

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ХУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

МУМИНОВ ДАВРОН КАДИРОВИЧ

**ЗОТИЛЖАМ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА БУЙРАКЛАРНИНГ
ФУНКЦИОНАЛ ҲОЛАТИ: ПРОГНОСТИК ВА ТЕРАПЕВТИК
АСПЕКТЛАРИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

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

ТАШКЕНТ – 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Муминов Даврон Кадилович

Зотилжам билан оғриган беморларда буйракларнинг функционал ҳолати:
прогностик ва терапевтик аспектлари..... 3

Муминов Даврон Кадилович

Функциональное состояние почек у больных с пневмонией: прогностические
и терапевтические аспекты..... 25

Muminov Davron Kadirovich

Functional state of kidney in patients with pneumonia:
prognostic and therapeutic aspects..... 45

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 49

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ХУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

МУМИНОВ ДАВРОН КАДИРОВИЧ

**ЗОТИЛЖАМ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА БУЙРАКЛАРНИНГ
ФУНКЦИОНАЛ ҲОЛАТИ: ПРОГНОСТИК ВА ТЕРАПЕВТИК
АСПЕКТЛАРИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

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

ТАШКЕНТ – 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2019.4.PhD/Tib1068 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.tma.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Даминов Ботир Турғунпўлатович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Каримов Маъруф Шакирович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Сабилов Максуд Атабаевич
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Тошкент врачлар малакасини ошириш институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2020 йил «___» _____ куни соат ___ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри Олмазор тумани Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+99878)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент шаҳри Олмазор тумани Фаробий кўчаси 2-уй; Тошкент тиббиёт академиясининг 2-ўқув биноси «Б» корпуси, 1-қават, 7-хона. Тел./факс: (+99878) 150-78-14.

Диссертация автореферати 2020 йил «___» _____ да тарқатилди.

(2020 йил «___» _____ даги рақамли реестр баённомаси).

А.Г. Гадаев

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

Д.А. Набиева

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

А.Л. Аляви

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертация аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Зотилжам – замонавий соғлиқни сақлашдаги энг муҳим муаммолардан бири бўлиб, ушбу касаллик ўзида ҳам молиявий, ҳам ижтимоий-тиббий ташвишни акс эттиради. Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти (ЖССТ) маълумотига кўра «...пастки нафас йўллари инфекциялари, жумладан, зотилжам дунё бўйича ўлимга олиб келувчи боручи етакчи сабаблар учлигига киритилган».¹ Ҳатто ижобий натижа бўлганда ҳам зотилжам туфайли шифохонага ётқизилган 20% гача беморлар интенсив терапияга муҳтож бўлади, уларнинг учдан бир қисми учун механик вентиляция кўмак талаб этилади. Замонавий илм-фан нуқтаи назарида яллиғланиш ва иммун реакцияси фаолланиши муносабати билан зотилжам буйракни ўткир функционал бузилиши, яни ўткир буйрак шикастланиши (ЎБШ) билан асоратланиши мумкин.

Жаҳон миқёсида зотилжам билан оғриган беморларда буйрақларнинг функционал ҳолатини аниқлаш бўйича илмий-тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Сўнгги йилларда олиб борилган тадқиқотларга кўра буйракни ўткир функционал бузилишининг клиник ва ижтимоий аҳамияти зотилжамнинг нохуш башорати билан ассоциирланиши, шунингдек, ЎБШни сурункали буйрак касаллигига ўтиш сони кўплиги билан боғлиқ. Бир қатор хорижий илмий изланишларда зотилжам билан оғриган беморларда ўткир буйрак шикастланиши ривожланиши кўрсатиб ўтилган ва уларда госпитал, ва йиллик ўлим хавфининг ортиши билан чамбарчас боғлиқлик борлиги исботланган. Адабиётлардаги маълумотларга кўра «...ЎБШ зотилжам билан оғриган беморларнинг 34% дан кўпроғида кузатилади, бироқ ушбу статистика бу муаммони ташхислашда ишончли усуллар йўқлиги ҳамда унга етарлича эътибор берилмаётганлиги сабабли суст баҳоланмоқда».² Бинобарин, респиратор касалликларда буйрақларнинг функционал ҳолати бузилишини прогнозлаш, олдини олиш ва даволаш замонавий тиббиётнинг долзарб муаммолардан бири бўлиб қолмоқда.

Мамлакатимизда айни дамда соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш, аҳолини ижтимоий ҳимоя қилиш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, касалликларни эрта ташхислаш, даволаш ва профилактикалаш, аҳоли умр давомийлигини ошириш борасида кенг қамровли ишлар амалга оширилмоқда. Бу борада аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий этиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали соғлом турмуш

¹World Health Organization. The top 10 causes of death. 2018 update. Available from: <http://www.who.int> Accessed 2018 Dec 12.

²Серов В.А. и др. Прогностическое значение острого повреждения почек у больных внебольничной пневмонией //Терапевтический архив, 2016. – Т. 88. №.6. – С. 9–13.

тарзини кўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш»³га қаратилган муҳим вазифалар белгиланган. Ушбу вазифаларни амалга оширишда зотилжамда ЎБШни эрта ташхислаш, оғир асоратлар ривожланишининг олдини олиш ва патогенетик даволаш тамойилларини оптималлаштириш муҳим 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 29 мартдаги ПҚ–2857-сон «Ўзбекистон Республикасида бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятини ташкил этишни янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2018 йил 18 декабрдаги ПҚ–4063-сон «2019–2022 йилларда юкумли бўлмаган касалликлар профилактикаси даражасини ошириш тўғрисида»ги Қарорлари 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 технологиялар ривожланишининг V. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Шифохонадан ташқари оғир ва оғир бўлмаган зотилжам билан 1836 нафар шифохонага ётқизилга беморда олиб борилган рандомизирланган тадқиқотлардан олинган маълумотлар 631 нафар (34%) беморда ўткир буйрак шикастланишлар ривожланганлигини кўрсатди, уларнинг 25%и оғир бўлмаган зотилжам билан хасталанган эди (Murugan R. et al., 2010). Қатор ретроспектив тадқиқотлардан олинган маълумотларга кўра зотилжам билан оғриган беморларда ЎБШнинг ривожланиши госпитал, 90 кунлик ва йиллик ўлим хавфининг ортиши билан ассоциирланган. Шу билан бирга ўлим хавфи зотилжам асоратлари бартараф этилгандан ва беморлар шифохонадан чиқарилгандан кейин ҳам камаймади. Буйрак функциясининг ҳатто ўртача камайиши ҳам ўлим хавфининг ошиши билан ассоциирланади (Halm E.A., Teirstein A.S., 2002; Vihorac A. et al., 2009; Coca S.G. et al., 2009; Newsome B.V. et al., 2008). Зотилжамда буйрақларнинг шикастланиш патогенезини ўрганиш бўйича сўнгги йилларда олиб борилган тадқиқотларнинг кўрсатишича, ЎБШ ривожланишида буйрақлар периканаликуляр тўқималарининг гипоксия ва

³Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сон ««Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони.

гипоперфузияси, маҳсулотлари юза полисахарид ҳужайралар билан индуцирланувчи яллиғланиш ҳужайралари ва цитокинлари билан воситаланган перитубуляр шикастланишнинг мавжудлиги муҳим роль ўйнайди (Alobaidi R. et al, 2015; Prowle J.R. et al, 2015; Verma S.K. et al., 2015). ЎБШ асосида каналлар эпителийсининг ўткир некрози ётиши ҳамда унда иммунитет бўғинларининг туғма ва орттирилган механизмлари бузилиши муҳим аҳамият касб этиши кўрсатилган. Ҳатто буйракларнинг филтрацион функцияси сақланиб қолинганда ҳам тиклаб бўлмас ўзгаришлар ва нефроннинг ўлиши каналлар некрозининг пировард натижаси ҳисобланади (Huen S.C. et al., 2017; Desai J. et al., 2016; Okubo K. et al., 2018; Nakazawa D. et al., 2017).

ЎБШнинг диагностикасини оптималлаштириш мақсадида буйраклар эрта шикастланишининг биомаркерларини аниқлаш бўйича тадқиқотлар амалга оширилган. 1582 нафар беморни қамраб олган 12 та трайлар метатахлили ЎБШни аниқлашда қон зардобдаги липокалин диагностик аҳамиятга эгаллигини кўрсатган (Kim S., Kim H.-J., Ahn H.-S., et al., 2016). Амалга оширилган бошқа 12 та тадқиқот (1263 нафар бемор)нинг метатахлили шуни кўрсатдики, липокалин инфекция сабабли ва ишемия-реперфузия оқибатида каналчаларнинг шикастланиш маркери бўлиб хизмат қилади (Bagshaw S.M., Bennett M., Haase M., et al., 2010). 3129 нафар бемор, жумладан, уларнинг 150 нафари сепсис-шартланган ЎБШ бўлган беморларни қамраб олган 12 та трайл натижаларига кўра сийдикда буйрак шикастланиши молекуласининг КИМ–1 концентрацияси юқумли касалликлар билан оғриган беморларда ЎБШни эрта ташхислашда ахборат қийматга эга (Shao X., Tian L., Xu W., et al., 2014; Tu Y., Wang H., Sun R., et al., 2014). Мультимарказлашган тадқиқотлардан олинган маълумотларга мувофиқ (13 та госпитал, 500 нафардан ортиқ бемор) TIMP–2 – металлпротеиназнинг тўқима ингибитори ҳамда IGFBR7 – инсулинга ўхшаш ўсиш омилини, айниқса, уларнинг комбинациясини боғлайдиган протеин юқумли касалликлар билан оғриган беморларда ЎБШ ривожланишининг предиктори ҳисобланади (Peng Z.-Y. et al., 2016; Honore P.M., Nguyen H.B., Gong M. et al., 2016).

ЎБШни аниқлаш учун спецификликка ва юқори сезувчанликка эга биомаркерлар маълумлигига қарамадан диагностик жамланмаларнинг қимматлиги ва тестларни бажаришнинг мураккаблиги туфайли уларнинг рутинли амалиётга жорий этилиши қийинлигича қолмоқда. Бинобарин, юқумли респиратор патологияли беморларда ЎБШ ривожланишининг қўшимча предикторларини қидириш ҳамда беморларни олиб бориш тактикасини аниқлаш долзарб муаммолигича қолмоқда. Худди мана шу вазият ушбу тадқиқот ишини амалга ошириш учун асос бўлиб хизмат қилди.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилаётган олий таълим муассасаси илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ (давлат қайд рақами 01980006703)

доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади зотилжам билан оғриган беморларда буйракларнинг функционал ҳолатини баҳолаш билан бирга уларнинг ўткир шикастланишини даволаш ва превентив тактикасини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

сурункали буйрак касаллиги бўлган беморларда зотилжамнинг ўзига хос хусусиятларини аниқлаш ва N-ацетилцистеиннинг касаллик кечишига таъсирини баҳолаш;

зотилжам билан оғриган беморларда буйракларнинг сурункали касаллиги мавжудлиги ҳамда олиб борилаётган терапияга боғлиқ ҳолда буйракларнинг функционал ҳолати динамикасини аниқлаш;

зотилжам билан оғриган беморларда буйракларнинг сурункали касаллиги мавжудлиги ҳамда олиб борилаётган терапияга боғлиқ ҳолда юрак-қон томир тизими ҳолатини қиёсий баҳолаш;

зотилжам билан оғриган беморларда буйракларнинг сурункали касаллиги мавжудлигига боғлиқ ҳолда тизимли яллиғланиш фаоллиги ва иммунологик хусусиятларни аниқлаш ҳамда ўрганилаётган кўрсаткичларга N-ацетилцистеиннинг таъсирини баҳолаш;

зотилжам билан оғриган беморларнинг иммунологик мақоми, тизимли яллиғланиш, гемодинамика параметрлари ҳамда буйракларнинг функционал ҳолати динамикаси ўртасидаги ўзаро боғлиқликларни аниқлаш ва зотилжам билан оғриган беморларда ўткир буйрак шикастланишининг предикторларини белгилаш;

ўткир буйрак шикастланишининг олдини олиш ва ташхислаш аспектида зотилжам билан оғриган беморларни олиб бориш алгоритминини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 120 нафар зотилжам билан оғриган беморлар олинди, уларнинг 80 нафариди зотилжам сурункали буйрак касаллиги фониди ривожланган.

Тадқиқотнинг предмети бўлиб вена қони, капилляр қон, ЭхоКГ, доплерография билан буйраклар ультратовушли текшируви натижалари ҳисобланди.

Тадқиқотнинг усуллари. Диссертацияда клиник, биокимёвий, иммунологик, ультратовушли, эхокардиографик ва статистик каби тадқиқот ва таҳлил усуллари қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк маротаба СБК негизида ривожланган зотилжамда преморбид негизсиз зотилжамдан фарқли салбий клиник-рентгенологик динамика билан ифодаланиши исботланган;

зотилжам билан оғриган беморларда биринчи кундаёқ буйракларнинг функционал ҳолати бузилиши аниқланган;

СБК негизидаги зотилжамда иммунитетнинг лимфоцитар бўғинини фаоллашиши ва туғма иммунитетнинг бирламчи жавоби тез бостирилиши

билан бирга келиши кўрсатилган;

зотилжам билан оғриган беморларда СБКнинг мавжудлиги, қонда цистацин С даражасининг ошиши, реактив ва антитела ишлаб чиқарилувчи лимфоцитлар ва моноцитларнинг ортиши, нейтрофиллар улуши ва IgM миқдори камайши ўткир буйрак шикастланиши предикторлари бўлиб ҳисобланиши исботланган;

зотилжам билан оғриган беморларда буйракларнинг функционал ҳолатини яхшилашда ҳамда ўткир буйрак шикастланиши ривожланиш хавфини камайтиришда ацетилцистеинни қўшимча қўллашнинг ижобий самараси исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

буйраклар шикастланишини эрта аниқлаш мақсадида зотилжам билан оғриган беморлар кретинин ва С цистинини қон зардобда концентрацияси аниқлашнинг ва буйракларнинг сегментар артериялари резистивлик индексини аниқлаш билан буйракларни ультратовушли текширишнинг амалий аҳамияти исботланган;

олинган илмий натижалар асосида ЎБШ хавф омиллари аниқланган ва зотилжам билан оғриган беморларда уларнинг предикторлик аҳамияти кўрсатилган;

ЎБШнинг олдини олиш мақсадида зотилжам билан оғриган беморларда N-ацетилцистеин инфузиясининг мақсадга мувофиқлиги исботланган;

зотилжам билан оғриган беморларни ЎБШ профилактикаси ва диагностикаси аспектида олиб бориш алгоритми ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқот ишида замонавий усул ва ёндашувларнинг қўлланилганлиги, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, клиник, биокимёвий, иммунологик, ультратовушли, эхокардиографик ва статистик тадқиқот усулларига асосланганлиги, тадқиқот натижаларининг халқаро ва маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги, хулоса, олинган натижаларининг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган. Статистик усулларнинг қўлланилиши олинган натижаларнинг ишончлилигини таъминлаган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти СБК фонидagi ривожланган зотилжам билан оғриган беморларда иммунитет тизимини баҳолаш, зотилжамда буйракларнинг функционал фолыятини цистацин С каби биомаркерлар орқали аниқлаш ва ўткир буйрак шикастланишини частотасини қайд этиш, ЎБШ ривожланиш хавф омилларининг предикторлик аҳамиятини аниқлаш ҳамда унинг олдини олиш ва даволаш усулларини ишлаб чиқиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти олинган натижалар асосида шакллантирилган амалий тавсияларнинг жорий этилиши, зотилжам билан оғриган беморларни олиб бориш усулларини муқобиллаштириш, буйраклар

томонидан асоратлар ривожланиш хавфини камайтириш, касаллик прогнози ва беморлар яшовчанлигини яхшилаши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Зотилжам билан оғриган беморларда ўткир буйрак шикастланишининг прогностик омилларини аниқлаш ва уларни олиб бориш алгоритминини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Сурункали буйрак касаллиги негизида зотилжам билан оғриган беморлар терапиясини оптималлаштириш» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 12 декабрдаги 8н-р/589-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома зотилжам билан оғриган беморлар парваришини оптималлаштириш, буйраклар асоратининг томонидан асоратлар ривожланиш хавфини камайтириш, беморларни тетиклаштириш ва касаллик ҳолатини яхшилаш имконини беради;

«Зотилжам билан оғриган беморларда буйракларнинг функционал ҳолати. Буйракларнинг ўткир шикастланиш предикторларини аниқлаш» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 12 декабрдаги 8н-р/588-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома зотилжам билан оғриган беморларда буйракларнинг ўткир шикастланиш хавф омилларини ўз вақтида аниқлаш ва ушбу асоратнинг олдини олиш имконини беради.

