

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

---

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**НАСИРОВА АЗИЗА АКБАРОВНА**

**БРОНХИАЛ АСТМА ВА ЎПКАНИНГ СУРУНҚАЛИ ОБСТРУКТИВ  
КАСАЛЛИКНИНГ КОМБИНАЦИЯСИДАГИ КЛИНИК ВА  
ИММУНОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

**14.00.05 – Ички касалликлар**

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

**Самарқанд - 2021**

УЎК: 616.233-002-036.12-053.2:612.017.1

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

**Contents of the Dissertation Abstract of the Doctor of Philosophy (PhD)**

**Насирова Азиза Акбаровна**

Бронхиал астма ва ўпканинг сурункали обструктив  
касалликнинг комбинациясидаги клиник ва  
иммунологик хусусиятлари..... 3

**Насирова Азиза Акбаровна**

Клинико-иммунологические особенности  
сочетания бронхиальной астмы и хронической  
обструктивной болезни легких..... 27

**Nasirova Aziza Akbarovna**

Clinical and immunological features of combination  
of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary  
disease..... 49

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works..... 52

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

---

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**НАСИРОВА АЗИЗА АКБАРОВНА**

**БРОНХИАЛ АСТМА ВА ЎПКАНИНГ СУРУНҚАЛИ ОБСТРУКТИВ  
КАСАЛЛИКНИНГ КОМБИНАЦИЯСИДАГИ КЛИНИК ВА  
ИММУНОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

**14.00.05 – Ички касалликлар**

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

**Самарқанд – 2021**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2020.3.PhD/Tib391 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Самарқанд давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) илмий кенгашнинг веб-саҳифасида ([www.sammi.uz](http://www.sammi.uz)) ва «Ziyonet» ахборот-таълим портали ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)) манзилларига жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:** **Базарова Сайёра Абдубаситовна**  
тиббиёт фанлари доктори

**Расмий аппонентлар:** **Убайдуллаева Наима Набихановна**  
тиббиёт фанлари доктори

**Агабабян Ирина Рубеновна**  
тиббиёт фанлари номзоди, доцент

**Етакчи ташкилот:** **Абуали ибни Сино номли Тожикистон давлат**  
**тиббиёт университети**

Диссертация ҳимояси Самарқанд давлат тиббиёт институти ҳузуридаги PhD.04/30.12.2019.Tib.102.01 рақамли илмий кенгашнинг 2021 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 140100, Самарқанд шаҳар, Амир Темур кўчаси 18-уй. Тел/факс: (+99866) 233-30-34, e-mail: [ilmiyprorektori@sammi.uz](mailto:ilmiyprorektori@sammi.uz)).

Диссертация билан Самарқанд давлат тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_\_\_ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 140100, Самарқанд шаҳар, Амир Темур кўчаси 18-уй. Тел/факс: (+99866) 233-30-34.

Диссертация автореферати 2021 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ кунни тарқатилди.  
(2021 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси)

**А.М. Шамсиев**

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

**Г.З. Шодикулова**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий  
котиби, тиббиёт фанлари доктори

**Ж.О. Атакулов**

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

## КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Хозирги кунда, айниқса пандемия даврида нафас тизими касалликлари нафақат тиббий, балки ижтимоий-иктисодий муаммолардан бири бўлиб, уларнинг кенг тарқалиши кузатилмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг маълумотларига кўра, «...бронхиал астма (БА) билан касалланганлар сони 300 миллион..., ўпканинг сурункали обструктив касаллиги (ЎСОК) умумий ўлим сабаблари орасида 4-ўринда туради...»<sup>1</sup>. Хозирги кунда БА ва ЎСОК нинг бирга кечганда касалликларнинг авж олишини секинлаштириш, патогенетик жиҳатларини ахамиятга олган ҳолда даво муолажаларини буюриш, бемор ҳаёт сифатини яхшилаш ва касаллик асоратларини олдини олишга эришиш долзарб муаммолардан бири бўлиб қолмоқда.

Жаҳонда бронхиал астма ва ўпка сурункали обструктив касаллиги бирга кечишини ташхислаш муаммоси ҳозирги вақтгача тўлиқ ҳал қилинмаган бўлиб, касалликларнинг бошланғич даврларида эрта ташхислаш-нинг ўзига хос томонларини ва ривожланишининг фундаментал асосларини амалий жиҳатдан ўрганиш мақсадида қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада ўпка сурункали обструктив касаллигини даволаш ва олдини олиш тамойилларида патогенетик механизмларини таҳлил қилиш орқали БА ва ЎСОК да эндотелий ҳолатини, иммунологик статусни, нафас тизимининг функционал ҳолати ва ўпканинг функционал захирасини баҳолаш асосида касалликда эрта ривожланган нафас етишмовчилигини авжланишини олдини олишни асосий даво усулларини ишлаб чиқиш алоҳида ахамият касб этади.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, аҳоли орасида БА ва ЎСОК эрта ташхислаш ва олдини олишга қаратилган кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилиб, муайян натижаларга эришилмоқда. «...Мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларни жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»<sup>2</sup> вазифалари белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиқган ҳолда бронхиал астма ва ўпка сурункали обструктив касаллигининг биргаликда кечиши кузатилганда касаллик клиник шакллариининг ўзига хослигини аниқлаш, яллиғланиш олди ва яллиғланиш цитокинлари, эндотелиал функция кўрсаткичларини баҳолаш ва касалликнинг патогенезида муҳим ҳисобланган омиллар фаоллигини

<sup>1</sup> Åberg J., Hasselgren M., Montgomery S., Lisspers K., Stållberg B., Janson C., Sundh J. Sex-related differences in management of Swedish patients with a clinical diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;(14):961-969.

<sup>2</sup> О‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 2018 yil 7 dekabrdaги “О‘zbekiston Respublikasi sog‘liqni saqlash tizimini tubdan takomillashtirish bo‘yicha kompleks chora-tadbirlar to‘g‘risida” gi PF-5590-son Farmoni

пасайтиришга қаратилган самарали профилактик чора тадбирлар ишлаб чиқиш бўйича муҳим илмий-амалий аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон “Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида”, 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”ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

**Мавзунинг ўрганилганлик даражаси.** Бугунги кунда Жаҳон адабиётларида иккала нозологик шаклнинг характерли белгиларига эга бўлган беморларни учраши, ташхис қўйиш ва даволашда муайян қийинчиликларга олиб келади. GINA ва GOLD экспертлари ҳамда (Белевский А.С. 2014) ишчи гуруҳларининг қўшма ҳужжати материаллари асосида бронхиал астма (БА) ва ўпканинг сурункали обструктив касаллигининг (ЎСОК) дифференциал диагностика муаммоларини муҳокама қилишган. БА ва ЎСОК диагностик мезонларининг фарқлари ва дифференциал диагностикада "олтин стандарт" йўқлиги сабабли, битта беморда ушбу иккала касаллик комбинациясининг тарқалиши ҳақидаги маълумотлар жуда хилма-хил (Дьяченко Н. А. 2021). Ўпканинг сурункали обструктив касаллиги ва атопик бронхиал астманинг ўткир босқичида бўлган беморларнинг периферик қонда лимфоцитларининг сирт белгиларини ифодаловчи антигенлари CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD23, CD25, CD54, CD71, CD72, HLA-DR, CD95 ва мембрана иммуноглобулинлари mIgM ва mIgG ўрганилди. Ушбу касалликларда лимфоцитларнинг сирт фенотипларида фарқли ўзгаришлар мавжуд (Шуганов А.Е., Палеев Ф.Н. ва бшк. 2015).

2014 йилда GINA ва GOLD экспертлари томонидан янги атама - ACOS (инглиз тилидан Asthma-COPD Overlap Syndrome – бронхиал астма ва ЎСОКнинг бир-бирини кесиб ўтиш синдроми) тайинланди. GINA ва GOLD илмий қўмиталари адабиётларни шарҳлаши ва экспертлар келишувига асосланиб, бронхиал астма билан ЎСОК кесишиш синдромини белгилайдиган. БА, ЎСОК ва бронхиал астма билан ЎСОК кесишиш синдроми диагностикаси мезонларини ишлаб чиқадиган "Сурункали ҳаво оқимининг чекланиши бўлган касалликлар диагностикаси: БА, ЎСОК ва бронхиал астма билан ЎСОК кесишиш синдроми ҳужжатини ишлаб чиқдилар ва беморларни бошқариш тактикасига ёндашувларни акс

эттирдилар (Дьяченко Н. А. 2021, Фалетрова С.В., Коршунова Л.В. 2017, Зыков К.А. 2018, Белевский А.С.2014).

Сўнги йилларда Ўзбекистоннинг пульмонология соҳасидаги етакчи муттахасислари томонидан ўтказилган изланишлар Убайдуллаев А.М. 1974, Аралов Н.Р.2005. Ливерко И.В. 2007, Зиядуллаев Ш.Х.2014, ва бошқаларнинг бу борадаги тадқиқотлари диққатга сазовордир, бироқ БА, ЎСОК ва бронхиал астма билан ЎСОК кесишиш синдроми диагностикаси мезонларини, клиник-лаборатор жиҳатларининг таҳлилига қаратилган илмий тадқиқотлар кам ўтказилган.

Бугунги кунда, кўплаб тадқиқотлар бронхиал астма билан ЎСОК кесишиш синдромини ЎСОК фенотипи сифатида белгилайди. ЎСОК билан оғриган беморларда ҳаво йўли қайтарилувчанлигининг кўзиши бронхиал астма билан ЎСОК кесишиш синдроми билан касалланган беморларнинг асосий дифференциал жиҳатларидан бири ҳисобланади, аммо фақат шу аломат ҳисобга олинса, чалғиш мумкин.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Самарқанд давлат тиббиёт институти илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №012000260 «Юқумли ва юқумли бўлмаган ижтимоий аҳамиятга эга бўлган инсон организми касалликларининг олдини олиш, ташҳис қўйиш ва даволаш бўйича илғор технологияларни ишлаб чиқиш» мавзусидаги илмий лойиҳаси доирасида бажарилган (2017-2020 йй.)

**Тадқиқотнинг мақсади** бронхиал астма, ўпканинг сурункали обструктив касаллиги ва уларнинг биргаликда кечишининг клиник-лаборатор, иммунологик ва функционал кўрсаткичларини эътиборга олган ҳолда эрта ва дифференциал ташхислаш самарадорлигини ошириш бўйича таклиф ва тавсиялар ишлаб чиқишдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

бронхиал астма, ўпканинг сурункали обструктив касаллиги ва уларнинг биргаликда кечиши билан оғриган беморларда махсус сўровномалар ёрдамида ҳаёт сифатини баҳолаш;

IL-4, IL-8, IgE ва TNF-а цитокинларининг бронхиал астма, ўпканинг сурункали обструктив касаллиги ва уларнинг биргаликда кечишида аҳамиятини асослаш;

бронхиал астма, ўпканинг сурункали обструктив касаллиги ва уларнинг биргаликда кечиши билан бўлган беморларда эндотелиал дисфункцияни шакллантиришда азот оксиди метаболитларининг аҳамиятини баҳолаш;

БА, ЎСОК ва уларнинг биргаликда кечишида беморларда ажралган балғамнинг ҳолати солиштирма таҳлил килиш;

бронхиал астма, ўпканинг сурункали обструктив касаллиги ва уларнинг биргаликда кечишида беморларда ташқи нафас олиш функциясининг ҳолатини ўрганиш учун вентиляция бузилишлар (обструктив) даражасини аниқлаш;

бронхиал астма, ўпканинг сурункали обструктив касаллиги ва уларнинг биргаликда кечишининг клиник-лаборатор, иммунологик ва функционал кўрсаткичларини эътиборга олган ҳолда эрта ва дифференциал ташхислаш самарадорлигини ошириш бўйича таклиф ва тавсиялар ишлаб чиқиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида Самарқанд шаҳар тиббиёт бирлашмаси пульмонология ва аллергология бўлимида 2017-2020 йилларда бронхиал астма ва сурункали ўпка обструктив касаллиги ташхиси билан даволанган жами 101 нафар беморлар ҳамда назорат гуруҳ 20 нафар нисбатан соғлом кишилар танлаб олинди.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида БА ва ЎСОК билан огриган беморларнинг иммунологик статусини, эндотелиал ҳалотини баҳолаш учун веноз қони ва қон зардобини, балғам ва чиқарилган нафас конденсати олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотда биокимёвий (NO ва унинг метаболитлари), иммунологик (IL-4, IL-8, TNF- $\alpha$ ) ва инструментал тадқиқотлар (пикфлоуметрия, спирометрия, пульсоксиметрия) ва статистик усулларидан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

илк бор бронхиал астма ва ўпканинг сурункали обструктив касаллиги биргаликдаги кечишида аллергик ва яллиғланиш жараёнлари сабабли клиник шакллари оғир кечиши каби ўзига хослиги ва тизимли яллиғланиш кўрсаткичларини 2,4 марта юқори бўлиши асосланган;

ўпканинг сурункали обструктив касалиги ва бронхиал астманинг биргаликдаги клиник кечишининг дастлабки босқичларида IL-4, IL-8, TNF- $\alpha$  цитокинларини қонда ва чиқарилган нафас конденсатида меъеридан ошиши касалликни эрта ва дифференциал ташхислашдаги прогностик маркери каби муҳим ўрни очиб берилган;

бронхиал астма ва ўпканинг сурункали обструктив касаллиги биргаликда кечишида тизимли яллиғланиш сабабли эндотелиал функция кўрсаткичларини NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub> касалликнинг клиник кечиши ва оғирлик даражаси билан тўғри кучли боғлиқлиги ( $r=0,88$ ) аниқланган;

илк бор бронхиал астма, ўпканинг сурункали обструктив касаллиги ва уларнинг биргаликда кечишида комплекс ташхисот усуллари иммунологик (IL-4, IL-8, TNF- $\alpha$ , IgE) ҳамда азот оксиди метаболити кўрсаткичларини баҳолаш асосида эрта ташхислаш, даволаш ва профилактик чора тадбирлари алгоритми такомиллаштирилган.

**Тадқиқотнинг амалий натижаси** қуйидагилардан иборат:

бронхиал астма ва ўпканинг обструктив касаллиги ҳамда уларнинг биргаликда кечишини дифференциал ташхислаш учун қонда ва чиқарилган нафас конденсатида IL-4 IL-8 TNF- $\alpha$  иммунологик маркерларни аниқлаш тавсия этилган;

беморни текширишнинг дастлабки босқичида тизимли яллиғланиш ва иммунитетни барқарорлаштириш синдромлари комбинациясини ҳисобга олган ҳолда, касалликнинг кечишининг оғирлик даражасини олдиндан башорат қилиш усули сифатида тавсия этилган;

бронхиал астма, ўпканинг сурункали обструктив касаллиги ва уларнинг



комбинацияда касалликнинг коморбид кечишида эрта ва дифференциал ташхислаш алгоритми ишлаб чиқилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончилиги** назарий ёндашувлар ва усулларни тадқиқотда қўллашнинг тугрилиги, текширувларнинг аниқлиги, бронхиал астма, ўпканинг сурункали обструктив касаллиги ва уларнинг биргаликда кечиши билан касалланган беморларнинг етарли танлов хажми, клиник, биокимёвий, иммунологик, инструментал маълумотлардан олинган ракамли маълумотларга асосланган замонавий статистик усуллардан фойдаланиш, халқаро ва маҳаллий тадқиқотлар, шунингдек назарий ва амалий тадқиқотларнинг етарлилиги ва амалий бажарилишидан олинган натижалар билан таққослаш ва оқилона баҳолаш орқали асосланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти яллиғланиш синдромининг лаборатор манзараси асосида ётган умумийлик даражаси ва хусусиятларини баҳолаш, бронхиал астма, ўпканинг сурункали обструктив касаллигида ва уларнинг биргаликда кечишида эндотелиал ва иммун тизим кўрсаткичлари эрта ривожланишида дифференциал ташхислаш ва ушбу касалликларнинг олдини олиш усулларини такомиллаштириши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти бронхиал астма, ўпканинг сурункали обструктив касаллиги ва уларнинг биргаликда кечишида иммунологик ва эндотелиал функция мезонларини аниқлаш, диагностик ва прогностик аҳамиятини тизимлаштириш беморлар хаёт сифатини яхшилашга асосланиб, эрта ва дифференциал ташхислаш алгоритмини қўллаш билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларинининг жорий килиниши.** Бронхиал астма, ўпканинг сурункали обструктив касаллигининг клиник, лаборатор, иммунологик хусусиятларини ва уларнинг коморбидлигини аниқлаш учун олинган натижалар асосида:

бронхиал астма, ўпканинг сурункали обструктив касаллиги ва уларнинг биргаликда кечишини эрта ва дифференциал ташхислашни мукобиллаштириш буйича олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган "Бронхообструктив касалликларни дифференциал диагностикаси алгоритми: ўпканинг сурункали обструктив касаллиги ва бронхиал астма" услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 21 майдаги 8 н-р/404-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома ички касалликлар амалиётида бронхиал астма, ўпканинг сурункали обструктив касаллиги ва уларнинг биргаликда кечишида касалликни эрта ташхислаш имконини берган;

бронхиал астма, ўпканинг сурункали обструктив касаллиги ва уларнинг биргаликда кечишида иммунологик тизимини дори воситалари ёрдамида иммунокоррекциялаш буйича олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган "Бронхиал астма билан боғлиқ бўлган ўпканинг сурункали обструктив касаллигининг иммунодиагностикаси ва иммунокоррекцияси" услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 21 июн 8 н-р/552сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома

ички касалликлар амалиётида бронхиал астма, ўпканинг сурункали обструктив касаллиги ва уларнинг биргаликда кечишида иммунологик тизимдаги узгаришларни бартараф этиш имконини берган;

бронхиал астма, ЎСОК ва уларнинг биргаликдаги кечишида беморларнинг ҳаёт сифатини эрта дифференциал ташхислаш орқали олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, шу жумладан Иштихон, Пайариқ ва Ургут туман тиббиёт бирлашмаларининг амалиётига тадбик этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 2 июлдаги 8- н-з/220 сонли маълумотномаси). Олинган илмий натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши БА, УСОК ва уларнинг биргаликдаги кечишини эрта ташхислаш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 6 та илмий анжуманларида, улардан 2 таси халқаро, 4 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокама қилинган.

**Тадқиқот натижаларинининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 20 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини нашр этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 мақола, жумладан, 2 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда чоп этилган.

**Диссертациянинг таркиби ва ҳажми.** Диссертация кириш, тўртта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан таркиб топган. Диссертациянинг ҳажми 120 саҳифадан иборат.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, Ўзбекистон Республика фан ва технологиялари тараққиётининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиш бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **"БА ва ЎСОК ривожланиш механизмларида замонавий қарашлар"** деб номланган биринчи бобида ЎСОК ва БАда лимфоцитларнинг сирт фенотипининг аҳамияти тўғрисида маълумот берувчи тўртта кичик бўлимдан иборат бўлиб, бу адабиётлар шарҳи, бронхиал астма ва ЎСОК кесишиш синдромининг диагностик мезонлари (Asthma-COPD Overlap Syndrome), шунингдек бронхиал астма ва ЎСОК комбинациясини даволашнинг замонавий усуллари берилган.

**"БА, ЎСОК ва уларнинг биргаликда кечиши билан касалланган беморларни дифференциал диагностикаси мезонлари, шунингдек уларни тадқиқ қилиш усуллари"** деб номланган диссертациясининг иккинчи бобида текширувдан ўтган беморларнинг умумий хусусиятлари

тўғрисидаги маълумотлар клиник, лаборатория ва функционал тадқиқот усулларининг техникасини батафсил тавсифи келтирилган.

Тадқиқотда БА, ЎСОК ва уларнинг биргаликда кечиши билан касалланган 104 бемор иштирок этди. Ушбу беморларга (АСТ(астма-контрол тест), САТ (COPD Assessment Test)) тестлар, биокимёвий, иммунологик (IL-4, IL-8, TNF- $\alpha$ ) ва инструментал тадқиқотлар (пикфлоуметрия, спирометрия, пульсоксиметрия) ўтказилди. БА беморларининг ўртача ёши  $47,14 \pm 9,4$ ; ЎСОК билан  $-61,43 \pm 12,2$ ; БА+ЎСОК билан  $-64,93 \pm 12,2$  ёшга тенг.

Кузатиш даври 3 ойни ташкил этди. БА, ЎСОК ва уларнинг биргаликда кечишида барча клиник, функционал, лаборатория ва иммунологик маълумотлар ўртасида қиёсий жиҳатдан баҳоланди. БА, ЎСОК ва БА+ЎСОК билан оғриган беморларда бронхиал астма назорати даражасини баҳолаш учун АСТ тести қўлланилди ва ЎСОК ва уларнинг биргаликда кечиши билан касалланган беморларда ҳаёт сифатини аниқлаш учун САТ тести ўтказилди.

БА, ЎСОК ва уларнинг биргаликда кечиши билан бўлган беморларда кўзғалиш ва ремиссия босқичда иммунитет ҳолатининг аҳамиятини, қонда ва чиқарилаётган нафас конденсатида яллиғланишга хос (TNF $\alpha$ , IL-8), яллиғланишга қарши (IL-4) ситокинлар ва иммуноглобулин (IgE) индексларини ўрганиш қаттиқ фазали иммунофермент таҳлили (ELISA) орқали амалга оширилди.

