

**САМАРҚАНД ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ PhD.04/30.12.2019.Tib.102.01
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ХОЛЖИГИТОВА МУҲАЙЁ БЕРДИҚУЛОВНА

**СУРУНКАЛИ ОБСТРУКТИВ БРОНХИТДА
ИММУНОМОДУЛЯЦИЯЛОВЧИ ТЕРАПИЯНИНГ КЛИНИК-
ИММУНОЛОГИК АСОСЛАНИШИ ВА САМАРАДОРЛИГИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

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

САМАРҚАНД – 2020

УДК: 612.017-613.98:616.24-002

**Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
по медицинским наукам**

**Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)
on medical sciences**

Холжигитова Муҳайё Бердикуловна

Сурункали обструктив бронхитда иммуномодуляцияловчи
терапиянинг клиник-иммунологик асосланиши ва
самарадорлиги..... 3

Холжигитова Муҳайё Бердикуловна

Клинико-иммунологическое обоснование и эффективность
иммуномодулирующей терапии при хроническом обструктивном
бронхите..... 29

Kholjigitova Muhayyo Berdikulovna

Clinical and immunological rational and effectiveness of immunomodulating
therapy in chronic obstructive bronchitis..... 53

Эълон қилинган ишлар рўйхати

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

**САМАРҚАНД ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ PhD.04/30.12.2019.Tib.102.01
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ХОЛЖИГИТОВА МУҲАЙЁ БЕРДИҚУЛОВНА

**СУРУНКАЛИ ОБСТРУКТИВ БРОНХИТДА
ИММУНОМОДУЛЯЦИЯЛОВЧИ ТЕРАПИЯНИНГ КЛИНИК-
ИММУНОЛОГИК АСОСЛАНИШИ ВА САМАРАДОРЛИГИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

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

САМАРҚАНД–2020

Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.4.PhD/Tib426 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Самарқанд давлат тиббиёт институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбар

Аралов Нематилло Равшанович

тиббиёт фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар

Аҳмедов Халмурод Садуллаевич

тиббиёт фанлари доктори, доцент

Убайдуллаева Наима Набижановна

тиббиёт фанлари доктори, доцент

Етакчи ташкилот

Тошкент педиатрия тиббиёт институти

Диссертация химояси Самарқанд давлат тиббиёт институт ҳузуридаги PhD.04/30.12.2019.Tib.102.01 рақамли Илмий кенгашининг 2020 йил «15» октябрь соат 13⁰⁰ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 140100, Самарқанд шаҳри, Амир Темур кўчаси, 18уй Тел/факс: (+99866) 233-30-34, e-mail: ilmiyprorektori@sammi.uz).

Диссертация билан Самарқанд давлат тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№755 рақами билан рўйхатга олинган). Манзил:140100, Самарқанд ш.Амир Темур кўчаси 18-уй. Тел./факс: (+99878)150-78-14).

Диссертация автореферати 2020 йил « 8 » октябрь да таркатилди.
(2020 йил « ____ » даги _____ рақамли реестр баённомаси)

А.М. Шамсиев

А.М. Шамсиев

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



Г.З. Шодикулова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгашилмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

Ж.О.Атакулов

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

Кириш (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда аҳолининг турли қатламлари орасида сурункали обструктив бронхит касаллиги кенг тарқалган бўлиб, катта ижтимоий-тиббий ва иқтисодий зарар етказувчи ва ногиронликка сабаб бўлувчи тиббий муаммолардан бири сифатида эътироф этилмоқда. Сурункали обструктив бронхит(СОБ)нинг ривожланишида патоген инфекция омили муҳим ҳисобланиб, «...Mіcoplazma pneumoniae 53%, Chlamydia pneumoniae 47% да аралаш кўзғатувчида бронхиал астма 28% ни, обструктив бронхит билан хасталанганларда Mіcoplazma pneumoniae 55%, Chlamydia pneumoniae 28% ва 37% ҳолатда қайт қилинган...»¹. СОБнинг патоморфологик асосида бронхлар шиллиқ қаватининг инфекция яллиғланиши ётади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, «...2025 йилда ўлимга олиб келувчи сабаб орасида сурункали обструктив ўпка касаллиги 3-чи ўринни эгаллайди...»². Сурункали обструктив ўпка касаллигида нисбатан CD3, CD4, CD8 ҳужайралар ва лимфоцитлар миқдорининг пасайиши кузатилиши, иммунокоррекциядан кейин бу кўрсаткичлар икки бараварга ошганлиги, яллиғланишни юзага келтирувчи ва яллиғланишга қарши цитокинли маҳсулотларининг ўзгариши касалликнинг кечишини белгилайди ва иммун тизим ҳолатининг ривожланиб боровчи номуносивбликлариди иммун механизмлар патогенетик аҳамиятга эгаллиги кўрсатилган. Охириги 10 йил ичида бронх-ўпка касалликлари умумий касалликларга нисбатан (21%) га ошган, обструктив бронхит-респиратор касалликларнинг ичида энг кўп тарқалган «...сурункали обструктив ўпка касаллиги дунёда ўлим кўрсаткичлари бўйича 45 ёшдан ошган кишиларда 4 ўринни эгаллайди ва кўрсаткичлар ўсиб бормоқда...»³. Шунинг учун сурункали обструктив бронхит этиологиясини аниқлаш, кечишини башоратлаш ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашни таъминловчи янги даволаш усуллари излаш клиник пульмонологиянинг муҳим вазифаси бўлиб ҳисобланади.

Жаҳонда сурункали обструктив бронхитда иммуномодуляцияловчи терапиянинг клиник-иммунологик асосланиши ва самарадорлигига йўналтирилган қатор илмий-тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада сурункали обструктив бронхитнинг аҳоли орасида ривожланиши, оғирлик даражаси, атипик инфекция ва антиоксидант ҳимоя тизимининг касаллик патогенезидаги ўрнини баҳолаш, касалликни ташхислаш ва зўрайиб кечишини башоратлашнинг асосий мезонларини ишлаб чиқиш муҳим вазифалардан бири ҳисобланади. Касалликнинг ривожланиб бориши ва касалликда атипик инфекциянинг ўрни, яллиғланишда инфекция омилининг, иммун тизимнинг цитокинлар билан ўзаро боғлиқ эканлиги антирадикал ҳимоя тизимининг бронх-ўпкадаги яллиғланиш ривожланиши ва авж олиб боришидаги аҳамияти асосланган. Касалликнинг кечишидаги оғирлик

¹ Орлова Н.В., Суранова Т. Г. Острые респираторные заболевания особенности течения, медикаментозная терапия. Инфекции в пульмонологии. Медицинский совет.- 2018.-№15. –С. 82-88.

² ЖССТнинг 2017 йилги ҳисоботлари

³ Чучалин А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Здоров'я України. – 2010. – № 2 (231). – С. 26–27.

даражаси, даволашда ягона анъанавий давониниг йўқлиги, кўпайиб бораётган дори воситалари сониниг кўплиги, соғлом турмуш тарзини ўзгартириши, дори воситаларнинг қўллаш спектриниг кенглиги, дори воситасини ажратиш қийинлигини кўриб чиқиш, ташхислаш ва зўрайишини башоратлашнинг асосий мезонларини ишлаб чиқиш бўйича клиник тавсияларни ишлаб чиқиш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, атроф-муҳитни зарарли омилларининг салбий таъсирини ҳамда аҳоли орасида соматик касалликларнинг олдини олишни таъминлашга қаратилган қатор вазифалар юклатилган «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, касалликларни эрта ташхислаш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизматини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларнинг олдини олиш...»⁴ каби вазифалари белгиланган. Ушбу вазифалар аҳоли орасида юқори нафас йўллари касалликларини камайтириш, аҳоли орасида профилактик чора-тадбирларни ишлаб чиқишда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш орқали ўпка касалликлари натижасидаги ногиронлик ва ўлим кўрсаткичини камайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясида»ги, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2019 йил 13 февралдаги ПҚ-4191-сон «Ихтисослаштирилган фтизиатрия ва пульмонология ёрдами кўрсатиш тизимини такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Жаҳондареспиратор касалликларнинг кун сайин ортиши, эрта ташхислаш ва даволашни оптималлаштиришга қаратилган самарали натижалар олинган (Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, et al. 2017). Сурункали обструктив бронхит сурункали обструктив ўпка касалликларининг гуруҳига кириб ва унинг энг кўп тарқалган шакли ҳисобланади. Зўрайиб борувчи ўпка вентилляцияси, газ алмашинуви

⁴Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

бузилиши билан бирга оғир асоратларга, яъни қайталанувчи инфекция шиллик маҳсулотларининг ошишига, балғамнинг пайдо бўлишига, бронхлар дренаж фаолиятининг бузилишига олиб келади (Barnes P.J. 2017., Cosio Manuel G., Majo J., Cosio Monica G. 2019), иккинчи томондан иммун тизимнинг цитокин механизмларда иштирок этадиган интерлейкинларнинг фаолиятининг ўзгариши ҳамда иммункоррекцияловчи терапиянинг самарадорлиги таҳлилларидан иммун тизимда ўзгаришларни ҳисобга олиб, иммунокоррекция қилувчи дори воситалари тавсия қилиш мақсадга мувофиқлиги таъкидланган.

Хорижий муаллифларнинг таъкидлашича А.Г. Чучалин, 2016., Р.М. Хаитов, 2016., Н.Е Блюм, А.Р. Антонов, 2017., Е.П. Калинина, 2017., Г.И. Цывкина, 2017 ва бошқалар томонидан сурункали обструктив бронхитнинг патогенезига оид маълумотлар кўплаб келтирилган. Ушбу ҳолатнинг аҳоли орасида тарқалишида саноат корхоналарининг зарарли омиллари, чекиш, ҳаво таркибининг ўзгариши муҳим аҳамиятга эга. Касалликнинг ривожланиши, эрта обструктив ва характерли клиник белгилар беморларни диспансеризация қилиш ҳамда даволаш тактикасини белгилашни талаб қилади.

Ўзбекистонда кейинги ўн йилликда сурункали бронхит ва унинг эрта асоратларини олдини олиш муаммоларига бағишланган илмий-тадқиқотлар (Д.Х. Маҳмудова, 2009., А.М. Убайдуллаев, 2016., Г.А Садиқова, 2018., И.В. Ливерко, 2018) муаллифлар томонидан амалга оширилган, лекин яллиғланишда юқумли омиллар, иммун тизимнинг цитокинлар билан ўзаро боғлиқлиги исботланмаган.

Ушбу тадқиқотларда нафас олиш тизими касалликлари ривожланишида республика шароитининг ҳаво ҳарорати даражаси юқорилиги, қуруқлиги ва ҳавода чанг миқдорининг кўплиги, аэрополлютантларнинг аралаш қўзғатувчи таъсири шиллик қаватлар ҳимояси ёки репарация механизмларининг бузилиши учун қулай шароит яратиб, иккиламчи иммун танқислик ҳолатларни шакллантириши исботланган. Аммо касалликнинг кенг тарқалиши, ривожланишида атипик инфекция, иммун тизим биомаркерлари таъсирида сурункали турга ўтишини ўрганиш, даволаш ва иммунореаблитациянинг самарали усуллари тақомиллаштириш, ташхислаш, антиоксидант тизимининг аҳамияти ва ўз вақтида амалга ошириладиган тадбирлар ёрдамида унинг ривожланиш суратларини пасайтириш бўйича тадқиқотлар ўтказиш зарурлигини кўрсатади.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилаётган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Самарқанд тиббиёт институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ 0120000260 «Юқумли ва юқумли бўлмаган ижтимоий аҳамиятга эга бўлган инсон организми касалликларининг олдини олиш, ташхис қўйиш ва даволаш бўйича илғор технологияларни ишлаб чиқиш» (2014-2018йй) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади сурункали обструктив бронхит ривожланишини клиник-иммунологик, антиоксидант тизими асосида ташхислаш ва даволашнинг янги самарали ёндошувларини тақомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

сурункали обструктив бронхитнинг клиник кечиш хусусиятларининг ўзига хослигини (атипик инфекция спектри, яллиғланиш биомаркерлари) баҳолаш;

сурункали обструктив бронхит билан хасталанган беморлар бронхоальвеоляр суюқлигида атипик инфекциялар *Mikoplazma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mikoplazma hominis* спектрини ўрганиш ва уларнинг ўрнини баҳолаш;

сурункали обструктив бронхит билан хасталанган беморлар қон зардоби ва бронхоальвеоляр лаваж суюқлигида яллиғланишни юзага келтирувчи цитокинлари ИЛ-1 β , ИЛ-8 ва sIg A аҳамиятини баҳолаш;

сурункали обструктив бронхитда антиоксидант тизим ҳолатини пероксидаза ва каталаза ферментлари фаоллигини касаллик кечишида таъсир даражасини аниқлаш;

сурункали обструктив бронхитни ташхислаш, даволаш усулларини такомиллаштириш ва унинг самарадорлигини баҳолаш;

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2011-2017 йилларда Самарқанд шаҳар тиббиёт бирлашмаси аллергология ва пульмонология бўлими ҳамда 1, 4, 10-сонли шаҳароилавий поликлиникаларида сурункали обструктив бронхит билан даволанган 136 нафар бемор олинган.

Тадқиқотнинг предмети беморларнинг клиник, ташқи нафас фаолияти, лаборатор-инструментал таҳлиллари (бронхоальвеоляр лаваж суюқлиги ва қон зардоби) кўрсаткичлари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда клиник, инструментал, функционал ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгиллиги қуйидагилардан иборат:

сурункали обструктив бронхит касаллиги ривожланишида микоплазма ва хламидия пневмонияси қўзғатувчиси ҳамда иммун тизими яллиғланиш биомаркерларидан ИЛ-1 β , ИЛ-8 миқдорининг ошиши яллиғланиш ўчоғига нейтрофилларнинг жалб қилиниши, фаол кислород радикалларининг ва қатор биоагрессив моддаларнинг ажралишига сабаб бўлиши секретор А имуноглобулини ишлаб чиқарилишининг меъёрдан пасайиши билан боғлиқлиги аниқланган;

сурункали обструктив бронхитли беморларда иммун тизим дисрегуляцияси юзага келиши қонда ва бронхиал лаваж суюқлигида ИЛ-1 β ва ИЛ-8 цитокинлар миқдорининг ошиши, ҳамда А имуноглобулиннинг секретор фаолияти меъёрий даражадан пасайиш кўрсаткичлари билан аниқланган, ҳамда касаллик кечиш даврининг чўзилиши ва оғирлик даражасига боғлиқлиги илмий асосланган;

сурункали обструктив бронхит билан хасталанган беморларда илк бор қон зардобидоги ИЛ-8 ва ИЛ-1 β миқдорининг доимий баланд бўлиши фаол кислород радикалларини кўпайтиради, ушбу жараён эндоген антиоксидант тизим фаолияти бузилишига олиб келиши, натижада каталаза ва пероксидаза ферментлари миқдорининг камайиши нафақат сурункаланиш авжланиши, балким касалликнинг кечиши оғирлашишига боғлиқлиги ҳам исботланган;

сурункали обструктив бронхит билан хасталанган беморларда тизимли даволашда иммуномодуляцияловчи ва антиоксидант терапиянинг қўлланилиши ҳужайравий ва гуморал иммунитет кўрсаткичлари меъёрлашуви натижасида интерлейкинлар миқдорининг камайиши нейтрофилли яллиғланишни пасайтириб, фиброз жараёни авж олишини сезиларли даражада сусайтириши натижасида касалликнинг асоратларини олдини олиш алгоритми ишлаб чиқилган;

Тадқиқотнинг амалий натижаси қуйидагилардан иборат:

сурункали обструктив бронхит касаллигида иммунологик ташхислаш усуллари такомиллаштирилган;

ташхислашда антиоксидант тизимнинг аҳамияти ва уни коррекция қилиш касалликнинг оқибатига ижобий таъсири баҳоланган;

сурункали обструктив бронхитда яллиғланишни юзага келтирувчи цитокинлар миқдори ва антиоксидант тизими ферментлари кўрсаткичларини баҳолаш муҳимлиги кўрсатиб берилган;

касалликнинг оғирлик даражаси яллиғланиш цитокинлари ва антиоксидант тизими ферментлари даражаси ортиши билан корреляция қилиш тизими такомиллаштирилган;

сурункали обструктив бронхит билан хасталанган беморларда касаллик иккиламчи профилактикаси, ташхислаш ва даволашда янгича ёндошуви такомиллаштирилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқотда замонавий усул ва ёндошувларнинг қўлланилганлиги, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширишларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, клиник, инструментал, функционал ва статистик тадқиқот усулларига асосланганлиги, барча рақамли маълумотлар замонавий компьютер технологияларни қўллаб ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти олинган маълумотлар сурункали обструктив бронхитли беморларда нафас фаолиятининг бузилиш механизми эрта аниқланганлиги, этиологик, иммунологик, антиоксидант тизимининг ўрни, уларнинг характери ва даражаси касаллик кечиш босқичига боғлиқлиги асосланган, клиник-иммунологик жиҳатлари очиқ берилганлиги, даволашни танлаш учун зарур бўлган дори воситаларининг анъанавий давога қўшиш тавсия этилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти касалликнинг этиологик, патогенетик, иммунологик ташхислаш тартибини ва яллиғланиш жараёни кечиш босқичини ҳисобга олиб, улардаги нафас фаолиятлари бузилишининг олдини олиш ва камайтириш, даволаниш харажатларини камайтириш, бемор ҳаёт сифатини яхшилашга имкон берувчи, тадқиқот натижалари асосида шаклланган амалий тавсиялар ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Сурункали обструктив бронхитда иммуномодуляцияловчи терапиянинг клиник-иммунологик асосланиши ва самарадорлиги бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Сурункали обструктив бронхитни ташхислаш алгоритми» мавзусидаги услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғликни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 9 мартдаги 8н-д/41-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома сурункали обструктив бронхитни ташхислаш, бронхонхоалевеолляр суюқлигидан секретор А иммуноглобулинининг миқдорини баҳолаш орқали касалликни асоратсиз даволаш ва тўғри реабилитация жараёнларини ишлаб чиқиш имконини берган;

Сурункали обструктив бронхитда иммуномодуляцияловчи терапиянинг клиник-иммунологик асосланишини ва самарадорлигини оптималлаштириш бўйича олинган илмий натижалар, соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Самрақанд вилояти Самарқанд ва Булунғур туманлари тиббиёт бирлашмаларининг клиник амалиётига татбиқ этилган (Соғликни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 29июльдаги 8н-з/91-сон маълумотномаси). Олинган тадқиқот натижаларининг клиник амалиётга татбиқ этилиши сурункали обструктив бронхитда қайт қилинадиган респиратор бузилишларнинг олдини олиш ва касалликни даволаш муддатини қисқартириш ва беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 7 та илмий анжуманларда, жумладан 2 та халқаро ва 5 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 40та илмий ишлар 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 та, жумладан 1та хорижий 1 та Scopus базасидаги журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўрт боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва қисқартирмалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 116 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва аҳамияти, ушбу ишга талаб асослаб берилган, тадқиқот мақсади, вазифалари, тадқиқот объекти ва предмети тавсифланган, мазкур тадқиқотларнинг республика фан ва технологияларининг устувор йўналишларига мос келиши кўрсатиб берилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва унинг амалий натижалари ўз ифодасини топган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, чоп этилган ишлар ва диссертациянинг таркибий тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Сурункали обструктив бронхитнинг иммунопатологияси бўйича замонавий талқини**» деб номланган биринчи бобда адабиётлар таҳлили келтирилган. Муаммонинг замонавий ҳолати бўйича маҳаллий ва хорижий адабиёт маълумотлари таҳлил қилинган. Мазкур патологиянинг этиологик ва патогенетик аспекти акс эттирилган, хусусан, сурункали обструктив бронхитнинг ташхиси, клиник-иммунологик жиҳатлари кўриб чиқилган. Сурункали обструктив бронхитнинг иммун тизими цитокин ҳолатига мос равишда клиник кечишининг ўзига хос хусусиятлари иммунопатогенези ёритилган. Сурункали обструктив бронхитни ташхислаш, даволаш ва иммунокоррекциялашга замонавий ёндошувлар ҳақидаги фикрлар етарлича изоҳланган. Сурункали обструктив бронхит патогенезида антиоксидант тизимнинг роли ҳақида ҳам маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Сурункали обструктив бронхит билан хасталанган беморларни баҳолаш материал ва усуллари**» деб номлангани кинчи бобда мақсадга эришиш ва қўйилган вазифалар ечимини таъминловчи тадқиқот объектининг тавсифи, клиник-функционал текшириш усуллари ва услубий ёндошувлар баён қилинган. Самарқанд шаҳар тиббиёт бирлашмаси алергология ва пульмонология бўлими ва Самарқанд шаҳридаги 1, 4 ва 10-сонли шаҳар оилавий шифохоналарида 2011-2017 йиллар давомида клиник тадқиқот ўтказилган. Сурункали обструктив бронхит касаллигини аниқлашда махсус сўровнома ўтказилди (Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академияси Иммунология ва инсон геномикаси институти фундаментал лабораториясида ишлаб чиқилган). Сўровнома ўтказишдан мақсад нафас органлари касалликлари бор бўлган беморлар орасидан сурункали обструктив бронхит билан хасталанганларни назоратга олиш ҳамда комплекс ташхислаш ва даволаш тадбирларини ўтказишдан иборат. Тадқиқот ишимизда сурункали обструктив бронхит халқаро касалликлар таснифи (ХКТ- 10) ташхиси қўйилган 136 нафар беморда назорат олиб борилди. Тадқиқотга беморлар ялпи усулда жалб этилди. Улардан 81 нафари эркалар (59,85%) ва 55 нафарини эса аёллар (40,14%)ни ташкил қилди. Беморларнинг ёши 18 дан 73 гача тенг бўлиб, ўртача ёши 44,75±1,15ни ташкил этди. Назорат гуруҳини 20 дан 35 ёшгача бўлган 21 нафар амалий соғлом респиратор патология белгиларисиз инсонлар ташкил этди. Улардан 11 (52,38%) нафари эркалар ва 10 (47,61%) нафарини эса аёллар ташкил қилиб, уларнинг ўртача ёши 27,5 ±1,5 га тенг. Сурункали обструктив бронхит беморлар ёшига хос кечишини баҳолаш мақсадида текширилган беморлар қуйидагича гуруҳларга ажратилди: 136 нафар бемордан 18-25 ёшдагилар 74 нафарни (54,7%)ни, 26-40 ёшдагилар 36 нафарни (26,8%), 41-73 ёшдагилар 26 нафарни (19,0%) ташкил қилди. Беморлар касалликнинг оғирлик даражаси бўйича қуйидаги гуруҳларга ажратилди: сурункали обструктив бронхит (СОБ) нинг енгил даражаси 63 (46,32%), ўрта оғирли даражаси 42 (30,88%), оғир даражаси 31 (22,79%)ни ташкил қилди.