Зотилжам билан оғриган беморлар парваришини оптималлаштириш, буйракларнинг ўткир шикастланиш хавф омилларини ўз вақтида аниқлаш ва асоратлар ривожланиш хавфини камайтириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Тошкент тиббиёт академиясининг кўп тармоқли клиникаси ва Республика ихтисослаштирилган нефрология ва буйрак трансплантацияси илмий-амалий тиббиёт маркази амалиётига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 26 февралдаги 8н-з/23-сон маълумотномаси). Олинган натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши зотилжам билан оғриган беморларда ўткир буйрак шикастланишини прогнозлаш имконини беради, профилактика усулларининг қўлланилиши унинг тўлиқ ривожланиш хавфини 31% гача камайтириб, зотилжам билан оғриган беморлар прогнозини ижобий томонга ўзгартиради.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 6 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан, 5 та халқаро ва 1 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 9 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 8 та мақола, жумладан, 6 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, олтига боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 116 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги 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 тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Шифохонадан ташқари зотилжамда буйракларнинг шикастланиши: муаммонинг замонавий ҳолати»** деб номланган биринчи бобида урта кичик боблардан иборат адабиётлар шарҳи келтирилган. Бобда, шунингдек, муаммонинг замонавий ҳолати таҳлилга тортилган, ўпка инфекциясида буйраклар шикастланиши ва зотилжам патогенези масалалари тавсифланган, ЎБШни ташхислаш ва даволашнинг асосий усуллари ёритилган. Келгусида ўрганилиши талаб этиладиган масалалар доираси аниқланган ҳамда мавзунинг долзарблиги асосланган.

Диссертациянинг **«Зотилжам билан оғриган беморларда буйракларнинг функционал ҳолатини тадқиқ қилиш усуллари ва клиник материаллар усуллари»** деб номланган иккинчи бобида статистик усулдан фойдаланиб тадқиқотнинг объекти, предмети ва усуллари тавсифланган. Тадқиқотга 120 нафар шифохонадан ташқари зотилжам бўлган беморлар қамраб олинган, улардан 40 нафарининг анамнезида буйрак патологияси бўлмаган (Зт (зотилжам) гуруҳи), беморларнинг 80 нафари эса сурункали буйрак касаллигидан азият чекишган (зотилжам ривожлангунга қадар 3 ой давомида КФТ 30–60 мл/мин/1,7м², Зт+СБК). Назорат гуруҳи (НГ)ни 20 нафар соғлом шахслар ташкил этди. Барча беморларда динамикада ўпкаларнинг клиник-рентгенологик текшируви ўтказилди, юрак-қон томир тизими, буйракларнинг функционал ҳолати, иммун тизими ва яллиғланиш фаоллиги баҳоланди. Қонда креатинин миқдори 3-суткада 26,5мкмоль/л (0,3мг/дл)га кўтарилганда ЎБШ ташхиси қўйилди. Барча беморлар иккита терапевтик гуруҳларга рандомизирланди: АЦ– гуруҳдаги беморлар (60 нафар)да стандарт зотилжам терапияси ўтказилди, АЦ+ гуруҳидаги беморлар (60 нафар)да эса терапия схемасига қўшимча равишда 900–1200 мг дозада вена ичи инфузияси кўринишида N-ацетилцистеин (АЦ) қўшилди.

Буйраклар функцияси қонда креатинин концентрацияси (Яффе усулида пикрин кислота билан бўялган креатинин комплекси оптик зичлигини аниқлаш орқали) ва С цистацинни (ELISA иммунофермент таҳлил) аниқлаш билан баҳоланади. Буйракларнинг ультратовуш текшируви (УТТ) Sonace X6 аппаратида амалга оширилди, буйрак ичи қон оқими доплерографиясида Пурселло резистивлик индекси (РИ) ҳисобланди. Эхокардиографик (ЭхоКГ) текширувлар В ва М режимда Sonace X6 аппаратида ўтказилди. Симпсон усули бўйича систолага чап қоринча (сўнгги диастолик ҳажм (СДХ) ва сўнгги систолик ҳажм (ССХ)) ва чап бўлма (ЧБ) ҳажмлари аниқланди.

Систола ва диастолага ўнг қоринча майдончаси (ЎҚМ) ҳамда систолага ўнг бўлма (ЎБ) апикал 4 камерали позицияда ўлчанди. Тана юзаси майдонига олинган катталиклар индексацияси ўтказилди. ЧҚ ва ЎҚ зарб фракцияси (ЗФ) диастола ва систолага ҳажм (ЧҚ учун) ва майдон (ЎҚ учун) ҳамда диастолага фоизларда ифодаланган ҳажм/майдон ўзгаришининг нисбати сифатида аниқланди. Диастолик функция эрта ва кечки диастолик оқимнинг (PE/PA) митрал ва трикуспидал тирқиш орқали максимал тезлигига нисбатан баҳоланди. Ўпка артериясидаги ўртача босим Китабатаке формуласи бўйича аниқланди.

Қоннинг умумий таҳлили BS-2000 автоматик анализаторида аниқланди. Қонда эритроцитлар, тромбоцитлар ва лейкоцитлар ҳужайрасининг миқдори, шунингдек, уларнинг популяциялари – нейтрофиллар, эозинофиллар, базофиллар, етилмаган гранулоцитлар ва лимфоцитлар ҳамда уларнинг субпопуляциялари – CD3+, CD4+, CD8+, CD95+ рецепторлари, реактив ва лимфоцитларни ишлаб чиқарувчи антитаналарни ташувчи ҳужайраларни аниқлаш SYSMEX анализаторида оқим цитометрияси усулида амалга оширилди. Шунингдек, нейтрофиллар реактивлик ва донаторлик кўрсаткичлари ҳамда IgG ва IgMни боғловчи ЦИК концентрацияси баҳоланди. СРО даражаси миқдорий иммунофермент усулда аниқланди. МДА концентрацияси липидларнинг перексидланиши (ЛПО) фаоллиги кўрсаткичи сифатида Uehiyama M, M. Mlehara (1978) методикасидан фойдаланиб В.Б.Гаврилов усулиб ўйича аниқланди.

Олинган маълумотларга статистик ишлов берилди. Ўртача арифметик, стандарт хатолик ҳисобланди, гуруҳлараро фарқлар ишончлилиги жуфт ва тоқ фарқлар учун Стьюдент мезонидан фойдаланиб белгиланди. Сифат белгилари Хи квадрат мезонидан фойдаланган ҳолда гуруҳлараро фарқларни ҳисоблаш орқали гуруҳларда учраш частотаси бўйича баҳоланди. Корреляцион таҳлил Пирсон корреляцияси коэффициенти ва унинг аҳамиятини ишончлилик жадвали бўйича аниқлашдан фойдаланиб ўтказилди.

Диссертациянинг «**Сурункали буйрак касаллиги фонида зотилжам билан оғриган беморларнинг клиник кўриниши**» деб номланган учинчи бобида буйракларнинг бошланғич меъёрий функцияси ва буйракларнинг сурункали фонли касаллиги бўлган беморларда зотилжамнинг клиник-рентгенологик хусусиятлари, буйракларнинг функционал ҳолати ҳамда қон-томир тизимининг структур-функционал ҳолати ўрганилган. Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, фонли патологиясиз беморларга нисбатан СБК фонида зотилжам бўлган беморларда катта ҳажмли инфилтрат билан улушли ва ўчоқли аралаш зотилжам ишончли кўп кузатилди ($p < 0,001$), бу физикал маълумотлардаги фарқлар билан тушунтирилади (1-жадвал). Шунингдек, $Zt + СБК$ гуруҳида аускультацияда нам хириллашлар ($p < 0,05$) ва кўкрак қафасидаги оғриқ ($p < 0,001$) ишончли кўп қайд этилди, камдан-кам ҳолларда эса перкутор бўғиқлик ($p < 0,01$) ва овоз қалтирашининг пальпатор кучайиши кузатилди ($p < 0,01$), шунингдек, жуда кам ҳолатларда 38 градусдан

юқори истима ҳам учради ($p < 0,001$). Бу, эҳтимол, зотилжам билан оғриган беморларда сурункали буйрак касаллиги мавжудлиги сабабли иммун реакциянинг паст фаоллиги билан боғлиқ бўлса керак.

1-жадвал

СБК мавжудлигига боғлиқ ҳолда беморларда зотилжамнинг клиник-рентгенологик манзараси

Белгилари	Зт+СБК (n=80)	Зт(n=40)	Хи квадрат
Гипертермия	43 (53,75%)	34 (85%)	11,50, $p < 0,001$
Ўйтал	80 (100%)	40 (100%)	Ишончсиз
Кўкрак қафасида оғриқ	72 (90%)	4 (10%)	73,22, $p < 0,001$
Овоз қалтирашининг кучайиши	24 (30%)	24 (60%)	9,96, $p < 0,01$
Перкутор бўғиқлик	36 (45%)	28 (70%)	6,76, $p < 0,01$
Нам хириллашлар	62 (77,5%)	22 (55,0%)	6,33, $p < 0,05$
Крепитация	80 (100%)	40 (100%)	Ишончсиз
Бўлакли инфилтрат	34 (42,5%)	2 (5%)	22,41, $p < 0,001$
Ўчоқлар қўшилган	22 (27,5%)	10 (25%)	
Ўчоқли	24 (30%)	28 (70%)	

Терапия жараёнида ижобий рентгенологик ва клиник динамика – 78 нафар (65%), салбий – 22 нафар (18,3%), аҳамиятли динамикасиз манзара – 20 нафар (16,7%) зотилжам билан оғриган беморда кузатилди. Зт+СБК гуруҳида ижобий динамика – 45 нафар (56,25%), салбий динамика – 20 нафар (25%) ва динамикасиз – 15 нафар (18,75%) беморда қайд этилди. Зт гуруҳидаги беморларда бундай тақсимланиш мос ҳолда 33 нафар (82,5%), 5 нафар (12,5%) ва 2 нафар (5%)ни ташкил этди. АЦ қабул қилиш/қилмаслик билан боғлиқ ҳолда беморлар тақсимланганда зотилжам билан оғриган барча беморлар орасида ацетилцистеин қабул қилган беморларда қабул қилмаган беморларга нисбатан ижобий рентгенологик динамика ишончли кўп қайд этилиши аниқланди (хи квадрат=14,87, $p < 0,001$). Шу билан бирга АЦнинг ижабий самараси фақат Зт+СБК гуруҳида ифодаланди (хи квадрат=15,29, $p < 0,001$). Зт гуруҳида зотилжамнинг рентгенологик динамикасидаги частотали фарқлар ҳамда зотилжам жуда кам ифодаланди (2-жадвал).

Терапевтик гуруҳларга боғлиқ ҳолда зотилжамнинг рентгенологик динамикаси

СБК бўйича гуруҳлар	Терапия гуруҳи	Рентгенологик характеристика	Ижобий динамика (n=78)	Динамикасиз (n=20)	Салбий динамика (n=22)
Зт+ХБП (n=80)	АЦ+ (n=40)	Бўлакли (n=17)	14	1	2
		Ўчоқлар кўшилган (n=12)	9	2	1
		Ўчоқли (n=11)	8	2	1
	Бошланғич рентгенологик манзара бўйича Хи квадрат=7,80, ишончсиз				
	АЦ- (n=40)	Бўлакли (n=17)	6	4	7
		Ўчоқлар кўшилган (n=10)	3	2	5
Ўчоқли (n=13)		5	4	4	
Бошланғич рентгенологик манзара бўйича Хи квадрат=7,85, ишончсиз					
Зт+СБК, Хи квадрат АЦ+/АЦ- =15,29, p<0,001					
Зт (n=40)	АЦ+ (n=20)	Бўлакли (n=1)	1	0	0
		Ўчоқлар кўшилган (n=4)	3	0	1
		Ўчоқли (n=15)	14	1	0
	Бошланғич рентгенологик манзара бўйича Хи квадрат аниқланмайди, ишончсиз				
	АЦ- (n=20)	Бўлакли (n=1)	1	0	0
		Ўчоқлар кўшилган (n=6)	5	1	0
Ўчоқли (n=13)		9	3	1	
Бошланғич рентгенологик манзара бўйича Хи квадрат аниқланмайди, ишончсиз					
Зт, Хи квадрат АЦ+/АЦ- =2,07, p>0,05					
Барча беморлар, хи квадрат АЦ+/АЦ- =14,87, p<0,001					
Барча беморлар, хи квадрат Зт+СБК/Зт=9,27, p<0,01					
Барча беморлар (n=120)	Бўлакли (n=36)		22	5	9
	Ўчоқларг кўшил (n=32)		20	5	7
	Ўчоқли (n=52)		36	10	6
Барча беморлар, бошланғич рентгенологик манзара бўйича Хи квадрат=6,89, p>0,05					

Буйрақларнинг функционал ҳолатини ўрганиш бўйича олинган тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, зотилжам билан оғриган беморларда қонда креатининнинг бошланғич концентрацияси назорат кўрсаткичларидан ишончли ошди. Фонли СБК билан беморларнинг ажратилиши, қабул қилинганда буйрақлари илгари шикастланмаган беморларда қонда креатинин концентрацияси соғлом шахслар ҳолати билан таққослана олади, бу беморларнинг ушбу гуруҳида буйрақлар функциясини сақлаб қолиш мумкинлиги ҳақида тахмин қилиш имконини беради. С цистациннинг зардобли концентрацияси таҳлили бошқа бир манзарани намойиш этади: зотилжам билан

оғриган беморларда унинг концентрацияси Зт+СБК гуруҳидаги беморларда ҳам ($p<0,001$), Зт гуруҳидаги беморларда ҳам ($p<0,001$) НГ да юқори бўлди. Шундай қилиб, зотилжам билан оғриган беморларда биринчи суткадаёқ буйрақларнинг функционал ҳолати бузилиши қайд этилади.

3-жадвал

Госпитализациянинг биринчи кунларида зотилжам билан оғриган беморларда буйрақларнинг функционал ҳолати

Кўрсаткич	Барча беморлар: Зт (n=120)	Зт+СБК (n=80)	Зт (n=40)	НГ (n=20)
Креатинин, мкмоль/л	133,40±92,38***	196,43±74,73***	50,85±15,46^^^	46,40±10,96
Цистацин, мг/л	1,83±0,95***	2,32±0,75***	0,85±0,37***^^^	0,50±0,12

Изоҳ: * – НГ билан ишончли фарқлар, ^ – Зт гуруҳи билан ишончли фарқлар, # – бошланғич маълумотлар билан ишончли фарқлар. Битта белги – $p<0,05$, иккита белги – $p<0,01$, учта белги – $p<0,001$.

Зт+СБК гуруҳидаги 70 нафар (87,5%) ҳамда Зт гуруҳидаги 27 нафар (67,5%) беморда буйрақларнинг ўткир шикастланиши ташхисланди (хи квадрат=6,68, $p<0,01$). Зотилжам билан оғриган беморларда ацетилцистеинни қабул қилиш/қилмасликка боғлиқ ҳолда ЎБШнинг ривожланиши ўрганилганда куйидагилар аниқланди (4-жадвал): Зт гуруҳида ҳам, Зт+СБК гуруҳида ҳам ЎБШ АЦ қабул қилмаган беморларда ишончли кўп ривожланади. Шу билан бирга АЦ қабул қилмаган беморлар орасида ЎБШ частотаси таққосланса бўладиган даражада бўлди ва буйрақларнинг бошланғич патологиясига боғлиқ бўлмади (Зт+СБК АЦ– ва Зт АЦ– беморларда ЎБШнинг частотали фарқи – ишончсиз). Айни пайтда АЦ қабул қилган беморларда буйрақларнинг ўткир шикастланиш частотаси Зт гуруҳи билан таққосланганда Зт+СБК гуруҳида ишончли юқори бўлди (хи квадрат=11,75, $p<0,001$).

4-жадвал

Қабул қилинаётган терапия ва фонли буйрак патологиясига боғлиқ ҳолда зотилжам билан оғриган беморларда ЎБШ частотаси

		ЎБШ	Хи квадрат
Барча Зт (n=120)	АЦ+ (n=60)	39 (65,0%)	19,47, $p<0,001$
	АЦ- (n=60)	58 (96,66%)	
Зт+СБК (n=80)	АЦ+ (n=40)	32 (80%)	4,23, $p<0,05$
	АЦ- (n=40)	38 (95,0%)	
Зт (n=40)	АЦ+ (n=20)	7 (35%)	19,37, $p<0,001$
	АЦ- (n=20)	20 (100%)	

Зотилжам билан оғриган беморлар қонида креатинин концентрацияси ва динамика таҳлилини амалга оширишда текширилаётган гуруҳ беморларида максимал 3-суткага бориб аста-секин камайиш билан креатининнинг ошиши кузатилиши аниқланди. Зт гуруҳида 7-суткага келиб креатинин концентрацияси бошланғич аҳамиятга қайтди ва назорат гуруҳи билан таққослана оладиган бўлди, Зт+СБК гуруҳидаги беморларда эса креатинин

концентрацияси кўрсаткичи госпитализация қилинганга қадар олинган кўрсаткичларга нисбатан ишончли кам аҳамиятга етди. Ацетилцистеин қабул қилинишига боғлиқ ҳолда беморлар тақсимланганда ҳар бир клиник гуруҳдан комплекс терапия таркибида АЦ қабул қилган беморларнинг кичик гуруҳи АЦ қабул қилмаган беморлар гуруҳига нисбатан креатининнинг жуда кам концентрацияси ва ижобий динамикани намойиш этди.

