

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЕТ АКАДЕМИЯСИ

АЙДАРОВА НАРГИЗА ПУЛАТОВНА

**ДЕРМАТОРЕСПИРАТОР СИНДРОМЛИ БРОНХИАЛ АСТМАГА
ЧАЛИНГАН БЕМОРЛАРДА ТАШХИСЛАШ ВА ДАВОЛАШ
УСУЛЛАРИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.36 – Аллергология ва иммунология

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

ТОШКЕНТ – 2021

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

Айдарова Наргиза Пулатовна
Дерматореспиратор синдромли бронхиал
астмага чалинган беморларда ташхислаш
ва даволаш усулларини такомиллаштириш..... 3

Айдарова Наргиза Пулатовна
Дерматореспираторный синдром у больных
бронхиальной астмой: оптимизация
методов диагностики и лечения..... 21

Aydarova Nargiza Pulatovna
Dermatorespiratory syndrome, optimization
of diagnostic and treatment methods in
patients with bronchial asthma..... 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати
Список опубликованных работ
List of published works..... 43

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

АЙДАРОВА НАРГИЗА ПУЛАТОВНА

**ДЕРМАТОРЕСПИРАТОР СИНДРОМЛИ БРОНХИАЛ АСТМАГА
ЧАЛИНГАН БЕМОРЛАРДА ТАШХИСЛАШ ВА ДАВОЛАШ
УСУЛЛАРИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.36 – Аллергология ва иммунология

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

ТОШКЕНТ – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2020.4.PhD/Tib1591 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.immunology.uz) ва «Ziynet» Ахборот таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:	Назаров Азадбек Ахмедович тиббиёт фанлари доктори, профессор
Расмий оппонентлар:	Зиядуллаев Шухрат Худайбердиевич тиббиёт фанлари доктори, доцент Юлдашов Ильхом Рузиевич тиббиёт фанлари доктори, профессор
Етакчи ташкилот:	Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази

Диссертация химояси Иммунология ва инсон геномикаси институти ҳузуридаги DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «_____» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100060, Тошкент шаҳри, Я.Ғуломов кўчаси, 74.Тел./факс (99871) 233-08-55, e-mail: immunologiya@qir.ru).

Диссертация билан Иммунология ва инсон геномикаси институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100060, Тошкент шаҳри, Я.Ғуломов кўчаси, 74. Тел./факс (99871) 233-08-55.

Диссертация автореферати 2021 йил «_____» _____ кун тарқатишди.
(2021 йил _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Т.У.Арипова
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор, академик

Н.Я.Файзуллаева
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

А.А.Исмаилова
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
кошидаги илмий семинар раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертация аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда бугунги кунда атопик дерматит (АД) энг кўп тарқалган аллергик касалликлардан биридир, бемор ҳаёт сифатини пасайишига олиб келиши, бронхиал астмага сабаб бўлиши билан соғлиқни сақлаш тизимининг жиддий муаммоларидан бири ҳисобланади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) эпидемиологик тадқиқотлари маълумотларига кўра, «...ривожланган мамлакатлар аҳолисининг 25 фоизида турли оғирлик даражаларида аллергик касалликлар ташхисланмоқда, жумладан, дерматознинг нафас йўллари аллергик касалланиши - бронхиал астма билан – 27,7 % холларда, аллергик ринит – 34,1% ва аллергик конъюнктивит – 46,3% холларда учраши билан кузатилмоқда. Шу билан бирга, беморларда дерматореспиратор синдром (ДРС) ривожланиши сабабли касалликнинг оғирлашуви, сурункали кечувига олиб келмоқда»¹. Атопик дерматитда дерматореспиратор синдромнинг ривожланиши, клиник кўринишларининг хилма-хиллиги, патогенезининг мураккаблиги ва касалликни бронхиал астмага ўтиши ўз навбатида, касаллик оқибатларини эрта олдини олиш чора-тадбирларини ишлаб чиқишни тақозо этмоқда.

Жаҳонда атопик дерматитни учраш даражаси ва уларда дерматореспиратор синдром ривожланишининг клиник-иммунологик жиҳатлари, бронхиал астмага ўтишини аниқлашга йўналтирилган қатор тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада атопик дерматитни ривожланиш механизмларини аниқлаш; аллергик касалликлар ривожланишига салбий экологик омиллар таъсирини аниқлаш; касалликни эрта ташхислаш ва даволаш усулларини такомиллаштириш; аллергияга мойил инсонларда иммун тизим цитокинлари ҳолатини аниқлаш; атопик дерматитда лейкотриенлар фаоллигини аниқлаш ва касалликни олиб бориш протоколларини ишлаб чиқиш илмий-тадқиқотларнинг устувор йўналиши бўлиб қолмоқда. Шулар билан бир қаторда атопик дерматитда тизимли ва локал иммунологик ҳолатни баҳолаш, беморларда ташқи нафас функцияси кўрсаткичларини баҳолаш, касаллик профилактикаси, ташҳиси ва даволаш усулларини такомиллаштириш долзарб муаммолардан бири ҳисобланмоқда.

Республикамиз аҳолисига кўрсатилаётган тиббий хизмат тизимини такомиллаштириш, айниқса аллергик касалликларни келиб чиқиши ва асоратларини олдини олиш бўйича чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирларида «...аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш

¹ WHO. World health statistics, 2017. <http://www.globalasthmareport.org/burden/burden.php>

тарзини кўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш»² каби вазифалари белгиланган. Бу борада инсон саломатлигини мустаҳкамлаш, айниқса, одамларда учрайдиган аллергия касалликларни ташхислаш ва даволашнинг юқори самарали замонавий усуллари ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида» ва 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-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» ва 2018 йил 11 майдаги ПҚ-3715-сон «Аллергия касалликларни профилактика қилиш, уларга ташхис қўйиш ва даволашни тубдан 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. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Охириги йилларда чет эллик олимлар ДРС ривожланишининг молекуляр механизмлари, яллиғланишнинг иммун тизим жараёнларини тўхтатиб турадиган турли дори воситаларни, хусусан антилейкотриен прерапатларини яратиш ва уларни биологик фаоллигини аниқлашга бағишладилар. Ушбу йўналишда куйидаги чет эллик олимлар: Michelle North, Chih-ho Hong, Michael Aw (Канада, 2018), Karolina Gwoździewicz, Ewa Cichocka-Jarosz (Польша, 2018), Arianna Giannetti (Италия, 2019), Peter M. Elias, Emma Guttman-Yassky (США, 2019), Deborah Minzaghi (Австрия, 2019), Sugita K., Akdis C.A. (Германия, 2018), Lee SH (Корея, 2017) фаолият олиб бордилар. МДХ мамлакатларида Л.Д.Ксензова, Е.Е.Варламов (2018) ва бошқалар АтД тарқалиши, унинг атопик маршга ўтишини аниқлашди, З.И.Пирогова (2018) АД прогрессияси молекуляр механизмлари ва даволаш усуллари ишлаб чиқишди ва амалиётга тадбиқ этишди. И.А.Баранова, Д.Ш. Мачарадзе, Т.А. Машкова, Н.М.Ненашева, Н.А. Геппе, Е.В. Фролова (2013) ва бошқалар иммун-яллиғланиш реакция механизмини, АтД ва БА ривожланишида лейкотриенлар ролини ўргандилар ҳамда антилейкотриен воситаларидан болалар ва катталарда аллергия касалликларни даволашда фойдаланиш самарадорлигини таҳлил қилдилар.

Белоруссия олимлари Жерносек В.Ф., Романова И.С., Кожанова И.Н. (2015) ва Украинадан Ю.И. Фещенко, Л.А. Яшина (2017) ва бошқалар АтД ва

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сон «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора–тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

БА ни даволашнинг янада илғор усуллари ишлаб чиқиш ва уларнинг самарадорлигини баҳолаш билан шуғулланишди, аллергия касалликларнинг ривожланишига мойилликнинг генетик белгиларини ўрганиш ва АСИТ профилактикаси самарадорлигини баҳолаш бўйича тадқиқотлар ўтказдилар. АтД ривожланишининг молекуляр механизмлари, турли хил даволаш ва хуружлар олдини олиш схемалари бўйича кўплаб тадқиқотларга қарамай, улардан фойдаланиш самарадорлиги кўпинча қониқарсиз бўлиб қолмоқда, шунинг учун АтД қайталанишини олдини олиш бўйича изланишлар давом этмоқда.

Сўнгги йилларда АтД нинг қайталанишида ўткир фазада оқсиллар, цитокинлар ва уларнинг ДРС ривожланишидаги ахамиятига катта эътибор қаратилмоқда. Шундай қилиб, И.И. Балаболкин, Т.Б. Сенцова, В.А.Булгакова (2017) ва бошқалар, Е.В. Фролова, У.Г. Билалова, Н.Г. Кочергин ва бошқалар (2018) АтДнинг оғирлигини баҳолаш мезонларини ишлаб чиқиш, терининг эпидермал дифференциация комплекси учун жавобгар генларнинг роли, болаларда АтД даволаш самарадорлигини оширишда гидрогеллардан фойдаланиш бўйича илмий тадқиқотлар олиб бордилар.

Мамлакатимизда, илмий ихтисослаштирилган аллергия марказида профессор И.С.Разикова раҳбарлигида АтДнинг яллиғланишга қарши терапиясини такомиллаштириш, нафас йўлларида аллергия зарарланишини ўрганиш бўйича фундаментал тадқиқотлар олиб борилмоқда. Республика дерматология ва косметология илмий амалий марказида Ш.З. Мавлянова (2011) АтДнинг эпидемиологияси, иммун-яллиғланишнинг патогенетик механизмларини аниқлаш устида тадқиқотлар олиб бормоқда, С.Р.Мўминова (2013) атопик дерматитда интерлейкин генларининг ривожланишидаги ахамиятини аниқлади; А.А. Содиков (2014) – аллергия дерматит ва экзема билан касалланган беморларни даволашда озондан фойдаланиш самарасини аниқлади. Бироқ, ДРСда АтД ривожланишининг иммун-яллиғланиш механизми тўлиқ аниқланмаган, бу эса ушбу йўналишда комплекс клиник тадқиқотлар ўтказиш зарурлигини кўрсатмоқда. Бундай тадқиқотлар биотиббиейтнинг кенг қамровли ютуқлари билан биргаликда аллергия касалликларнинг олдини олиш, ташхислаш ва даволашнинг инновацион усуллари ишлаб чиқиш ва соғлиқни сақлаш амалиётига жорий этишни талаб қилади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилаётган олий таълим муассасасининг илмий тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиейт академияси илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ № 01.080090 «Ўзбекистонда астма ва аллергия. Замонавий ташхислаш, даволаш ва профилактика усуллари ишлаб чиқиш» (2015–2020 йй.) амалий лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади дерматореспиратор синдромли бронхиал астмага чалинган беморларда ташхислаш ва даволаш усуллари такомиллаштириш.

Тадқиқотнинг вазифалари қуйидагилардан иборат:

атопик дерматитга чалинган беморларда дерматореспиратор синдромнинг ривожланиши хавф омилларини аниқлаш;

атопик дерматит билан оғриган беморларда дерматореспиратор синдром ривожланишида аллергик омилларни аниқлаш;

дерматореспиратор синдромли беморларда ташқи нафас функцияси кўрсаткичларини баҳолаш;

атопик дерматитли беморларда атопик марш ривожланишида цитокин тизими ва интерферон- γ фаоллашуви ахамиятини аниқлаш;

атопик дерматит билан оғриган беморларда дерматореспиратор синдромни ташхислаш ва даволашни оптимал усулларини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2012-2020 йилларда Республика илмий ихтисослаштирилган аллергология маркази назоратидаги атопик дерматитли 14 ёшдан 74 ёшгача бўлган 156 нафар беморлар, ҳамда 20 нафар соғлом шахслар олинди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида беморлар вена қони ва зардоби иммунофермент тадқиқотлар учун олинди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, функционал, аллергологик, иммунологик ва статистик усулларидан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

атопик дерматитли беморларда дерматореспиратор синдром ривожланиши унинг хавф омиллари (наслий мойиллик, атопиянинг илк болалик даврида бошланиши, атопик дерматитнинг аллергик ринит ёки конъюнктивит, бронхиал астма билан биргаликда кечиши) учраши даражаси билан беморларда маиший ва ўсимлик гуллари чангига поливалент сенсibiliзациясига тўғри пропорционал боғлиқлиги исботланган;

илк бор АтД+АРга чалинган беморларда ўсимлик гуллари чангига моновалент сенсibiliзация, АтД+БА ва АтД+АР+БА гуруҳидаги беморларда моновалент ва поливалент сенсibiliзация ҳамда барча кузатилган беморларда озик-овқат аллергенларига кесишувчи сенсibiliзация ривожланиши исботланган;

атопик дерматитли беморларда яллиғланишга хос (ИФН- γ) цитокин миқдорининг яллиғланишга қарши (ИЛ-4+ИЛ-10) цитокинлар миқдorigа нисбатининг (СИ) юқори кўрсаткичлари касаллик (АтД+АР, АтД+БА, АтД+АР+БА) гуруҳларига бронхиал астма қўшилишига боғлиқ холда кескин пасайиши аниқланган;

дерматореспиратор синдромли атопик дерматитли беморларда бронхиал астма қўшилганида барча спирометрик (ЖЕЛ, ОФВ1, ПФМ, МОС50 ва МОС25) кўрсаткичлар касалликдаги бронхлар қаршилиги ортиши ва барча нафас хажмларининг камайиши хисобига нафас йўлларида обструкция ривожланишига боғлиқ пропорционал пасайиши аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

Тошкент худудларида яшовчи аҳолида атопик патология ривожланишининг хавф омиллари аниқланган;

атопик марш ривожланишини эрта ташхислашда яллиғланишга хос (ИФН- γ) цитокин миқдорининг пасайиши фонида яллиғланишга қарши (ИЛ-

4+ИЛ-10) цитокинлар ва IgE миқдорининг ортиши прогностик аҳамияти асосланган;

атопик дерматитли беморларда дерматореспиратор синдром ривожланишини эрта ташхислаш усули ишлаб чиқилган, даволаш усули такомиллаштирилган;