Иммунокоррекция ўтказилган беморлар 2 та кичик гуруҳчаларга ажратилди: биринчи гуруҳ 20 нафар бемор кверцетин+анъанавий даволаш тизимида, 2- гуруҳ 23 нафар бронхомунал +анъанавий даволанган беморлар ва 2 гуруҳ, яъни назорат

гуруҳини анъанавий даволанган 21 нафар беморлар ташкил этди. Дори воситалари таъсирини баҳолаш икки табақали кўзи юмуқ усулида ўтказилди.

Барча беморларнинг умумий клиник текширишлари ўз ичига қуйидагиларни олди: объектив физикал текширувлар, умумий қон, сийдик ва балғам таҳлиллари; ташқи нафас фаолияти (ТНФ) спирография йўли билан «SPIROSIFT-5000» аппаратида баҳоланди. Дастлабки текширишларда бронхообструктив жараённинг қайтиш даражасини ўрганиш учун, салбутамол ёрдамида ингаляция бронходилатацион фармакологик синама ўтказилди; кўкрак кафаси рентгенографияси, бронхоскопия, периферик қонда цитокинлар, бронхоальвеоляр суюқликда интерлейкинлар ва атипик инфекция спектрини аниқлаш иммунофермет ва полимеразали занжирли реакция орқали ўрганилди. Периферик қонда антиоксидант тизим фаолиятини каталаза ва пероксидаза фаоллигини потенциметрлик усули орқали аниқлаш ўтказилди. Тадқиқотнинг етарлича ҳажми материалларни турли ёндошувдаги репрезентатив таҳлил қилиш имконини берди.

Иммун тизим ҳолатини баҳолашда қуйидаги усуллардан фойдаланилди: Фиколл-верографин градиентида периферик қондан лимфоцитларни ажратиб олиш (Boyum, 1968) CD3, CD4, CD8, CD16, CD23 ва CD25 моноклонал антитаналари ёрдамида (ООО Сорбент маҳсулоти, РФ, Москва) лимфоцитларнинг субпопуляциявий таркибини аниқлаш, А, М, G иммуноглобулинлари концентрациясини Манчини бўйича стандарт радикал имунодиффузия усулида аниқланди. Қон зардоби ва бронхоальвеоляр лаваж суюқлигида цитокинлар миқдорини текшириш IL1 β ва IL8StatFax-2100 аппаратида «Вектор-Бест» (Россия) фирмаси стандарт тўпламидан фойдаланиб ўтказилди. Секретор IgA (sIgA) миқдори бронхоальвеоляр лаваж суюқлигидан олиниб, иммунофермент таҳлили асосида бажарилди (ИФТ 1969). Бронхоальвеоляр лаваж суюқлигида атипик инфекция спектрини аниқлаш полимераз занжирли реакция (молекуляр-генетик ташхис) орқали ўрганилди.

Тадқиқот натижаларининг статистик текшируви «Excel-2012» стандарт дастури ёрдамида замонавий IBM типдаги ҳисобловчи тизимларни қўллаш орқали ўтказилди. Ўртача арифметик кўрсаткич (M), ўртача квадратик силжиш (σ), ўртача стандарт хатолик (m), нисбий катталиқ (фоизларда частота)ларни ҳисоблаган ҳолда вариацион параметрик ва нопараметрик статистика усуллари қўлланилди. Олинган кўрсаткичларнинг статистик аҳамияти (p) ўртача катталиқлар таққосланиб, Стьюдент критерийси (t) ёрдамида текширилди. Статистик аҳамиятли ўзгаришларга ҳақиқийлик даражаси $p < 0,05$ қабул қилинди. Белгиларни боғлиқлик таҳлили учун Пирсон (r) жуфт корреляциянинг коэффиценти қўлланилди. Сифат кўрсаткичларини статистик аҳамияти учун χ^2 критерийси (хи-квадрат) ва z-критерийси (Гланц)дан фойдаланиб ҳисобланди.

Диссертациянинг «**Сурункали обструктив бронхит кечишининг клиник, функционал, бронхоскопик хусусиятлари ва антиоксидант тизими билан боғлиқлиги**» деб номланган учинчи бобда мазкур патология билан хасталанган беморларни клиник, лаборатор ва асбоб-ускуналар ёрдамида текшириш натижалари таҳлил қилинган. Сурункали обструктив

бронхитда ташқи нафас фаолияти кўрсаткичлари, бронхоскопик текширишлар натижасини баҳолаш, сурункали обструктив бронхит ривожланишида атипик инфекциянинг ўрниҳамда антиоксидант тизимидаги ўзгаришлар ҳолатиҳақида тўлиқ баён қилинади. Сурункали обструктив бронхит клиник кечиш хусусиятларини баҳолашда 3024 (100%) нафар пациентлардан сўровномада иштирок этган 2116(69,9%) нафарида нафас органи тизими касалликлари борлиги аниқланиб, 908 (30%) нафарида эса шикоятлари кузатилмади, улардан 136 нафарида сурункали обструктив бронхит касаллиги аниқланган. Сўровнома натижалари 1-жадвалда келтирилган.

1- жадвал

Сўровнома маълумотларига кўра беморлар тақсимланиши

Жалб этилганлар	Жами		Нафас олиш tizими аъзолари касалликлари		Соғлом пациентлар	
	абс	%	абс	%	Абс	%
Эркаklar	2000	66,1	1458	68,9	542	59,69
Аёллар	1024	33,9	658	31,1	366	40,3
Жами	n=3024		n=2116		n=908	

Сурункали обструктив бронхитда ташқи нафас фаолияти кўрсаткичларини баҳолаш спирометриянинг асосий кўрсаткичлари ўпканинг форсирланган тириклик сифими (ЎФТС), бир сониядаги форсир нафас чиқариш ҳажми (ФНХ₁), Тиффно индекс (ТИ),(ФНХ₁/ЎФТС)-1 сониядаги форсир нафас чиқариш ҳажмининг ўпканинг форсир тириклик сифимиганисбати, максимал ҳажмли нафас чиқариш тезлиги (МХТ) - нафас чиқариш вақтида ўпка форсир тириклик сифимини нафас йўллариининг маълум соҳаларидаги ҳаво оқимининг тезлиги - 25, 50 и 75% (МХТ₂₅, МХТ₅₀, МХТ₇₅) каби, нафас чиқариш авжий тезлиги (НЧАТ)-жадал нафас чиқаришда юқориавжий тезлик каби шаклларда ифодаланади. Сурункали обструктив бронхит билан хасталанганларда ташқи нафас фаолиятининг касаллик даврига кўра кўрсаткичлари назорат гуруҳидагиларга нисбатан таҳлил қилинди. Назорат гуруҳидаги 21 нафар пациентнинг ТНФ кўрсаткичларидан ЎФХС%-70,1±1,05, ФНХ₁%-68,4±4,5, ТИ%-78,5±1,0, НЧАТ%-85,1±0,4, МХТ₂₅%-71,8±1,6, МХТ₅₀%-50,4±0,9, МХТ₇₅%-79,2±1,8, МХТ₂₅₋₇₅%-111,8±2,9 натижаларни берди.

Вентиляция бузилишларнинг обструктив тури 92% беморларда, аралаш обструктив-рестриктив тури 8% беморларда касалликнинг кечишига кўра ҳар хил кўринишда намоён бўлди. Беморларда ташқи нафас фаолияти кўрсаткичларидан маълум бўлдики, назорат гуруҳидагиларга нисбатан сурункали обструктив бронхит билан касалланганларда ўпка ҳажмий кўрсаткичлари ремиссия даврида ҳамда зўриқиш-қайталаниш даврида пасайганлиги маълум бўлди (2-жадвалга қаранг).

2-жадвал

Сурункали обструктив бронхит билан хасталанганларда ташқи нафас фаолиятининг касаллик даврига кўра кўрсаткичларининг натижалари

Кўрсаткич	Назорат гуруҳи n=21	Ремиссия даври n=136	Зўриқиш даври n=136
ЎФХС%	70,1±1,05	56,5±4,6**	66,9±4,7
ФНХ ₁ %	68,4±4,5	52,6±6,5*	44,1±3,4***
ТИ%	78,5±1,0	68,5±5,6	52,4±5,4***
НЧАТ%	85,1 ±0,4	48,9±3,1***	42±1,6***
МХТ ₂₅ %	71,8 ±1,6	42,3±2,3***	39,3±2,1***
МХТ ₅₀ %	50,4±0,9	55,5±3,4	57,6 ±2,5**
МХТ ₇₅ %	79,2±1,8	87,6±6,7	82,7±5,3
МХТ ₂₅₋₇₅ %	111,8±2,9	89,6±6,7**	88,7±4,3***

Изох: * - фарқлар назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан ишончли (*-P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001)

Беморларда ташқи нафас фаолияти касаликнинг оғирлик даражасига кўра текширилди.

Спирография кўрсаткичлари (ЎФХС, ФНХ₁, НЧАТ, МХТ₂₅, МХТ₅₀, МХТ₇₅, МХТ₂₅₋₇₅) пасайганлиги ва касалликда ўпканинг вентилицион фаолиятини аралаш типдаги обструктив-рестриктив бузилишлар борлигини ҳамда обструктив вариант бузилиши устунлигини кўрсатди. Енгил кечишида ЎФХС%-66,5±4,6, ФНХ₁-62,6±6,5, ТИ%-78,5±5,6, НЧАТ%-58,9±3,1, МХТ₂₅%-52,3±2,3, МХТ₅₀%-65,5±3,4, МХТ₇₅%-87,6±6,7, МХТ₂₅₋₇₅%-89,6±6,7 эканлиги таҳлил килинди ва бу кўрсаткичлар асосан ўрта ва йирик бронхлардаги ўтказувчанлик бузилишдан дарак беради (3-жадвалга қаранг).

Касалликнинг ўртача оғир кечишида спирография кўрсаткичлари ЎФХС%-59,6±4,2, ФНХ₁%-49,6±5,2, ТИ%-69,5±4,9, НЧАТ%-43,8±2,4, МХТ₂₅%-46,8±1,9, МХТ₅₀%-52,4±3,1, МХТ₇₅%-71,4±4,9, МХТ₂₅₋₇₅%-76,2±5,2 натижалари ўрта бронхлар ва периферик майда бронхларда обструктив жараён борлигидан, ўпканинг вентилицион фаолиятининг издан чиққанлигидан далолат беради. Бу кўрсаткичлар нафас йўллариининг қайси бўғинида ўзгаришлар ҳолати қандай даражада эканлигини кўрсатади.

Касалликнинг оғир кечишида спирография кўрсаткичлари ЎФХС%-56,5±4,6, ФНХ₁%-45,1±3,4, ТИ%-52,4±5,4, НЧАТ%-32±1,6, МХТ₂₅%-37,6 ±2,5, МХТ₅₀%-37,6±2,5, МХТ₇₅%-62,7±5,3, МХТ₂₅₋₇₅%-68,7±4,3 эканлиги таъкидлайдики, вентилицион бузилишларнинг обструктив тури барча беморларда асосан майда бронх ва бронхиолаларда обструктив ҳолат аниқланди.

Сурункали обструктив бронхит билан касалланган беморларда оғирлик даражасига кўраташқи нафас фаолиятининг кўрсаткичлари

Кўрсаткич	Назорат гуруҳи n =21	Енгил кечиши n=63	Ўрта оғирли кечиши n=42	Оғир кечиши n=31
ЎФХС%	70,1±1,05	66,5±4,6	59,6±4,2*	56,9±4,7**
ФНХ ₁ %	68,4±4,5	62,6±6,5	49,6±5,2**	45,1±3,4***
ТИ%	78,5±1,0	78,5±5,6	69,5±4,9	52,4±5,4***
НЧАТ%	85,1 ±0,4	58,9±3,1***	43,8±2,4***	32±1,6***
МХТ ₂₅ %	71,8 ±1,6	52,3±2,3***	46,8±1,9***	39,3±2,1***
МХТ ₅₀ %	50,4±0,9	65,5±3,4***	52,4±3,1	37,6 ±2,5***
МХТ ₇₅ %	79,2±1,8	87,6±6,7	71,4±4,9	62,7±5,3**
МХТ ₂₅₋₇₅ %	111,8±2,9	89,6±6,7**	76,2±5,2***	68,7±4,3***

Изоҳ: *-фарқлар назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (*-P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001).

Шундай қилиб, таъкидлаш жоизки ташқи нафас фаолияти кўрсаткичларидан олинган натижаларга кўра, нафас йўлларида обструктив-рестриктив ва обструктив типдаги вентилицион бузилишлар борлиги маълум бўлди. Сурункали обструктив бронхит ривожланиб борувчи характерга эга эканлиги, ФНХ₁₅₀ млдан кўп йилига камайиши бу ҳақида маълумот беради. Олинган маълумотлар ҳам буни тасдиқлайди. Спирография сурункали обструктив бронхитда нафас чиқариш авжий тезлиги кунлик айланишларда 15% дан ошмайди. Бу кўрсаткични тасдиқлаш учун беморларга 400 мг сальбутамол ёрдамида ингалиция асосида, дори ингалицияси ўтказилгандан олдинги ва кейинги натижалар асосида баҳолаш мумкин. Нафас чиқаришнинг зўрайиш тезлиги кунлик айланишларда 15% дан кўп миқдорда бўлиши беморларда бронхиал астма касаллигини солиштрма ташхиси учун муҳим ҳисобланади.

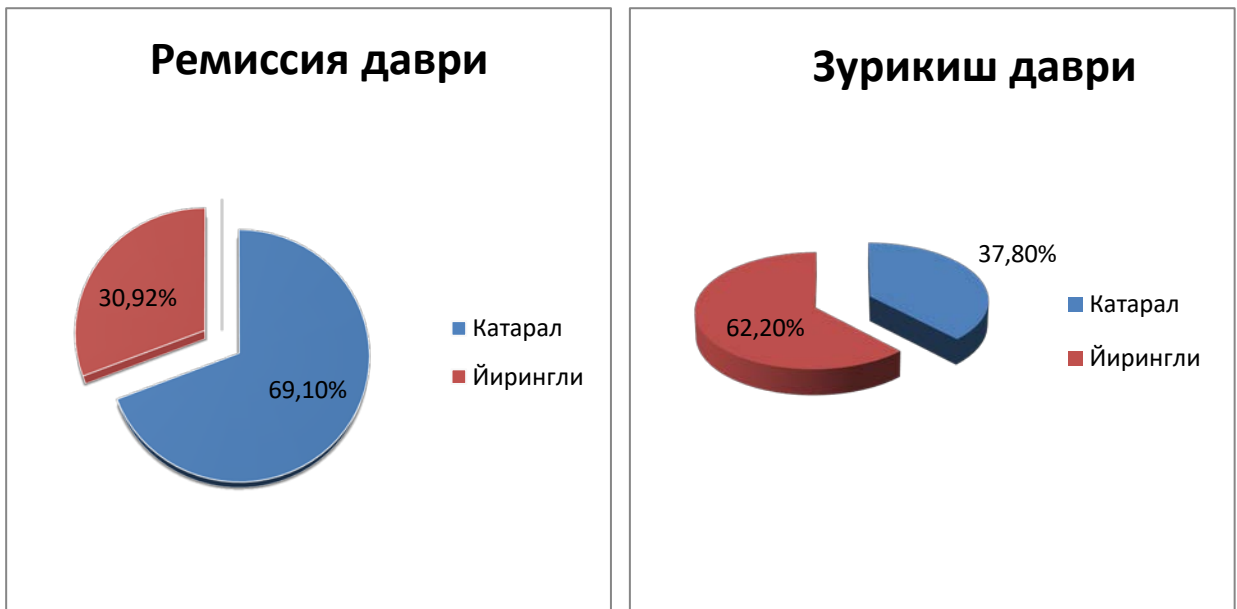
Сурункали обструктив бронхитда бронхоскопик текширишлар натижаларини олиш учун сурункали обструктив бронхит билан хасталанган 18 ёшдан 45 ёшгача бўлган 66 нафар беморларда бронхоскопия текшириши ўтказилди. Визуал кўрикда бронхларнинг анатомик тузилиши, шиллиқ қават томирларнинг анатомик тасвири, бронхлар бўшлиғи, бронхлараро шпоралар ҳолати баҳоланди. Бронхлар секрецияси миқдори, локализацияси, трахеобронхиал деворининг нафас ҳаракатлари ўрганилди. Сурункали обструктив бронхитнинг енгил кечишида шиллиқ қават ранги оқимтир пушти рангда бўлиб, бронхиал секрет ҳолати шиллиқли, бронхиал секрет миқдори кам билинар- билинмас даражада эканлиги, ўрта оғир даражасида шиллиқ қават ранги «мармар» рангда, бронхиал секрет ҳолати шиллиқли- йирингли, бронхиал секрет миқдори енгил даражага қараганда нисбатан кўпайганлиги, оғир кечишида шиллиқ қават аниқ қизарганлиги, бронхиал секрет ҳолати йирингли ва бронхиал секрет миқдори жуда кўп эканлиги исботланди (4-жадвалга қаранг).

Касаллик оғирлик даражаси бўйича шиллиққаватдаги бронхоскопик ўзгаришларнинг натижалари

Эндоскопик белгилар n=66	Шиллиққават ранги	Бронхиал секрет ҳолати	Бронхиал секрет миқдори
I-тип, n=25 (Енгил даража)	оқиш-пушти	шилликли	билинар-билинемас
II-тип, n=21 (Ўртача оғир даража)	«мармар»	шиллик-йирингли	ўртача
III-тип, n=20 (Оғир даража)	аниққизил	йирингли	кўпмиқдорда

Касалликнинг клиник кўринишларисиз кечишида ҳам бронх деворидаги эндоскопик ўзгаришлар борлиги, тарқалиши ва интенсивлик даражасини таҳлил қилганда, эндоскопик эндобронхит белгиларининг борлиги исботланди. Бронхоскопия усули орқали кўрилган беморларнинг бронх девори ҳолати тўғрисида хулоса қиладиган бўлсак, эндоскопик текширишлар эндобронхитнинг тарқалиши ва локализацияси, характери ҳақида маълумотлар беради. Бронхларда яллиғланиш даражаси енгил кечишида яллиғланиш белгилари йўқлиги, ўрта оғир даражасида катарал билинар билинемас эндобронхит, оғир даражасида катарал яллиғланишли аниқ эндобронхит кузатилди. Яллиғланишнинг тарқалиши ўрта ва оғир кечишида диффуз, енгил даражасида чегараланган ҳолатда эканлиги маълум бўлди. Локализацияси енгил кечишида бир томонлама, ўртача оғир кечишида икки томонлама, оғир кечишида бронхоспатик компонент борлиги кузатилди.

Сурункали обструктив бронхитнинг зўриқиш даврида кўпроқ йирингли диффуз жараён бўлиши маълум бўлди. Сурункали обструктив бронхитнинг ремиссия даврида катарал эндобронхит 69,1% да, йирингли жараён 30,9% да, зўриқиш даврида катарал яллиғланишнинг 37,8% да йирингли жараённинг давом этиши 62,2% да кузатилди (1-расмга қаранг). Зўриқиш даврида сурункали обструктив бронхитнинг эндоскопик яллиғланиш фаоллиги индекси ремиссия давридагига қараганда нисбатан баланд кўрсаткичларни берди. Сурункали обструктив бронхитнинг зўриқиш даврида секретор IgA етишмаслиги натижасида йирингли эндобронхит белгилари юзага келиши ҳамда ремиссия даврида катарал яллиғланиш, шиш, қизариш белгилари бартараф қилинмаслиги мукоцилиар клиренсининг етишмовчилиги сифатида намоён бўлди.