5-жадвал

СБК ва терапевтик гуруҳларга боғлиқ ҳолда зотилжам билан оғриган беморларда юрак-қон томир тизими структур-функционал характеристикасининг динамикаси (суратда – қабул қилинган кундаги, махражда – терапиянинг 10-кунидаги маълумотлар)

Кўрсаткичлар	3т+СБК АЦ+ (n=40)	3т+СБК АЦ- (n=40)	3т АЦ+ (n=20)	3т АЦ- (n=20)
иСДХ ЧК, мл/л ²	<u>116,58±17,38</u> 115,70±15,67	<u>116,98±18,69</u> 115,80±17,64#	<u>106,80±7,84^{^^}</u> 106,05±6,82 ^{^^}	<u>106,25±12,03^{^^}</u> 105,55±10,40 ^{^^}
ҚАП, см	<u>1,11±0,20</u> 1,09±0,18	<u>1,14±0,22</u> 1,13±0,21	<u>1,03±0,14</u> 1,00±0,11# [^]	<u>1,07±0,18</u> 1,05±0,17
ЧҚОД, см	<u>1,06±0,16</u> 1,03±0,15#	<u>1,03±0,15</u> 1,02±0,15	<u>1,03±0,11</u> 0,99±0,11#	<u>1,05±0,12</u> 1,03±0,11
ЧҚЗФ ЛЖ, %	<u>52,05±2,97</u> 52,65±3,40#	<u>52,95±3,84</u> 53,40±3,84#	<u>56,80±4,40^{^^^}</u> 57,90±4,27# ^{^^^}	<u>55,05±3,00[^]</u> 55,70±2,43 ^{^^}
ЎҚЗФ, %	<u>34,45±4,66</u> 35,10±4,30#	<u>35,78±4,50</u> 36,05±4,43	<u>39,65±4,40^{^^^}</u> 41,05±3,49# ^{^^^}	<u>39,30±5,16[^]</u> 39,75±4,96 ^{^^}
иЧБ, мл/л ²	<u>33,45±5,19</u> 32,90±4,97#	<u>34,13±5,54</u> 33,75±5,62	<u>25,20±3,24^{^^^}</u> 23,95±3,49# ^{^^^}	<u>26,35±5,32^{^^^}</u> 25,65±4,85 ^{^^^}
иЎБ, см/м ²	<u>17,75±2,46</u> 17,08±2,36#	<u>18,30±3,16</u> 17,85±2,98	<u>16,45±3,22</u> 15,30±2,56# [^]	<u>18,05±2,24</u> 17,30±2,56*
РЕ/РА МК, нисбий бирлик	<u>1,05±0,21</u> 1,10±0,20##	<u>1,04±0,20</u> 1,07±0,20#	<u>1,20±0,23[^]</u> 1,27±0,20# ^{^^}	<u>1,08±0,20</u> 1,12±0,21*
РЕ/РА ТК, нисбий бирлик	<u>1,13±0,23</u> 1,20±0,21##	<u>1,18±0,26</u> 1,22±0,24#	<u>1,20±0,28</u> 1,30±0,22#	<u>1,16±0,29</u> 1,25±0,28#
Теi ЧК, нисбий бирлик	<u>0,61±0,12</u> 0,59±0,11##	<u>0,61±0,10</u> 0,60±0,09#	<u>0,42±0,06^{^^^}</u> 0,40±0,06# ^{^^^}	<u>0,43±0,07^{^^^}</u> 0,42±0,05# ^{^^^}
Теi ЎК, нисбий бирлик	<u>0,57±0,08</u> 0,56±0,08#	<u>0,53±0,10</u> 0,53±0,10	<u>0,45±0,05^{^^^}</u> 0,42±0,04# ^{^^^}	<u>0,44±0,04^{^^^}</u> 0,43±0,04 ^{^^^}
ЎАЎБ, мм.сим. устуни	<u>20,03±2,09</u> 19,35±1,89###	<u>20,25±2,83</u> 19,80±2,64##	<u>18,45±2,04^{^^}</u> 17,40±1,47## ^{^^^}	<u>18,30±1,59^{^^}</u> 17,80±1,47# ^{^^^}
ЮУС/дақиқа	<u>90,03±12,24</u> 80,93±10,09##	<u>88,20±12,38</u> 81,45±8,08##	<u>77,20±6,93^{^^^}</u> 72,50±6,88# ^{^^^}	<u>80,25±6,17^{^^}</u> 75,00±8,08# ^{^^}
САБ, мм. сим. ҚБУстуни	<u>133,40±17,28</u> 129,73±15,06##	<u>130,00±21,60</u> 125,50±16,67##	<u>106,00±18,25^{^^^}</u> 109,25±12,90 ^{^^^}	<u>107,25±15,60^{^^^}</u> 110,75±10,92 ^{^^^}
ДАБ, мм.сим. устуни	<u>86,75±8,59</u> 81,50±7,18###	<u>85,50±11,97</u> 82,75±8,69#	<u>59,00±7,18^{^^^}</u> 64,50±6,05# ^{^^^}	<u>62,50±7,16^{^^^}</u> 65,00±5,13 ^{^^^}

Изоҳ: * – АЦ+ ва АЦ– гуруҳлари ўртасидаги фарқлар ишончлилиги, ^ – 3т+СБК ва 3т гуруҳлари ўртасидаги фарқлар ишончлилиги, # – бошланғич маълумотлар билан фарқлар ишончлилиги. Битта белги – $p < 0,05$, иккита белги – $p < 0,01$, учта белги – $p < 0,001$.

Буйракларнинг сегментар артериялари резистивлик индекси (РИ)ни ўрганиш натижалари шуни кўрсатдики, зотилжам билан оғриган барча беморларда РИ назорат гуруҳига нисбатан юқори бўлди. Бундан ташқари фонли СБК РИнинг сезиларли даражада ошиши билан ассоциирланади (3т гуруҳи билан таққосланганда $p < 0,001$). АЦ қабул қилган беморларда терапия жараёнида РИнинг эришилган аҳамияти АЦ қабул қилмаган беморларга нисбатан паст бўлди.

ЭхоКГ натижаларини ўрганиш шуни кўрсатдики, зотилжам билан оғриган беморларда НГ билан таққосланганда қуйидаги ўзгаришлар қайд этилди: иСДХ ЧҚ – 13,30%, ЎҚи – 78,96%, ЧҚи – 52,91%, ЎБи – 45,63%, қоринчалар аро пардадевори (ҚАП) – 26,34%, чап қоринча орқа девори (ЧҚОД) – 31,03%, ўпка артерияси (ЎА)нинг ўртача босими – 23,34% га ортиши (барча аҳамиятлар учун $p < 0,001$), ЧҚ систолик функциясининг – 15,66% ($p < 0,001$), ЎҚ – 9,15% га камайиши қайд этилди ($p < 0,01$). Шунингдек, ҳар иккала қоринчаларнинг диастолик функцияси бузилиши ва миокард ишлаб туриши самарадорлигининг камайиши, артериал босим (АБ) ва юрак уриш сонининг ошиши ҳам аниқланди. 3т гуруҳига нисбатан 3т+СБК гуруҳидаги беморларда миокарднинг структур-функционал бузилиши катта даражада ифодаланди. Бу фарқ СБКнинг кўшимча ҳиссаси ва улар билан боғлиқ бўлган миокарднинг ремоделланишида ренин-ангиотензин-альдостерон тизими фаоллашиши билан тушунтирилади. Терапия жараёнида ўрганилаётган кўрсаткичлар ҳар иккала гуруҳда ҳам таққослана оладиган даражада меърлашиш томонга қараб ўзгарди. Ацетилцистеинни кўшимча равишда қабул қилишга боғлиқ ҳолда зотилжам билан оғриган беморларнинг тақсимланиши ЭхоКГ параметрлари нисбий динамикасида ишончли фарқларни аниқламади.

Диссертациянинг «**Сурункали буйрак касаллиги билан бирикканда зотилжамнинг иммунояллиғланиш аспектлари**» деб номланган тўртинчи бобида тизимли СБК фонида зотилжам билан оғриган беморларда тизимли яллиғланиш фаоллиги ва иммунгематологик хусусиятлар ўрганилган. Тадқиқот давомида олинган натижалар зотилжам билан оғриган беморларнинг ҳар иккала гуруҳида СБК мавжудлигидан қатъи назар, эритроцитлар чўкиш тезлиги (ЭЧТ), СРО ва малонли диальдегид (МДА) концентрацияси НГга нисбатан ишончли ошганлигини кўрсатди. Терапия жараёнида 3т+СБК гуруҳининг терапия схемасига кўшимча равишда АЦ қабул қилинишининг киритилиши ЭЧТ ($p < 0,001$), СРО ($p < 0,01$) ва МДА ($p < 0,001$) аҳамиятининг камайишига ёрдам берди. 3т гуруҳида АЦнинг кўшимча равишда қабул қилиниши ЭЧТ динамикасига аҳамиятли таъсир кўрсатмади, СРО ва МДАни камайтирди.

Иммуногематологик мақомни ўрганиш натижасида олинган маълумотлар шуни кўрсатдики, СБК фонида зотилжам билан оғриган беморларда назорат ва 3т гуруҳи билан таққосланганда эритроцитлар, гемоглобин ва гематокрит миқдорининг камайиши қайд этилди.

СБК ва терапевтик гуруҳларга боғлиқ ҳолда зотилжам билан оғриган беморларда яллиғланишнинг носпецифик маркерлари динамикаси (суратда – қабул қилинган кундаги, махражда – терапиянинг 10-кундаги маълумотлар)

Кўрсаткичлар	3т+СБК АЦ+ (n=40)	3т+СБК АЦ- (n=40)	3т АЦ+ (n=20)	3т АЦ- (n=20)
ЭЧТ, мм/ч	$\frac{29,18 \pm 7,12}{22,08 \pm 4,57 \#\#\#}$	$\frac{30,78 \pm 10,16}{25,60 \pm 4,42 \#\#\#\#\#}$	$\frac{30,30 \pm 11,71}{21,65 \pm 3,83 \#\#}$	$\frac{30,50 \pm 8,14}{23,70 \pm 2,62 \#\#\#\#^{\wedge}}$
СРО, мг/л	$\frac{13,68 \pm 5,06}{9,25 \pm 2,18 \#\#\#}$	$\frac{13,43 \pm 4,91}{11,00 \pm 3,20 \#\#\#\#\#}$	$\frac{13,55 \pm 2,76}{7,70 \pm 1,30 \#\#\#\#\#\#^{\wedge}}$	$\frac{13,75 \pm 3,84}{9,50 \pm 1,88 \#\#\#\#\#\#\#\#\#\#\#^{\wedge}}$
МДА, нмоль/л	$\frac{3,93 \pm 0,76}{1,61 \pm 0,56 \#\#\#\#}$	$\frac{3,80 \pm 0,70}{2,41 \pm 0,56 \#\#\#\#\#\#\#\#\#\#\#}$	$\frac{3,68 \pm 0,76}{1,45 \pm 0,46 \#\#\#\#}$	$\frac{3,82 \pm 0,95}{2,10 \pm 0,36 \#\#\#\#\#\#\#\#\#\#\#\#\#\#\#\#^{\wedge}}$

*Изоҳ: * – АЦ+ ва АЦ- гуруҳлари ўртасидаги фарқлар ишончилиги, ^ – 3т+СБК ва 3т гуруҳлари ўртасидаги фарқлар ишончилиги, # – бошланғич маълумотлар билан фарқлар ишончилиги. Битта белги – $p < 0,05$, иккита белги – $p < 0,01$, учта белги – $p < 0,001$.*

Ушбу қонуниятлар СБК билан оғриган беморлар учун хос бўлган гемопоз депрессияси билан тушунтирилиши мумкин. Барча беморларда лейкоцитлар миқдори сезиларли ошган эди, бироқ бу 3т+СБК гуруҳидаги беморларда жуда кам ифодаланди. Лейкоцитларнинг алоҳида турларини ажратиш натижасида куйидагилар аниқланди: 3т гуруҳидаги беморларда нейтрофиллар миқдори НГ ва 3т+СБК гуруҳидаги кўрсаткичлардан ишончли ошди, базофиллар миқдори ҳар иккала гуруҳ беморларида таққослана оладиган даражада бўлди, лимфоцитлар, моноцитлар ва эозинофиллар 3т+СБК гуруҳидаги беморларда катта даражада юқори бўлди. Натижада 3т гуруҳида лейкоцитар формуланинг чап тарафга силжиши қайд этилди, 3т+СБК гуруҳида эса бундай ҳолат кузатилмади. 3т+СБК гуруҳида гранулоцитлар субпопуляцияси ва уларнинг улуши 3т ва НГ кўрсаткичлари билан таққосланганда ишончли ошди. Ҳар иккала гуруҳда ҳам гранулоцитлар субпопуляцияси ва уларнинг улуши, нейтрофиллар гранулярлик кўрсаткичлари ва уларнинг улушини сақлаган ҳолда лимфоцитлар реактивлиги миқдори, антитело-ишлаб чиқарувчи лимфоцитлар улуши ва миқдорининг ортиши кузатилди. 3т+СБК гуруҳида ушбу ўзгаришлар жуда аҳамиятли бўлди. Хужайравий иммунитетни баҳолашда CD3, CD4, CD8 ва CD95 рецепторларини ташувчи Т-лимфоцит хужайралар улуши 3т гуруҳидаги беморларда аҳамиятли ошиши аниқланди. Фонли СБК CD3, CD8 ва CD95 хужайраларни ташувчи Т-лимфоцитларнинг янада яққол ортиши билан ассоциирланди. IgG ва IgM гуморал иммунитет кўрсаткичлари ҳам зотилжам билан оғриган беморларда ишончли кўпайди ($p < 0,001$). Шу билан бирга 3т гуруҳида IgM концентрациясининг ортиши, 3т+СБК гуруҳида эса IgG концентрациясининг ошиши устунлик қилди.

СБК бўлмаган беморлар гуруҳида зотилжам терапияси фонидан нейтрофиллар ва уларнинг гранулярлиги миқдори камайиши, цитотоксик ва Т-супрессорлар ҳисобига лимфоцитлар миқдорининг ортиши, IgM

микдорининг кўпайиши қайд этилди. Фонли СБК билан хасталанган беморлар гуруҳида эса, аксинча, нейтрофиллар ва ЦИК IgM микдори ошди, IgG ва лимфоцитларнинг барча субпопуляциялари камайди. 3т гуруҳидаги беморларда CD95+(p<0,01) хужайралари, нейтрофиллар реактивлиги (p<0,05) ва IgM концентрацияси (p<0,05) аспектида АЦ ҳиссаси аҳамиятли бўлди. 3т+СБК гуруҳида ацетилцистеин лейкоцитлар микдори, реактив лимфоцитлар улуши, нейтрофиллар микдори ва уларнинг гранулярлиги, гемоглобин даражасига даволашнинг ижобий самарасини ишончли оширди.