атопик марш клиник белгиларини даволашнинг ремиссия даврида сублингвал иммунотерапияга худудий аллергенлар сақловчи Антиполлин воситасини қўшиш асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги тадқиқот ишларида замонавий усул ва ёндашувларнинг қўлланилганлиги, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, умумклиник, аллергологик, иммунологик ва статистик тадқиқот усулларига асосланганлиги, тадқиқот натижаларининг халқаро ва маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги, хулоса, олинган натижаларининг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти дерматореспиратор синдромли бронхиал астмага чалинган беморларда ташхислаш ва даволаш усулларини такомиллаштириш республикада келажакда чуқур тадқиқотлар олиб бориш учун замин бўлиб, АтД+АРга чалинган беморларда ўсимлик гуллари чангига моновалент сенсibiliзация, АтД+БА ва АтД+АР+БА гуруҳидаги беморларда моновалент ва поливалент сенсibiliзация ҳамда барча кузатилган беморларда озик-овқат аллергенларига кесишувчи сенсibiliзация ривожланиши, атопик дерматитли беморларда яллиғланишга хос (ИФН- γ) цитокин миқдорининг яллиғланишга қарши (ИЛ-4+ИЛ-10) цитокинлар миқдorigа нисбатининг (СИ) юқори кўрсаткичлари касаллик (АтД+АР, АтД+БА, АтД+АР+БА) гуруҳларига бронхиал астма қўшилишига боғлиқ холда кескин пасайиши аниқланганлиги, барча спирометрик кўрсаткичлар касалликдаги бронхлар қаршилиги ортиши ва барча нафас хажмларининг камайиши ҳисобига нафас йўлларида обструкция ривожланишига боғлиқ пропорционал ўзгариши касаллик патогенезининг янги жиҳатларини аниқлаш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти атопик патология ривожланишининг хавф омиллари аниқланганлиги, атопик марш ривожланишини эрта ташхислашда яллиғланишга хос (ИФН- γ) цитокин миқдорининг пасайиши фонида яллиғланишга қарши (ИЛ-4+ИЛ-10) цитокинлар ва IgE миқдорининг ортиши прогностик аҳамияти асосланганлиги, касалликни эрта ташхислаш усули ишлаб чиқилгани ва даволаш усули такомиллаштирилганлиги касаллик ривожланишини олдини олиши ва беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Дерматореспиратор синдромли бронхиал астма билан касалланган беморларни даволаш ва

профилактикасини мукаммалаштириш усуллари бўйича олинган илмий натижалар асосида:

атопик маршнинг эрта аниқлаш ва даво усуллари такомиллаштириш бўйича илмий тадқиқотнинг натижалари асосида ишлаб чиқилган «Атопик дерматитдан бронхиал астмагача (дерматореспиратор синдром ва атопик марш: ташхислаш, клиник кечиши, даволаш ва профилактика)» номли услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 09 октябрдаги 8н-р/357-сонли маълумотномаси). Илмий натижаларнинг жорий қилиниши беморларда касалликни эрта аниқлаш, ўз вақтида даволаш усулини қўллаш орқали касаллик ривожланиши ва келиб чиқадиган асоратларини олдини олишга хизмат қилган;

дерматореспиратор синдромли бронхиал астмага чалинган беморларда ташхислаш, даво ва профилактика усуллари такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Наманган вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази ва Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси амалий фаолиятига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 25 майдаги 08-04/4764-сонли маълумотномаси). Илмий натижаларнинг клиник амалиётга жорий этилиши касалликни эрта ташхислаш, даволаш тактикасини такомиллаштириш, касаллик асоратларини камайтириш, тиббий ёрдам кўрсатиш сифатини ошириш ҳисобига касалхонада даволаниш давомийлигини қисқартиришга имкон яратган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 2 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 17 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан, 4 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 113 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида тадқиқотнинг долзарблиги ва аҳамияти асосланган, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари, объекти ва предмети тавсифланган, тадқиқотнинг Республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг амалий натижалари ва илмий янгиллиги келтирилган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти ёритилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий этилиши, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши ҳақида маълумотлар берилган.

Диссертациянинг «**Атопик маршнинг замонавий тушунчаси**» деб

номланган биринчи бобида диссертация мавзуси бўйича илмий тадқиқотлар ва муаммонинг ўрганилганлик даражаси батафсил кўриб чиқилган. Ушбу шарҳда АтД билан касалланган беморларда атопик марш ривожланишининг эпидемиологик ва аллергологик хусусиятларининг замонавий жихатлари, унинг патогенетик белгилари ва АтДнинг терапияси замонавий усуллари бағишланган ва ҳал қилинмаган масалалари аниқланган.

Диссертациянинг «Текширилган беморларнинг умумий тавсифи ва қўлланилган тадқиқот усуллари» деб номланган иккинчи бобида ишнинг мақсад ва вазифаларига мувофиқ равишда материал ва тадқиқот усуллари ёритилган. Тадқиқотлар 2012 йилдан 2020 йилгача Республика илмий ихтисослаштирилган аллергология марказида амбулатор ва стационар шароитда даволанган беморлар орасида ўтказилди. Биз 156 та 14 ёшдан 73 ёшгача бўлган беморларни асосий гуруҳда ва 20 та нисбий соғлом инсонларни назорат гуруҳларига тақсимлаб чиқдик.

Булардан 82 таси (59,5 %) аёллар ва 74 таси (40,4%) эркакларни ташкил этди. Касалланишнинг энг юқори кўрсаткичи 20-29 ёш оралиғида учраб (55; 45,4 %), 50 ёшдан катталарда (43; 35,5 %), 20-29 ва 30-39 ёшларда аёллар касалланиши 21,1 ва 11,5 %, эркакларга нисбатан 1,6 ва 3 баробар кўпроқ учраган. Тадқиқотда иштирок этган беморлар орасида 45 тасида (37,1 %) касаллик ривожланиши ёки унинг хуружи узоқ вақт мобайнида маиший ёки ишлаб чиқаришда бўёқ, лак, ювиш воситалари қўллашдан кейин кузатилган, 34 нафар (28 %) беморларда радикулит, миалгия, невралгия ташхиси билан нораціонал дори воситалар билан даволанишдан сўнг ўткир контакт аллергодермагит ташхиси қўйилган. Қолган 77 та беморда (63,6 %) касаллик бошланиши пархез бузилишлари ёки дори токсикодермияси билан боғлиқ бўлган. АтД ни ташхислашда Н.П. Торопова томонидан таклиф этилган тасниф диагностик мезонлари асосида ташхис қўйилган (2003). АтД нинг чегараланган шакли 64 та беморда (52,8 %), тарқоқ тури – 47 тасида (38,8%), 10 тасида (8,2%) диффуз шакли аниқланган. Аллергик касалланиш бўйича наслий мойиллик 43,6 % болалар ва ака-укалар орасида 52,9 % ҳолатларда қайд этилган. Шу билан бирга, АР ва АК билан касалланган 64 кишидан 23 тасида йил давомида, қолган 29 тасида касаллик мавсумий кечган. БА ЖССТ нинг GINA диагностика мезонларига мувофиқ гуруҳларга бўлинган (2018): 47 нафарида БА ўрта оғир персистирланган 3 поғонада кечиб, 10 нафарида оғир 4 поғонада кечган. АтД билан оғриган беморларда ёндош касалликлардан: лямблиоз - 28 (17,9 %), ошқозон-ичак тракти патологияси - 23 (14,7%), гепатобилиар патология - 42 (26,9%), юрак-қон-томир - 12 (7,7%) ва 18 (11,5 %) эндокрин тизими патологияси аниқланган. Тадқиқот усуллари қуйидагилар: АтД бўйича Европа гуруҳи томонидан тавсия этилган SCORAD индекси ва тинч ҳолатда спирометрия ўтказиш "SPIROSIFT SP-500" (Fukuda DENSHI, Yaponiya) форсирланган ўпка тириклик ҳажми (ФЖЕЛ), биринчи сониядаги жадал нафас чиқариш ҳажми (ОФВ1), ўпка ҳажмининг 75%, 50%, 25% (МОС75, МОС50, МОС 25) га тўғри келадиган нуқталарда оқим тезлигининг эгри чизиғи; бронходилатацион синама, озиқ-овқат, маиший, ўсимликлар чанги аллергенлари билан скарификацион ва прик-тестлар. Қон зардобиди

иммунофермент усулида интерферон- γ (ИНФ- γ), интерлейкин-4 (IL-4), интерлейкин-10 (IL-10), иммуноглобулин E миқдори аниқланган.

Диссертациянинг «**Дерматореспиратор синдромли беморларда атопик дерматитнинг клиник кечиш хусусиятлари**» номли учинчи бобида ДРС билан касалланган беморларнинг текширув натижалари келтирилган. Тадқиқотлар текширувдан ўтган беморлар орасида ДРС билан касалланиш (яъни атопик дерматит аллергик ринит, бронхиал астма билан биргаликда кечиши) 13,5 % ни ташкил этди. Касалланиш кўпроқ эркаклар орасида (80,9 %), ёш ва навқирон беморлар орасида учраши устунлиги аниқланди 14-19 ёш – 19 %, 20-29 ёш – 28,6 % ва 30-39 ёш - 33,3% ни кўрсатди. Атопик жараён ривожланиши кузатилган беморларда касалликнинг давомийлиги 10 йилдан ортиқ бўлиб, ушбу гуруҳдаги текширилган беморларнинг 66,7 % да аниқланди. Таъкидлаш жоизки, атопик жараён ривожланиши кузатилган беморлар гуруҳида тери жараёнининг тарқоқ зарарланиши (80,9 %) беморларда, АтД, АтД+АР ва АтД+БА гуруҳлар билан таққосланганда 2,4, 1,8 ва 3,5 баробар кўпроқ учраган. Бинобарин, атопик марш секин ривожланувчи жараён бўлиб, асосий касаллик оғир кечиши билан тавсифланади. Патологик жараённинг тарқоқлиги ёшга оид ва касалликнинг клиник шаклига боғлиқ бўлган. Зарарланиш ўчоқлари тирсак бўғимининг букувчи қисмида (73,7 %), елка ва билак ёзувчи қисмларида (64,1%), тизза бўғимининг букувчи қисм терисида (64,1%) ва бошқа сохаларда жойлашиши кузатилди. Патологик жараён эритема, шиш, папулёз элементлар, куруклик, лихенификация ўчоқлари, турли интенсивликда қичишиш ва уйқу бузилиши билан намоён бўлган. Патологик жараён тарқоқлиги бемор ёши ва клиник шаклларига боғлиқ бўлган. Тадқиқотларда АтД билан оғриган беморлар гуруҳида SCORAD индекси 43,5 дан 75,6 баллгача, ўртача $57,2 \pm 2,30$ баллни ташкил этиб 70,2 % да устунлик қилди. АтД+АР билан оғриган беморлар гуруҳида SCORAD индекси $60,4 \pm 2,05$ баллни ташкил этди, аммо текширувдан ўтган беморларнинг 32,7 фоизида оғир даражаси аниқланди. АтД+БА билан касалланган беморлар гуруҳида ушбу кўрсаткич $54,7 \pm 3,62$ баллни ташкил этиб, ўртача 76,9 % ҳолатларда қайд этилди. АтД+АР+БА билан оғриган беморлар гуруҳида биз SCORAD индексининг $70,9 \pm 1,52$ даражагача сезиларли даражада қайд этдик, касалликнинг оғир кечиши 66,7 % ни ташкил этди. Шунингдек, текширувдан ўтган беморлар гуруҳида тери жараёни клиник кечишининг тахлили ҳам қизиқарли бўлди. АтД, АтД+АР+БА гуруҳларда папуло-эритематоз тошмалар 70,1; 63,5; 50 ва 80,9% беморларда тери куруклиги ва лихенификация, эксфолиация белгилари 56,1; 61,5; 46,1 ва 76,1% беморларда кузатилди. ДРС авж олиши жараёнида йил давомида кечувчи АР, АК ва БА учраши кўпайиб боради, бу эса касаллик оғирлашганидан далолат беради ва бронхиал астмага чалинган беморлар сони ортади. АтД+АР+БА чалинган беморлар гуруҳида АР, АК ва БА юқори частотада учраши аниқланди ва бронхиал астма билан оғриган беморлар сони ортди. Аммо бунга бемор ва шифокор ахамият бермаслиги сабабли атопик маршнинг ривожланишига олиб келади. Биз текширган беморларда аллергия кучайишига олиб келган этиологик аллерген омилга аниқлик киритиш учун турли хил аллергенлар ёрдамида скарификацион тери

синамалари ўтказилди. АтД билан билан оғриган беморларда асосан поливалент сенсibiliзация (эпидермал, маиший, озик-овқат, гул чанги 60 %), АтД+АР бўлган гуруҳда моновалент сенсibiliзация устунлиги (асосан гул чангига беморларнинг 71,1 % да) билан ажралиб турарди. АтД + БА билан касалланган беморлар гуруҳида ҳам моновалент сенсibiliзация устун келди (асосан маиший чангларга беморларнинг 55,8 % да). Бироқ, АтД + АР билан оғриган беморлар гуруҳининг кўрсаткичларига нисбатан у бироз пастроқ эди, шу билан бирга АтД билан касалланганлар гуруҳининг кўрсаткичларидан ошиб кетди. Поливалент сенсibiliзация билан оғриган беморларнинг улуши 38,5 % гача кўтарилди. Шу билан бирга, АтД+АР+БА билан оғриган беморлар гуруҳида моно- ва поливалент сенсibiliзация учраши тенглашиб, текширувдан ўтган беморларнинг 50 %да аниқланди. Юқоридаги маълумотлардан кўриниб турибдики, атопик марш ривожланиши билан поливалент сенсibiliзация хавфи ортиб, патологик жараённинг оғирлашиши ва беморларнинг хаёт сифати ёмонлашишига олиб келди. Эпидермал, яъни уй хайвонлари алергенларига сенсibiliзация асосан АтД+БА ва АтД+АР билан оғриган беморларга хос бўлди. АтД+АР+БА билан оғриган беморларда эпидермал ва гул чанги алергенларига сенсibiliзация кўпроқ учраши аниқланди, бу эса фармакотерапияда хисобга олиниши лозим. Ўсимликлар чангига сенсibiliзацияси бўлган беморларда озик-овқат алергенларига ҳам кесишувчи косенсibiliзацияни аниқлаш учун мевалар билан икки томонлама санчиш (прик-тест) *in vivo* шароитида ўтказилди. Шувоқ ўтига сенсibiliзацияси бўлган беморларда озик-овқатларидан торпедо қовуни, оқ анжир, голден олмаси, киш-миш узумига кесишувчи сенсibiliзация аниқланди; ажриқ ўти гул чангига сенсibiliзацияланган беморларда оқ анжир, узум, ошқовоққа кесишувчи сенсibiliзация аниқланди; кирпи ўти гули чангига сенсibiliзацияга аниқланган беморларда оқ анжирга кесишувчи сенсibiliзация аниқланди.