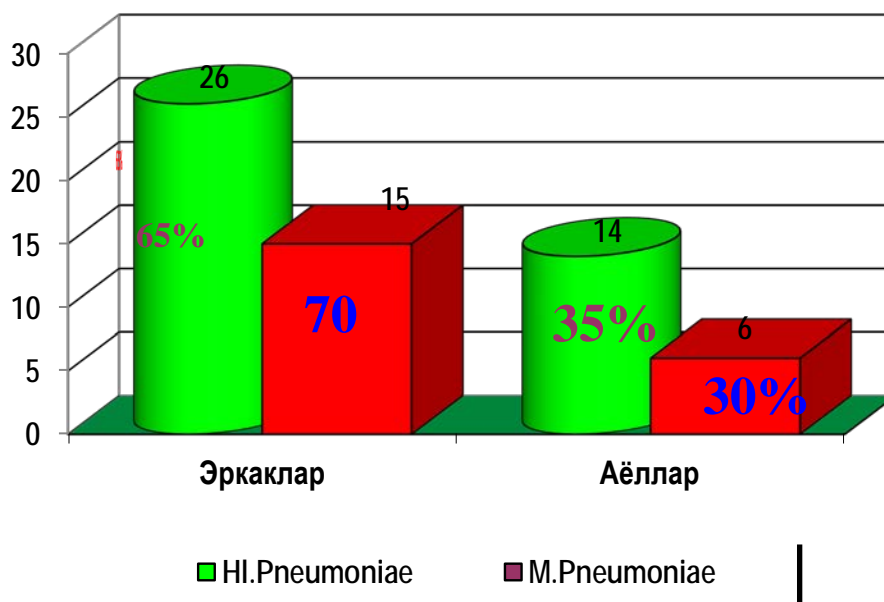


1-расм. Касалликнинг даврига кўра эндоскопик белгилар кўринишлари

Олинган маълумотлар зўриқиш даврида маҳаллий яллиғланиш интенсивлиги юқорилигини ва ремиссия даврида ҳам тўлиқ бартараф қилинмаслигини тушунтиради. Бронхларда яллиғланишнинг стандарт даволаш фонида ҳам турғун сақланиб туриши ремиссия даврининг қисқаришига олиб келади.

Сурункали обструктив бронхитнинг ривожланишида атипик инфекция спектри, клиникаси ва оғирлик даражасига кўра фарқланиши бронхоальвеоляр суюқликни микробиологик баҳолаш стандарт бўйича бажарилди. БАЛ суюқликда атипик кўзғатувчилар Chlamidiapneumonia, Micoplazma hominis ва Micoplazma pneumoniae спектри полимераз занжирли реакция ёрдамида ўрганилди. Олинган натижалардан маълум бўлдики, бронхоальвеоляр лаваж суюқлигида беморларда нафас йўлларида атипик инфекция билан зарарланиши 48,52%ни ташкил қилди. Улардан Chl. pneumoniae 60,6% (микроб таначалари 10^6 мл), M. hominis 9,09% (микроб таначалари 10^2 мл) ва M. pneumoniae 30,30% (микроб таначалари 10^4 мл) лиги аниқланди. Атипик инфекция билан зарарланган беморлар касалланиш жинсига қараб гуруҳларга ажратилди. Бунда 40 нафар беморда Chl.Pneumoniae 60,6%, улардан 26 нафарини (65%) эркаклар, 14 нафарини (35%) эса аёллар, M.Pneumoniae 20 нафар 30,30% беморда, ундан 14 нафари (70%) эркаклар, 6 нафар (30%) аёллар ташкил қилди (2-расмга қаранг).

Олинган натижаларнинг таҳлилидан маълумки, иккала инфекция билан зарарланиш эркак жинслиларда кўпроқ кузатилди.



2-расм. Атипик инфекция билан зарарланган беморларнинг жинсига кўра гурухланиши

Атипик инфекция билан зарарланган беморлар касалликнинг оғирлик даражасига қараб гурухларга ажратилди. Касалланишда *Chl. Pneumoniae*нинг ўрни юқори эканлиги аниқланди (60,0%), касалликнинг оғирлик даражасига қараб гурухлаганда қуйидаги кўрсаткичлар кузатилди: *Chl.Pneumoniae* 40 (60,6%), енгил даража 15 (37,5%), ўрта оғирлик даражаси 12 (30%), оғир даража эса 13 (32,5%) ташкил этди. *M.Pneumoniae* 20 (30,30%), енгил даража 9 (45%), ўрта оғирлик даража 7 (35%), оғир даражаси 4 (20%) ташкил қилди. *M. hominis* билан зарарланганлар 6 нафарни ташкил қилиб, касалликнинг (9,09%) енгил даража 1(16,66%), ўрта оғирлик даражаси 3 (50%), оғир даражаси 2 (20%) ташкил қилди (5-жадвалга қаранг).

5-жадвал

Сурункали обструктив бронхит билан хасталанганларда касалликнинг оғирлик даражасига қараб атипик инфекция спектри тақсимланиши

Инфекция спектри	Умумий n =66 100%		Енгил даража, n=25 37,87%		Ўрта оғир даража, n=21 31,81%		Оғир даража, n=20 30,30%	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
H1. Pneumoniae	40	60,6	15	37,5	12	30	13	32,5
M.hominis	6	9,09	1	16,66	3	50,0	2	33,33
M. Pneumoniae	20	30,30	9	45	7	35	4	20,0

Клиник текширишлардан келиб чиқиб, атипик инфекция билан қўшилиб келган сурункали обструктив бронхитли беморларда касаллик клиник белгиларининг ўзига хос кечиши кузатилди. *Chlamidia pneumoniae* чақирган бронхит, бир вақтнинг ўзида ангина, бўйин лимфаденити ва обструктив белгилар кузатилди, клавулон кислотали антибиотикларга сезувчан эмаслиги исботланган.

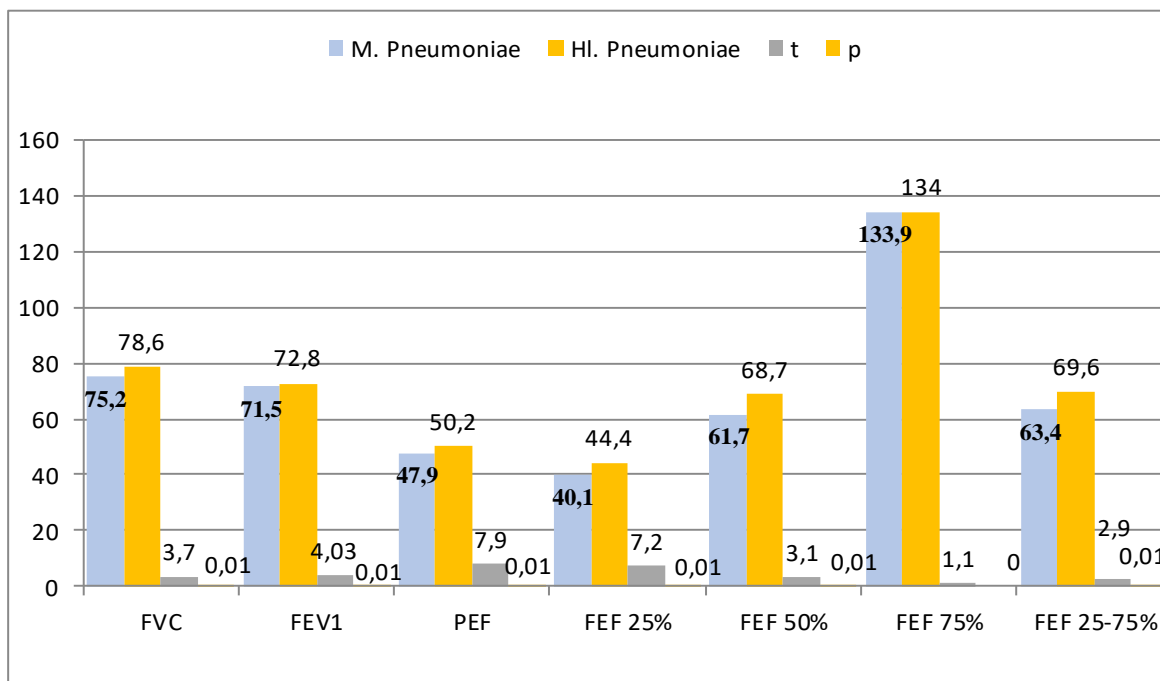
Яширин даври бошқа инфекцияларга қараганда узок, билинар-биланмас ва кам белгилар билан кечди; тез-тез қайталаниб, сурункали персистик тус олади. *Mycoplasma* бронхитда юқори ҳарорат бўлиб, беморнинг умумий аҳволи сезиларли даражада ўзгармади. Иккала ҳолатда ҳам йўтал, балғам ажралиши, ҳаво етишмаслиги, тез тез қайталаниб туриши аниқланди. Олинган натижаларга асосланиб, сурункали обструктив бронхитнинг ривожланишида атипик инфекциялар, асосан *Mycoplasma pneumoniae* ва *Chlamydia pneumoniae*нинг ўрни мавжудлиги ва касалликни этиологик жиҳатдан даволашга тўғри ёндошиш кераклигини кўрсатади. Даволашга этиологик ёндошиш макролидлар гуруҳидаги дори воситаларни тавсия қилиш кераклигини таъкидлайди.

Беморларда аниқланган атипик инфекция спектри ҳолатигақараб ташқи нафас фаолияти кўрсаткичлари ўрганилди. Атипик инфекция турига қараб беморларда форсир нафас чиқариш авж олишининг кўрсаткичлари паст даражада эканлиги маълум бўлди. Назорат гуруҳидагиларда (n=21) ТНФ кўрсаткичларидан ЎФХС %-79,1±1,05, ФНХ₁ %-74,4±4,5, ТИ%-81,5±1,0, НЧАТ%-85,1±0,4, МХТ₂₅%-71,8 ±1,6, МХТ₅₀%-50,4±0,9, МХТ₇₅%-79,2±1,8, МХТ₂₅₋₇₅%-111,8±2,9, (P<0,01) каби натижалар олинди. *Chl. Pneumoniae* билан зарарланган спирография кўрсаткичлари ЎФХС% (FVC)-75,2±1,7, ФНХ₁% (FEV₁)-71,5±2,7, ТИ% (IT)-77,5±1,2, НЧАТ% (PEF)-47,9±1,8, МХТ₂₅% (FEF_{25%}) 40,1±1,8, МХТ₅₀% (FEF_{50%})-61,7±2,8, МХТ₇₅% (FEF_{75%})-63,9±6,24, МХТ₂₅₋₇₅% (FEF_{25-75%})-63,4±2,85, (p<0,01) натижалари майда бронх ва бронхиолаларда обструкция борлигидан, ўпка вентиляция вазифалари фаолияти издан чиққанлигидан далолат беради. *M. Pneumoniae* билан зарарланган спирография кўрсаткичлари ЎФХС% (FVC)-78,6±3,7, ФНХ₁ % (FEV₁)-72,8±5,1, ТИ% (IT)-78,5±5,4, НЧАТ% (PEF)-50,2±3,2, МХТ₂₅% (FEF_{25%}) 44,4±3,6, МХТ₅₀% (FEF_{50%})-68,7±5,7, МХТ₇₅% (FEF_{75%})-73,0±5,9, МХТ₂₅₋₇₅% (FEF_{25-75%})- 69,6±6,7, (p<0,01) натижаларга эга эканлиги аниқланди. Ўпка вентиляция бузилишларнинг обструктив кўринишидаги тури асосан ўрта бронхлар ва периферик майда бронхларда обструкция кучайганлигидан далолат беради (3-расмга қаранг).

Chl. Pneumoniae билан зарарланган беморларда ташқи нафас фаолиятининг кўрсаткичлари *M. Pneumoniae* билан хасталанган беморларга нисбатан нафас йўлларида обструктив бузилишлар юқорилигини кўрсатди.

Сурункали обструктив бронхит билан хасталанганларда антиоксидант тизимининг ўзгаришларида, ушбу касаллик билан хасталанган беморларда антиоксидант тизими фаолиятини ўрганиш мақсадида 33 нафар бемор асосий ва 21 нафар назорат гуруҳидагилар олинди. Беморларнинг ёши ва жинсига кўра гуруҳларга ажратилди. Текширилганлар ёши 18 ёшдан 25 ёшгача ташкил

қилди.



3-расм. Атипик инфекция билан зарарланиш турига қараб ташқи нафас фаолияти кўрсаткичлари

Сурункали обструктив бронхит билан хасталанган беморларда антиоксидант тизими зўриқиш характери ва даражасини аниқлаш учун каталаза ва пероксидаза ферментлари фаоллигини касалликнинг клиник кечиши ва оғирлик даражасига кўра таҳлил қилинди. Олинган натижаларга асосланиб, оғирлик даражасидаги ферментлар ўзгаришларини таҳлил қилиб, касаллик оғирлик даражаси ортиши билан ферментлар фаоллиги пасаяди, бу ўз навбатида окидланиш-қайтарилиш реакцияларининг ўзгаришига олиб келади деб айтиш мумкин. Хужайраларнинг антиоксидантлик фаолияти издан чиқади. Натижада яллиғланишнинг пролифератив-фиброзланувчи жараёни кучайишига сабаб бўлади.

Диссертациянинг «Сурункали обструктив бронхит билан хасталанган беморларда иммун тизимидаги ўзгаришлар динамикасига иммунотерапиянинг таъсири» деб номланган тўртинчи бобда сурункали обструктив бронхитда қон зардобидан интерлейкинлар профилидаги ўзгаришлар, бронхоальвеоляр лаваж суюқлигида интерлейкинлар профилидаги ўзгаришлари, сурункали обструктив бронхит билан хасталанганларда иммуномодуляторларнинг ташқи нафас фаолияти кўрсаткичларига таъсири ҳамда иммунокоррекциядан кейинги иммунологик силжишлар динамикаси ва жинсга боғлиқ ҳолда кўрсаткичларнинг ўзгариши тўғрисида баён этилган.

Иммунокоррекция ўтказилган беморлар 2 та кичик гуруҳчаларга ажратилди: биринчи а) гуруҳ 20 нафар бемор кверцетин +анъанавий даволаш тизимида, биринчи б) гуруҳ 23 нафар бронхомунал+анъанавий даволанган беморлар ва 2 гуруҳ, яъни назорат гуруҳини анъанавий даволанган 21 нафар беморлар ташкил этди. 20нафар беморга кверцетин 1 пакетдан 2 маҳал 10 кун давомида тавсия

қилинди ва кверцетиннинг таъсири 11-13 кунлари қайта иммун тизим кўрсаткичлари асосида ўрганилди. 23нафар беморга бронхомунал 7 мг 1капсуладан 10 кун давомида бир маҳал уч ой давомида тавсия қилинди. Уч ойдан кейин қайта текшириш асосида бронхомуналнинг таъсири ва ташқи нафас фаолияти кўрсаткичлари ўрганилди.

Олинган натижалардан таҳлил қилиб айтиш мумкинки, сурункали обструктив бронхит билан хасталанган беморларда яллиғланишни юзага келтирувчи цитокинларнинг қон зардобидида IL-1 β маҳсулоти кўпайганлигини кўрсатади. Сурункали обструктив бронхит билан касалланган беморларнинг периферик қон зардобидида IL-1 β цитокинисезиларли даражада ошган $57,8 \pm 0,4$ пг(пикограмма) млгача ва назорат гуруҳдабу кўрсаткич $33,9 \pm 0,3$ пг/млни ташкил қилади. IL-1 β маҳсулоти даражасини ўрганишдан маълум бўлдики, касалликнинг зўриқиш ва ремиссия давридан қатъий назар периферик қондаги яллиғланишни юзага келтирувчи цитокинларининг миқдори юқори даражада эканлигини кўрсатди. Сурункали обструктив бронхит билан касалланган беморларда яллиғланишни юзага келтирувчи цитокин IL1 β нинг миқдори касалликнинг зўрайиш даврида $65,5 \pm 0,04$ пг/мл, ремиссия даврида $47,6 \pm 0,08$ пг/мл назорат гуруҳда $47,6 \pm 0,03$ пг/мл. Текширишлардан маълум бўлдики, сурункали обструктив бронхит патогенезида иммунологик механизмларни ўрганиш яъни IL-1 β нинг роли шу патологияда нафас йўллариининг яллиғланиш жараёнининг ривожланиши ва давомли бўлишида катта аҳамиятга эга.

Беморлар жинсга нисбатан гуруҳлаганда қон зардрбидидаги IL-1 β кўрсаткичлари эркаларда ($65,9 \pm 0,3$), аёлларда ($51,50 \pm 0,4$) $p < 0,001$ натижаларни кўрсатди. Кўришиб турибдики, иммунитетнинг яллиғланиш чақирувчи маркери бўлган интерлейкин IL-1 β маҳсулотининг эркаларда нисбатан кўпроқ кузатилиши мазкур жинслиларда яллиғланишнинг юқорилигидан далолат беради.

Сурункали обструктив бронхит билан касалланган беморлар периферик қон зардобидида IL-8 маҳсулотли иммунокомпонент ҳужайранинг кўпайганлигини кўрсатди. Сурункали обструктив бронхит билан касалланган беморларнинг периферик қон зардобидида IL-8 цитокини сезиларли даражада ошган $76,2 \pm 5,0$ пг/млгача кўтарилган ва назорат гуруҳда бу кўрсаткич $23,9 \pm 3,31$ пг/млни ташкил қилади ($p < 0.001$). IL-8 маҳсулоти даражасини ўрганишдан маълум бўлдики, касалликнинг зўриқиш ва ремиссия давридан қатъий назар периферик қондаги яллиғланишни юзага келтирувчи цитокинларининг миқдори юқори даражада эканлигини кўрсатди. Шундай қилиб, сурункали обструктив бронхит билан касалланган беморларда яллиғланишни юзага келтирувчи цитокинларининг ҳолати IL-8 миқдори зўриқиш даврида $53,5 \pm 2,14$ пг/мл, ремиссия даврида $40,6 \pm 1,18$ пг/мл, назорат гуруҳда - $23,9 \pm 3,31$ пг/мл эканлигини кўриш мумкин.

Шундай қилиб, интерлейкин 8 маҳсулоти хусусиятининг аниқланиши сурункали обструктив бронхитда иммун жавобнинг ҳар хил бўғинида мураккаб ўзаро боғлиқлик борлигини баҳолаш ҳамда тўғри иммунотроп цитокинотерапияни танлаш имкониятини беради.

Цитокин ҳолатнинг параметр таҳлилида сурункали обструктив бронхит билан касалланган беморлар бронхоальвеоляр суюқлигида IL1 β маҳсулотининг миқдори юқорилиги маълум бўлди. Назорат гуруҳда 34,2 \pm 2,14пг/мл, беморларда 142,5 \pm 3,31пг/мл(p<0.01) эканлиги аниқланди. IL1 β концентрацияси касалликнинг зўриқиш даврида 140,9 \pm 1,18 пг/мл, ремиссияда - 130,5 \pm 1,08 пг/млни ташкил қилди. Бронхоальвеоляр суюқлигида IL-8 миқдори ҳам беморларда 556,9 \pm 5,0пг/мл сезиларли ошганлиги аниқланди, назорат гуруҳида 44.2 \pm 3,31пг/мл (p<0.01) ни кўрсатди. Касалликнинг зўриқиш даврида 501,9 \pm 2,14пг/мл, ремиссияда - 409,5 \pm 1,18 пг/мл эканлигини кўриш мумкин. Касалликнинг кечиш даврига кўра IL-8 маҳсулоти даражаси патологик ҳолатнинг фазасидан қатъий назарбаланд миқдорда эканлиги аниқланди.

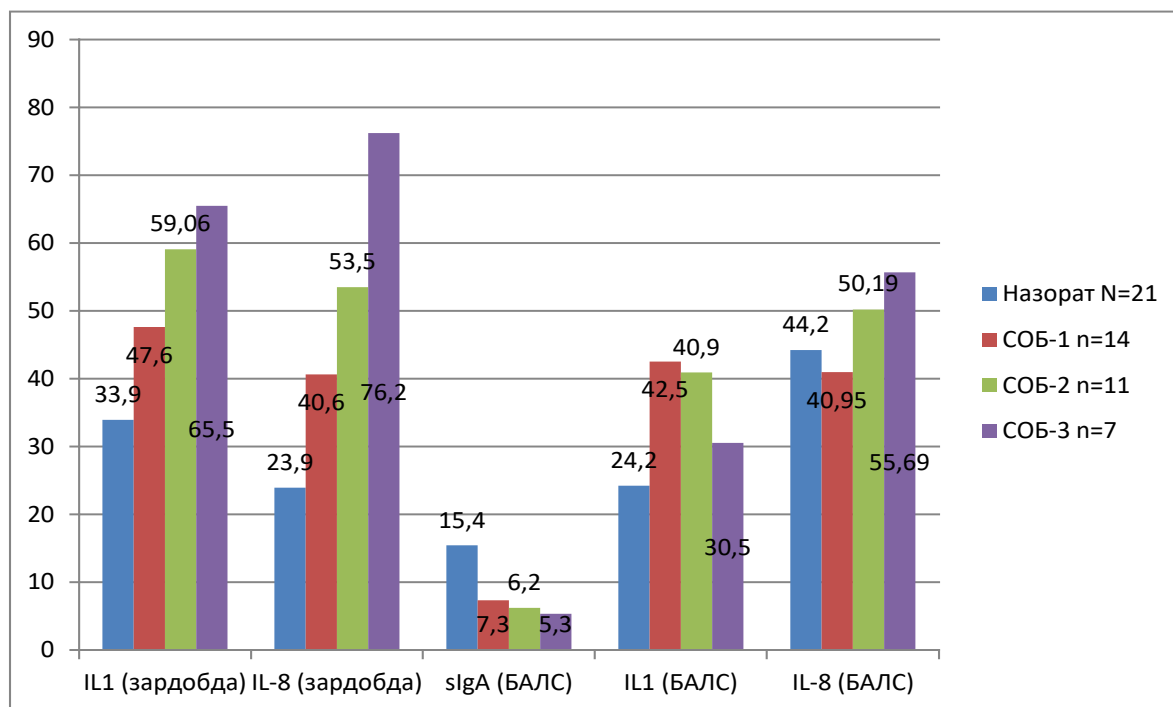
Маълумки, альвеоляр макрофаглар sIgAни ташийдиган микробларни боғлайди. sIgA танқислиги макрофаглар фагоцитар фаоллигининг сусайишига олиб келади. Натижада бронхларнинг мукоцилиар тизимида клиренс издан чиқиши, микроблар колонизацияси ҳамда яллиғланишнинг сурункаланиши кузатилади. Таҳлиллардан маълум бўлдики, сурункали обструктив бронхит билан касалланган беморларда бронхоальвеоляр суюқлигида sIGA миқдори сезиларли даражада пасайганлиги маълум бўлди. Таъкидлаш керакки,назорат гуруҳга қараганда sIgA 15.4 \pm 3,31пг/мл, беморларда 7.3 \pm 5,0пг/млни ташкил қилди (p<0.01). Бронхоальвеоляр суюқлигида sIgA миқдори сурункали обструктив бронхитнинг зўриқиш даврида 5.3 \pm 2,14пг/мл, ремиссия фазасида 6.2 \pm 1,18пг/мл,назорат гуруҳда 15.4 \pm 3,31пг/мл ни ташкил қилди.