7-жадвал

Зотилжам бўлган беморларда фонли СБКнинг мавжудлиги ва терапия таркибида АЦ қабул қилинишига боғлиқ ҳолда иммунгемограмма кўрсаткичларининг нисбий динамикаси (суратда – қабул қилинган кундаги, махражда – терапиянинг 10-кундаги маълумотлар)

Кўрсаткичлар	3т+СБК АЦ+ (n=40)	3т+СБК АЦ- (n=40)	3т АЦ+ (n=20)	3т АЦ- (n=20)
Эритроцитлар *10 ¹² /л	<u>3,51±0,82</u> 3,73±0,67##	<u>3,14±0,91</u> 3,25±0,74**	<u>4,61±0,49^^^</u> 4,62±0,46^^^	<u>4,67±0,54^^^</u> 4,65±0,39^^^
Гемоглобин г/л	<u>106,35±29,76</u> 108,08±27,68#	<u>105,45±36,30</u> 106,28±35,36#	<u>133,15±28,04^^</u> 131,80±27,63^^	<u>130,50±23,04^^</u> 131,15±22,55^^
Гематокрит, %	<u>35,03±7,92</u> 35,78±7,42#	<u>32,05±6,73</u> 32,60±6,55#	<u>41,35±5,70^^</u> 41,50±5,36^^	<u>41,30±5,80^^^</u> 41,65±4,98^^^
Тромбоцитлар *10 ⁹ /л	<u>285,08±107,36</u> 285,63±98,39	<u>270,70±124,48</u> 268,93±115,62	<u>360,30±59,49^^</u> 356,20±55,21^^	<u>339,85±68,69^</u> 337,30±65,47^
Лейкоцитлар *10 ⁹ /л	<u>12,10±5,95</u> 15,43±3,50###	<u>14,30±3,79</u> 16,80±2,50###	<u>18,66±2,81^^^</u> 13,51±2,57^###	<u>17,91±4,47^^</u> 13,32±1,59^^###
Лимфоцитлар *10 ⁹ /л	<u>4,93±3,23</u> 5,00±2,48	<u>6,15±2,36</u> 6,16±2,03*	<u>2,69±0,49^^^</u> 2,75±0,47^^^	<u>2,49±0,66^^^</u> 2,59±0,59^^^
Лимфоцитлар %	<u>40,12±13,18</u> 31,07±10,2###	<u>42,00±11,01</u> 36,32±9,79*###	<u>14,63±3,16^^^</u> 20,61±3,12^^###	<u>14,17±3,46^^^</u> 19,62±4,41^^###
Реак.лимф. *10 ⁹ /л	<u>0,37±0,32</u> 0,23±0,12##	<u>0,40±0,22</u> 0,36±0,18***#	<u>0,01±0,00^^^</u> 0,01±0,01^^^	<u>0,00±0,00^^^</u> 0,01±0,01^^^
Реак. лимф, %	<u>7,25±2,23</u> 5,11±2,30###	<u>6,50±2,09</u> 5,81±2,37#	<u>0,20±0,05^^^</u> 0,30±0,47^^^	<u>0,19±0,06^^^</u> 0,26±0,23^^^
АТ ишлаб чиқарувчи лимф. *10 ⁹ /л	<u>0,13±0,14</u> 0,12±0,13	<u>0,14±0,09</u> 0,14±0,09	<u>0,01±0,02^^^</u> 0,02±0,04^^^	<u>0,01±0,02^^^</u> 0,02±0,03^^^
АТ ишлаб чиқарувчи лимф., %	<u>2,53±1,52</u> 2,27±1,51#	<u>2,35±1,33</u> 2,20±1,30	<u>0,40±0,60^^^</u> 0,63±1,28^^^	<u>0,60±0,75^^^</u> 0,73±1,32^^^
CD3+, %	<u>66,65±8,60</u> 58,70±8,26###	<u>66,85±8,74</u> 58,45±8,12###	<u>57,60±9,89^^</u> 58,50±8,28	<u>55,65±10,27^^^</u> 59,35±8,13
CD4+, %	<u>26,93±8,70</u> 22,45±3,34##	<u>28,20±9,07</u> 25,13±4,13**	<u>26,60±4,20</u> 21,75±2,27###	<u>27,45±5,88</u> 21,10±2,99^^###
CD8+, %	<u>39,73±12,21</u> 36,25±8,76	<u>38,65±12,47</u> 33,33±8,25#	<u>31,00±10,57^</u> 36,75±8,98	<u>28,20±10,86^^</u> 38,25±7,40^##
CD95+, %	<u>31,30±7,56</u> 24,83±3,60###	<u>31,70±6,86</u> 29,35±9,57*	<u>26,40±3,89^^</u> 22,05±4,68^##	<u>25,55±5,01^^^</u> 26,05±4,22*

Нейтрофиллар *10 ⁹ /л	<u>5,98±3,28</u> 9,26±1,83###	<u>6,60±1,92</u> 9,09±1,96###	<u>15,06±2,73^{^^}</u> 9,83±2,37###	<u>14,64±3,89^{^^}</u> 9,93±1,56###
Нейтрофиллар %	<u>49,75±12,18</u> 61,43±11,16## #	<u>46,73±9,29</u> 54,43±9,80**##	<u>80,27±5,21^{^^}</u> 72,39±4,57 ^{^^} ###	<u>81,47±4,38^{^^}</u> 74,42±5,96 ^{^^} ###
Грануляр нейтрофиллар SI	<u>185,0±27,35</u> 162,2±30,74##	<u>176,00±33,24</u> 184,08±31,41**	<u>170,60±28,36</u> 116,6±37,22 ^{^^} ## #	<u>175,95±23,04</u> 124,8±13,32 ^{^^} ###
Реакт.нейтроф иллар, FI	<u>60,10±14,31</u> 60,50±5,24	<u>65,80±12,48</u> 82,35±109,25	<u>53,90±11,92</u> 53,25±10,35 [^]	<u>57,90±10,39[^]</u> 59,15±6,47*
Етилмаган гранулоцитлар сони	<u>0,03±0,02</u> 0,02±0,02###	<u>0,03±0,01</u> 0,02±0,01###	<u>0,01±0,02[^]</u> 0,01±0,02 [^]	<u>0,01±0,02^{^^}</u> 0,01±0,02 [^] #
Етилмаган гранулалар %	<u>0,45±0,25</u> 0,23±0,22###	<u>0,41±0,21</u> 0,21±0,17###	<u>0,08±0,13^{^^}</u> 0,08±0,16 ^{^^}	<u>0,09±0,13^{^^}</u> 0,08±0,17 [^]
Моноцитлар *10 ⁹ /л	<u>0,79±0,44</u> 0,78±0,42	<u>1,01±0,54</u> 0,99±0,51	<u>0,44±0,16^{^^}</u> 0,45±0,16 ^{^^}	<u>0,41±0,15^{^^}</u> 0,42±0,16 ^{^^}
Моноцитлар, %	<u>6,70±2,82</u> 4,95±2,47###	<u>7,54±4,56</u> 5,93±3,10###	<u>2,35±0,83^{^^}</u> 3,42±1,24 ^{^^} ###	<u>2,31±0,76^{^^}</u> 3,22±1,26 ^{^^} ###
Эозинофиллар *10 ⁹ /л	<u>0,26±0,20</u> 0,25±0,19	<u>0,32±0,18</u> 0,32±0,18	<u>0,23±0,04</u> 0,23±0,05	<u>0,22±0,06^{^^}</u> 0,22±0,05 ^{^^}
Эозинофиллар, %	<u>2,26±1,74</u> 1,61±1,14###	<u>2,28±1,23</u> 1,93±1,10###	<u>1,26±0,34^{^^}</u> 1,71±0,39###	<u>1,25±0,41^{^^}</u> 1,63±0,42#
Базофиллар *10 ⁹ /л	<u>0,14±0,16</u> 0,14±0,15	<u>0,22±0,28</u> 0,23±0,32	<u>0,25±0,27</u> 0,25±0,27	<u>0,15±0,16</u> 0,15±0,16
Базофиллар, %	<u>1,18±1,19</u> 0,93±0,97##	<u>1,46±1,62</u> 1,38±1,83	<u>1,50±1,94</u> 1,87±2,05#	<u>0,80±0,79[^]</u> 1,12±1,19#
ЦИК IgG, шартли бирлик	<u>62,10±29,32</u> 42,05±7,10###	<u>69,48±22,85</u> 42,85±7,69###	<u>25,75±4,74^{^^}</u> 28,30±14,19 ^{^^}	<u>25,15±5,29^{^^}</u> 23,55±5,73 ^{^^}
ЦИК IgM, шартли бирлик	<u>30,85±8,78</u> 40,55±10,08## #	<u>29,25±15,98</u> 37,65±14,51##	<u>66,45±9,50^{^^}</u> 38,75±8,12###	<u>64,05±17,09^{^^}</u> 45,70±8,91* [^] ###

Изоҳ: * – АЦ+ ва АЦ– гуруҳлари ўртасидаги фарқлар ишончлилиги, ^ – 3т+СБК ва 3т гуруҳлари ўртасидаги фарқлар ишончлилиги, # – бошлангич маълумотлар билан фарқлар ишончлилиги. Битта белги – p<0,05, иккита белги – p<0,01, учта белги – p<0,001.

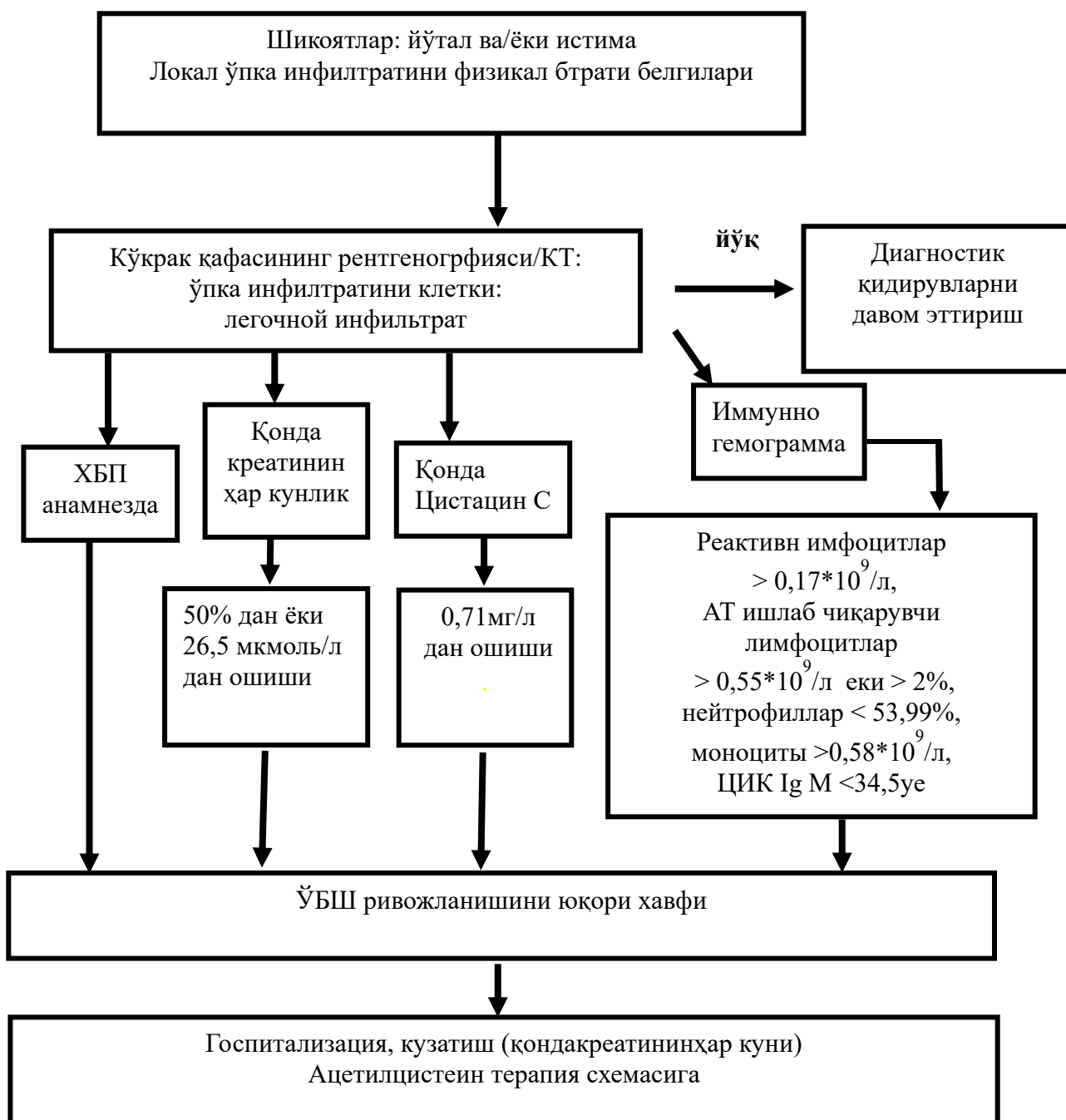
Диссертациянинг «Сурункали буйрак касаллиги фонида зотилжам билан оғриган беморларда ўрганилган параметрларнинг ўзаро патогенетик алоқаси. Зотилжам билан оғриган беморларни олиб бориш алгоритми» деб номланган бешинчи бобида ўрганилаётган кўрсаткичлар ўртасидаги корреляцион алоқалар келтирилган, зотилжамда ЎБШ ривожланиш предикторлари аниқланган ҳамда ЎБШнинг олдини олиш ва даволаш мақсадида ишлаб чиқилган зотилжам билан оғриган беморларни олиб бориш тактикаси алгоритми батафсил баён этилган. Олиб борилган тадқиқот давомида корреляцион таҳлил натижалари буйрак функциялари бузилиши хужайравий ва гуморал бузилишлар ҳамда гемодинамика бузилиши билан ўзаро алоқадорлигини тасдиқлади. Тадқиқ этилаётган кўрсаткичлар ва улар динамикасининг ретроспектив бажарилган қиёсий

тахлили ЎБШ ривожланишига боғлиқ ҳолда ЎБШнинг ривожланиш предикторларини аниқлаш имконини берди (8-жадвал). Амалга оширилган тадқиқот натижалари асосида ўткир респиратор патология билан муружаат этган беморларни олиб бориш алгоритми тузилди (1-расм).

8-жадвал

Зотилжам билан оғриган беморларда ЎБШ ривожланиш предикторлари ва уларнинг предикторлик аҳамияти (фақат ишончли предикторлик хусусиятига эга омиллар кўрсатилган)

Предиктор	Медиана (миқдорий белгилар учун)	Омил мавжуд бўлганда абсолют хавф (ЎБШ+ бўлган беморлар сони/беморларнинг умумий миқдори)	Омил мавжуд бўлмаганда абсолют хавф (ЎБШ+ бўлган беморлар сони/беморларнинг умумий миқдори)	Омил мавжуд бўлганда абсолют хавф (хи квадрат ва статистик ишончлилик)
Фонли СБК		87,5% (70/80)	67,5% (27/40)	1,30 (6,68, p<0,01)
АЦ–		96,67% (58/60)	65,0% (39/60)	1,49 (19,47, p<0,001)
Реактив лимфоцитлар	0,17*10 ⁹ /л	88,33% (53/60)	73,33% (44/60)	1,20 (4,41, p<0,05)
Антитело ишлаб чиқарувчи лимфоцитлар	0,055*10 ⁹ /л	90,0% (54/60)	71,67% (43/60)	1,26 (6,56, p<0,05)
Антитело ишлаб чиқарувчи лимфоц. Улуши	2%	91,80% (56/61)	69,49% (41/59)	1,32 (9,68, p<0,01)
Нейтрофиллар улушининг камайиши	53,99%	91,67% (55/60)	70,00% (42/60)	1,31 (9,14, p<0,01)
Моноцитлар	0,58*10 ⁹ /л	88,33% (53/60)	73,335 (44/60)	1,2 (4,41, p<0,05)
Цистатина С	0,71мг/л	90% (18/20)	45% (9/20)	2.0 (9,34, p<0,01)



1-расм. Ўткир респиратор патология билан оғриган беморларни олиб бориш таксикасини алгоритми

ХУЛОСАЛАР

«Зотилжам билан оғриган беморларда буйракларнинг функционал ҳолати: прогностик ва терапевтик аспекти» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. СБК фонида зотилжам кўпинча бўлакли инфилтрат ривожланиши (42,5% қарши 5%га буйрак патологияси бўлмаган гуруҳда, $p < 0,001$), жуда кам ифодаланган клиник кечиши ва суст ижобий прогноз (ижобий динамика

56,25% қарши 82,5% буйрак патологияси бўлмаган беморларда) билан характерланади. Зотилжам билан оғриган беморлар терапияси схемасига кўшимча қилиб ацетилцистеиннинг қўшилиши асоратлар ривожланиш хавфи ва касалликнинг салбий клиник-рентгенологик динамикасини камайтириш имконини беради.

2. Зотилжам билан оғриган беморларда гемодинамика бузилишлари қайд этилади: буйраклар сегментар артериялари резистивлик индексининг ошиши, ўпка артерияларида ўртача босимнинг кўтарилиши, юрак сатҳининг катталашishi, ЧҚ деворларининг қалинлашиши ва унинг диастолик ва диастолик функциялари бузилиши, ЎҚ систолик функциясининг камайиши, АБ ва ЮУСнинг камайиши. Фонли СБК ушбу гемодинамик параметрларнинг янада яққол патологик силжишлари билан ассоциирланди.

3. Фонли буйрак патологияси бўлмаган зотилжам билан оғриган беморларда касалликнинг биринчи суткасидан бошлаб буйраклар ҳолатининг функционал бузилиши кузатилади, бу С цистациннинг дастлабки зардоб даражаси назорат билан солиштирилганда 41% га ошганлигидан далолат беради ($p < 0,001$).

4. Зотилжам билан оғриган беморлар қон зардобда креатинин динамикаси госпитализациянинг 3–4-суткасида сезиларли ошиши ва 7-суткасига келиб секин-аста пасайиши билан характерланади. Барча нуқталарда буйраклар функциясининг бузилиши СБК фонида зотилжам билан оғриган беморларда жуда яққол кузатилди. Зотилжамда ацетилцистеиннинг қабул қилиниши қонда креатинин камайиш динамикаси ва концентрациясига ижобий таъсир қилди.

5. Фонли буйрак патологияси бўлмаган зотилжам билан оғриган беморларда ЎБШ ривожланиш частотаси – 67,5% ҳамда фонли СБК бўлган беморларда – 87,5% ни ташкил этди. Зотилжам билан оғриган беморлар терапияси схемасига ацетилцистеиннинг қўшилиши ЎБШ хавфини 19,6% га камайтириш ҳамда буйрак функциялари тикланишини тезлаштириш имконини беради.

