

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

РАДЖАБОВА ГУЛЧЕХРА БАХОДИРОВА

КОМОРБИДЛИКДАГИ ЎПКА СУРУНКАЛИ ОБСТРУКТИВ
КАСАЛЛИГИДА ИММУНОЛОГИК ИНДИКАТОРЛАРНИНГ
ИСТИҚБОЛЛИ АҲАМИЯТИ

14.00.36 – Аллергология ва иммунология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

БУХОРО – 2022

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

Раджабова Гулчехра Баходировна

Коморбидликдаги ўпка сурункали обструктив касаллигида иммунологик индикаторларнинг истикболли аҳамияти..... 5

Раджабова Гулчехра Баходировна

Прогностическое значение иммунологических индикаторов при хронической обструктивной болезни легких в коморбидности 23

Radjabova Gulchekhra Bahodirovna

Prognostic value of immunological indicators in chronic obstructive pulmonary disease in comorbidity 43

Эълон қилинган ишлар рўйхати

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

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.04.2022.Тиб.93.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

РАДЖАБОВА ГУЛЧЕХРА БАХОДИРОВА

КОМОРБИДЛИКДАГИ ЎПКА СУРУНКАЛИ ОБСТРУКТИВ
КАСАЛЛИГИДА ИММУНОЛОГИК ИНДИКАТОРЛАРНИНГ
ИСТИҚБОЛЛИ АҲАМИЯТИ

14.00.36 – Аллергология ва иммунология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

БУХОРО – 2022



Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2021.4.PhD/Tib2331 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Бухоро давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) илмий кенгаш веб-саҳифасининг (www.bsmi.uz) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталининг www.ziyo.net манзилларида жойлаштирилган.

Илмий раҳбар

Ганиева Шахзода Шавкат кизи
тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори
(PhD), доцент

Расмий оппонентлар

Абдурахманов Мамур Мустафаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Татауршикова Наталья Станиславовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор
(Россия Федерацияси)

Етакчи ташкилот

Самарқанд давлат тиббиёт университети

Диссертация ҳимояси Бухоро давлат тиббиёт институти ҳузуридаги илмий даражалар берувчи DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2022 йил «22» сентябр куни соат 12³⁰ даги мажлисида бўлиб ўтди (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, А.Навоий шох кўчаси, 1-уй. Тел./Факс: (+99865) 223-00-50; тел: (+99865) 223-17-53, e-mail: buhmi@mail.ru).

Диссертация билан Бухоро давлат тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (~~05~~ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, А.Навоий шох кўчаси, 1-уй. Тел./Факс: (+99865) 223-00-50.

Диссертация автореферати 2022 йил «30» август куни тарқатилди.
(2022 йил «30» август даги 26 рақамли реестр баённомаси)



А.Ш.Иноятов

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

Д.Н.Ачилова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD), доцент

Н.А.Нуралиев

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Сўнги йилларда ўпка сурункали обструктив касаллиги соғлиқни сақлаш тизимининг глобал муаммоларидан бирига айланди. Ушбу касаллик ҳозирда дунё бўйича ўлимнинг учинчи ва доимий ногиронликнинг бешинчи сабабларига қиради. Нафас аъзоларида ҳаво оқими прогрессив чекланиши, ўпка гиперинфляцияси ва прогрессив хансираш билан бирга, ўпка сурункали обструктив касаллиги, айниқса унинг коморбидликда кечиши сезиларли тизимли қўринишлар билан тавсифланади. Касалликнинг оғирлиги, генетик омиллар, иммун тизими фаолияти пасайиши, рационал овқатланиш бузилиши, атроф муҳит омиллари ва касаллик кўзиши частотаси ўпка сурункали обструктив касаллиги истиқболли мезонлари ҳисобланади. «...Турли мамлакатларида ўпка сурункали обструктив касаллиги катталар орасида ҳар йили ортиб бормоқда ва ўлим ҳолатлари 29% ни ташкил этмоқда»¹. Шу сабабли коморбидликдаги ўпка сурункали обструктив касаллигида иммунологик индикаторларнинг аҳамияти назарий ҳамда клиник тиббиёт учун муҳимдир.

Жаҳон миқёсида ўпка сурункали обструктив касаллиги шаклланиши ва ривожланиши механизмларини ўрганишга қаратилган тадқиқотлар кенг ва тизимли равишда олиб борилмоқда. Дисбиотик ва иммунологик ўзгаришлар касаллик патогенезининг муҳим бўгини бўлиб, ўпка сурункали обструктив касаллигининг тез ривожланиш эҳтимолини акс эттириши, шу билан бир қаторда, кенг доирадаги медиаторлар - яллиғланишга қарши цитокинлар, интерферонлар, интерлейкинлар, регулятор пептидлар ва бошқалар - иммун тизимдаги бузилишлар яллиғланиш ҳужайраларининг миграцияси, индукцияси, кислород фаол шакллари орқали ўпка тўқималарининг шикастланиши ва томирлар структурасининг бузилишига олиб келиши илмий манбаларда акс этган.

Ўзбекистонда бугунги кунда соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш, аҳолини ижтимоий муҳофаза қилиш, тиббиёт тизимини жаҳон андозаларига мослаштириш, касалликларга эрта ташхис қўйиш, даволаш ва олдини олиш, аҳолининг умр кўриш давомийлигини ошириш борасида кенг кўламли ишлар амалга оширилмоқда. Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022 — 2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги фармонида мувофиқ аҳоли саломатлигини таъминлаш вазифалари доирасида ҳудудларда бирламчи тиббий хизматни "бир қадам" тамойили асосида ташкил этиш ва аҳолига сифатли тиббий хизматдан фойдаланиш учун янада қулай шарт - шароит яратиш мақсадида маҳаллаларда бирламчи тиббий ёрдам кўрсатиш кўзда тутилган².

Мазкур диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Соғлиқни сақлаш

¹Shibata Y. Epidemiology of COPD: Why Is the Disease So Poorly Recognized? Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Springer Nature. 2016: 17-28. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/978-981-10-0839-9>

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сонли "2022 — 2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида"ги Фармони

тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармони, 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» ги қарори ҳамда ушбу соҳага оид бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатлар ижросини таъминлаш учун муайян даражада хизмат қилган.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологияларни ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ўпка сурункали обструктив касаллиги ташҳиси, даволаш ва профилактикаси бўйича Глобал стратегияда коморбид патологияларнинг касаллик ва ўлим кўрсаткичларига таъсири таъкидланган. Асосий эътибор беморларда кузатиладиган юрак-қон томир тизими касалликлари, остеопороз, ўпка саратони, гастрозофагеал рефлюкс касаллиги, бронхоэктатик касаллик, обструктив уйқу апноэси синдроми, метаболик синдром ва қандли диабет, депрессив касалликларга қаратилган (Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD, GOLD, 2020).

Ўпка сурункали обструктив касаллиги билан оғриган беморлар қон зардобида ўткир фазали оксиллар, биринчи навбатда С-реактив оксил даражасининг ошиши аниқланган бўлиб, ушбу ҳолат TGF- β синтезининг фаоллашуви натижасида кузатилиши мумкин. IL-8, IL-1 β , TNF- α ўсиши, IL-1 каби тизимли яллиғланишга қарши цитокинлар концентрацияси пасайиши билан бирга кечади (Lin X. et al., 2017). Яллиғланиш ўчоғида трансформация қилувчи ўсиш омилнинг (TGF- β) юқори даражаси ўпка тўқимаси тизилишидаги сифат ўзгаришларига олиб келади, бу эса қайтмас обструкция ривожланишига сабаб бўлади (O'Neal W. et al. 2017).

Ўпка сурункали обструктив касаллиги билан оғриган беморларнинг нафас олиш йўлларида макрофаглар сони сезиларли даражада кўпайганлиги аниқланган, аммо улар фагоцитоз ва эффероцитозни самарали амалга ошира олмайди, бу эса нафас йўлларида сурункали яллиғланиш ва обструкцияга олиб келади. Кўрсатиб берилишича, ўпка сурункали обструктив касаллигида макрофагларнинг бир томонлама поляризацияси кузатилмайди (Yamasaki K., Eeden S.F.V. 2018).

Бу ўпка сурункали обструктив касаллигининг циклик кучайиши ва ремиссияси фонида вақт ўтиши билан содир бўлган ҳужайралардаги фенотипик ўзгаришларни акс эттириши ёки иммунитет тизимининг дизрегуляцияси ва нафас йўлларида турли ҳужайра субпопуляциялари тарқалишининг натижаси бўлиши мумкин (Сугайло И.Ю. ва ҳаммуал., 2020).

Сурункали бронхитнинг патогенетик гетерогенлиги цитокин тизимидаги турли хил реакциялар билан боғлиқ. Яллиғланишга олиб келувчи IL-1 β цитокинининг юқори кўрсаткичлари касаллик ремиссиясининг нисбийлигини кўрсатиб, терапиянинг патогенетик тўлиқсизлигини акс эттиради. Бу патологиянинг сурункали хусусиятини исботлайди ва бронхлардаги қолдиқ яллиғланиш сабабли кейинги рецидив эҳтимолини оширади (Наврүзова Ш.И. ва ҳаммуал., 2019).

Ўпка сурункали обструктив касаллиги оғирлик даражасини баҳолаш ва коморбид беморларни олиб бориш дастурининг йўқлиги, ушбу соҳада ўпка сурункали обструктив касаллиги кечиши истикболини белгилаш, асоратлар ва ўлимнинг олдини олиш бўйича тадқиқотлар зарурлигини тасдиқлайди.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Бухоро давлат тиббиёт институтининг 02.2018.PhD.003 «Covid-19 дан кейинги даврда Бухоро воҳаси аҳолиси саломатлигига таъсир этувчи патологик омилларни эрта аниқлаш, ташхислаш ҳамда янги даволаш профилактика усулларни ишлаб чиқиш (2022-2026-йиллар)» илмий-тадқиқот ишлари режаси доирасида бажарилган.

Тадқиқот мақсади. Коморбидликдаги ўпка сурункали обструктив касаллигида иммунологик индикаторларни ишлаб чиқиш ва клиник аҳамиятини аниқлашдан иборат.

Тадқиқот вазифалари:

ўпка сурункали обструктив касаллиги тарқалганлиги ва учраш даражасини аниқлаш ва қиёсий таҳлил қилиш;

ўпка сурункали обструктив касаллиги билан касалланган беморларда IL-17A, IFN- γ , TNF- α ва TGF- β каби яллиғланишни қўлловчи ва яллиғланишга қарши цитокинлар миқдорий кўрсаткичларини аниқлаш ва қиёсий баҳолаш;

коморбидликдаги ўпка сурункали обструктив касаллигида иммунологик, биокимёвий, функционал параметрлар ва оксигенация ҳолати ўртасидаги корреляцион боғлиқликни аниқлаш ва баҳолаш;

коморбидликдаги ўпка сурункали обструктив касаллигида иммунологик индикаторларни ишлаб чиқиш баробарида уларнинг оғирлик даражаси ва истикболини белгилаш дастури ҳамда беморларни даволаш тактикаси бўйича тавсиялар ишлаб чиқиш.

Тадқиқот объекти сифатида Бухоро вилоят кўп тармоқли тиббиёт марказига госпитализация қилинган 90 нафар ўпка сурункали обструктив касаллиги билан касалланган беморлар, режали профилактик текширувда кўриқдан ўтган 30 нафар соғлом шахслар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида беморлар қони, кон зардоби иммунологик ва биокимёвий текширишлар учун олинган.

Тадқиқот усуллари. Диссертация ишида клиник, иммунологик, биокимёвий, функционал (эхокардиография, спирометрия), антропометрик ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгиллиги қуйидагилардан иборат:

илк бор коморбидликда ўпка сурункали обструктив касаллиги истикболини белгилашнинг иммунологик кўрсаткичлари аниқланган - IL-17A, TNF- α ва TGF- β цитокинларининг ишонarli равишда юқори бўлиши ва ўпка гипертензиясида IFN- γ даражасининг пасайиши, бу эса сурункали касаллик натижасида иммун тизими ресурслари толиқишини кўрсатган;

TGF- β миқдорининг ошиши ўпка сурункали обструктив касаллиги билан оғриган беморлар бронхларида патологик ўзгаришлар шаклланишида ушбу цитокиннинг асосий ўрни борлиги исботланган, IFN- γ нинг TGF- β , TNF- α ва

IL-17A билан ўртача ижобий корреляцион боғлиқликка эга бўлгани юқори профибротик ва яллиғланиш реакциясини кўрсатгани исботланган;

IL-17A ошиши ўпка гипертензияси билан коморбидликда кечган ўпка сурункали обструктив касаллиги индикатори, TGF-β ошиши ўпка фибрози индикатори, TGF-β ва IFN-γ нинг биргаликда пасайиши ўпка гипертензияси ва ўпка артерияси тромбози индикатори эканлиги кўрсатилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари куйидагилардан иборат:

ўпка сурункали обструктив касаллиги билан оғриган беморларда ўпка гипертензияси ривожланишининг олдини олиш ва унинг асоратлари истиқболлини аниқлаш учун коморбид беморларда юқори ахборот берувчи цитокинларни ўрганиш билан иммун ҳолатини кузатиш тавсия этилган;

цитокин профили ва иммун тизими реакцияси табиатини ўрганиш ташхисий усулларни такомиллаштириш, касаллик кўзиши сонини камайтириш, даволаш учун сарфланадиган маблағларни тежаш, ўпка сурункали обструктив касаллиги билан оғриган беморларда вақтинчалик ва доимий ногиронлик ҳолатларини камайтириш имконини берган;