Шундай қилиб, яллиғланишни чақирувчи цитокинлар миқдорининг ўзгаришларини сурункали обструктив бронхитда яллиғланиш жараёни даражаси маркерлари сифатида баҳолаш мумкин. Сурункали обструктив бронхитда иммунтизимдаги етишмовчиликлар натижасида микроблар колонизацияси ошади ва бу касалликнинг кўзғалишига сабаб бўлади.

Олинган кўрсаткичларга асосланиб, сурункали обструктив бронхитнинг оғирлик даражасига кўра ушбу кўрсаткичларнинг миқдори ўрганилди. 32 нафар ўрганилган беморлар 3 та оғирлик даражаси бўйича гуруҳларга ажратилди. Сурункали обструктив бронхит (СОБ)-енгил даража (n =14), ўрта оғир даража (n =11), оғир даража (n =7). IL1 β (зардобда)-назорат гуруҳи- n =21 та, 33,9 \pm 0,3, енгил даража -47,8 \pm 0,4, ўрта оғир - 51,6 \pm 0,08, оғир даражаси- 57,5 \pm 0,04, t-47,8, p<0,001 эканлиги аниқланди IL-8(зардобда) назорат гуруҳи- n =21, 23,9 \pm 3,31, енгил даража -50,6 \pm 1,18, ўрта оғир-63,5 \pm 2,14, оғир даража- 76,2 \pm 5,0, t-5,3, p<0,001 каби натижалари аниқланди. sIgA бронхоальвеоляр лаваж суюқлиги (БАЛС)-назорат гуруҳи- n =21, 15.4 \pm 3,31, енгил даража - 7.3 \pm 5,0, ўрта оғир - 6.2 \pm 1,18, оғир даража5.3 \pm 2,14, t-4,2, p<0,02 эканлиги аниқланди. IL1 β (БАЛС) назорат гуруҳи- n =21 та, 24,2 \pm 2,14, енгил даража - 30,5 \pm 1,08, ўрта оғир - 33,9 \pm 1,18, оғир даража-40,5 \pm 3,31, t-4,2, p<0,02 эканлиги тасдиқланди. IL-8 (БАЛС) назорат гуруҳи- n =21, 44.2 \pm 3,31, енгил даража - 490,5 \pm 1,18, ўрта оғир - 531,9 \pm 2,14, оғир даража-560,9 \pm 5,0, t-5,3, p<0,01 каби натижаларни таъкидлади.

Ушбу миқдорларининг ўзгариши оғирлик даражаси бўйича олинган

натижалар кўрсаткичларига кўра 4-расмда келтирилган.

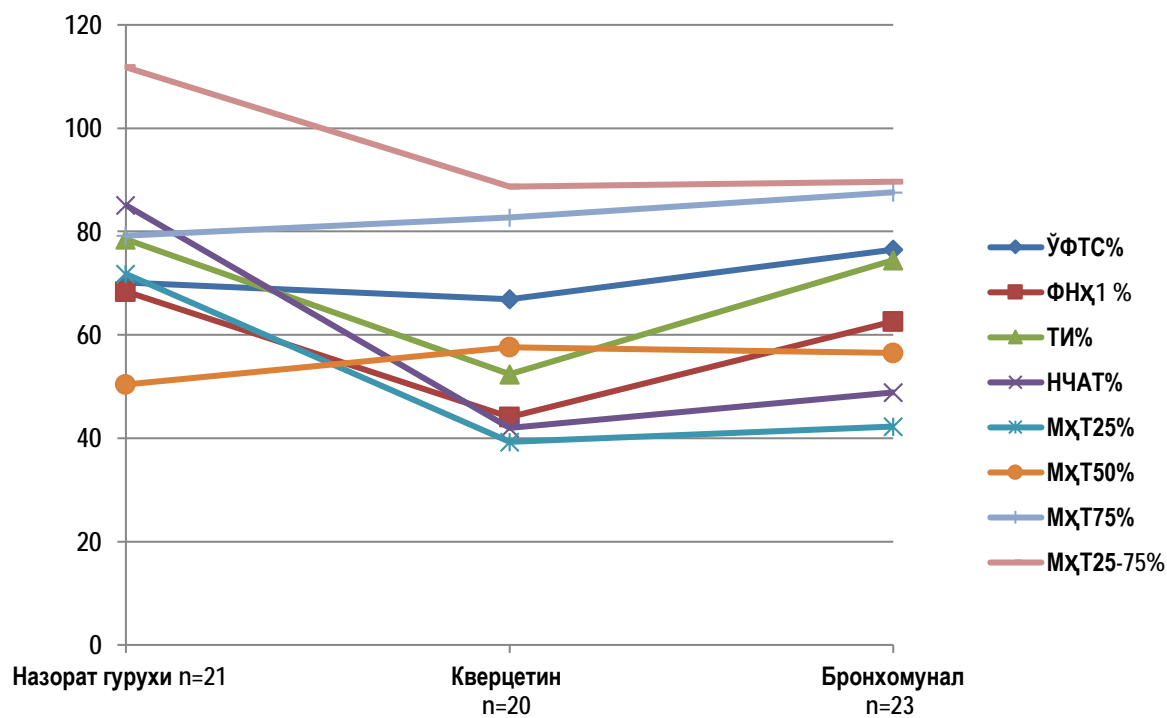


4-расм. Яллиғланиш биомаркерларининг касалликнинг оғирлик даражасига кўра фарқланиши. Изох-натижалар ишончлилигинанзорат гуруҳдагиларганисбатан олинган ($t=4,6$ $p<0,01$, $p<0,02$)

Хулоса қилиб айтиш мумкинки, сурункали обструктив бронхит билан касалланган беморларнинг қон зардобидида ҳамда бронхоальвеоляр суюқлигида sIgA, IL1 β и IL-8нинг аниқланган хусусиятларини иммун тизимнинг ҳар хил тури орасидаги мураккаб муносабатларнинг ўзаро боғлиқлиги сифатида баҳолаш зарур. Беморлардан 20 нафар кверцетин ҳамда 23 нафар бронхомунал қабул қилганидан кейин ташқи нафас фаолияти кўрсаткичлари ўрганилди. Назорат гуруҳидаги 21 нафар кишининг спирография кўрсаткичлари ЎФХС%-70,1 \pm 1,05, ФНХ₁%-68,4 \pm 4,5, ТИ%-78,5 \pm 1,0, НЧАТ%-85,1 \pm 0,4, МХТ₂₅%-71,8 \pm 1,6, МХТ₅₀%-50,4 \pm 0,9, МХТ₇₅%-79,2 \pm 1,8, МХТ₂₅₋₇₅%-111,8 \pm 2,9 натижаларни берди. Ташқи нафас фаолияти кверцетин тавсиясидан кейинги натижалар- ЎФХС% (FVC)-66,9 \pm 4,7, ФНХ₁ % (FEV1) -44,1 \pm 3,4, ТИ% (IT) -52,4 \pm 5,4, НЧАТ% (PEF)-42 \pm 1,6, МХТ₂₅% (FEF₂₅%) -39,3 \pm 2,1, МХТ₅₀% (FEF₅₀%) -57,6 \pm 2,5, МХТ₇₅% (FEF₇₅%) -82,7 \pm 5,3, МХТ₂₅₋₇₅% (FEF₂₅₋₇₅%) -88,7 \pm 4,3, ($p<0,05$) эканлиги маълум бўлди. Ташқи нафас фаолиятининг бронхомунал тавсиясидан кейинги натижалар-ЎФХС% (FVC)-76,5 \pm 4,6, ФНХ₁ % (FEV1)-62,6 \pm 6,5, ТИ% (IT)-74,5 \pm 5,6, НЧАТ% (PEF)-48,9 \pm 3,2, МХТ₂₅% (FEF₂₅%) -42,3 \pm 2,4, МХТ₅₀% (FEF₅₀%) -56,5 \pm 3,4, МХТ₇₅% (FEF₇₅%) -87,6 \pm 6,7, МХТ₂₅₋₇₅% (FEF₂₅₋₇₅%) -89,6 \pm 6,7, ($p<0,05$) каби аниқланди (5-расмга қаранг).

Спирография кўрсаткичларидан кўришиб турибдики, кверцетинга караганда бронхомунал берилгандан кейинги натижалар самарали эканлигини кўриш мумкин. Асосан бир минутда чиқарилган нафас ҳажми ва ўпканинг ҳажмий нафас кўрсаткичлари орасидаги ижобий натижаларни кўриш мумкин. Бу самарадорлик фақат иммуномодуляторлар эмас, балки анъанавий даволаш

(метилксантинлар, холинолитиклар, антибиотиклар муколитиклар, йўталга қарши препаратлар) билан биргаликда тавсия қилинганлиги учун юзага келади. Анъанавий даволанган беморларда обструкция белгилари 9-10 кунда бартараф этилди. Комплекс даволанганларда обструкция белгилари 6-7 кунлари бартараф этилганлиги маълум бўлди.



5- расм. Ташки нафасфаолиятининг иммуномодуляторлар тавсия қилингандан кейинги кўрсаткичлари

Юқорида келтирилган фикрларга асосланиб, бронхларнинг сурункали яллиғланиш ҳолатида иммунтизимни биологик стимуляция қилишда атипик инфекция спектрига ва яллиғланиш биомаркерларини ўрганиб, уларнинг ҳолатига асосланиб иммунокоррекцияга дифференциаллашган ёндашувни такомиллаштиришни мақсад қилдик.

Атипик инфекция спектрига қараб, иммун тизим кўрсаткичларидаги ўзгаришлар баҳоланди. Жами 66 нафар бемордан бронхоальвеоляр суюқлигидан атипик инфекция спектри турлари ўрганилди. Шундан Chl. Pneumonia (n=40) нафар беморда мусбат натижани берди. M. Pneumonia (n=21) нафар беморда мусбат натижа берди. Қолган 6 нафарида M. hominus мусбат натижа берди, беморлар сони кам бўлганлиги учун бу беморларда иммун тизим кўрсаткичлари ўрганилмади. Лимфоцитлар субпопуляциясидаги натижалар қуйидагича аниқланди: Cd3, +%-назоратдан=21, 51,6±1,1, Chl. Pneumonia, n=40, 45,22±0,5, M. Pneumonia n=21-47,3±0,9, p<0,05, Cd4, +%- 28±1,2 назорат гуруҳида, Chl. Pneumonia 24±0,9, M. Pneumonia 26±1,9, p<0,01, Cd8, +%-22±0,9 назорат гуруҳида, Chl. Pneumonia 20±0,6, M. Pneumonia-22±0,8, p<0,05, Cd20, +%- 23±1,4 назорат гуруҳида, Chl. Pneumonia 17±0,9, M. Pneumonia-

19±1,1, p<0,02, Cd16⁺%- 18±1,3 назорат гуруҳида, Chl. Pneumonia 16,6±0,7, M. Pneumonia -19±0,9, p<0,02. Назорат гуруҳдагилардан кўра жуда паст кўрсаткичлари билан намоён бўлди. Лимфоцитлар нисбий миқдорининг камайиши кузатилди. Лейкоцитлар миқдорининг ўзгариши 6,69±2,0 назорат гуруҳида, Chl. Pneumonia 12±1,8 M. Pneumonia- 8,78±1,2, p<0,05, эканлигини кўриш мумкин, бу кўрсаткич Chl. Pneumonia билан зарарланган беморларда яллиғланишнинг юқорилигидан дарак беради. Гуморал иммунитет кўрсаткичлари иккала инфекция ҳолатида ҳам ўзгаришлар борлигини кўрсатди: IgM миқдорининг ошиши Chl. Pneumonia да 107,7±0,11 кузатилди, назорат гуруҳида 98,48±0,06, M. Pneumonia-109,09±0,15 (p < 0,05) натижаларини берди. Бундай ҳолатда яллиғланиш кўрсаткичи M Pneumonia билан зарарланганларда кўпроқ эканлиги кўрилди. Фақат сурункали бронхитнинг микоплазма ва хламидия билан зарарланишида IGA танқислиги кузатилди: назорат гуруҳида 148±0,15, Chl. Pneumonia да 146,5±0,11, M Pneumonia-148±0,05 (p < 0,01) кузатилди. Chl. Pneumonia билан зарарланиш ҳолатидаги касалларда иммунитетим кўрсаткичлари M. Pneumonia билан зарарланиш ҳолатидаги кўрсаткичларга қараганда анча паст даражада эканлигини кўрсатди ва яллиғланиш жараёнининг устунлигини билдиради. Даволашдан олдин таққослаш гуруҳ билан солиштирганда хужайра иммунитетининг ўзгаришлари ўртасида яққол фарқ борлигини ва лимфоид хужайраларнинг субпопуляция таркибини ўрганишда ўзига хос фаоллик, пасайиши ва даволашдан кейин натижаларини кўриш мумкин.

Биринчи алоҳида кичик гуруҳ- кверцетин-n=20+анъанавий терапия олган беморларда лейкоцитлар сони оширилгани, назорат гуруҳига (6,69±2,0) қараганда даволашгача бўлган беморларда (8,9±1,2) баландлиги ва даволашдан кейин (6,8±1,8) гасамарали камайганлигини кўриш мумкин p<0,02. Т-лимфоцитларнинг таркибидаги ижобий силжишлар динамикада куйидагича кўрсаткичларга эга бўлди: Cd3⁺% нормада 51,6±1,1, даволашгача 44,22±0,5, даволашдан кейин 45,3±0,9 (p<0,05) эканлиги, Cd4⁺%, нормада 28±1,2, даволашгача 22±0,9, даволашдан кейин 25±1,9 (p<0,05) натижаларини берди. Cd8⁺% нормада 22±0,9, даволашгача 18±0,6, даволашдан кейин 21±0,8 (p<0,05). Cd16⁺% нормада 18±1,3, даволашгача 16,6±0,7, даволашдан кейин 19±0,9 (p<0,05) эканлигини таҳлил қилиш мумкин. Қолган субпопуляцияларида сезиларли ўзгаришлар кузатилмади. Бу натижалардори воситасининг иммунитетим фаолиятига ижобий таъсирини исботлайди. Иммуножаъоб йўналишида В-лимфоцитлар плазматик хужайралар ва секрецияланувчи антителаларга дифференцияланилади. Бизнинг текширишларда В-лимфоцитлардан келиб чиқадиган гуморал иммунитет кўрсаткичлари IGA, IGM, IGJ. IGA, г\л назорат гуруҳида (148±0,15), даволашгача (148,5±0,11), даволашдан кейинги (149±0,05) p<0,05. IGM, г\л назорат гуруҳида (98,48±0,06), даволашгача (108,7±0,11), даволашдан кейинги (110,09±0,15) p<0,05. IGJ г\л назорат гуруҳида (1238,02±0,36), даволашгача (1030,05±0,42), даволашдан кейинги (1034,07±0,52) p< 0,05 кўрсаткичлари маълум бўлди. IgM миқдори нормадан деярли фарқ қилмади. Ig A танқислиги вақтида IgM компенсация фаолиятини қоплаши билан боғлиқлиги бўлиши

мумкин ва яллиғланишда ҳимоя чизигининг шаклланишида иштирок этади. Лиофилизирланган бактериал лизат бронхомунал схема бўйича тавсия қилинган 2 гуруҳ беморларда фармакотерапияни баҳолашда қуйидаги натижаларга эришилди: СОБ да ҳужайра иммунитетиди CD3+, CD4+, CD8+ ва CD16+% ҳужайралар асосида ўрганилди. Т-лимфоцитлар маркери CD3+СОБ билан касалланган беморларда 40,22±0.5 назорат гуруҳида 51,6±1,1мкл нисбий таҳлил кўрсаткичларининг пастлигини кўриш мумкин. Даволашдан кейин 1,17 мартагача 47,3±0,9(p < 0,05) гача кўтарилганлиги маълум бўлди. CD4+, CD8+и CD16+ҳужайралар миқдори ўртача 1,33 (r<0,05) кўтарилганлигини кўриш мумкин. Лейкоцитлар таққослаш гуруҳига 6,69±2,0 қараганда даволашгача бўлган беморларда 9,0±1,2 баландлиги ва даволашдан кейин 7±1,8самарали p<0,02 пасайганлигини айтиш мумкин. 2 алоҳида гуруҳда гуморал иммунитет кўрсаткичлари IgA 1,14 марта, IgM 1,32 марта, IgG 1,22 марта (p<0,05) кўтарилганлигини кўриш мумкин. Бронхомунал тавсия қилган ҳолатда ҳам IgMмиқдори меъёрдан деярли фарқ қилмади. Буни юқорида таъкидлаганимиздек, ушбу ҳолатни IgA танқислиги вақтида IgM компенсация фаолиятини қоплаши билан боғлиқлиги бўлиши мумкин ва яллиғланишда ҳимоя чизигининг шаклланишида иштирок этади. IGA паст кўрсаткичга эга бўлган 13,3%ида IGA танқислиги аниқланди. Бронхомуналсиз комплекс даволашдан кейин яллиғланиш фаоллик даражаси сезиларли ўзгармади. Бронхомунал кўшилган комплекс даволашдан кейин олинган натижаларидан хулоса қилиб, ушбу дори воситаси яллиғланишга қарши иммуномодуляцияловчи таъсири самарали эканлиги маълум бўлди, бронхообструктив синдромнинг бартараф этилиши 34,8% кўтарилишига олиб келади. Қонда айланиб юрувчи Т-лимфоцитлар миқдорини оширади, макрофаглар фаолиятини стимуллади, нафас йўллари шиллик қаватида иммуноглобулинлар миқдорини кўпайтиради. Бу эса нафас йўллариининг инфекцияга чидамлилигини оширади. Йўтал, балғам ажралишиининг камайиши, интоксикация, обструктив белгиларининг камайиши, шунингдек гуморал ва ҳужайра иммунитетиди кўрсаткичларининг меъёрлашуви ўтказилган терапия самандорлигининг мезонларини ташкил қилади.

Шундай қилиб, сурункали обструктив бронхитда иммун етишмовчилик ривожланишидаги иммун статус ҳолатини комплекс баҳолашдан маълум бўлдики, сурункали яллиғланиш иммунрегуляциянинг пасайиши билан характерланади. Бу иммункомпонент ҳужайраларнинг репродукцияси бузилишига, антиген презентацияси депрессиясига, уни йўқ қилишга қарши хусусиятининг пасайишига сабаб бўлади. Бу кўрсаткичларнинг нормаллашуви, бир томондан яллиғланиш фаоллигининг даволаш жараёнида пасайганлигини кўрсатади, иккинчи томондан асоратланишининг олдини олади ва сурункали обструктив ўпка касаллиги ривожланмаслиги учун иккиламчи профилактика ҳисобланади.

Беморларга иммуномодуляторлардан ташқари асосий анъанавий даволаш усулларида бронхообструктив белгилар даражасига қараб холинолитиклар, метилксантинлар, бронходилататорлар, антибиотиклардан макролидлар, амоксициллин, бронхларнинг дренаж фаолиятини яхшилаш учун ва балғамни

кўчириш мақсадида йўталга қарши ҳамда муколитиклар тавсия қилинди. Қарши кўрсатма бўлмаган беморларга физиотерапия муолажалари ўтказилди. Бронхлар дренаж фоллятини яхшиловчи массаж турлари тавсия қилинди.

ХУЛОСАЛАР

«Сурункали обструктив бронхитда иммуномодуляцияловчи терапиянинг клиник – иммунологик асосланиши ва самарадорлиги» мавзусидаги диссертация иши бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Сурункали обструктив бронхит клиник кечиш хусусиятлари бу беморларнинг иммун реактив ҳолатига, атипик инфекция вирулентлиги сабабли ривожланадиган яллиғланишнинг биомаркерлари таъсир доирасига боғлиқлиги аниқланди.