Спирографик текширувлар АтД билан касалланган беморларда ўпканинг тириклик сиғими (ЖЕЛ) ва 1 секунддаги жадал нафас чиқариш тезлиги (ОФВ1) камайишга мойилликни кўрсатди ва бу енгил рестриктив ўзгаришлар хақида далолат беради. АтД ва АР билан касалланган беморларда спирометрия кўрсаткичлари яққолроқ ўзгариб, нафас йўллари қаршилигининг ортиши ва барча ўпка хажмларининг камайиши - обструктив ўзгаришларга олиб келади. Спирометрия кўрсакичларининг яққолроқ ўзгариши АтД + БА беморлар гуруҳида аниқланган. Яъни, ўпканинг тириклик сиғими (ЖЕЛ), ПФМ, МОС50 ва МОС25 статистик жихатдан сезиларли 1,4 ($P<0,01$); 1,4 ($P<0,01$); 1,3 ($P<0,05$); 1,4 ($P<0,05$) ва 1,6 ($P<0,01$) баробарга камайди. Нисбий соғлом инсонларнинг кўрсаткичларига нисбатан 1,4 ($P <0,05$) ва 1,6 ($P <0,01$) га ўзгарган. Олинган натижалар ушбу гуруҳ беморларида бронхлар ўтказувчанлигининг яққол бузилганини кўрсатди. АтД+АР+БА билан оғриган беморларда спирометрик кўрсаткичлар ўзгаришлари бўйича АтД+АР ва АтД+БА гуруҳларида оралик ўринни эгаллаган. Шу билан бирга, МОС50 ва МОС25 қийматлари 1,4 ($P <0,01$) ва 1,5 ($P <0,01$) баробар камайди. Бинобарин, атопик дерматит ва алергик ринит ёки конъюнктивит бронхиал жараёнларнинг ривожланишига

замин яратади. АтД патогенезининг замонавий концепциясига кўра иммун тизими фаолиятида кўп йўналишли таъсир кўрсатувчи цитокинлар ишлаб чиқарувчи хелпер фаоллиги бўлган Т-хужайралар асосий ўрин тутди. Тадқиқотлар ўрганилаётган цитокинлар миқдори патологик жараён оғирлигига боғлиқликни кўрсатди. Шундай қилиб, АтД билан касалланган беморлар гуруҳида ИЛ-4 миқдори 2,1 марта ($P < 0,001$), ИЛ-10 нинг миқдори сезиларли даражада ўзгармади, ИФН- γ миқдори эса 1,8 марта ошди ($P < 0,001$). АтД + АР билан касалланган беморлар гуруҳида ИЛ-4 миқдори назорат кўрсаткичларидан 2,6 мартага ($P < 0,001$), ИЛ-10 - 1,6 га ($P < 0,01$) ва ИФН- γ нинг юқори даражаси меъерий кўрсаткичларга яқинлашди. Худди шундай ўзгариш йўналишини яққолроқ тарзда биз АтД+БА беморлар гуруҳида кузатдик. АтД+АР+БА беморлар гуруҳида қон зардобиди ИЛ-4 ва ИЛ-10 миқдори статистик жихатдан сезиларли даражада 3,3 ва 3,0 мартага ошди ва ИФН- γ 1,6 ($P < 0,05$) мартаба стандарт қийматларга нисбатан камайди. Биз яллиғланишолди ИФН- γ ва яллиғланишга қарши цитокинлар йиғиндиси ИЛ-10 ва ИЛ-4 нисбат индекси (СИ) тахлилини ўтказдик. АтД гуруҳидаги беморларда ушбу кўрсаткич 0,61 гача ортиб, назорат гуруҳида 0,47 ни ташкил этди. Атопик марш ривожланиши билан кўрсаткич яққол пасайиб, АтД+АРда – 0,21, АтД+АР+БАда – 0,09 ни ташкил этиб, нохуш ҳолат - яъни яллиғланишолди ва яллиғланишга қарши цитокинлар дисбалансини кўрсатди. (1 – жадвал).

1-жадвал

Дерматореспиратор синдромли беморлар қон зардобиди цитокинлар миқдори, $M \pm m$

Гуруҳлар	ИЛ-4, пг/мл	ИЛ-10, пг/мл	ИФН- γ , пг/мл	СИ
АтД	3,6 \pm 0,18*	3,4 \pm 0,37*	4,3 \pm 0,37*	0,61
Min - max	2,5 - 4,4	1,4-5,3	2,6 - 7,0	
АтД+АР	4,4 \pm 0,22*	5,3 \pm 0,21*	2,8 \pm 0,23	0,28
Min - max	3,5-6,8	4,1-6,7	1,9-3,6	
АтД+БА	4,8 \pm 0,24*	6,4 \pm 0,37*	2,4 \pm 0,14	0,21
Min - max	3,8-6,8	4,5 - 8,2	1,3-2,9	
АтД+АР+БА	5,6 \pm 0,36*	9,8 \pm 0,57*	1,5 \pm 0,16*	
Min - max	4,1-6,5	8,2-11,5	0,8-1,9	0,09
Нисбий соғломлар	1,68 \pm 0,15	3,24 \pm 0,35	2,35 \pm 0,28	0,47
Min - max	0,2-3,4	0,5-4,7	1,2-3,3	

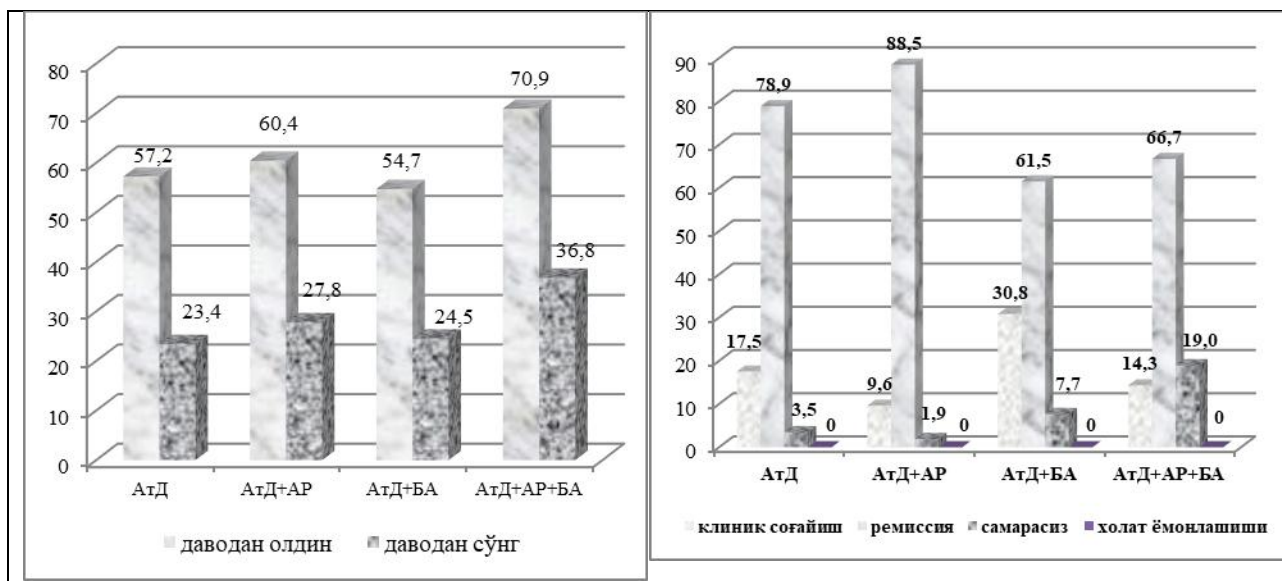
Изоҳ: * - назорат ва асосий гуруҳлар орасидаги тафовут ҳаққонийлиги, $P < 0,05$.

Демак, атопик марш секин ривожланувчи жараён бўлиб, SCORAD индекси ортиши ва тери белгиларининг кучайишига олиб келади. Поливалент сенсibiliзация хавфи ва озик-овқатлар аллергенларига консенсибилизация бунга замин яратиб, бронхлар обструкциясига олиб келади. Юқоридагилар иммун тизимидаги ўзгаришлар, ИЛ-4 ва ИЛ-10 миқдори ортиши, ИФН-γ кескин пасайиши натижасида IgE гиперпродукциясига олиб келади.

Барча беморлар қон зардобида умумий IgE миқдори юқори бўлиб (100 МЕ/мл дан юқори), барча беморларда патологик жараённинг атопик жихатини тасдиқлайди. АтД беморлар гуруҳида 89,4 %, АтД+АР – 86,5 %, АтД+АР+БА – 80,9 % ҳолатларда кўрсаткич 300 ва ундан юқори бўлган.

Диссертациянинг «**Дерматореспиратор синдромли беморларни даволаш натижаларини баҳолаш**» деб номланган тўртинчи бобида ДРС билан касалланган беморларни даволаш натижалари келтирилган. Атопик дерматитга чалинган беморларни даволашни режалаштиришда қуйидаги омилларга эътибор қаратилади: сабабчи ва қўзғатувчи омиллар таъсирини бартараф этиш; аллерген таъсирини тўлиқ йўқотиш имкони бўлмаган ҳолларда сабабчи ва қўзғатувчи омиллар таъсирини камайитириш; беморларни сублингвал махсус иммунотерапияга (СЛИТ) тайёрлаш ва ўтказиш; ўз ҳолатини тўғри баҳолаш ва дори воситаларни тўғри қўллашни беморларга ўргатиш; дорилар билан адекват даволаш ёрдамида клиник белгиларни бартараф этиш ва олдини олиш. Элиминацион ва пархез терапия ўтказилди. СЛИТ (сублингвал иммунотерапия) таркибида аллерген билан аскорбин кислотаси сакловчи Антиполлин билан ўтказилган. 2019 йил сентябр ойида ушбу восита республикамизда рўйхатга олинган (Давлат рўйхат рақами № 000539). Ушбу восита таркибидаги аллергенлар Тошкент вилояти ҳудудидаги дала майдонларида йиғилади. Даво муолажасининг 1 курси 9 подкурсдан иборат бўлиб, 1,5 -2 ой давомида аллерген миқдори 0,001 PNUдан 1000 PNU гача ошириб борилади. Бронхлар гиперреактивлиги ва БА бўлган беморларга асосан бронхолитик воситалар теофил 200 мг қунига 1 маротаба тўқ қоринга 5-7 кун, топик стероид ингаляторлар Беклазон 250 мг, Серетид 250/50 мг (флутиказон пропионат/сальметерол 250/50 мг) суткалик доза касалликнинг оғирлик поғонасига кўра аниқланиб берилган. АтД хуружларини бартараф этиш учун 2-3 авлод антигистамин воситалари лоратадин, дезлоратадин, цетиризин, левоцетиризин, фексофенадин 1 табдан қунига 1 маротаба тўқ қоринга узоқ муддатга 1-2 ой давомида берилган. Касаллик хуружларини олдини олиш учун узоқ муддатга антилейкотриен воситалардан Монтелукаст натрий 5-10 мг (3-6 ойга), терига топик стероид Адвантан ёғли суртма қунига 1 маротаба 7-10 кун, кейинчалик элидел (пимекролимус) кремига қунига 1 маротаба 2-3 ойга тавсия этилган. АР ташхисланган беморларга маҳаллий интраназал стероид сакловчи спрейлар Флутинекс (флутиказон 50 мг) қунига 2 маҳал 1-2 ой берилган. Ушбу стандарт симптоматик даводан сўнг жараён ремиссияга тушгач, патогенетик СЛИТ (тилоستي иммунотерапия беморнинг индивидуал сенсibiliзация спектрига кўра Антиполлин воситасининг турли таркиблари билан индивидуал ўтказилди). Даво схемаси 9 курсдан иборат бўлиб аллерген миқдори 0,001 PNUдан 1000 PNUгача ортиб боради. Фармакотерапия самарадорлиги қуйидаги

мезонларга кўра бахоланди: SCORAD бўйича тери клиник белгиларининг камайиши ёки йўқолиши, БА- тунги ва кундузги нафас сиқиш хуружлар сони ва ОФВ1 кўрсаткичига кўра, AP - ARIA таснифи бўйича касалликнинг асосий, кўшимча ва умумий носпецифик белгиларининг камайиши, ва йўқолишига кўра. Ўтказилган текширувлар даво муолажаларидан сўнг АтД тери белгиларининг кескин камайганлигини кўрсатди: папуло-эритематоз тошмалар, тери қуруқлиги, лихенификация, эскориация кабилар. АтД белгилари айниқса АтД+AP+БА билан касалланган беморларда ўтказилаётган стандарт терапияга қарамасдан тери белгилари сақланиб қолган, бу эса рецидивга қарши даво патогенетик даво (СЛИТ) лозимлигига ишора бўлади. Бу ҳолатни эса SCORAD кўрсаткичини пасайиши исботлайди (1 а расм).



1-расм. SCORAD индекси динамик ўзгариши (балл) (а) ва дерматореспираторли беморлар даво самарадорлиги (б).

Шундай қилиб, SCORAD кўрсаткичи АтД беморлар гуруҳида 2,4 маротаба, АтД+AP да - 2,2 маротаба, АтД+БА ва АтД+AP+БА гуруҳларда - 2,2 ва 1,9 маротаба камайган.

АтДга чалинган беморларда аллергия ринит ва конъюнктивит клиник белгилари регресс жараёнининг тахлили ўтказилди. АтД+AP гуруҳидаги беморларда даво мобайнида акса уриш, ринорея ва бурун битиши каби клиник белгилар тўлиқ йўқолди. АК клиник белгиларидан кўз қизариши ва ёшланиши ҳам терапия даврида камайди. БА клиник белгиларидан йўтал, оқиш балғам ажралиши, тунги ва кундузги нафас сиқиш хуружлари камайиб, касаллик медикаментоз назоратга туширилди. АтД+AP+БА гуруҳидаги беморларда бошқа гуруҳ беморларга нисбатан даво самаралироқ бўлиб, айниқса бронхиал астма белгилари камроқ бартараф этилган, бу эса ҳар бир беморга индивидуал ёндашувни талаб этади.