ўпка сурункали обструктив касаллигининг кечиш оғирлигини баҳолаш ва беморларни олиб бориш тактикасини танлаш учун ишлаб чиқилган иммунологик индикаторлар асосидаги «COPD Optimal» электрон ҳисблаш машиналари учун дастур яратилган ва соғлиқни сақлаш амалиётига тавсия этилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқотда замонавий клиник, биокимёвий, иммунологик текшириш усулларидан фойдаланиш, шунингдек беморларнинг сони тадқиқот учун етарли бўлганлиги, статистик таҳлил усулларининг ва тадқиқот натижаларининг таққосланганлиги, уларнинг назарий ҳамда амалий жиҳатдан тасдиқланганлиги, маҳаллий ва хорижий муаллифлар томонидан олинган маълумотлар бўйича қиёсланганда ишончлилиги, келтирилган хулосаларнинг асосланганлиги, шунингдек ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқотнинг илмий аҳамияти ўпка сурункали обструктив касаллиги билан касалланиш даражаси 8,8% ини ташкил этганлиги, касаллик кўзиши билан касалхонага ётқизиш частотаси йилига 3,21 мартага ошгани, коморбидликда ўпка сурункали обструктив касаллиги истиқболлини белгилашнинг иммунологик кўрсаткичлари (IL-17A, TNF-α, TGF-β) аниқланганлиги, уларнинг ишонарли равишда юқори бўлиши, ўпка гипертензиясида IFN-γ даражаси пасайиши, бунинг оқибатида иммун тизими ресурслари толиқиши кўрсатилганлиги, TGF-β миқдори ошиши ушбу касаллик ташхисланган беморлар бронхларида патологик ўзгаришлар шаклланишида ушбу цитокиннинг асосий ўрни борлиги исботланганлиги, IFN-γ нинг TGF-β, TNF-α ва IL-17A билан ўртача ижобий корреляцион боғлиқликка эга бўлгани юқори профибротик ва яллиғланиш реакциясини кўрсатгани исботланганлиги; ушбу касаллик истиқболлини белгилаш мақсадида иммунологик индикаторлар ишлаб чиқилганлиги билан асосланган.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти ўпка сурункали обструктив касаллиги билан оғриган беморларда ўпка гипертензияси ривожланишининг олдини олиш ва унинг асоратлари истикболини аниқлаш учун коморбид беморларда юқори ахборот берувчи цитокинларни ўрганиш тавсия этилганлиги, цитокин ва иммун статусни ўрганиш ташхисий усулларни такомиллаштириш, касаллик кўзиши сонини камайтириш, даволаш учун сарфланадиган маблағларни тежаш, вақтинчалик ва доимий ногиронлик ҳолатларини камайтириш имконини берганлиги, ушбу касалликнинг кечиш оғирлигини баҳолаш ва беморларни олиб бориш тактикасини танлаш учун ишлаб чиқилган иммунологик индикаторлар асосидаги «COPD Optimal» электрон ҳисоблаш машиналари учун дастур яратилганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Коморбидликдаги ўпка сурункали обструктив касаллигида иммунологик индикаторларни ишлаб чиқиш ва клиник аҳамиятини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

ўпка сурункали обструктив касаллиги билан оғриган беморларда касаллик асоратларини олдини олиши ва даволаш алгоритминини ишлаб чиқиш бўйича «Ўпка сурункали обструктив касаллиги билан хасталанган беморларда асоратларнинг олдини олиш ва беморларни олиб бориш профилактикасининг дастури» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 14 февралдаги 8н-р/118-сонли ҳулосаси). Ушбу тавсиянома ўпка сурункали обструктив касаллиги асоратларини эрта олдини олиш ва уларни даволаш тактикасини ўз вақтида танлаш учун хизмат қилган.

коморбидликдаги ўпка сурункали обструктив касаллигида иммунологик индикаторларни ишлаб чиқиш ва клиник аҳамиятини аниқлаш бўйича олиб борилган илмий изланишлар натижалари амалий соғлиқни сақлашга, хусусан, Бухоро туман тиббиёт бирлашмаси ва Республика шошилинич тиббий ёрдам илмий марказининг Бухоро филиалида жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 3 мартдаги 8н-д/118-сонли ҳулосаси). Амалиётга тадбиқ этиш натижасида ташхисни тез қўйиш, шунингдек, коморбидликда кечадиган ЎСОК асоратларини олдини олиш ва даво учун сарфланадиган харажатларни камайтиришга имкон берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Ушбу тадқиқот натижалари 4 та илмий анжуманларда, жумладан 2 та халқаро ва 2 та маҳаллий илмий-амалий анжуманларда маъруза қилинган ҳамда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 13 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан 3 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, ҳулосалар ҳамда фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 120 бет.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Киришда ўтказилган тадқиқотлар долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқот мақсад ва вазифалари, объекти ва предмети тавсифланган. Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг илмий ва амалий аҳамиятлари очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, ишнинг апробацияси натижалари, эълон қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Пулмонологияда сурункали обструктив ўпка касаллиги ва иммунитет муаммосининг замонавий жиҳатлари**» деб номланган биринчи бобида замонавий адабиётлар таҳлили, шу жумладан ушбу касаллик этиологияси ва патогенезига оид янги маълумотлар, иммунитетини ва биокимёвий кўрсаткичларни ўрганишнинг замонавий жиҳатлари ватандош ва хорижий тадқиқотчиларнинг охириги йиллардаги илмий манбалари асосида таҳлил қилинган.

Диссертациянинг «**Кўморбидликдаги ўпка сурункали обструктив касаллигида иммунологик индикаторларни ишлаб чиқиш бўйича клиник материалнинг хусусиятлари ва тадқиқот усуллари**» деб номланган иккинчи бобида текширилган беморларнинг умумий тавсифи берилган ва махсус тадқиқот усуллари баён этилган.

Ишнинг мақсад ва вазифаларига мувофиқ, тадқиқотга 45 ёшдан 59 ёшгача бўлган (ўртача 52,6 ёш) 90 нафар ўпка сурункали обструктив касаллиги билан оғриган беморлар жалб қилинган. Касалликнинг давомийлиги ўртача $12,4 \pm 1,1$ йил, касалликни кўзиши билан касалхонага ётқизиш частотаси йилига 3,21 марта ва барча беморларнинг 65,4% и меҳнатга лаёқатли ёшда бўлганлиги аниқланган.

Барча беморлар 2 та асосий гуруҳга бўлинган:

1-гуруҳда ўпка гипертензияси бўлмаган 46 нафар ўпка сурункали обструктив касаллиги ташхисланган беморлар;

2-гуруҳда ўпка гипертензияси бўлган 44 нафар ўпка сурункали обструктив касаллиги аниқланган беморлар текширилган.

Назорат гуруҳига профилактик текширув вақтида текширувдан ўтган 30 нафар соғлом шахслар киритилган.

Ташхис 2019 йилги ўпка сурункали обструктив касаллиги бўйича глобал ташаббус (GOLD) таснифига асосланган. Иммунологик текширувлар Ўзбекистон Республикаси Фанлар академияси Иммунология ва инсон геномикаси институтининг репродуктив иммунология лабораториясида ўтказилган.

Қонда цитокин (INF- γ , IL-17A, TGF- β , TNF- α) ҳолати ўрганилган. Цитокинлар аниқлаш кўрсатмаларига мувофиқ иммунофермент анализ (ИФА) ёрдамида «Цитокин» тест тўпламлари (Санкт-Петербург, РФ) ёрдамида аниқланган. Қон намуналари касаллик авж олиши даврида олинган.

Спирометрия BTL-08 Spiro Pro (Буюк Британия) аппаратида қилинган. Эхокардиография Mindray DC-№6 (Хитой) аппаратида рангли доплерографик усулда қилинган. Қоннинг биокимёвий тахлили Mindray BS 240 (Хитой) автоматик анализаторида ўтказилган.

Олинган натижаларнинг статистик тахлили вариацион статистика усулларида фойдаланган ҳолда амалга оширилган. Ўртача фарқларнинг аҳамияти тақсимотнинг нормаллиги ва умумий дисперсиялар тенглигини текширишда хатолик эҳтимолини (P) ҳисоблаш билан Стьюдент (t) мезони асосида баҳоланган. Корреляция тахлили Пирсон усули (r) ёрдамида амалга оширилган. Чизикли корреляция тахлили кон параметрлари ўртасида уларнинг мутлоқ қийматлари бўйича тўғридан тўғри алоқаларни ўрнатиш имконини берган. Корреляцион боғлиқлик мезонлари Чеддок шкаласи (2015) ёрдамида баҳоланган.

Диссертациянинг «Ўпканинг сурункали обструктив касаллигида кардио-респиратор тизимнинг клиник ва функционал кўрсаткичларини баҳолаш» деб номланган учинчи бобида ўпка сурункали обструктив касаллиги билан оғриган беморлар функционал синамалари, инструментал текшируви (спирометрия, эхокардиография) ва кон биокимёвий кўрсаткичлари, ўпка гипертензияси мавжудлигига қараб белгиланган.

Ўпка сурункали обструктив касаллиги билан оғриган беморларнинг асосий клиник белгилари, анамнестик маълумотлари ва спирометрик кўрсаткичларини ўрганиш натижасида барча текширилганлар касалликнинг клиник ва функционал фенотипларига кўра бронхитик (n=56, 62,2%) ва эмфизематоз (n=34, 37,8%) турларга бўлинган.

Ўпка гипертензияси бўлмаган ўпка сурункали обструктив касаллиги гуруҳида 28 (60,9%) нафар беморда эмфизематоз тури, 18 (39,1%) нафар беморда бронхитик тури, ўпка гипертензияси бўлган ўпка сурункали обструктив касаллиги гуруҳида 38 (86,4%) нафар беморда бронхитик тури ва 6 нафар беморда (13,6%) эмфизематоз тури кузатилган.

Ўпка сурункали обструктив касаллиги билан оғриган беморлар қонини биокимёвий тахлил қилиш натижалари дисметаболик касалликлар ва баъзи параметрларнинг юқори прогностик аҳамиятини кўрсатган (1-жадвал).

1-жадвал

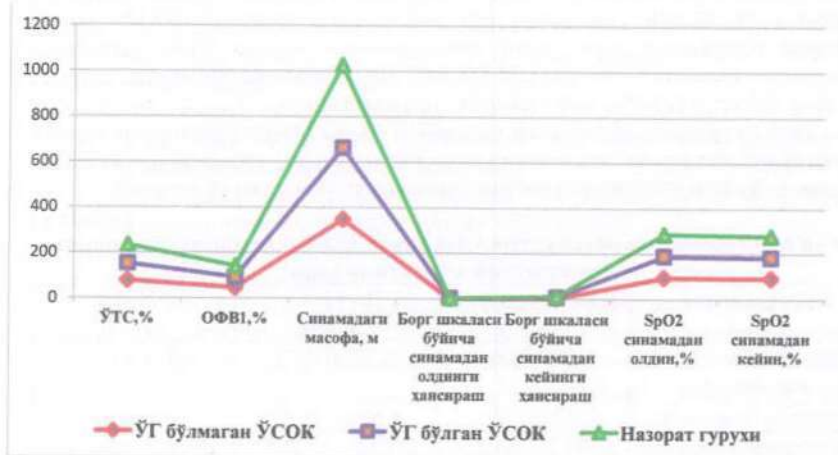
Ўпка сурункали обструктив касаллиги бўлган беморларда қоннинг биокимёвий кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи (n=30)	1-гуруҳ (n=46)	2-гуруҳ (n=44)
Умумий холестерин (ммоль/л)	5,1±0,09	5,82±0,08 *	6,45±0,14 **
Глюкоза (ммоль/л)	4,6±0,13	6,07±0,19 **	5,22±0,18 *
Лактатдегидрогеназа (ХБ)	304,72±14,55	436,96±10,67 **	438,7±18,86 **

Изох: * - назорат гуруҳига кўра фарқи аҳамиятли (* - P<0,05, ** - P<0,01)

Тадқиқотларда ўпка гипертензияси бўлган ўпка сурункали обструктив касаллиги гуруҳида қондаги умумий холестерин даражаси $6,45 \pm 0,14$ ммоль/л бўлиб, назорат гуруҳи ($5,1 \pm 0,09$ ммоль/л) кўрсаткичларидан 1,3 баравар юқори бўлган ва қондаги глюкоза даражаси ҳам 1,3 баравар баландлиги кузатишган. Тўқималар гипоксияси индикатори сифатида ЛДГ ҳар икки гуруҳда $436,96 \pm 10,67$ ХБ ва $438,7 \pm 18,86$ ХБ бўлиб, назорат гуруҳига ($304,72 \pm 14,55$ ХБ) нисбатан 1.4 баравар юқори бўлган. ЛДГ нинг юқори даражаси ўпка сурункали обструктив касаллиги билан оғриган беморларда касалликнинг оғирлашуви ва кардиоваскуляр асоратлар хавфини кўрсатган.

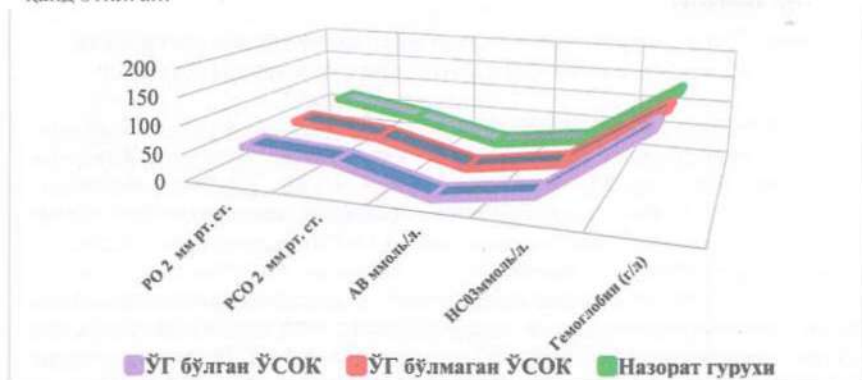
Нафас олиш тизими асосий функционал параметрлари, шу жумладан ташқи нафас олиш функцияси (ТНОФ), қондаги кислородпарциал босими, 6 дақиқалик юриш синамасидан олдинги ва кейинги сатурация даражаси, ушбу синамада босиб ўтилган масофа кўрсаткичлари пасайиш тенденцияси билан тавсифланди. Ўпка сурункали обструктив касаллиги билан оғриган беморларни назорат гуруҳи билан солиштирганда, ўпка гипертензияси бўлган беморларда яққол паст кўрсаткичлар кузатишган. 1-гуруҳда ўпканинг тириклик сизими $78,1 \pm 0,70\%$ ($P < 0,05$), 2-гуруҳда $74,2 \pm 1,07\%$ ($P < 0,05$) назорат гуруҳида $82,28 \pm 0,66\%$ ни ташкил этган. Ўпка гипертензияси бўлмаган ўпка сурункали обструктив касаллигида форланган нафас чиқариш ҳажми (ОФВ1) - $46,9 \pm 0,46\%$ ($P < 0,05$), ўпка гипертензияси бўлган ўпка сурункали обструктив касаллигида $45,8 \pm 0,63\%$ ($P < 0,05$) назорат гуруҳига ($48,53 \pm 0,30\%$) нисбатан паст бўлганлиги аниқланган. Синовдан олдинги ва кейинги Борг шкаласи бўйича ҳансираш, қондаги карбонат ангидриднинг парциал босими соғлом гуруҳга нисбатан юқори бўлиб, ушбу ўзгаришлар куйидаги диаграммада кўрсатилган (1-расм).



