный вестн. – 2018. – Т. 7, №S1. – С. 106-107.
4. Красноруцкая О.Н. Нейроваскулярные биомаркеры в диагностике нарушений развития детей, перенесших перинатальную гипоксию диссертации. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2019.
5. Линчевский Г.Л., Головкин О.К., Есакова О.Р. Современные взгляды на апноэ недоношенных // Университетская. – 2017. – С. 100.
6. Мартин Р.Дж., Ван К., Короглу О. и др. Периодические эпизоды гипоксии у недоношенных детей: имеют ли они значение? // Неонатология. – 2011. – Т. 100. – С. 303-310.
7. Морозов А.М., Сороковикова Т.В., Жуков С.В. и др. Актуальные маркеры воспаления в клинической практике // Соврем. пробл. науки и образования. – 2022. – №3.
8. Никитина И.В. и др. Особенности цитокинового статуса у недоношенных новорожденных с заболеваниями легких инфекционного и неинфекционного генеза // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. – 2018. – Т. 6, №4 (22). – С. 16-23
9. Чистякова Г.Н. и др. Про-и противовоспалительные медиаторы у новорожденных с перинатальной патологией // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 2014. – Т. 59, №2. – С. 66-70.
10. Шабалдин А.В., Шабалдина Е.В., Рязанцев С.В., Симбирцев А.С. Полиморфизм генов семейства интерлейкина-1 и интерлейкина-4 при сенсибилизации детей раннего и дошкольного возраста к *Streptococcus ruogenes* // Инфекция и иммунитет. – 2016. – Т. 6, №1. – С. 45-54.
11. Эфендиев А.М., Керимова Н.Т. Клиническая информативность цитокинов при оценке тяжести течения сепсиса // Рос. педиатр. журн. – 2022. – Т. 3, №1. – С. 360.
12. Chen J. et al. Efficacy and safety of different maintenance doses of caffeine citrate for treatment of apnea in premature infants: a systematic review and meta-analysis // BioMed. Res. Int. – 2018. – Vol. 2018.
13. Erickson G., Dobson N. R., Hunt C. E. Immature control of breathing and apnea of prematurity: the known and unknown // J. Perinatol. – 2021. – Vol. 41, №9. – P. 2111-2123.
14. Finer N.N. et al. Summary proceedings from the apnea-of-prematurity group // Pediatrics. – 2006. – Vol. 117 (Suppl. 1). – P. S47-S51.
15. Pergolizzi J. et al. Treating apnea of prematurity // Cureus. – 2022. – Vol. 14, №1.