АтД гуруҳи беморларининг даволаш жараёни сўнгги натижалари 1б. расмда кўрсатилган. Расмдан кўриниб турибдики, АтД гуруҳи беморларида клиник соғайиш 17,6 % да, ремиссия 78,9 %, 3,5 % беморларда эса самара

кузатилмади. АтД ва АР гуруҳидаги беморларда клиник соғайиш 9,6 %, 88,5 % да ремиссия, 1,9 % беморларда эса даво самарасиз бўлди. Бошқа гуруҳлар билан таққосланганда яхшироқ натижалар АтД+БА гуруҳида олинган. Ўтказилган стандарт терапиядан сўнг клиник соғайиш 30,8 % беморларда кузатилган. Бу эса ремиссияга ўтган беморлар сони камайишига олиб келди ва 61,5 % ни ташкил этди. Аммо бу гуруҳдаги беморларда ўтказилган даво самарасизлиги ошиб, 7,7 % ни ташкил этган, бу эса АтД, АтД+АР гуруҳидаги беморлар билан солиштирганда 2,2 ва 4 баробар кўпроқ. АтД+АР+БА кузатилган беморлар гуруҳида ўтказилган стандарт даво муолажалари самараси бир оз сустроқ кузатилди. Клиник соғайиш 14,3% беморларда, касаллик ремиссияси 66,7% даволанганларда, 19 % да самара кузатилмаган, АтД, АтД+АР, АтД+БА гуруҳ беморларига нисбатан 5,4;10 ва 2,5 баробар кўпроқ.

Бунга спирометрия кўрсаткичлари биз текширувдан ўтказган беморларда суст ўзгарганлиги далил бўлади. (2-жадвал).

2- жадвал

Атопик синдромли беморлар даво жараёнидаги спирография кўрсаткичлари, М±m

Кўрсаткичлар	Текширилган гуруҳлар				
	назорат, n=20	АтД, n=57	АтД+АР, n=52	АтД+БА, n=26	АтД+АР+БА, n=21
ЖЕЛ, %	96,0±2,3	<u>84,9±1,3</u> 90,3±3,2	<u>83,3±1,1*</u> 87,6±2,6	<u>68,1±4,4*</u> 77,4±3,3*	<u>75,8±3,5*</u> 80,2±3,6*
ОФВ1,%	85,8±2,1	<u>79,5±1,6</u> 86,1±3,4	<u>75,7±1,9*</u> 81,6±3,1	<u>61,4±5,3*</u> 76,1±2,4*	<u>68,2±6,6*</u> 77,4±2,8
ПФМ, %	69,7±1,2	<u>65,2±1,5</u> 68,8±2,3	<u>61,9±2,4*</u> 67,9±2,3	<u>52,7±5,2*</u> 61,6±2,8*	<u>60,2±3,2*</u> 67,0±2,5
МОС50, %	72,5±2,1	<u>65,8±1,5</u> 73,1±2,7	<u>59,7±1,9*</u> 68,7±2,1	<u>53,6±5,6*</u> 63,1±2,7*	<u>51,4±5,0*</u> 62,7±2,2*
МОС25, %	79,8±2,6	<u>64,9±1,8*</u> 77,2±2,8	<u>60,7±1,8*</u> 74,9±2,6	<u>51,4±5,0*</u> 60,6±3,4*	<u>54,0±4,9*</u> 62,8±3,1*

Изох: 1) суръатда даводан олдинги, махражда даводан кейинги кўрсаткичлар; 2) * - даводан олдин ва даводан кейинги кўрсаткичлар орасидаги фарқ ҳаққонийлиги, P<0,05.

АтД гуруҳидаги беморларда ўтказилган стандарт даводан сўнг ЖЕЛ, ОФВ1, ПФМ, МОС50 ва МОС25 кўрсаткичлари нисбий соғлом инсонлар кўрсаткичларига яқинлашган. Худди шундай ҳолат камроқ ифодаланган динамикада АтД ва АК гуруҳ беморларида кузатилган. Аммо, бу беморларда тўлиқ тузалиш ҳолатини кузатмадик. Ўрганилган кўрсаткичлар норматив кўрсаткичлардан статистик ахамиятсиз фарқ қилди. АтД ва БА гуруҳ беморларида даволаш мобайнида спирометрия кўрсаткичлари фақат тикланиб борган. Ўтказилган спирометрик текширувларга асосан, даво мобайнида ўпка хажм кўрсаткичлари пасайиб АтД ва АтД+АР гуруҳларида норматив кўрсаткичларга яқинлашган, АтД+БА, АтД+АР+БА гуруҳида эса

бронхларда обструктив ўзгаришлар сақланиб турганлигини тасдиқлаб ўзгаришсиз бўлди. Бунда, ЖЕЛ, ОФВ1, ПФМ, МОС50 ва МОС25 кўрсаткичлари норматив кўрсаткичлардан статистик сезиларли даражада 1,2 ($P<0,05$); 1,1 ($P<0,05$); 1,1 ($P<0,05$); 1,2 ($P<0,05$) ва 1,3 ($P<0,05$) баробар фарқ қилган. Олинган натижалар ушбу гуруҳ беморларида бронхлар ўтказувчанлиги бузилиши ҳақида дарақлайди.

АтД+АР+БА гуруҳ беморларида ўтказилган даво натижасида спирометрия кўрсаткичлари фақат тикланишга мойил бўлган. Асосан бу ОФВ1 ва ПФМ кўрсаткичлари бўлган. Аммо, ЖЕЛ, МОС50 ва МОС25 кўрсаткичлари норматив даражаларга етмасдан, статистик ахамиятли 1,2; 1,2 ва 1,3 баробар фарқланган.

Хулосада, ўтказилган спирометрик таҳлилларга кўра, даво давомида АтД, АтД+АР гуруҳларида паст кўрсаткичлар нормаллашиб, АтД+БА, АтД+АР+БА гуруҳларида сақланиб, бронхларда обструктив ҳолат мавжудлигини тасдиқлайди.

АтД, АР ва БАнинг ўтказилаётган стандарт ва СЛИТ давоси асосан эозинофиллар томонидан IgE ишлаб чиқилишини камайтиришга қаратилган. Бу албатта, яллиғланишолди ва яллиғланишга қарши цитокинлар миқдорида ҳам акс этиши мумкин. Шунинг учун биз улар миқдорини даводан сўнг ҳам текширдик. Ўтказилган текширувлар даволанган беморлар қон зардобида яллиғланишолди ва яллиғланишга қарши цитокинлар нисбий мувозанати тикланишини кўрсатди (3-жадвал). АтД гуруҳ беморларида бирламчи кўрсаткичларга нисбатан ИЛ-4 1,6 мартаба камайди ($P<0,01$), ИЛ-10 деярли ўзгармади, ИФН-γ юқори кўрсаткичлари эса 1,6 марта ($P<0,01$) бирламчи кўрсаткичларга нисбатан камайди. Ўрганилаётган кўрсаткичлар бунда норматив кўрсаткичларга яқинлашди.

3-жадвал

Даволаш динамикасида дерматореспиратор синдромли беморлар қон зардобида цитокинлар миқдори, $M \pm m$

Гуруҳлар	ИЛ-4, пг/мл	ИЛ-10, пг/мл	ИФН-γ, пг/мл
АтД, n=57	$3,6 \pm 0,18^*$ $2,2 \pm 0,11^{\text{л}}$	$3,4 \pm 0,37$ $3,1 \pm 0,13$	$4,3 \pm 0,37^*$ $2,6 \pm 0,07^{\text{л}}$
АтД+АР, n=52	$4,4 \pm 0,22^*$ $2,5 \pm 0,08^{\text{л}*}$	$5,3 \pm 0,21^*$ $3,8 \pm 0,12^{\text{л}}$	$2,8 \pm 0,23$ $1,9 \pm 0,06^{\text{л}}$
АтД+БА, n=26	$4,8 \pm 0,24^*$ $2,3 \pm 0,18^{\text{л}}$	$6,4 \pm 0,37^*$ $4,5 \pm 0,08^{\text{л}*}$	$2,4 \pm 0,14$ $2,3 \pm 0,09$
АтД+АР+БА, n=21	$5,6 \pm 0,36^*$ $3,1 \pm 0,22^*$	$9,8 \pm 0,57^*$ $6,4 \pm 0,26^{\text{л}*}$	$1,5 \pm 0,16^*$ $1,9 \pm 0,07^{\text{л}}$
Нисбий соғломлар, n=20	$1,68 \pm 0,15$	$3,24 \pm 0,35$	$2,35 \pm 0,28$

Изоҳ: 1) суръатда даводан олдинги кўрсаткичлар, махражда – даводан сўнг, 2) * - бемор ва нисбий соғломлар кўрсаткичлари фарқи ҳаққонийлиги, $P<0,05$; ^л – даводан олдин ва даводан сўнг кўрсаткичлар фарқи ҳаққоний, $P<0,05$.

АтД+АР билан касалланган беморлар гурухида даволанишдан кейинги юқори ПЛ-4 даражаси 1,8 ($P < 0,01$), ПЛ-10 ва ИФН-γ нинг юқори даражаси 1,4 ва 1,5 маротаба ($P < 0,05$) статистик сезиларли даражада пасайди. АтД + БА билан касалланган беморлар гурухида дастлаб ПЛ-4 ва ПЛ-10 нинг юқори кўрсаткичлари терапия таъсирида 2,1 ($P < 0,001$) ва 1,4 ($P < 0,05$) маротаба сезиларли даражада камайиб, аммо ИФН-γ даражаси ўзгармади. ДРС билан касалланган беморлар гурухида ПЛ-4 ва ПЛ-10 нинг юқори кўрсаткичлари 1.8 ($P < 0,01$) ва 1.5 ($P < 0,05$) маротаба сезиларли даражада камайди, ИФН-γ нинг дастлаб паст кўрсаткичи терапия таъсирида 1,3 маротаба ошиб ($P < 0,05$), аммо барибир стандарт кўрсаткичларга нисбатан 1,2 марта ($P < 0,05$) паст даражада қолди.

Антиполлин воситасининг клиник таъсири 2 гурух беморларда ўрганилди: 1-гурух - 14 ёшдан 35 ёшгача тери белгилари мавжуд атопик синдромли 15 та бемор, схема бўйича уй чанги таркибли Антиполлин қабул қилдилар; 2-гурух - 14 ёшдан 29 ёшгача АтД+АР билан касалланган 15 та бемор анъанавий даво билан беморнинг сенсibiliзация спектри ва касаллик мавсумийлигига кўра бахорги ёки кузги ўтлар аралашмаси таркибли Антиполлин қабул қилган. Дори воситаси барча беморлар томонидан яхши қабул қилиниб, ножўя таъсирлар кузатилмаган. Даво курсидан сўнг 1 гурухдаги беморларнинг умумий ҳолати яхшиланиб, лихенификация, тери қуруқлиги, гиперкератоз каби тери белгиларининг йўқолиши қайд этилди. 2 гурух беморларининг умумий аҳоли хам яхшиланиб, АР белгилари йўқолганлиги қайд этилди.

Демак, АтД стандарт терапияси қон зардобида яллиғлашолди ва яллиғланишга қарши цитокинлар миқдорини меъёрлаштиради. АтД бошқа аллергик касалликлар бирга кечиши айниқса атопик марш кузатилган ҳолатларда ушбу таъсир камайишига олиб келади. Олинган натижаларда ИФН-γ нинг IgE ишлаб чиқилишини назорат қилиш вазифасининг сақланиб қолиши, бу эса ўтказилаётган терапиядан сўнг клиник симптомлар регрессияси секинлик билан кузатилиши билан тасдиқланди.

ХУЛОСА

1. Ўзбекистон ҳудудида дерматореспиратор синдромга чалинган Тошкент шаҳар ва Тошкент вилоятидан бўлган 156 та беморда атопик синдром ривожланиши ҳафв омилларида 43,6 % ҳолатда наслий мойиллик, 52,9 % - эрта болалик даврида атопия бошланиши, 44,3 % да – аллергик ринит ёки конъюктивит, 14,8 % бронхиал астма, 6,8 % - аллергик ринит ва бронхиал астма билан бирга кечиши аниқланган.

2. АтДга чалинган 60,0 % беморларда маиший ва ўсимлик гули чангига поливалент сенсibiliзация ривожланиши етакчи аҳамиятга эгалиги аниқланган. АтД+АР гурухидаги беморларда 71,1 % ҳолатда ўсимлик гули чангига моновалент сенсibiliзация кўпроқ кузатилиб, АтД+БА га чалинган беморларда 55,8% ҳолатда маиший аллергенларга моновалент сенсibiliзация устунлиги кузатилди. АтД+АР+БА ва АтД+БАга чалинган беморларда поливалент ва моновалент сенсibiliзация учраши тенг улушда

кузатилди. Ўсимлик гули чангига сенсбилизация кузатилган беморларда озик-овқатларга кесишувчи косенсбилизация аниқланган: АтД – 51,0 %, АтД+АР – 80,0 %, АтД+БА – 11 %, АтД+АР+БА - 31 % холатларда.

3.Атопик дерматит аллергик ринит билан бирга кечганида спирометрия кўрсаткичлари хаққоний пасайиши, бунда МОС25 ($P<0,01$), МОС50 ($P<0,05$) га нисбатан яққолроқ пасайиши кузатилиб, бронхлар обструкцияси ривожланишидан дарак беради. АтД+БА, АтД+АР+БА гурухидаги беморларда спирометриянинг барча ЖЕЛ, ОФВ1, ПФМ, МОС50 ва МОС25 кўрсаткичлари статистик ахамиятли, айниқса МОС50 ($P<0,01$) ва МОС25 ($P<0,01$) кўрсаткичлари пасайиши кузатилди.

4.Атопик дерматитга чалинган беморлар қон зардобида ИЛ-4 ва ИФН- γ кўрсаткичлари ортиб, аллергик ринит (конъюнктивит) ёки бронхиал астма билан бирга кечганида ИЛ-4 ва ИЛ-10 миқдори ортиб, АтД+АР+БА гурухи беморларида ИЛ-4 ва ИЛ-10 синтези индукцияси ИФН- γ ишлаб чиқилиши камайиши фонида кузатилиб, унинг IgE гиперпродукциясини назорат қилиш функцияси бузилишидан далолат беради.