1-расм. Ўпка сурункали обструктив касаллиги билан оғриган беморларда нафас олиш тизимининг асосий функционал кўрсаткичлари

Ўпка сурункали обструктив касаллиги билан огриган беморларнинг гипоксияга мослашишини аниқлаш учун кислород билан таъминланиш ҳолати аниқланган, унинг асосий кўрсаткичлари: қоннинг кислота-ишқор ҳолати, кислород ва карбонат ангидриднинг парциал босими ва қондаги гемоглобин миқдори. Кислород танқислиги шароитида 1-гуруҳдаги беморларда PO_2 парциал босими $61,52 \pm 0,54$ мм сим.уст ини ташкил этгани ($P < 0,05$), 2-гуруҳда $57,52 \pm 1,59$ мм сим.уст. ($P < 0,01$), назорат гуруҳига ($69,30 \pm 0,63$ мм сим.уст.) нисбатан статистик аҳамиятга эга бўлган (2-расм).

Юракнинг эхокардиографик параметрларини ўрганишда ўпка сурункали обструктив касаллиги билан огриган беморларда чап қоринча гипертрофияси мавжудлиги 1-гуруҳда 18 нафар (39,1%), 2-гуруҳда 43 нафар (97,7%) беморда кайд этилган.



2-расм. Ўпка сурункали обструктив касаллиги бўлган беморларда оксигенация ҳолати

Текширилган беморларда 1-гуруҳда ўпка артерияси диаметри сезиларли даражада юқори бўлган - $2,17 \pm 0,04$ см ($P < 0,05$) ва 2-гуруҳда $2,29 \pm 0,07$ см ($P < 0,01$), соғлом кишиларда $19,71 \pm 0,22$ мм сим. уст. (2-жадвал).

2-жадвал

Ўпка сурункали обструктив касаллиги бўлган беморларда эхокардиографик параметрлар

Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи (n=30)	1-гуруҳ (n=46)	2-гуруҳ (n=44)
ҚДРЛЖ, см	$5,09 \pm 0,07$	$5,16 \pm 0,05$	$5,36 \pm 0,07$ *
КСРЛЖ, см	$3,08 \pm 0,06$	$3,15 \pm 0,05$	$3,41 \pm 0,06$ *
Ўпка артерияси, см	$2,05 \pm 0,06$	$2,17 \pm 0,04$ *	$2,29 \pm 0,07$ **
Ўпка артерияси диаметри, мм.рт.ст.	$19,71 \pm 0,22$	$20,88 \pm 0,28$ *	$22,15 \pm 0,24$ **

Изоҳ: * - назорат гуруҳига кўра фарқи аҳамиятли (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$)

Тадқиқотларда ўпка сурункали обструктив касаллиги билан огриган барча (n=90) беморларда асосий касалликнинг кечишига таъсир қилувчи коморбид патология мавжуд бўлган. Ўпка сурункали обструктив касаллиги

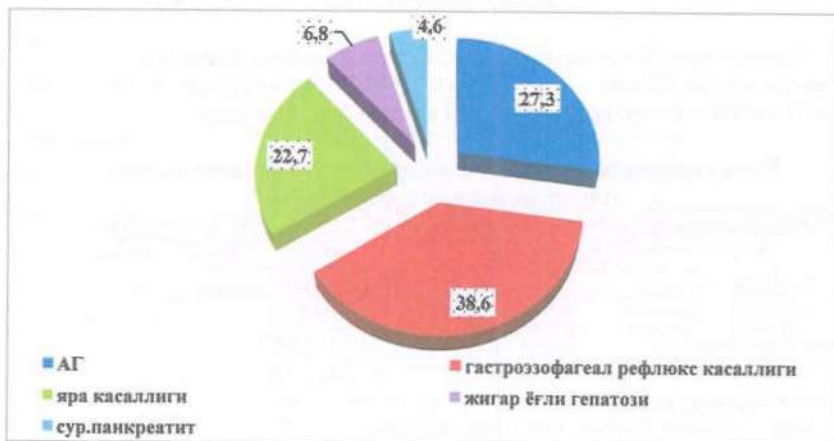
клиник кечишида ҳар бир коморбид патология аҳамиятини аниқлаш учун улар частотаси ўпка гипертензияси мавжудлигига қараб ўрганилган (3-расм).



3-расм. Ўпка гипертензияси бўлмаган ўпка сурункали обструктив касаллигида коморбид патология структураси (%)

Ўпка гипертензияси бўлмаган ўпка сурункали обструктив касаллиги гуруҳида коморбидлик структураси қуйидагича бўлган: Артериал гипертензия 12 (26,1%), метаболик синдром 10 (21,7%), сурункали холецистит 8 (17,4%), гастроэзофагеал рефлюкс касаллиги 7 (15,2%), ошқозон ва 12 бармоқ ичак яра касаллиги 4 (8,7%), остеопороз 3 (6,5%) ва сурункали панкреатит 2 (4,3%) ҳолат.

Ўпка гипертензияси билан кечган ўпка сурункали обструктив касаллиги бўлган беморларида артериал гипертензия 12 (27,3%), гастроэзофагеал рефлюкс касаллиги 17 (38,6%), яра касаллиги 10 (22,7%), жигар ёғли гепатози 3 (6,8%) ва сурункали панкреатит 2 (4,6%) коморбид касалликлари аниқланган (4-расм).



4-Расм. Ўпка гипертензияси бўлган ўпка сурункали обструктив касаллигида да коморбид патология структураси (%)

Диссертациянинг «Ўпка сурункали обструктив касаллигида иммунитет ҳолатининг хусусиятлари» деб номланган тўртинчи бобида ЎСОКда цитокин ҳолатини ўрганиш натижалари келтирилган.

Тадқиқотларда ўпка сурункали обструктив касаллиги билан оғриган беморларнинг иммун ҳолатини ўрганиш учун қуйидаги информатив цитокинлар танланган - интерферон-гамма (INF- γ), интерлейкин 17A (IL-17A), трансформацияловчи ўсиш омилли (TGF- β), ўсма некрози омилли (TNF- α). Цитокинлар асосий касаллиқнинг авж олиш даврида беморларнинг қон зардобиди ўрганилган (3-жадвал).

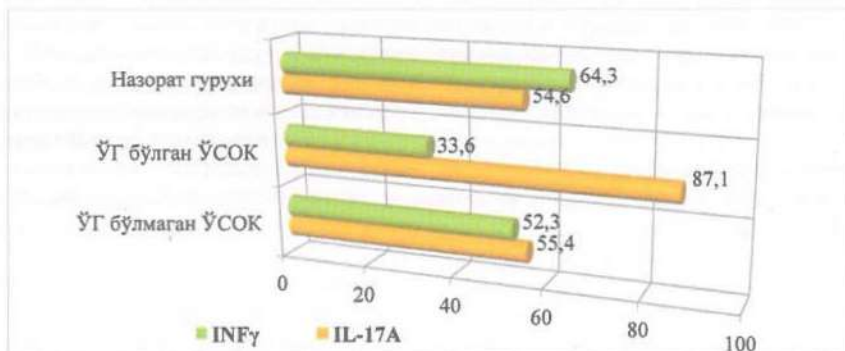
3-жадвал

Ўпка сурункали обструктив касаллиги бўлган беморларнинг цитокин статуси

Цитокинлар (пг/мл)	Назорат гуруҳи (n=30)	1-гуруҳ (n=46)	2-гуруҳ (n=44)
INF- γ	64,3 \pm 2,15	52,3 \pm 1,43 *	33,6 \pm 1,59 ***
IL-17A	54,6 \pm 1,98	55,4 \pm 1,44	87,1 \pm 1,85 **
TGF- β	134,7 \pm 3,51	156,5 \pm 2,31 *	169,9 \pm 2,65 **
TNF- α	25,5 \pm 1,11	51,4 \pm 1,56 ***	54,7 \pm 1,88 ***

Изоҳ: * - назорат гуруҳига кўра фарқи аҳамиятли (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001)

Беморлар цитокин ҳолатини таҳлил қилиш натижасида TGF- β нинг юқори даражаси аниқланган, бу цитокин ўпка фибрози ва ўпка гипертензияси шаклланишида патогенетик аҳамиятга эга. TGF- β концентрацияси назорат гуруҳига нисбатан ўпка гипертензияси бўлган Ўпка сурункали обструктив касаллиги гуруҳида 1,3 марта ва ўпка гипертензияси бўлмаган ўпка сурункали обструктив касаллиги гуруҳида 1,2 баравар юқори бўлган, бу иккала гуруҳда ҳам қайтмас обструкция мавжудлигини исботлаган, яллиғланиш реакцияси ва фаол пролифератив бронхлар шиллиқ қавати фибрози жараёнини кўрсатган.



5-расм. Ўпка сурункали обструктив касаллиги бўлган беморларда цитокинлар ҳолати, пг/мл

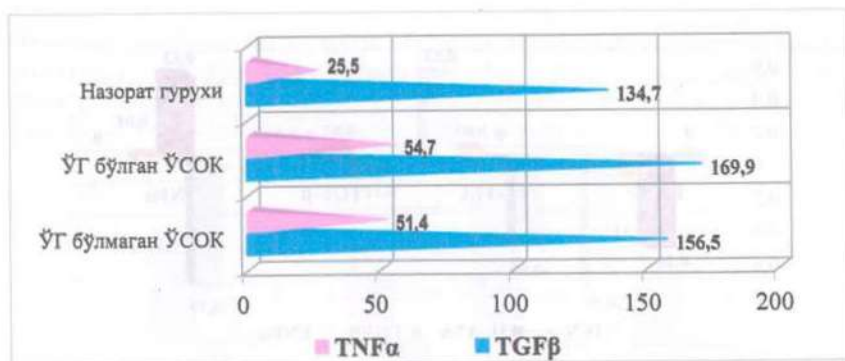
TNF- α концентрацияси шунга ўхшаш тенденцияни такрорлаган, ушбу кўрсаткич ошиши ўпка сурункали обструктив касаллиги билан оғриган беморларда тизимли яллиғланиш жараёни фаол кечишини кўрсатилган (5-расм).

Ўпка гипертензияси мавжудлигидан қатъи назар, TNF- α миқдори 1 гуруҳда $51,4 \pm 1,56$ пг/мл ($P < 0,001$) ва 2 гуруҳда $54,7 \pm 1,88$ пг/мл ($P < 0,001$) бўлиб, назорат гуруҳига ($25,5 \pm 1,11$ пг/мл) нисбатан 2 марта юқори бўлган.

Ўпка сурункали обструктив касаллиги да INF- γ миқдори бўйича кизикарли натижаларга эришилган, улар концентрацияси ўпка гипертензияси бўлмаган 1-гуруҳдаги беморларда $52,3 \pm 1,43$ пг/мл ($P < 0,05$), ўпка гипертензияси бўлганларда $33,6 \pm 1,59$ пг/мл ($P < 0,001$) назорат гуруҳига нисбатан ($64,3 \pm 2,15$ пг/мл) 2 марта пасайиши кузатилган. Иккала гуруҳда ҳам ушбу цитокиннинг паст концентрацияси яллиғланиш реакциясининг «адекват бўлмаган кечиши» ҳақида далолат берган, чунки касалликнинг барқарор босқичида нафас олиш йўллари яллиғланиши кучсиз ифодаланган шубҳасиз, обструктив бузилишлар даражасига боғлиқ бўлмаган. ўпка гипертензияси бўлган ўпка сурункали обструктив касаллиги гуруҳида INF- γ нинг 2 марта сезиларли даражада пасайиши оғир ва узоқ муддат давом этадиган сурункали касалликда иммун тизими ресурсларининг толиқишини кўрсатган.

Тадқиқотларда IL-17A натижалари ҳам статистик аҳамиятга эга бўлиб, ўпка гипертензияси бўлган гуруҳда $87,1 \pm 1,85$ пг/мл ($P < 0,001$) назорат кўрсаткичларидан 1,6 марта юқори, аммо ўпка гипертензияси бўлмаган ўпка сурункали обструктив касаллиги да $55,4 \pm 1,44$ пг/мл бўлиб, назорат гуруҳи ($54,6 \pm 1,98$ пг/мл) билан сезиларли фарқлар кузатилмаган, бу эса IL-17A нинг ўпка артериясидаги босимни ошириш механизмидаги патогенетик ролини тасдиқлаган. Ушбу механизм аниқ таъсирга эга бўлиб, бронхларнинг сурункали яллиғланиш жараёнига қараганда, кон томир зарарланиши механизмидаги асосий ўрнини кўрсатган.

Шу сабабли, текширилган ўпка сурункали обструктив касаллиги билан оғриган беморлар гуруҳларида натижалар соғломлар гуруҳига нисбатан TNF- α , IL-17A, TGF- β ларнинг статистик жиҳатдан сезиларли даражада ошишини кўрсатган. Ўпка гипертензияси бўлган гуруҳда INF- γ миқдорининг пасайиши оғир кечадиган ўпка сурункали обструктив касаллигида иммун тизимининг заифлашишини кўрсатган, TNF- α ва TGF- β концентрациясининг синхрон ўсиши ўпка тўқималари эрта фиброзининг кўрсаткичлари сифатида намоён бўлган (6-расм).



6-расм. Ўпка сурункали обструктив касаллигида беморлардаги цитокин ҳолати, пг/мл

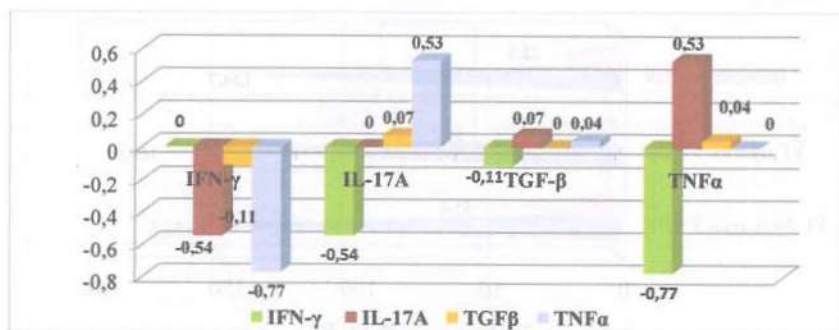
Ўпка сурункали обструктив касаллиги патогенетик жараёнида цитокинлар ва уларнинг комплекс фаоллиги ўртасидаги боғлиқликни аниқлаш учун ўпка гипертензияси мавжудлигига қараб корреляцион таҳлил ўтказилган. Ўпка гипертензияси бўлмаган ўпка сурункали обструктив касаллиги билан оғриган беморларда TNF- α ва TGF- β ўртасида кучли ижобий корреляцион боғлиқлик ($r=0,50$) кузатилган. TGF- β даражаси ошиши ўпка сурункали обструктив касаллигида бронхларида кечадиган патологик ўзгаришларда ушбу цитокиннинг асосий ролини акс эттирган.