6. СБК фонида зотилжам билан оғриган беморларда тизимли яллиғланиш реакцияси ва ЛПО фаоллашиши, шунингдек, ҳужайравий бўғин заифлашиши билан иммунитетнинг туғма етишмовчилиги, лимфоцитлар ва уларнинг субпопуляциялари (Т-хелперлардан ташқари) миқдорининг ошиши, сурункали антиген стимуляция оқибатида орттирилган иммунитет фаоллашуви қайд этилди. АЦнинг қўлланиши тизимли яллиғланиш реакцияси ва ЛПО фаоллигининг камайишига, иммунгематологик характеристикалар меъёрлашувига қаратилган терапияни самарадорлигини оширади.

7. Реактив лимфоцитларнинг $0,17 \cdot 10^9$ /л дан ошиши, антитело ишлаб чиқарувчи лимфоцитларнинг $0,055 \cdot 10^9$ /л дан ортиши ва уларнинг улуши 2% дан ортиши, нейтрофиллар улушининг 53,99% дан камайиши, моноцитлар миқдорининг $0,58 \cdot 10^9$ /л дан ошиши ҳамда анамнезда СБКнинг

мавжудлиги ва терапия схемасида АЦнинг мавжуд эмаслиги зотилжам билан оғриган беморларда ЎБШ ривожланиш предикторлари бўлиб ҳисобланди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ 04/30.12.2019.Tib.30.02 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

**ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

МУМИНОВ ДАВРОН КАДИРОВИЧ

**ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С
ПНЕВМОНИЕЙ: ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ
АСПЕКТЫ**

14.00.05 - Внутренние болезни

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

ТАШКЕНТ – 2020

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за В2019.4.PhD/Tib1068

Диссертация выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте.

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

Научный руководитель:	Даминов Ботир Тургунпулатович доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	Каримов Маъруф Шакирович доктор медицинских наук, профессор Сабиров Максуд Атабаевич доктор медицинских наук
Ведущая организация:	Ташкентский институт усовершенствования врачей

Защита диссертации состоится «___» _____ 2020 г. в ___ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии. Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби, дом 2. Тел./факс: (+99878)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за №___). Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби, дом 2. Тел./факс: (+99878)150-78-14.

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

А.Г. Гадаев

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

Д.А. Набиева

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

А.Л. Аляви

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии(PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертационной работы. Пневмония – одна из важнейших проблем современного здравоохранения. Это заболевание представляет собой и финансовое, и медико-социальное бремя. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, «...инфекции нижних дыхательных путей, включая пневмонию, входят в тройку ведущих причин смерти в мире.¹ Даже в случае благоприятного исхода, пневмония представляет собой угрозу здоровью: до 20% больных, госпитализированных в связи с пневмонией, нуждаются в интенсивной терапии, из них одна треть – требуют механической вентиляционной поддержки. В связи с активацией воспалительной и иммунной реакцией, пневмония может осложняться острым нарушением функционального состояния почек, определяемым как острое почечное повреждение (ОПП).

В мире ведутся научно-исследовательские работы, посвященные изучению функционального состояния почек у больных с острой респираторной инфекцией, в частности пневмонией. В исследованиях последних лет показано, что клиническая и социальная значимость ОПП у больных пневмонией связана с тем, что ОПП ассоциируется с неблагоприятным прогнозом пневмонии, а также с частым исходом ОПП в хроническую болезнь почек. В ряде ретроспективных исследованиях было показано, что развитие ОПП у больных пневмонией ассоциировалось с увеличением риска госпитальной и годовой смертности. ОПП по данным литературы встречается «...у более чем 34 % больных пневмонией, однако эта статистика вероятно остается заниженной, в связи с отсутствием надежных методов диагностики и недостаточным вниманием к этой проблеме². Следовательно, поиск методов прогнозирования, профилактики и лечения нарушения функционального состояния почек при респираторных заболеваниях остается одной из актуальных проблем современной медицины.

В нашей стране в настоящее время проводится широкомасштабная работа по совершенствованию системы здравоохранения и социальной защите населения, приведению медицинской системы в соответствие с требованиями мировых стандартов, ранней диагностике, лечению и профилактике заболеваемости. Для перехода медицинского обслуживания населения на новый уровень обозначены важные задачи, «...направленные на повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи, поддержку здорового образа жизни и профилактику заболеваний, в том числе путем формирования системы медицинской стандартизации, внедрения высокотехнологичных методов диагностики и лечения, эффективных моделей патронажа и диспансеризации».³ В связи с этим, особую значимость приобретает

¹World Health Organization. The top 10 causes of death. 2018 update. Available from: <http://www.who.int> Accessed 2018 Dec 12.

²Серов В. А. и др. Прогностическое значение острого повреждения почек у больных внебольничной пневмонией //Терапевтический архив.– 2016. – Т. 88. – №. 6. – С. 9-13.

³ Указ Президента Республики Узбекистан № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года.

ранняя диагностика ОПП при пневмонии, оптимизация принципов патогенетического лечения и профилактики развития тяжелых осложнений.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан №УП-4947 «О стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021гг.» от 7 февраля 2017года, Постановлениях Президента Республики Узбекистан «О мерах по совершенствованию организации деятельности учреждений первичной медико-санитарной помощи Республики Узбекистан» от 29 марта 2017г. За № ПП-2857, «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 г. за № ПП-3071, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования основным приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики V «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Данные рандомизированных исследований на 1836 госпитализированных пациентов с внебольничной тяжелой и не тяжелой пневмонией показали развитие острого повреждения у 631 (34%), среди которых 25% пациентов были с нетяжелой пневмонией (Murugan R. et al., 2010). В ряде ретроспективных исследований было показано, что развитие ОПП у больных пневмонией ассоциировалось с увеличением риска госпитальной, 90-дневной и годовой смертности. При этом риск смертности не уменьшался и после купирования осложнений пневмонии и выписки больных. Даже умеренное снижение почечной функции ассоциировалось с увеличением риска смертности (Halm E.A., Teirstein A.S., 2002; Bihorac A. et al., 2009; Coca S.G. et al., 2009; Newsome V.V. et al., 2008). В исследованиях последних лет по изучению патогенеза поражения почек при пневмонии, показано, что в развитии ОПП основную роль играет гипоксия и гипоперфузия периканаликулярных тканей почек, наличие перитубулярное повреждение, опосредованное воспалительными клетками и цитокинами, продукция которых индуцируется поверхностными полисахаридами бактериальных клеток (Alobaidi R., et al., 2015, Prowle J.R., et al., 2015, Verma S.K., et al., 2015). Показано, что в основе ОПП лежит острый некроз эпителия канальцев, значительную роль в котором играют нарушения механизмов врожденного и приобретенного звеньев иммунитета. Исходом канальцевого некроза, даже в случае сохранности фильтрационной функции почек, являются необратимые изменения и гибель нефрона (Huen S.C., et al., 2017; Desai J., et al., 2016; Okubo K., et al., 2018; Nakazawa D., et al., 2017).

С целью оптимизации диагностики ОПП ведутся исследования по определению биомаркеров раннего поражения почек. Метаанализ 12 трайлов с включением 1582 больных показал диагностическое значение в определении ОПП липокалина (NGAL) в сыворотке крови (Kim S., Kim H.-J.,

Ahn H.-S., et al., 2016). Метаанализ других 12 исследований (1263 больных) показал, что липокалин служит маркером повреждения канальцев вследствие ишемии-реперфузии и вследствие инфекции (Bagshaw S. M., Bennett M., Naase M., et al., 2010). Результаты 12 трайлов, с включением 3129 больных, в том числе 150 из них больных сепсис-обусловленным ОПП показали, что концентрация молекулы почечного повреждения KIM-1 в моче обладает информативной ценностью у больных инфекционными заболеваниями для ранней диагностики ОПП (Shao X., Tian L., Xu W., et al., 2014, Tu Y., Wang H., Sun R., et al., 2014). Согласно результатам мультицентровых исследований (23 госпиталя, более 500 больных) TIMP-2 – тканевой ингибитор металлопротеиназы и IGFBP7 – протеин, связывающий инсулиноподобный фактор роста и особенно их сочетание, являются предиктором риска развития ОПП у больных с инфекционными заболеваниями (Peng Z.-Y., et al., 2016, Honore P. M., Nguyen H. B., Gong M., et al., 2016).

Несмотря на определенные биомаркеры, обладающие высокой чувствительностью, специфичностью для определения ОПП, их внедрение в рутинную практику остается затруднительным в связи с высокой стоимостью диагностических наборов и сложностью выполнения тестов. Следовательно, поиск дополнительных предикторов развития ОПП у больных с инфекционной респираторной патологией и определения тактики их ведения остаются актуальной проблемой. Эти обстоятельства и послужили основанием для проведения настоящей работы.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в рамках плана научно-исследовательских работ Ташкентского педиатрического медицинского института (номер Гос. регистрации: 01980006703).

Цель исследования: изучить функционального состояния почек у больных пневмонией и разработать превентивную и лечебную тактику в аспекте острого повреждения почек.

Задачи исследования:

Изучить клинические особенности пневмонии у больных с хронической болезнью почек и оценить эффект N-ацетилцистеина на течение заболевания;
оценить динамику функционального состояния почек у больных пневмонией в зависимости от наличия хронической болезни почек и проводимой терапии;

провести сравнительную оценку состояния сердечнососудистой системы у больных пневмонией в зависимости от наличия хронической болезни почек и проводимой терапии;

определить активность системного воспаления и иммунологические особенности у больных пневмонией в зависимости от наличия хронической болезни почек и оценить эффект N-ацетилцистеина на изучаемые показатели;

выявить взаимосвязи между динамикой функционального состояния

почек и параметрами гемодинамики, системного воспаления и иммунологического статуса больных пневмонией и определить предикторы развития острого поражения почек у больных пневмонией;

разработать алгоритм ведения больного с пневмонией в аспекте диагностики и профилактики острого поражения почек.

Объект исследования составили 120 пневмонией, из них 80 больных пневмонией на фоне ХБП, 20 практически здоровых добровольцев.

Предмет исследования. Венозная кровь, капиллярная кровь. Результаты ЭхоКГ, УЗИ почек с доплерографией.

Методы исследования. Исследования проведены с использованием клинических, биохимических, иммунологических, ультразвуковых и эхокардиографических и статистических методов.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые показано, что пневмония на фоне ХБП по сравнению с пневмонией без фоновой патологии почек характеризуется с более частой отрицательной клинико-рентгенологической динамикой;

установлено, что у больных пневмонией без фоновой почечной патологии с первых суток заболевания наблюдается нарушение функционального состояния почек;

показано, что наличие ХБП у больных пневмонией ассоциируется с активацией лимфоцитарного звена иммунитета и подавлением быстрого первичного иммунологического ответа врожденного иммунитета;

доказано, что предикторами ОПП при пневмонии является наличие ХБП, повышение уровня цистатина С в крови более 0,71 мг/л, количество реактивных лимфоцитов в крови более 0,17, антитело продуцирующих лимфоцитов более 0,55 или более 2%, нейтрофилов менее 53,99%, моноцитов более 0,58%, ЦИК IgM менее 34,5;

установлен положительный эффект дополнительного применения ацетилцистеина на функциональное состояние почек и снижение риска развития ОПП.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

доказана практическая значимость определения сывороточной концентрации креатинина и цистатина С, ультразвукового исследования почек с определением индекса резистивности сегментарных артерий почек больным пневмонией с целью раннего выявления поражения почек;

на основании полученных результатов определены факторы риска ОПП и показана их предикторная значимость у больных пневмонией;

доказана целесообразность инфузии N-ацетилцистеина у больных пневмонией в целях профилактики ОПП;

разработан алгоритм ведения больного с пневмонией в аспекте диагностики и профилактики ОПП.

Достоверность результатов исследования подтверждается использованными в исследовании современными, апробированными взаимодополняющими клиническими, лабораторно-инструментальными и

статистическими методами, достаточным количеством больных, адекватностью полученных результатов теоретическим и практическим выкладкам, сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследованиями, заключением, подтверждением полученных результатов полномочными структурами.

Научно-практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в изучении особенностей иммунной системы у больных пневмонией на фоне ХБП, определении функционального состояния почек с применением биомаркера цистатина С и частоты развития ОПП при пневмонии, а также в установлении предикторной значимости факторов риска развития ОПП и разработки методов ее профилактики и лечения у больных пневмонией.

Практическая ценность работы заключается в том, что внедрение практических рекомендаций, сформулированных на основании полученных результатов, позволит оптимизировать ведение больных пневмонией, уменьшить риск развития осложнений со стороны почек, улучшить прогноз заболевания и выживаемость больных.

Внедрение результатов исследования. По результатам научного исследования по выявлению прогностических факторов развития острого поражения почек у больных пневмонией и разработке алгоритма ведения этих больных:

утверждены методические рекомендации «Оптимизация терапии больных пневмонией на фоне хронической болезни почек» (Утверждено в Министерстве здравоохранения РУз № 8н-р/589 от 12 декабря 2019 года). Данные методические рекомендации позволяют оптимизировать ведение больных пневмонией, уменьшить риск развития осложнений со стороны почек, улучшить прогноз заболевания и выживаемость больных;

утверждены методические рекомендации «Функциональное состояние почек у больных пневмонией. Определение предикторов острого повреждения почек» (Утверждено в Министерстве здравоохранения РУз № 8н-р/588 от 12 декабря 2019 года). Данные практические рекомендации позволят современно выявлять факторы риска острого повреждения почек у больных пневмонией и проводить профилактику этого осложнения.

Полученные научные результаты исследования внедрены в практическую деятельность здравоохранения, в частности в отделение нефрологии многопрофильной клиники ТМА и РСНПМЦ нефрологии и трансплантации почек (Заключение Министерства здравоохранения РУз от 26 февраля 2020 года, № 8н-з/23). Внедрение результатов исследования дает возможность прогнозировать ОПП у больных пневмонией, применение методов профилактики снижает риск развитие ОПП до 31% и улучшить прогноз больных пневмонией.

Апробация работы. Результаты данного исследования были обсуждены на 5 международных и 1 республиканской научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации всего опубликовано 9 научных работы, из них 8 научных статей, в том числе 6 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикаций основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 116 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуется объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, их научная и практическая значимость и внедрение в практику, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Поражение почек при внебольничной пневмонии: современное состояние проблемы»** приведен обзор литературы, состоящий из трех подглав. В главе представлен анализ современного состояния проблемы, описаны вопросы патогенеза пневмонии и поражения почек при легочной инфекции, приведены основные методы диагностики и лечения ОПП. Определен круг вопросов, требующих дальнейшего изучения и обоснована актуальность работы.

Во второй главе диссертации **«Материал и методы исследования»** описаны объект, предметы и методы исследования, и примененные статистические методы. В исследование были включены 120 больных внебольничной пневмонии, из них 40 больных не имели в анамнезе почечной патологии (группа Пн), 80 больных страдали хронической болезнью почек (СКФ в течение 3 месяцев до развития пневмонии 30-60мл/мин/1,7м², группа Пн+ХБП). Контрольную группу (КГ) составили 20 здоровых лиц. Всем больным в динамике проводилось клиническо-рентгенологическое обследование легких, оценка функционального состояния почек и сердечно-сосудистой системы, иммунной системы и активности воспаления. Диагноз ОПП выставлялся при увеличении концентрации креатинина крови на 3-и сутки на 26,5мкмоль/л (0,3мг/дл). Все больные были рандомизированы на 2 терапевтические группы: больным группы АЦ- (60 человек) проводилась стандартная терапия пневмонии, больным группы АЦ+ (60 человек) в схему терапии был дополнительно включен N-ацетилцистеин (АЦ) в виде внутривенных инфузий в дозе 900-3000 мг.

Функция почек оценивалась определением в крови концентрации креатинина (методом Яффе, - измерение оптической плотности окрашенного комплекса креатинина с пикриновой кислотой) и цистатина С (иммуноферментный анализ ELISA). УЗИ почек проводили на аппарате

Sonace X6, при доплерографии внутривисочечного кровотока рассчитывался индекс резистивности Пурселло (ИР). Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) проводилось на аппарате Sonace X6 в В и М режимах. Определяли объемы левого желудочка (КДО и КСО) и левого предсердия (ЛП) в систолу по методу Симпсона. Площадь правого желудочка (ППЖ) в систолу и диастолу и правого предсердия (ПП) в систолу измерялись в апикальной 4-камерной позиции. Проводилась индексация полученных величин к площади поверхности тела. Фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) и ФВ ПЖ определялись как отношение изменения объема (для ЛЖ) и площади (для ПЖ) в диастолу и систолу к объему/площади в диастолу и выраженная в процентах. Диастолическая функция оценивалась по отношению максимальных скоростей раннего и позднего диастолического потока (PE/PA) через митральное и трикуспидальное отверстие. Среднее давление в легочной артерии определялось по формуле Китабатаке.