Тадқиқотнинг бевосита натижалари клиник муваффақиятни баҳолаш орқали таҳлил қилинди. Касалликнинг оғирлик даражаси ва натижаси моделларини тузишда моделнинг параметрлари бўйича энг кичик квадратчалар усули уларнинг t -мезонига мувофиқ  $p < 0,05$  даражасидан паст бўлмаганлиги шarti билан қўлланилди. Маълумотларни сақлаш ва дастлабки ишлов бериш Statistica 10 дастури ёрдамида Microsoft Excel 2010 маълумотлар базасида амалга оширилди. Маълумотлар куйидаги шаклда ифодаланган: ўртача қиймат (M)  $\pm$  стандарт силжиш (m). Тақсимот турига қараб узлуксиз қийматлар ўртасидаги фарқнинг статистик аҳамиятини аниқлаш учун Манн-Уитни мезонининг Стьюдент (норматив тақсимот) ва Колмогоров-Смирнов, (норматив бўлмаган тақсимот) U -мезони ишлатилган.

**Диссертациянинг "ЎСОК, БА билан оғриган беморларда ва уларнинг биргаликда кечиши билан бўлган беморларда қон ва чиқилган нафас конденсатида баъзи цитокинлар ва иммуноглобулин E нинг таҳлили ва ҳаёт сифатининг хусусияти"** деб номланган учинчи бобида клиник, биокимёвий, иммунологик, ушбу ҳолатларнинг кечиш хусусиятлари, текширилаётган беморларда коморбидлик омилларини аниқланганлиги батафсил баён этилди. Муаллиф томонидан ЎСОК, БА ва уларнинг биргаликда кечиши билан оғриган беморларнинг САТ сўровномаси бўйича ҳаёт сифати кўрсаткичлари ўрганиб чиқилди ва касалликни комбинацияланган кечиши билан бўлган беморлар ҳаёт сифатининг кўрсаткичлари, алоҳида патологияга эга бўлган беморларга нисбатан пасайганлиги аниқланди.

Шунингдек, АСТ тести бўйича бронхиал астма хуружларини ўз-ўзини бошқариш ҳолатини ўрганаётганда комбинацияланган патологияси бўлган

беморларда (БА+ЎСОК) бронхиал астма хуружлари устидан назорат етишмаслиги билан боғлиқ ҳолатлар кўп бўлганлиги аниқланди, бу эса комбинацияланган патологияси бўлган беморларни даволашда беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш учун янада батафсил диагностика ва даволашни амалга ошириш зарурлигини англатади. Тизимли хусусиятга эга бўлган лаборатория синдромлари аниқланди. БА ва ЎСОКда тизимли яллиғланиш лаборатория синдроми лейкоцитоз, тезлашган ЭЧТ билан ифодаланади.

Тадқиқот давомида ЎСОК, БА ва уларнинг биргаликда кечиши билан касалланган беморларнинг ҳаёт сифат кўрсаткичлари ўрганилди, бу ерда комбинацияланган кечиши билан бўлган беморлар ҳаёт сифатининг кўрсаткичлари, алоҳида патологияга эга бўлган беморларга нисбатан пасайганлиги аниқланди. Бундан ташқари, бронхиал астма хуружларини ўз-ўзини бошқариш ҳолатини ўрганаётганда, худди шундай манзара аниқланди, яъни патологияси комбинацияда бўлган беморларда (БА+ЎСОК) БА хуружлари устидан назорат етишмаслиги билан боғлиқ ҳолатлар кўп бўлганлиги аниқланди, бу эса комбинацияланган патология билан бўлган беморларни даволашда беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш учун янада батафсил диагностика ва даволашни амалга ошириш зарурлигини англатади.

**"Касалликнинг кўзғалиш босқичида бўлган бронхиал астма, ўпканинг сурункали обструктив касаллиги ва уларнинг биргаликда кечиши билан бўлган беморлар қонида ва чиқарилган нафас конденсатида цитокинлар ва иммуноглобулин Е нинг таҳлили"** деб номланган кичик иккинчи бобда яллиғланишга хос ва яллиғланишга қарши цитокинлар, ҳамда иммуноглобулин Е кўрсаткичларининг бронхиал астма, ЎСОК ва уларнинг комбинацияси билан бўлган беморларда касалликни кўзғалиш босқичида қиёсий характеристикаси берилган.

Сурункали касалликларда нафас йўллариининг яллиғланиш патогенезида организмнинг иммун реактивлиги ҳолати катта аҳамиятга эга. Нафас олиш йўллариининг яллиғланиши цитокинлар ва бошқа иммунокомпетент хужайралар ёрдамида амалга ошириладиган БА, ЎСОКнинг асосий патогенетик боғланишларидан биридир. Шу муносабат билан биз БА, ЎСОК ва уларнинг комбинацияси билан бўлган беморларда касалликнинг кўзиш босқичида қонда ва чиқарилган нафас конденсатида (ЧНК) яллиғланишга хос ( $\text{TNF}\alpha$ , IL-8) ва яллиғланишга қарши (IL-4) цитокинлар ва иммуноглобулин (IgE) индексларини ўргандик (1-жадвал)

Қонда ва ЧНКда интерлейкин - 8 (IL-8) таққосланадиган 3 та гуруҳ орасида кўрсаткичлар таққослаганда касалликнинг кўзиш даврида бўлган ЎСОК ва БА билан оғриган беморлар орасида ( $P < 0,05$ ), улардан фарқли ўлароқ БА ва ЎСОК биргаликда кечиши бўлган беморларда статистик жиҳатдан юқори даражада бўлди ( $P < 0,001$ ) (1.2-расм). БА ва ЎСОКнинг биргаликда кечиши ва БА ни таққослаганда, БА билан бўлган беморлар орасида юқори IL -8 кўрсаткичи аниқланди; бу кўрсаткич қонда статистик жиҳатдан аҳамиятли ( $P < 0,05$ ) ва ЧНКда IL-8ни ўрганишда статистик жиҳатдан аҳамиятсиз юқори бўлди ( $P < 0,02$ ).

БА, ЎСОК ва уларнинг биргаликда кечишининг кўзиш босқичда бўлган беморларда қонда ва ЧНКда цитокинлар ва иммуноглобулин Е кўрсаткичлари

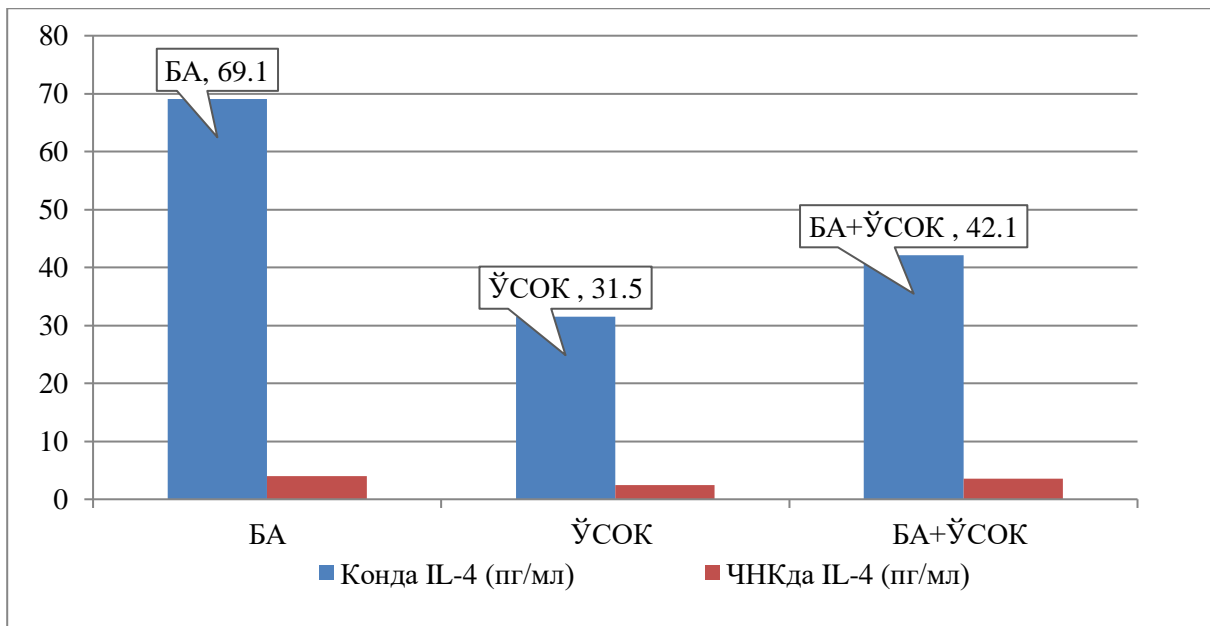
Кўрсаткичлар	БА (n=36)	ЎСОК (n=36)	БА+ ЎСОК (n=32)	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>
Қонда IL -4 (пг/мл)	69,1±4,1	31,5±1,8	42,1±2,4	<0,001	<0,001	<0,001
IL -4 ЧНКда пг/мл	4,0±0,2	2,5±0,1	3,5±0,2	<0,001	>0,1	<0,001
Қонда IL-8 (пг/мл)	60,8±3,8	72,5±4,7	60,8±12,2	<0,05	<0,5	<0,001
IL -8 ЧНКда (пг/мл)	62,1±3,5	74,2±4,8	52,2±2,5	<0,05	<0,02	<0,001
Қонда TNF-a (пг/мл)	19,2±1,1	10,4±0,7	31,2±1,7	<0,001	<0,001	<0,001
TNF-a ЧНКда (пг/мл)	2,6±0,1	2,5±0,1	3,1±0,2	>0,5	<0,02	<0,01
Қонда умумий IgE (МЕ/мл)	285,2±17,2	89,5±5,2	212,2±12,4	<0,001	<0,001	<0,001

**Изох:** P<sub>1</sub> - БА ва ЎСОК билан оғриган беморлар гуруҳлари ўртасидаги кўрсаткичлар фарқларининг ишончлилиги, P<sub>2</sub>-БА ва БА+ЎСОК билан бўлган беморлар гуруҳлари, ва P<sub>3</sub>-ЎСОК ва БА+ЎСОК билан оғриган беморлар гуруҳлари.

Интерлейкин - 4 (IL-4) ни ўрганишда бироз бошқача манзара аниқланди. БА ва БА+ЎСОК билан оғриган беморларда қонда ҳам, ЧНКда ҳам ЎСОК билан бўлган беморлардан фарқли ўлароқ (P<0,001) статистик жиҳатдан юқори маълумотларга эга эди. БА ва БА+ЎСОК билан оғриган беморлар қонида ва ЧНКда яллиғланишга қарши интерлейкин-4 ни коморбид патологияси бўлган беморлар билан таққослаганда уларда юқори даражаси аниқланди (P<0,001). Шундай қилиб, ўткир босқичда коморбид патологияси бўлган беморлар, БА ва ЎСОК касалликларидан фарқли ўлароқ, статистик жиҳатдан юқори кўрсаткичларга эга.

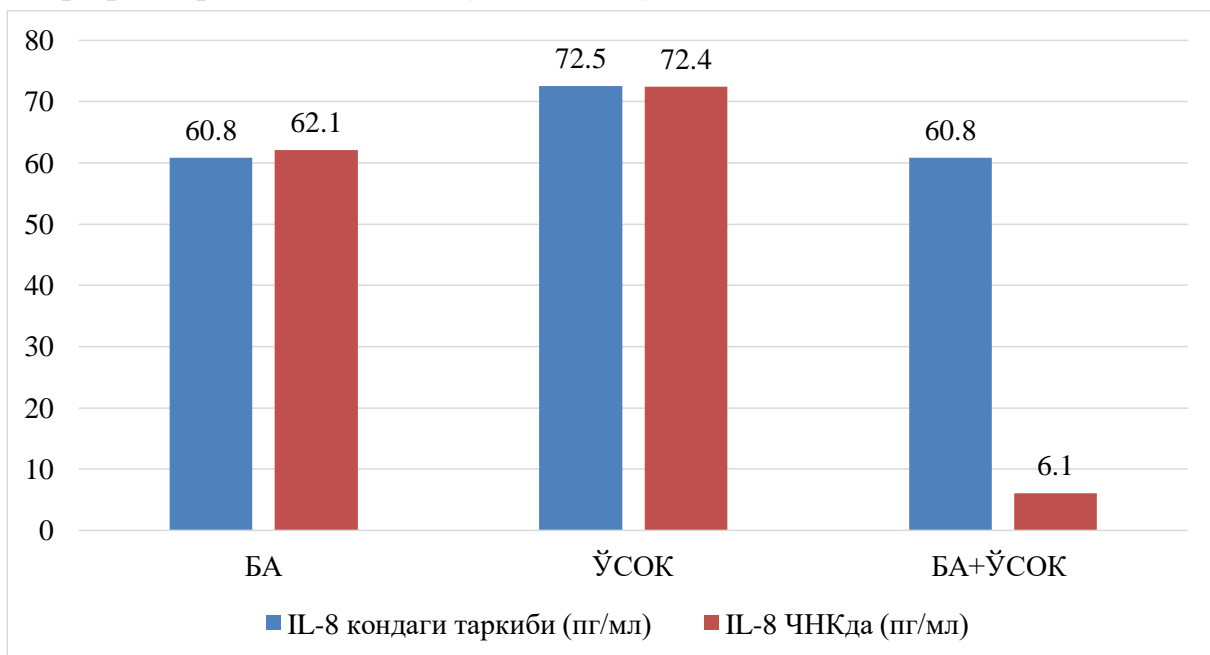
БА ва ЎСОК касалликларида цитокинлар даражасини ўрганаётганда (1-расм) ўзгаришларнинг деярли бир томонлама табиати аниқланди. БА беморларида IL-4 ишлаб чиқариш даражаси қонда ҳам сезиларли даражада ошди - 69,1±4,1 пг/мл, ва чиқаралидиган нафас конденсатида - 4,0±0,2 пг/мл, ЎСОК билан солиштирганда 31,5±1,8 пг/мл ва 2,5±0,1 га нисбатан пг/мл, унда сезиларли фарқлар аниқланди (P>0,001).

БА ва ЎСОК биргаликда кечиши касаллиги билан бўлган беморлар қон зардобидидаги IL-4 нинг қиёсий баҳолашда цитокин ишлаб чиқаришнинг (69,1±4,1 пг/мл) ЎСОК касаллиги (31,5±1,8 пг/мл) билан таққослаганда статистик жиҳатдан юқори даражасини (P<0,001) кўрсатди.



**Расм 1.** БА, ЎСОК ва БА+ЎСОК касалликларининг қўзиш босқичида ИЛ-4 ишлаб чиқариш даражаси.

ИЛ-8 ишлаб чиқаришни о'рганаётганда, БА билан оғриган беморларда ЎСОК билан бўлган беморлар гуруҳига нисбатан статистик жиҳатдан сезиларли фарқ қайд етилди (2-расм). ИЛ-8 - фаоллашишуви асосан токсик ва бактериал патогенларга жавобан гранулотситлар, биринчи навбатда нейтрофиллар билан боғлиқ бўлган маҳсулот ҳисобланади.



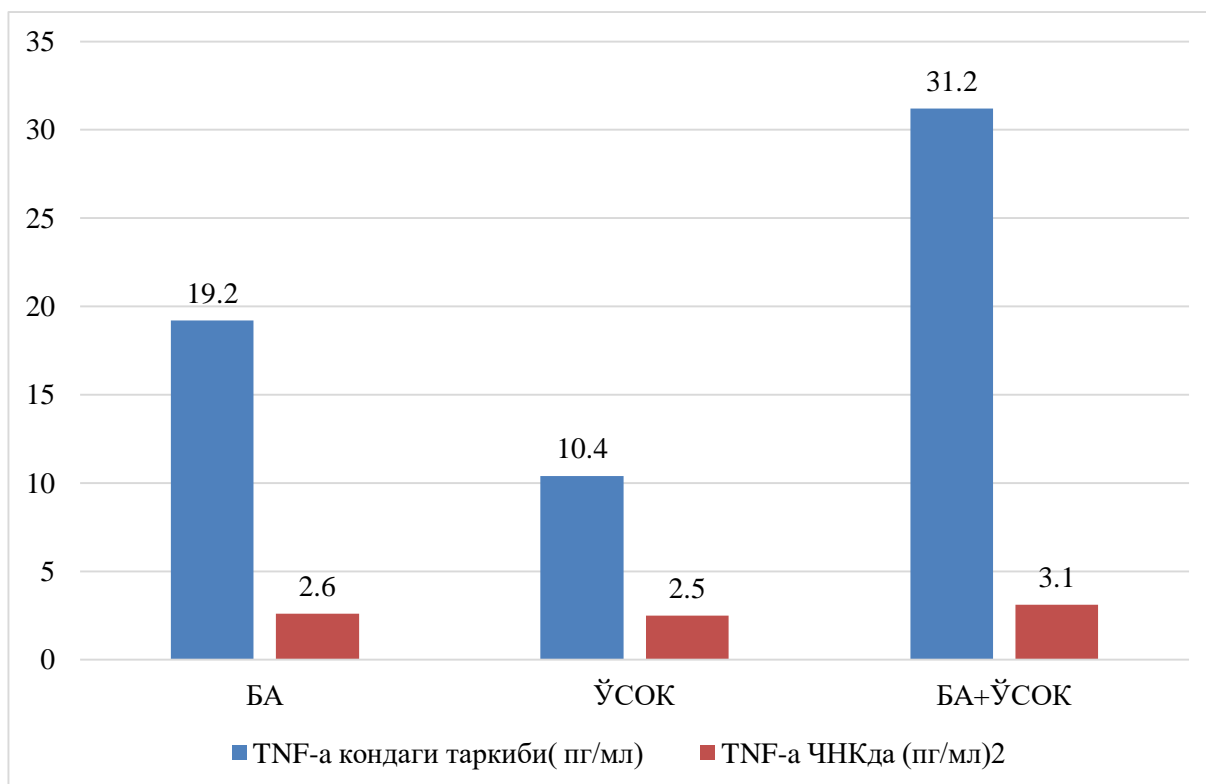
**Расм 2.** БА, ЎСОК ва БА+ЎСОК касалликларининг қўзиш босқичида ИЛ-8 ишлаб чиқариш даражаси.

Маълумки, ИЛ-8 нейтрофиллар томонидан ишлаб чиқарилади ва ЎСОК билан касалланган беморларда уни ишлаб чиқаришнинг устунлиги нафас йўлларида нейтрофилли яллиғланишни сақлашга ёрдам беради. Ушбу хулосанинг тасдиғи бўлиб, ЎСОК билан касалланган гуруҳидаги беморлар

қонида ва чиқариладиган нафас конденсатида цитокин IL-8 ишлаб чиқариш даражасини таққослаш натижаси бўлиб ( $72,5 \pm 4,7$  пг/мл ва  $74,2 \pm 4,8$  пг/мл) ва бу кўрсаткичлар БА+ЎСОК ( $52,2 \pm 2,5$  пг/мл ва  $31,2 \pm 1,7$  пг/мл) юқори даражада эканлиги муҳим аҳамиятга эга ( $P < 0,001$ ).

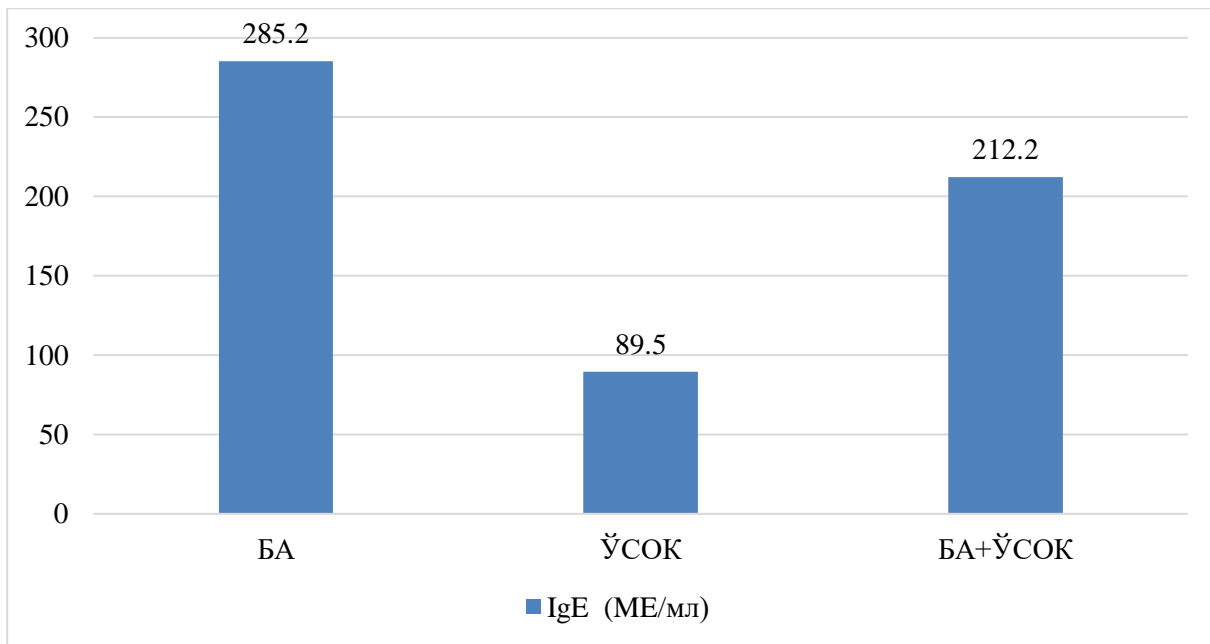
Шундай қилиб, БА+ЎСОКда нафас йўллариининг яллиғланишининг иммунопатогенезида цитокинлар муҳим аҳамиятга эга, бунда нафас йўллари яллиғланишининг нейтрофилли тури устун туради, бу IL-8 ишлаб чиқаришнинг кўпайиши билан намоён бўлади ва нафас йўллариининг юқумли, нейтрофилли тури яллиғланишининг давомийлигини сақлайди.