INF- γ билан TGF- β ($r=0,54$), TNF- α ($r=0,44$) ва IL-17A ($r=0,32$) орасида ўртача ижобий корреляцион боғлиқлик бўлиб, бу нафас тизимидаги юқори профибротик ва яллиғланиш реакциясини кўрсатган.

Ўпка гипертензияси бўлган ўпка сурункали обструктив касаллиги да IFN- γ билан TNF- α ($r=-0,77$) ва IL-17A ($r=-0,54$) ўртасида кучли салбий боғлиқлик, шунингдек, TNF- α билан IL-17A ($r=0,53$) орасида кучли ижобий боғлиқлик мавжуд бўлиб, бу иммун тизими толиқиши феноменини кўрсатган, касалликнинг узок муддатли сурункали кечиши туфайли ўзига хос иммун реакцияси эканлиги кўрсатиб берилган. Шу билан бирга, IFN- γ синтези пасайиши ўпка сурункали обструктив касаллиги тез-тез кўзишига сабаб бўлган (7-расм).

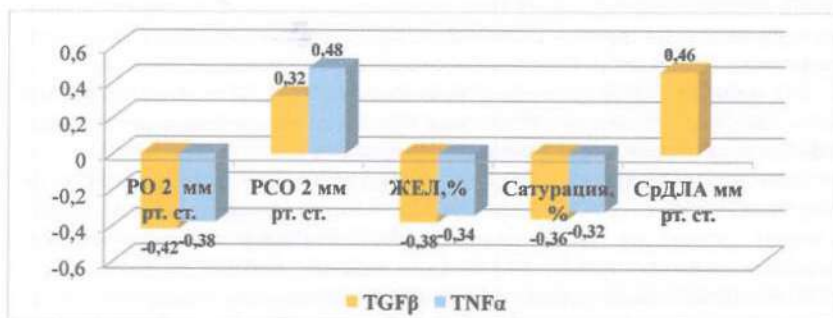
TGF- β ва TNF- α цитокинлари билан нафас тизими функционал кўрсаткичлари орасида статистик аҳамиятга эга корреляцион боғлиқликлар аниқланган.

Ўпка артериясининг ўртача қон босими ва TGF- β орасида кучли ижобий боғлиқлик ($r=0,46$), ўпка сурункали обструктив касаллиги бўлган беморларда эндотелиал дисфункция ва сурункали гипоксия натижасидаги метабolik ацидоз ҳолатида цитокиннинг профибротик фаоллиги ошиши ҳақида далолат берган.



7-расм. Ўпка гипертензияси бўлган ўпка сурункали обструктив касаллиги бўлган беморларда цитокинларнинг корреляцион боғлиқлиги

TGF-β билан ўпка тириклик сизими ($r=-0,38$), ва қондаги сатурация даражаси орасида ўрта манфий боғлиқликлар ($r=-0,36$) аниқланган. TNF-α билан карбонат ангидрид парциал босими орасида ўрта ижобий ($r=0,48$), ўпка тириклик сизими ($r=-0,34$) ва қон сатурацияси орасида ($r=-0,32$) ўрта манфий боғлиқликлар мавжуд бўлиб, TGF-β цитокини корреляцион таҳлилида кузатишган кўрсаткичлар билан бир хил тенденция такрорланган (8-расм).

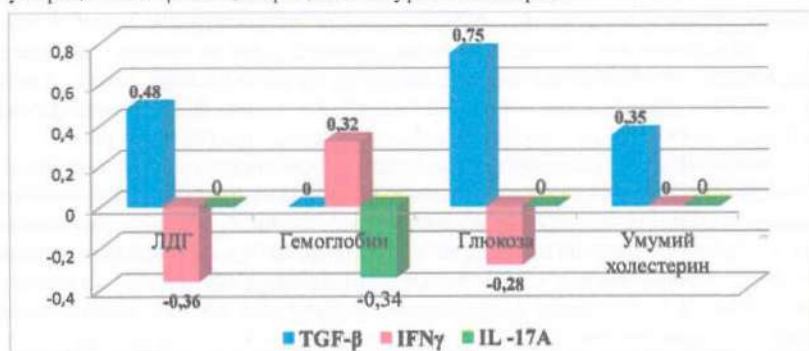


8-расм. Ўпка гипертензияси бўлган ўпка сурункали обструктив касаллиги бўлган беморларда иммун-оксидант кўрсаткичларнинг корреляцион боғлиқлиги

Цитокинлар ва биокимёвий кўрсаткичлар орасидаги корреляцион таҳлилда ўпка гипертензияси бўлган ўпка сурункали обструктив касаллиги гуруҳида TGF-β билан қондаги глюкоза ($r=0,75$, кучли) ва ЛДГ ($r=0,48$, ўрта) орасида ижобий боғлиқлик, умумий холестерин билан TGF-β орасида ўрта ижобий боғлиқлик ($r=0,35$) аниқланган. IFN-γ ва ЛДГ орасида эса ўрта манфий боғлиқлик ($r=-0,36$) кузатишган (9-расм).

ўпка гипертензияси бўлган ўпка сурункали обструктив касаллигида TGF-β ва TNF-α нинг корреляцион боғлиқлиги деярли бир хил натижалар

беришини инобатга олган ҳолда, бу иккала цитокиннинг тенг қийматда гипоксияга сезгирлигини кўрсатган. Бу факт шуни кўрсатдики, кардиореспиратор коморбидлик салбий оқибатлари истикболини белгилаш учун фақат TGF-β концентрациясини ўрганиш кифоя.



9-расм. Ўпка гипертензияси бўлган ўпка сурункали обструктив касаллиги бўлган беморларда иммун-биокимёвий кўрсаткичларнинг корреляцион боғлиқлиги

Коморбидликда кечадиган ўпка сурункали обструктив касаллигида IL-17A ўпка гипертензияси индикатори. TGF-β ўпка фибрози индикатори ҳисобланади. Шундай қилиб, коморбидликда кечадиган ўпка сурункали обструктив касаллигида ушбу цитокинларни динамикада текшириш тавсия этилган.

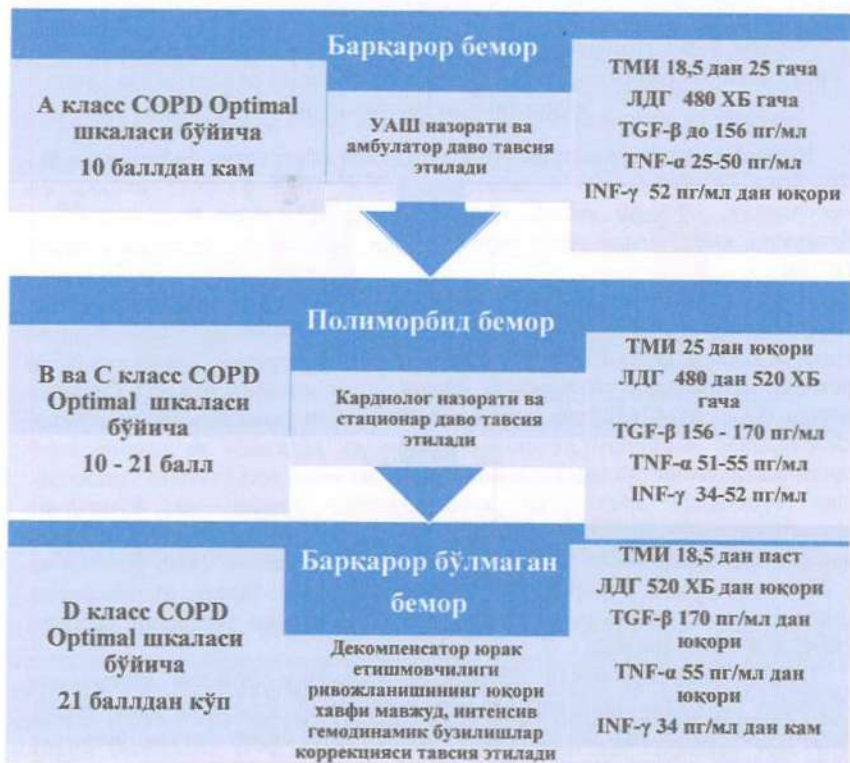
Диссертациянинг «Ўпка сурункали обструктив касаллиги оғирлигининг прогностик мезонларини ишлаб чиқиш» деб номланган бешинчи бобда иммунологик, биокимёвий ва функционал кўрсаткичларни ўрганиш натижалари келтирилган бўлиб, улар асосида «COPD Optimal» дастури (DGU №14742) ўпка сурункали обструктив касаллиги билан оғирган беморларнинг касаллиги кечишининг оғирлик даражаси ва уларни олиб бориш тактикасини танлаш учун модификацияланган шкала ишлаб чиқилган. Ўпка сурункали обструктив касаллигининг клиник ва функционал параметрлари сифатида хансирашнинг оғирлиги, ОФВ1, 6 дақиқалик юриш синамаси давомида босиб ўтилган масофа, беморларнинг ТМИ ўрганган ва 20 та энг муҳим коморбид патологиялар танлаб олинган. Натижаларни талқин қилиш сўровноманинг бандлари ва беморларни текшириш баллари бўйича амалга оширилган.

Дастур ўпка сурункали обструктив касаллиги оғирлик даражасини амбулатор шароитда аниқлаш, инвазив диагностик усулларни камайтириб, лаборатория жиҳозларидан фойдаланиш зарурати билан боғлиқ бўлмаган ҳолда ташхис қўйиш имкониятини таъминлаган, аҳолини йиллик тиббий кўриқдан ўтказиш доирасида ўпка сурункали обструктив касаллиги кечишини назоратга олишни осонлаштирган. Коморбид беморларда

прогностик индикаторлар аниқланиб, ўпка сурункали обструктив касаллиги оғирлик даражасини баҳолаш ва беморларни олиб бориш тактикасини танлаш алгоритми ишлаб чиқилган (10-расм).

Ўпка сурункали обструктив касаллигининг сурункали ва узоқ муддатли кечиши, тез-тез қўзиши ва касалхонага ётқизиш зарурати билан боғлиқ ижтимоий-иқтисодий хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда, касаллик кечишининг оғирлик даражасини баҳолаш ва беморларни олиб бориш тактикасини танлаш учун ишлаб чиқилган дастурдан фойдаланиш тавсия этилган.

Иқтисодий самарадорлиги ўпка сурункали обструктив касаллиги билан касалхонага ётқизишнинг ҳар бир аниқ ҳолати учун харажатлар ҳисоблаб чиқилган. Ўпка сурункали обструктив касаллиги билан касалланган беморларни ташхислаш ва даволашда амалдаги стандартни қўллаш самарадорлигини таҳлил қилганда ҳар бир бемор учун ўртача 10 кунлик касалхонада даволаниш учун зарур бўлган 3 831 600 ± 290 400 сўм молиявий харажатлар аниқланган.



10-расм. Ўпка сурункали обструктив касаллиги оғирлик даражасини баҳолаш ва беморларни олиб бориш тактикасини танлаш алгоритми

Ҳар бир беморнинг йилига ўртача 3,21 марта касалхонага ётқизилиши инобатга олинса, ўпка сурункали обструктив касаллиги билан оғриган бир беморни стационар даволаш харажатлари йилига 12 299 436 сўми ташкил этади. Ушбу дастурнинг амалиётга тадбиқ этилиши натижасида ўпка сурункали обструктив касаллиги билан касалланган ҳар бир бемор учун йилига 3 486 600 сўм миқдорида иқтисодий самарадорлик имконияти мавжудлиги аниқланган.

Таклиф этилаётган дастур поликлиникалар ва қишлоқ врачлик пунктлари умумий амалиёт шифокорлари, кўп тармоқли тиббиёт марказлари терапевтлари ва пульмонологлари амалиётида қўлланиши беморларни касалхонага ётқизиш сонини камайтиради ва беморлар аҳволини назорат қилиш самарадорлигини ошириб, олиб бориш тактикасини тўғри танлаш имконини беради. Иммунологик прогностик кўрсаткичларни аниқлаш касаллик асоратларини эрта олдини олишга ёрдам беради, бу ўпка сурункали обструктив касаллиги билан оғриган беморларда ногиронлик ва ўлим ҳолатларини камайтиради, уларнинг меҳнатга лаёқатлигини сақлаб қолади ва ҳаёт сифатини яхшилайди.

ХУЛОСА

1. Ўпка сурункали обструктив касаллигининг частотаси катталар орасида 8,8 % ини ташкил этди. Касалликнинг давомийлиги ўртача 12,4 йил. кўзиши билан касалхонага ётқизиш частотаси йилига 3,21 марта. беморларнинг 65,4% и меҳнатга лаёқатли ёшда бўлган.

2. Ўпка сурункали обструктив касаллигида қоннинг иммунологик параметрларини ўрганиш натижалари IL-17A нинг қон томирларига таъсири туфайли ўпка гипертензияси шаклланишидаги патогенетик ролини тасдиқлади. IFN- γ концентрациясининг 2 марта пасайиши ўпка сурункали обструктив касаллигининг оғир кечишида иммун тизими ресурсларининг толиқиши ҳақида дарак берди. TGF- β нинг юқори концентрацияси IFN- γ нинг пасайиши фониди кечиби, кўпинча коморбид кечишида ўпка артерияси тромбозининг ривожланишига олиб келди.