5.Дерматореспиратор синдромли беморларни стандарт терапия комплексига патогенетик асосланган Антиполлин билан сублингвал иммунотерапияни қўшиш яққол клиник таъсирни кўрсатди, бу эса АтД га чалинган беморларда SCORAD индексини 2,4 баробар, АтД+АРда 2,2 баробар, АтД+БА ва АтД+АР+БАда 2,2 ва 1,9 баробар пасайиши, ташқи нафас ва иммунологик кўрсаткичлар яхшиланиши билан тасдиқланди. 66,7 % да беморларда тўлиқ ремиссия, 14,3 % - нотўлиқ ремиссия, 19 % холатларда эса самара кузатилмади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ИНСТИТУТЕ ИММУНОЛОГИИ И
ГЕНОМИКИ ЧЕЛОВЕКА**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ
АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР**

АЙДАРОВА НАРГИЗА ПУЛАТОВНА

**ДЕРМАТОРЕСПИРАТОРНЫЙ СИНДРОМ, ОПТИМИЗАЦИЯ
МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

14.00.36 –Аллергология-иммунология

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

ТАШКЕНТ – 2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2020.4.PhD/Tib 1591

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии

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

Научный руководитель: **Назаров Азадбек Ахмедович**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Зиядуллаев Шухрат Худайбердиевич**
доктор медицинских наук, доцент

Юлдашов Ильхом Рузиевич
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: Центр развития профессиональной квалификации
медицинских работников

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2021 г. в «_____» час. на заседании Научного совета по присуждению ученых степеней DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 при Институте иммунологии и геномики человека (Адрес:100060, г.Ташкент, ул. Я Гулямов, 74.Тел./факс (99871) 233-08-55, e-mail: immunologiya@qip.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института иммунологии и геномики человека (зарегистрирована за №____), (Адрес:100060, г. Ташкент, ул. Я. Гулямова, 74.Тел./факс (99871) 233-08-55).

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2021 года.

(Протокол рассылки № _____ от _____ 2021 года).

Т.У. Арипова

Председатель научного совета по присуждению
ученых степеней, доктор медицинских наук,
профессор, академик

Н.Я.Файзуллаева

Ученый секретарь научного совета по присуждению
ученых степеней, доктор медицинских наук

А.А.Исмаилова

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Атопический дерматит (АтД) в настоящее время является одним из самых распространенных аллергических заболеваний и остаётся серьезной проблемой здравоохранения, вследствие возможного развития бронхиальной астмы и снижения качества жизни пациентов. По данным эпидемиологических исследований Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «...у 25 % населения развитых стран диагностируются аллергические заболевания различной степени тяжести, в частности, у 27,7 % пациентов – бронхиальная астма, у 34,1 % - аллергический ринит и у 46,3 % больных - аллергический конъюнктивит. Наряду с этим, развитие дерматореспираторного синдрома (ДРС) приводит к хронизации и тяжелому течению заболевания»¹. Разнообразие клинических форм дерматореспираторного синдрома при атопическом дерматите, сложность патогенеза и развитие таких грозных осложнений, как бронхиальная астма, диктуют необходимость разработки профилактических мер данной патологии.

Проводятся ряд исследований мирового масштаба по изучению распространенности атопического дерматита, клинико-иммунологических аспектов дерматореспираторного синдрома и факторов риска развития бронхиальной астмы. Приоритетным научным направлением в этой сфере остаются такие ключевые моменты как изучение механизмов развития атопического дерматита; определение негативного влияния экологических факторов на развитие аллергических заболеваний; совершенствование методов ранней диагностики и лечения данной нозологии; изучение роли цитокинового статуса иммунной системы и лейкотриеновой активности у лиц, склонных к атопии и разработка протоколов ведения пациентов с аллергическими заболеваниями. Также не утратила своей актуальности такая проблема, как оценка функции системного и местного иммунитета, параметров функции внешнего дыхания при атопическом дерматите, профилактика заболевания и оптимизация методов диагностики и лечения.

В республике проводятся реформы по совершенствованию медицинской помощи, оказываемой населению, в частности, меры по профилактике развития осложнений аллергопатологии. В комплексе мер по мерам коренного реформирования здравоохранения предусмотрены следующие задачи: «...повышение качества, эффективности и доступности медицинской помощи, в частности, формирование эффективной модели медицинской стандартизации, внедрение высокотехнологичных методик, профилактика заболеваний посредством патронажной службы и создания эффективной модели диспансеризации, пропаганда здорового образа

¹ WHO. World health statistics, 2017. <http://www.globalasthmareport.org/burden/burden.php>

жизни»². В связи с этим немаловажно укрепление здоровья человека, разработка современных, высокоэффективных методов диагностики и лечения наиболее часто встречающихся аллергических заболеваний.

Настоящее диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных Постановлением Президента Республики Узбекистан ПП-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», ПП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексе мер по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан в 2017-2021 гг. », ПП-3715 от 11 мая 2018 года «О мерах по коренному реформированию профилактики, диагностики и лечения аллергических заболеваний», а также другими нормативно-правовыми документами данной сферы.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий в республике. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным VI направлением развития науки и технологий «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. В настоящее время ученые дальнего зарубежья вплотную занимаются изучением молекулярных механизмов развития ДРС, созданием различных лекарственных средств, блокирующих иммуновоспалительные процессы, в частности, ими установлена биологическая активность антилейкотриеновых препаратов. В этом научном русле ведут деятельность такие ученые, как: Michelle North, Chih-ho Hong, Michael Aw (Канада, 2018), Karolina Gwoździewicz, Ewa Cichocka-Jarosz (Польша, 2018), Arianna Giannetti (Италия, 2019), Peter M. Elias, Emma Guttman-Yassky (США, 2019), Deborah Minzaghi (Австрия, 2019), Sugita K., Akdis C.A. (Германия, 2018), Lee SH (Корея, 2017). На территории стран СНГ Л.Д.Ксензова, Е.Е.Варламов (2018) и другие соавторы занимались изучением распространенности АД, механизмов развития атопического марша; Пирогова (2018) - исследованием молекулярных механизмов прогрессирования АД и разработкой методов лечения; И.А.Баранова, Д.Ш. Мачарадзе, Т.А. Машкова, Н.М.Ненашева, Н.А. Геппе, Е.В. Фролкова (2013) - изучением иммуновоспалительных механизмов, роли лейкотриенов в развитии АД и БА, оценкой эффективности антилейкотриеновых препаратов в процессе лечения у детей и взрослых.

Ученые из Белорусии - Жерносек В.Ф., Романова И.С., Кожанова И.Н., Украины - Ю.И. Фещенко, Л.А. Яшина и другие (2017) проводят научные исследования по совершенствованию методов лечения АД и БА, оценке эффективности АСИТ, изучению генетических маркеров аллергических заболеваний.

² Постановление Президента Республики Узбекистан ПП № 5590 от 7 декабря 2018 года « О комплексе мер по коренному реформированию системы Здравоохранения»

Несмотря на достаточный объем научных достижений, эффективность их практического применения зачастую остается неудовлетворительной, что является причиной продолжающихся научных исследований в сфере изучения молекулярных механизмов развития, лечения и профилактики АтД.

В течении последних лет пристально изучается роль острофазных воспалительных белков и цитокинов в патогенезе ДРС. Так, И.И. Балаболкин, Т.Б. Сенцова, В.А. Булгакова (2017) и др., Е.В. Фролова, У.Г. Билалова, Н.Г. Кочергин и др., (2018) проводили научные исследования по разработке критериев оценки тяжести АтД, патогенетической роли генов эпидермальной дифференцировки кожи и изучения эффективности гидрогелей в лечении АтД у детей.

Отечественными учеными в республиканском научно-специализированном аллергологическом центре под руководством профессора И.С. Разиковой проводятся фундаментальные исследования по совершенствованию методов противовоспалительной терапии респираторных поражений atopического синдрома. В научно-практическом центре дерматологии и косметологии Ш.З. Мавлянова (2011) проводила исследования по изучению эпидемиологии, иммуно-воспалительных патогенетических механизмов atopического дерматита, С. Р. Муминова (2013) изучила роль генов интерлейкинов в развитии atopического дерматита; А.А. Садыков (2014) проводил оценку эффективности озонотерапии у пациентов с аллергическим дерматитом и экземой. Пробелы в изучении иммуно-воспалительных механизмов atopического дерматита при ДРС диктуют необходимость продолжения комплексных клинических исследований в данном русле.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего учебного заведения, где выполнена работа. Диссертационное исследование выполнено в рамках проекта научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии № 01.080090 «Астма и аллергия в Узбекистане. Разработка современных методов диагностики, лечения и профилактики» (2015–2020 гг.).

Цель исследования заключается в совершенствовании методов диагностики и лечения дерматореспираторного синдрома у пациентов с бронхиальной астмой.

Задачи исследования:

изучить факторы риска развития дерматореспираторного синдрома у больных atopическим дерматитом;

выяснить аллергенные факторы в развитии дермато-респираторного синдрома у больных atopическим дерматитом;

оценить показатели функции внешнего дыхания у больных с дерматореспираторным синдромом;

доказать значимость активации цитокиновой системы и интерферона- γ в прогрессировании atopического марша у больных atopическим дерматитом;

разработать оптимальные методы диагностики и лечения дерматореспираторного синдрома у больных атопическим дерматитом.

Объектом исследования были 156 пациентов с атопическим дерматитом, которые были под наблюдением Республиканского научно-специализированного аллергологического центра в период 2012-2020 гг. и 20 практически здоровых лиц.

Предметом исследования были венозная кровь и сыворотка крови для иммуноферментных анализов.

Методы исследования. В исследовании использованы общеклинические, функциональные, аллергологические и статистические методы.

Научная новизна исследования состоит в следующем:

доказана прямая пропорциональная связь факторов риска развития дерматореспираторного синдрома у больных с атопическим дерматитом (наследственная предрасположенность, начало атопии в раннем детстве, сопутствующий аллергический ринит или конъюнктивит, бронхиальная астма у пациентов с атопическим дерматитом) и поливалентной сенсибилизации пациентов на бытовые и пыльцевые аллергены;

впервые доказана роль моновалентной сенсибилизации на пыльцевые аллергены в прогрессировании патологического процесса у пациентов с АтД+АР, моновалентной и поливалентной сенсибилизации у пациентов в группе с АтД+БА и АтД+АР+БА, а также перекрестной сенсибилизации на пищевые аллергены у обследованных больных;

выявлено выраженное снижение индекса соотношения (ИС) провоспалительного цитокина (ИФН- γ) к сумме противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4+ИЛ-10) при появлении симптомов бронхиальной астмы у пациентов в группах (АтД+АР, АтД+БА, АтД+АР+БА);

выявлена прямая пропорциональная связь повышения бронхиальной сопротивляемости и снижения всех объемных спирометрических показателей (ЖЕЛ, ОФВ1, ПФМ, МОС50 и МОС25) у пациентов с атопическим дерматитом при тенденции появления признаков бронхиальной астмы.

Практическая значимость исследования заключается в следующем:

выявлены факторы риска развития атопической патологии у населения Ташкентской области;

обоснована прогностическая значимость увеличения количества противовоспалительных (ИЛ-4+ИЛ-10) цитокинов и IgE на фоне снижения количества провоспалительного цитокина ИФН- γ в ранней диагностике развития атопического марша;

разработан метод ранней диагностики развития дерматореспираторного синдрома у больных атопическим дерматитом и совершенствованы методы лечения;

обосновано добавление к стандартному лечению препарата Антиполлин, содержащего региональные аллергены для сублингвальной иммунотерапии в период ремиссии атопического марша.

Достоверность результатов исследования обоснована использованием современных методов и подходов в исследовании, соответствием теоретических данных и полученных результатов, методологической точностью обследований, достаточным количеством пациентов, проведением общеклинических, аллергологических, иммунологических и статистических методов исследования, сопоставлением результатов исследования с международными и отечественными данными, утверждением уполномоченными подразделениями выводов и полученных результатов.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов заключается в создании основ совершенствования методов диагностики и лечения больных бронхиальной астмой с дерматореспираторным синдромом в республике, развитии моновалентной сенсибилизации к пыльцевым аллергенам у пациентов с АтД+АР, в группе пациентов с АтД+БА и АтД+АР+БА - моновалентной и поливалентной сенсибилизации, перекрестной пищевой косенсибилизации у всех обследованных пациентов. У пациентов с атопическим дерматитом при присоединении бронхиальной астмы выявлены высокие показатели индекса соотношения (ИС) провоспалительного цитокина ИФН- γ к сумме противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4+ИЛ-10). Изменение всех спирометрических показателей опосредовано прямой пропорциональной связью повышения сопротивляемости бронхов и снижения всех объёмных показателей, развитием бронхиальной обструкции, что создает возможность уточнения новых патогенетических аспектов заболевания.

Практическая значимость результатов исследования заключается в выявлении факторов риска развития атопической патологии, прогностической значимости увеличения количества противовоспалительных (ИЛ-4 + ИЛ-10) цитокинов и IgE на фоне снижения провоспалительного цитокина (ИФН- γ), разработке методов ранней диагностики и совершенствовании методов лечения, что в итоге способствует улучшению качества жизни пациентов.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов в улучшении диагностики и лечения больных бронхиальной астмой с дерматореспираторным синдромом:

разработаны и утверждены методические рекомендации “От атопического дерматита до бронхиальной астмы (“Дерматореспираторный синдром и атопический марш: диагностика, клиника, лечение и профилактика” (заключение Министерства здравоохранения №8н-р/357 от 09 октября 2020 года). Внедрение научных результатов и своевременное лечение способствовало раннему выявлению заболевания и профилактике осложнений.

научные результаты исследования внедрены в систему здравоохранения Наманганского областного многопрофильного медицинского центра и многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии (заключение Министерства здравоохранения №08-

04/4764 от 25 мая 2021 года). Внедрение научных результатов в клиническую практику позволило сократить продолжительность лечения в стационаре за счет ранней диагностики, улучшения лечебной тактики, уменьшения осложнений и повышения качества медицинской помощи.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 2 международных и 4 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 17 научных печатных работ, из них 5 статей в научных журналах, рецензируемых Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для издания основных научных результатов диссертации, в частности 4 в республиканских и 1 в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 113 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **«Введении»** обоснованы актуальность и важность исследования, определены цель, задачи, объект и предметы исследования, показано соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложена научная новизна и практические результаты исследования, раскрыта научная и практическая значимость полученных результатов, результаты исследования внедрены в практическое здравоохранение, даны сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе **«Современное представление об атопическом марше»** диссертации приведен подробный обзор научных исследований по теме диссертации и определена степень изученности проблемы. В обзоре описаны современные представления эпидемиологической и аллергологической характеристики развития атопического марша у детей, его патогенетические аспекты, а также современные методы терапии АтД, определены нерешенные вопросы.