Общий анализ крови определялся на автоматическом анализаторе BS-200. Определение количество клеток крови эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов, а также их популяций – нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, незрелых гранулоцитов и лимфоцитов и их субпопуляций – клеток, несущих рецепторы CD3+, CD4+, CD8+, CD95+, реактивных и антитело продуцирующих лимфоцитов проводился на методом проточной цитометрии на анализаторе SYSMEX. Также оценивались показатели реактивности и гранулярности нейтрофилов и концентрация ЦИК, связывающих IgG и IgM. Уровень СРБ определяли количественным иммуноферментным методом. Концентрация МДА, как показатель активности ПОЛ определяли по методу Гаврилова В.Б. (1987) с использованием методики Uehiyama M., Mlehara M. (1978).

Полученные данные подвергались статистической обработке. Рассчитывались средняя арифметическая, стандартная ошибка, достоверность межгруппового различия определялась с использованием критерия Стьюдента для парных и непарных различий. Качественные признаки оценивались по частоте встречаемости в группах с расчетом межгрупповых различий с использованием критерия Хи квадрат. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента корреляции Пирсона и определением его значимости по таблицам достоверности.

В третьей главе «Клиническая картина больных пневмонией на хронической болезни почек» изучались клиническо-рентгенологические особенности пневмонии, функциональное состояние почек и структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных с исходно нормальной функцией почек и фоновой хронической болезнью почек. Результаты исследования показали, что у больных пневмонией на фоне ХБП по отношению к больным без фоновой патологии достоверно чаще встречалась долевая и очаговая сливная пневмония с большим объемом инфильтрата ($p < 0,001$), что объясняет различие в физикальных данных

(табл.1). Так, в группе Пн+ХБП достоверно чаще отмечались влажные хрипы при аускультации ($p<0,05$) и боль в грудной клетке ($p<0,001$), реже наблюдались перкуторная тупость ($p<0,01$) и пальпаторное усиление голосового дрожания ($p<0,01$), также реже встречалась лихорадка выше 38 градусов ($p<0,001$). Это, вероятно, связано с низкой активностью иммунной реакции в связи с наличием у больных с пневмонией хронической болезни почек.

Таблица 1

Клинико-рентгенологическая картина пневмонии у больных в зависимости от наличия ХБП

Признак	Пн+ХБП (n=80)	Пн (n=40)	Хи квадрат
Гипертермия	43 (53,75%)	34 (85%)	11,50, $p<0,001$
Кашель	80 (100%)	40 (100%)	Нд
Боль в грудной клетке	72 (90%)	4 (10%)	73,22, $p<0,001$
Усиление голосового дрожания	24 (30%)	24 (60%)	9,96, $p<0,01$
Перкуторная тупость	36 (45%)	28 (70%)	6,76, $p<0,01$
Влажные хрипы	62 (77,5%)	22 (55,0%)	6,33, $p<0,05$
Крепитация	80 (100%)	40 (100%)	Нд
Долевой инфильтрат	34 (42,5%)	2 (5%)	22,41, $p<0,001$
Очаговый сливной	22 (27,5%)	10 (25%)	
Очаговый	24 (30%)	28 (70%)	

В процессе терапии положительная рентгенологическая и клиническая динамика наблюдалась у 78 (65%) больных пневмонией, отрицательная – у 22 (18,3%), картина без значимой динамики – у 20 (16,7%) больных. В группе Пн+ХБП положительная динамика отмечалась у 45 больных (56,25%), отрицательная динамика – у 20 (25%) и без динамики – у 15 больных (18,75%). В группе больных Пн данное распределение составило, соответственно, 33 (82,5%), 5 (12,5%) и 2 (5%). Распределение в зависимости от приема АЦ обнаружило, среди всех больных пневмонией, принимавших ацетилцистеин положительная рентгенологическая динамика отмечалась достоверно чаще, чем у больных, не принимавших АЦ (хи квадрат=14,87, $p<0,001$). При этом положительный эффект АЦ был выражен только в группе Пн+ХББП (хи квадрат=15,29, $p<0,001$). В группе Пн частотные различия рентгенологической динамики пневмонии были менее выражены (табл. 2).

Таблица 2

**Рентгенологической динамика пневмонии в зависимости от
терапевтических групп**

Группа по ХБП	Терап группа	Рентгенологич. Характеристика	положительная динамика (n=78)	без динамики (n=20)	отрицательная динамика (n=22)	
Пн+ХБП (n=80)	АЦ+ (n=40)	Долевая (n=17)	14	1	2	
		Очаговая сливная(n=12)	9	2	1	
		Очаговая (n=11)	8	2	1	
	Хи квадрат по исходной рентгенологической картине=7,80, нд					
	АЦ- (n=40)	Долевая (n=17)	6	4	7	
		Очаговая сливная (n=10)	3	2	5	
		Очаговая (n=13)	5	4	4	
	Хи квадрат по исходной рентгенологической картине=7,85, нд					
	Пн+ХБП, Хи квадрат АЦ+/АЦ- =15,29, p<0,001					
	Пн (n=40)	АЦ+ (n=20)	Долевая (n=1)	1	0	0
Очаговая сливная (n=4)			3	0	1	
Очаговая (n=15)			14	1	0	
Хи квадрат по исходной рентгенологической картине=не определяется, нд						
АЦ- (n=20)		Долевая (n=1)	1	0	0	
		Очаговая сливная (n=6)	5	1	0	
		Очаговая (n=13)	9	3	1	
Хи квадрат по исходной рентгенологической картине=не определяется, нд						
Пн, Хи квадрат АЦ+/АЦ- =2,07, p>0,05						
Все больные, хи квадрат АЦ+/АЦ- =14,87, p<0,001						
Все больные, хи квадрат Пн+ХБП/Пн=9,27, p<0,01						
Все больные (n=120)	Долевая (n=36)	22	5	9		
	Очаговая сливная (n=32)	20	5	7		
	Очаговая (n=52)	36	10	6		
Все больные, Хи квадрат по исходной рентгенологической картине=6,89, p>0,05						

Результаты исследования по изучению функционального состояния почек показали, что исходно концентрация креатинина крови у больных пневмонией достоверно превышала показатель контроля. Выделение больных с фоновой ХБП, что у больных без предшествующего поражения почек на момент поступления концентрация креатинина крови была сопоставима с показателем здоровых лиц, что позволяет предположить, сохранную функцию почек в этой группе больных. Другую картину демонстрирует анализ сывороточной концентрации цистатина С: его концентрация у больных пневмонией превышала концентрацию в КГ как у больных группы Пн+ХБП (p<0,001), так и у больных группы Пн (p<0,001). Таким образом, уже с первых суток у больных пневмонией отмечается нарушение функционального состояния почек.

Таблица 3

Функциональное состояние почек у больных пневмонией в первые дни госпитализации

Показатель	Все больные Пн (n=120)	Пн+ХБП (n=80)	Пн (n=40)	КГ (n=20)
Креатинин, мкмоль/л	133,40±92,38***	196,43±74,73***	50,85±15,46^^^	46,40±10,96
Цистатин, мг/л	1,83±0,95***	2,32±0,75***	0,85±0,37***^^^	0,50±0,12

*Примечание: * - достоверность различия с КГ, ^ - достоверность различия с группой Пн, # - достоверность различия с исходными данными. Один знак – $p < 0,05$, два знака – $p < 0,01$, три знака – $p < 0,001$.*

Острое повреждение почек было диагностировано у 70 больных группы Пн+ХБП (87,5%) и у 27 больных группы Пн (67,5%), хи квадрат=6,68, $p < 0,01$). Изучение развития ОПП у больных пневмонией в зависимости от применения ацетилцистеина (табл.4) выявило следующее: как в группе Пн, так и в группе Пн+ХБП ОПП достоверно чаще развивается у больных, не принимавших АЦ. При этом среди больных, не принимавших АЦ частота ОПП была сопоставимой и не зависела от исходной патологии почек (частотное различие ОПП у больных Пн+ХБП АЦ- и Пн АЦ- - нд). В то же время у больных, принимающих АЦ частота острого повреждения почек была достоверно выше в группе Пн+ХБП по сравнению с группой Пн (хи квадрат=11,75, $p < 0,001$).

Таблица 4

Частота ОПП у больных пневмонией в зависимости от фоновой почечной патологии и принимаемой терапии

		ОПП	Хи квадрат
Все Пн (n=120)	АЦ+ (n=60)	39 (65,0%)	19,47, $p < 0,001$
	АЦ- (n=60)	58 (96,66%)	
Пн+ХБП (n=80)	АЦ+ (n=40)	32 (80%)	4,23, $p < 0,05$
	АЦ- (n=40)	38 (95,0%)	
Пн (n=40)	АЦ+ (n=20)	7 (35%)	19,37, $p < 0,001$
	АЦ- (n=20)	20 (100%)	

При проведении анализа динамики концентрации креатинина в крови больных пневмонией было обнаружено, что в обследуемых группах больных наблюдалось повышение креатинина, максимально к 3-м суткам с последующим постепенным снижением. В группе Пн к 7-м суткам концентрация креатинина вернулась к исходным значениям и стала сопоставима с контролем, а в группе больных Пн+ХБП показатели концентрации креатинина достигали достоверно меньших значений, чем до госпитализации. Распределение больных в зависимости от применения ацетилцистеина обнаружило, что в каждой из клинических групп подгруппа больных, принимавшая АЦ в составе комплексной терапии демонстрировала

более низкую концентрацию креатинина и более благоприятную динамику, чем больные, не принимавшие АЦ.

Таблица 5.

Динамика структурно-функциональных характеристик сердечно-сосудистой системы у больных пневмонией в зависимости от ХБП и терапевтической группы.

В числителе – данные при поступлении, в знаменателе – на 10-й день терапии.

Показатель	Пн+ХБП АЦ+ (n=40)	Пн+ХБП АЦ- (n=40)	Пн АЦ+ (n=20)	Пн АЦ- (n=20)
иКДО ЛЖ, мл/л ²	$\frac{116,58 \pm 17,38}{115,70 \pm 15,67}$	$\frac{116,98 \pm 18,69}{115,80 \pm 17,64\#}$	$\frac{106,80 \pm 7,84^{\wedge\wedge}}{106,05 \pm 6,82^{\wedge\wedge}}$	$\frac{106,25 \pm 12,03^{\wedge\wedge}}{105,55 \pm 10,40^{\wedge\wedge}}$
МЖП, см	$\frac{1,11 \pm 0,20}{1,09 \pm 0,18}$	$\frac{1,14 \pm 0,22}{1,13 \pm 0,21}$	$\frac{1,03 \pm 0,14}{1,00 \pm 0,11\#^{\wedge}}$	$\frac{1,07 \pm 0,18}{1,05 \pm 0,17}$
ЗСЛЖ, см	$\frac{1,06 \pm 0,16}{1,03 \pm 0,15\#}$	$\frac{1,03 \pm 0,15}{1,02 \pm 0,15}$	$\frac{1,03 \pm 0,11}{0,99 \pm 0,11\#}$	$\frac{1,05 \pm 0,12}{1,03 \pm 0,11}$
ФВ ЛЖ, %	$\frac{52,05 \pm 2,97}{52,65 \pm 3,40\#}$	$\frac{52,95 \pm 3,84}{53,40 \pm 3,84\#}$	$\frac{56,80 \pm 4,40^{\wedge\wedge\wedge}}{57,90 \pm 4,27\#^{\wedge\wedge\wedge}}$	$\frac{55,05 \pm 3,00^{\wedge}}{55,70 \pm 2,43^{\wedge\wedge}}$
ФВ ПЖ, %	$\frac{34,45 \pm 4,66}{35,10 \pm 4,30\#}$	$\frac{35,78 \pm 4,50}{36,05 \pm 4,43}$	$\frac{39,65 \pm 4,40^{\wedge\wedge\wedge}}{41,05 \pm 3,49\#^{\wedge\wedge\wedge}}$	$\frac{39,30 \pm 5,16^{\wedge}}{39,75 \pm 4,96^{\wedge\wedge}}$
иЛП, мл/л ²	$\frac{33,45 \pm 5,19}{32,90 \pm 4,97\#}$	$\frac{34,13 \pm 5,54}{33,75 \pm 5,62}$	$\frac{25,20 \pm 3,24^{\wedge\wedge\wedge}}{23,95 \pm 3,49\#^{\wedge\wedge\wedge}}$	$\frac{26,35 \pm 5,32^{\wedge\wedge\wedge}}{25,65 \pm 4,85^{\wedge\wedge\wedge}}$
иПП, см/м ²	$\frac{17,75 \pm 2,46}{17,08 \pm 2,36\#}$	$\frac{18,30 \pm 3,16}{17,85 \pm 2,98}$	$\frac{16,45 \pm 3,22}{15,30 \pm 2,56\#^{\wedge}}$	$\frac{18,05 \pm 2,24}{17,30 \pm 2,56^*}$
РЕ/РА МК, отн ед	$\frac{1,05 \pm 0,21}{1,10 \pm 0,20\#\#}$	$\frac{1,04 \pm 0,20}{1,07 \pm 0,20\#}$	$\frac{1,20 \pm 0,23^{\wedge}}{1,27 \pm 0,20\#\#\wedge}$	$\frac{1,08 \pm 0,20}{1,12 \pm 0,21^*}$
РЕ/РА ТК, отн ед	$\frac{1,13 \pm 0,23}{1,20 \pm 0,21\#\#}$	$\frac{1,18 \pm 0,26}{1,22 \pm 0,24\#}$	$\frac{1,20 \pm 0,28}{1,30 \pm 0,22\#}$	$\frac{1,16 \pm 0,29}{1,25 \pm 0,28\#}$
Tei ЛЖ, отн ед	$\frac{0,61 \pm 0,12}{0,59 \pm 0,11\#\#}$	$\frac{0,61 \pm 0,10}{0,60 \pm 0,09\#}$	$\frac{0,42 \pm 0,06^{\wedge\wedge\wedge}}{0,40 \pm 0,06\#\#\wedge\wedge\wedge}$	$\frac{0,43 \pm 0,07^{\wedge\wedge\wedge}}{0,42 \pm 0,05\#\#\wedge\wedge\wedge}$
Tei ПЖ, отн ед	$\frac{0,57 \pm 0,08}{0,56 \pm 0,08\#}$	$\frac{0,53 \pm 0,10}{0,53 \pm 0,10}$	$\frac{0,45 \pm 0,05^{\wedge\wedge\wedge}}{0,42 \pm 0,04\#\#\wedge\wedge\wedge}$	$\frac{0,44 \pm 0,04^{\wedge\wedge\wedge}}{0,43 \pm 0,04^{\wedge\wedge\wedge}}$
СДЛА, мм.рт.ст	$\frac{20,03 \pm 2,09}{19,35 \pm 1,89\#\#\#}$	$\frac{20,25 \pm 2,83}{19,80 \pm 2,64\#\#\#}$	$\frac{18,45 \pm 2,04^{\wedge\wedge}}{17,40 \pm 1,47\#\#\#\wedge\wedge\wedge}$	$\frac{18,30 \pm 1,59^{\wedge\wedge}}{17,80 \pm 1,47\#\#\#\wedge\wedge\wedge}$
ЧСС, уд в мин	$\frac{90,03 \pm 12,24}{80,93 \pm 10,09\#\#}$	$\frac{88,20 \pm 12,38}{81,45 \pm 8,08\#\#\#}$	$\frac{77,20 \pm 6,93^{\wedge\wedge\wedge}}{72,50 \pm 6,88\#\#\#\wedge\wedge\wedge}$	$\frac{80,25 \pm 6,17^{\wedge\wedge}}{75,00 \pm 8,08\#\#\wedge\wedge\wedge}$
САД, мм.рт.ст	$\frac{133,40 \pm 17,28}{129,73 \pm 15,06\#\#\#}$	$\frac{130,00 \pm 21,60}{125,50 \pm 16,67\#\#\#}$	$\frac{106,00 \pm 18,25^{\wedge\wedge\wedge}}{109,25 \pm 12,90\#\#\#\wedge\wedge\wedge}$	$\frac{107,25 \pm 15,60^{\wedge\wedge\wedge}}{110,75 \pm 10,92\#\#\#\wedge\wedge\wedge}$
ДАД, мм.рт.ст	$\frac{86,75 \pm 8,59}{81,50 \pm 7,18\#\#\#\#}$	$\frac{85,50 \pm 11,97}{82,75 \pm 8,69\#}$	$\frac{59,00 \pm 7,18^{\wedge\wedge\wedge}}{64,50 \pm 6,05\#\#\#\wedge\wedge\wedge}$	$\frac{62,50 \pm 7,16^{\wedge\wedge\wedge}}{65,00 \pm 5,13\#\#\#\wedge\wedge\wedge}$

Примечание: * - достоверность различия между группами АЦ+ и АЦ-, ^ - достоверность различия между группами Пн+ХБП и Пн, # - достоверность различия с исходными данными. Один знак – $p < 0,05$, два знака – $p < 0,01$, три знака – $p < 0,001$

Изучение индекса резистивности (ИР) сегментарных артерий почек показал, что у всех больных пневмонией ИР был повышен по сравнению с контрольной группой. Причем фоновая ХБП ассоциируется со значительно большим увеличением ИР ($p < 0,001$ по сравнению с группой Пн). В процессе терапии достигнутые значения ИР у больных, принимавших АЦ, оказались ниже, чем у больных, не принимавших АЦ.