3. Ўпка гипертензияси бўлмаган беморлар гуруҳида TNF- α ва TGF- β ўртасида кузатилган ўрта ижобий коррелацион боғлиқлик ($r=0.50$) юқори профибротик ва яллиғланиш реакциясини кўрсатди. Ўпка гипертензияси бўлган беморларда IFN- γ ва TNF- α ($r=-0.77$, кучли) ҳамда IFN- γ ва IL-17A ($r=-0.54$, ўрта) манфий корреляцион боғлиқлик, ўпка сурункали обструктив касаллигининг узок муддатли сурункали кечиши сабабли иммун жавобнинг сусайиш ҳодисасини кўрсатди. Шу билан бирга IFN- γ синтези пасайиши касалликнинг тез-тез кўзишига олиб келди. Иммун-биокимёвий кўрсаткичлар корреляцион таҳлилида ўпка гипертензияси бўлган беморларда TGF- β билан ЛДГ ($r=0.48$), глюкоза ($r=0.75$) ва умумий холестерин ($r=0.35$) ўртасида ижобий боғлиқликлар аниқланди. Бу эса ўпка сурункали обструктив

касаллиги фентотипидан қатъи назар метаболик синдром фонида кечишини исботлади.

4. IL-17A ошиши ўпка гипертензияси билан коморбидликда кечган ўпка сурункали обструктив касаллиги индикатори, TGF- β ошиши ўпка фибрози индикатори, TGF- β ва IFN- γ нинг биргаликда пасайиши ўпка гипертензияси ва ўпка артерияси тромбози индикатори эканлиги кўрсатилди.

5. Коморбидликда кечадиган ўпка сурункали обструктив касаллиги оғирлик даражасини баҳолаш ва беморларни олиб бориш тактикасини аниқлаш «COPD Optimal» дастури ва иммуно-биокимёвий кўрсаткичларга қараб беморларни назорат қилиш алгоритми ишлаб чиқилди. Ушбу дастурнинг амалиётга татбиқ этилиши умумий амалиёт шифокори томонидан ўпка сурункали обструктив касаллиги билан оғирган беморлар оғирлик даражасини эрта аниқлаш ва тўғри олиб бориш тактикасини танлашга ёрдам берди, бу эса асоратларнинг олдини олишга, ўпка сурункали обструктив касаллигидан ногиронлик ва ўлим ҳолатларини камайтиришга ёрдам берди.

НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ БУХАРСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ
МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ

БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

РАДЖАБОВА ГУЛЧЕХРА БАХОДИРОВНА

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ
ИНДИКАТОРОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ
БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В КОМОРБИДНОСТИ

14.00.36 – Аллергология и иммунология

АВТОРЕФЕРАТ
ДОКТОРСКОЙ (PhD) ДИССЕРТАЦИИ ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ



БУХАРА – 2022

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2021.4.PhD/Tib2331.

Диссертация выполнена в Бухарском государственном медицинском институте.

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

Научный руководитель	Ганиева Шахзода Шавкатовна доктор философии по медицинским наукам (PhD), доцент
Официальные оппоненты	Абдурахманов Мамур Мустафаевич доктор медицинских наук, профессор Татаурицкова Наталья Станиславовна доктор медицинских наук, профессор (Российская Федерация)
Ведущая организация	Самаркандский государственный медицинский университет

Защита диссертации состоится «22» сентября 2022 г. в 12⁰⁰ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 Бухарском государственном медицинском институте (Адрес: 200118, г. Бухара, улица А.Наваи, 1, Тел./факс: (+99865) 223-00-50; тел: (+99865) 223-17-53; e-mail: buhmi@mail.ru).

С диссертацией (PhD) можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Бухарского государственного медицинского института (зарегистрирована за № 099). Адрес: 200118, г. Бухара, улица А.Наваи, 1, Тел./факс: (+99865) 223-00-50.

Автореферат диссертации разослан «30» августа 2022 года.
(реестр протокола рассылки № 26 от «30» августа, 2022 года)



А.Ш.Иноятов

Председатель Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д.Н.Ачилова

Ученый секретарь Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор философии (PhD) по медицинским наукам, доцент

Н.А.Нуралев

Председатель Научного семинара при Научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации (PhD) доктора философии)

Актуальность и востребованность темы диссертации. В последние годы хроническая обструктивная болезнь легких является глобальной проблемой здравоохранения. На сегодняшний день хроническая обструктивная болезнь легких занимает 3-е место среди причин смерти и 5-е среди причин стойкой утраты трудоспособности во всем мире. Помимо прогрессирующего ограничения воздушного потока, гиперинфляции легких и прогрессирующей одышки, хроническая обструктивная болезнь легких характеризуется значительными системными проявлениями. Тяжесть заболевания, генетические факторы, пищевой статус, факторы окружающей среды и частота обострений определяются как прогностические факторы хронической обструктивной болезни легких. «...В разных странах мира показатели заболеваемости хронической обструктивной болезнью легких ежегодно увеличиваются и 29% случаев заканчиваются летальным исходом».¹ По этой причине изучение прогностического значения иммунологических индикаторов при хронической обструктивной болезни легких является важным для теоретической и практической медицины.

На мировом уровне проводятся исследования, направленные на изучение механизмов формирования хронической обструктивной болезни легких, дисбиотические и иммунологические изменения в данном контексте могут рассматриваться как важное звено патогенеза и отражать возможность прогрессирования хронической обструктивной болезни легких. При этом иммунологические нарушения в виде продукции широкого спектра медиаторов, способствуют миграции клеток воспаления, индуцированию активных форм кислорода и повреждению легочных и сосудистых структур, что отражено во многих научных источниках.

В Узбекистане на сегодняшний день ведется масштабная работа по совершенствованию системы здравоохранения, социальной защиты, адаптации медицинской системы к мировым стандартам, ранней диагностике, лечению и профилактике заболеваний, увеличению продолжительности жизни. Согласно Указу Президента Республики Узбекистан УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022 — 2026 годы» в рамках задач по обеспечению здоровья населения, предусматривается организация первичных медицинских услуг в регионах на основе принципа «один шаг» и принятие необходимых мер для организации в махаллях первичной медицинской помощи в целях создания населению более удобных условий для пользования качественными медицинскими услугами².

Данное диссертационное исследование в определенной степени способствует выполнению задач, изложенных в Указах и Постановлениях

¹ Shibata Y. Epidemiology of COPD: Why Is the Disease So Poorly Recognized? Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Springer Nature. 2016: 17-28. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/978-981-10-0839-9>

² Указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года УП-60 «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022 — 2026 годы»

Президента Республики Узбекистан УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», ПП-5124 от 25 мая 2021 года «О дополнительных мерах по комплексному развитию сферы здравоохранения», а также в других нормативных-правовых актах, связанных с данной сферой.

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

Степень изученности проблемы. В определении хронической обструктивной болезни легких в Глобальной стратегии профилактики, диагностики и лечения подчеркнута влияние сопутствующей патологии на заболеваемость и смертность. Акцент сделан на заболевания сердечно-сосудистой системы, остеопороз, рак легкого, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, бронхоэктатическую болезнь, синдром обструктивного апноэ сна, метаболический синдром и сахарный диабет, тревожно-депрессивные расстройства (Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD, GOLD, 2020).

Установлено, что у больных ХОБЛ в сыворотке отмечается повышение уровня острофазных белков, прежде всего С-реактивного белка, что может быть следствием активации синтеза таких цитокинов, как TGF- β , IL-8, IL-1 β , IL-6, TNF- α . (Lin X. et al. 2017). Высокий уровень трансформирующего фактора роста (TGF- β) в очаге воспаления приводит к качественным изменениям структуры легочной ткани, что способствует прогрессированию необратимой обструкции (O'Neal W. et al. 2017).

Показано, что в респираторном тракте больных хронической обструктивной болезнью легких количество макрофагов существенно увеличено, тем не менее, они не способны эффективно осуществлять фагоцитоз и эффероцитоз, что вносит вклад в формирование хронического воспаления и ремоделирования в дыхательных путях. При хронической обструктивной болезни легких не отмечается однопольной поляризации макрофагов. (Yamasaki K., Eeden S.F.V. 2018).

Это может быть следствием как дисрегуляции иммунной системы, так и особенностей распределения разных субпопуляций в различных отделах респираторного тракта, либо отражать фенотипические изменения в клетках на фоне циклических обострений и ремиссий хронической обструктивной болезни легких (Сугайло И.Ю. и соавт. 2020).

Патогенетическая неоднородность хронического бронхита, которая сочетается с неодинаковыми реакциями в системе цитокинов по-разному зависит от них. Высокие значения провоспалительных IL-1 β и TNF- α свидетельствуют об относительности ремиссии, отражая патогенетическую незавершенность терапии. Это подчеркивает хронический характер патологии, при которой остаточное воспаление в бронхах поддерживает вероятность очередных обострений (Наврзובה Ш.И. и соавт. 2019).

Решение указанных аспектов способствует разработке эффективных алгоритмов тактики ведения больных и обоснованию инновационных подходов к диагностике и профилактике осложнений хронической обструктивной болезни легких.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Бухарского государственного медицинского института 05.2022.PhD.143 в рамках темы: «Разработка новых подходов к ранней диагностике, лечению и профилактике патологических состояний организма, влияющих на здоровье жителей Бухарского региона после COVID 19» (2022-2026 г).

Цель исследования: изучение иммуновоспалительного статуса при хронической обструктивной болезни легких в зависимости от коморбидности и разработка прогностических критериев тяжести его течения.

Задачи исследования:

определить частоту распространенности хронической обструктивной болезни легких;

определить уровни цитокинов IL-17A, IFN- γ , TNF- α и TGF- β у больных хронической обструктивной болезнью легких с наличием и без легочной гипертензии;

оценить корреляционную взаимосвязь иммунологических, функциональных, биохимических показателей и статуса оксигенации при хронической обструктивной болезни легких в зависимости от коморбидности;

разработать программу прогноза тяжести течения хронической обструктивной болезни легких в коморбидности и рекомендации по тактике ведения больных.

Объектом исследования явились 90 больных хронической обструктивной болезнью легких, госпитализированных в Бухарский областной многопрофильный медицинский центр и 30 практически здоровых лиц, которые проходили плановое обследование при периодическом профилактическом осмотре.

Предметом исследования были периферическая кровь, сыворотка крови для биохимических и иммунологических исследований.

Методы исследования. В диссертационной работе использованы общеклинические, биохимические, иммунологические, функциональные, антропометрические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые установлены иммунологические индикаторы прогноза хронической обструктивной болезни легких в коморбидности: выявлены достоверно высокие уровни цитокинов IL-17A, TNF- α и TGF- β и снижение уровня IFN- γ при легочной гипертензии, что указывает на истощение ресурсов иммунной системы при тяжелом течении хронической обструктивной болезни легких;

доказано, что повышение уровня TGF- β отражает ключевую роль данного цитокина в формировании патологических изменений бронхиального дерева у больных хронической обструктивной болезнью легких. IFN- γ имел также сильную положительную связь между TGF- β и TNF- α а также среднюю положительную связь с IL-17A, что указывает на высокую профибротическую и воспалительную реакцию;

установлено, что при коморбидном течении хронической обструктивной болезни легких индикатором легочной гипертензии является IL-17A, индикатором фиброза легких является – TGF- β , одновременное снижение концентрации TGF- β и IFN- γ определяется при легочной гипертензии и тромбозе легочной артерии.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

рекомендовано проведение мониторинга иммунного статуса с исследованием наиболее информативных цитокинов у коморбидных пациентов для профилактики развития легочной гипертензии и прогнозирования ее осложнений у больных хронической обструктивной болезнью легких;

исследование цитокинового профиля и выявление характера иммунного ответа позволяет оптимизировать лечение, сократить количество обострений, снизить затраты на медикаментозную терапию, уменьшить количество случаев временной и стойкой нетрудоспособности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких;

предложено внедрить в практику врача общей практики, терапевтов и пульмонологов программу “COPD Optimal” для оценки тяжести течения хронической обструктивной болезни легких и выбора тактики ведения пациентов.

Достоверность результатов исследования подтверждена применением в исследованиях современных, взаимодополняющих клинических, биохимических, иммунологических методов исследования, а также достаточным количеством обследованных больных, обоснованным набором методов статистического анализа и сравнением результатов исследования с материалами зарубежных и отечественных исследователей, подтверждением полученных результатов и выводов полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования

Научная значимость исследования заключается в том, что на основании проведенного исследования изучены коморбидные состояния при хронической обструктивной болезни легких, проведена оценка функциональных и биохимических показателей крови, в зависимости от коморбидности, значимости иммунологических показателей, определена взаимосвязь иммунологических параметров и статуса оксигенации. Разработана эффективная программа профилактики осложнений и тактики ведения пациентов данной категории.

Практическая значимость исследования заключается в том, что на основании полученных результатов, практическому здравоохранению

предложены программа оценки тяжести и алгоритм ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с учетом коморбидности. Это позволяет врачам общей практики выбрать тактику ведения, оптимальный метод лечения, способствует повышению качества превентивных мероприятий, а также сохранению принципа преемственности ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких терапевтами, пульмонологами и иммунологами. Все это способствует уменьшению осложнений и смертности, снижению экономических затрат, повышению качества жизни больных данного контингента.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по изучению иммунологических, функциональных и биохимических показателей крови больных хронической обструктивной болезнью легких утверждены методические рекомендации: «Программа профилактики осложнений и алгоритм ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких» (Заключение Министерства здравоохранения РУз № 8Н-р/118 от 14 февраля 2022года). Данные методические рекомендации служат ранней профилактике осложнений хронической обструктивной болезни легких и своевременному выбору тактики их ведения.

Результаты научных исследований по разработке программы профилактики осложнений и алгоритма ведения больных хронической обструктивной болезнью легких внедрены в практическое здравоохранение, в частности, в Бухарское районное медицинское объединение и Бухарский филиал республиканского научного центра экстренной медицинской помощи (Заключение Министерства здравоохранения РУз №8Н-д/118 от 3 марта 2022 года). Результаты внедрений способствовали повышению точности диагностики, профилактики осложнений хронической обструктивной болезни легких в коморбидности, что позволило сократить прямые и косвенные расходы на диагностику и лечение больных данной категории.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были представлены и доложены на 2 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях и съездах.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из которых 5 журнальных статей, в том числе 3 - в республиканских и 2 - в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновываются актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи, характеризуются объект и предмет изучения. Показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов. Приведены данные по внедрению результатов исследования в практику здравоохранения, представлены сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Современное представление проблемы хронической обструктивной болезни легких и иммунитета в пульмонологии**» приведен анализ современной литературы, в том числе обсуждены новые данные об этиологии и патогенезе, современные аспекты изучения иммунитета и биохимических показателей при хронической обструктивной болезни легких, а также значения цитокинов в формировании осложнений. Приведены дискуссионные вопросы, требующие дальнейших исследований.