Во второй главе, **«Основная характеристика обследованных пациентов и использованные методы исследования»** диссертации в соответствии с целями и задачами работы описаны материалы и методы исследования. Исследования проведены среди пациентов, обратившихся за амбулаторной и стационарной помощью в Республиканский научно-специализированный аллергологический центр в период от 2012 до 2020 года. Пациенты поделены на основную группу количеством 156 пациентов в возрасте от 14 до 73 лет и контрольную группу - 20 практически здоровых лиц.

Из 156 пациентов с АтД 82 (59,5%) были женщины, 74 (40,4%)-мужчины. Наибольший удел больных приходится на возраст 20-29 лет (55;45,4%), старше 50 лет (43; 35,5 %). В возрасте 20-29 и 30-39 лет

заболеваемость у женщин 21,1 и 11,5 % и встречалась в сравнении с мужчинами в 1,6 и 3 раза чаще. Среди обследованных больных у 45 (37,1%) заболевание или обострение его возникло после длительного применения лаков, красок, моющих средств на производстве или в быту. При нерациональной медикаментозной наружной терапии по поводу радикулита, миалгии, невралгии высыпания на коже появились у 34 (28%) больных, которым был установлен диагноз острого контактного аллергического медикаментозного дерматита. Наконец, у оставшихся 77 (63,6%) больных начало заболевания было связано с погрешностями в диете, либо с лекарственной токсикодермией. При постановке диагноза была использована классификация, предложенная Тороповой Н.П. (2003), согласно диагностическим критериям. Ограниченная форма была установлена у 64 (52,8%) обследованных, генерализованная - у 47 (38,8%), а у 10 (8,2%) пациентов была отмечена диффузная форма. Наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям отмечалась у 43,6 %, в 52,9 % случаев среди детей и sibсов. При этом у 23 пациентов с АР и АК из 52 отмечалось круглогодичное, у 29 - сезонное течение. Диагноз бронхиальной астмы ставился согласно классификации ВОЗ по диагностическим критериям GINA (2018): у 47 диагностирована 3 степень, у 10 - тяжёлая персистирующая 4 степень бронхиальной астмы. У больных с АтД наряду с этими были выявлены и другие сопутствующие заболевания: лямблиоз - 28 (17,9%), патологии желудочно-кишечного тракта - 23 (14,7%), заболевания гепатобилиарной системы - 42 (26,9%), патологии сердечно-сосудистой системы - у 12 (7,7%) и эндокринной системы - 18 (11,5%). Методы исследования включали: определение индекса SCORAD, предложенный Европейской группой по АтД; исследование функции внешнего дыхания (ФВД) в покое на спирографе «SPIROSIFT SP-500» (Fukuda DENSHI, Япония) с автоматической обработкой параметров (форсированная жизненная емкость легких (ЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), максимальные объемные скорости потока кривой в точках, соответствующих объему легких 75%, 50%, 25% (МОС75, МОС50, МОС25); бронходилатационные пробы, скарификационные пробы с бытовыми, пыльцевыми аллергенами и кожный прик-тест с пищевыми аллергенами. В сыворотке крови иммуноферментным методом в сыворотке крови определяли содержание интерферона- γ (ИНФ- γ), ИЛ-4, ИЛ-10, иммуноглобулина Е.

В третьей главе **«Особенности клинического течения атопического дерматита у больных с дерматореспираторным синдромом»** диссертации представлены результаты обследования больных ДРС. Проведенные исследования показали, что частота развития ДРС (течение атопического дерматита с аллергическим ринитом, бронхиальной астмой) среди обследованных составила 13,5%. При этом выявлен наибольший удельный коэффициент заболеваемости лиц мужского пола (80,9%), преобладали лица молодого и юного возраста (14-19 лет - 19 %, 20-29 лет - 28,6 % и 30-39 лет - 33,3 %). У больных с атопическим маршем длительность заболевания составила более

10 лет, выявляясь у 66,7% обследованных больных данной группы. Особо следует отметить, что в группе больных с АтД+АР+БА резко увеличивалось число больных с генерализованной формой кожного процесса (до 80,9%), что в 2,4; 1,8 и 3,5 раза чаще, чем в группах с АтД, АтД+АР и АтД+БА, соответственно. Следовательно, атопический марш - это медленно текущий процесс и характеризуется тяжёлым течением основного заболевания. Распространенность кожного патологического процесса зависела от возраста и клинической формы. Очаги поражения наблюдались на сгибательной поверхности кожи локтевых суставов у 73,7 %, плечевой и разгибательной поверхности верхних конечностей - 64,1 %, подколенной области - 64,1 % больных и других участках кожи. Патологические морфологические элементы выражались в виде эритемы, отека, папулезных элементов, сухости кожи, очагов лихенификации, кожным зудом различной интенсивности и нарушением сна. Распространенность патологического процесса зависела от возраста пациента и клинической формы заболевания. Проведенные исследования показали, что в группе больных с АтД индекс SCORAD колебался от 43,5 до 75,6 баллов, составляя в среднем преобладающий показатель $57,2 \pm 2,30$ балла (70,2%). В группе больных с АтД+АР индекс SCORAD составил $60,4 \pm 2,05$ балла, тяжелая степень выявлена у 32,7 % обследованных. В группе больных с АтД+БА этот показатель составил $54,7 \pm 3,62$ балла, составляя в среднем 76,9 %. В группе больных с АтД+АР+БА мы наблюдали значительное увеличение индекса SCORAD до $70,9 \pm 1,52$ баллов, что было отмечено у 66,7 % пациентов. Представлял также интерес анализ клинических проявлений кожного процесса в обследованных группах больных. Папулезно-эритематозные высыпания выявлялись у 70,1; 63,5; 50 и 80,9 % обследованных, соответственно в группах с АтД, АтД+АР, АтД+БА и АтД+АР+БА. Сухость кожи чаще была характерна для больных с АтД (70,1 %) и АтД+АР+БА (61,9 %). Лихенификация также была характерна для этих групп и выявлялась у более половины больных. Признаки экскориации выявлялись у 56,1; 61,5; 46,1 и 76,1 % больных с АтД, АтД+АР, АтД+БА и АтД+АР+БА. Следовательно, по мере прогрессирования дерматореспираторного синдрома частота круглогодичной формы АР, АК и БА возрастает, что свидетельствует о переходе болезни в тяжелую степень и увеличения количества пациентов с бронхиальной астмой. Но на эти моменты ни врач, ни пациент не обращали внимания, что стало причиной прогрессирования атопического синдрома. Для выяснения этиологического фактора, вызывающего обострение аллергии у обследованных нами больных, были проведены скарификационные пробы с использованием различных аллергенов. Для больных с АтД в основном была характерна поливалентная сенсibilизация (к эпидермальным, бытовым, пищевым, пыльцевым аллергенам у 60 % пациентов), в группе с АтД+АР - преобладание моновалентной сенсibilизации к пыльцевым аллергенам у 71,1 % больных. В группе больных с АтД+БА также преобладала моновалентная сенсibilизация в основном к бытовым аллергенам у 55,8 % больных. В то

же время этот показатель был несколько ниже группы АтД+АР, но возрос в группе с АтД и доля пациентов с поливалентной сенсibilизацией возросла до 38,5 %. Также в группе с АтД+АР+БА уравнилась частота моно- и поливалентной сенсibilизации, встречаясь у 50 % больных. Как видно из приведенных данных, по мере прогрессирования атопического марша возрастал риск поливалентной сенсibilизации организма, еще больше усугубляя тяжесть течения патологического процесса и снижая качество жизни больных. Сенсibilизация к аллергенам эпидермального происхождения (домашние животные) в основном была характерна для больных с АтД+БА и АтД+АР. У больных с АтД+АР+БА с высокой частотой выявлялась сенсibilизация как к эпидермальным, так и к пыльцевым антигенам, что необходимо учитывать при фармакотерапии. У больных с пыльцевой сенсibilизацией для выявления косенсibilизации к пищевым аллергенам проведены аллергологические прик-тесты *in vivo* методом двойного укола. У больных с пыльцевой сенсibilизацией на полынь выявлена перекрестная сенсibilизация к пищевым аллергенам - дыне сорта торпедо, белому инжиру, яблокам сорта голден, винограду сорта кишмиш; с сенсibilизацией на тимофеевку – белому инжиру, винограду, тыкве сорта ошквок; с сенсibilизацией на ежу сборную - белому инжиру.

Спирографические исследования показали тенденцию к снижению ЖЕЛ и ОФВ1 у больных АтД, свидетельствуя о наличии слабых рестриктивных нарушений. У больных с сочетанием АтД и АР изменения показателей спирометрии носили более выраженный характер, свидетельствуя о наличии некоторой обструкции дыхательных путей за счет увеличения бронхиального сопротивления и уменьшения всех легочных объемов, определяя предрасположенность к развитию бронхиальной обструкции. Наибольшие изменения в показателях спирометрии были выявлены у больных с АтД и БА. Так, значения ЖЕЛ, ОФВ1, ПФМ, МОС50 и МОС25 статистически значимо снижались в 1,4 ($P<0,01$); 1,4 ($P<0,01$); 1,3 ($P<0,05$); 1,4 ($P<0,05$) и 1,6 ($P<0,01$) разы, относительно значений практически здоровых лиц. Полученные результаты свидетельствуют о выраженном нарушении бронхиальной проводимости у данной группы пациентов. У пациентов с АтД+АР+БА полученные данные заняли промежуточную позицию между пациентами с АтД+АР и АтД+БА. Здесь же отмечалось снижение показателей МОС50 и МОС25 в 1,4 ($P<0,01$) и 1,5 раз ($P<0,01$). Следовательно, сочетание атопического дерматита и аллергического ринита или конъюнктивита являются предрасполагающими факторами к формированию обструктивных процессов в бронхах.

Согласно современным представлениям о патогенезе АтД, главное место в функционировании иммунной системы отводится показателям клеточного звена иммунитета - Т-клеткам с хелперной активностью, продуцирующим цитокины разнонаправленного действия. Проведенные исследования показали зависимость изменения содержания изучаемых цитокинов от тяжести патологического процесса. Так, в группе больных с

АтД уровень ИЛ-4 в 2,1 раза ($P<0,001$), содержание ИЛ-10 существенно не изменялось, тогда как уровень ИФН- γ возрастал в 1,8 ($P<0,001$) раз. В группе больных с АтД+АР уровень ИЛ-4 превышал контрольные значения в 2,6 раза ($P<0,001$), ИЛ-10 - в 1,6 ($P<0,01$), а высокий уровень ИФН- γ приближался к нормативным величинам. Такой же направленности изменения, но в более выраженной форме, мы наблюдали у больных с АтД+БА. В группе больных с АтД+АР+БА уровень ИЛ-4 и ИЛ-10 в сыворотке крови статистически значимо возрастает в 3,3 и 3,0 раза, а ИФН- γ снижался в 1,6 ($P<0,05$) раз относительно нормативных величин. Нами сделан анализ индекса соотношения (ИС) провоспалительного цитокина ИФН- γ к сумме противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10. Установлено значительное повышение его у больных с АтД до 0,61, при контроле - 0,47. По мере прогрессирования атопического марша было выявлено его резкое снижение, так, при АтД+АР - 0,28, при АтД+БА - 0,21, при АтД+АР+БА - 0,09, что явилось неблагоприятным прогностическим признаком, свидетельствующим о резком дисбалансе в продукции про- и противовоспалительных цитокинов (таблица-1).

Таблица-1

Содержание цитокинов в сыворотке крови у больных с дерматореспираторным синдромом, $M\pm m$

Группы	ИЛ-4, пг/мл	ИЛ-10, пг/мл	ИФН- γ , пг/мл	ИС
АтД	3,6 \pm 0,18*	3,4 \pm 0,37*	4,3 \pm 0,37*	0,61
Min - max	2,5 - 4,4	1,4-5,3	2,6 - 7,0	
АтД+АР	4,4 \pm 0,22*	5,3 \pm 0,21*	2,8 \pm 0,23	0,28
Min - max	3,5-6,8	4,1-6,7	1,9-3,6	
АтД+БА	4,8 \pm 0,24*	6,4 \pm 0,37*	2,4 \pm 0,14	0,21
Min - max	3,8-6,8	4,5 - 8,2	1,3-2,9	
АтД+АР+БА	5,6 \pm 0,36*	9,8 \pm 0,57*	1,5 \pm 0,16*	
Min - max	4,1-6,5	8,2-11,5	0,8-1,9	0,09
Практически здоровые	1,68 \pm 0,15	3,24 \pm 0,35	2,35 \pm 0,28	0,47
Min - max	0,2-3,4	0,5-4,7	1,2-3,3	

Примечание: * - различия между показателями контрольной и основной групп достоверны, $P<0,05$.

Таким образом, можно сказать, что атопический марш формируется медленно и приводит к значительному увеличению индекса SCORAD, свидетельствуя об усугублении клинического течения кожного процесса. Этому способствует повышение риска поливалентной и ко-сенсibilизации пищевыми аллергенами организма и предрасположенности к развитию бронхообструкции. Все вышеперечисленное, связано с изменениями в иммунной системе, проявляющимся резким возрастанием содержания ИЛ-4 и ИЛ-10, существенным снижением уровня ИФН- γ , что указывает на нарушение регуляторной функции интерферона на гиперпродукцию IgE.

У всех пациентов наблюдались высокие показатели общего IgE (выше 100 МЕ/мл) в сыворотке крови, что доказывает атопический генез патологического процесса у всех групп обследованных пациентов. Наиболее высокие показатели 300 и более МЕ/мл отмечались в группе с АтД у 89,4 %, АтД+АР у 86,5 %, АтД+АР+БА у 80,9%.