Қонда TNF- $\alpha$  индексини ўрганиш БА билан бўлган беморлари орасида  $19,2 \pm 1,1$  пг/мл, ЎСОКдан фарқли ўлароқ сезиларли даражада юқори эканлиги аниқланди ( $P < 0,001$ ) (3-расм). ЎСОК ва БА+ЎСОК ни таққослаганда қонда ҳам ( $P < 0,001$ ) ва ЧНКда ( $P < 0,01$ ) коморбид кечиши билан бўлган беморлар орасида статистик жиҳатдан юқори кўрсаткичлар аниқланди (3-расм). БА ва БА+ЎСОК касалликларини таққослаганда қондаги TNF- $\alpha$  кўрсаткичлари коморбид патологияси билан бўлган беморлар орасида юқори бўлиб, мос равишда  $19,2 \pm 1,1$ ;  $31,2 \pm 1,7$  ( $P < 0,001$ ) тенг.



**Расм 3.** БА, ЎСОК ва БА+ЎСОК касалликларининг кўзиш босқичда TNF- $\alpha$  даражаси.

Иммуноглобулин E кўрсаткичларини 3 ла гуруҳда солиштириб кўрганда (4-расм) касалликнинг кўзиш босқичида бўлган БА билан беморлар қонида, ЎСОК ва БА+ЎСОК билан бўлган беморларга қараганда сезиларли даражада юқори эканлиги аниқланди, ЎСОК билан бўлган беморлар ва БА+ЎСОК да эса ўрганилган адабиёт манбаларига мос келадиган комбинациялашган патологияга эга беморлар орасида юқори кўрсаткичлар аниқланди ( $P < 0,001$ ) (4-расм).



**Расм 4.** БА, ЎСОК ва БА+ЎСОК касалликларининг кўзиш босқичида иммуноглобулин Е нинг даражаси.

Шундай қилиб, юқорида айтиб ўтилган гуруҳлар (БА, ЎСОК ва БА+ЎСОК) орасида иммунологик параметрларни ўрганиш жараёнида иммуноглобулин Е нинг сезиларли даражада ошиши аниқланди ва комбинациялашган патологияга эга бўлган беморларда ўсимта некрози TNF- $\alpha$  даражаси устунлик қилди.

Диссертациянинг **"Касалликни ремиссия даврида қонда ва ЧНК цитокинлар ва иммуноглобулин Е ни бронхиал астма, ўпканинг сурункали обструктив касаллиги ва уларнинг биргаликда кечиши билан бўлган беморларда таҳлил қилиш"**, деб номланган учинчи кичик бобда БА, ЎСОК ва уларнинг комбинацияси билан оғриган беморларда яллиғланишга хос ва яллиғланишга қарши цитокинлар кўрсаткичлари, шунингдек иммуноглобулин Е нинг қиёсий характеристикаси келтирилган.

Сурункали касалликларда нафас йўллари нинг яллиғланиш патогенезида организмнинг иммун реактивлиги ҳолати катта аҳамиятга эга. Нафас олиш йўллари нинг яллиғланиши цитокинлар ва бошқа иммунокомпетент хужайралар ёрдамида амалга ошириладиган БА, ЎСОКнинг асосий патогенетик боғланишларидан биридир. Шу муносабат билан биз касалликни кўзиш даврида бўлган БА, ЎСОК ва уларнинг комбинацияси билан бўлган беморлар қонида ва ЧНКда яллиғланишга хос (TNF- $\alpha$ , IL-8) ва яллиғланишга қарши (IL-4) цитокинлар ва иммуноглобулин (IgE) кўрсаткичларини ўргандик (жадвал 2).

Интерлейкин - 4 (IL-4) ни ўрганишда бироз бошқача манзара аниқланди. БА ва БА+ЎСОК билан оғриган беморларда қонда ҳам, ЧНКда ҳам ЎСОК билан бўлган беморлардан фарқли ўлароқ ( $P < 0,001$ ) статистик жиҳатдан юқори маълумотлар аниқланди. БА ва БА+ЎСОК билан оғриган беморларни таққослаганда коморбид патология билан бўлган беморларнинг қонида ва ЧНК яллиғланишга қарши интерлейкин-4 кўрсаткичи юқорилиги аниқланди



( $P < 0,001$ ). Шундай қилиб, ўткир босқичда коморбид патология билан бўлган беморлар, БА ва ЎСОК билан бўлган беморлардан фарқли ўларок, статистик жиҳатдан юқори кўрсаткичларга эга.

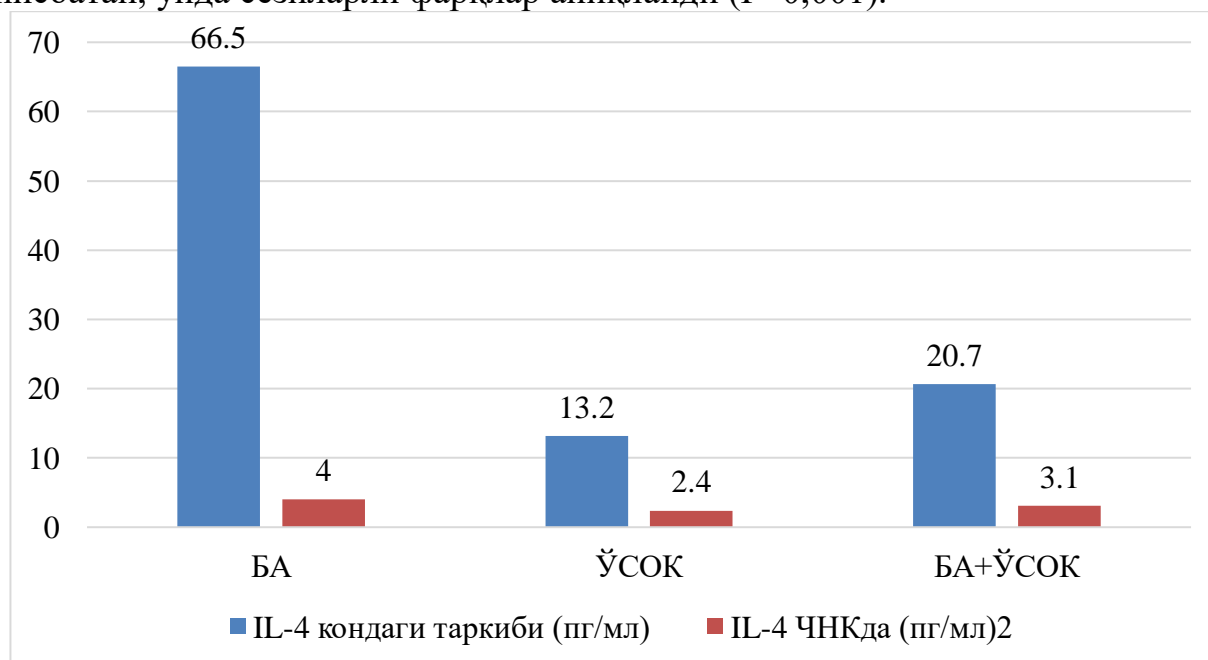
**Жадвал 2**

БА, ЎСОК ва ЎСОК + БА нинг кўзиш босқичда бўлган беморлар қонида ва ЧНКда цитокинлар ва иммуноглобулин Е кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	БА (n=36)	ЎСОК (n=36)	БА+ЎСОК (n=32)	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>
Қонда IL-4 (пг/мл)	66,5±3,7	13,2±0,6	20,7±1,2	<0,001	<0,05	<0,001
IL-4 ЧНКда пг/мл	4,0±0,2	2,4±0,1	3,1±0,2	<0,001	<0,05	<0,001
Қонда IL-8 (пг/мл)	33,5±1,8	69±3,7	54,4±3,1	<0,001	<0,001	<0,01
IL-8 ЧНКда (пг/мл)	5,9±0,3	6,5±0,3	6,2±0,3	>0,2	>0,5	>0,5
Қонда TNF-a (пг/мл)	19,1±1,1	40,0±2,4	30,8±1,6	<0,001	<0,5	<0,001
TNF-a ЧНКда (пг/мл)	2,5±0,1	4,0±0,2	3,2±0,2	<0,001	<0,001	<0,01
Қонда умумий IgE (МЕ/мл)	285±17,3	97,2±5,8	207,5±11,5	<0,001	<0,001	<0,001

**Изох:** P<sub>1</sub> - БА ва ЎСОК билан оғриган беморлар гуруҳлари ўртасидаги кўрсаткичлар фарқларининг ишончилиги, P<sub>2</sub> - БА ва БА+ЎСОК билан бўлган беморлар гуруҳлари, ва P<sub>3</sub> -ЎСОК ва БА+ЎСОК билан бўлган беморлар гуруҳлари.

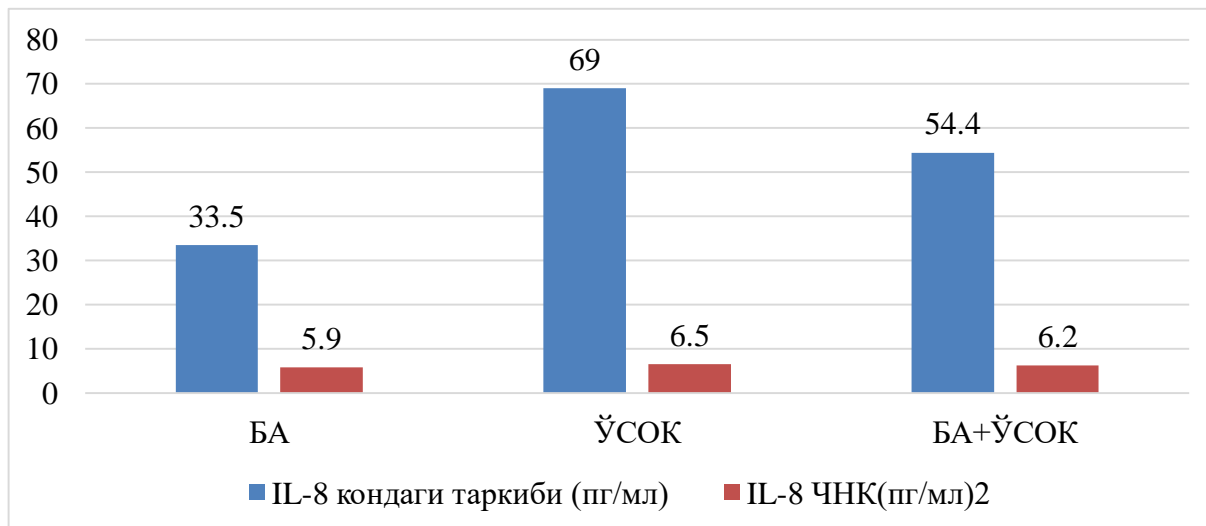
БА ва ЎСОК билан касалланган беморларда цитокинлар даражасини ўрганаётганда (5-расм) ўзгаришларнинг деярли бир томонлама табиати аниқланди. БА беморларида IL-4 ишлаб чиқариш даражаси қонда ҳам сезиларли даражада ошди - 69,1±4,1 пг/мл, ва чиқарилаётган нафас конденсатида - 4,0±0,2 пг/мл, ЎСОКда 31,5±1,8 пг/мл ва 2,5±0,1 пг/мл га нисбатан, унда сезиларли фарқлар аниқланди ( $P > 0,001$ ).



**Расм 5.** БА, ЎСОК ва БА+ЎСОК касалликларида ремиссия ҳолатида IL-4 ишлаб чиқариш даражаси.

БА + ЎСОК билан бўлган беморлар қон зардобидаги IL-4 нинг қийсий баҳолашда цитокин ишлаб чиқариш ( $69,1 \pm 4,1$  пг/мл) бўлиб, ЎСОК билан бўлган беморларда ( $31,5 \pm 1,8$  пг/мл) нисбатан статистик жиҳатдан юқори кўрсаткичлар ( $P < 0,001$ ) кузатилди.

IL-8 ишлаб чиқаришни ўрганаётганда, БА билан оғриган беморларда ЎСОК билан бўлган беморлар гуруҳига нисбатан статистик жиҳатдан муҳим фарқ ҳам қайд этилди (6-расм). IL-8 - фаоллашиши асосан токсик ва бактериал патогенларга жавобан гранулоцитлар, биринчи навбатда нейтрофиллар билан боғлиқ бўлган маҳсулот ҳисобланади.



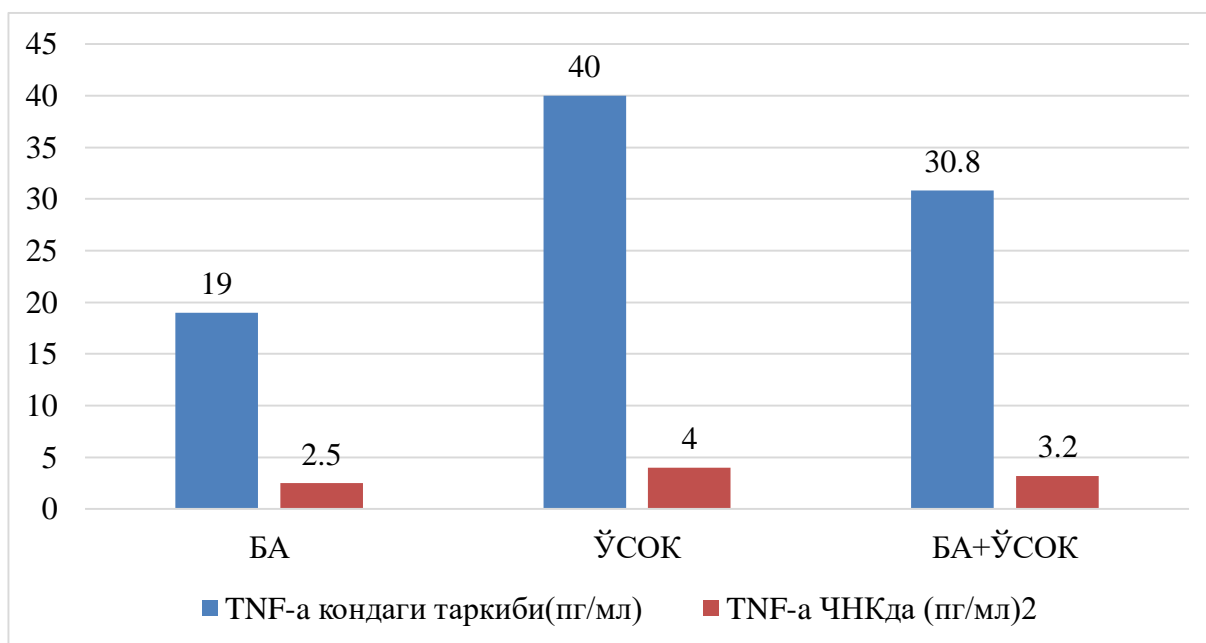
**Расм 6.** БА, ЎСОК ва БА+ЎСОК касалликларида ремиссия ҳолатида IL-8 ишлаб чиқариш даражаси

Маълумки, IL-8 нейтрофиллар томонидан ишлаб чиқарилади ва ЎСОК билан касалланган беморларда уни ишлаб чиқаришнинг устунлиги нафас йўлларида нейтрофилли яллиғланишни сақлашга ёрдам беради. Ушбу хулоса ЎСОК ( $72,5 \pm 4,7$  пг/мл ва  $74,2 \pm 4,8$  пг/мл) ва БА+ЎСОК ( $52,2 \pm 2,5$  пг/мл и  $31,2 \pm 1,7$  пг/мл) билан касалланган беморлар гуруҳида қонда ва чиқарилаётган нафас конденсатида цитокин IL-8 ишлаб чиқариш даражасини таққослаш натижасида тасдиқланди ва бунда юқори даражадаги ишончли аҳамият аниқланди ( $P < 0,001$ ).

Шундай қилиб, IL-4, IL-8 касалликларнинг иммунопатогенезида муҳим аҳамиятга эга БА, ЎСОК ва уларнинг комбинацияси ривожланишида цитокин ишлаб чиқариши билан бир-биридан сезиларли фарқ қилади. БАда IL-4 цитокинлари устун бўлиб, иммунитетнинг Th2 турида қатнашади, бу нафас йўлларида аллергия (эозинофил) яллиғланишининг шаклланишига хосдир. ЎСОКда IL-8 цитокинлари даражаси ошади, уларнинг ажралиши юқумли агентлар (бактериялар, вируслар) ва токсинларнинг фаоллашуви таъсири остида содир бўлади.

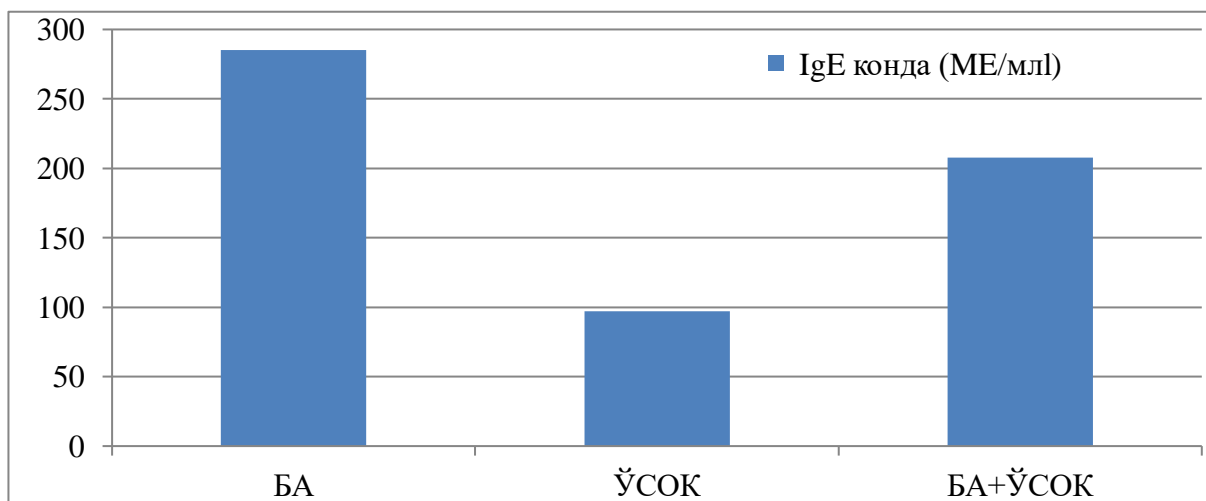
Қонда TNF- $\alpha$  индексини ўрганиш натижасида БА билан бўлган беморлар орасида  $19,2 \pm 1,1$  пг/мл, ЎСОКдан фарқли ўлароқ ( $P < 0,001$ ) сезиларли даражада юқори кўрсаткичлар аниқланди (7-расм). ЎСОК ва БА+ЎСОК билан бўлган беморларнинг қондаги ( $P < 0,001$ ) ва ЧНКдаги

( $P < 0,01$ ) кўрсаткичлари таққослаганда коморбид кечиш билан бўлган беморларда статистик жиҳатдан юқори кўрсаткичлар аниқланди (3.3.2-жадвал). БА ва БА+ЎСОК билан бўлган беморлар қонидаги TNF- $\alpha$  коморбид патология билан бўлган беморлар кўрсаткичлари билан таққослаганда коморбид патология билан бўлган беморларда юқори бўлиб, мос равишда  $19,2 \pm 1,1$ ;  $31,2 \pm 1,7$  ( $P < 0,001$ ) тенг бўлди.



**Расм 7.** БА, ЎСОК ва БА+ЎСОК билан бўлган беморларда касалликнинг ремиссия босқичида TNF- $\alpha$  даражаси

Иммуноглобулин Е кўрсаткичларини 3 ла гуруҳда солиштириб кўрганда касалликнинг кўзиш босқичида бўлган БА билан беморлар қонида, ЎСОК ва БА+ЎСОК билан бўлган беморларга қараганда сезиларли даражада юқори эканлиги аниқланди, ЎСОК билан бўлган беморлар ва БА+ЎСОКда еса ўрганилган адабиёт манбаларига мос келадиган комбинациялашган патология билан бўлган беморлар орасида юқори кўрсаткичлар аниқланди ( $P < 0,001$ ) (8-расм).



**Расм 8.** БА, ЎСОК ва БА+ЎСОК билан бўлган беморларда касалликнинг ремиссия босқичида иммуноглобулин Е нинг даражаси

Шундай қилиб, юқорида айтиб ўтилган гуруҳлар (БА, ЎСОК, БА+ЎСОК) орасида иммунологик параметрларни ўрганиш жараёнида иммуноглобулин Е нинг сезиларли даражада кўпайиши аниқланди ва комбинацияланган патологияси бўлган беморларда ўсма некрози TNF- $\alpha$  даражаси устунлик қилди.