2. Сурункали обструктив бронхит билан касалланган беморлар бронхоальвеоляр суюқлигида атипик инфекция даражаси 48,52% ни ташкил қилди, шундан *Chl. pneumoniae* 60,0% (микроб таначалари 10^6 мл), *M. hominis* 7,57% (микроб таначалари 10^2 мл) ва *M. pneumoniae* 31,81% (микроб таначалари 10^4 мл) лиги, бу атипик микроорганизмлар касаллик ривожланишидаги яллиғланиш давомийлигини таъминловчи этиологик омил ҳисобланиб, антибактериал даво самарадорлиги асослаб берилди.

3. Сурункали обструктив бронхит билан касалланган беморлар қон зардобиди ва бронхоальвеоляр лаваж суюқлигида ИЛ-1 β , ИЛ-8 миқдори ошганлиги кузатилди, шу вақтнинг ўзида sIGA миқдори сезиларликамайганлиги аниқланди. Бу ҳолат яллиғланишнинг тизимли ва маҳаллий иммунитет ўзаро боғлиқлигини кўрсатади.

4. Сурункали обструктив бронхитда антиоксидант тизими, хусусан каталаза ва пероксидаза миқдорининг пасайиши бу касалликнинг патогенезида яллиғланишнинг пролифератив-фиброзланиш босқичи кучайганлигини кўрсатиб, касалликнинг оқибатини белгиловчи омиллар ҳисобланади.

5. Иммун тизимдаги номуносивликлар аниқланган беморларга анъанавий даволаш билан бирга иммунокоррекция учун кверцетин ва бронхомунални кўшиб тавсия қилинганда иммун тизимнинг қайта тикланиши $2,7-7 \pm 1,8$ ($p < 0,05$) илмий асослаб берилди. Ва касалликнинг ремисия даври икки бараварга узайди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПОД НОМЕРОМ PhD.04/30.12.2019.Tib.102.01 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ САМАРКАНДСКОМ
МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

ХОЛЖИГИТОВА МУҲАЙЁ БЕРДИҚУЛОВНА

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ И
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ
ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ОБСТРУКТИВНОМ БРОНХИТЕ**

14.00.05- Внутренние болезни

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

САМАРКАНД-2020

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2017.4.PhD/Tib426

Диссертация выполнена в Самаркандском государственном медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.sammi.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научный руководитель:

Аралов Нематилло Равшанович

доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Ахмедов Халмурад Саъдуллаевич

доктор медицинских наук, доцент

Убайдуллаева Наима Набихановна

доктор медицинских наук, доцент

Ведущая организация:

Ташкентский Педиатрический медицинский институт

Защита диссертации состоится « 15 » октября 2020 г. в 15⁰⁰ часов на заседании Научного совета PhD.04/30.12.2019.Tib.102.01 при Самаркандском государственном медицинском институте. Адрес: 140100, г. Самарканд, улица Амира Темура, дом 18. Тел./факс: (+99866) 233-30-34, e-mail: ilmiyprorektori@sammi.uz.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Самаркандского государственного медицинского института (зарегистрирована за № 40755). Адрес: 140100, г. Самарканд, улица Амира Темура, дом 18. Тел./факс: (+99866) 233-30-34.

Автореферат диссертации разослан « 8 » октября 2020 года.
(реестр протокола рассылки № _____ от « _____ » _____ 2020 года).

А. М. Шамснев

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



Г. З. Шодикулова

Учёный секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, доцент

Ж. А. Атакулов

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и необходимость темы диссертации. Хронический обструктивный бронхит, являясь широко распространенным заболеванием среди всех слоев населения мира, наносит серьезный социально-медицинский и экономический вред и приводит к инвалидности. Патогенные инфекционные агенты считаются важными в развитии хронического обструктивного бронхита (ХОБ) при котором выявлено «..Mісoplazma pneumoniae 53%, Chlamydia pneumoniae 47% смешанный тип бронхиальной астмы 28%, при обструктивном бронхите Mісoplazma pneumoniae 55%, Chlamydia pneumoniae 28% и 37% ...»¹. В основе патоморфологии ХОБ лежит воспаление слизистой оболочки бронхов.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения «... к 2025 году среди причин смертности населения, 3 место займут хронические заболевания легких...»². При хроническом обструктивном заболевании легких наблюдалось относительное снижение CD3, CD4, CD8 клеток и лимфоцитов и увеличение этих показателей в два раза после иммунокоррекции, а также изменение продукции воспалительных и невоспалительных цитокинов, определяющих течение заболевания, показывающих важную роль иммунных механизмов в развивающемся несоответствии иммунной системы.

За последние 10 лет заболеваемость хронической бронхолегочной патологией выросла на 21% по отношению к общей заболеваемости, при этом обструктивный бронхит является самой распространенной патологией среди респираторных заболеваний. «...у больных старше 45 лет хронический обструктивный бронхит занимает 4 место в причинах смертности и этот показатель имеет тенденцию к увеличению...»³ Поэтому определение этиологии хронического обструктивного бронхита, прогнозирование его течения и поиск новых методов лечения является важной задачей клинической пульмонологии.

Во всем мире проводится ряд научных исследований, направленных на достижение высокой эффективности в улучшении ранней диагностике, лечении и профилактики хронического обструктивного бронхита. При этом одной из важных задач при хроническом обструктивном бронхите является определение в патогенезе заболевания роли атипичной инфекции, инфекционных воспалительных факторов, взаимовлияние цитокинов иммунной системы, влияние системы антиоксидантной защиты на развитие воспаления и его обострения. Тяжесть заболевания, отсутствие единой схемы лечения, увеличение количества назначаемых лекарств, не соблюдение здорового образа жизни, широкий ассортимент лекарств, сложности в выборе необходимых лекарственных средств, необходимость разработки основных критериев диагностики и прогноза заболевания имеет особое значение.

¹ Орлова Н.В., Суранова Т. Г. Острые респираторные заболевания особенности течения, медикаментозная терапия. Инфекции в пульмонологии. Медицинский совет.- 2018.-№15. –С. 82-88.

²Отчеты ВОЗ 2017 г

³Чучалин А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Здоров'я України. – 2010. – № 2 (231). – С. 26–27.

В настоящее время в нашей стране ведется масштабная работа по совершенствованию системы здравоохранения, социальной защиты, адаптации медицинской системы к мировым стандартам, ранней диагностике, лечению и профилактике заболеваний, увеличению продолжительности жизни. В связи с этим, поднятие уровня медицинских услуг на новый уровень «...путем повышения эффективности, качества и распространенности медицинской помощи, а также формирования системы медицинской стандартизации, внедрения высокотехнологичных методов диагностики и лечения, создания эффективных моделей патронажа и диспансеризации, поддержка образа жизни и профилактика заболеваний .. »⁴ были определены как важные задачи.

Задачи направлены на снижение заболеваемости соматическими болезнями у населения, восстановление функционального состояния дыхательной системы у больных с хроническим обструктивным бронхитом, а также применение высоких технологий при разработке профилактических мер, позволят снизить показатели инвалидности и смертности от данной патологии.

Данное диссертационное исследование в определенной степени способствует выполнению задач, изложенных в Указах Президента Республики Узбекистан №УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», № УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному улучшению системы здравоохранения», № ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан в 2017–2021 годах», Указе Президента Республики Узбекистан № ПП-4191 от 13 февраля 2019 года «О мерах по совершенствованию системы специализированной фтизиатрии и пульмонологии», а также в других нормативных-правовых актах, связанных с данной сферой.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии Республики Узбекистан: VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. В центре внимания ведущих мировых исследовательских центров находится оптимизация ранней диагностики и лечения респираторных заболеваний (Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, et al. 2017). Хронический обструктивный бронхит является одной из наиболее распространенных форм хронической обструктивной болезни легких и вызывает тяжелые осложнения, наряду с нарушениями вентиляции легких и газообмена, рецидивирующей инфекцией, способствует повышенной продукции слизи, мокроты, нарушению дренажной функции бронхов (Barnes P. J. 2017 Cosio Manuel G., Majo J., Cosio Monica G. 2019).

С другой стороны, немаловажным фактором считают изменения функционального состояния интерлейкинов, участвующих в цитокиновых механизмах иммунной системы и отсутствия анализа эффективности

⁴Указ Президента Республики Узбекистан № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному улучшению системы здравоохранения» от 7 декабря 2018 года.

иммунокорректирующей терапии, при которых целесообразно рекомендовать иммунокорректирующие препараты.

Ученые из Содружества Независимых Государств, А. Г. Чучалин, 2016., Р. М. Хаитов, 2016., Н. Е. Блюма, А. Р. Антонов, 2017., Е. П. Калинина, 2017., Г. И. Цывкина, 2017 и др. подробно представляют информацию о патогенезе хронического обструктивного бронхита, но инфекционные факторы вызывающих воспаление и взаимодействие иммунной системы с цитокинами в литературе встречаются редко.

Хронический обструктивный бронхит является распространенным и прогрессирующим заболеванием. Этому способствует курение, вредные факторы производства, климатические условия. Развитие заболевания, ранняя обструкция и ее характерное клиническое течение требует определения диспансеризации методов лечения.

В последнее десятилетие в Узбекистане проведены исследования по профилактике хронического бронхита и его ранних осложнений (Д. Х. Махмудовой, 2009., А. М. Убайдуллаевым, 2016., Г. А. Садиковой, 2018., И. В. Ливерко, 2018). В данных исследованиях развитию заболеваний дыхательной системы способствует высокая температура воздуха, сухость и высокий уровень пыли в воздухе, смешанной с аэрополлютическими агентами, создающими благоприятные условия для нарушения механизмов защиты и репарации слизистых оболочек, что в свою очередь способствует развитию случаев вторичного иммунодефицита. Однако широкая распространенность заболевания показала необходимость совершенствования ранней диагностики, эффективных методов лечения и иммунореабилитации, изучения процесса хронизации под влиянием атипичной инфекции, иммунных биомаркеров, а также важность антиоксидантной системы и своевременных мер по снижению ее прогрессирования.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Самаркандского государственного медицинского института 0120000260 «Разработка передовых технологий профилактики, диагностики и лечения социально-значимых заболеваний человека инфекционной и неинфекционной этиологии».

Цель исследования: разработать новый эффективный подход диагностики и лечения хронического обструктивного бронхита на основе клинико-иммунологической и антиоксидантной характеристики болезни.

Задачи исследования:

оценить специфику клинических особенностей хронического обструктивного бронхита (спектра атипичной инфекции, биомаркеров воспаления);

изучить спектр атипичных инфекций *Mikoplazma Pneumoniae*, *Chlamydia Pneumoniae*, *Mikoplazma hominis* в бронхоальвеолярной жидкости у больных хроническим обструктивным бронхитом и их значение;

оценить роль провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-8 и секреторного IgA у пациентов с хроническим обструктивным бронхитом в сыворотке крови и бронхоальвеолярном лаваже;

определить степень влияния активности ферментов антиоксидантной системы пероксидазы и каталазы на течение хронического обструктивного бронхита;

совершенствовать методы диагностики и лечения хронического обструктивного бронхита и оценить их эффективности;

Объект исследования: в исследование были включены 136 пациентов с хроническим обструктивным бронхитом, находившихся на стационарном лечении в отделениях аллергологии и пульмонологии Самаркандского городского медицинского объединения и на амбулаторном лечении в Самаркандских городских семейных поликлиниках № 1, 4, 10- в 2011-2017 гг.

Предмет исследования: взяты показатели клинических (внешняя дыхательная активность) и лабораторно-инструментальных анализов (лаваж бронхоальвеолярной жидкости и сыворотка крови) пациентов.

Методы исследования: общеклинические, инструментальные, функциональные и статистические методы исследования и анализа были использованы для решения исследовательских задач.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

установлено, при развитии хронического обструктивного бронхита взаимосвязь возбудителей микоплазменной и хламидиозной пневмонии, а также повышение количества биомаркеров воспаления иммунной системы ИЛ-1 β , ИЛ-8 с привлечением в очаг воспаления нейтрофилов, способствует выделению активных кислородных радикалов и некоторых биоагрессивных веществ, снижению выделения секреторного иммуноглобулина А;

научно обосновано, у больных хроническим обструктивным бронхитом возникновение дисрегуляции иммунной системы, увеличение количества цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-8 в крови и бронхиальной лаважной жидкости, также снижение показателей выделения секреторного иммуноглобулина А, взаимосвязано с увеличением течения периода заболевания и степенью тяжести;

впервые доказано, у больных хроническим обструктивным бронхитом, постоянное повышение количества ИЛ-8 и ИЛ-1 β в сыворотке крови увеличивает активные радикалы кислорода, этот процесс способствует нарушению эндогенной антиоксидантной системы, в результате снижение количества ферментов каталазы и пероксидазы приводит не только к хронизации процесса, но и связана с тяжестью течения заболевания;

применение у больных хроническим обструктивным бронхитом иммуномодулирующей и антиоксидантной терапии способствовало нормированию показателей клеточного и гуморального иммунитета, снижению количества интерлейкинов, уменьшению нейтрофильного

воспаления, в значительной степени уменьшило развитие фиброзного процесса, в результате разработан алгоритм профилактики развития осложнений;

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

разработаны новые инновационные иммунодиагностические методы для улучшения диагностики хронического обструктивного бронхита;

доказана важность антиоксидантной системы в диагностике и ее положительное влияние на коррекцию и исход заболевания;

показана немаловажная роль определения количества противовоспалительных цитокинов и ферментов антиоксидантной системы при хроническом обструктивном бронхите;

определена система корреляции между степенью увеличения тяжести заболевания и уровнем провоспалительных цитокинов и ферментов антиоксидантной системы;

разработан новый подход к вторичной профилактике, ранней диагностике и лечению заболевания у пациентов с хроническим обструктивным бронхитом.

Достоверность результатов исследования. Соответствие теоретических данных полученным результатам, применение современных методов и подходов в исследовании, методологическая точность исследований, основанных на общеклинических, лабораторно-инструментальных, функциональных и статистических методах, достаточное количество пациентов, сравнение результатов работы с международными и местными исследованиями, а также утверждение результатов компетентными органами полностью подтверждает достоверность проведенного исследования.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования основана на раннем выявлении механизма дыхательной дисфункции у пациентов с хроническим обструктивным бронхитом, роли этиологической, иммунологической, антиоксидантной систем и их характере, степени прогрессирования заболевания, разъяснении клинических и иммунологических аспектов заболевания, рекомендации включения к стандартному лечению препаратов, необходимых для полноценного лечения.

Практическая значимость результатов исследования заключается в формировании этиологической, патогенетической, иммунологически обоснованной диагностики заболевания и профилактике, уменьшении респираторной дисфункции у пациентов с учетом стадии воспалительного процесса. Это обусловлено выполнением практических рекомендаций, основанных на результатах исследования, которые позволят снизить летальность и стоимость лечения, улучшить качество жизни пациента.

Внедрение результатов исследований. На основании научных результатов, полученных по оптимизации ранней диагностики и лечения хронического обструктивного бронхита:

Утверждена методическая рекомендация «Алгоритм диагностики хронического обструктивного бронхита» (Минздрав № 8н-д/41 от 9 марта 2020 г.). Эта методическая рекомендация облегчает использование современных диагностических тестов в диагностике хронического обструктивного бронхита и предоставляет широкие возможности для получения более подробной информации, несложного лечения заболевания и разработки надлежащих реабилитационных процессов. Настоящая методическая рекомендация дает возможность для диагностики, лечения хронического обструктивного бронхита без осложнений путем оценки количества секреторного иммуноглобулина А в бронхоальвеолярном секрете и разработки процессов правильной реабилитации;

Применение результатов исследования в клинической практике позволило повысить качество диагностики хронического обструктивного бронхита, предотвратить внешнюю дыхательную дисфункцию, сократить сроки лечения заболевания и улучшить качество жизни пациентов. Полученные научные результаты по совершенствованию методов профилактики и оптимизации лечения хронического обструктивного бронхита применяются в клинической практике Самаркандской и Булунгурской районных больниц Самаркандской области. (Минздрав № 8н-з/91 от 29 июля 2020 г.).

Утверждение результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 5 научно-практических конференциях, в том числе на 2 международных, 1 скопус и 3 республиканских.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 40 научных работ, 5 статей опубликованы в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, в том числе 3 статьи в местных журналах, 2 статьи в зарубежных изданиях.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованной литературы и аббревиатур. Объем диссертации составляет 116 страницы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

В вводной части (**введение**) диссертации описываются актуальность исследования, цель, задачи, объект и предмет исследования, соответствие данного исследования приоритетным направлениям науки и техники Республики Узбекистан, раскрывается научная и практическая значимость результатов, данные о внедрении результатов исследований, приведены сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации с названием «**Современные взгляды на иммунопатологию хронического обструктивного бронхита**» приведен обзор литературы. Который включает текущее состояние проблемы освещенной в местной и зарубежной литературе. В нем отражены аспекты по этиологии и патогенезу заболевания, в частности приведены вопросы по

постановке диагноза и клинико-иммунологические аспекты развития хронического обструктивного бронхита. Особенности иммунопатогенеза, клинического течения хронического обструктивного бронхита описаны в соответствии с цитокиновым статусом иммунной системы. Приведены мнения о современных подходах к диагностике, лечению и иммунокоррекции хронического обструктивного бронхита. Представлены данные о роли антиоксидантной системы в патогенезе хронического обструктивного бронхита.

Вторая глава диссертации **«Описание пациентов с хроническим обструктивным бронхитом и методы, использованные в исследовании»**, включает в себя описание объекта исследования, методы клинического и функционального обследования и методологические подходы, обеспечивающие достижение цели и решение поставленных задач.

Клинические исследования проводились в отделениях аллергологии и пульмонологии Самаркандской городской медицинской объединенной Республики Узбекистан и в городских семейных поликлиниках № 1, 4 и 10 г. Самарканда в период - с 2011 по 2017 годы.

Применен специальный опросник по выявлению хронического бронхита (разработан фундаментальной лабораторией института Иммунологии и геномики человека АН РУЗ). Целью опроса являлся мониторинг пациентов с хроническим обструктивным бронхитом среди пациентов с заболеваниями дыхательной системы, а также проведение углубленной диагностики и лечения. Под наблюдением находилось 136 пациентов с диагнозом хронический обструктивный бронхит (МКБ-10), в возрасте от 18-73 лет (средний возраст $44,75 \pm 1,15$ года), средняя продолжительность болезни составило $7,5 \pm 0,45$ лет. Мужчин было - 81 (59,85%), а женщин - 55 (40,14%). Контрольную группу составили 21 условно здоровых добровольцев без признаков респираторной патологии с соответствующими антропометрическими характеристиками. Из них 11 (52,38%) мужчин и 10 (47,61%) женщин, средний возраст которых составил $27,5 \pm 1,5$ года.

Для оценки течения клинических признаков хронического обструктивного бронхита в зависимости от возраста обследованные пациенты были разделены на следующие возрастные группы: 74 (54,7%) в возрасте 18-25 лет, 36 (26,8%) в возрасте 26-40 лет и 26 (19%) в возрасте 41-73 лет. Диагноз обследованным был установлен на основании классификации МКБ10. Больные были разделены на группы по степени тяжести течения заболевания: легкая степень ХОБ-1, средняя степень ХОБ-2, тяжелая степень ХОБ-3 - 63 (46,32%), - 42 (30,88%), - 31 (22,79%) соответственно. Для проведения иммунокоррекции больные были поделены на 2 малые группы: а) группа из 20 больных получивших кверцетин+ традиционную терапию, б) группа из 23 больных получивших бронхомунал+ традиционную терапию, 2 группа получившая только традиционную терапию составила группу контроля.

Общие клинические исследования всех пациентов включали: объективные обследования, общий анализ крови, мочи и мокроты; измерение функции внешнего дыхания (ФВД) методом спирометрии на приборе «SPIROSIFT-5000».

Первоначальные исследования включали в себя ингаляционный бронходилатационный фармакологический тест с использованием β -агонистов для изучения частоты рецидивов бронхообструкции; рентгенографию грудной клетки, рентгеноскопию, бронхоскопию; определение интерлейкинов и спектра атипичной инфекции в сыворотке крови и бронхоальвеолярной жидкости при помощи методов иммуноферментной и полимеразной цепной реакции, а также оценку активности антиоксидантной системы (каталаза и пероксидаза) фотометрическим методом. Достаточный объем материалов исследования позволил провести репрезентативный анализ с точки зрения разных подходов.

Для оценки состояния иммунной системы были использованы следующие методы: 1. выделение лимфоцитов из периферической крови по градиенту Фиколл - верографин (Boyum, 1968); 2. обнаружение субпопуляционного состава лимфоцитов с использованием моноклональных антител CD3, CD4, CD8, CD16, CD23 и CD25 (ООО «Сорбент продукт», РФ, Москва); 3. Определение концентрации иммуноглобулинов А, М, G стандартным методом радикальной иммунодиффузии Манчини; 4. проверку уровня цитокинов IL1b и IL8 в сыворотке крови и жидкости бронхоальвеолярного лаважа проводили на StatFax-2100 с использованием стандартного набора Vector-Best (Россия); 5. количество секреторного IgA (sIgA) было получено из бронхоальвеолярного лаважа и выполнено на основе иммуноферментного анализа (IFA 1969); 6. определение спектра атипичной инфекции в жидкости бронхоальвеолярного лаважа изучали методом полимеразной цепной реакции.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием стандартной программы «Excel-2012» при помощи современных компьютерных систем типа IBM. Вариационно-параметрические и непараметрические статистические методы использовались для расчета среднего арифметического (M), стандартного отклонения (с), средней стандартной ошибки (m), относительной величины (частоты в процентах). Статистическая значимость полученных значений (р) сравнивалась со средними значениями и проверялась с использованием критерия Стьюдента (t). Степень достоверности статистически значимых изменений принималась равной $r < 0,05$. Коэффициент корреляции пар Пирсона (r) был использован для корреляционного анализа характера. Качественные показатели были рассчитаны с использованием χ^2 критерия (хи-квадрат) и z-критерия (Гланц) для статистической значимости.