В четвертой главе **«Оценка результатов лечения больных с дерматореспираторным синдромом»** диссертации представлены результаты лечения больных с ДРС. При планировании лечения больных с атопическим дерматитом, делая акцент на следующие факторы: элиминация причинных и провоцирующих факторов; уменьшение контакта с причинными и провоцирующими факторами в случае невозможности полной элиминации аллергена; подготовка и проведение больным сублингвальной специфической иммунотерапии (СЛИТ); обучение пациентов правильной оценке своего состояния и правильного применения препаратов. Проводили элиминационную и диетотерапию. Проводилась СЛИТ с препаратом Антиполлин, содержащим аллерген и аскорбиновую кислоту. В сентябре 2019 года данный препарат зарегистрирован в нашей республике (номер Госрегистрации № 000539). Аллергены, входящие в состав данного препарата собираются у нас в республике на плантациях Ташкентской области. 1 курс лечения состоит из 9 подкурсов на протяжении 1,5-2 месяца, количество аллергена начинается с 0,001 PNU и увеличивается до 1000 PNU. При наличии гиперреактивности бронхов и БА в основном применяли бронхолитические препараты теофил 200 мкг 1 раз в сутки после еды 5-7 дней, Беклазон 250 мкг, Серетид (флутиказон пропионат/сальметерол 250/50 мкг) суточная дозировка определялась в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы. Для купирования обострений АтД назначали антигистаминные препараты 2-3 поколения лоратадин, дезлоратадин, цетиризин, левоцетиризин, фексофенадин по 1 таб. 1 раз в сутки длительно 1-2 месяца. Для противорецидивной терапии назначали антилейкотриеновые препараты монтелукаст натрий 10 мг по 1 таб. 1 раз вечером длительно (3-6 мес.), топические стероидные мази Адвантан жирная мазь (метилпреднизолон ацепонат) 1 раз в сутки в течении 7-10 дней, а затем переходили на элидел (пимекролимус) 1 раз в сутки 2-3 месяца. При наличии АР больным назначали флутинекс 50 мкг (флутиказон пропионат) 2 раза в сутки длительно 1-2 месяца. После этой стандартной симптоматической терапии в период ремиссии процесса проводилась патогенетическая СЛИТ (сублингвальная иммунотерапия) согласно индивидуальному спектру

сенсibilизации препаратом Антиполлин. Курс лечения составляет 9 курсов, количество аллергена начинается с 0,001 PNU и увеличивается до 1000 PNU. Эффективность фармакотерапии оценивали по следующим критериям: исчезновение или уменьшение кожных проявлений с помощью показателя SCORAD, при БА - по количеству ночных, дневных приступов и показателю ОФВ1, при АР - по регрессированию основных, дополнительных и общих неспецифических симптомов, указанных в классификации ARIA. Проведенные исследования показали значительное уменьшение кожных проявлений АтД: частоты папулезно-эритематозных высыпаний, сухости кожи, явлений лихенификации, экскориации. Несмотря на проводимую терапию кожные проявления АтД сохранялись, особенно у больных с ДРС, что указывает на необходимость проведения противорецидивной патогенетической терапии - СЛИТ. Подтверждением этому является снижение показателя SCORAD (рис. 1а).

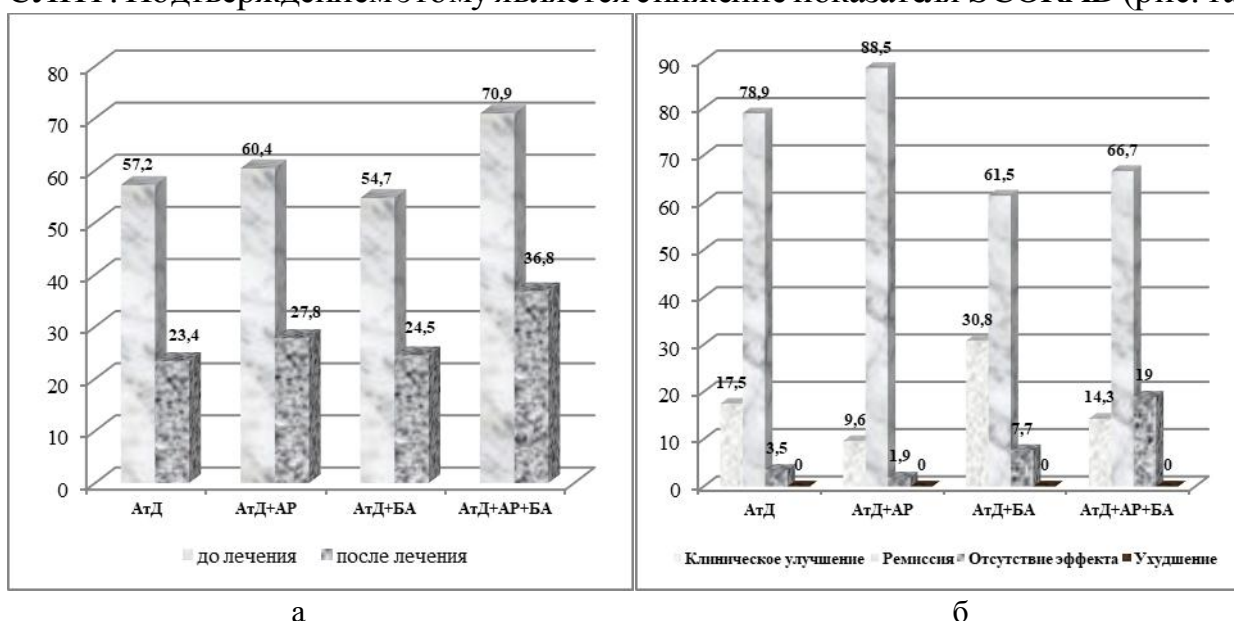


Рис.1. Динамика изменения индекса SCORAD (балл) (а) и эффективность лечения (б) у больных с дерматореспираторным синдромом в процессе лечения.

Так, в группе больных с АтД в процессе лечения снизился в 2,4 раза, у больных с АтД+АР - в 2,2 раза, в группах больных с АтД+БА и АтД+АР+БА - в 2,2 и 1,9 раз, соответственно.

У больных с АтД проведен анализ регрессирования клинических симптомов аллергического ринита и конъюнктивита. В группе АтД+АР у пациентов в процессе лечения полностью исчезли такие симптомы как чихание, ринорея и заложенность носа. Клинические признаки АК как покраснение глаза слезотечение уменьшились. Клинические признаки бронхиальной астмы – кашель, отделение белесоватой мокроты уменьшились, дневные и ночные приступы бронхиальной астмы ликвидировались. В группе больных с АтД+АР+БА эффективность проводимого стандартного лечения оказалась несколько слабее, что диктует о необходимости индивидуального подхода к пациенту.

Результаты лечения в группе с АтД показаны на рисунке 2 б. По рисунку видно, что клиническое выздоровление отмечено у 17,6 %, полная ремиссия была установлена у 78,9 % пролеченных больных, а отсутствие эффекта мы наблюдали у 3,5 % больных. В то же время у больных с сочетанием АтД и АР клиническое улучшение отмечено у 9,6 % пролеченных больных, острый период перешел в полную ремиссию у 88,5 %, а отсутствие эффекта было отмечено у 1,9 % больных данной группы. Более лучшие результаты получены в группе АтД+БА. Клиническое улучшение после стандартной терапии отмечено у 30,8 %, в результате снижен показатель ремиссии и составил 61,5 %, но в этой группе также возрос показатель неэффективности лечения и составил 7,7 %, что больше в сравнении с группами АтД, АтД+АР в 2,2 и 4 раза соответственно. В группе больных с АтД+АР+БА эффективность проводимого стандартного лечения оказалась несколько слабее. Так, клиническое улучшение было отмечено у 14,3% больных, ремиссия заболевания отмечена у 66,7% пролеченных, тогда как отсутствие эффекта было отмечено у 19% пациентов, что в 5,4; 10 и 2,5 раза выше показателей групп больных с АтД, АтД+АР и АтД+БА, соответственно.

Подтверждением этому является слабая коррекция показателей спирометрии обследованных нами больных (таблица- 2).

Таблица -2

Показатели спирографии у больных с атопическим синдромом в процессе лечения, М±m

Показатели	Группы обследованных				
	контроль, n=20	АтД, n=57	АтД+АР, n=52	АтД+БА, n=26	АтД+АР+БА, n=21
ЖЕЛ, %	96,0±2,3	84,9±1,3	83,3±1,1*	68,1±4,4*	75,8±3,5*
		90,3±3,2	87,6±2,6	77,4±3,3*	80,2±3,6*
ОФВ1,%	85,8±2,1	79,5±1,6	75,7±1,9*	61,4±5,3*	68,2±6,6*
		86,1±3,4	81,6±3,1	76,1±2,4*	77,4±2,8
ПФМ, %	69,7±1,2	65,2±1,5	61,9±2,4*	52,7±5,2*	60,2±3,2*
		68,8±2,3	67,9±2,3	61,6±2,8*	67,0±2,5
МОС50, %	72,5±2,1	65,8±1,5	59,7±1,9*	53,6±5,6*	51,4±5,0*
		73,1±2,7	68,7±2,1	63,1±2,7*	62,7±2,2*
МОС25, %	79,8±2,6	64,9±1,8*	60,7±1,8*	51,4±5,0*	54,0±4,9*
		77,2±2,8	74,9±2,6	60,6±3,4*	62,8±3,1*

Примечание: 1) в числителе представлены значения до лечения, в знаменателе – после лечения; 2) * - различия между показателями до и после лечения достоверны, P<0,05.

Так, у больных АтД показатели ЖЕЛ, ОФВ1, ПФМ, МОС50 и МОС25 после проведенного стандартного лечения приблизились к значениям практически здоровых лиц. Такая же динамика, но в меньшей степени выраженности, была отмечена у больных с сочетанием атопического дерматита и аллергического ринита. Однако полного их восстановления мы не выявили. У больных с АтД и БА выраженные изменения показателей спирометрии в

процессе лечения имели лишь тенденцию к улучшению. При этом, значения ЖЕЛ, ОФВ1, ПФМ, МОС50 и МОС25 статистически значимо отличались от нормативных величин в 1,2 (P<0,05); 1,1 (P<0,05); 1,1 (P<0,05); 1,2 (P<0,05) и 1,3 (P<0,05) раза. Полученные результаты свидетельствуют о сохранении нарушений бронхиальной проводимости у данной группы пациентов.

У больных в группе АтД+АР+БА под воздействием проводимого лечения показатели спирометрии имели тенденцию к восстановлению. В основном это были ОФВ1 и ПФМ. Однако значения ЖЕЛ, МОС50 и МОС25 не достигали нормативных значений, сохраняясь статистически значимо их в 1,2; 1,2 и 1,3 раза, соответственно.

Таким образом, на основании проведенных спирометрических исследований можно сказать, что в процессе лечения низкие объемные показатели легких у больных с АтД и АтД+АР приближались к нормативным значениям, тогда как у больных с АтД+БА и АтД+АР+БА они сохранялись, свидетельствуя о сохранении обструктивных процессов в бронхах.

Проводимая стандартная терапия и СЛИТ АтД, АР и БА направлена в основном на подавление выработки эозинофилами Ig E. Это, естественно, может отразиться и на уровне про- и противовоспалительных цитокинов. В связи с этим мы определили их после проведенной соответствующей терапии. Проведенные исследования показали восстановление в определенной степени баланса в содержании про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови пролеченных больных. (таблица-3). Так, в группе больных с АтД уровень ИЛ-4 снизился в 1,6 раз (P<0,01) относительно исходных значений, содержание ИЛ-10 существенно не изменялось, а высокие значения ИФН-γ снизились в 1,6 (P<0,01) раз относительно исходных значений. Причем, изучаемый показатель приблизился к нормативным величинам.

Таблица-3

Содержание цитокинов в сыворотке крови больных с дермореспираторным синдромом в динамике лечения, М±m,

Группы	ИЛ-4, пг/мл	ИЛ-10, пг/мл	ИФН-у, пг/мл
АтД, n=57	$\frac{3,6 \pm 0,18^*}{2,2 \pm 0,11^{\text{л}}}$	$\frac{3,4 \pm 0,37}{3,1 \pm 0,13}$	$\frac{4,3 \pm 0,37^*}{2,6 \pm 0,07^{\text{л}}}$
АтД+АР, n=52	$\frac{4,4 \pm 0,22^*}{2,5 \pm 0,08^{\text{л}*}}$	$\frac{5,3 \pm 0,21^*}{3,8 \pm 0,12^{\text{л}}}$	$\frac{2,8 \pm 0,23}{1,9 \pm 0,06^{\text{л}}}$
АтД+БА, n=26	$\frac{4,8 \pm 0,24^*}{2,3 \pm 0,18^{\text{л}}}$	$\frac{6,4 \pm 0,37^*}{4,5 \pm 0,08^{\text{л}*}}$	$\frac{2,4 \pm 0,14}{2,3 \pm 0,09}$
АтД+АР+БА, n=21	$\frac{5,6 \pm 0,36^*}{3,1 \pm 0,22^*}$	$\frac{9,8 \pm 0,57^*}{6,4 \pm 0,26^{\text{л}*}}$	$\frac{1,5 \pm 0,16^*}{1,9 \pm 0,07^{\text{л}}}$
Практически здоровые, n=20	1,68±0,15	3,24±0,35	2,35±0,28

Примечание: 1) в числителе представлены значения больных до лечения, в знаменателе – после лечения, 2) * - различия между показателями практически здоровых лиц и больных достоверны, P<0,05; ^л - различия между показателями до и после лечения достоверны, P<0,05.

В группе больных с АтД+АР высокий уровень ИЛ-4 после лечения статистически значимо снизился в 1,8 раз ($P<0,01$), высокие уровни ИЛ-10 и ИФН- γ достоверно снизились в 1,4 и 1,5 раза ($P<0,05$). В группе больных с АтД+БА исходно высокие значения ИЛ-4 и ИЛ-10 под воздействием проводимой терапии статистически значимо снизились в 2,1 ($P<0,001$) и 1,4 ($P<0,05$) раза, однако уровень ИФН- γ не изменился. В группе больных с АтД+АР+БА исходно высокие значения ИЛ-4 и ИЛ-10 статистически значимо снизились в 1,8 ($P<0,01$) и 1,5 ($P<0,05$) раза, исходно низкий уровень ИФН- γ под воздействием проводимой терапии возрос в 1,3 раза ($P<0,05$), но все еще сохранялся ниже нормативных величин в 1,2 раза ($P<0,05$).