Диссертациясининг "БА, ЎСОК ва уларнинг биргаликда кечиши билан оғриган беморлар орасида эндотелий функциясининг кўрсаткичлари" деб номланган бешинчи кичик бобида БА, ЎСОК, БА + ЎСОК билан оғриган беморлар орасида NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub> нисбати кўрсаткичлари ўрганилди. Биз тадқиқотда "амалда соғлом" деб ҳисобланган 20 кишидан олинган ушбу натижалар қийматларни норма сифатида қабул қилдик: қонда NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub> –13,43-14,83 мкмол/л ва ЧНҚда 5,2 -6,92 мкмол/л нисбатга тенг.

Назорат гуруҳини 20 соғлом кўнгиллилар (12 эркак ва 8 аёл) 49,13 ± 4,67 ёшдаги шахслар ташкил этди. Уларнинг ҳеч бири сурункали хасталикка йўлиқмаган, чекмаган ёки бирон бир дори-дармон қабул қилмаган.

### Жадвал 3

ЎСОК ва БА нинг кўзиш босқичда бўлган беморларда NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub> кўрсаткичларининг нисбати

Кўрсаткичлар	ЎСОК (n=36)	БА (n=36)	P
Қонда NO <sub>2</sub> ва NO <sub>3</sub> ммоль/л	21,8±1,4	17,2±1,1	<0,01
ЧНҚда NO <sub>2</sub> ва NO <sub>3</sub> ммоль/л	12,5±0,7	7,7±0,5	<0,001

**Изох:** P-таққосланган гуруҳлар кўрсаткичлари ўртасидаги фарқларнинг ишончилиги

БА ва ЎСОКнинг кўзиш даврида бўлган беморлар гуруҳларини таққослаганда, БА ва ЎСОК касалликларида деярли соғлом одамлардан фарқли ўларок, NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub> нисбати юқори бўлганлиги аниқланди, аммо ЎСОК билан бўлган беморларда статистик жиҳатдан БА билан бўлган беморларга қараганда юқори кўрсаткичларга эга бўлиб (P<0,01), шунингдек ЧНҚ таркибида ҳам (P<0,001), бу эндотелиал дисфункция ЎСОК билан оғриган беморлар орасида кўпроқ аниқланганлигини тасдиқлайди (3-жадвал). Ремиссия босқичида ҳам худди шу манзара кузатилди (4-жадвал).

### Жадвал 4

ЎСОК ва БА ремиссияси даврида беморларда NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub> кўрсаткичларининг нисбати

Кўрсаткичлар	ЎСОК (n=36)	БА (n=36)	P
Қонда NO <sub>2</sub> ва NO <sub>3</sub> ммоль/л	21,8±1,2	16±0,9	<0,001
ЧНҚда NO <sub>2</sub> ва NO <sub>3</sub> ммоль/л	12±0,7	7,5±0,4	<0,001

**Изох:** P-таққосланган гуруҳлар кўрсаткичлари ўртасидаги фарқларнинг ишончилиги

Касалликнинг кўзиши ва ремиссия босқичида ЎСОК ва БА+ЎСОК билан оғриган беморларни таққослаганда, биз иккала гуруҳда ҳам юқори кўрсаткичларни аниқладик, аммо ЎСОК билан оғриган беморларда қонда

( $P < 0,05$ ) ва ЧНКда ( $P < 0,001$ ) статистик жиҳатдан сезиларли даражада юқори боўлди (5.6-жадвал).

**Жадвал 5**

ЎСОК ва БА+ЎСОКнинг кўзиш босқичида бўлган беморларда NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub> кўрсаткичларининг нисбати

Кўрсаткичлар	ЎСОК (n=36)	БА+ ЎСОК (n=32)	P
Қонда NO <sub>2</sub> ва NO <sub>3</sub> ммоль/л	21,8±1,4	18,3±1,0	<0,05
ЧНКда NO <sub>2</sub> ва NO <sub>3</sub> ммоль/л	12,5±0,7	9,5±0,6	<0,001

**Изох:** P-таққосланган гуруҳлар кўрсаткичлари о'ртасидаги фарқларнинг ишончилиги

**Жадвал 6**

ЎСОК ва БА+ЎСОК билан касалланган беморларда ремиссия босқичида NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub> кўрсаткичларининг нисбати

Кўрсаткичлар	ЎСОК (n=36)	БА+ ЎСОК (n=32)	П
Қонда NO <sub>2</sub> ва NO <sub>3</sub> ммоль/л	6,4±1,2	9,2±1,1	>0,1
ЧНКда NO <sub>2</sub> ва NO <sub>3</sub> ммоль/л	3,0±0,7	4,2±0,5	>0,1

**Изох:** P-таққосланган гуруҳлар кўрсаткичлари ўртасидаги фарқларнинг ишончилиги

БА ва БА+ЎСОК билан оғриган беморларни кўзиш босқичида потенциал соғлом беморлардан фарқли ўлароқ, NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub> нисбати БА беморларида ҳам, ҳамда комбинацияланган патология билан бўлган беморларда ҳам статистик жиҳатдан сезиларли даражада юқори эди, аммо БА ва БА+ЎСОК касаллиги кўзиш босқичида, маълумотлар қонда ва ЧНКда статистик жиҳатдан аҳамиятсиз эди. (жад 7).

**Жадвал 7**

БА ва БА+ЎСОК касалликларининг кўзиш босқичида NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub> кўрсаткичларининг нисбати

Кўрсаткичлар	ЎСОК (n=36)	БА+ ЎСОК (n=32)	П
Қонда NO <sub>2</sub> ва NO <sub>3</sub> ммоль/л	17,2±1,1	18,3±1,0	>0,5
ЧНКда NO <sub>2</sub> ва NO <sub>3</sub> ммоль/л	7,7±0,5	9,5±0,6	<0,02

**Изох:** P-таққосланган гуруҳлар кўрсаткичлари ўртасидаги фарқларнинг ишончилиги

Ушбу кўрсаткичларни ремиссия босқичида ушбу гуруҳлар ўртасида ўрганаётганда БА+ЎСОК билан оғриган беморларда ЧНКда статистик жиҳатдан муҳим бўлган NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub> кўрсаткичлар мавжуд эди (8-жадвал).

Шундай қилиб, тадқиқотларимиз давомида ЎСОК билан оғриган беморлар эндотелиал дисфункцияни пайдо бўлишига, БА ва БА+ЎСОК билан оғриган беморлардан фарқли ўлароқ, кўпроқ таъсир этиши ва эндотелиал дисфункция ЎСОК шаклланишидаги патогенетик боғланиш

эканлиги исботланди, бу беморларда эндотелиал дисфункцияни тиклаш функциясига эга дориларни тайинлашни талаб қилади.

### Жадвал 8

БА ва БА + ЎСОК касалликларининг ремиссия босқичида NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub> кўрсаткичларининг нисбати

Кўрсаткичлар	ЎСОК (n=36)	БА+ ЎСОК (n=32)	П
Қонда NO <sub>2</sub> ва NO <sub>3</sub> ммоль/л	16±0,9	18±1,1	>0,2
ЧНКда NO <sub>2</sub> ва NO <sub>3</sub> ммоль/л	7,5±0,4	9,2±0,5	<0,01

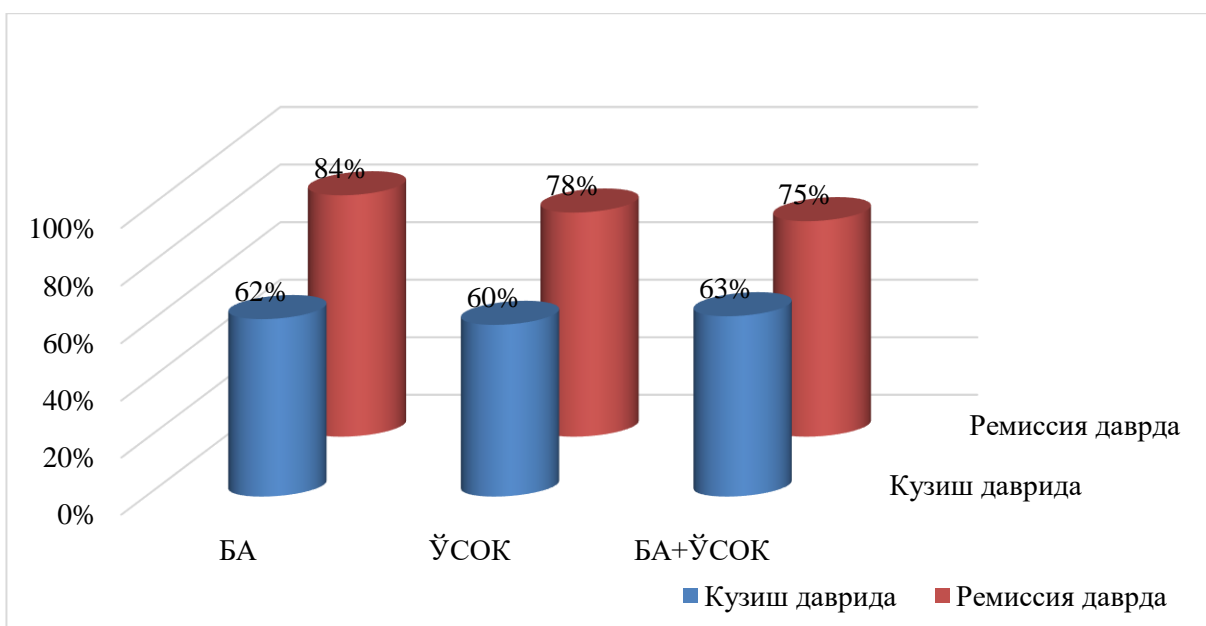
**Изох:** Р-таққосланган гуруҳлар кўрсаткичлари ўртасидаги фарқларнинг ишончилиги

**"БА, ЎСОК ва уларнинг биргаликда кечишида касалликнинг оғирлик даражасига қараб инструментал баҳолаш"** деб номланган тўтинчи боб иккита кичик бобдан иборат.

**"Астма, ЎСОК ва уларнинг биргаликда кечиши билан бўлган беморларда сатуратсия ҳолати, жадал нафас чиқариш ҳажми ва нафас чиқариш авжий оқимининг тезлиги"** деб номланган кичик бобда биз БА, ЎСОК ва БА+ЎСОК билан касалликни кўзиш даврида бўлган беморларда сатурация индексининг (SO<sub>2</sub> (%)) солиштира хусусиятларини ўргандик ва комбинацияланган патологияда сатурация ҳолати (SO<sub>2</sub> (%)) 91% қайд этилди, ремиссия пайтида БА, ЎСОК ва БА + ЎСОК бўлган беморларда сатурация индекси 94% тенг эканлиги аниқланди.

Кейинчалик барча беморларга пикфлоуметрия ўтказилди, бунинг учун бемор максимал чуқур чуқур нафас олгандан сўнг, дарҳол (нафас олишнинг энг юқори нуктасида нафасни тўхтатмасдан), пикфлоуметрга кескин нафас чиқаради. Ўлчов 3-5 марта такрорланиб, натижада л/дақ ичида олинган энг юқори нафас чиқариш авжий тезлиги (НЧАТ) қиймати ҳисобланди. БА, ЎСОК ва ЎСОК+БА билан оғриган беморларда касалликни кўзиши ва ремиссия даврида пикфлоуметриянинг (НЧАТ) қийсий кўрсаткичлари шуни кўрсатдики, БА билан бўлган беморларда касаллик кўзиш вақтида НЧАТ-62%, ЎСОК билан бўлган беморларда 60% ва комбинациялашган патология билан бўлган беморларда 63% тенг бўлди, касалликни ремиссия даврида эса БА да НЧАТ-84%, ЎСОК -78% ва комбинация билан бўлган беморларда 75% ташкил этди (9-расм).

БА, ЎСОК ва ЎСОК+БА билан оғриган беморларда касалликнинг оғирлик даражасига қараб пикфлоуметрия кўрсаткичларининг (НЧАТ) солиштира хусусиятлари



**Расм 9.** Кўришиб турибдики, БА ва БА+ҶСОК билан оғриган беморларда НЧАТ кўрсаткичлари юқори бўлиб, бу эса ушбу ҳолатни ўз вақтида коррекциялаш лозимлигини талаб қилади.

Бундан ташқари, барча беморларга эрталаб наҳор пайтида спирография ўтказилди ва ўпканинг ҳаётий ҳажми (ЎҲҲ) %, ўпканинг жадаллашган ҳаёт ҳажми (ЎЖҲС) %, бир зумлик ҳажмий тезлик (БЗҲТ) 75%, (БЗҲТ) 50%, (БЗҲТ) 25% аниқланди (9-жадвал).

**Жадвал 9**

Гуруҳларга қараб спирография кўрсаткичлари

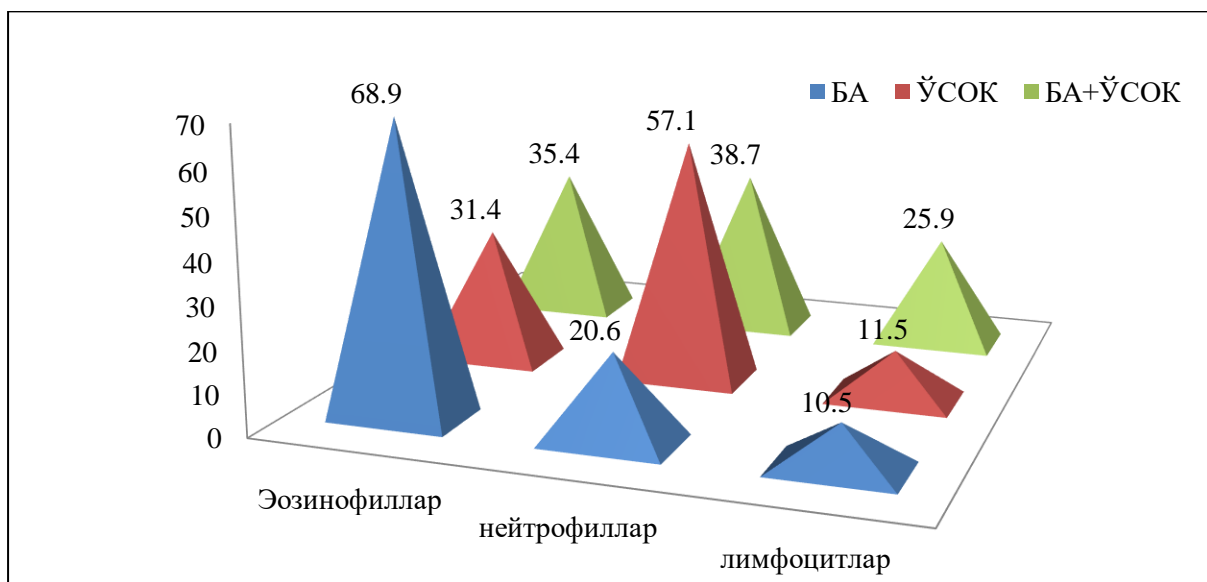
БА оғирлик даражаси	БА	ҶСОК	ҶСОК+БА	P1	P2	P3
ЎҲҲ (ўпканинг ҳаётий ҳажми)	55,5±2,1	53,2±2,3	48,1±2,4	>0,5	<0,05	>0,5
ЎЖҲС-(ўпканинг жадаллашган ҳаёт ҳажми)	58,0±2,8	51,2±1,9	45,1±2,1	<0,05	<0,01	>0,5
бир зумлик ҳажмий тезлик (БЗҲТ) 25%	44,3±2,0	31,2±1,4	25,1±1,0	<0,001	<0,001	<0,05
бир зумлик ҳажмий тезлик (БЗҲТ) 50%	32,6±1,5	20,5±1,1	17,2±0,8	<0,001	<0,001	<0,05
бир зумлик ҳажмий тезлик (БЗҲТ) 75%	28,5±1,4	16,2±0,7	14,5±0,5	<0,001	<0,001	>0,5

**Изоҳ:** P - таққосланган гуруҳлар ўртасидаги фарқларнинг ишончилиги, P<sub>1</sub> - БА ва ҶСОК ўртасидаги фарқларнинг ишончилиги, P<sub>2</sub> - БА ва БА+ҶСОК ўртасидаги фарқларнинг ишончилиги, P<sub>3</sub> - ҶСОК ва БА+ҶСОК ўртасидаги фарқларнинг ишончилиги.

Спирометрия кўрсаткичларини ўрганишда юқоридаги гуруҳлар орасида статистик жиҳатдан муҳим ўзгаришлар ҳам аниқланди.

Тадқиқот давомида юқоридаги санаб ўтилган беморларга цитограмма ўтказиш учун ультратовушли небулайзер (OMRON NE-U-17, япония) ёрдамида ўтказилган 3,4 ва 5% гипертоник натрий хлорид эритмасини кетма-кет 5 дақиқалик ингальция қилиш йўли билан ҳосил бўлган балғам таркибини ўрганишга қарор қилдик ва унда ташқи нафас олиш функцияси (ТНОФ) назорати остида 100 кўрув майдонида камида 400 та хужайрани ҳисобладик.

Оғир персистирловчи БА билан касалланган беморлар гуруҳидаги чиқарилган балғамнинг хужайра таркибини баҳолашда 68,9% ҳолларда яллиғланишнинг эозинофил биофенотиби, 20,6% да нейтрофил биофенотиби ва 10,3% да яллиғланишнинг лимфоцитли биофенотиби қайд этилди. ЎСОК билан бўлган беморларда нейтрофилли биофенотип 57,1% ҳолларда, лимфоцитли 31,4% да қайд этилди ва атиги 11,5% да эозинофилли яллиғланиш тури кузатилди. Комбинациялашган патологияда, яллиғланишнинг аралашган (эозинофилли-нейтрофилли) биофенотиби кўпроқ ҳолларда (58,1%) учради. 25,8% ҳолларда эса лимфоцитли биофеноти кузатилди (10-расм).



**Расм 10.** Чиқарилган балғамнинг хужайра таркибини баҳолаш

Чиқарилган балғамнинг хужайра таркибининг ўртача кўрсаткичларини ўрганаётганда қуйидаги кўрсаткичлар аниқланди: БА беморлари гуруҳида (n=35) эозинофиллар  $11,2 \pm 2,24\%$ , нейтрофиллар  $81,3 \pm 16,26\%$  ва лимфоцитлар  $11,4 \pm 2,28\%$ , ЎСОК билан бўлган беморларда эозинофиллар  $9,2 \pm 1,84\%$ , нейтрофиллар  $87,2 \pm 17,44\%$  ва лимфоцитлар  $44,5 \pm 8,9\%$ , касалликни комбинациясида (БА+ЎСОК) эозинофиллар ва нейтрофиллар: эозинофиллар  $12,2 \pm 2,44\%$ , нейтрофиллар  $88,1 \pm 17,62\%$  ва лимфоцитлар  $11,0 \pm 2,2\%$  сезиларли даражада кўпайган.

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, БА беморлари гуруҳида ЎСОК билан комбинацияда бўлган беморларда нейтрофиллар ва эозинофиллар даражаси сезиларли даражада ошди. ЎСОК билан оғриган беморларда эса статистик жиҳатдан нейтрофилларнинг юқори сони аниқланди ( $P=0,05$ ).



Шундай қилиб, бузилишларнинг асосий синдромларини (умумий яллиғланиш, метаболик ва иммунитет бузилишларини) тавсифловчи лаборатория параметрларини таҳлил қилиш нафақат патологиянинг изоляция қилинган шакллари тўғрисида илгари чиқарилган хулосаларга зид келмайди, балки уларни тасдиқлайди. Бир-бири билан ўзаро боғлиқ бўлган ва БА ҳамда ЎСОКда тизимли характерга эга бўлган яллиғланиш, метаболик ва иммунитет жараёнлари тегишли лаборатория тестлари гуруҳларининг бузилиши билан етарли даражада ифодаланади. Лаборатория патологиясининг БА-даги умумий частотаси 47,3%, ЎСОКда 50,1%, БА ва ЎСОК комбинациясида 89,4% ни ташкил этади, бу ушбу касалликларнинг патогенетик яқинлигини тасдиқлайди. БА ва ЎСОК лаборатория ўзгаришларининг доминант умумийлиги билан ажралиб туради, бу уларнинг юқори частоталарида намоён бўлади ва касалликнинг оғирлиги, босқичи ва унга қўшилиб келадиган патология мавжудлигига боғлиқ. Шу билан бирга, лаборатория текширувларидаги ўзгаришларнинг жиддийлиги ва табиати патогенетик таъсирларнинг ўзига хос хусусиятига (БАдаги аллергия, ЎСОКда яллиғланиш жараёни), шунингдек, ушбу касалликларнинг комбинациясига боғлиқ. БА ва ЎСОК касалликларини анъанавий равишда лаборатория текшируви, уларнинг ҳолатини клиник, функционал ва патогенетик баҳолашни тўлдирувчи, ушбу касалликларнинг тўлиқ диагностикасини таъминлашга ёрдам берадиган, айниқса улар ўпкадан ташқари висцерал соҳа патологияси билан бирлашганда, ўпканинг сурункали обструктив касалликлари билан оғриган беморларни текшириш бўйича умумий режанинг мажбурий компоненти бўлиб қолади. Беморларни текширишни бошланишида, БА ва ЎСОКнинг қўзиш босқичида ташкил этилган лаборатория синдромларининг ўғирлиги ва комбинациясини баҳолаш нафақат диагностик ва прогностик, балки дифференциал диагностик аҳамиятга ҳам эга.