Третья глава диссертации с названием - **«Клинические, функциональные, бронхоскопические особенности и связь хронического обструктивного бронхита с антиоксидантной системой»** посвящена анализу клинических, лабораторных, и инструментальных методов исследования выше указанной патологии. Содержит полный анализ функциональных показателей внешнего дыхания, оценке бронхоскопических исследований, роли атипичной инфекции в развитии заболевания и изменениям антиоксидантной системы у пациентов с ХОБ.

На основании опросника было обследовано 3024 (100) пациентов. Из них 2116 (69,9%) имели респираторные заболевания, а 908 (30%) не имели

респираторных заболеваний. Результаты исследования приведены в таблице 1.

При хроническом обструктивном бронхите были оценены показатели внешней функции дыхания при помощи спирометрии, это форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), Объем форсированного воздуха в секунду (ОФВ1), индекс Тиффно (ИТ), (ОФВ1/ФЖЕЛ) - отношение объема форсированного выдоха в секунду к мощности форсированного выдоха легких, максимальная скорость выдоха (МОС) - скорость воздушного потока в определенных областях дыхательных путей при выдохе - 25, 50 и 75% (МОС_{25%}, МОС_{50%}, МОС_{75%}), выражаются в таких формах, как пиковая скорость выдоха (ПСВ) – при глубоком выдохе наибольшая скорость. Активность внешнего дыхания у пациентов с хроническим обструктивным бронхитом были проанализированы по периоду заболевания в сравнении с контрольной группой.

Таблица 1

Результаты полученные по данным опроса

Обследованные	Итого		С заболеваниями органов дыхания		Без заболеваний органов дыхания	
	абс	%	абс	%	Абс	%
Мужчины	2000	66,1	1458	68,9	542	59,69
Женщины	1024	33,9	658	31,1	366	40,3
Итого	n=3024		n=2116		n=908	

Показали ФВД у 21 пациентов контрольной группы составили: ФЖЕЛ% -70,1±1,05, ОФВ1 %-68,4±4,5, ИТ%-78,5±1,0, ПСВ%-85,1 ±0,4, МОС_{25%}-71,8 ±1,6, МОС_{50%}-50,4±0,9, МОС_{75%}-79,2±1,8, МОС_{25-75%}-111,8±2,9. Независимо от тяжести ХОБ и стадии заболевания наблюдалось снижение частоты снижение объема форсированного выдоха (ОФВ 1%), за одну минуту. Обструктивный тип вентиляционных нарушений проявлялся у 92% пациентов, смешанный обструктивно-рестриктивный тип у 8% пациентов. Внешняя дыхательная активность у пациентов показала уменьшение показателей внешней функции дыхания у пациентов с ХОБ по сравнению с таковой в контрольной группе как во время ремиссии так и во время рецидива (смотрите таблицу 2).

Функцию внешнего дыхания оценивали, также в зависимости от степени тяжести заболевания.

Показатели спирометрии (ФЖЕЛ, ОФВ1, ПСВ, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅, МОС₂₅₋₇₅) были снижены, и отмечалось нарушения по смешанному обструктивно-рестриктивному типу, с преобладанием обструктивного типа. (смотрите таблицу 5.). При легком течении ФЖЕЛ% составила 66,5±4,6, ОФВ1 %-62,6±6,5, ИТ%-78,5±5,6, ПСВ%-58,9±3,1, МОС_{25%}-52,3±2,3, МОС_{50%}-65,5±3,4, МОС_{75%}-87,6±6,7, МОС_{25-75%}-89,6±6,7, при этом эти показатели характеризовали нарушение проводимости в бронхах среднего и большого калибра (смотрите таблицу 3.).

Таблица 2

**Показатели функции внешнего дыхания в зависимости от периода
заболевания при ХОБ.**

Показатели	Контрольная группа n =21	Период ремиссии n =136	Период обострения n =136
ФЖЕЛ%	70,1±1,05	56,5±4,6**	66,9±4,7
ОФВ1 %	68,4±4,5	52,6±6,5*	44,1±3,4***
ИТ%	78,5±1,0	68,5±5,6	52,4±5,4***
ПСВ%	85,1 ±0,4	48,9±3,1***	42±1,6***
МОС ₂₅ %	71,8 ±1,6	42,3±2,3***	39,3±2,1***
МОС ₅₀ %	50,4±0,9	55,5±3,4	57,6 ±2,5**
МОС ₇₅ %	79,2±1,8	87,6±6,7	82,7±5,3
МОС ₂₅₋₇₅ %	111,8±2,9	89,6±6,7**	88,7±4,3***

Примечание - различия достоверны касательно показателей контрольной группы*-(*-
P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001)

При средней степени заболевания показатели спирометрии составили ФЖЕЛ% - 59,6±4,2, ОФВ₁ % - 49,6±5,2, ИТ% - 69,5±4,9, ПСВ% - 43,8±2,4, МОС₂₅% - 46,8±1,9, МОС₅₀% - 52,4±3,1, МОС₇₅% - 71,4±4,9, МОС₂₅₋₇₅% - 76,2±5,2, что характеризовало поражение бронхов среднего и мелкого калибра и нарушение вентиляционной функции легких. Таким образом полученные данные показали локализацию и тяжесть процесса в дыхательных путях.

При тяжелой степени заболевания показатели спирометрии составили ФЖЕЛ%-56,5±4,6, ОФВ₁ % - 45,1±3,4, ИТ% - 52,4±5,4, ПСВ% - 32±1,6, МОС₂₅% - 37,6 ±2,5, МОС₅₀% - 37,6 ±2,5, МОС₇₅% - 62,7±5,3, МОС₂₅₋₇₅% - 68,7±4,3, что характеризовало вентиляционные нарушения обструктивного типа с поражением бронхов мелкого калибра и бронхиол.

Таким образом, следует отметить, что по результатам определения функции внешнего дыхания выявлено наличие обструктивно-рестриктивных и обструктивных нарушений вентиляции в дыхательных путях. За развитие хронического обструктивного бронхита свидетельствует тот факт, что ОФВ₁ снижается более чем на 50 мл за год. Нами получены такие же данные. Так показатели спирографии при хроническом обструктивном бронхите характеризуется тем, суточные колебания пиковой скорости выдоха в период обострения составляет не более 15%.

Для подтверждения данного исследования больным была проведена ингаляция 400 мг сальбутамола, при этом показатели оценивались до и после ингаляции. При снижении суточного колебания пиковой скорости выдоха менее чем на 15%, нужно провести дифференциальную диагностику данного заболевания с бронхиальной астмой.

Таблица 3

Показатели функции внешнего дыхания в зависимости от степени тяжести хронического обструктивного бронхита

Показатель	Контрольная группа n=21	Легкая степень n=63	Средняя степень n=42	Тяжелая степень n=31
ФЖЕЛ%	70,1±1,05	66,5±4,6	59,6±4,2*	56,9±4,7**
ОФВ1 %	68,4±4,5	62,6±6,5	49,6±5,2**	45,1±3,4***
ИТ%	78,5±1,0	78,5±5,6	69,5±4,9	52,4±5,4***
ПСВ%	85,1 ±0,4	58,9±3,1***	43,8±2,4***	32±1,6***
МОС ₂₅ %	71,8 ±1,6	52,3±2,3***	46,8±1,9***	39,3±2,1***
МОС ₅₀ %	50,4±0,9	65,5±3,4***	52,4±3,1	37,6 ±2,5***
МОС ₇₅ %	79,2±1,8	87,6±6,7	71,4±4,9	62,7±5,3**
МОС ₂₅₋₇₅ %	111,8±2,9	89,6±6,7**	76,2±5,2***	68,7±4,3***

Примечание - различия достоверны касательно показателей контрольной группы *- (*-P<0,05, **- P<0,01, *** - P<0,001).

У 66 пациентов с хроническим обструктивным бронхитом в возрасте от 18 до 45 лет было проведено бронхоскопическое исследование. При визуальном осмотре оценивали анатомическое строение бронхов, анатомическое изображение сосудов слизистой оболочки, полости бронхов, состояние межбронхиальных шпор. Изучали количество бронхиального секрета, локализацию, дыхательные движения трахеобронхиальной стенки.

При хроническом обструктивном бронхите легкой степени цвет слизистой оболочки был бледно-розовым, состояние бронхиального секрета слизистое, количество бронхиального секрета малое, при умеренной или тяжелой степени окраска слизистой оболочки «мраморная», состояние бронхиального секрета слизисто-гнойное, в большем количестве. При тяжелой степени было выявлено сильное покраснение слизистых оболочек, гнойное и обильное выделение из бронхов (смотрите таблицу 4).

Даже при отсутствии клинических проявлений заболевания, эндоскопические исследования по выявлению изменений в бронхиальной стенке, ее распространенности и интенсивности исследовании показали наличие признаков эндоскопического эндобронхита.

Делая заключение о состоянии бронхиальной стенки больных методом бронхоскопии, мы можем узнать информацию о распространенности, локализации и характере эндобронхита.

При легкой степени воспаления в бронхах не было признаков воспаления, при средней тяжести выявлены незначительные катаральные явления, при тяжелой степени отмечались явные катаральные явления характеризующие эндобронхит.

Таблица 4

Эндоскопические признаки в слизистой оболочке в зависимости от тяжести заболевания

Эндоскопические признаки n =66	Цвет слизистой оболочки	Состояние бронхиального секрета	Количество бронхиального секрета
I-тип, n=25 (Легкая степень)	бледно-розовый	слизистый	малое
II- тип, n=21 (средняя степень тяжести)	«мраморный»	слизисто-гнойный	среднее
III- тип, n=20 (тяжелой степени)	ярко-красный	гнойный	большое

Распространенность воспаления при средне-тяжелом и тяжелом воспалении была диффузной, прилегающей степени тяжести ограниченной. При легком течении локализация процесса была односторонней, двусторонней при умеренном течении и сопровождалась бронхоспатическим компонентом при тяжелом течении заболевания.

Выявлено, что при стадии обострения хронического обструктивного бронхита часто наблюдался диффузный гнойный процесс. В стадии ремиссии хронического обструктивного бронхита катаральный эндобронхит встречался у 69,1%, гнойный у 30,9%, в стадии обострения у 37,8% продолжал оставаться катаральный и в 62,2% перешел в гнойный эндобронхит (смотрите на рисунок 1). При стадии обострения индекс степени воспаления дал более высокие показатели по сравнению со стадией ремиссии. Так, в стадии обострения хронического обструктивного бронхита, гнойный эндобронхит развился из-за недостаточности секреторного IgA, и в стадии ремиссии характеризовался не купированным отеком, гиперемией, за счет недостаточности мукоцилиарного клиренса.



Рисунок 1. Эндоскопическая картина в зависимости от стадии заболевания.

Полученные данные показали высокую интенсивность местного воспаления при обострении и не исчезновение их даже в периоде ремиссии. Сохранение воспаления в бронхах на фоне стандартного лечения приводит к сокращению периода ремиссии.

Исследования показали, что у 48,52% пациентов в бронхоальвеолярном лаваже обнаружена атипичная инфекция, а именно *Chl. pneumoniae* у 60,0% (10^6 /мл), *M. hominis* у 7,57% (10^2 /мл) и *M. pneumoniae* у 31,81% (10^4 /мл). Инфицированные атипичной инфекцией пациенты были разделены на группы в зависимости от тяжести заболевания. В данном случае у 40 пациентов (60,0%) был *Hl. Pneumoniae* (26 (65%) мужчин, 14 (35%) женщин), у 20 пациентов (31,8%) *M. Pneumoniae* (14 (70%) мужчин, 6 (30%) женщин) (смотрите рисунок 2).

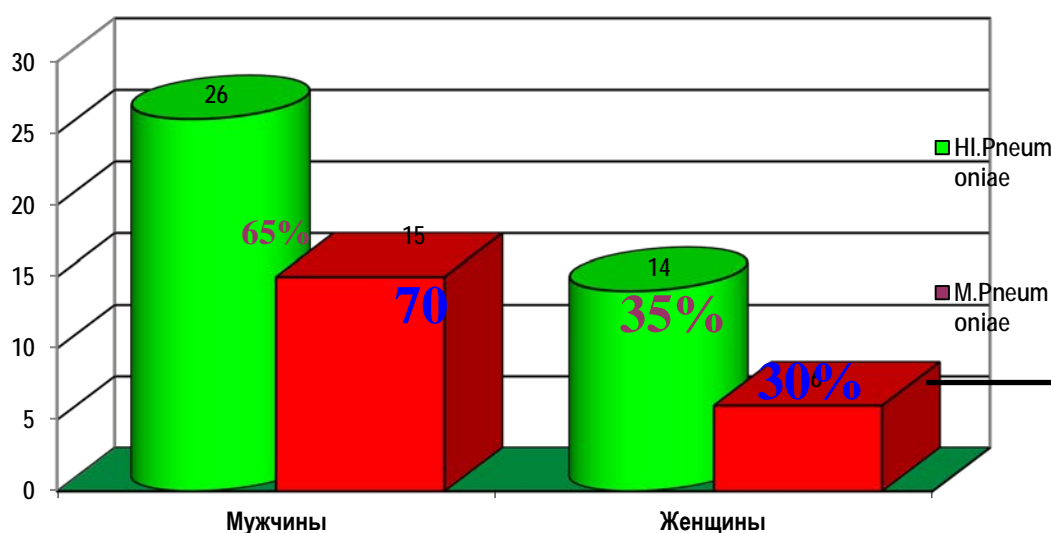


Рис. 2. Распределение больных с атипичной инфекцией в зависимости от пола.

Из таблицы видно, что частота встречаемости атипичных инфекций у мужчин была выше, чем у женщин. По нашему мнению, это обусловлено образом жизни, условиями труда и стрессом. По нашим данным обе выявленные инфекции чаще встречаются у мужчин.

Больные с атипичной инфекцией были поделены на группы в зависимости от тяжести заболевания. В развитии заболевания была определена высокая роль *Chl. Pneumoniae* (60,6%), в зависимости от тяжести заболевания больные распределились следующим образом: 15 (37,5%) больных с *Chl. Pneumoniae* имели легкую степень, 12 (30,0%) среднюю степень тяжести, и 13 (32,5%) имели тяжелую степень заболевания. Общее количество больных с *M. Pneumoniae* составило 20 (30,3%), при этом легкая степень составила 9 (45%), средняя степень тяжести 7 (35%) и тяжелая степень всего 4 (20,0%). *M. hominis* наблюдался у 6 (9,09%) больных при этом легкая степень заболевания встречалась у 1 (16,66%) больного, средней степени тяжести у 3 (50,0%) и тяжелая степень у 2 (33,3%) больных (смотрите таблицу 5)

Таблица 5

Распределение больных с атипичной инфекцией в зависимости от степени тяжести заболевания.

Спектр инфекции	Всего n =66		Легкая степень, n=25		Средняя степень, n=21		Тяжелая степень, n=20	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Hl.Pneumoniae	40	60,6	15	37,50	12	30,	13	32,5
M. hominis	6	9,09	1	16,66	3	50,0	2	33,3
M.Pneumoniae	20	30,3	9	45	7	35	4	20,0

На основании клинических исследований у больных с хроническим обструктивным бронхитом, вызванным различными видами атипичной инфекцией, наблюдался характерная клиническая картина заболевания. Бронхит, вызванный *Chl.pneumoniae*, сопровождался преобладанием одновременной стенокардии, шейного лимфаденита и обструктивных симптомами, с нечувствительностью к β -лактамным антибиотикам; инкубационный период был дольше, чем при других инфекциях, без характерных симптомов и со скудной симптоматикой; часто рецидивирующий и персистирующий.

При микоплазменном бронхите наблюдалась высокая температура, при этом общее состояние пациента существенно не нарушалось. В обоих случаях наблюдался кашель, выделение мокроты, одышка, частые рецидивы. Основываясь на полученных результатах, роль атипичных инфекций, главным образом *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* в формировании хронического обструктивного бронхита, позволяет предположить, что к лечению заболевания следует подходить в зависимости от этиологии, и подчеркивает необходимость рекомендации препаратов группы макролидов.

Больным были определены показатели функции внешнего дыхания в зависимости от спектра типичной флоры. Выявлено, что не зависимо от типа атипичной флоры, показатели функции внешнего дыхания были низкими. Так, в группе контроля показатели функции внешнего дыхания составили ФЖЕЛ% - $79,1 \pm 1,05$, ОФВ₁ % - $74,4 \pm 4,5$, ИТ% - $81,5 \pm 1,0$, ПСВ% - $85,1 \pm 0,4$, МОС₂₅% - $71,8 \pm 1,6$, МОС₅₀% - $50,4 \pm 0,9$, МОС₇₅% - $79,2 \pm 1,8$, МОС₂₅₋₇₅% - $111,8 \pm 2,9$, ($P < 0,01$). У больных с *Chl.Pneumoniae* показатели спирометрии составили ФЖЕЛ% (FVC)- $75,2 \pm 1,7$, ОФВ₁ % (FEV1)- $71,5 \pm 2,7$, ИТ% (IT) - $77,5 \pm 1,2$, ПСВ% (PEF) - $47,9 \pm 1,8$, МОС₂₅% (FEF₂₅%) $40,1 \pm 1,8$, МОС₅₀% (FEF₅₀%) - $61,7 \pm 2,8$, МОС₇₅% (FEF₇₅%) - $63,9 \pm 6,24$, МОС₂₅₋₇₅% (FEF₂₅₋₇₅%) - $63,4 \pm 2,85$, ($p < 0,01$), что характеризовало наличие обструкции в малых бронхах и бронхиолах, с нарушением вентиляционной функции легких. У больных с *M. Pneumoniae*, показатели спирометрии составили: ФЖЕЛ% (FVC) - $78,6 \pm 3,7$, ОФВ₁ % (FEV1) - $72,8 \pm 5,1$, ИТ% (IT) - $78,5 \pm 5,4$, ПСВ% (PEF) - $50,2 \pm 3,2$, МОС₂₅% (FEF₂₅%) $44,4 \pm 3,6$, МОС₅₀% (FEF₅₀%) - $68,7 \pm 5,7$, МОС₇₅% (FEF₇₅%) - $73,0 \pm 5,9$,

МОС_{25-75%} (FEF_{25-75%}) - 69,6±6,7, (p< 0,01). Вентиляционные нарушения в данной группе больных были обусловлены поражением средних и периферических мелких бронхов (смотрите рисунок 3).

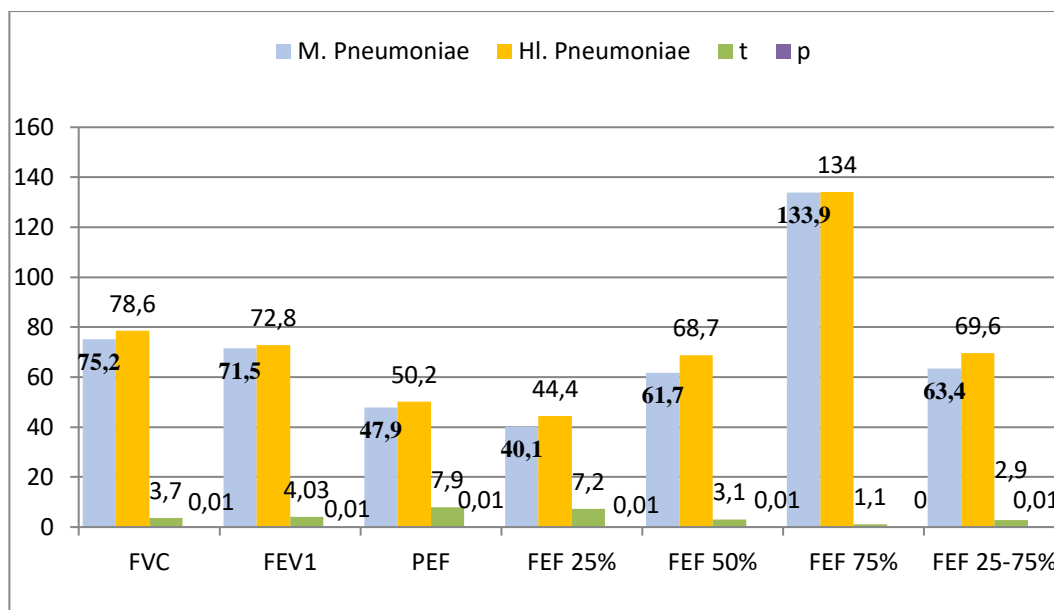


Рисунок 3. Функции внешнего дыхания в зависимости от вида атипичной инфекцией.

При этом показатели функции внешнего дыхания у пациентов, инфицированных *M. Pneumoniae*, демонстрировали более высокую частоту обструктивных нарушений дыхательных путей по сравнению с аналогичными, у пациентов с *Hl. Pneumoniae*.

Для изучения активности антиоксидантной системы у больных с хроническим обструктивным бронхитом было отобрано 33 пациента, а также показатели изучены у 21 больного из контрольной группы. Возраст испытуемых варьировался от 18 до 25 лет.