Результаты изучения ЭхоКГ показали, что у больных пневмонией отмечается следующие изменения по сравнению с КГ: увеличение иКДО ЛЖ на 13,30%, иПЖ – на 78,96%, иЛП на 52,91%, иПП на 45,63%, МЖП на

26,34%, ЗСЛЖ на 31,03%, среднего давления в ЛА на 23,34% ($p < 0,001$ для всех значений), снижение систолической функции ЛЖ на 15,66% ($p < 0,001$), ПЖ-на 9,15% ($p < 0,01$). Также выявлены нарушения диастолической функции обоих желудочков и снижение эффективности функционирования миокарда, повышение АД и ЧСС. В группе больных Пн+ХБП структурно-функциональные нарушения миокарда были выражены в большей степени, чем в группе Пн. Эта разница объясняется дополнительным вкладом ХБП и связанным с ним активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в ремоделирование миокарда. В процессе терапии изучаемые показатели в обеих группах сопоставимо изменились в сторону нормализации. Распределение больных пневмонией в зависимости от дополнительного применения ацетилцистеина не выявили достоверного различия относительной динамики параметров ЭхоКГ.

В четвертой главе «Иммуновоспалительные аспекты пневмонии в сочетании с хронической болезнью почек» изучены активность системного воспаления и иммуногематологические особенности у больных пневмонией на фоне ХБП. Исследования выявили достоверное увеличение СОЭ, СРБ и концентрации малонового диальдегида (МДА) в обеих группах больных пневмонией по сравнению с КГ, независимо от наличия ХБП. В процессе терапии в группе Пн+ХБП дополнительное введение в схему терапии АЦ способствовало уменьшению значений СОЭ ($p < 0,001$), СРБ ($p < 0,01$) и МДА ($p < 0,001$). В группе Пн дополнительное применение АЦ значимо не повлияло на динамику СОЭ, уменьшило СРБ и МДА.

Таблица 6

Динамика неспецифических маркеров воспаления у больных пневмонией в зависимости от ХБП и терапевтической группы. В числителе – данные при поступлении, в знаменателе – на 10-й день терапии.

Показатель	Пн+ХБП АЦ+ (n=40)	Пн+ХБП АЦ- (n=40)	Пн АЦ+ (n=20)	Пн АЦ- (n=20)
СОЭ, мм/ч	$\frac{29,18 \pm 7,12}{22,08 \pm 4,57###}$	$\frac{30,78 \pm 10,16}{25,60 \pm 4,42###***}$	$\frac{30,30 \pm 11,71}{21,65 \pm 3,83##}$	$\frac{30,50 \pm 8,14}{23,70 \pm 2,62####^}$
СРБ, мг/л	$\frac{13,68 \pm 5,06}{9,25 \pm 2,18###}$	$\frac{13,43 \pm 4,91}{11,00 \pm 3,20###**}$	$\frac{13,55 \pm 2,76}{7,70 \pm 1,30####^^}$	$\frac{13,75 \pm 3,84}{9,50 \pm 1,88####**^}$
МДА, нмоль/л	$\frac{3,93 \pm 0,76}{1,61 \pm 0,56###}$	$\frac{3,80 \pm 0,70}{2,41 \pm 0,56####***}$	$\frac{3,68 \pm 0,76}{1,45 \pm 0,46####}$	$\frac{3,82 \pm 0,95}{2,10 \pm 0,36####***^}$

*Примечание: * - достоверность различия между группами АЦ+ и АЦ-, ^ - достоверность различия между группами Пн+ХБП и Пн, # - достоверность различия с исходными данными. Один знак – $p < 0,05$, два знака – $p < 0,01$, три знака – $p < 0,001$*

Изучение иммуногематологического статуса показало, что у больных пневмонией на фоне ХБП отмечалось снижение количества эритроцитов, гемоглобина и гематокрита по сравнению с группой контроля и Пн. Эти закономерности могут объясняться депрессией гемопоэза, характерным для больных ХБП. Количество лейкоцитов было значительно повышено у всех больных, однако повышение у больных Пн+ХБП было менее выраженным.

Выделение отдельных типов лейкоцитов выявило следующее: у больных группы Пн количество нейтрофилов достоверно превышало показатель в КГ и в группе Пн+ХБП, количество базофилов было сопоставимым в обеих группах больных, лимфоциты, моноциты и эозинофилы были в большей степени увеличены у больных Пн+ХБП. В результате отмечался сдвиг лейкоцитарной формулы влево в группе Пн, а в группе Пн+ХБП этого не наблюдалось. Субпопуляция гранулоцитов и их доля в группе Пн+ХБП достоверно увеличились по сравнению с показателями в группах Пн и КГ. В обеих группах было увеличение субпопуляции гранулоцитов и их доли, показателей гранулярности нейтрофилов и реактивности нейтрофилов, количества реактивных лимфоцитов с сохранением их доли, увеличение количества и доли антиген-продуцирующих лимфоцитов. В группе Пн+ХБП эти изменения были более значимыми. При оценке клеточного иммунитета было выявлено, что доля клеток Т-лимфоцитов, несущих CD3, CD4, CD8 и CD95 рецепторы была значительно увеличена у больных Пн. Фоновая ХБП ассоциировалась с еще более выраженным увеличением доли Т-лимфоцитов, несущих CD3, CD8 и CD95 клеток. Показатели гуморального иммунитета IgG и IgM также были достоверно увеличены у больных с пневмонией ($p < 0,001$). При этом в группе Пн преобладало увеличение концентрации IgM, а в группе Пн+ХБП – IgG.

На фоне терапии пневмонии в группе больных без фоновой ХБП отмечается уменьшение количества нейтрофилов и их гранулярности, увеличение количества лимфоцитов за счет цитотоксических и Т-супрессоров, уменьшение количества IgM. В группе больных пневмонией с фоновой ХБП, напротив увеличилось количество нейтрофилов и ЦИК IgM, уменьшение IgG и всех субпопуляций лимфоцитов. Вклад АЦ у больных группы Пн оказался значимым в аспекте клеток CD95+ ($p < 0,01$) реактивности нейтрофилов ($p < 0,05$) и концентрации IgM ($p < 0,05$). В группе Пн+ХБП ацетилцистеин достоверно увеличил положительный эффект лечения на количество лейкоцитов, доли реактивных лимфоцитов, количества нейтрофилов и их гранулярность, уровень гемоглобина.

В пятой главе **«Патогенетические взаимосвязи изученных параметров у больных пневмонией на фоне хронической болезни почек. Алгоритм ведения больных пневмонией»** проведены корреляционные связи между изучаемыми показателями, определены предикторы развития ОПП при пневмонии и алгоритм тактики ведения больных с пневмонией в плане профилактики и лечения ОПП. В результате исследования корреляционный анализ подтвердил связь нарушенной функции почек с нарушением клеточного и гуморального иммунитета, с нарушением гемодинамики. Ретроспективно проведенный сравнительный анализ исследуемых показателей и их динамики в зависимости от развития ОПП позволил определить предикторы развития ОПП (табл.8).

На основании результатов проведенного исследования был составлен алгоритм ведения больных, обратившихся с острой респираторной патологией (рис.1).

Таблица 7

Относительная динамика показателей иммунограммы у больных с пневмонией в зависимости от наличия фоновой ХБП и применения АЦ в составе терапии. В числителе – данные при поступлении, в знаменателе – на 10-й день терапии.

Показатель	Пн+ХБП АЦ+ (n=40)	Пн+ХБП АЦ- (n=40)	Пн АЦ+ (n=20)	Пн АЦ- (n=20)
Эритроциты *10 ¹² /л	<u>3,51±0,82</u> 3,73±0,67##	<u>3,14±0,91</u> 3,25±0,74**	<u>4,61±0,49^^^</u> 4,62±0,46^^^	<u>4,67±0,54^^^</u> 4,65±0,39^^^
Гемоглобин г/л	<u>106,35±29,76</u> 108,08±27,68#	<u>105,45±36,30</u> 106,28±35,36#	<u>133,15±28,04^^</u> 131,80±27,63^^	<u>130,50±23,04^^</u> 131,15±22,55^^
Гематокрит %	<u>35,03±7,92</u> 35,78±7,42#	<u>32,05±6,73</u> 32,60±6,55#	<u>41,35±5,70^^</u> 41,50±5,36^^	<u>41,30±5,80^^^</u> 41,65±4,98^^^
Тромбоциты *10 ⁹ /л	<u>285,08±107,36</u> 285,63±98,39	<u>270,70±124,48</u> 268,93±115,62	<u>360,30±59,49^^</u> 356,20±55,21^^	<u>339,85±68,69^</u> 337,30±65,47^
Лейкоциты *10 ⁹ /л	<u>12,10±5,95</u> 15,43±3,50###	<u>14,30±3,79</u> 16,80±2,50###	<u>18,66±2,81^^^</u> 13,51±2,57^###	<u>17,91±4,47^^</u> 13,32±1,59^^^###
Лимфоциты *10 ⁹ /л	<u>4,93±3,23</u> 5,00±2,48	<u>6,15±2,36</u> 6,16±2,03*	<u>2,69±0,49^^^</u> 2,75±0,47^^^	<u>2,49±0,66^^^</u> 2,59±0,59^^^
Лимфоциты %	<u>40,12±13,18</u> 31,07±10,27###	<u>42,00±11,01</u> 36,32±9,79*###	<u>14,63±3,16^^^</u> 20,61±3,12^^^###	<u>14,17±3,46^^^</u> 19,62±4,41^^^###
Реак.лимф., *10 ⁹ /л	<u>0,37±0,32</u> 0,23±0,12##	<u>0,40±0,22</u> 0,36±0,18***#	<u>0,01±0,00^^^</u> 0,01±0,01^^^	<u>0,00±0,00^^^</u> 0,01±0,01^^^
Реак.лимф, %	<u>7,25±2,23</u> 5,11±2,30###	<u>6,50±2,09</u> 5,81±2,37#	<u>0,20±0,05^^^</u> 0,30±0,47^^^	<u>0,19±0,06^^^</u> 0,26±0,23^^^
Антитела прод. лимф. *10 ⁹ /л	<u>0,13±0,14</u> 0,12±0,13	<u>0,14±0,09</u> 0,14±0,09	<u>0,01±0,02^^^</u> 0,02±0,04^^^	<u>0,01±0,02^^^</u> 0,02±0,03^^^
Антитела прод.лимф. %	<u>2,53±1,52</u> 2,27±1,51#	<u>2,35±1,33</u> 2,20±1,30	<u>0,40±0,60^^^</u> 0,63±1,28^^^	<u>0,60±0,75^^^</u> 0,73±1,32^^^
CD3+, %	<u>66,65±8,60</u> 58,70±8,26###	<u>66,85±8,74</u> 58,45±8,12###	<u>57,60±9,89^^</u> 58,50±8,28	<u>55,65±10,27^^^</u> 59,35±8,13
CD4+, %	<u>26,93±8,70</u> 22,45±3,34##	<u>28,20±9,07</u> 25,13±4,13**	<u>26,60±4,20</u> 21,75±2,27###	<u>27,45±5,88</u> 21,10±2,99^^^###
CD8+, %	<u>39,73±12,21</u> 36,25±8,76	<u>38,65±12,47</u> 33,33±8,25#	<u>31,00±10,57^</u> 36,75±8,98	<u>28,20±10,86^^</u> 38,25±7,40^##
CD95+, %	<u>31,30±7,56</u> 24,83±3,60###	<u>31,70±6,86</u> 29,35±9,57*	<u>26,40±3,89^^</u> 22,05±4,68^##	<u>25,55±5,01^^^</u> 26,05±4,22*
Нейтрофилы *10 ⁹ /л	<u>5,98±3,28</u> 9,26±1,83###	<u>6,60±1,92</u> 9,09±1,96###	<u>15,06±2,73^^^</u> 9,83±2,37###	<u>14,64±3,89^^^</u> 9,93±1,56###
Нейтрофилы %	<u>49,75±12,18</u> 61,43±11,16###	<u>46,73±9,29</u> 54,43±9,80*###	<u>80,27±5,21^^^</u> 72,39±4,57^^^###	<u>81,47±4,38^^^</u> 74,42±5,96^^^###
Гранулярн. Нейтроф., SI	<u>185,00±27,35</u> 162,23±30,74##	<u>176,00±33,24</u> 184,08±31,41**	<u>170,60±28,36</u> 116,60±37,22^^^###	<u>175,95±23,04</u> 124,8±13,3^^^###
Реакт.нейтрв, FI	<u>60,10±14,31</u> 60,50±5,24	<u>65,80±12,48</u> 82,35±109,25	<u>53,90±11,92</u> 53,25±10,35^	<u>57,90±10,39^</u> 59,15±6,47*
незрелые гранулоциты,	<u>0,03±0,02</u> 0,02±0,02###	<u>0,03±0,01</u> 0,02±0,01###	<u>0,01±0,02^</u> 0,01±0,02^	<u>0,01±0,02^^</u> 0,01±0,02^#
Незр.гранул., %	<u>0,45±0,25</u> 0,23±0,22###	<u>0,41±0,21</u> 0,21±0,17###	<u>0,08±0,13^^^</u> 0,08±0,16^^	<u>0,09±0,13^^^</u> 0,08±0,17^

Моноциты, *10 ⁹ /л	<u>0,79±0,44</u> 0,78±0,42	<u>1,01±0,54</u> 0,99±0,51	<u>0,44±0,16^{^^^}</u> 0,45±0,16 ^{^^^}	<u>0,41±0,15^{^^^}</u> 0,42±0,16 ^{^^^}
моноциты, %	<u>6,70±2,82</u> 4,95±2,47###	<u>7,54±4,56</u> 5,93±3,10###	<u>2,35±0,83^{^^^}</u> 3,42±1,24 ^{^^###}	<u>2,31±0,76^{^^^}</u> 3,22±1,26 ^{^^###}
Эозинофилы, *10 ⁹ /л	<u>0,26±0,20</u> 0,25±0,19	<u>0,32±0,18</u> 0,32±0,18	<u>0,23±0,04</u> 0,23±0,05	<u>0,22±0,06^{^^}</u> 0,22±0,05 ^{^^}
Эозинофилы, %	<u>2,26±1,74</u> 1,61±1,14###	<u>2,28±1,23</u> 1,93±1,10###	<u>1,26±0,34^{^^}</u> 1,71±0,39###	<u>1,25±0,41^{^^^}</u> 1,63±0,42#
Базофилы, *10 ⁹ /л	<u>0,14±0,16</u> 0,14±0,15	<u>0,22±0,28</u> 0,23±0,32	<u>0,25±0,27</u> 0,25±0,27	<u>0,15±0,16</u> 0,15±0,16
Базофилы, %	<u>1,18±1,19</u> 0,93±0,97##	<u>1,46±1,62</u> 1,38±1,83	<u>1,50±1,94</u> 1,87±2,05#	<u>0,80±0,79[^]</u> 1,12±1,19#
нейтрофилы/ лимфоциты	<u>1,66±1,44</u> 2,37±1,28###	<u>1,51±1,85</u> 1,76±1,14*	<u>5,73±1,19^{^^^}</u> 3,62±0,80 ^{^^###}	<u>6,02±1,21^{^^^}</u> 4,29±2,59 ^{^^#}
ЦИК IgG, у.е	<u>62,10±29,32</u> 42,05±7,10###	<u>69,48±22,85</u> 42,85±7,69###	<u>25,75±4,74^{^^^}</u> 28,30±14,19 ^{^^}	<u>25,15±5,29^{^^^}</u> 23,55±5,73 ^{^^}
ЦИК IgM, у.е.	<u>30,85±8,78</u> 40,55±10,08###	<u>29,25±15,98</u> 37,65±14,51##	<u>66,45±9,50^{^^^}</u> 38,75±8,12###	<u>64,05±17,09^{^^^}</u> 45,70±8,91* ^{^^###}

Примечание: * - достоверность различия между группами АЦ+ и АЦ- , ^ - достоверность различия между группами Пн+ХБП и Пн, # - достоверность различия с исходными данными . Один знак – p<0,05, два знака – p<0,01, три знака – p<0,001

Таблица 8

Предикторы развития ОПП у больных пневмонией и их предикторная значимость (указаны только факторы с достоверной предикторной способностью)

Предиктор	Медиана (для количеств. признаков)	Абсолютный риск при наличии фактора (количество больных ОПП+/общее количество больных)	Абсолютный риск при отсутствии фактора (количество больных ОПП+/общее количество больных)	Относительный риск при налич. фактора (хи квадрат и стат. достоверность)
Фоновая ХБП		87,5% (70/80)	67,5% (27/40)	1,30 (6,68, p<0,01)
АЦ-		96,67% (58/60)	65,0% (39/60)	1,49 (19,47, p<0,001)
Реактивные лимфоциты	0,17*10 ⁹ /л	88,33% (53/60)	73,33% (44/60)	1,20 (4,41, p<0,05)
Антит. продуцир. лимфоциты	0,055*10 ⁹ /л	90,0% (54/60)	71,67% (43/60)	1,26 (6,56, p<0,05)
Доля антитела продуц. лимфоц	2%	91,80% (56/61)	69,49% (41/59)	1,32 (9,68, p<0,01)
Снижение доли нейтрофилов	53,99%	91,67% (55/60)	70,00% (42/60)	1,31 (9,14, p<0,01)
Моноциты	0,58*10 ⁹ /л	88,33% (53/60)	73,33% (44/60)	1,2 (4,41, p<0,05)
цистация С у больных без ХБП	0,71мг/л	90% (18/20)	45% (9/20)	2.0 (9,34, p<0,01).