## ХУЛОСА

1. Ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, БА+ЎСОК билан оғриган беморлар касалликнинг изоляцияланган кечиши билан таққослашда Светой-Георг касалхонаси анкетаси ( $P<0,001$ ) ва САТ-сўровномаси ( $P<0,001$ ) билан баҳолаганда ҳаёт сифатининг пасайган кўрсаткичлари аниқланди.

2. Цитокин ҳолатини ўрганиш шуни кўрсатдики, БА билан оғриган беморлар қонида IL-4 даражаси ЎСОК ва БА+ЎСОК билан солиштирганда ва ЎСОК билан оғриган беморлар қонида IL-8 даражаси БА ва БА+ЎСОК билан таққослаганда юқори бўлиб, БА+ЎСОК билан оғриган беморларда эса касалликнинг изоляцияланган кечишига нисбатан TNF- $\alpha$  даражаси ошганлиги аниқланди.

3. ЎСОК+БА билан оғриган беморларда NO<sub>2</sub> ва NO<sub>3</sub> концентрацияси касалликнинг изоляцияланган кечиши билан солиштирганда ( $P<0,05$ ;  $P<0,001$ ) ҳан кўзиш босқичида, ҳам ремиссия босқичида ошганлиги аниқланди, бу эса касалликларнинг комбинацияланган кечишида эндотелиал тизимда юқори даражадаги дисфункция борлигини тасдиқлади.

4. БА+ЎСОК билан бўлган беморларда касалликнинг изоляцияланган кечишига нисбатан нейтрофиллар ва эозинофиллар даражаси сезиларли даражада ошганлиги аниқланди ( $P<0,05$ ;  $P<0,01$ ).

5. Spiroграфия индексларини ўрганиш шуни кўрсатдики, ЎТХ, ЎЖХС, БЗХТ 75% кўрсаткичлари БА билан оғриган беморларда БА+ЎСОК билан таққослаганда 7,4 ва 12,9 га нисбатан юқори бўлиб, БЗХТ 25%, БЗХТ 50% қийматлари БА ва ЎСОК касалликларини изолирланган кечишидаги беморларда қараганда комбинирланган кечиши билан бўлган беморларга нисбатан анча юқори бўлди.

6. Бронхиал астма, ўпканинг сурункали обструктив касаллиги ва уларнинг комбинацияларини эрта ва дифференциал диагностика қилиш бўйича ишлаб чиқилган дастур респиратор асоратларни прогнозини дастлабки босқичда аниқлаш ва ўз вақтида юқори малакали ёрдам кўрсатишга имкон беради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ PhD.04/3.30.12.2019.Tib.102.21 ПО  
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕННЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ САМАРКАНДСКОМ  
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

---

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИНСТИТУТ**

**НАСИРОВА АЗИЗА АКБАРОВНА**

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СОЧЕТАНИЯ  
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ  
БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ**

**14.00.05 – Внутренние болезни**

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

**Самарканд-2021**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №B2019.4.PhD/Tib1072.**

Диссертация выполнена в Самаркандском государственном медицинском институте.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета ([www.sammi.uz](http://www.sammi.uz)) и Информационно-образовательном портале «Ziyonet» ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)).

**Научный руководитель:** **Базарова Сайёра Абдубаситовна**  
доктор медицинских наук

**Официальные оппоненты:** **Убайдуллаева Наима Набихановна**  
доктор медицинских наук

**Агабабян Ирина Рубеновна**  
Кандидат медицинских наук, доцент

**Ведущая организация:** **Таджикский Государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино**

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 г. в \_\_\_\_ часов на заседании научного совета PhD.04/30.12.2019.Tib.102.01 при Самаркандском государственном медицинском институте. Адрес: 140100, г.Самарканд, улица Амира Темура, дом 18. Тел./факс:(+99866) 233-30-34, e-mail: [ilmiyprorektori@sammi.uz](mailto:ilmiyprorektori@sammi.uz)

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

Автореферат диссертации разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 года.  
(протокол рассылки №\_\_ от \_\_\_\_\_ 2021 года).

**А.М. Шамсиев**

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

**Г.З. Шодикулова**

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

**Ж.О. Атакулов**

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.** На сегодняшний день, в период пандемии, респираторные заболевания представляют собой не только медицинскую, но и социально-экономическую проблему, которая наиболее распространена. По данным Всемирной организации здравоохранения, «...число людей, страдающих бронхиальной астмой (БА), составляет 300 миллионов, а хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является четвертой по значимости причиной смерти...»<sup>1</sup>. В клинической практике часто встречаются пациенты с характерными симптомами обеих нозологических форм, что приводит к определенным трудностям диагностики и лечения. Несмотря на схожесть симптомов, эти заболевания различаются с гистологической точки зрения, характеризуются разными физиологическими нарушениями и различаются клиническими проявлениями. В настоящее время основная задача специалистов - замедлить прогрессирование заболеваний БА и ХОБЛ и их сочетания, учитывая особенности патогенетических путей развития заболеваний, улучшение качества жизни пациентов и предотвращение развития осложнения.

Несмотря на изучение механизмов развития бронхиальной астмы и ХОБЛ в мире, проводится ряд научных исследований с целью анализа патогенетических механизмов в принципах профилактики и лечения, мер по предупреждению заболевания и создания фундаментальной основы для ранней диагностики. Заболевания носят прогрессирующий характер по течению, с четкими системными проявлениями, особенно при тяжелой и крайне тяжелых формах, несмотря на различия в этиологии, патофизиологии и клинических проявлениях, что объясняется наличием симптомов ХОБЛ и бронхиальной астмы в 10-20% случаев. При БА и ХОБЛ особое значение имеет оценка эндотелиального состояния, иммунологического статуса, функционального состояния дыхательной системы и функционального резерва легких.

В нашей стране принимаются масштабные меры по развитию медицинской службы и его соответствие с мировыми стандартами, включая раннюю диагностику и профилактику БА и ХОБЛ среди населения, и достигаются определенные результаты. В нашей стране определены задачи по «...Повышению эффективности, качества и популярности медицинской помощи, а также формирование системы медицинской стандартизации, внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения, создание эффективных моделей патронажа и диспансеризации, поддержки здорового образа жизни и профилактики заболеваний...»<sup>2</sup>. Исходя из этих задач, важно определить характерные клинические формы хронической обструктивной

---

<sup>1</sup> Åberg J., Hasselgren M., Montgomery S., Lisspers K., Ställberg B., Janson C., Sundh J. Sex-related differences in management of Swedish patients with a clinical diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;(14):961-969.

<sup>2</sup> O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2018 yil 7 dekabrda "O'zbekiston Respublikasi sog'liqni saqlash tizimini tubdan takomillashtirish bo'yicha kompleks chora-tadbirlar to'g'risida" gi PF-5590-son Farmoni

болезни легких в сочетании с бронхиальной астмой и, оценить провоспалительные и воспалительные цитокины, функцию эндотелия и разработать эффективные профилактические меры по снижению активности факторов, которые имеют важное значение в патогенезе заболевания и имеют важное научно-практическое значение.

Данная диссертационная работа в определенной степени способствует реализации задач, поставленных в нормативных правовых актах, относящихся к данной сфере деятельности, а также в других нормативно - правовых документах, имеющих отношение к данной области деятельности указанными в указах Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Узбекистан в 2017-2021 годы» от 7 февраля 2017 г; в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 г; в Постановлении Президента Республики Узбекистан ПП-№3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы».

**Соответствие исследования приоритетам развития науки и технологий республики.** Данное исследование проводилось в соответствии с VI приоритетным направлением развития науки и технологий республики «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы** В современной мировой литературе встречаемость пациентов с характерными симптомами обеих нозологических форм приводит к определенным трудностям в диагностике и лечении. Эксперты GINA и GOLD (А.С.Белевский, 2014) обсудили проблемы дифференциальной диагностики бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) по материалам совместного документа рабочих групп. В связи с различиями в диагностических критериях БА и ХОБЛ и отсутствием «золотого стандарта» в дифференциальной диагностике данные о распространенности сочетания этих двух заболеваний у одного и того же пациента очень разнообразная (Дьяченко Н. А. 2021). Были изучены мембранные иммуноглобулины mIgM и mIgG и антигены CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD23, CD25, CD54, CD71, CD72, HLA-DR, CD95, представляющие поверхностные признаки лимфоцитов периферической крови пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и атопической бронхиальной астмы в острой стадии. При этих заболеваниях наблюдаются отчетливые изменения поверхностных фенотипов лимфоцитов (Шуганов А.Е., Палеев Ф.Н. и др. 2015).

В 2014 году экспертами GINA и GOLD был введен новый термин - ACOS (от английского слова Asthma-COPD Overlap Syndrome - перекрестный синдром бронхиальной астмы и ХОБЛ). Научными комитетами GINA и GOLD на основании обзора литературы и соглашения экспертов разработан документ «Диагностика заболеваний с хроническим ограничением воздушного потока: БА, ХОБЛ и СПБАХ», в котором дано

определение СПБАХ, сформулированы критерии диагностики БА, ХОБЛ и СПБАХ и отражены подходы к тактике ведения больных. (Дьяченко Н. А. 2021, Фалетрова С.В., Коршунова Л.В. 2017, Зыков К.А. 2018, Белевский А.С.2014).

В последние годы проведенные исследования ведущими специалистами в области пульмонологии в Узбекистане Убайдуллаевым А.М. 1974, Араловым Н.Р. 2005. Ливерко И.В. 2007, Зиядуллаевым Ш.Х. и др. заслуживают внимания, но несмотря на это проводилось мало исследований по анализу клинико-лабораторных аспектов диагностических критериев диагностики БА, ХОБЛ и их сочетания.

На сегодняшний день многие исследования определяют синдром перекреста ХОБЛ с бронхиальной астмой как фенотип ХОБЛ. Повышенная обратимость дыхательных путей у больных ХОБЛ является одним из ключевых дифференциальных аспектов индивидуумов со СПБАХ, но он может ввести в заблуждение, если принимать во внимание только этот признак.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Работа над диссертацией проводилась в соответствии с планом научно-исследовательских работ Самаркандского государственного медицинского института в рамках проекта № 012000260 по «Разработке передовых технологий профилактики, диагностики и лечения инфекционных и социально-значимых неинфекционных заболеваний» (2017-2020гг).

**Цель исследования заключается в** повышение эффективности ранней и дифференциальной диагностики с учетом клинико-лабораторных, иммунологических и функциональных показателей БА, ХОБЛ и их сочетания.

**Задачи исследования:** оценка качества жизни с помощью специальных анкет у пациентов с бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких и их сочетанием;

обоснование роли цитокинов IL-4, IL-8, IgE и TNF- $\alpha$  при бронхиальной астме, хронической обструктивной болезни легких и их комбинации;

оценка роли метаболитов оксида азота в формировании эндотелиальной дисфункции у пациентов с бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких и их сочетанием;

провести сравнительный анализ состояния секретируемой мокроты у больных БА, ХОБЛ и их сочетанием;

определение степени нарушения вентиляции (обструктивной) для изучения состояния функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких и их сочетанием;

разработка алгоритмов ранней и дифференциальной диагностики бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких и их сочетания.

**Объектом исследования** явились 101 пациента с диагнозом бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких в отделении пульмонологии и аллергологии Самаркандского городского медицинского объединения в 2017-2020 годах и 20 относительно здоровых людей контрольной группы.

**Предметом исследования** были венозная кровь и сыворотка, мокрота и конденсат выдыхаемого воздуха для оценки иммунологического статуса, эндотелиального состояния пациентов с БА и ХОБЛ.

**Методы исследования.** В исследовании использовались биохимические, иммунологические (IL-4, IL-8, TNF-а) и инструментальные исследования (пикфлоуметрия, спирометрия, пульсоксиметрия) и статистические методы.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

впервые обосновано повышение показателей системного воспаления в 2,4 раза и особенности клинических форм с тяжелым течением вследствие аллергического и воспалительного процесса у больных БА в сочетании с ХОБЛ;

раскрыта важная роль прогностического маркера в виде повышения уровня цитокинов ИЛ-4, ИЛ-8, TNF- $\alpha$  в крови и в конденсате выдыхаемого воздуха для дифференциальной и ранней диагностики заболевания на начальных стадиях клинического течения у больных БА в сочетании с ХОБЛ;

выявлена, что у больных БА в сочетании с ХОБЛ обусловленное системным воспалением, показатели функции эндотелия NO<sub>2</sub> / NO<sub>3</sub> имеют прямую сильную корреляционную связь с клиническим течением и тяжестью заболевания ( $r = 0,88$ );

впервые усовершенствован алгоритм ранней диагностики, лечения и профилактики БА, ХОБЛ и их сочетания на основе комплексных методов диагностики, оценки показателей метаболита оксида азота и иммунитета (IL-4, IL-8, TNF-а, IgE).

**Практические результаты исследования заключаются в следующем:**

Для дифференциальной диагностики бронхиальной астмы и обструктивной болезни легких и их сочетания рекомендуется определение иммунологических маркеров IL-4 IL-8 TNF-а в крови и в конденсате выдыхаемого воздуха;

рекомендуется как метод прогнозирования тяжести течения заболевания с учетом сочетания синдромов системного воспаления и иммунной стабилизации на начальном этапе обследования пациента;

разработан алгоритм ранней и дифференциальной диагностики бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких и их сочетания в коморбидном течении заболевания.

**Достоверность результатов исследования** обосновывается правильностью применённого в работе теоретического подхода и методов в исследованиях, достаточностью количества больных бронхиальной астмой, ХОБЛ и их сочетания, использование современных статистических методов для оценки полученных клинических, биохимических, иммунологических и



др. инструментальных данных, а также путем сравнения и рациональной оценки результатов, полученных в результате адекватности и практического выполнения теоретических и практических исследований.

#### **Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость результатов исследования объясняется оценкой общего уровня и характеристик воспалительного синдрома, лежащего в основе лабораторной картины, дифференциальной диагностикой и совершенствованием профилактики этих заболеваний при раннем развитии показателей эндотелиальной и иммунной системы при ХОБЛ, БА и их сочетания.

Практическая значимость результатов исследования объясняется использованием алгоритмов ранней и дифференциальной диагностики, систематизацией диагностической и прогностической значимости основанных на улучшении качества жизни пациентов с бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких и их сочетания определением иммунологических и критериев эндотелиальных функций.

**Внедрение результатов исследования.** На основании полученных результатов определения клинико-лабораторных, иммунологических свойств БА, ХОБЛ и их сочетания:

«Алгоритм дифференциальной диагностики бронхообструктивных заболеваний: хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма» разработан на основе научных результатов по альтернативе ранней и дифференциальной диагностики бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких и их сочетания (Министерство здравоохранения, 21май 2021г. 8 н-р/404).

Это методическая рекомендация позволяет на ранней стадии диагностировать бронхиальную астму, хроническую обструктивную болезнь легких и их сочетания.

«Иммунодиагностика и иммунокоррекция хронической обструктивной болезни легких, ассоциированной с бронхиальной астмой», разработанная на основе научных результатов по проведению иммунокоррекции иммунной системы при помощи лекарственных препаратов при бронхиальной астме, хронической обструктивной болезни легких и их сочетания (Министерство здравоохранения, 21 июня 2021 г. 8 н-р / 552 ).

Данная методическая рекомендация позволяет устранять изменения иммунной системы в практике заболеваний внутренних органов при бронхиальной астме, хронической обструктивной болезни легких и их сочетания.

Научные результаты, полученные в результате ранней дифференциальной диагностики качества жизни пациентов с бронхиальной астмой, ХОБЛ и их сочетания, были применены в практическом здравоохранении, в том числе в практике медицинских объединений Иштиханского, Пайарыкского и Ургутского районов (Справка Министерство здравоохранения 2 июля 2021 г, н-з/220).

Применение полученных научных результатов на практике позволяет на ранней стадии диагностировать БА, ХОБЛ и их сочетание.

**Апробация результатов исследования.** Результаты исследования обсуждались на 8 научных конференциях, в том числе 5 международных и 3 республиканских научных конференциях.

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, в том числе 5 журнальных статей, из них 2 в республиканских и 3 зарубежных журналах рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан.

**Структура и объём диссертации.** Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения и списка использованной литературы. Объём диссертации составляет 120 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** обоснованы актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, даны характеристика объекта и предмета исследования, показано соответствие диссертационной работы приоритетным направлениям развития науки и новых технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследования, раскрыты научная и практическая значимость и внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Современные взгляды о механизмах развития БА и ХОБЛ**» представляется обзор литературы, состоящий из четырех подглав, в которых приводятся сведения о роли поверхностного фенотипа лимфоцитов при ХОБЛ и БА, диагностические критерии синдрома перекрёста БА и ХОБЛ (Asthma-COPD Overlap Syndrome), а также современные методы лечения БА, ХОБЛ и их в сочетании.

Во второй главе диссертации «**Критерии дифференциальной диагностики больных БА, ХОБЛ и БА+ХОБЛ, а также методы их исследования**» приведены данные по общей характеристике обследованных больных с подробным описанием техники проведения клинических, лабораторных и функциональных методов исследования.

В исследование были включены 101 больных с БА, ХОБЛ и БА+ХОБЛ. Данным больным проводились тестирования (АСТ, САТ), биохимические исследования, иммунологическое исследование (IL-4, IL-8, TNF-а), инструментальное исследования (пикфлоуметрия, спирометрия, пульсоксиметрия). Средний возраст больных с БА-  $47,14 \pm 9,4$ ; с ХОБЛ-  $61,43 \pm 12,2$ ; с БА+ХОБЛ -  $64,93 \pm 12,2$  лет.

Длительность наблюдения составило 3 месяца. Оценивались все клиничко-функциональные, лабораторные, иммунологические данные в сравнительном аспекте между БА, ХОБЛ и БА+ХОБЛ. Для оценки степени контролируемости астмы у больных с БА и БА+ХОБЛ использовался АСТ –

тест, а также для определения качества жизни у больных с ХОБЛ и БА+ХОБЛ был проведен САТ тест.

Для изучения роли иммунного статуса у больных с БА, ХОБЛ и БА+ХОБЛ были исследованы показатели провоспалительных (TNF $\alpha$ , IL-8), противовоспалительных (IL-4) цитокинов и иммуноглобулина (IgE) в крови и в КВВ у всех больных в стадии обострения и ремиссии, проводили методом иммуноферментного твердофазного анализа (ELISA).

Непосредственные результаты исследования анализировались посредством оценки клинического успеха. При построении моделей степени тяжести и исхода заболевания, методом наименьших квадратов на параметры модели, накладывалось условие их эффективности не ниже уровня  $p < 0,05$  по t-критерию. Хранение данных и первичная обработка, проводились в базе данных Microsoft Excel 2010 с использованием программы Statistica 10.

Данные выражались в следующем виде: среднее значение (M)  $\pm$  стандартное отклонение (m). Для определения статистической значимости разницы между непрерывными величинами в зависимости от типа распределения, использовались критерии t Стьюдента (нормативное распределение) и Колмогорова-Смирнова, (ненормативное распределение) U-критерий критерия Манна-Уитни.

В третьей главе диссертации **«Особенности качество жизни и анализ некоторых цитокинов и иммуноглобулина E в крови и в КВВ у пациентов ХОБЛ, БА и у больных с сочетанием БА+ХОБЛ»** подробно описаны клинические, биохимические, иммунологические, особенности течения данных состояний, подробно описаны все факторы коморбидности, которые были выявлены у обследованных больных. Автором изучены показатели качества жизни по САТ опроснику больных ХОБЛ, БА и БА+ХОБЛ, где было выявлено, что пациенты имевшие сочетанное течение имели относительно сниженные показатели качество жизни в отличие от пациентов имевших изолированную патологию. Также при исследовании состояния самоконтроля приступов БА по АСТ-тест, выявлено то, что пациенты с сочетанной патологией (БА+ХОБЛ) имели больше случаев с отсутствием контроля над приступами БА, что свидетельствует о том, что при введения больных с сочетанной патологией необходимо более тщательно проводить диагностику и лечение для повышения качества жизни больных. Определялись лабораторные синдромы, имеющие системный характер. Лабораторный синдром системного воспаления при БА и ХОБЛ представлен лейкоцитозом, ускорением СОЭ.

В ходе исследования изучены показатели качества жизни больных ХОБЛ, БА и БА+ХОБЛ, где было выявлено, что пациенты имевшие сочетанное течение имели относительно сниженные показатели качество жизни в отличие от пациентов имевших изолированную патологию. Также при исследовании состояния самоконтроля приступов БА было выявлена идентичная картина, т.е. пациенты с сочетанной патологией (БА+ХОБЛ) имели больше случаев с отсутствием контроля над приступами БА, что свидетельствует о том, что при ведения больных с сочетанной патологией

необходимо более тщательно проводить диагностику и лечение для повышения качества жизни больных.

Во второй подглаве «Анализ цитокинов и иммуноглобулина Е в крови и в КВВ у больных с бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезни легких и при их сочетании в стадии обострения» приведена сравнительная характеристика показателей провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, а также иммуноглобулина Е среди больных БА, ХОБЛ и их сочетаний в стадии обострения.