С целью определения характера и степени напряжения антиоксидантной системы у пациентов с хроническим обструктивным бронхитом, активность ферментов каталазы и пероксидазы анализировали в соответствии с тяжестью клинического течения заболевания.

Учитывая изменения в активности ферментов в зависимости от степени тяжести, можно утверждать, что активность ферментов уменьшается с увеличением тяжести заболевания, что, в свою очередь, приводит к изменениям в окислительно-восстановительных реакциях. Антиоксидантная активность клеток нарушается. В результате, усиливается пролиферативно-фиброзный процесс воспаления.

Четвертая глава диссертации - «Влияние иммунотерапии на динамику изменений иммунной системы у больных хроническим обструктивным бронхитом» подробно описывает изменения в профиле интерлейкинов в сыворотке крови и бронхоальвеолярном лаваже, влияние иммуномодуляторов на функцию внешнего дыхания и динамику иммунологических сдвигов после иммунокоррекции в зависимости от пола при хроническом обструктивном бронхите.

Для проведения иммунокоррекции больные были разделены на 2 малые группы: а) группа из 20 больных получивших кверцетин+ традиционную терапию, б) группа из 23 больных получивших бронхомунал + традиционную терапию, 2 группа получившая только традиционную терапию составила группу контроля.

20 больным был назначен кверцетин по 1 пакету 2 раза в день в течении 10 дней и на 11-13 день повторно изучены показатели иммунной системы. 23 больным был назначен бронхомунал по 1 капсуле (7мг) в течении 10 дней каждые 3 месяца. Через 3 месяца проведено повторное исследование и определена функция внешнего дыхания.

Отмечалось повышение параметров провоспалительных цитокинов у пациентов с хроническим обструктивным бронхитом, в частности, IL-1b был значительно повышен $57,8 \pm 0,4$ пг/мл, по сравнению с контрольной группой $33,9 \pm 0,3$ пг/мл. ($r < 0,02$). Изучение концентраций продукта IL-1b показало, что количество провоспалительных цитокинов в периферической крови было высоким независимо от периода заболевания, что подтверждается следующими показателями во время обострения - $65,5 \pm 0,04$ пг/мл и в стадии ремиссии - $47,6 \pm 0,03$ пг/мл.

Исследования показали, что изучение иммунологических механизмов в патогенезе ХОБ, играет важную роль в развитии и продолжении воспалительного процесса в дыхательных путях.

При распределении пациентов по полу, зарегистрировали следующие показатели сывороточного IL-1b у мужчин $65,9 \pm 0,3$ пг/мл и у женщин $51,50 \pm 0,4$ пг/мл $p < 0,02$. Очевидно, что интерлейкин IL-1b, чаще повышаясь у мужчин, обуславливает более высокую степень развития воспалительного процесса у данного пола в наших исследованиях.

Следующим этапом нашего исследования было изучение провоспалительного цитокина IL-8 в периферической сыворотке пациентов с хроническим обструктивным бронхитом. Нами было выявлено значительное повышение IL-8 до $76,2 \pm 5,0$ пг/мл, а в контрольной группе этот показатель составил $23,9 \pm 3,31$ пг/мл. ($r < 0,01$).

Изучение концентраций IL-8 показало, что количество провоспалительных цитокинов в периферической крови, также было высоким независимо от периода заболевания. Следовательно, концентрация цитокинов IL-8 у пациентов составила в период обострения - $53,5 \pm 2,14$ пг/мл и ремиссии - $40,6 \pm 1,18$ пг/мл соответственно. Данные полученные при изучении иммунологических механизмов в патогенезе ХОБ могут послужить основанием для рекомендации нового дифференцированного подхода к диагностике и патогенетическому лечению.

Таким образом, определение интерлейкина-8 позволяет оценить наличие сложных поперечных связей в разных звеньях иммунного ответа при хроническом обструктивном бронхите и правильно подобрать иммуотропную терапию.

Следующим этапом исследования было изучение цитокинового статуса в бронхоальвеолярном лаваже у больных ХОБ. При анализе параметров было

обнаружено, что у пациентов уровень IL-1b в БАЛ был значительно повышен и в среднем составил $(142,5 \pm 3,31 \text{ пг / мл})$ по сравнению с контрольной группой $(34,2 \pm 2,14 \text{ пг / мл})$. ($r < 0,01$). Также было установлено, что эти показатели независимо от стадии заболевания имели высокие значения: при обострении заболевания - $140,9 \pm 1,18 \text{ пг/мл}$, в стадии ремиссии - $130,5 \pm 1,08 \text{ пг/мл}$, соответственно. Аналогичные значения отмечались при анализе уровня IL-8 в БАЛ в среднем - $556,9 \pm 5,0 \text{ пг / мл}$, и в контрольной группе - $44,2 \pm 3,31 \text{ пг / мл}$ ($r < 0,01$). В зависимости от стадии заболевания эти показатели варьировались и составили: в стадии обострения - $501,9 \pm 2,14 \text{ пг/мл}$, в ремиссии - $409,5 \pm 1,18 \text{ пг/мл}$.

Известно, что альвеолярные макрофаги связывают микробы, которые несут секреторный IgA. Дефицит sIgA приводит к снижению фагоцитарной активности макрофагов. В результате происходит нарушение клиренса просвета слизистой оболочки бронхов, микробная колонизация и хроническое воспаление.

Анализ показал, что количество sIGA в жидкости БАЛ было значительно снижено у пациентов с ХОБ. Следует отметить, что уровень sIgA у пациентов с ХОБ было снижено и в среднем составило $7,3 \pm 5,0 \text{ пг/мл}$, а в контрольной группе $15,4 \pm 3,31 \text{ пг/мл}$ ($r < 0,01$). В зависимости от стадии заболевания показатели были следующие: при обострении - $5,3 \pm 2,14 \text{ пг / мл}$ и при ремиссии - $6,2 \pm 1,18 \text{ пг / мл}$ соответственно.

Таким образом, принимая во внимание вышеизложенное, можно сделать следующий вывод: изменения концентрации провоспалительных цитокинов имеет прямую взаимосвязь со степенью развития воспалительного процесса при ХОБ и может быть использован в диагностических целях. При хроническом обструктивном бронхите микробная колонизация увеличивается в результате дефицита иммунной системы, что приводит к обострению заболевания.

На основании полученных данных у больных с хроническим обструктивным бронхитом показатели были разделены в зависимости от степени тяжести. 32 изученных больных были поделены на 3 группы в зависимости от степени тяжести. Хронический обструктивный бронхит (ХОБ)-легкая степень ($n = 14$), средняя степень тяжести ($n = 11$), тяжелая степень ($n = 7$). IL1 β (сыворотка крови) составила в группе контроля- $n = 21$ та, $33,9 \pm 0,3$, при легкой степени $-47,8 \pm 0,4$, средней степени - $51,6 \pm 0,08$, тяжелой степени $-57,5 \pm 0,04$, $t=47,8$, $p < 0,001$. IL-8(сыворотка крови) в группе контроля составила $n = 21$, $23,9 \pm 3,31$, при легкой степени $-50,6 \pm 1,18$, средней степени - $63,5 \pm 2,14$, тяжелой степени $-76,2 \pm 5,0$, $t=5,3$, $p < 0,001$. sIgA (БАЛ) составил в группе контроля- $n = 21$, $15,4 \pm 3,31$, при легкой степени $-7,3 \pm 5,0$, средней степени - $6,2 \pm 1,18$, тяжелой степени $5,3 \pm 2,14$, $t=4,2$, $p < 0,02$. IL1 β (БАЛ) в группе контроля составил $n = 21$ та, $24,2 \pm 2,14$, при легкой степени $-30,5 \pm 1,08$, средней степени тяжести - $33,9 \pm 1,18$, тяжелой степени $-40,5 \pm 3,31$, $t=4,2$, $p < 0,02$. IL-8 (БАЛ) у больных контрольной группы составил $n = 21$, $44,2 \pm 3,31$, легкой степени $-490,5 \pm 1,18$, средней степени тяжести - $531,9 \pm 2,14$, тяжелой степени - $560,9 \pm 5,0$, $t=5,3$, $p < 0,0$ (смотрите рисунок 4).

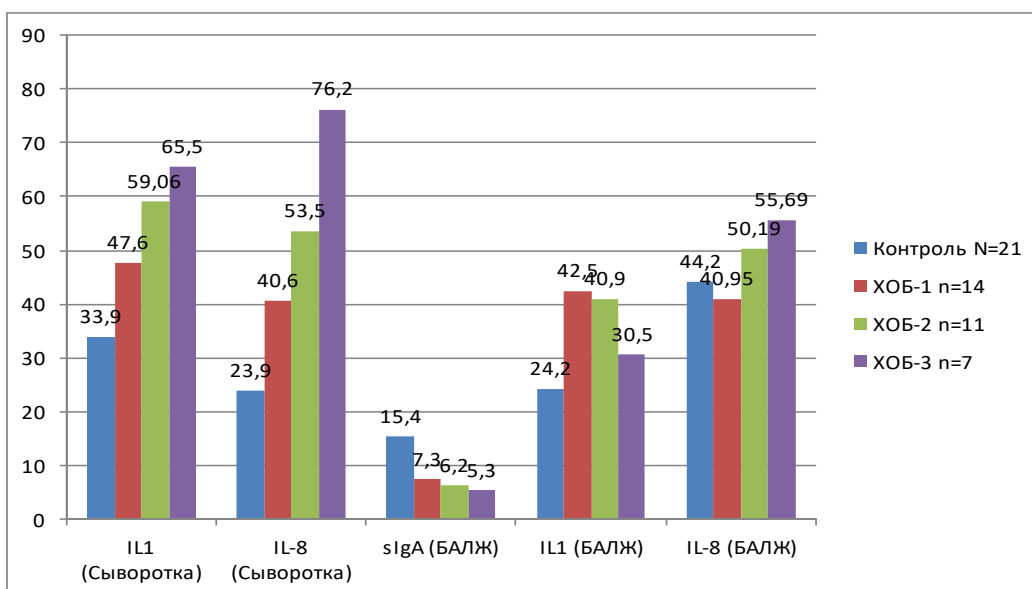


Рисунок 4. Различие показателей биомаркеров воспаления в зависимости от степени тяжести заболевания

В заключение стоит отметить, что выявленные свойства sIgA, IL1b и IL-8 в сыворотке крови и бронхоальвеолярной жидкости пациентов с ХОБ следует оценивать как корреляцию сложных взаимосвязей между различными типами иммунной системы.

Нами была изучена функция внешнего дыхания после назначения 20 больным кверцетина и 23 больным бронхомунала. Так в группе контроля у 21 человека показатели спирографии составили ФЖЕЛ % - $70,1 \pm 1,05$, ОФВ₁ % - $68,4 \pm 4,5$, ИТ% - $78,5 \pm 1,0$, ПСВ% - $85,1 \pm 0,4$, МОС₂₅% - $71,8 \pm 1,6$, МОС₅₀% - $50,4 \pm 0,9$, МОС₇₅% - $79,2 \pm 1,8$, МОС₂₅₋₇₅% - $111,8 \pm 2,9$. После применения кверцетина функция внешнего дыхания составила ФЖЕЛ % (FVC) - $66,9 \pm 4,7$, ОФВ₁ % (FEV₁) - $44,1 \pm 3,4$, ИТ% (ИТ) - $52,4 \pm 5,4$, НЧАТ% (PEF) - $42 \pm 1,6$, МОС₂₅% (FEF₂₅%) - $39,3 \pm 2,1$, МОС₅₀% (FEF₅₀%) - $57,6 \pm 2,5$, МОС₇₅% (FEF₇₅%) - $82,7 \pm 5,3$, МОС₂₅₋₇₅% (FEF₂₅₋₇₅%) - $88,7 \pm 4,3$, ($p < 0,05$).

После применения бронхомунала, показатели функции внешнего дыхания у 23 больных составили ФЖЕЛ % (FVC) - $76,5 \pm 4,6$, ЖНХ₁ % (FEV₁) - $62,6 \pm 6,5$, ИТ% (ИТ) - $74,5 \pm 5,6$, НЧАТ% (PEF) - $48,9 \pm 3,2$, МОС₂₅% (FEF₂₅%) - $42,3 \pm 2,4$, МОС₅₀% (FEF₅₀%) - $56,5 \pm 3,4$, МОС₇₅% (FEF₇₅%) - $87,6 \pm 6,7$, МОС₂₅₋₇₅% (FEF₂₅₋₇₅%) - $89,6 \pm 6,7$, ($p < 0,05$) (смотрите рисунок 5).

Спирографические данные свидетельствуют о том, что результаты после применения бронхомунала были более эффективны, чем после применения кверцетина. В целом, положительные результаты можно увидеть в увеличении минутного объема выдыхаемого воздуха и ЖЕЛ. Это связано с тем, что в комплексном лечении по мимо иммуномодуляторов, применяют и традиционную терапию (метилксантины, холинолитики, антибиотики, муколитики, противокашлевые средства). При том у пациентов с применением только традиционной терапией симптомы обструкции устранялись через 9-10 дней. При комплексном лечении симптомы обструкции исчезли через 6-7 дней.

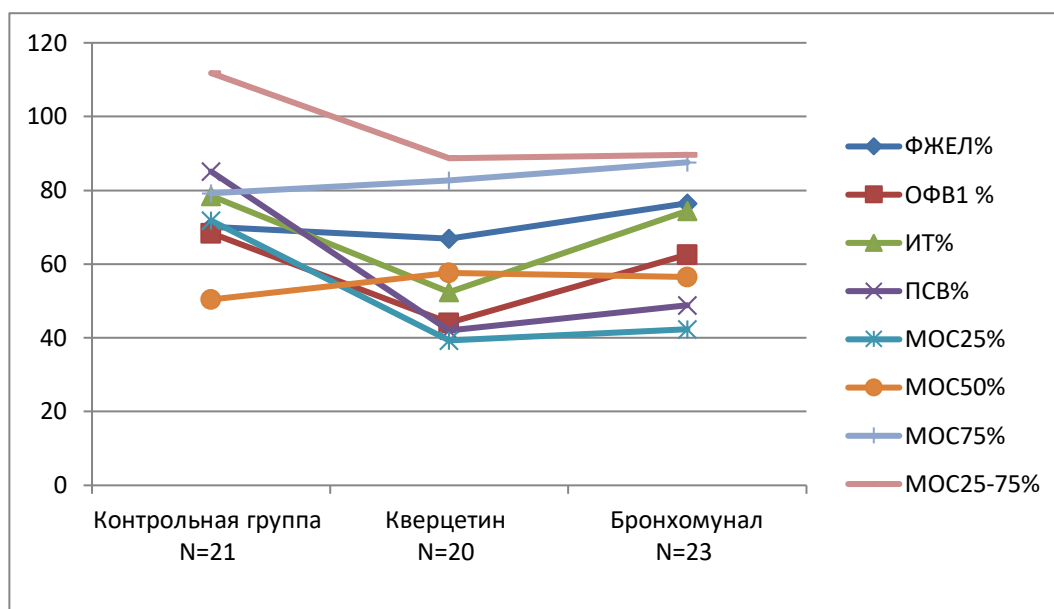


Рисунок 5. Показатели функции внешнего дыхания после назначения иммуномодуляторов.

Исходя из вышеизложенных соображений, мы стремились улучшить дифференцированный подход к иммунокоррекции с изучением спектра атипичной инфекции и воспалительных биомаркеров со стимуляцией иммунной системы при хроническом воспалении бронхов.

Эффективность иммунокоррекции была изучена на основе динамики иммунологических показателей, тяжести клинического и лабораторного индекса и продолжительности ремиссии. Сначала оценивали изменения параметров иммунной системы в зависимости от спектра инфекции. В общей сложности, у 66 пациентов были исследованы виды спектра атипичной инфекции бронхоальвеолярной жидкости. Таким образом, Chl. Pneumonia дала положительный результат у (n=40) пациентов. M. Pneumonia дала положительный результат у (n=21) пациентов. M. hominus был положительным у 6 пациентов и параметры иммунной системы у этих пациентов не были изучены из-за небольшого числа пациентов.

В субпопуляции лимфоцитов были определены следующие показатели: Cd3, +%- в контроле (n=21), 51,6±1,1, Chl. Pneumonia, (n=40), 45,22±0,5, M Pneumonia (n=21)-47,3±0,9, p<0,05, Cd4, +%- 28±1,2 в контроле, Chl. Pneumonia 24±0,9, M Pneumonia 26±1,9, p<0,01, Cd8, +%- 22±0,9 в контроле, Chl. Pneumonia 20±0,6, M Pneumonia-22±0,8, p<0,05, Cd20, +%- 23±1,4 в контроле, Chl. Pneumonia 17±0,9, M Pneumonia-19±1,1, p<0,02, Cd16 +%- 18±1,3 в контроле, Chl. Pneumonia 16,6±0,7, M Pneumonia -19±0,9, p<0,02. Таким образом в основных группах наблюдались низкие показатели лимфоцитов. Наблюдалось уменьшение относительного количества лимфоцитов. Изменения количества лейкоцитов составило 6,69±2,0 в группе контроля, 12±1,8 при бронхите вызванного Chl. Pneumonia, 8,78±1,2, при бронхите вызванного M Pneumonia (p<0,05), данные показатели свидетельствуют о более высокой активности воспалительного процесса вызванного Chl. Pneumonia. Показатели гуморального иммунитета показали

изменения при обоих возбудителях: выявлено повышение IgM при Chl. Pneumonia до $107,7 \pm 0,11$ при показателе $98,48 \pm 0,06$ у людей контрольной группы, при M Pneumonia показатели составили $-109,09 \pm 0,15$ ($p < 0,05$). Данные показатели свидетельствуют о более высоких показателях воспалительного процесса при бронхите вызванного M Pneumonia.

Несмотря на выше указанное сохраняется дефицит IgA: в контроле $148 \pm 0,15$, Chl. Pneumonia $146,5 \pm 0,11$, M Pneumonia $-148 \pm 0,05$ ($p < 0,01$) у затилди. Параметры иммунной системы у пациентов с Chl. Pneumonia были значительно ниже, чем у больных с M Pneumonia, что указывает на более тяжелое течение воспалительного процесса.

Четкое различие между клеточными и иммунными изменениями со специфической активностью послужили изучению субпопуляционного состава лимфоидных клеток до и после лечения.

Показатели иммунной системы у пациентов с Chl. Pneumonia были значительно ниже, чем у пациентов с M. Pneumonia. Наблюдалось относительное уменьшение количества лимфоцитов CD3 +, CD8 +, CD16 + ($p < 0,05$), а существенных изменений в показателях CD4 + не наблюдалось.

Назначение комбинированной терапии иммуномодуляторов в сочетании со стандартным лечением при хроническом обструктивном бронхите приводит к улучшению показателей иммунного статуса и повышению эффективности терапии. В первой подгруппе были применены кверцетин + традиционная терапия ($n=20$).

В первой подгруппе количества лейкоцитов в крови до лечения составило $8,9 \pm 1,2$, а после лечения отмечалось снижение до $6,8 \pm 1,8$ ($p < 0,02$). Анализ показателей маркера Т-лимфоцитов CD3+ оказался ниже у пациентов с ХОБ, при сопоставлении с контрольной группой ($51,6 \pm 1,1$ мкл) и они составили до лечения $44,22 \pm 0,5$ и после лечения $45,3 \pm 0,9$ ($r < 0,05$). Аналогичные изменения показателей отмечались и в случае с CD4 +% , который в норме составил $28 \pm 1,2$, до лечения $22 \pm 0,9$ и после лечения $25 \pm 1,9$ ($p < 0,05$), CD8+ в норме $22 \pm 0,9$, до лечения $18 \pm 0,6$, после лечения $21 \pm 0,8$ ($r < 0,05$) и CD16 +% составлял в норме $18 \pm 1,3$, до лечения $16,6 \pm 0,7$ и после лечения $19 \pm 0,9$ ($r < 0,05$). В оставшихся субпопуляциях существенных изменений не наблюдалось.

Во время иммунного ответа В-лимфоциты дифференцируются в плазматические клетки и секреторные антитела. В наших исследованиях показатели гуморального иммунитета, оценивались значениями IgA, IgM, IgG в крови. Опираясь на проведенные в этом плане исследования, мы выявили, что уровень иммуноглобулинов до и после лечения в первой подгруппе изменились статистически незначимо и составили IgA до лечения $148,5 \pm 0,11$, после лечения $149 \pm 0,05$ г/л, а в контрольной группе $148 \pm 0,15$. IgM - $108,7 \pm 0,11$ и $110,09 \pm 0,15$ г/л соответственно и в контрольной группе $98,48 \pm 0,06$, IgJ - $1030,05 \pm 0,42$ и $1034,07 \pm 0,52$ г/л до и после лечения соответственно. Концентрации IgM практически не отличались от нормальных. Во время дефицита Ig A, IgM участвует в компенсаторной функции в качестве формирования защитной линии при воспалении.

Таким образом, из комплексной оценки иммунного статуса при формировании иммунодефицита при ХОБ стало ясно, что хроническое воспаление характеризуется снижением иммунорегуляции. Это приводит к нарушению репродукции иммунокомпонентных клеток, угнетению выработки антигена, снижению его противовоспалительных свойств.