Во второй главе диссертации «**Особенности клинического материала и методов исследования по разработке иммунологических индикаторов хронической обструктивной болезни легких в коморбидности**» дана общая характеристика обследованных больных и описаны специальные методы исследования. В соответствии с целями и задачами работы в исследовании были включены 90 больных хронической обструктивной болезнью легких в возрасте от 45 до 59 лет (средний возраст 52,6 лет). Длительность заболевания в среднем $12,4 \pm 1,1$ лет а частота госпитализаций 3,21 раза в год, 65,4% всех больных составили лица трудоспособного возраста.

Все больные были разделены на 2 основные группы:

1-группу составили 46 больных хронической обструктивной болезнью легких без легочной гипертензии;

2 группу составили 44 больных хронической обструктивной болезнью легких с легочной гипертензией.

В контрольную группу были включены 30 практически здоровых лиц, которые проходили плановое обследование при периодическом профилактическом осмотре. В постановке диагноза придерживались классификации Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2019 года. Иммунологические исследования проводились в лаборатории иммуноморфологии института иммунологии и геномики человека АН РУз.

Изучены цитокиновый (INF- γ , IL-17A, TGF- β , TNF- α) статус в крови.

Цитокины (INF- γ , IL-17A, TGF- β , TNF- α) определяли в крови методом ИФА согласно прилагаемой инструкции. Использовали тест наборы «Цитокин» (СПб, Россия). Анализы крови взяты в период обострения хронической обструктивной болезни легких.

Спирометрия проведена на аппарате BTL-08 Spiro Pro (Великобритания). Эхокардиографическое исследование проведено на аппарате Mindray DC-№6 (Китай) с применением доплерографического метода. Биохимические исследования крови проведены на автоматическом биохимическом анализаторе Mindray BS 240 (Китай).

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью методов вариационной статистики. Достоверность различий средних оценивалась на основе критерия Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения и равенства генеральных дисперсий (F – критерий Фишера). Корреляционный анализ проводился с использованием метода Пирсона (r). Критерии связи оценивали по шкале Чеддока (2015).

В третьей главе диссертации «Оценка клиничко-функциональных показателей кардио-респираторной системы при хронической обструктивной болезни легких» представлены показатели функциональных проб, инструментального обследования (спирометрия, эхокардиография) и биохимических параметров крови больных в зависимости от наличия легочной гипертензии.

В результате изучения основных клинических симптомов, анамнестических данных и спирометрических показателей у больных с хронической обструктивной болезнью легких, все обследованные были распределены по клиничко-функциональным фенотипам заболевания на бронхитический n=56 (62,2%) и эмфизематозный n=34 (37,8%) типы.

В группе хронической обструктивной болезни легких без легочной гипертензии преобладал эмфизематозный тип у 28 (60,9%) пациентов, бронхитический тип встречался у 18 (39,1%) больных, а при хронической обструктивной болезни легких с легочной гипертензией - 38 (86,4%) преимущественно бронхитический тип, эмфизематозный у 6 (13,6%).

Интересными были результаты биохимического анализа крови больных хронической обструктивной болезнью легких, свидетельствующие о дисметаболических расстройствах и преимущественной прогностической значимости некоторых параметров (табл.1).

Таблица 1.

Биохимические показатели крови у больных хронической обструктивной болезнью легких

Показатели	Контрольная группа (n=30)	1-группа ХОБЛ без ЛГ (n=46)	2-группа ХОБЛ с ЛГ (n=44)
Общий холестерин (ммоль/л)	5,1± 0,09	5,82± 0,08*	6,45± 0,14**
Глюкоза (ммоль/л)	4,6± 0,13	6,07± 0,19**	5,22± 0,18*
ЛДГ (МЕ)	304,72± 14,55	436,96± 10,67**	438,7± 18,86**

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновываются актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи, характеризуются объект и предмет изучения. Показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов. Приведены данные по внедрению результатов исследования в практику здравоохранения, представлены сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Современное представление проблемы хронической обструктивной болезни легких и иммунитета в пульмонологии**» приведен анализ современной литературы, в том числе обсуждены новые данные об этиологии и патогенезе, современные аспекты изучения иммунитета и биохимических показателей при хронической обструктивной болезни легких, а также значения цитокинов в формировании осложнений. Приведены дискуссионные вопросы, требующие дальнейших исследований.

Во второй главе диссертации «**Особенности клинического материала и методов исследования по разработке иммунологических индикаторов хронической обструктивной болезни легких в коморбидности**» дана общая характеристика обследованных больных и описаны специальные методы исследования. В соответствии с целями и задачами работы в исследовании были включены 90 больных хронической обструктивной болезнью легких в возрасте от 45 до 59 лет (средний возраст 52,6 лет). Длительность заболевания в среднем $12,4 \pm 1,1$ лет а частота госпитализаций 3,21 раза в год, 65,4% всех больных составили лица трудоспособного возраста.

Все больные были разделены на 2 основные группы:

1-группу составили 46 больных хронической обструктивной болезнью легких без легочной гипертензии;

2 группу составили 44 больных хронической обструктивной болезнью легких с легочной гипертензией.

В контрольную группу были включены 30 практически здоровых лиц, которые проходили плановое обследование при периодическом профилактическом осмотре. В постановке диагноза придерживались классификации Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2019 года. Иммунологические исследования проводились в лаборатории иммуноморфологии института иммунологии и геномики человека АН РУз.

Изучены цитокиновый (INF- γ , IL-17A, TGF- β , TNF- α) статус в крови.

Цитокины (INF- γ , IL-17A, TGF- β , TNF- α) определяли в крови методом ИФА согласно прилагаемой инструкции. Использовали тест наборы «Цитокин» (СПб, Россия). Анализы крови взяты в период обострения хронической обструктивной болезни легких.

Спирометрия проведена на аппарате BTL-08 Spiro Pro (Великобритания). Эхокардиографическое исследование проведено на аппарате Mindray DC-№6 (Китай) с применением доплерографического метода. Биохимические исследования крови проведены на автоматическом биохимическом анализаторе Mindray BS 240 (Китай).

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью методов вариационной статистики. Достоверность различий средних оценивалась на основе критерия Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения и равенства генеральных дисперсий (F – критерий Фишера). Корреляционный анализ проводился с использованием метода Пирсона (r). Критерии связи оценивали по шкале Чеддока (2015).

В третьей главе диссертации «Оценка клинико-функциональных показателей кардио-респираторной системы при хронической обструктивной болезни легких» представлены показатели функциональных проб, инструментального обследования (спирометрия, эхокардиография) и биохимических параметров крови больных в зависимости от наличия легочной гипертензии.

В результате изучения основных клинических симптомов, анамнестических данных и спирометрических показателей у больных с хронической обструктивной болезнью легких, все обследованные были распределены по клинико-функциональным фенотипам заболевания на бронхитический n=56 (62,2%) и эмфизематозный n=34 (37,8%) типы.

В группе хронической обструктивной болезни легких без легочной гипертензии преобладал эмфизематозный тип у 28 (60,9%) пациентов, бронхитический тип встречался у 18 (39,1%) больных, а при хронической обструктивной болезни легких с легочной гипертензией - 38 (86,4%) преимущественно бронхитический тип, эмфизематозный у 6 (13,6%).

Интересными были результаты биохимического анализа крови больных хронической обструктивной болезнью легких, свидетельствующие о дисметаболических расстройствах и преимущественной прогностической значимости некоторых параметров (табл.1).

Таблица 1.

Биохимические показатели крови у больных хронической обструктивной болезнью легких

Показатели	Контрольная группа (n=30)	1-группа ХОБЛ без ЛГ (n=46)	2-группа ХОБЛ с ЛГ (n=44)
Общий холестерин (ммоль/л)	5,1± 0,09	5,82± 0,08*	6,45± 0,14**
Глюкоза (ммоль/л)	4,6± 0,13	6,07± 0,19**	5,22± 0,18*
ЛДГ (МЕ)	304,72± 14,55	436,96± 10,67**	438,7± 18,86**

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

В нашем исследовании уровень общего холестерина (ммоль/л) крови в группе хронической обструктивной болезни легких с легочной гипертензией $6,45 \pm 0,14$ был в 1,3 раза выше контрольных значений $5,1 \pm 0,09$ ($P < 0,01$), а в группе без легочной гипертензии $5,82 \pm 0,08$ ($P < 0,05$), уровень глюкозы (ммоль/л) крови был также повышен в 1,3 раза у больных хронической обструктивной болезнью легких без легочной гипертензии $6,07 \pm 0,19$ ($P < 0,01$), по сравнению к здоровым $4,6 \pm 0,13$, при легочной гипертензии $5,22 \pm 0,18$ ($P < 0,05$). ЛДГ как индикатор тканевой гипоксии был в 1,4 раза повышен в обеих группах $436,96 \pm 10,67$ МЕ ($P < 0,01$) и $438,7 \pm 18,86$ МЕ ($P < 0,01$) по отношению к контролю $304,72 \pm 14,55$ МЕ (табл.1).

Основные функциональные параметры дыхательной системы, включающие функцию внешнего дыхания (ФВД), парциальное давление кислорода в крови, сатурацию до и после теста 6-минутной ходьбы и пройденную в указанном тесте дистанцию имела тенденцию к снижению у больных хронической обструктивной болезнью легких по сравнению к контролю, при сравнении основных групп низкие значения наблюдались у больных с ЛГ. В 1-группе ЖЕЛ $78,1 \pm 0,70\%$ ($P = 0,05$), во 2-группе $74,2 \pm 1,07\%$ ($P = 0,05$) по отношению к контролю $82,28 \pm 0,66\%$. ОФВ1 при хронической обструктивной болезни легких без легочной гипертензии – $46,9 \pm 0,46\%$ ($P = 0,05$), при хронической обструктивной болезни легких с легочной гипертензией $45,8 \pm 0,63\%$ ($P = 0,05$) по отношению к здоровым $48,53 \pm 0,30\%$. Одышка по шкале Борга до и после теста, парциальное давление углекислого газа в крови были высокими по сравнению к показателям здоровых лиц, что наглядно изображено на диаграмме (рис.1).

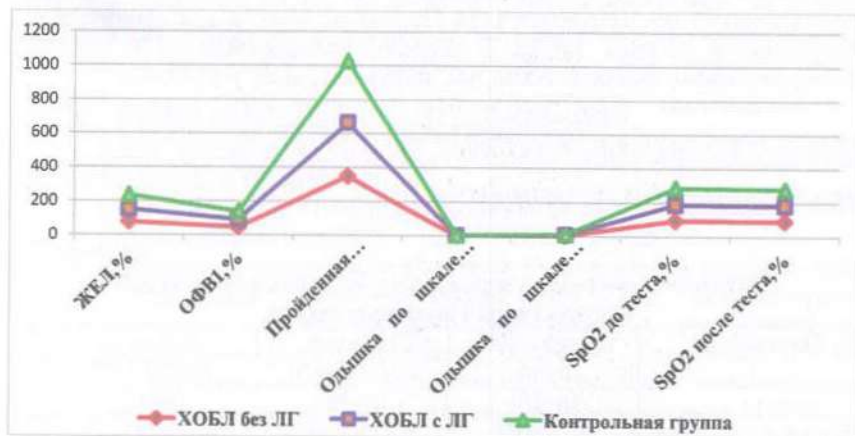


Рис.1. Основные функциональные показатели респираторной системы больных хронической обструктивной болезнью легких

С целью определения адаптации больных хронической обструктивной болезнью легких к гипоксии, был определен статус оксигенации, основными

показателями которого были кислотно-щелочное состояние (КЩС) крови, парциальное давление кислорода и углекислого газа и уровень гемоглобина. В условиях дефицита кислорода, P_{O_2} у больных ХОБЛ в 1-группе $61,52 \pm 0,54$ мм рт.ст. ($P=0,05$), во 2-группе $57,52 \pm 1,59$ мм рт.ст. ($P=0,01$), по отношению к здоровым $69,30 \pm 0,63$ мм рт.ст. (рис.3). При изучении эхокардиографических параметров сердца у больных ХОБЛ с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией отмечалось наличие гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) в 1-группе – у 18 (39,1 %), во 2 группе – у 43 (97,7 %). Также у обследуемых были определены достоверно высокие значения диаметра легочной артерии в 1-группе $2,17 \pm 0,04$ см ($P < 0,05$) и $2,29 \pm 0,07$ см ($P < 0,01$) во 2- группе с ЛГ против контроля $2,05 \pm 0,06$ см.

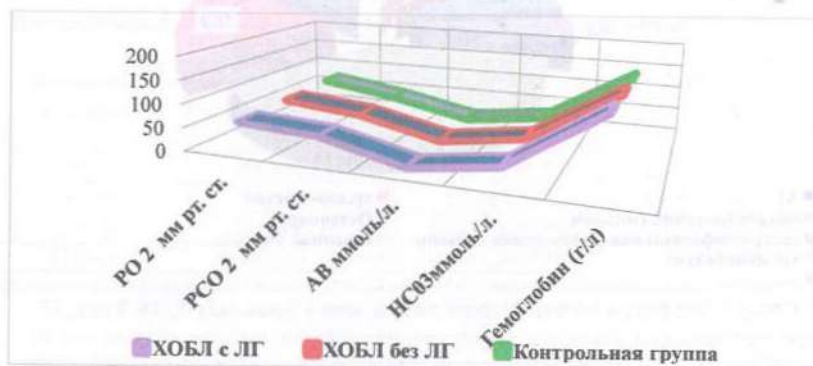


Рис.2. Статус оксигенации больных ХОБЛ

Значения среднего давления в легочной артерии, подтверждали наличие ЛГ во 2-группе $22,15 \pm 0,24$ мм рт.ст. ($P < 0,01$) по отношению к здоровым $19,71 \pm 0,22$ мм рт.ст. (табл.2).

Таблица 2.

Эхокардиографические параметры сердечно-сосудистой системы у больных ХОБЛ

Показатели	Контрольная группа (n=30)	1-группа ХОБЛ без ЛГ (n=46)	2-группа ХОБЛ с ЛГ (n=44)
КДРЛЖ, см	$5,09 \pm 0,07$	$5,16 \pm 0,05$	$5,36 \pm 0,07^*$
КСРЛЖ, см	$3,08 \pm 0,06$	$3,15 \pm 0,05$	$3,41 \pm 0,06^*$
ЛА, см	$2,05 \pm 0,06$	$2,17 \pm 0,04^*$	$2,29 \pm 0,07^{**}$
СрдЛА, мм.рт.ст.	$19,71 \pm 0,22$	$20,88 \pm 0,28^*$	$22,15 \pm 0,24^{**}$

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$)

В наших исследованиях, у всех (n=90) больных ХОБЛ выявлена коморбидная патология, которая повлияла на течение основного заболевания.