Значимую роль в патогенезе воспаления дыхательных путей при хронических заболеваниях оказывает состояние иммунной реактивности организма. Воспаление дыхательных путей является одним из основным патогенетических звеньев БА, ХОБЛ, которое реализуются с помощью цитокинов и других иммунокомпетентных клеток. В этой связи нами были изучены показатели провоспалительных (TNF $\alpha$ , IL-8) и противовоспалительных (IL-4) цитокинов и иммуноглобулина (IgE) в крови и в КВВ у больных БА, ХОБЛ и при их сочетании в стадии обострения заболевания (таблица 1).

**Таблица 1**

Показатели цитокинов и иммуноглобулина Е в крови и в КВВ у больных БА, ХОБЛ и ХОБЛ+БА в стадии обострения

Показатели	БА (n=35)	ХОБЛ (n=35)	БА+ХОБЛ (n=31)	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>
IL-4 в крови (пг/мл)	69,1 $\pm$ 4,1	31,5 $\pm$ 1,8	42,1 $\pm$ 2,4	<0,001	<0,001	<0,001
IL-4 в КВВ пг/мл	4,0 $\pm$ 0,2	2,5 $\pm$ 0,1	3,5 $\pm$ 0,2	<0,001	>0,1	<0,001
IL-8 в крови (пг/мл)	60,8 $\pm$ 3,8	72,5 $\pm$ 4,7	60,8 $\pm$ 12,2	<0,05	<0,5	<0,001
IL-8 в КВВ (пг/мл)	62,1 $\pm$ 3,5	74,2 $\pm$ 4,8	52,2 $\pm$ 2,5	<0,05	<0,02	<0,001
TNF-а в крови (пг/мл)	19,2 $\pm$ 1,1	10,4 $\pm$ 0,7	31,2 $\pm$ 1,7	<0,001	<0,001	<0,001
TNF-а в КВВ (пг/мл)	2,6 $\pm$ 0,1	2,5 $\pm$ 0,1	3,1 $\pm$ 0,2	>0,5	<0,02	<0,01
Общий IgE в крови (МЕ/мл)	285,2 $\pm$ 17,2	89,5 $\pm$ 5,2	212,2 $\pm$ 12,4	<0,001	<0,001	<0,001

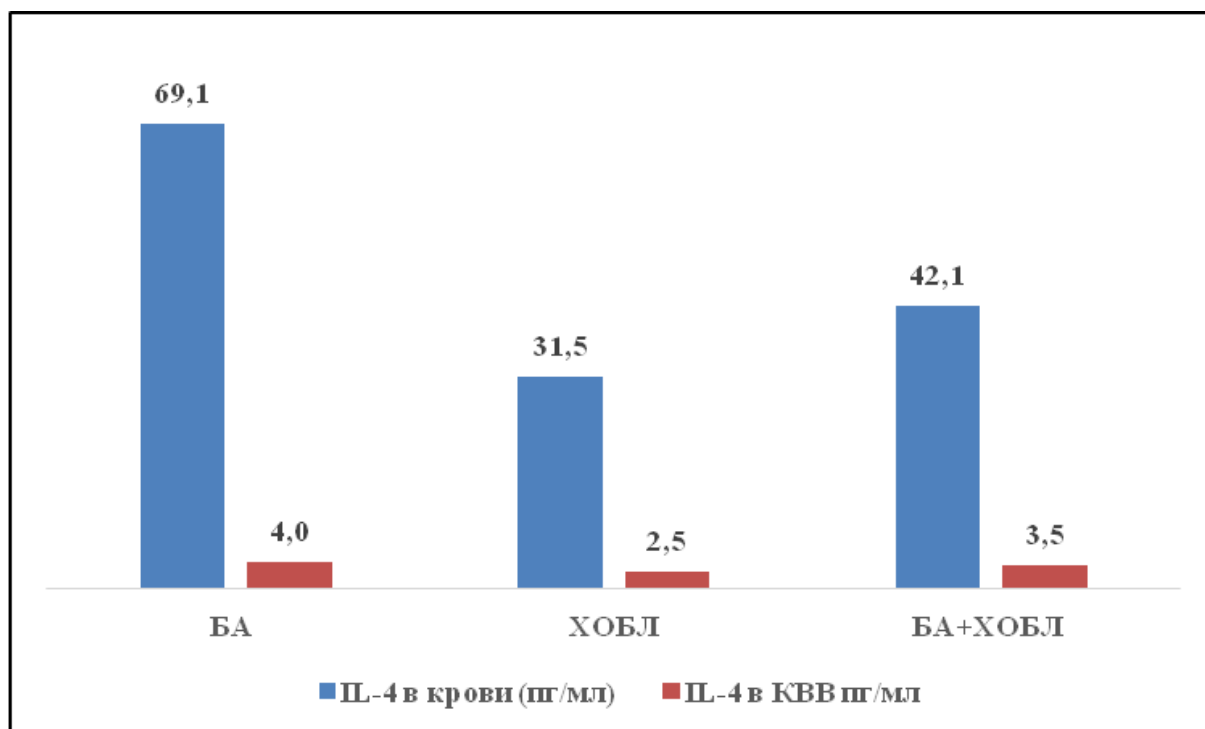
**Примечание:** P<sub>1</sub> - достоверность различий показателей между группами больных БА и ХОБЛ, P<sub>2</sub> - группами больных БА и БА+ХОБЛ, и P<sub>3</sub> - группами больных ХОБЛ и БА+ХОБЛ.

При сравнение показателей интерлейкина - 8 (IL-8) в крови и в КВВ среди 3-х сопоставимых групп в стадии обострения было выявлено, что среди больных ХОБЛ в отличие от больных БА (P<0,05), БА+ХОБЛ было статистически значимые высокие показатели (P<0,001) (рис 1.2). При сопоставлении БА+ХОБЛ и БА было выявлено высокое значение IL-8 среди больных БА, данный показатель также был статистически значим в крови (P<0,05) и статистически не значимо высок при исследовании IL-8 в КВВ (P<0,02).

При исследовании интерлейкина – 4 (IL-4) было выявлено несколько другая картина. Пациенты с БА и БА+ХОБЛ имели статистически значимые высокие данные в отличие от больных ХОБЛ как в крови, так и в КВВ ( $P<0,001$ ). При сравнении больных БА и БА+ХОБЛ было выявлено высокий показатель противовоспалительного интерлейкина-4 среди больных с коморбидной патологией в крови и в КВВ ( $P<0,001$ ). Таким образом, пациенты с коморбидной патологией в стадии обострения в отличие от пациентов БА и ХОБЛ имеют статистически высокие показатели.

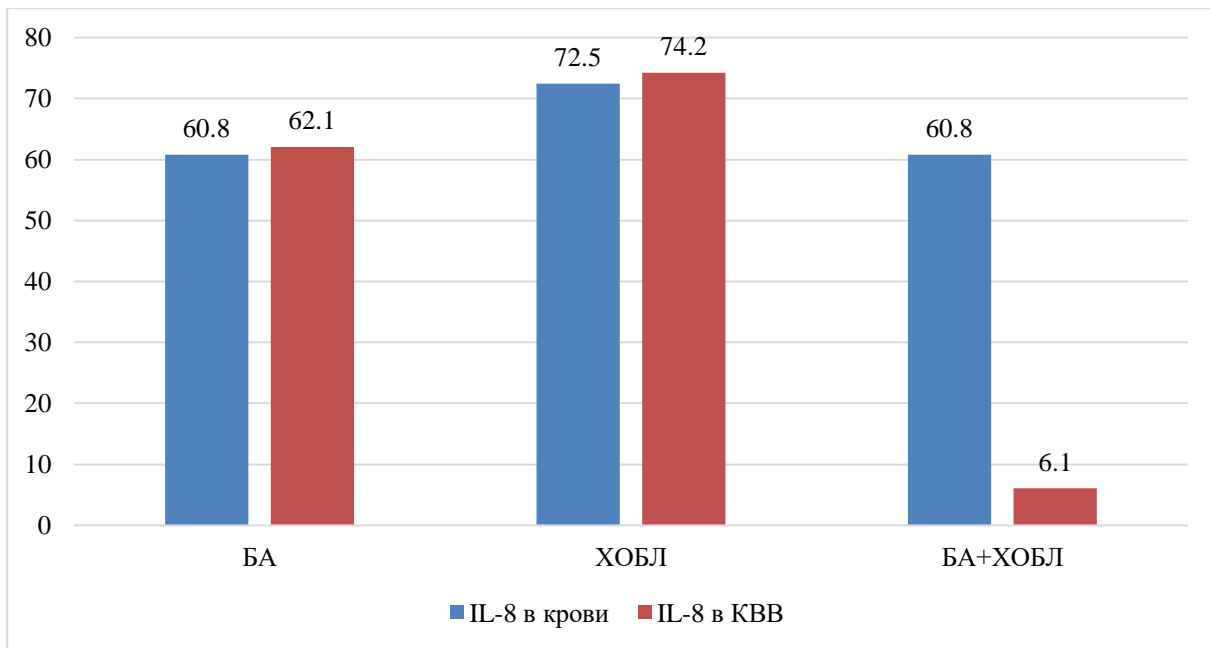
При изучении уровня цитокинов у больных БА и ХОБЛ (рисунок 1) был выявлен практически однонаправленный характер изменений. По уровню продукции IL-4 у больных БА значительно превышали как в крови -  $69,1\pm 4,1$  пг/мл, так в конденсате выдыхаемого воздуха -  $4,0\pm 0,2$  пг/мл, в сравнении при ХОБЛ  $31,5\pm 1,8$  пг/мл и  $2,5\pm 0,1$  пг/мл, при которых выявлены значимые различия ( $P>0,001$ ).

При сравнительной оценке IL-4 в сыворотке крови у больных БА +ХОБЛ отмечался статистически высокий уровень ( $P<0,001$ ) продукции цитокина ( $69,1\pm 4,1$  пг/мл) по сравнению с больными ХОБЛ ( $31,5\pm 1,8$  пг/мл).



**Рисунок 1.** Уровень продукции IL-4 у больных БА, ХОБЛ и БА+ХОБЛ в стадии обострения.

При исследовании продукции IL-8 также отмечалось статистически значимое различие у больных с БА в сравнении с группой больных ХОБЛ (рисунок 2). IL-8 является продуктом, активацию которого в первую очередь связывают с гранулоцитами, прежде всего нейтрофилами, в ответ на токсические и бактериальные патогены.

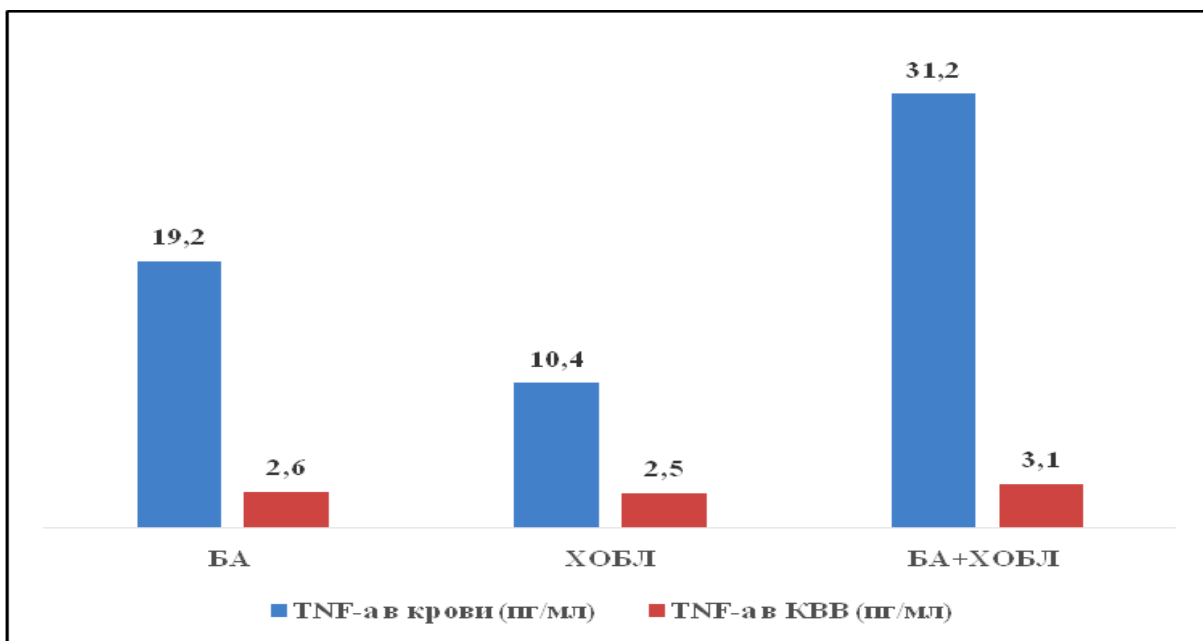


**Рисунок 2.** Уровень продукции IL-8 у больных БА, ХОБЛ и БА+ХОБЛ в стадии обострения.

Известно, что IL-8 продуцируется нейтрофилами и преобладание его продукции у больных ХОБЛ способствует поддержанию нейтрофильного воспаления в дыхательных путях. Подтверждением данного заключения, явился результат сравнения уровня продукции цитокина IL-8 в крови и в конденсате выдыхаемого воздуха в группах больных при ХОБЛ ( $72,5 \pm 4,7$  пг/мл и  $74,2 \pm 4,8$  пг/мл) и БА+ХОБЛ ( $52,2 \pm 2,5$  пг/мл и  $31,2 \pm 1,7$  пг/мл) при которых определялась достоверная значимость высокой степени ( $P < 0,001$ ).

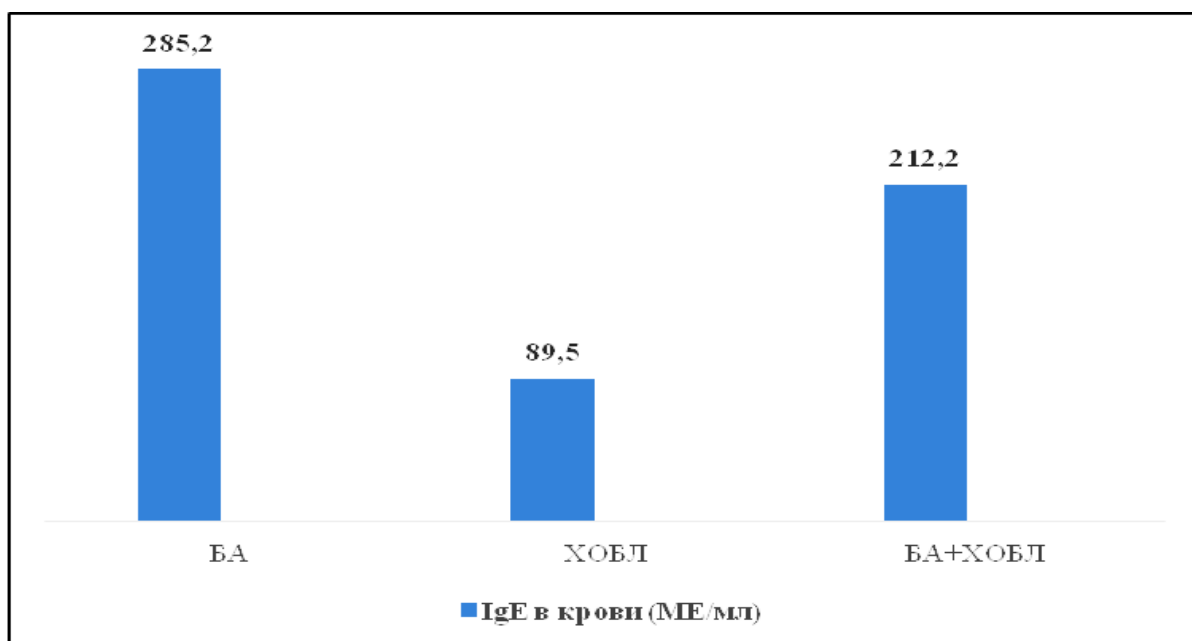
Таким образом, цитокины имеют важное значение в иммунопатогенезе воспаления дыхательных путей при БА + ХОБЛ, про которых преобладает нейтрофильный тип воспаления дыхательных путей, что проявляется повышенной продукцией IL-8 и поддерживает персистенцию инфекционного, нейтрофильного типа воспаления респираторного тракта.

При исследовании показателя TNF- $\alpha$  в крови было выявлено значительно высокие показатели среди больных БА  $19,2 \pm 1,1$  пг/мл в отличие от ХОБЛ ( $P < 0,001$ ) (рисунок 3). При сравнении ХОБЛ и БА+ХОБЛ было выявлено статистически значимые высокие показатели среди больных с коморбидным течением как в крови ( $P < 0,001$ ), так и в КВВ ( $P < 0,01$ ) (рис 3.). При сравнении больных БА и БА+ХОБЛ показатели TNF- $\alpha$  в крови был выше среди больных с коморбидной патологией, соответственно  $19,2 \pm 1,1$ ,  $31,2 \pm 1,7$  ( $P < 0,001$ ).



**Рисунок 3.** Уровень TNF-α у больных БА, ХОБЛ и БА+ХОБЛ в стадии обострения.

При сравнении показателей иммуноглобулина E среди выше перечисленных 3-х группах в стадии обострения (рисунок 4) было выявлено, что больные БА в отличие от больных ХОБЛ и БА+ХОБЛ имели значительно высокие показатели в крови, при сравнении больных ХОБЛ и БА+ХОБЛ, было выявлено высокие показатели среди больных с сочетанной патологией ( $P < 0,001$ ), что соответствует данным нами изученных литературных источников (Рис 4.)



**Рисунок 4.** Уровень иммуноглобулина E у больных БА, ХОБЛ и БА+ХОБЛ в стадии обострения.

Таким образом, в ходе изучения иммунологических показателей среди выше сказанных группах (БА, ХОБЛ, БА+ХОБЛ) было выявлено значительное повышение иммуноглобулина E и пациенты с сочетанной

патологией превалировал уровень фактора некроза опухоли TNF- $\alpha$ .

В третьей подглаве «Анализ цитокинов и иммуноглобулина E в крови и в КВВ у больных с бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких и при их сочетании в стадии ремиссии» приведена сравнительная характеристика показателей провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, а также иммуноглобулина E среди больных БА, ХОБЛ и их сочетаний в стадии ремиссии.

Значимую роль в патогенезе воспаления дыхательных путей при хронических заболеваниях оказывает состояние иммунной реактивности организма. Воспаление дыхательных путей является одним из основным патогенетических звеньев БА, ХОБЛ, которое реализуются с помощью цитокинов и других иммунокомпетентных клеток. В этой связи нами были изучены показатели провоспалительных (TNF $\alpha$ , IL-8) и противовоспалительных (IL-4) цитокинов и иммуноглобулина (IgE) в крови и в КВВ у больных БА, ХОБЛ и при их сочетании в стадии обострения заболевания (таблица 2).

При исследовании интерлейкина – 4 (IL-4) было выявлено несколько другая картина. Пациенты с БА и БА+ХОБЛ имели статистически значимые высокие данные в отличие от больных ХОБЛ как в крови, так и в КВВ (P<0,001). При сравнении больных БА и БА+ХОБЛ было выявлено высокий показатель противовоспалительного интерлейкина-4 среди больных с коморбидной патологией в крови и в КВВ (P<0,001). Таким образом, пациенты с коморбидной патологией в стадии обострения в отличие от пациентов БА и ХОБЛ имеют статистически высокие показатели.