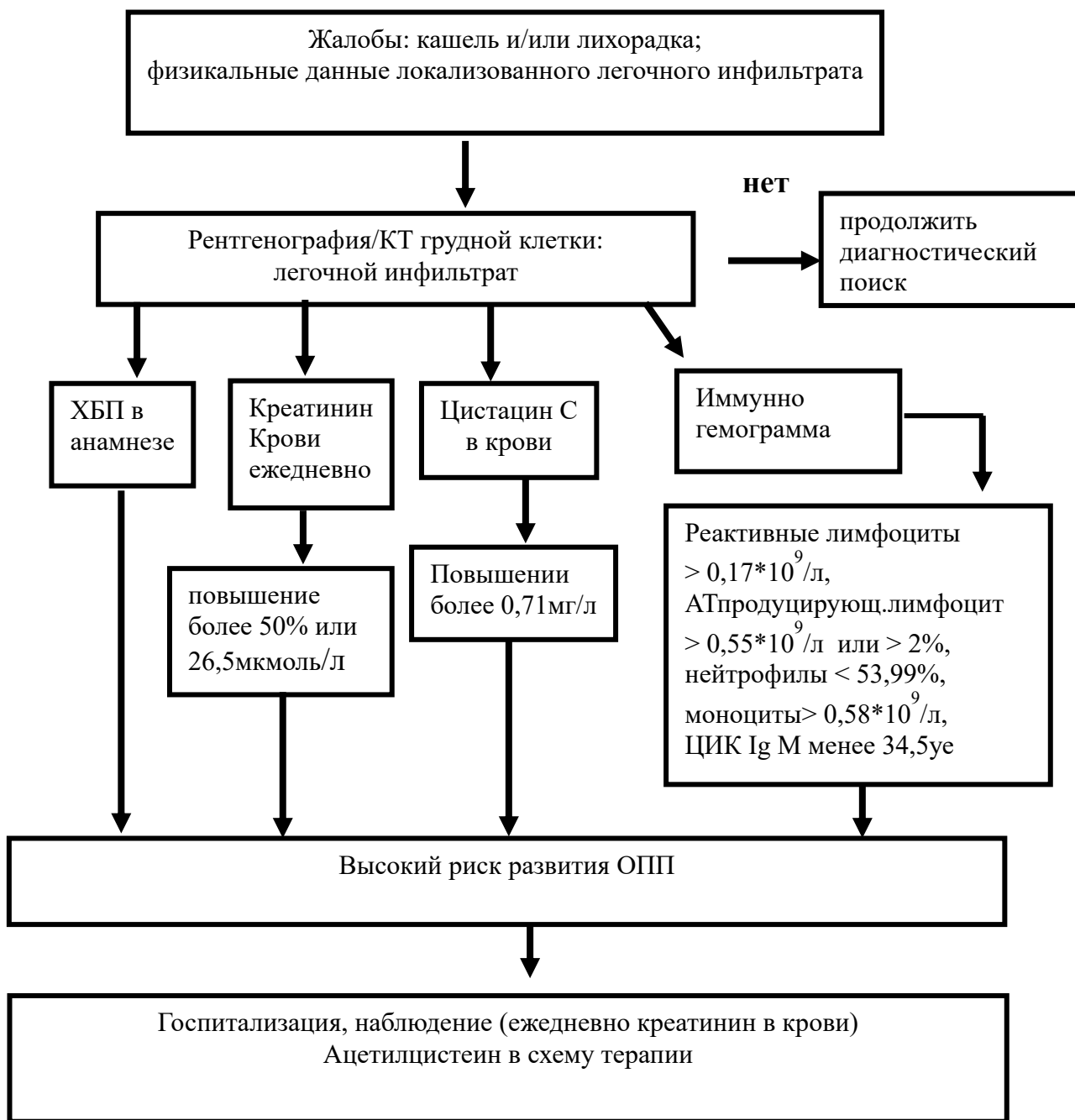


Рис.1. Алгоритм тактики ведения больного с признаками респираторной инфекции

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам на тему: «Функциональное состояние почек у больных с пневмонией: прогностические и терапевтические аспекты» могут быть сделаны следующие выводы:

1. Пневмония на фоне ХБП чаще характеризуется развитием крупного инфильтрата (42,5% против 5% в группе без почечной патологии, $p < 0,001$),

менее благоприятным клинико-рентгенологическим прогнозом (положительная динамика у 56,25% против 82,5% у больных без почечной патологии). Дополнительное включение в схему терапии больных пневмонией N-ацетилцистеина способствует уменьшению частоты развития осложнений и отрицательной клинико-рентгенологической динамики пневмонии.

2. У больных пневмонией отмечается нарушение гемодинамики: увеличение индекса резистивности сегментарных артерий почек, повышение среднего давления в легочной артерии, увеличение полостей камер сердца, утолщении стенок ЛЖ и нарушение его диастолической функции, снижение систолической функции обеих желудочков сердца, снижение АД и ЧСС. Фоновая ХБП ассоциировалась с более выраженными патологическими сдвигами этих гемодинамических параметров.

3. У больных пневмонией без фоновой почечной патологии наблюдается нарушение функционального состояния почек с первых суток заболевания, о чем свидетельствует исходное увеличение сывороточного уровня цистатина С на 41% по сравнению с КГ ($p < 0,001$).

4. Динамика креатинина сыворотки крови у больных пневмонией характеризовалась значительным увеличением к 3-4 суткам госпитализации с постепенным снижением к 7-м суткам. Нарушения функции почек во всех точках наблюдения более выражены у больных пневмонией с фоновой ХБП. Прием ацетилцистеина благоприятно влиял на концентрацию и динамику снижения креатинина в крови при пневмонии.

5. Частота развития ОПП у больных пневмонией без фоновой почечной патологии составляет 67,5%, и у больных с фоновой ХБП - 87,5%. Включение в схему терапии больных пневмонией ацетилцистеина позволяет уменьшить риск развития ОПП в целом на 31% и ускорить восстановление функции почек.

6. У больных с пневмонией на фоне ХБП отмечается активация системной воспалительной реакции и ПОЛ, а также дефицит врожденного звена иммунитета с истощением клеточного звена, значительное увеличение количества лимфоцитов и их субпопуляций (кроме Т-хелперов), и активация приобретенного иммунитета вследствие хронической антигенной стимуляции. Применение АЦ увеличивает эффект терапии в аспекте снижения активности системной воспалительной реакции и ПОЛ, нормализации иммуногематологических характеристик.

7. Предикторами развития ОПП у больных пневмонией явились количество реактивных лимфоцитов более $0,17 \cdot 10^9/\text{л}$ (относительный риск 1,20, $p < 0,05$), количество антител продуцирующих лимфоцитов более $0,055 \cdot 10^9/\text{л}$ (относительный риск 1,26, $p < 0,05$) и увеличение их доли более 2% (относительный риск 1,32, $p < 0,01$), уменьшение доли нейтрофилов менее 53,99% (относительный риск 1,31, $p < 0,01$), увеличение количества моноцитов более $0,58 \cdot 10^9/\text{л}$ (относительный риск 1,20, $p < 0,05$) и уменьшение концентрации ЦИК IgM менее 34,5 (относительный риск 1,20,

$p < 0,05$) и наличие в анамнезе ХБП и отсутствие АЦ в схеме терапии (относительный риск 1,49, $p < 0,001$).

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12. 2019.Tib.30.02
ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREES
AT THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE

MUMINOV DAVRON KADIROVICH

**FUNCTIONAL STATE OF KIDNEY IN PATIENTS WITH PNEUMONIA:
PROGNOSTIC AND THERAPEUTIC ASPECTS**

14.00.05 – Internal disease

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

TASHKENT – 2020

The theme of doctor of philosophy dissertation (PhD) was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under number № B2019.4.PhD/Tib1068

The dissertation was prepared at the Tashkent pediatric 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.tma.uz) and on the website of «ZiyoNet» Information-Educational Portal at (www.ziynet.uz).

Scientific adviser: **Daminov Botir Turgunpultovich**
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents: **Karimov Marif Shakirovich**
Doctor of Medical Sciences, Professor

Sabirov Maksud Atabaevich
Doctor of Medical Sciences

Leading organization: **Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education**

The defence of the dissertation will be held on « ____ » _____ 2020, at ____ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at Tashkent Medical Academy (Address: 2 Farabi str., Almazar district, 100109 Tashkent. Tel./Fax (+99878)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

The dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent Medical Academy (registered under No. ____). Address: 2 Farabi str., Almazar district, 100109 Tashkent. Tel./Fax (+99878)150-78-14.

The abstract of the dissertation was distributed on « ____ » _____ 2020.

(Registry record No. ____ dated « ____ » _____ 2020.)

A.G. Gadaev

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

D.A. Nabieva

Scientific secretary of the Scientific council on award of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, docent

A.L. Alyavi

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

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research: to study the functional state of the kidneys in patients with pneumonia and develop preventive and therapeutic tactics in the aspect of acute kidney damage.

The object of the research work there were 120 patients with pneumonia, including 80 patients with pneumonia on the background of CKD, and 20 healthy volunteers.

The scientific novelty of the study is as follows:

for the first time, it was shown that patients with pneumonia on the background of CKD are characterized by pneumonia with more frequent negative clinical and radiological dynamics in comparison with patients with pneumonia without background pathology;

it is established that patients with pneumonia without background renal pathology from the first day of the disease have a violation of the functional state of the kidneys;

it is shown that the presence of CKD in patients with pneumonia is associated with activation of lymphocytic immunity and suppression of rapid primary immune response innate immunity;

proven predictors of AKI in pneumonia is the presence of CKD, increased levels of cystatin With the level of blood 0,71 mg/l, the number of reactive lymphocytes in the blood of 0.17, the antibody-producing lymphocytes more than 0.55 or more than 2%, neutrophils less 53,99%, monocytes more 0,58%, CEC IgM less than 34.5;

the positive effect of additional use of acetylcysteine on the functional state of the kidneys and reducing the risk of AKI was established.

Implementation of the research results. Based on the results of a scientific study to identify prognostic factors for the development of acute kidney damage in patients with pneumonia and develop an algorithm for managing these patients:

approved guidelines "Optimization of treatment of patients with pneumonia against the background of chronic kidney disease" (Approved by the Ministry of health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-r / 589 of December 12, 2019). These guidelines allow you to optimize the management of patients with pneumonia, reduce the risk of developing complications from the kidneys, improve the prognosis of the disease and survival of patients;

approved guidelines "Functional state of the kidneys in patients with pneumonia. Determination of predictors of acute kidney injury" (Approved by the Ministry of health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-r / 588 of December 12, 2019). These practical recommendations will allow modern identification of risk factors for acute kidney damage in patients with pneumonia and prevention of this complication.

The obtained results of the research implemented in practice of health, particularly in the Department of Nephrology multidisciplinary clinics TMA and RSNPC of Nephrology and renal transplantation (Conclusion of the Ministry of health of the Republic of Uzbekistan of February 26, 2020, No. 8n-z/23). The

introduction of the study results makes it possible to predict AKI in patients with pneumonia, the use of prevention methods reduces the risk of developing AKI by up to 31% and improves the prognosis of patients with pneumonia.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of introduction, 6 chapters, conclusion, conclusions, list of used literature. The volume of the dissertation is 116 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; Part I)

1. Muminov D.K. Sciences clinical features of pneumonia on the background with chronic kidney disease // International Journal of Pulmonary and Respiratory Sciences. Delhi, India – 2019-№1, Volume 1. P. 10-12. (14.00.00; 12-Index Copernicus; 40-Researchgate)

2. Даминов Б.Т., Муминов Д.К. Поражение почек и легочная инфекция: взаимное влияние (обзор литературы) // Медицинский журнал Узбекистана. – 2019. – №4. – С. 59-61. (14.00.00; № 8)

3. Муминов Д.К. Эхокардиографическая характеристика больных с острой пневмонией на фоне хронической болезни почек // Биомедицина ва амалиёт журнали. Ташкент. Узбекистан – 2020. № 1 - С. 102-108. (14.00.00; №24; 35-CrossRef)

4. Даминов Б.Т., Муминов Д.К. The biochemical markers of inflammation and lipoperoxidation in patients with acute pneumonia on the background of chronic kidney disease // Евразийский вестник педиатрии. Ташкент. Узбекистан – 2019 - №3(3) - С.125-139. (14.00.00)

5. Муминов Д.К. Иммунологические особенности у больных пневмонией на фоне хронической болезни почек // Евразийский вестник педиатрии. Ташкент. Узбекистан – 2019-№3(3)-С.167-171.

6. Даминов Б.Т., Муминов Д.К. Иммунные механизмы острого повреждения почек. // Терапевтический вестник Узбекистана. – 2019. – №4 - С. 5-8. (14.00.00; №7)

7. Муминов Д.К. Функциональное состояние почек у больных с пневмонией. // Терапевтический вестник Узбекистана. – 2019. – №4. С. 17-23. (14.00.00; №7)

8. Muminov D.K. Functional changes of kidneys in patients with pneumonia // European Journal of Pharmaceutical and Medical Researc. Delhi, India– 2020, Volume 7, Issue 2. P. 123-125. (14.00.00; 12-Index Copernicus; Impact Factor Services for International Journals IFSIJ 6.222)

II бўлим (II часть; Part II)

9. Муминов Д.К. Клинические особенности пневмонии на фоне с хронической болезни почек // Re-Health. Андижан, Узбекистан – 2019. № 3. С. 179-182. (14.00.00)

10. Муминов Д.К. Хроническая болезнь почек и особенности течения острой пневмонии. // «Морфологические науки фундаментальная основа медицины» Материалы IV Международной морфологической научно-практической конкурс-конференции студентов и молодых ученых. Новосибирск, Россия – 2019. №1. С. 156-157.

11. Муминов Д.К. Функциональное состояние почек у больных острой пневмонией. // «Санкт-Петербургские научные чтения-2019» VIII-Международный молодежный медицинский конгресс. Санкт-Петербург, Россия. №1. С. 76-77.

12. Муминов Д.К. Поражение почек и легочная инфекция: взаимное влияние. // «Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования» Сборник статей по материалам XXX международной научно-практической конференции. Москва, Россия – 2019- №12(27). С. 17-22.(14.00.00: 12-Index Copernicus; 13-Bielefeld Academic Search Engine;14-ResearchBib; 17-Open Academic Journal Index; 21-InfoBase Index; 35-CrossRef)

13. Муминов Д.К. Изменения иммунногограммы у больных пневмонией на фоне хронической болезни почек. // «Сборник научных трудов». Актуальные вопросы медицинской науки в XXI веке. Ташкент. Узбекистан-2019-№5. - С.86-87 (14.00.00; 35-CrossRef).

14. Муминов Д.К. Острое повреждение почек у больных пневмонией // Инновационные подходы в современной науке. Сборник статей по LXII/ материалам международной научно-практической конференции. Москва-2020-№2(62). С. 22.

15. Muminov D.K. Chronic Kidney Disease and Features Current Of Acute Pneumonia. // Journal of Transplantation Technologies & Research. 23rd European Nephrology Conference. Rome, October 23-24, 2019. – P. 44.

16. Муминов Д.К. Оптимизация терапии больных пневмонией на фоне хронической болезни почек // Методические рекомендации - Ташкент– 2019 - С. 21

17. Муминов Д.К. Функциональное состояние почек у больных пневмонией. Определение предикторов острого повреждения почек // Методические рекомендации - Ташкент– 2019 - С. 28.

Автореферат «Ўзбекистон тиббиёти» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Бичими 60x84¹/₁₆. Рақамли босма усули. Times гарнитураси.
Шартли босма табағи: 3. Адади 100 нусха. Буюртма № 106.

Гувоҳнома № 10-3719

“Тошкент кимё технология институти” босмахонасида чоп этилган.
Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Навоий кўчаси, 32-уй.