С целью определения значимости каждой коморбидной патологии в клиническом течении ХОБЛ, их частоту рассматривали в зависимости от наличия ЛГ.

В структуре коморбидных заболеваний больных ХОБЛ без ЛГ часто встречались АГ у 12 (26,1%), метаболический синдром – 10 (21,7%), хронический холецистит – 8 (17,4%), ГЭРБ – 7 (15,2%), язвенная болезнь желудка и 12 перстной кишки – 4 (8,7%), остеопороз – 3 (6,5%) и хронический панкреатит – 2 (4,3%) (рис.3).



Рис.3. Структура коморбидной патологии у больных ХОБЛ без ЛГ

При ХОБЛ с ЛГ коморбидность была вызвана АГ у 12 (27,3%), ГЭРБ у 17 (38,6%) и язвенной болезнью у 10 (22,7%), жировым гепатозом у 3 (6,8%) и хроническим панкреатитом у 2 больных (4,6%) (рис.4).

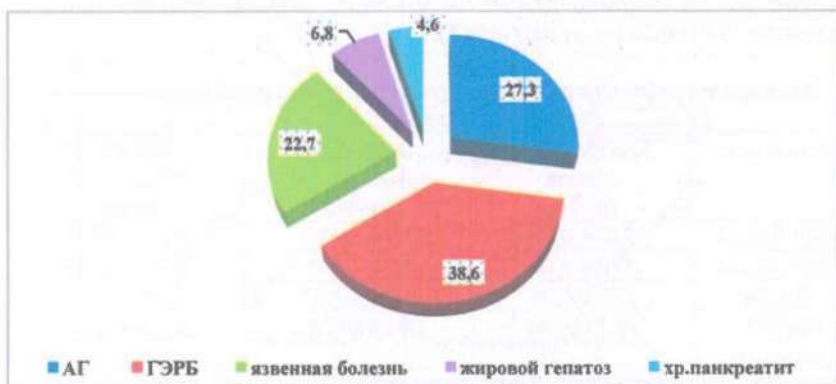


Рис.4. Структура коморбидной патологии у больных хронической обструктивной болезнью легких с легочной гипертензией

В четвертой главе диссертации «Особенности иммунного статуса при хронической обструктивной болезни легких» представлены результаты изучения цитокинового статуса при хронической обструктивной болезни легких.

В нашем исследовании с целью изучения иммунного статуса больных хронической обструктивной болезнью легких были отобраны наиболее информативные при кардио-респираторных заболеваниях цитокины - интерферон-гамма (INF- γ), интерлейкин 17A (IL-17A), трансформирующий фактор роста (TGF- β), фактор некроза опухоли (TNF- α), которые изучались в сыворотке крови больных в стадии обострения основного заболевания (табл.3).

Таблица 3.

Цитокиновый статус больных хронической обструктивной болезнью легких

Цитокины (пг/мл)	Контрольная группа (n=30)	1-группа (n=46)	2-группа (n=44)
INF- γ	64,3 \pm 2,15	52,3 \pm 1,43 *	33,6 \pm 1,59 ***
IL-17A	54,6 \pm 1,98	55,4 \pm 1,44	87,1 \pm 1,85 **
TGF- β	134,7 \pm 3,51	156,5 \pm 2,31 *	169,9 \pm 2,65 **
TNF- α	25,5 \pm 1,11	51,4 \pm 1,56 ***	54,7 \pm 1,88 ***

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

В результате анализа цитокинового статуса больных выявлен высокий уровень TGF- β способствующий формированию легочной гипертензии. Показатель был в 1,3 раза выше в группе хронической обструктивной болезни легких с легочной гипертензией, и в 1,2 раза выше в группе хронической обструктивной болезни легких без легочной гипертензии по отношению к контролю, что доказывает наличие необратимой обструкции в обеих группах (рис.5).

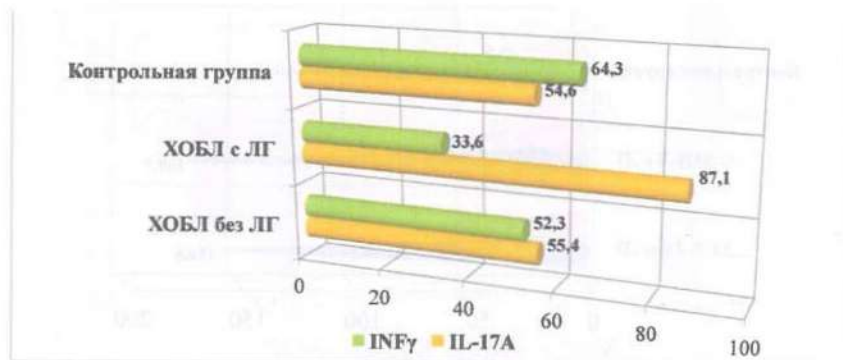


Рис.5. Показатели цитокинов крови у больных хронической обструктивной болезнью легких

Уровни TNF- α повторяли схожие тенденции, свидетельствуя о персистенции системного воспаления у больных хронической обструктивной болезнью легких, независимо от наличия легочной гипертензии, уровень TNF- α был в 2 раза выше контрольных значений в группе хронической обструктивной болезни легких без легочной гипертензии $51,4 \pm 1,56$ ($P < 0,001$) и хронической обструктивной болезни легких с легочной гипертензией $54,7 \pm 1,88$ ($P < 0,001$) против $25,5 \pm 1,11$.

Интересные результаты получены по уровню INF- γ при хронической обструктивной болезни легких, концентрация которого в 1-группе больных без легочной гипертензии была $52,3 \pm 1,43$ пг/мл ($P < 0,05$), при ассоциации с легочной гипертензией $33,6 \pm 1,59$ пг/мл ($P < 0,001$) по сравнению к здоровым лицам $64,3 \pm 2,15$ пг/мл.

Достоверное двухкратное снижение при легочной гипертензии также указывает на истощение ресурсов иммунной системы при тяжелом и затяжном течении хронической обструктивной болезни легких.

Статистически значимыми также были результаты IL-17A в нашем исследовании, уровни которого в 1,6 раз превышали контрольные значения в группе с легочной гипертензией $87,1 \pm 1,85$ пг/мл ($P < 0,001$), однако при хронической обструктивной болезни легких без легочной гипертензии $55,4 \pm 1,44$ пг/мл достоверных различий с контрольной группой ($54,6 \pm 1,98$ пг/мл) не наблюдалось, что подтверждает патогенетическую роль IL-17A в механизме повышения давления в легочной артерии (рис.5).

В исследовании установлено, что уровни TNF- α повторяют схожие тенденции, свидетельствуя о персистенции системного воспаления у больных хронической обструктивной болезнью легких, независимо от наличия легочной гипертензии. Так, уровень TNF- α был в 2 раза выше контрольных значений в группе хронической обструктивной болезни легких без легочной гипертензии $51,4 \pm 1,56$ пг/мл и $54,7 \pm 1,88$ пг/мл при хронической обструктивной болезни легких с легочной гипертензией, против контроля- $25,5 \pm 1,11$ (рис.6).

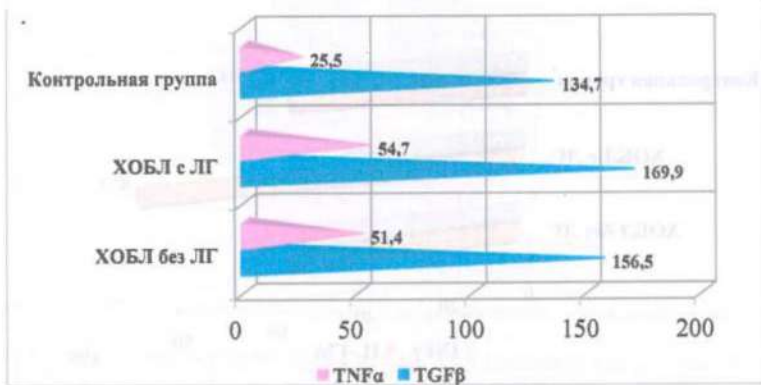


Рис.6. Показатели цитокинов крови у больных хронической обструктивной болезнью легких

С целью определения взаимосвязи цитокинов между собой и их комплексной активности в патогенетическом процессе хронической обструктивной болезни легких, был проведен корреляционный анализ в зависимости от наличия легочной гипертензии.

В группе больных хронической обструктивной болезнью легких без легочной гипертензии наблюдалась сильная положительная корреляционная связь между фактором некроза опухоли альфа TNF- α и трансформирующим фактором роста фибробластов TGF- β ($r=0,50$). Повышение уровня TGF- β отражает ключевую роль данного цитокина в формировании патологических изменений бронхиального дерева у больных хронической обструктивной болезнью легких. IFN- γ имел также сильную положительную связь между TGF- β ($r=0,54$) и TNF- α ($r=0,44$) а также среднюю положительную связь с IL-17A ($r=0,32$), что указывает на высокую профибротическую и воспалительную реакцию.

При хронической обструктивной болезни легких с легочной гипертензией IFN- γ имел сильную отрицательную связь между TNF- α ($r=-0,77$) и IL-17A ($r=0,38$), а также сильную отрицательную связь с TNF- α ($r=0,66$), что указывает на феномен истощения специфического иммунного ответа, в связи с длительным хроническим течением заболевания. В тоже время сниженная продукция IFN- γ является причиной частых обострений хронической обструктивной болезни легких (рис.7).

Значимая корреляционная взаимосвязь функциональных показателей у больных хронической обструктивной болезнью легких с легочной гипертензией наблюдалась с цитокинами TGF- β и TNF- α .

Среднее давление в легочной артерии имело сильную корреляционную связь с концентрацией TGF- β ($r=0,46$), что доказывает на профибротическую активность цитокина в условиях хронической гипоксии и эндотелиальной дисфункции, развивающейся под воздействием метаболического ацидоза у больных с хронической обструктивной болезнью легких.

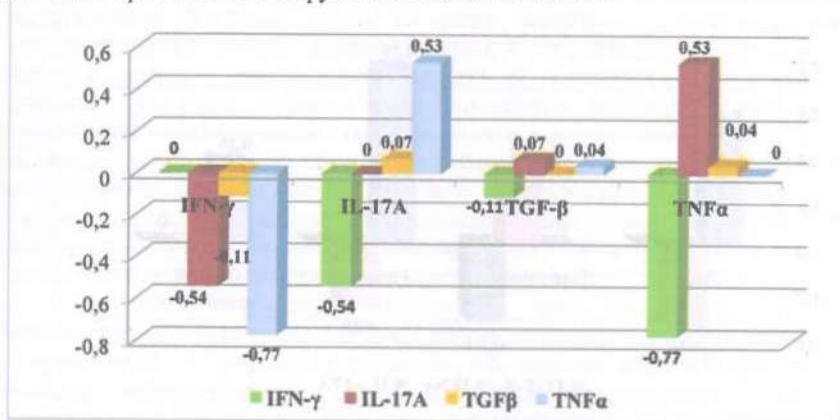


Рис.7. Корреляционная зависимость цитокинов у больных хронической обструктивной болезнью легких с легочной гипертензией

TGF- β также имел слабые обратные взаимосвязи с ЖЕЛ ($r=-0,38$), и сатурацией крови ($r=-0,36$). TNF- α имел сильную положительную связь с парциальным давлением углекислого газа ($r=0,48$) и средние отрицательные связи с ЖЕЛ ($r=-0,34$), сатурацией крови ($r=-0,32$), повторяя похожие тенденции, наблюдаемые с TGF- β (рис.8).

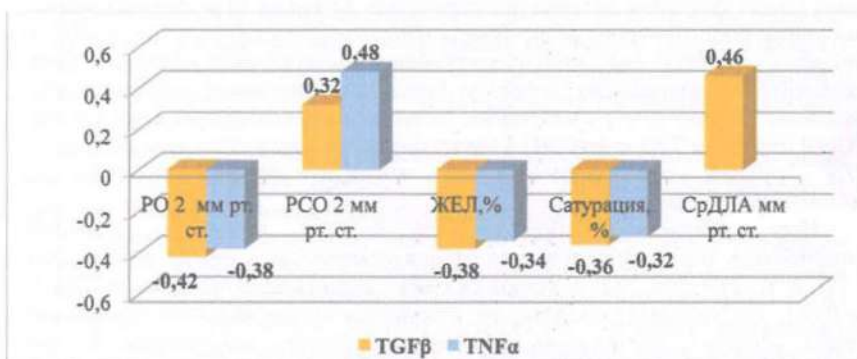


Рис.8. Корреляционная связь иммуно-оксидантных параметров при хронической обструктивной болезни легких с легочной гипертензией

При изучении корреляционных взаимосвязей цитокинов с биохимическими параметрами у пациентов хронической обструктивной болезнью легких с легочной гипертензией, уровень TGF- β имел наиболее сильную прямую связь с глюкозой сыворотки ($r=0,75$) и ЛДГ ($r=0,48$), среднюю положительную связь с общим холестерином ($r=0,35$). Между IFN- γ и ЛДГ наблюдалась средняя отрицательная связь ($r=-0,36$) (рис.9).

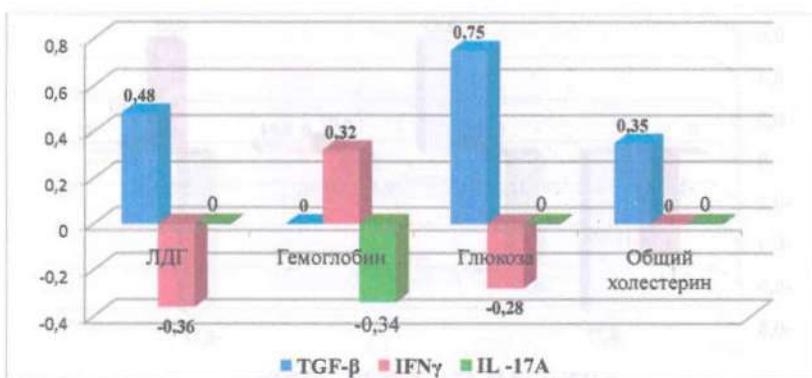


Рис. 9. Корреляционная связь иммуно-биохимических параметров при хронической обструктивной болезнью легких с легочной гипертензией

Практически схожие значения корреляционной зависимости TGF- β и TNF- α при хронической обструктивной болезни легких с легочной гипертензией, свидетельствует об их одинаковой информативности и чувствительности в отношении гипоксии. Данный факт указывает о том, что с целью прогноза неблагоприятных исходов кардио-респираторной коморбидности достаточно исследовать только TGF- β .