**Таблица 2**

Показатели цитокинов и иммуноглобулина E в крови и в КВВ у больных БА, ХОБЛ и ХОБЛ+БА в стадии ремиссии

Показатели	БА (n=35)	ХОБЛ (n=35)	БА+ХОБЛ (n=31)	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>
IL-4 в крови (пг/мл)	66,5±3,7	13,2±0,6	20,7±1,2	<0,001	<0,05	<0,001
IL-4 в КВВ пг/мл	4,0±0,2	2,4±0,1	3,1±0,2	<0,001	<0,05	<0,001
IL-8 в крови (пг/мл)	33,5±1,8	69±3,7	54,4±3,1	<0,001	<0,001	<0,01
IL-8 в КВВ (пг/мл)	5,9±0,3	6,5±0,3	6,2±0,3	>0,2	>0,5	>0,5
TNF-а в крови (пг/мл)	19,1±1,1	40,0±2,4	30,8±1,6	<0,001	<0,5	<0,001
TNF-а в КВВ (пг/мл)	2,5±0,1	4,0±0,2	3,2±0,2	<0,001	<0,001	<0,01
Общий IgE в крови (МЕ/мл)	285±17,3	97,2±5,8	207,5±11,5	<0,001	<0,001	<0,001

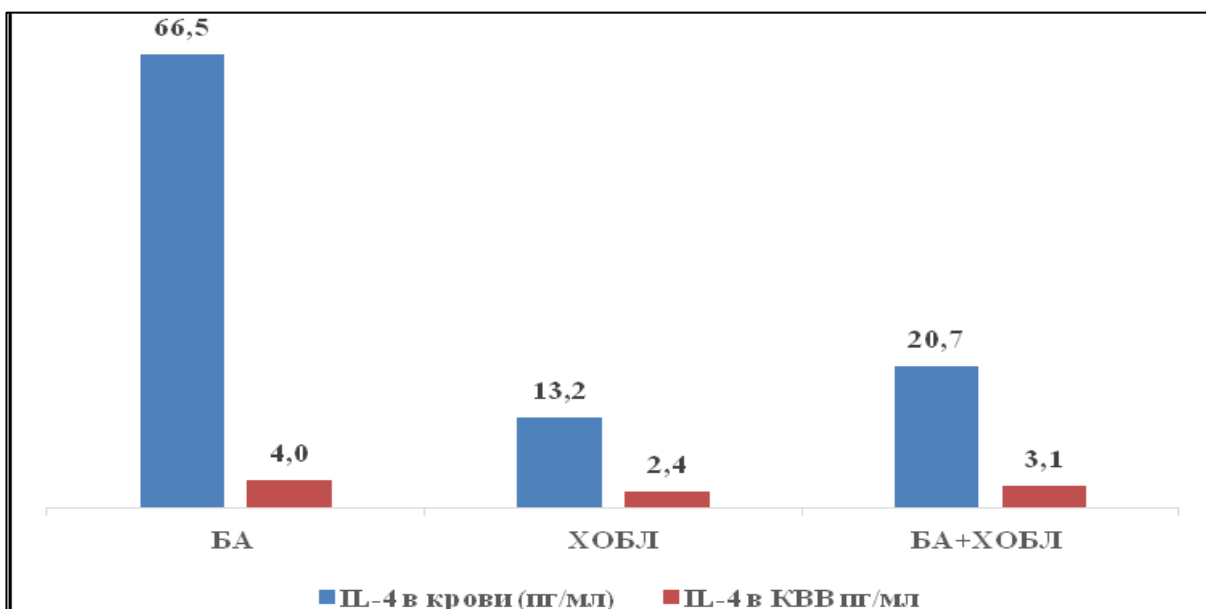
**Примечание:** P<sub>1</sub> - достоверность различий показателей между группами больных БА и ХОБЛ, P<sub>2</sub> - группами больных БА и БА+ХОБЛ, и P<sub>3</sub> - группами больных ХОБЛ и БА+ХОБЛ.

При изучении уровня цитокинов у больных БА и ХОБЛ (рис. 5) был



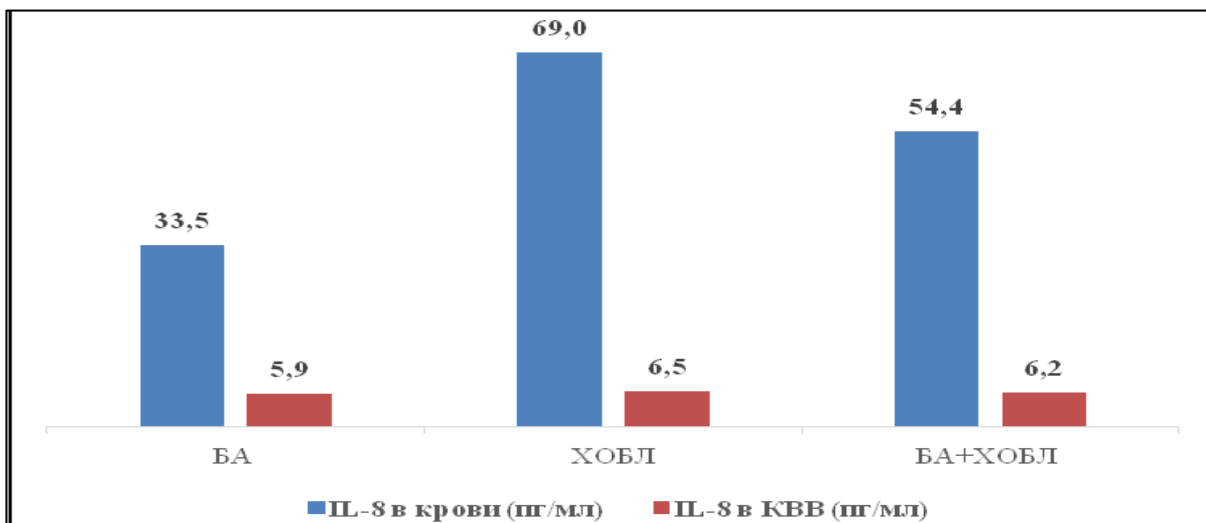
выявлен практически однонаправленный характер изменений. По уровню продукции IL-4 у больных БА значительно превышали как в крови -  $69,1 \pm 4,1$  пг/мл, так в конденсате выдыхаемого воздуха -  $4,0 \pm 0,2$  пг/мл, в сравнении при ХОБЛ  $31,5 \pm 1,8$  пг/мл и  $2,5 \pm 0,1$  пг/мл, при которых выявлены значимые различия ( $P > 0,001$ ).

При сравнительной оценке IL-4 в сыворотке крови у больных БА +ХОБЛ отмечался статистически высокий уровень ( $P < 0,001$ ) продукции цитокина ( $69,1 \pm 4,1$  пг/мл) по сравнению с больными ХОБЛ ( $31,5 \pm 1,8$  пг/мл).



**Рисунок 5.** Уровень продукции IL-4 у больных БА, ХОБЛ и БА+ХОБЛ в стадии ремиссии.

При исследовании продукции IL-8 также отмечалось статистически значимое различие у больных с БА в сравнении с группой больных ХОБЛ (рис. 6). IL-8 является продуктом, активацию которого в первую очередь связывают с гранулоцитами, прежде всего нейтрофилами, в ответ на токсические и бактериальные патогены.

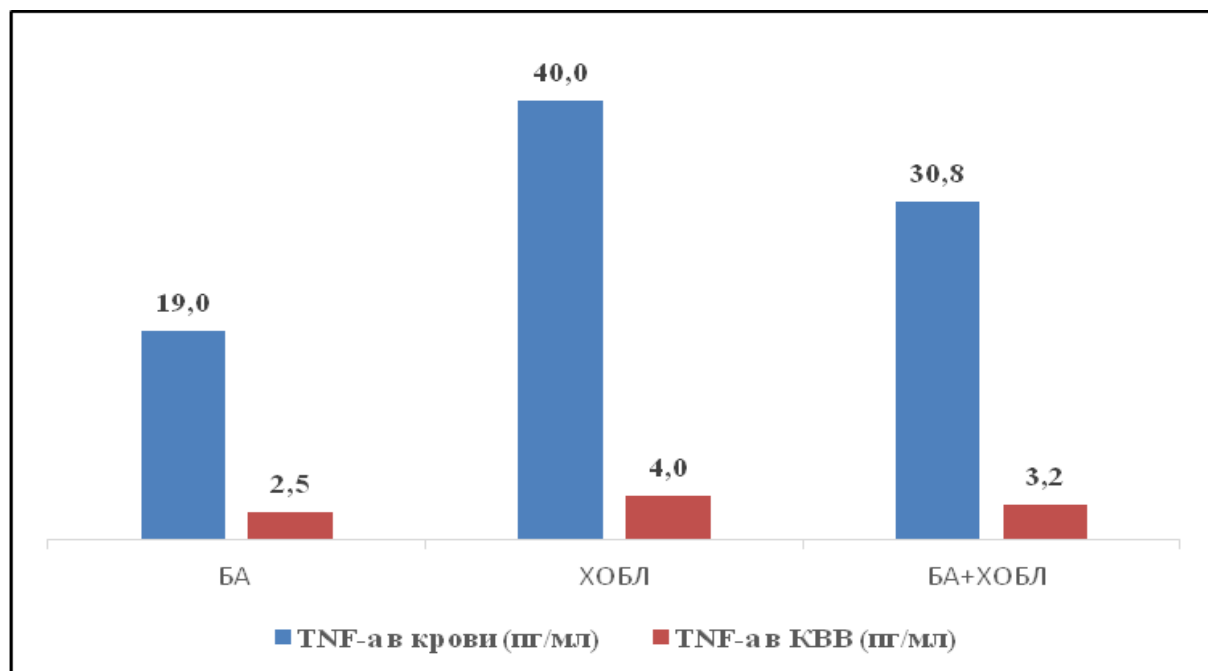


**Рисунок 6.** Уровень продукции IL-8 у больных БА, ХОБЛ и БА+ХОБЛ в стадии ремиссии

Известно, что IL-8 продуцируется нейтрофилами и преобладание его продукции у больных ХОБЛ способствует поддержанию нейтрофильного воспаления в дыхательных путях. Подтверждением данного заключения, явился результат сравнения уровня продукции цитокина IL-8 в крови и в конденсате выдыхаемого воздуха в группах больных при ХОБЛ ( $72,5 \pm 4,7$  пг/мл и  $74,2 \pm 4,8$  пг/мл) и БА+ХОБЛ ( $52,2 \pm 2,5$  пг/мл и  $31,2 \pm 1,7$  пг/мл) при которых определялась достоверная значимость высокой степени ( $P < 0,001$ ).

Таким образом, IL-4, IL-8 играют значимую роль в иммунопатогенезе заболеваний и значительно отличаются друг от друга по преобладанию продукции цитокинов при развитии БА, ХОБЛ и при их сочетании. При БА преобладают цитокины IL4, участвующие в Th2 типе иммунного ответа, что характерно для формирования аллергического (эозинофильного) типа воспаления респираторного тракта. При ХОБЛ повышен уровень цитокинов IL-8, высвобождение которых происходит под влиянием активации инфекционных агентов (бактерий, вирусов) и токсинов.

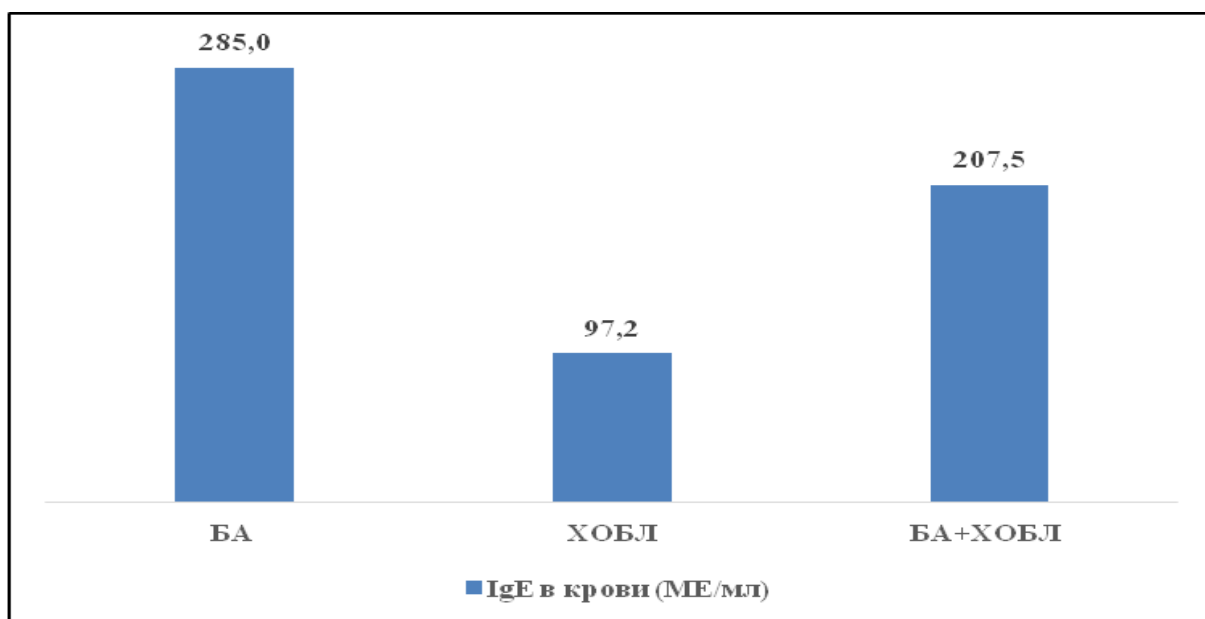
При исследовании показателя TNF- $\alpha$  в крови было выявлено значительно высокие показатели среди больных БА  $19,2 \pm 1,1$  пг/мл в отличие от ХОБЛ ( $P < 0,001$ ) (рис. 7). При сравнении ХОБЛ и БА+ХОБЛ было выявлено статистически значимые высокие показатели среди больных с коморбидным течением как в крови ( $P < 0,001$ ), так и в КВВ ( $P < 0,01$ ) (таб. 3.3.2). При сравнении больных БА и БА+ХОБЛ показатели TNF- $\alpha$  в крови был выше среди больных с коморбидной патологией, соответственно  $19,2 \pm 1,1$ ,  $31,2 \pm 1,7$  ( $P < 0,001$ ).



**Рисунок 7.** Уровень TNF- $\alpha$  у больных БА, ХОБЛ и БА+ХОБЛ в стадии ремиссии

При сравнении показателей иммуноглобулина Е среди выше перечисленных 3-х групп в стадии обострения было выявлено, что больные БА в отличие от больных ХОБЛ и БА+ХОБЛ имели значительно высокие

показатели в крови, при сравнении больных ХОБЛ и БА+ХОБЛ, было выявлено высокие показатели среди больных с сочетанной патологией ( $P < 0,001$ ) (рисунок 8), что соответствует данным нами изученных литературных источников.



**Рисунок 8.** Уровень иммуноглобулина Е у больных БА, ХОБЛ и БА+ХОБЛ в стадии ремиссии

Таким образом, в ходе изучения иммунологических показателей среди выше сказанных группах (БА, ХОБЛ, БА+ХОБЛ) было выявлено значительное повышение иммуноглобулина Е и пациенты с сочетанной патологией превалировал уровень фактора некроза опухоли TNF- $\alpha$ .

В пятой подглаве диссертации «Показатели функции эндотелия среди больных БА, ХОБЛ и БА+ХОБЛ» были изучены показатели соотношения NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub> среди больных БА, ХОБЛ, БА+ХОБЛ. За норму в нашем исследовании были приняты результаты данных величин, которые были получены у 20 людей, определенных нами, как «практически здоровые»: соотношение NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub> в крови –13,43-14,83 мкмоль/л и в КВВ 5,2-6,92 мкмоль/л. **Контрольную группу составили** здоровые добровольцы в количестве 20 человек (12 мужчин и 8 женщин) в возрасте 49,13±4,67 лет. Ни один из них не страдал какими-либо хроническими заболеваниями, не курил и не принимал никаких лекарственных препаратов.

**Таблица 3**

Показатели соотношения NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub> у больных ХОБЛ и БА в стадии обострения

Показатели	ХОБЛ (n=35)	БА (n=35)	P
NO <sub>2</sub> и NO <sub>3</sub> в крови мкмоль/л	21,8±1,4	17,2±1,1	<0,01
NO <sub>2</sub> и NO <sub>3</sub> в КВВ мкмоль/л	12,5±0,7	7,7±0,5	<0,001

**Примечание:** P – достоверность различий между показателями сравниваемых групп

При проведении сопоставления между группами больных БА и ХОБЛ в стадии обострения, было выявлено, что и пациенты с БА и с ХОБЛ имели высокие показатели соотношения  $NO_2/NO_3$  в отличие от практически здоровых лиц, но следует подчеркнуть, что пациенты с ХОБЛ имели статистически высокие показатели в крови по отношению больных с БА ( $P<0,01$ ) и также в составе КВВ ( $P<0,001$ ), это подтверждает то, что среди больных с ХОБЛ эндотелиальная дисфункция выражена сильнее (таб.3). В стадии ремиссии нами было выявлено идентичная картина (таб.4)

**Таблица 4**

Показатели соотношения  $NO_2/NO_3$  у больных ХОБЛ и БА в стадии ремиссии

Показатели	ХОБЛ (n=35)	БА (n=35)	P
$NO_2$ и $NO_3$ в крови ммоль/л	21,8±1,2	16±0,9	<0,001
$NO_2$ и $NO_3$ в КВВ ммоль/л	12±0,7	7,5±0,4	<0,001

**Примечание:** P – достоверность различий между показателями сравниваемых групп

При сравнении больных ХОБЛ и БА+ХОБЛ в стадии обострения и ремиссии нами было обнаружены также высокие показатели в обеих группах, но статистически значимо высокими были у больных ХОБЛ как в крови ( $P<0,05$ ), так и в КВВ ( $P<0,001$ ) (таб.5.6).

**Таблица 5**

Показатели соотношения  $NO_2/NO_3$  у больных ХОБЛ и БА+ХОБЛ в стадии обострения

Показатели	ХОБЛ (n=35)	БА+ХОБЛ (n=31)	P
$NO_2$ и $NO_3$ в крови ммоль/л	21,8±1,4	18,3±1,0	<0,05
$NO_2$ и $NO_3$ в КВВ ммоль/л	12,5±0,7	9,5±0,6	<0,001

**Примечание:** P – достоверность различий между показателями сравниваемых групп

**Таблица 6**

Показатели соотношения  $NO_2/NO_3$  у больных ХОБЛ и БА+ХОБЛ в стадии ремиссии

Показатели	ХОБЛ (n=35)	ХОБЛ +БА (n=31)	P
$NO_2$ и $NO_3$ в крови ммоль/л	6,4±1,2	9,2±1,1	>0,1
$NO_2$ и $NO_3$ в КВВ ммоль/л	3,0±0,7	4,2±0,5	>0,1

**Примечание:** P – достоверность различий между показателями сравниваемых групп

При сопоставлении больных с БА и БА+ХОБЛ в стадии обострения в отличие от потенциально здоровых больных соотношение  $NO_2/NO_3$  были статистически значимо высокие как у больных БА так же и у больных сочетанной патологией, но следует отметить при сопоставлении больных БА и БА+ХОБЛ в стадии обострения данные были статистически не значимыми в крови и в КВВ (таб.7).

**Таблица 7**

Показатели соотношения NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub> у больных БА и БА+ХОБЛ в стадии обострения

Показатели	БА (n=35)	ХОБЛ +БА (n=31)	P
NO <sub>2</sub> и NO <sub>3</sub> в крови ммоль/л	17,2±1,1	18,3±1,0	>0,5
NO <sub>2</sub> и NO <sub>3</sub> в КВВ ммоль/л	7,7±0,5	9,5±0,6	<0,02

**Примечание:** P – достоверность различий между показателями сравниваемых групп

При изучении данных показателей между этими же группами в стадии ремиссии больные с БА+ХОБЛ имели статистически значимые показатели NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub> в составе КВВ (таб.8).

**Таблица 8**

Показатели соотношения NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub> у больных БА и БА+ХОБЛ в стадии ремиссии

Показатели	БА (n=35)	ХОБЛ +БА (n=31)	P
NO <sub>2</sub> и NO <sub>3</sub> в крови ммоль/л	16±0,9	18±1,1	>0,2
NO <sub>2</sub> и NO <sub>3</sub> в КВВ ммоль/л	7,5±0,4	9,2±0,5	<0,01

**Примечание:** P – достоверность различий между показателями сравниваемых групп

Таким образом, в ходе нашего исследования было доказано, что пациенты с ХОБЛ более подвержены к возникновению эндотелиальной дисфункции в отличие от больных БА и БА+ХОБЛ и эндотелиальная дисфункция является патогенетическим звеном формирования при ХОБЛ, что требует назначению данным больным препаратов с функцией восстановления эндотелиальной дисфункции.

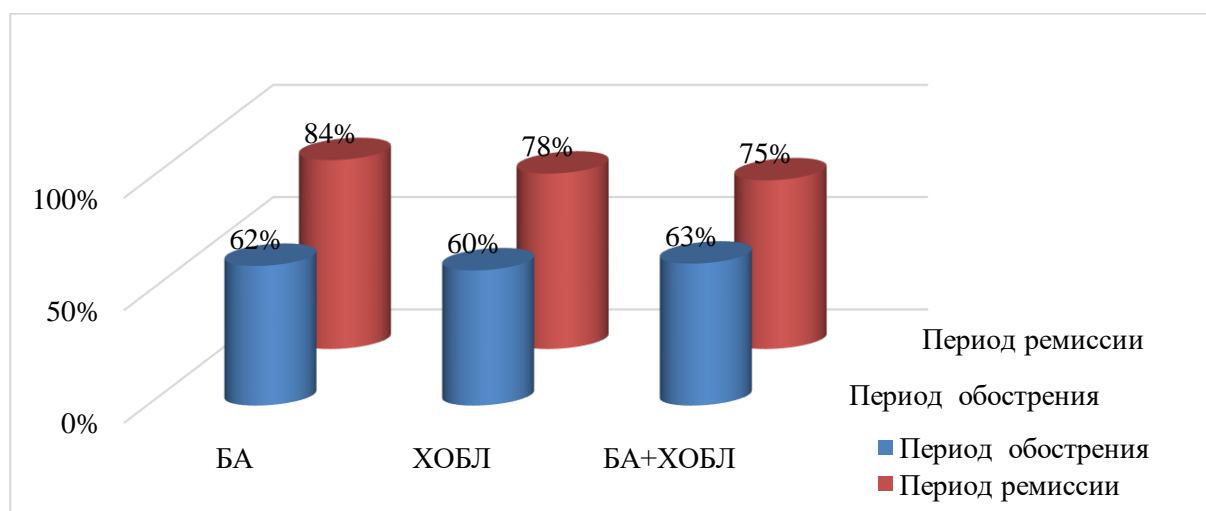
Четвёртая глава **«Инструментальная оценка степени тяжести БА, ХОБЛ и их сочетание в зависимости от тяжести состояния заболевания»** состоит из двух подглав.