Проведена оценка фармакотерапии 2 подгруппы, где был назначен Лиофилизированный бактериальный лизат Бронхомунала по схеме в лечебных дозах, который увеличивает концентрацию циркулирующих Т-лимфоцитов в крови, стимулирует функцию макрофагов, увеличивает количество иммуноглобулинов в слизистой оболочке дыхательных путей. Изучение состояния клеточного иммунитета при ХОБ проводилось определением количества CD3+, CD4+, CD8+ и CD16+%. Выявлено, что показатели Т-лимфоцитов CD3+ - $40,22 \pm 0,5$ мкл у пациентов с ХОБ были 1,28 раза ниже, чем в контрольной группе - $51,6 \pm 1,1$ мкл, после проведенного лечения этот показатель увеличился на 1,17 раз - $47,3 \pm 0,9$ мкл ($p < 0,05$). А также отмечалось увеличение показателей остальных типов клеток в популяции Т-лимфоцитов в частности CD4+, CD8+ и CD16+ в 1,33 раза в среднем ($r < 0,05$). Уровень лейкоцитов в крови у пациентов этой группы до лечения был $9,0 \pm 1,2$, после фармакотерапии составил $7 \pm 1,8$, видно эффективное снижение ($p < 0,02$).

Отмечалась положительная динамика изменений показателей гуморального иммунитета во второй подгруппе следующим образом: Ig A в 1,14 раза, Ig M в 1,32 раза, Ig G в 1,22 раза ($p < 0,05$). Как отмечено выше, это может быть связано с тем, что Ig M выполняет компенсаторную функцию при дефиците Ig A и участвует в формировании защитного барьера при воспалении. У пациентов с низким показателем Ig A, дефицит селективного Ig A был обнаружен в 13,3% случаев. Уровень воспалительной активности существенно не изменился после комплексного лечения без бронхомунала. Результаты, полученные после комплексного лечения бронхомуналом, показали, что препарат обладает эффективным иммуномодулирующим эффектом против воспаления. Также в этой группе было отмечено устранение бронхообструктивного синдрома в 34,8% случаях. Нормализация этих параметров, с одной стороны, указывает на снижение воспалительной активности во время лечения, с другой стороны, предотвращает осложнения и является вторичной профилактикой развития хронической обструктивной болезни легких.

Снижение секреции мокроты, кашля и интоксикации, уменьшение симптомов обструкции, а также нормализация гуморального и клеточного иммунитета являются критериями эффективности проведенной терапии.

Таким образом, при комплексной оценке иммунного статуса при ХОБ выявлено, что хроническое воспаление характеризуется снижением иммунорегуляции. Это приводит к нарушению репродукции иммунокомпонентных клеток, снижению презентации антигена, и снижению его противовоспалительных свойств.

Нормализация этих параметров, с одной стороны, указывает на снижение

воспалительной активности во время лечения, с другой стороны, предотвращает осложнения и является вторичной профилактикой развития хронической обструктивной болезни легких.

Больным были рекомендованы холинолитики, метилксантины, В2-агонисты, макролиды из антибиотиков, амоксициллин, противовоспалительные и муколитические средства с целью улучшения дренажной функции в бронхах и снятия мокроты в зависимости от уровня бронхообструкции в сочетании с основными традиционными методами лечения, кроме иммуномодуляторов. Физиотерапевтические процедуры были проведены пациентам, не имеющим противопоказаний. Были рекомендованы виды массажа, улучшающие функции бронхиального дренажа.

ВЫВОДЫ

В результате исследования «Клинико-иммунологическое обоснование и эффективность иммуномодулирующей терапии при хроническом обструктивном бронхите» были сделаны следующие выводы:

1. Разнообразие клинических особенностей хронического обструктивного бронхита зависит от иммунной реактивности пациентов, развития воспаления вследствие атипичной инфекции, а также сферы действия воспалительных биомаркеров иммунной системы.

2. В бронхоальвеолярной жидкости больных с хроническим бронхитом в 48,52% выявлена атипичная флора, из них *Chl. pneumoniae* 60,0% (микробные тела 10^6 мл), *M. hominis* 7,57% (микробные тела 10^2 мл) и *M. pneumoniae* в 31,81% (микробные тела 10^4 мл) Эти атипичные микроорганизмы являются этиологическим фактором, обеспечивающим длительность воспаления и обосновывают необходимость антибактериальной терапии.

3. У пациентов с хроническим обструктивным бронхитом в сыворотке крови и в бронхолаважной жидкости наблюдается увеличение ИЛ-1 β , ИЛ-8, при значительном снижении уровня sIgA. Это указывает на взаимосвязь общей и местной иммунной системы в развитие воспаления.

4. У больных с хроническим обструктивным бронхитом было зарегистрировано снижение деятельности антиоксидантной системы, а именно уровня каталазы и пероксидазы, что усилило пролиферативно-фиброзную стадию воспаления в патогенезе, и в дальнейшем определило исход заболевания.

5. Восстановление иммунной системы было научно обосновано у пациентов с иммунодефицитом $2,7-7\pm 1,8$ ($p < 0,05$), которым помимо традиционной терапии назначили кверцетин и бронхомунал для иммунокоррекции. Установлено, что период ремиссии заболевания удвоился.

**SCIENTIFIC COUNCIL PhD.04/30.12.2019.Tib.102.01 ON AWARD OF
SCIENTIFIC DEGREES AT SAMARKAND STATE MEDICAL
INSTITUTE**

SAMARKAND STATE MEDICAL INSTITUTE

KHOLJIGITOVA MUHAYYO BERDIKULOVNA

**CLINICAL AND IMMUNOIMMUNOLOGICAL SUBSTANTIATION AND
EFFICACY OF IMMUNOMODULATORY THERAPY IN CHRONIC
OBSTRUCTIVE BRONCHITIS**

14.00.05 – Internal disease

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

SAMARKAND – 2020

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered at the Supreme Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with №B2017.4.PhD/Tib426.

The dissertation was carried out at the Samarkand state medical institute.

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

Scientific leader: **Aralov Nematillo Ravshanovich**
Doctor of Medical Sciences,

Official opponents: **Akhmedov Halmurod Sadullaevich**
Doctor of Medical Sciences,

Ubaidullaeva Naima Nabixanovna
Doctor of Medical Sciences

Leading organization: **Taskent Pediatric medical Institute**

The defence of the dissertation will be held on «15» oktobor 2020, at 13⁰⁰ at the meeting of the Scientific Council PhD.04/30.12.2019.Tib.102.01 at Samarkand state medical institute (Address: 18 Amir Temur str., 140100 Samarkand. Tel./Fax (+99866) 233-30-34, e-mail: ilmiyprorektori@sammi.uz).

The dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Samarkand state medical institute (registered under No. 40435). Address: 18 Amir Temur str., 140100 Samarkand. Tel./Fax (+99866) 233-30-34.

The abstract of the dissertation was distributed on «8» oktobor 2020.
(Registry record No. ____ dated « » _____ 2020.)



A.M. Shamsiev
Chairman of the Scientific council on award of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor



G. Z. Shodikulova
Scientific secretary of the Scientific council on award of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, docent

J. A. Atakulov
Chairman of the scientific seminar of the Scientific council on award of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of PhD dissertation)

The aim of the study: Improvement of effective approaches to early diagnosis and treatment of chronic obstructive bronchitis based on the clinical-immunological, antioxidant system.

The object of the research: 136 patients with chronic obstructive bronchitis who were in the allergology and pulmonology departments of the Samarkand City Medical Association and the Samarkand 1,4,10 –сонли шаҳар оилавий поликлиникаларида in 2011-2017 were included in the study.

The scientific novelty of the study is as follows:

It has been established that, with the development of chronic obstructive bronchitis, the relationship of pathogens of mycoplasma and chlamydial pneumonia, as well as an increase in the number of biomarkers of inflammation of the immune system IL-1 β , IL-8 with the involvement of neutrophils in the inflammation focus, promotes the release of active oxygen radicals and some bioaggressive substances, a decrease in the secretion of secretory immunoglobulin AND;

It is scientifically substantiated that in patients with chronic obstructive bronchitis, the occurrence of dysregulation of the immune system, an increase in the amount of cytokines IL-1 β and IL-8 in the blood and bronchial lavage fluid, as well as a decrease in the secretion rate of secretory immunoglobulin A, is interrelated with an increase in the course of the disease period and the severity;

For the first time it has been proved that in patients with chronic obstructive bronchitis, a constant increase in the amount of IL-8 and IL-1 β in the blood serum increases active oxygen radicals, this process contributes to the disruption of the endogenous antioxidant system, as a result, a decrease in the amount of catalase and peroxidase enzymes leads not only to the chronization of the process, but also associated with the severity of the disease;

The use of immunomodulatory and antioxidant therapy in patients with chronic obstructive bronchitis contributed to the normalization of cellular and humoral immunity, a decrease in the amount of interleukins, a decrease in neutrophilic inflammation, significantly reduced the development of the fibrotic process, as a result, an algorithm for the prevention of complications was developed;

Implementation of the research results. Based on the scientific results of optimization of early diagnosis and treatment of chronic obstructive bronchitis:

The methodical recommendation "Algorithm of diagnostics of chronic obstructive bronchitis" (Ministry of Health № 8n-d/41 from march 9, 2020) was approved. This methodical recommendation facilitates the use of modern diagnostic tests in the diagnosis of chronic obstructive bronchitis and provides ample opportunities for obtaining more detailed information, simple treatment of the disease and the development of appropriate rehabilitation processes.

The obtained scientific results on improvement of methods of prevention and optimization of treatment of chronic obstructive bronchitis are used in clinical practice of Samarkand and Bulungur district hospitals of Samarkand region. (Ministry of Health № 8n-z/91 from July 29, 2020)

Application of the research results in clinical practice allowed improving the quality of diagnostics of chronic obstructive bronchitis, preventing external respiratory dysfunction, shortening the period of treatment and improving the quality of life of patients.

The structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of introduction, four chapters, conclusion, list of used literature and abbreviations. The volume of the thesis is 116 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Холжигитова М. Б., Аралов Н. Р., Зиядуллаев Ш. Х., Хайдаров М. М. Клинико-иммунологические параллели при хроническом обструктивном бронхите у подростков. //Теоретической и клинической медицины. -Ташкент, 2014. Том 1. -№3. -С 121-123.(14.00.00; №3).

2. Холжигитова М. Б. Роль цитокинов в патогенезе хронических обструктивных бронхитах у подростков. //Теоретической и клинической медицины. -Ташкент, 2015. Том 3. -№3. -С 198-200.(14.00.00; №3).

3. Холжигитова М. Б., Аралов Н. Р. Сурункали обструктив бронхитнинг ривожланишида иммунитетнинг яллиғланишига қарши цитокини II 1β холлатини ўрганиш.//Терапевтический вестник Узбекистана. -Ташкент, 2019.- №3.
-С.90-93.(14.00.00; №17).

4. Xoljigitova Muxayo Berdikulovna., Aralov Nematilla Ravshanovich. The Clinical Relationship of the Immune and Antioxidant Systems in Chronic Obstructive Bronchitis in Young Men and Adolescents. //American Journal of Medicine and Medical Sciences. - 2020.10(5).P. 339-343 (14.00.00; №2).

5. Kholzhigitova Muxayo Berdikulovna. The state of changes in the Immune system in patients with Chronic Obstructive Bronchitis and the effect of immunotherapy on the dynamics of immunological parameters. Journal of Critical Reviews. Issn-2394-5125. Vol 7, issue 14, 2020.

II бўлим (II часть; part II)

6. Холжигитова М. Б. Значение спирометрии в диагностике хронического обструктивного бронхита у подростков. Сборник научных трудов одаренных студентов и молодых ученых. 65-научная конференция. СамМИ- 65. 2011. -С. 605.

7. Холжигитова М. Б., Аралов Н.Р. Проблемы изучения хронического обструктивного бронхита в подростковом возрасте. «Здравоохранение Российской Федерации, стран СНГ и Европы» 6-8 июня 2011года. Москва. Россия. Сборник научных материалов.-С. 21

8. Холжигитова М. Б., Давидьян А. А., Аралов Н. Р. Состояние антиоксидантной системы при хроническом обструктивном бронхите у подростков. Самарканд. - Доктор ахборотномаси. 2012. -№1.-С. 59-60.

9. Холжигитова М. Б. Активность ферментов антиоксидантной системы при хроническом обструктивном бронхите у подростков. Вестник ассоциации пульмонологов Центральной Азии. Выпуск 15 (№1-2) 2012. -С. 22-24.

10. Холжигитова М.Б., Давидьян А.А., Аралов Н.Р., Зиядуллаев Ш.Х. Функциональное состояние бронхолегочной системы у жителей с

табаководческой сельскохозяйственной промышленностью. Курского государственного медицинского университета. 2012.-С.29-35.

11. Холжигитова М.Б. Продукция IL-8 при хроническом обструктивном бронхите у подростков. Физиология и патология иммунной системы. Иммунофармакогеномика. 2012.- Том 16. №3. Москва.-С. 18-20.

12. Холжигитова М.Б., Аралов Н.Р. Проблемы изучения хронического обструктивного бронхита в подростковом возрасте. Андижон давлат тиббиёт институти. 2012. -С. 79.

13. Холжигитова М.Б. Спектр атипических инфекционных возбудителей в возникновении хронического обструктивного бронхита у подростков. Сборник научных трудов одаренных студентов и молодых ученых. 66-научная конференция. СамМИ- 66. 2012. -С. 66.

14. Kholjigitova M.B., Aralov N.R., Zakryaeva P.O., Yuldasheva D.A., Holliiev R.H., Ziyadullaev Sh.Kh. Mukhtarov S.N. Study the levels of IL-8 in patients with chronic obstructive bronchitis in adolescence. London, UK Volume 15, Number 1. 2013. XVIII international congress on rehabilitation in medicine and immunorehabilitation. P. 40.

15. Kholjigitova M.B., Aralov N.R. Interrelation atypical infections mycoplasma hominus sIgA and local immunity in chronic obstructive bronchitis in adolescents. Академический журнал западной Сибири. 2013. Том 9. -№2. -С. 45. Дубай.

16. Холжигитова М.Б., Аралов Н.Р. Клиническое значение изменений содержания цитокинов при хронических обструктивных бронхитах у подростков. Заводское чтения. 2013. Материалы VIII–научно-практической конференции молодых учёных с международным участием. -С.140.

17. Холжигитова М.Б., Аралов Н.Р., Давидьян А.А., Юлдашева Д.А., Закиряева П.О. Клинический взаимосвязь $IL-1\beta$ при хроническом обструктивном бронхите у подростков. Академический журнал западной Сибири. 2013. Том 9 -№3. Хайнань Китай. -С.18.

18. Холжигитова М.Б., Аралов Н.Р., Гафурова М.Ф. Изучение уровня продукции секреторного IgA в бронхоальвеолярном лаваже у больных хроническом обструктивным бронхитом в подростковом возрасте. Запорожя. 2013.- (12). Актуалні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. -С. 177.

19. Холжигитова М.Б., Аралов Н.Р., Гафурова М.Ф., Хайдарова З.Э. Изучение уровня продукции $IL-1\beta$ у больных хроническом обструктивным бронхитом в подростковом возрасте. Караганда. 2013. 18 январь. -С.175-176.

20. Холжигитова М.Б., Аралов Н.Р., Закряева П.О., Юлдашева Д.А., Холлиев Р.Х., Зиядуллаев Ш.Х., Мухтаров С.Н. Изучение уровня продукции IL-8 у больных хроническом обструктивным бронхитом в подростковом возрасте. Аллергология и иммунология. 2013.- Том 14. -№2. Москва. -С. 91.

21. Холжигитова М.Б., Аралов Н.Р. Взаимосвязь атипических инфекций Chlamydia Pneumonia и местного иммунитета sIgA при хроническом обструктивном бронхите у подростков. Сборник научных трудов одаренных студентов и молодых ученых. СамМИ- 67. 2013. -С.128.

22. Холжигитова М.Б., Аралов Н.Р., Клинический взаимосвязь $I\lambda 8$ в сыворотки крови при хроническом обструктивном бронхите у подростков. Терапевтический вестник Узбекистана. 2013.-№ 4. -С. 178-179.

23. Холжигитова М.Б., Аралов Н.Р. Изучение уровня продукции $I\lambda 8$ в бронхоальвеолярном лаваже у больных хроническом обструктивным бронхитом в подростковом возрасте. Терапевтический вестник Узбекистана. - № 4, 2013. -С. 152-153.

24. Холжигитова М.Б., Аралов Н.Р., Давидьян А.А., Зиядуллаев Ш.Х. Холлиев Р. Х. Изучение уровня продукции $I\lambda-1\beta$ у больных хроническим обструктивным бронхитом в подростковом возрасте. Вестник ассоциации пульмонологов Центральной Азии. Выпуск 15 (№1-2) 2013. -С. 35-38.

25. Холжигитова М.Б., Аралов Н.Р. Изучение уровня продукции $I\lambda-8$ в бронхоальвеолярном лаваже у больных хроническом обструктивным бронхитом в подростковом возрасте. Академический журнал западной Сибири. 2013г. Том № 1 9. Испания. -С. 10.

26. Kholjigitova M.B. Clinico- immunological parallels in chronic obstructive bronchitis in adolescents. *Jornal of Pulmonary Respiratory Medicine*. Volume 4. Issue 51000206. Sep 2014.

27. Холжигитова М.Б., Аралов Н.Р. Функциональные тесты в диагностике хронического обструктивного бронхита у лиц подростковоговозраста. Биология ва тиббиёт муаммолари. 2014. -№1 (77).-С. 82-84.

28. Холжигитова М.Б., Аралов Н.Р., Зиядуллаев Ш.Х. Дусанов А.Д., Клинико-иммунологические особенности при хроническом обструктивном бронхите у подростков. Теоретической и клинической медицины. 2014.-Том 2 -№3. -С. 112.

29. Холжигитова М.Б., Аралов Н.Р. Взаимосвязь атипических инфекций *mycoplasma hominus* и местного иммунитета $sIgA$ при хронического обструктивного бронхита у подростков. Инновационные технологии в диагностике и терапии внутренних болезнях. Бухара. 2014. -С. 414-415.

30. Холжигитова М.Б., Аралов Н.Р. Функциональные тесты в диагностике хронического обструктивного бронхита у подростков. Кировская Государственная Медицинская Академия. XXI века. 2014. -С. 266.

31. Холжигитова М.Б., Аралов Н.Р., Дусанов А.Д., Уровень факторы местного иммунитета при хронического обструктивного бронхита у лиц подросткового возраста. Тюменский медицинский журнал. Том 18. -№ 1 2016. -С. 52.

32. Холжигитова М.Б. Клинический взаимосвязь секреторный иммуноглобулина ($SigA$) при хроническом обструктивном бронхите у подростков. Кировский Государственный медицинский университет. Материалы XVIII-ой всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием. 2017.-С. 122.

33. Холжигитова М.Б., Закирьяева П.О., Рахимов М.М. Клинико-рентгенологические особенности хронического обструктивного бронхита. Биология ва тиббиёт муаммолари. 2018. -№4,1 (105).-С. 161.

34. Холжигитова М.Б., Рахимов М. М., Мухаммадиев А. М. Сурункали

обструктив бронхитнинг ривожланишида атипик инфекция спектри, клиникаси ва оғирлик даражаси мезонларини урганиш. *Терапевтический вестник Узбекистана*. -№ 4, 2018. -С. 81-82.

35. Холжигитова М.Б., Аралов Н.Р., Хушнаев С.О., Султанова С.С., Клиническая и рентгенологическая взаимосвязь инфекционно-воспалительного процесса хронического обструктивного бронхита. *Естественные науки и медицина: теория и практика. Сборник статей по материалам V международной научно-практической конференции*. -№5(3).- С.23. 2018.

36. Холжигитова М.Б., Аралов Н.Р., Рахимов М.М., Носирова Д.Э., Рустамова Ш.Ш. Клиническая и бронхоскопическая характеристика воспалительного процесса у больных хроническом обструктивном бронхите. *Научнопрактический журнал*. 2019. 25 (74). Москва. -С. 55.

37. Холжигитова М.Б., Рустамова Ш.Ш. Изучить состояние секреторного иммунитета в жидкости бронхоальвеолярного лаважа и его динамику на фоне лечения. Кировский Государственный медицинский университет. *Материалы XX-ой всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием*. 2019. Киров 2019. -С.139-140.

38. Сурункали обструктив бронхит билан касалланган беморларни ташхислаш алгоритми. Холжигитова М.Б., Аралов Н.Р. *Услубий тавсиянома*. 2020.40 б.

39. Kholjigitova M.B., Kurakboev D. I. The Prevalence of chronic obstructive bronchitis in adolescents living in the tobacco cultivation region. *Сборник материалов II международной конференции студентов и молодых ученых*. 2020. Бухара. -С.414-415.

40. Холжигитова М.Б., Аралов Н.Р. Оценка эффективности иммунокорректирующей терапии у пациентов с хроническим обструктивным бронхитом. *Журнал кардиореспираторных исследований*. 2020 №1. Самарканд-С-67-71.

Автореферат «Биология ва тиббиёт муаммолари» журнали тахририятида тахрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тиллардаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Разрешено к печати: 05 октября 2020 года
усл. печ. л. 3,72. **Формат** 60x84^{1/16}. **Гарнитура** “Times New Roman”

Тираж: 60 экз. **Заказ №** 127-2020

Тел/фах: 0(366)2330766

e-mail: samgmi@mail.ru, www.sammi.uz

**Отпечатано в типографии Самаркандского государственного
медицинского института 140100. г. Самарканд, ул. Амир Темура, 18.**