При коморбидном течении хронической обструктивной болезни легких индикатором легочной гипертензии является IL-17A, индикатором фиброза легких является – TGF- β . Поэтому рекомендуется изучение выше указанных цитокинов в динамике при хронической обструктивной болезни легких в коморбидности.

В пятой главе диссертации «**Разработка прогностических критериев тяжести хронической обструктивной болезни легких**» приведены результаты изучения иммунологических, биохимических и функциональных исследований, на основании которых автором разработана Программа “COPD Optimal” (DGU №14742) - Модифицированная шкала для оценки тяжести и тактики ведения больных хронической обструктивной болезни легких.

В качестве клинко-функциональных параметров хронической обструктивной болезни легких были изучены степень выраженности одышки, ОФВ1, дистанция, пройденная при тесте 6 минутной ходьбы, ИМТ, отобрано 20 наиболее значимых коморбидных патологий. Интерпретация результатов проведена по набору баллов по вышеуказанным пунктам опроса и обследования пациентов.

Для дальнейшей оптимизации и разработки прогностических критериев была разработана схема иммуно-биохимического контроля прогрессирования заболевания у коморбидных больных (рис.10).

Разработанная программа для обследования больных с хронической обструктивной болезнью легких на этапе первичного здравоохранения позволяет выбору тактики ведения больных с хронической обструктивной болезнью легких и профилактике развития её осложнений. Практическая ценность программы заключается в повышении точности диагностики хронической обструктивной болезни легких, исключении инвазивного вмешательства, обеспечении возможности проведения исследования в амбулаторных условиях, несопряженного с необходимостью применения дорогостоящего лабораторного оборудования. Применение шкалы облегчает проведение мониторинга течения хронической обструктивной болезни легких в рамках ежегодной диспансеризации населения.

С учетом социально-экономического характера заболеваемости хронической обструктивной болезнью легких, связанного преимущественно с хроническим и длительным течением заболевания, сопровождающимся частыми обострениями и необходимостью стационарной помощи целесообразно применение разработанной программы оценки тяжести и тактики ведения больных с хронической обструктивной болезнью легких.

На каждом конкретном случае обращения и госпитализации по поводу хронической обструктивной болезни легких рассчитали экономическую эффективность исходя из государственных затрат.



Рис.10. Алгоритм оценки тяжести и выбора тактики ведения больных с хронической обструктивной болезнью легких

Анализ эффективности применения существующего стандарта диагностики и лечения больных хронической обструктивной болезнью легких показал необходимую сумму финансовых затрат 3 831 600±290 400 сум на одного пациента в среднем за 10 дней пребывания в стационаре. Учитывая тот факт что, каждый пациент в среднем госпитализируется 3,21±0,36 раза в год – сумма расходов на стационарное лечение одного больного с хронической обструктивной болезнью легких составляет 12 299 436 ежегодно. Анализ эффективности применения данной программы показал достижение экономической эффективности в сумме 3 486 600 в год на одного пациента с хронической обструктивной болезнью легких.

Применение предложенной программы в практической деятельности врачей общей практики поликлиник, терапевтов и пульмонологов многопрофильных медицинских центров позволит снизить частоту госпитализации пациентов и выбрать правильную тактику ведения с повышением эффективности контроля состояния больных без повышения коечной загруженности стационаров. Оценка иммунологических прогностических индикаторов способствует ранней профилактике

необратимых кардиоваскулярных осложнений, что снижает частоту инвалидности и фатальных исходов среди больных хронической обструктивной болезнью легких, позволит сохранить их трудоспособность и повысит качество жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Частота распространенности хронической обструктивной болезни легких составляет 8,8 промилли на 1000 взрослого населения Бухарской области. Длительность заболевания составляла в среднем $12,4 \pm 1,1$ лет, а частота госпитализаций по поводу обострений $3,21 \pm 0,36$ раза в год. Среди всех 1501 госпитализированных за 2019-2021 годы 65,4% составили лица трудоспособного возраста.

2. Результаты изучения иммунологических параметров крови при хронической обструктивной болезни легких подтверждают патогенетическую роль IL-17A в механизме повышения давления в легочной артерии, за счет более выраженного воздействия цитокина на сосудистый компонент, чем на персистенцию воспалительного процесса бронхиального дерева. Высокая концентрация TGF- β на фоне снижения IFN- γ указывает на развитие тромбоза легочной артерии при коморбидном течении хронической обструктивной болезни легких.

3. В группе больных хронической обструктивной болезнью легких без легочной гипертензии наблюдалась сильная положительная корреляционная связь между TNF- α и TGF- β ($r=0,50$), что указывает на высокую профибротическую и воспалительную реакцию. При хронической обструктивной болезни легких с легочной гипертензией IFN- γ имел сильную отрицательную связь между TNF- α ($r=-0,77$) и IL-17A ($r=-0,54$), что указывает на феномен истощения специфического иммунного ответа, в связи с длительным хроническим течением заболевания. В тоже время сниженная продукция IFN- γ является причиной частых обострений ХОБЛ. При изучении корреляционных связей между биохимическими параметрами и цитокинами крови при хронической обструктивной болезни легких с легочной гипертензией, TGF- β имел наиболее сильную прямую связь с глюкозой сыворотки ($r=0,75$) и ЛДГ ($r=0,48$), среднюю положительную связь с общим холестерином ($r=0,35$). Хроническая обструктивная болезнь легких протекает на фоне метаболического синдрома независимо от фенотипа.

4. При коморбидном течении хронической обструктивной болезни легких индикатором легочной гипертензии является IL-17A, индикатором фиброза легких является – TGF- β . Одновременное снижение концентрации TGF- β и IFN- γ определяется при легочной гипертензии и тромбозе легочной артерии.

5. Для оценки тяжести течения и выбора тактики ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в коморбидности была разработана программа “COPD Optimal” (DGU №14742) и алгоритм контроля состояния больных по иммуно-биохимическим показателям. Внедрение

данной программы в деятельность врачей общей практики помогает раннему определению степени тяжести хронической обструктивной болезни легких и выбору правильной тактики ведения, что способствует профилактике осложнений, уменьшению частоты инвалидности и смертности от хронической обструктивной болезни легких.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01
ON AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREES
AT THE BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE**

BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE

RADJABOVA GULCHEKHRA BAHODIROVNA

**PROGNOSTIC VALUE OF IMMUNOLOGIC INDICATORS IN CHRONIC
OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN COMORBIDITY**

14.00.36 – Allergology and immunology

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



Bukhara – 2022

The theme of the doctor of philosophy (PhD) dissertation was registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number B2021.4.PhD/Tib2331.

The dissertation was made at the Bukhara state medical institute.

An abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) is available on the website of the Scientific Council (www.bsmi.uz) and on the Information and Educational Portal «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Scientific supervisor: **Ganieva Shakhzoda Shavkatovna**
PhD, associate professor

Official opponents: **Abdurakhmanov Mamur Mustafaeich**
Doctor of medical sciences, professor

Tataurshikova Natalya Stanislavovna
Doctor of medical sciences, professor
(Russian Federation)

Leading organization: **Samarkand state medical university**

Defense will take place on «22» september 2022 at 12⁰⁰ at the meeting of Scientific Council DSc.04/30.04.2022. Tib.93.01 at the Bukhara State medical institute (address: 200118, Uzbekistan, Bukhara, A.Navoiy str.1. Phone/fax: (+99865) 223-00-50; Phone: (+99865) 223-17-53, e-mail: buhmi@mail.ru).

The dissertation can be reviewed at the Information Resource Center of the Bukhara State medical institute (registered number №99). (Address: 200118, Uzbekistan, Bukhara, A.Navoiy str.1. Phone: (+99865) 223-00-50)

Abstract of dissertation sent out on «30» august 2022 year
(mailing report № 26 on «30» august 2022 year)



[Handwritten signature]

A.Sh.Inoyatov
Chairman of the scientific council on awarding of the scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

D.N. Achilova
Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Philosophy, associate professor

[Handwritten signature]

N.A.Nuraliev
Chairman of the scientific seminar of the scientific council on awarding of the scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of the doctor of philosophy dissertation)

The aim of research work. The study of the immuno-inflammatory status in chronic obstructive pulmonary disease depending on comorbidity and the development of prognostic criteria for the severity of its course.

The object of the research. The 90 patients with chronic obstructive pulmonary disease hospitalized in the Bukhara regional multidisciplinary medical center and 30 healthy people aged from 45 to 59 years.

The scientific novelty of the research work is as follows:

for the first time, immunological indicators of the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease in comorbidity were established: significantly high levels of cytokines IL-17A, TNF- α and TGF- β and a decrease in the level of IFN- γ in pulmonary hypertension were revealed, which indicates the depletion of immune system resources in severe chronic obstructive pulmonary disease;

it is proved that the increase in the level of TGF- β reflects the key role of this cytokine in the formation of pathological changes in the bronchial tree in chronic obstructive pulmonary disease patients. IFN- γ also had a strong positive association between TGF- β and TNF- α , as well as an average positive association with IL-17A, indicating a high profibrotic and inflammatory response

it is proved that the increase in the level of TGF- β reflects the key role of this cytokine in the formation of pathological changes in the bronchial tree in chronic obstructive pulmonary disease patients. IFN- γ also had a strong positive association between TGF- β and TNF- α , as well as an average positive association with IL-17A, indicating a high profibrotic and inflammatory response

it was found that in the comorbid course of chronic obstructive pulmonary disease, the indicator of pulmonary hypertension is IL-17A, the indicator of pulmonary fibrosis is - TGF- β . Simultaneous decrease in the concentration of TGF- β and IFN- γ is determined in pulmonary hypertension and pulmonary artery thrombosis.

Implementation of the research results. Based on the obtained scientific results on the study of immunological, functional and biochemical parameters of the blood of chronic obstructive pulmonary disease patients: approved methodological recommendations: "Complication prevention program and management algorithm for patients with chronic obstructive pulmonary disease". The results of scientific research on the development of a complication prevention program and an algorithm for managing chronic obstructive pulmonary disease patients have been implemented in practical healthcare, in particular, in the Bukhara Regional Medical Association and the Bukhara branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care. These guidelines serve for the early prevention of chronic obstructive pulmonary disease complications in people and the timely choice of tactics for their treatment.

The structure and volume of the dissertation. The structure of the thesis The dissertation consists of an introduction, 5 chapters, conclusion, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, I part)

1. Раджабова Г.Б., Убайдуллаева Н.Н. ХОБЛ: Современное состояние проблемы, эпидемиология, факторы риска //Тиббиёт ва спорт. – Ташкент, 2020. - № 2. - С.136-138 (14.00.00 №23).
2. Раджабова Г.Б., Джаббарова М.Б., Саломова Н.К. Меры по профилактике факторов риска хронической обструктивной болезни лёгких // Тиббиётда янги кун. – Ташкент, 2020. - № 4 (32). – С.519-521 (14.00.00 №22).
3. Раджабова Г.Б., Убайдуллаева Н.Н. Диагностика нарушений дыхания в ночные часы и респираторная терапия пациентов с ХОБЛ // Тиббиёт ва спорт. – Ташкент, 2020. - № 2. - С.133-135 (14.00.00 №23).
4. Раджабова Г.Б., Убайдуллаева Н.Н., Назарова Ж.А., Уринов М.Б. Features Of Sleep Apnea Syndrome In Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease // European Journal of Molecular & Clinical Medicine. – Romania, 2020. - N7 (10). – С.2187-2191. (Scopus)
5. Раджабова Г.Б., Саломова Н.К. Diagnostics of night breathing disorders clock and respiratory therapy for COPD patients. // Europe's Journal of Psychology. – Schweizerische, 2020. - N5. – С.2187-2191. (Scopus)

II бўлим (II часть, II part)

6. Раджабова Г.Б., Ганиева Ш.Ш. Клинико-лабораторная оценка состояния здоровья больных хронической обструктивной болезнью легких, перенесших коронавирусную инфекцию // Central asian journal of medical and natural sciences. – Ташкент, 2021. - № 2. – P.76-80.
7. Раджабова Г.Б., Ганиева Ш.Ш. Современное представление патогенеза хронической обструктивной болезни легких в коморбидности // Oriental Renaissance: Innovative, educational, natural and social sciences. – Индия, 2022. - № 2. – С.826-834.
8. Раджабова Г.Б., Ганиева Ш.Ш. Hemodynamic profile of patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea syndrome // Academicia: an international multidisciplinary research journal. – India, 2021. – N11 (12) - С.587-591.
9. Раджабова Г.Б. Прогностическое значение иммунологических индикаторов при хронической обструктивной болезни лёгких // International Conference on «Language and cultures: Prospect for Development in the 21st Century». – Казахстан, 2022. – С.180-181.
10. Раджабова Г.Б. Оценка метаболических показателей больных хронической обструктивной болезнью легких в коморбидности // Республиканская научно-практическая конференция «Замонавий таълим: муаммо ва ечимлари». – Узбекистан, 2022. - С. 196-197.

11. Раджабова Г.Б. Коморбидная патология у больных хронической обструктивной болезнью легких // International Conference on «Advanced research on applied sciences, humanities and education». – USA, 2022. - С. 246-247.

12. Раджабова Г.Б. Особенности качества жизни у больных хронической обструктивной болезнью легких // Материалы XXV Республиканской научно-практической конференции «Вахидовские чтения – 2022 - Новые тенденции в миниинвазивной торакоабдоминальной и сердечно-сосудистой хирургии». – Ташкент, 2022. - С. 187-188.

13. Раджабова Г.Б., Ганиева Ш.Ш. Программа профилактики осложнений и алгоритм ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Методические рекомендации. – Бухара, 2021. - 39 с.

Автореферат “Дурдона” нашриётида тахрирдан ўтказилди ва ўзбек, рус ҳамда инглиз тилларида маънилар мослиги текширилди.



Босишга рухсат этилди: 29.08.2022 йил. Бичими 60x84 ¹/₁₆, «Times New Roman» гарнитурادا рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табағи 3,0 Адади: 100 нусха. Буюртма №439.

Гувоҳнома АИ №178. 08.12.2010.

“Садриддин Салим Бухорий” МЧЖ босмаҳонасида чоп этилди.
Бухоро шаҳри, М.Иқбол кўчаси, 11-уй. Тел.: 65 221-26-45