В подглаве **«Состояние сатурации, объема форсированного выдоха и пиковой скорости выдоха среди больных БА, ХОБЛ и при их сочетании»** мы изучили сравнительную характеристику показателя сатурации (SO<sub>2</sub> (%)) у пациентов с БА, ХОБЛ и БА+ХОБЛ во время обострения нами было выявлено что при сочетанной патологии отмечалось 91%, а показатель сатурации (SO<sub>2</sub> (%)) у пациентов с БА, ХОБЛ и БА+ХОБЛ во время ремиссии было выявлено 94% при сочетанной патологии.

Затем всем больным было проведено пикфлоуметрия, для этого больной после максимально возможного глубокого вдоха выполняет сразу (без задержки дыхания на пике вдоха) резкий выдох в пикфлоуметр. Измерение повторялся 3–5 раз, результатом считался наибольшее полученное значение ПСВ в л/мин. При сравнительном показателе пикфлоуметрии (ПСВ) у пациентов с БА, ХОБЛ и ХОБЛ+БА во время обострения и в ремиссии было выявлено что при обострении у больных с БА 62% ПСВ, у

больных с ХОБЛ 60% и у больных с сочетанной патологией 63%, а при ремиссии у больных с БА 84%, с ХОБЛ 78% и с сочетанием 75% (Рис 9).

Сравнительная характеристика показателя пикфлоуметрии (ПСВ) у пациентов с БА, ХОБЛ и ХОБЛ+БА в зависимости от степени тяжести



**Рис 9.** Можно видеть, что пациенты с БА и БА+ХОБЛ имели высокие показатели ПСВ, что требует своевременную коррекцию данного состояния.

Далее всем больным утром натощак проводили исследование спирографии, при этом определяли такие показатели как ЖЕЛ%, ОФВ1%, МОС %, МОС75%, МОС50%, МОС 25% (табл.9).

**Таблица 9**

Показатели спирографии в зависимости от групп

Степень тяжести БА	БА	ХОБЛ	ХОБЛ+БА	P1	P2	P3
ЖЕЛ	55,5±2,1	53,2±2,3	48,1±2,4	>0,5	<0,05	>0,5
ОФВ1	58,0±2,8	51,2±1,9	45,1±2,1	<0,05	<0,01	>0,5
МОС25%	44,3±2,0	31,2±1,4	25,1±1,0	<0,001	<0,001	<0,05
МОС50%	32,6±1,5	20,5±1,1	17,2±0,8	<0,001	<0,001	<0,05
МОС75%	28,5±1,4	16,2±0,7	14,5±0,5	<0,001	<0,001	>0,5

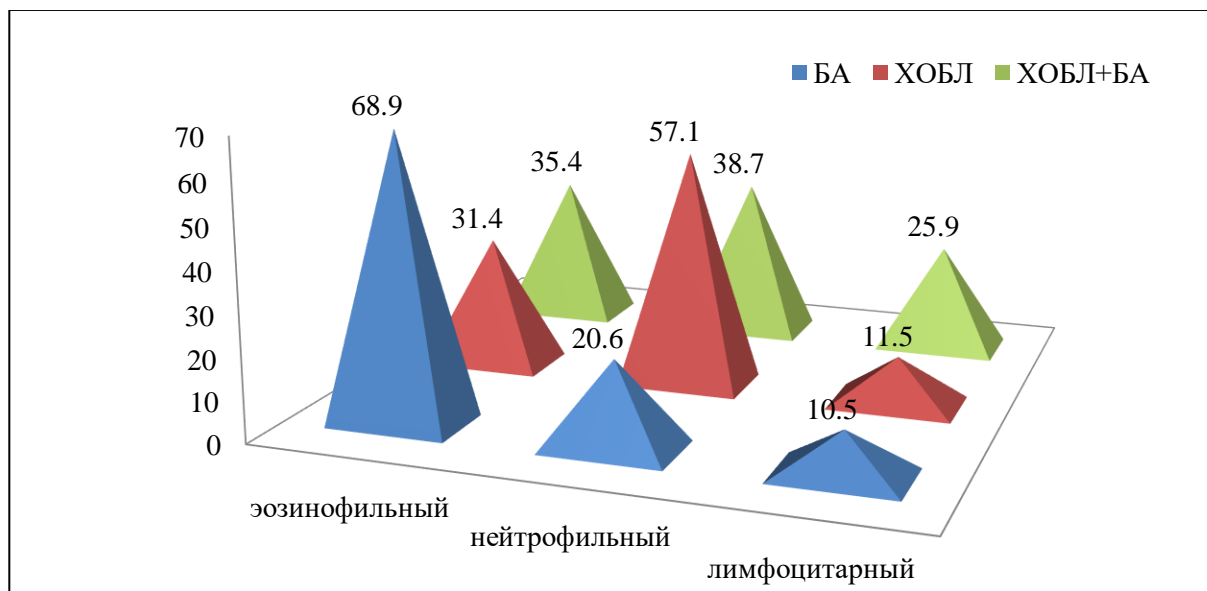
**Примечание:** P – достоверность различий между сравниваемыми группами, P<sub>1</sub> – достоверность различий между БА и ХОБЛ, P<sub>2</sub> – достоверность различий между БА и БА+ХОБЛ, P<sub>3</sub> – достоверность различий между ХОБЛ и ХОБЛ+БА.

При изучении показателей спирометрии так же было выявлены статистически значимые изменения среди выше перечисленных групп.

В ходе исследования для проведения цитограммы у выше перечисленных больных мы решили изучить состав индуцированной мокроты, которая производилась путем последовательной ингаляции 3,4 и 5% гипертонического раствора хлорида натрия через ультразвуковой небулайзер (OMRON NE-U-17, Япония) сеансами по 5 минут под контролем ФВД с последующим подсчетом не менее 400 клеток в 100 полях зрения.

При оценке клеточного состава индуцированной мокроты в группе больных тяжелой персистирующей БА в 68,9% случаев регистрировался эозинофильный биофенотип воспаления, у 20,6% — нейтрофильный, в

10,3% случаев встречался лимфоцитарный биофенотип воспаления. При ХОБЛ в 57,1% случаев регистрировался нейтрофильный биофенотип, в 31,4% — лимфоцитарный и лишь у 11,5% отмечается эозинофильный тип воспаления. При сочетанной патологии в большем проценте случаев (58,1%) встречался смешанный (эозинофильно-нейтрофильный) биофенотип воспаления. В 25,8% случаев наблюдался лимфоцитарный (Рис12).



**Рис.12.** Оценка клеточного состава индуцированной мокроты

При изучении средних показателей клеточного состава индуцированной мокроты были выявлены следующие показатели: в группе больных БА (n=35) эозинофилы  $11,2 \pm 2,24\%$ , нейтрофилы  $81,3 \pm 16,26\%$  и лимфоциты  $11,4 \pm 2,28\%$ , среди больных ХОБЛ эозинофилы  $9,2 \pm 1,84\%$ , нейтрофилы  $87,2 \pm 17,44\%$  и лимфоциты  $44,5 \pm 8,9\%$ , а при сочетанной патологии (БА+ХОБЛ) было отмечено значительное повышение эозинофилов и нейтрофилов: эозинофилы  $12,2 \pm 2,44\%$ , нейтрофилы  $88,1 \pm 17,62\%$  и лимфоциты  $11,0 \pm 2,2\%$ .

Результаты проведенного исследования показали, что, в группе больных БА в сочетании с ХОБЛ выявлено значительно повышенный уровень нейтрофилов и эозинофилов. Пациенты с ХОБЛ имели статистически значимый высокий уровень нейтрофилов ( $P=0,05$ ).

Таким образом, анализ лабораторных показателей, характеризующих основные синдромы нарушений (общевоспалительный, обменных и иммунных нарушений), не только не противоречит ранее сделанным выводам в отношении изолированных форм патологии, но подтверждает их. Воспалительный, обменный и иммунный процессы, взаимосвязанные между собой и имеющие и при БА, и при ХОБЛ системный характер, адекватно представлены нарушениями соответствующих групп лабораторных тестов. Общая частота случаев лабораторной патологии при БА составляет 47,3%, при ХОБЛ 50,1%, при сочетании БА и ХОБЛ — 89,4%, что подтверждает патогенетическую близость этих заболеваний. Для БА и ХОБЛ характерна доминанта общности лабораторных изменений, что проявляется в их высокой частоте, в зависимости от тяжести, фазы заболеваний и наличия

сопутствующей патологии. Вместе с тем, выраженность и характер изменений лабораторных тестов зависят от специфики патогенетических влияний (аллергия при БА, воспалительный процесс при ХОБЛ), а также от сочетания этих заболеваний. Традиционное лабораторное обследование больных БА и ХОБЛ, дополняя клиническую, функциональную и патогенетическую оценку их состояния, способствуя достижению более полной диагностики этих заболеваний, особенно при их сочетании с патологией внелегочной висцеральной сферы, является обязательным компонентом общего плана обследования больных хроническими обструктивными заболеваниями легких. Оценка выраженности и сочетанности лабораторных синдромов, установленных в начале обследования больных, в фазе обострения БА и ХОБЛ, приобретает не только диагностическое и прогностическое, но и дифференциально-диагностическое значение.

## ВЫВОДЫ

1. Проведенное исследование показало, что пациенты с БА+ХОБЛ в сравнении с изолированным течением заболеваний имеют сниженные показатели качества жизни как при оценке анкетой госпиталя Святого Георга ( $P<0,001$ ), так и при оценке САТ-опросником ( $P<0,001$ ).

2. Исследование цитокинового статуса показало, что у пациентов с БА отмечался высокий уровень IL-4 в крови в сравнении с ХОБЛ и БА+ХОБЛ, у пациентов с ХОБЛ отмечался повышенный уровень IL-8 в крови в сравнении с БА и БА+ХОБЛ, у пациентов с БА+ХОБЛ отмечался повышенный уровень TNF- $\alpha$  в сравнении с изолированным течением заболеваний.

3. У пациентов с ХОБЛ +БА отмечалась повышенная концентрация NO<sub>2</sub> и NO<sub>3</sub> в сравнении с изолированным течением заболеваний ( $P<0,05$ ;  $P<0,001$ ) как в стадии обострения, так и в стадии ремиссии, что подтверждало высокий уровень дисфункции эндотелиальной системы при сочетанном течении заболеваний.

4. У пациентов с БА+ХОБЛ было выявлено значительно повышенный уровень нейтрофилов и эозинофилов в сравнении с изолированным течением заболеваний ( $P<0,05$ ;  $P<0,01$ ).

5. Изучение показателей спиррографии показало, что показатели ЖЕЛ, ОФВ1, МОС75% были больше у больных с БА в сравнении с БА+ХОБЛ на 7,4 и 12,9 соответственно, показатели МОС25%, МОС50% были достоверно больше у пациентов с изолированным течением БА и ХОБЛ в сравнении с сочетанным течением.

6. Разработанная программа ранней и дифференцированной диагностики бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких и их сочетаний, позволяет уже на ранней стадии вычислить прогноз респираторных осложнений и оказать своевременную высококвалифицированную помощь.



**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING THE SCIENTIFIC  
DEGREE PhD.04/30.12. 2019.Tib.102.01  
AT THE SAMARKAND STATE MEDICAL INSTITUTE**

---

**SAMARKAND STATE MEDICAL INSTITUTE**

**NASIROVA AZIZA AKBAROVNA**

**CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES OF COMBINATION  
OF BRONCHIAL ASTHMA AND CHRONIC OBSTRUCTIVE  
PULMONARY DISEASE**

**14.00.05 - Internal Diseases**

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

**SAMARKAND-2021**

**The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered at the Supreme Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with №B2020.2.PhD/Tib1326**

The dissertation was completed at the Samarkand State Medical Institute.

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

**Scientific supervisor:** **Bazarova Sayora Abdubasitovna**  
Doctor of Medical Sciences

**Official opponents:** **Ubaidullaeva Naima Nabikhanovna**  
Doctor of Medical Sciences

**Aghababayan Irina Rubenovna**  
Candidate of Medical Sciences

**Leading organization:** **Avicenna Tajik State Medical University**

The defence of the dissertation will be held on «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021, at \_\_\_ at the meeting of the Scientific Council PhD.04/30.12.2019.Tib.102.01 at Samarkand Medical Institute (Address: 18 Amir Temur str., 140100 Samarkand. Tel./Fax (+99866) 233-30-34, e-mail: [ilmiyprorektori@sammi.uz](mailto:ilmiyprorektori@sammi.uz)).

The dissertation will be available at the in the Information Resource Centre of Samarkand Medical Institute (registered under No. \_\_\_\_). Address: 18 Amir Temur str., 140100 Samarkand. Tel./Fax (+99866) 233-30-34.

The abstract of the dissertation was distributed on «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021.  
(Distribution protocol by №. \_\_\_\_ on «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021).

**A.M. Shamsiev**

Chairman of the Scientific council on award of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor

**G.Z. Shodikulova**

Scientific Secretary of the scientific council on award of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

**Dj.O. Atakulov**

Chairman of the scientific seminar of the Scientific council on award of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor

## INTRODUCTION (abstract of the dissertation)

**The aim of the study** is to study improving the efficiency of early and differential diagnosis, taking into account the clinical and laboratory, immunological and functional indicators of BA, COPD and their combination

**The object of the study** was 101 patients with BA, COPD and COPD + BA who received treatment in the Samarkand City Medical Association.

### **Scientific novelty of the research**

For the first time, the increase in systemic inflammation indicators 2.4 times and features of the characteristic severe clinical course due to an allergic and inflammatory process during the combined flow of BA and COPD;

For the first time, the role of the prognostic markers of differential and early diagnosis of the disease in the early stages of the combined clinical flow of chronic obstructive diseases of the combined clinical flow of chronic obstructive diseases of the lungs and bronchial asthma, in which excess levels of IL-4, IL-8, TNF- $\alpha$  cytokines are revealed in blood and in the condensate of exhaled air

With a combined stream of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease, indicators of the function of the endothelium NO<sub>2</sub> / NO<sub>3</sub>, due to systemic inflammation, having a direct strong correlation with the clinical flow and severity of the disease (R = 0.88);

For the first time, complex methods for the diagnosis of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease and their combinations on the basis of immunological (IL-4, IL-8, TNF-A, IGE) indicators and estimates of the effectiveness of nitrogen oxide metabolite are improved by the early diagnosis, treatment and prevention algorithm

**Implementation of the research results.** Based on the results obtained, the determination of clinical and laboratory, immunological properties of BA, COPD and their combination:

"The algorithm of differential diagnosis of bronchoobstructive diseases: chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma" is developed on the basis of scientific results on the alternative to the early and differential diagnosis of bronchial asthma, chronic obstructive diseases of the lungs and their combinations (Ministry of Health, 21 may 2021. 8 n-p/404).

This methodological recommendation allows at an early stage to diagnose bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease and their combinations.

"Immunodiagnosics and immune-correction of chronic obstructive diseases of the lungs associated with bronchial asthma", developed on the basis of scientific results for immune-correcting the immune system using drugs at bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease and their combinations (Ministry of Health, June 21, 2021. 8 n-p / 552).

This methodological recommendation allows you to eliminate the changes in the immune system in the practice of diseases of the internal organs at bronchial asthma, chronic obstructive lung disease and their combination.

The scientific results obtained as a result of early differential diagnosis of the quality of life of patients with bronchial asthma, COPDs and their combinations were applied in practical health care, including in the practice of medical associations of Ishtihan, Payarik and Urgut districts (Certificate Ministry of Health on July 2, 2021, n-z/ 220).

**The structure and scope of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion and a bibliography. The volume of the thesis is 126 pages.

**E'LON QILINGAN ISHLAR RO'YXATI**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; Part I)**

1. Базарова С.А., Насирова А.А., Шодикулова Г.З., Сочетание бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких//Терапевтический вестник Узбекистана 2019 г. №4. с.133-138.

2. Насирова. А.А., Мансуров Д.Н. Current Views on the Role of the Surface Phenotype of Lymphocytes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Bronchial Asthma and Their Treatment// American Journal of Medical Sciences 2021,11(8):572-574 DOI:10.5923/j.ajmms.20211108

3. Насирова А.А. «Клинико-иммунологические особенности сочетание бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких» Вестник врача №3 (100) 2021г. С 83.

4. Насирова А.А., Курбанова З.П., Жураев С.О. Ишонкулова Д.К. Features of immunological indicators in patients with chronic obstructive lung disease and bronchial asthma//Solid State Technology Volume:63 Issue:6 Publication years:2020 Pages.6873-6880.

5. Насирова А.А., Бабамурадова З.Б., Абдинова Э.А., Носирова Д.А. Immunodiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease and associated bronchial asthma//Annals of R.S.C.B., ISSN:1583-6258, Vol. 25, Issue 4, 2021, Pages. 13090 - 13097 Received 05 March 2021; Accepted 01 April 2021.

**II бўлим (II часть; Part II)**

6. Базарова С.А., Насирова А.А., Шодикулова Г.З. Оценка врачебной тактики при лечении бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. //Материалы международной научно-практической конференции. «Теоретические и прикладные проблемы современной науки и образования» Курск 28 мая 2019 г. Часть1. с. 43-47

7. Насирова А.А., Курбанова З.П., Ибадова О.А. Оценка врачебной тактики при лечении бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. //Международная научная конференция «Проблемы биологии и медицины» №1.1(108) 2019 г. с. 127.

8. Насирова А.А. Роль фенспирида гидрохлорида в комплексном лечении больных бронхиальной астмой. //Терапевтический вестник Узбекистана №2,2019 г. с.59-60.

9. Насирова А.А., Курбанова З.П., Садикова Ш.Н. Современные представления о роли поверхностного фенотипа лимфоцитов при хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астме и их лечение// Вестник науки и образования 2020. №13 (91). Часть 2. С46-51.

10. Насирова А.А., Базарова С.А., Бабамурадова З.Б. Особенности иммунологических показателей у больных хронической обструктивной

болезнью легких и бронхиальной астмой//Journal of cardiorespiratory research.№3, 2020,Volume 1. Issue 3. с.72-77.

11. Насирова А.А., Курбанова З.П., Шоназарова Н.Х., Клинико-иммунологические особенности сочетания бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких//Journal of cardiorespiratory research.№1, 2020, с. 81-84.

12. Насирова А.А., Насирова Д.А. Клинико-иммунологические особенности у пациентов с ХОБЛ и БА. //Терапевтический вестник Узбекистана №3,2020 г. с. 95.

13. Насирова А.А., Бабамурадова З.Б. Особенности иммунологических показателей у больных ХОБЛ и БА//Международная научно-практическая онлайн конференция» Фундаментальная наука в современной медицине» г.Самарканд, 16 октября 2020 г. с. 126-127.

14. Насирова А.А., Базарова С.А., Мирмухаммедов Н.Д. Роль суточного мониторинга жесткости сосудистой стенки у больных бронхиальной астмой// «Новые проблемы медицинской науки и перспективы их решения»//Посвященная 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан. Душанбе 30 апреля 2021г. с. 508.

15. Насирова А.А., Мирмухаммедов Н.Д., Усманова К., Сафарова Ф.Х., Азимова Д.Н. Роли маркеров иммунологических показателей у больных ХОБЛ и БА//Journal of cardiorespiratory research.№ SI-1.1, 2021. Special Issue 3 С.119-120.

16. Насирова А.А. Выявление риска обострения БА в сочетании ХОБЛ у курильщиков в реабилитационном периоде //75-я Международная научно-практическая конференция студентов медиков и молодых ученых. Г.Самарканд 18 мая 2021г. Часть 1. с.401.

17. Насирова А.А. Features of main clinical manifestations and quality of life in COPD and BA patients //The International Scientific and Practical Conference GLOBAL AND REGIONAL ASPECTS OF SUSTAINABLE DEVELOPMENT held on July 6-8/ 2021 Copenhagen, Denmark

18. Насирова А.А., Базарова С.А., Насырова З.А. «Алгоритм дифференциальной диагностики бронхообструктивных заболеваний: ХОБЛ и БА» //Министерство Здравоохранения Республики Узбекистан, Самаркандский Государственный медицинский институт. Дата утверждения 21.05.21 №8 н-р/404

19. Насирова А.А., Бабамурадова З.Б., Шодикулова Г.З. «Иммунодиагностика и иммунокоррекция хронической обструктивной болезни легких ассоциированной БА» //Министерство Здравоохранения Республики Узбекистан, Самаркандский Государственный медицинский институт. Дата утверждения 21.06.21 №8 н-р/552

20. Насирова А.А. Шодикулова Г.З. Агентство по интеллектуальной собственности при Министерстве Юстиции Республики Узбекистан № DGU 09497 Программа для дифференциальной диагностики ХОБЛ и БА.

**Avtoreferat «Biologiya va tibbiyot muammolari» jurnali tahririyatida tahrirdan o'tkazilib, o'zbek, rus va ingliz tillarida (rezyume) dagi matnlar muvofiqlashtirildi.**

Отпечатано в типографии «ТИББИЙОТ КО`ЗГУСИ» 140100. г. Самарканд, ул. Амир Темура, 18. Подписано в печать 30.08.2021 г. усл. печ. л. 3,14. Формат 60x84 1/16. Тираж: 60 экз. Заказ № 362-2021 Тел/факс: 0(366) 233-54-15