Клинический эффект Антиполлина изучался в 2 группах пациентов: 1 группа 15 пациентов с кожными проявлениями атопического синдрома в возрасте от 14 до 35 лет, принимали по схеме Антиполлин в составе домашней пыли, 2 группа – 15 пациентов в возрасте от 14 до 29 лет с АтД+АР, которым наряду с традиционной терапией в период ремиссии заболевания назначали Антиполлин в составе луговых или сорных трав. Препарат всеми пациентами переносился хорошо, побочных явлений не наблюдалось. После курса лечения у пациентов 1 группы отмечалось улучшение общего состояния и регрессирование таких кожных симптомов, как лихенификация, сухость кожи, гиперкератоз. Пациенты 2 группы также отметили улучшение общего состояния и исчезновение признаков аллергического ринита.

Следовательно, стандартная терапия АтД нормализует количество про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови. При присоединении других аллергических проявлений, в особенности развитии атопического марша эффективность лечения снижается. Полученные данные свидетельствуют о сохранении регуляторной функции ИФН- γ на продукцию IgE, что подтверждается медленным регрессированием клинических симптомов при проводимой терапии.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что в регионе Узбекистана, среди обследованных 156 больных с дерматореспираторным синдромом г. Ташкента и Ташкентской области, риском развития атопического синдрома в 43,6 % случаев является наследственность, в 52,9 % - начало атопии в раннем детстве, в 44,3 % - сочетание с аллергическим ринитом или конъюнктивитом, в 14,8 % с бронхиальной астмой, в 6,8 % – с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой.

2. Выявлено, что у 60,0 % пациентов с АтД ведущую роль имеет развитие поливалентной сенсибилизации к бытовым и пыльцевым аллергенам. У больных с АтД+АР в 71,1 % случаев преобладает моновалентная сенсибилизация к пыльцевым аллергенам, а у пациентов с АтД+БА в 55,8 % случаев - моновалентная сенсибилизация к бытовым аллергенам. У пациентов с АтД+АР+БА и АтД+БА частота поливалентной и моновалентной сенсибилизации встречаются в равных соотношениях. У

больных с пыльцевой сенсibilизацией также выявляется перекрестная пищевая ко-сенсibilизация: при АтД – в 51,0 %, при АтД+АР – в 80,0 %, при АтД+БА – в 11 % случаев, при АтД+АР+БА - в 31 % случаев.

3. Установлено, что у больных при сочетании атопического дерматита с аллергическим ринитом показатели спирометрии достоверно снижены, при этом, происходит более выраженное снижение МОС25 ($P<0,01$), чем МОС50 ($P<0,05$), что свидетельствует о формировании обструкции бронхов. У больных с АтД + БА, АтД+АР+БА все показатели спирометрии ЖЕЛ, ОФВ1, ПФМ, МОС50 и МОС25 статистически значимо снижаются, особенно значения МОС50 ($P<0,01$) и МОС25 ($P<0,01$).

4. В сыворотке крови больных с атопическим дерматитом повышается уровень ИЛ-4 и ИФН- γ , при сочетании его с аллергическим ринитом (конъюнктивитом) или бронхиальной астмой возрастает содержание ИЛ-4 и ИЛ-10, у больных с АтД+АР+БА отмечается индукция синтеза ИЛ-4 и ИЛ-10 на фоне значительного ингибирования выработки ИФН- γ , свидетельствуя о нарушении регуляторной функции последнего на гиперпродукцию IgE.

5. Установлено, что включение в комплекс стандартной терапии больных с дерматореспираторным синдромом патогенетически обоснованной сублингвальной иммунотерапии антиполлином позволило получить выраженный клинический эффект, что подтверждается снижением индекса SCORAD у пациентов с АтД в 2,4 раза, с АтД+АР в 2,2 раза, с АтД+БА и АтД+АР+БА в 2,2 и 1,9 раз и улучшением данных функции внешнего дыхания и иммунологических показателей. У 66,7 % больных достигнута полная ремиссия, у 14,3 % - неполная ремиссия, в 19 % случаев отмечено отсутствие эффекта.

**SCIENTIFIC COUNCIL AWARDING OF SCIENTIFIC
DEGREES DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 AT INSTITUTE OF
IMMUNOLOGY AND HUMAN GENOMICS**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

AYDAROVA NARGIZA PULATOVNA

**DERMATORESPIRATORY SYNDROME, OPTIMIZATION OF
DIAGNOSIS AND TREATMENT IN PATIENTS WITH BRONCHIAL
ASTHMA**

14.00.36 – Allergy and immunology

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

TASHKENT – 2021

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan B2020.4.PhD/Tib1591

The dissertation was completed at the Tashkent Medical Academy
An abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is available on the website of the Scientific Council (www.immunology.uz) and the Information and Education Portal "ZiyoNet" (www.ziynet.uz).

Scientific consultant: **Nazarov Azadbek Ahmedovich**
Doctor of medical sciences, professor

Official opponents: **Ziyadullaev Shuhrat Hudoyberdievich**
Doctor of medical sciences, dotsent

Yuldashov Ilhom Ruzievich
Doctor of medical sciences, professor

Leading organization: Center of the development professional qualifications of medical workers

Protection will be held "____" _____ 2021 at _____ o'clock at the meeting of the scientific council DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 at the Institute of immunology and human genomics (Address: 100060, Tashkent, str. Academician Y. Gulyamov, 74. Tel / Fax: (99871) 233-08-55, e-mail: immunologiya@qip.ru)

With dissertation is available at the Information Resource at the Institute of immunology and human genomics (registered for the number ____) (Address: 100060, Tashkent, str. Academician Y.Gulyamov, 74. Tel / Fax: (99871) 233-08-55)

Abstract of the thesis sent out on «_____» _____ 2021 y.

(Mailing report number ____ on «_____» _____ 2021 y).

T.U. Aripova

Chairman of the scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences, professor, academician

N.Y.Fayzullayeva

Scientific secretary of the scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences

A.A.Ismailova

Chairman of the academic seminar under the scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical Sciences, professor

INDRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

Purpose of the study: is the improvement methods of diagnosis and treatment of dermatorespiratory syndrome in patients with bronchial asthma.

The object of the study was 156 patients with atopic dermatitis who were under the supervision of the Republican Scientific Specialized Allergy Center in the period of 2012-2020 years.

The scientific novelty of the research:

direct proportional relationship between risk factors for the development of dermatorespiratory syndrome in the group of patients with atopic dermatitis (hereditary predisposition, onset of atopy in early childhood, concomitant allergic rhinitis or conjunctivitis, bronchial asthma in patients with atopic dermatitis) and polyvalent sensitization of patients to household and pollen allergens has been proven;

for the first time the development of monovalent sensitization to pollen allergens in patients with AtD + AR, monovalent and polyvalent sensitization in patients in the group with AtD + BA and AtD + AR + BA, as well as cross-sensitization to food allergens in the examined patients was proved;

revealed a pronounced decrease in the ratio index (RI) of the content of pro-inflammatory cytokine (IFN- γ) to the amount of anti-inflammatory cytokines (IL-4 + IL-10) in patients in the groups (AtD + AR, AtD + BA, AtD + AR + BA) upon joining bronchial asthma;

direct proportional relationship was found between increasing of bronchial resistance and decreasing of all volumetric parameters, spirometric parameters (VC, FEV1, PFM, MOS50 and MOS25) with the development of bronchial asthma in patients with atopic dermatitis.

Implementation of research results. Based on the obtained scientific results to improve the diagnosis and treatment of patients with bronchial asthma with dermatorespiratory syndrome:

based on the results of studying the mechanisms of the development of atopic march, methodological recommendations “From atopic dermatitis to bronchial asthma (“Dermatorespiratory syndrome and atopic march: diagnostics, clinic, treatment and prevention”) were approved (certificate of the Ministry of Health No. 8 / 357 dated October 09, 2020);

the introduction of scientific results contributed to the early detection of the disease, the prevention of complications due to timely treatment;

scientific results on improving the diagnosis and treatment of patients with dermatorespiratory syndrome and bronchial asthma have been introduced into the health care system of the Namangan Regional Multidisciplinary Medical Center and the Multidisciplinary Clinic of the Tashkent Medical Academy (certificate of the Ministry of Health No. 08-04/4764 of 25 May, 2021). The introduction of scientific results into clinical practice made it possible to shorten the duration of hospital treatment due to early diagnosis, improvement of treatment tactics, reduction of complications and improvement the quality of the medical care.

The structure and scope of the dissertation. The dissertation consists an introduction, four chapters, conclusions, practical recommendations and a list of references. The volume of the thesis is 113 pages.

ЭЪЛОН КИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1.О.А.Назаров, Н.П.Айдарова, Ш.З.Мавлянова Ш.З., Х.С. Новые подходы к комплексной терапии дерматореспираторного синдрома. // Дерматовенерология и эстетическая медицина. Ташкент. 2009. №3.- С. 38-42. (14.00.00;№1).

2.Н.П.Айдарова. Диагностика респираторной аллергии у больных атопическим дерматитом. // Дерматовенерология и эстетическая медицина. Ташкент. 2010.№1-2. - С.43. (14.00.00;№1).

3.О.А.Назаров, Н.П.Айдарова. Противовоспалительная терапия атопического дерматита, сочетанного с респираторным аллергическим поражением. Традиционные стратегии и новые терапевтические возможности. // Jurnal Nazariy va klinik Tibbiyot. Ташкент. 2011. №4. - С. 130-134. (14.00.00; №3)

4.Разикова И.С., Н.П.Айдарова, Разикова Г.Р., Байбекова В.Ф., Каюмова С.Ш. Распространенность аллергических заболеваний среди возрастной группы 0-18 лет населения Республики Узбекистан.// Терапевтический вестник Узбекистана. Ташкент. №2, 2020. Ташкент.- С. 174-180. (14.00.00;№7).

5.Razikova I.S., Razikova G.R., Aydarova N.P. Prevalence of allergic diseases among the age group 0-18 years of the population of the Republic of Uzbekistan. // European journal of farmaceutical and medical research. Spain. eipmr, 2020,7 (3), 5 -10. -p. 5-10. SF (23) SJiF IF = 6.22.

II бўлим (II часть; II part)

6.Н.П.Айдарова. Гиперреактивность бронхов у больных с атопическим дерматитом. Тошкент. – Ички касалликларда профилактика, ташхислаш, даволаш, реабилитация ютуқлари ва истиқболлари. Илмий-амалий конференция. Тошкент. Тезислар тўплами. 2009. – С.110.

7.Irsaliyeva F.X., Garib V., Nazarov J., Dustbabayeva N., Akhmedov J.K., Aydarova N.P. Systemic enzymes modulate ligand-receptor IgE interaction of patients with pollen diseases.// Advances in allergy, asthma & immunology: from basic science to clinical management. 111 world asthma & copd forum and world forum of pediatrics. Dubai (UAE), April 24-27, 2010. - p.107-111.

8.Н.П.Айдарова, Назаров Ж.А., Низамов К.Ф., Ирсалиева Ф.Х., Кудратиллаева Б.Т. Клинические проявления атопического дерматита и мониторинг диагностически значимых показателей цитокинового статуса у больных с подтвержденным диагнозом бронхиальной астмы. // Сборник

тезисов. Материалы VI Республиканской научно-практической конференции. Ташкент.2011. - С. 8-11.

9. Назаров А.А., Назаров Ж.А., Низамов К.Ф. Бронхиальный секрет: образование и регуляция при аллергических заболеваниях органов дыхания. // Методические рекомендации. Ташкент. 2011. - 8 с.

10. Н.П. Айдарова. Цитокиновый статус больных дерматореспираторным синдромом. // Журнал “Врач-аспирант”. - Воронеж. 2012.3.4(52). -С. 540-544.

11. Н.П. Айдарова, Н.Д. Дустбабаева. От атопического дерматита до бронхиальной астмы. // Современные проблемы диагностики, лечения и профилактики аллергических заболеваний. Сборник тезисов. Материалы Республиканской научно-практической VII-конференции. Ташкент.2015. - С. 15-16.

12. Н.П. Айдарова, Назаров Ж.А. Клинико-фенотипические особенности атопической бронхиальной астмы, современные методы диагностики и лечения. // Современные проблемы диагностики, лечения и профилактики аллергических заболеваний. Сборник тезисов. Материалы Республиканской научно-практической VII-конференции. Ташкент.2015. - С.61-64.

13. Разикова И.С., Айдарова Н.П., Ахмедов Х.С. Аллергик касалликларни ташхислаш, даволаш ва олдини олиш. // Клиник протокол. Ташкент. 2018.-27 с.

14. Н.П. Айдарова, Х.С. Ахмедов. Инновационные методы диагностики аллергических заболеваний // Инновационные методы диагностики и лечения аллергических заболеваний. Сборник тезисов. Материалы I Международного Конгресса аллергологов и иммунологов. Ташкент.2019. - С. 12-14.

15. Н.П. Айдарова, К.Ф. Низамов К.Ф., Ф.Х. Ирсалиева. Применение Л-Монтус при лечении сезонного аллергического ринита с гиперреактивностью бронхов // Инновационные методы диагностики и лечения аллергических заболеваний. Сборник тезисов. Материалы I Международного Конгресса аллергологов и иммунологов. Ташкент.2019. - С. 69-70.

16. Н.П. Айдарова, И.С. Разикова, Д.Я. Аликулова, В.Ф. Байбекова. Практическое значение деятельности “Астма-школ” в рамках улучшения качества жизни больных с бронхиальной астмой // Проблемы медицины и биологии. Сборник тезисов. Материалы Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов. Кемерово. 11-12 марта. 2019. - С.181-183.

17. Н.П. Айдарова, О.А. Назаров. От атопического дерматита до бронхиальной астмы (дерматореспираторный синдром и атопический марш: диагностика, клиника, лечение и профилактика). // Методические рекомендации. Ташкент. 2020. - 47 с.

Автореферат «Nazariy va klinik tibbiyot jurnali» журнали тахририятида тахрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Босишга рухсат этилди: 30.06.2021.
Бичими: 60x84 1/8 «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулда босилди.
Шартли босма табағи 3. Адади: 100. Буюртма №45.

100060, Тошкент, Я.Ғуломов кўчаси, 74.

«TOP IMAGE MEDIA»
босмаҳонасида чоп этилди.