

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.30.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ТЕРАПИЯ ВА ТИББИЙ
РЕАБИЛИТАЦИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

МУМИНОВ КАДИР ПУЛАТОВИЧ

**ЭКСТРАПУЛЬМОНАЛ ЎЗГАРИШЛАР БИЛАН КЕЧАЁТГАН
СУРУНКАЛИ ОБСТРУКТИВ ЎПКА КАСАЛЛИГИ
ДИАГНОСТИКАСИ ВА БАШОРАТЛАНИШИНИ
ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

14.00.05 – Ички касалликлар

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2019

Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации

Contents of the abstract of doctoral (DSc) dissertation

Муминов Кадир Пулатович

Экстрапульмонал ўзгаришлар билан кечаётган
сурункали обструктив ўпка касаллигини диагностикаси
ва башоратланишини оптималлаштириш..... 3

Муминов Кадир Пулатович

Оптимизация диагностики и прогнозирования
хронической обструктивной болезни легких с учетом
экстрапульмональных нарушений..... 31

Muminov Kadir Pulatovich

Optimization of diagnosis and prognosis of the
course of chronic obstructive pulmonary disease taking
into account extrapulmonary disorders..... 57

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 61

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.30.02 РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ТЕРАПИЯ ВА ТИББИЙ
РЕАБИЛИТАЦИЯ ИЛМий-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

МУМИНОВ КАДИР ПУЛАТОВИЧ

**ЭКСТРАПУЛЬМОНАЛ ЎЗГАРИШЛАР БИЛАН КЕЧАЁТГАН
СУРУНКАЛИ ОБСТРУКТИВ ЎПКА КАСАЛЛИГИ
ДИАГНОСТИКАСИ ВА БАШОРАТЛАНИШИНИ
ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

14.00.05 – Ички касалликлар

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2019

Тиббиёт фанлари бўйича фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.1.DSc/Tib43 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий амалии тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) веб-саҳифанинг www.tma.uz ва «Ziyonet» ахборот-таълим порталининг www.ziyonet.uz манзилларига жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:

Аляви Анис Лютфуллаевич
тиббиёт фанлари доктори, ЎЗР ФА академиги

Расмий оппонентлар:

Хамраев Абдор Асрарович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Каюмов Улугбек Каримович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Сабиров Максуд Атабаевич
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

**Республика ихтисослаштирилган
фтизиатрия ва пульмонология илмий-
амалий тиббиёт маркази**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2019 йил «_____» _____ куни соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри Олмазор тумани Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+998 71) 150-78-25; e-mail: tta2005@mail.ru.).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент шаҳри Фаробий кўчаси 2-уй. ТТА 2-ўқув бино «Б» корпуси, 1-қават, 7-хона Тел./факс: (99871) 150-78-14.

Диссертация автореферати 2019 йил «_____» _____ куни тарқатилди.

(2019 йил «_____» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.Г.Гадаев

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

Б.Х.Шагазатова

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

М.Ш.Каримов

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

КИРИШ (докторлик (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда бугунги кунда ўпканинг сурункали обструктив касаллиги (ЎСОК) долзарб тиббий ва ижтимоий муаммо ҳисобланади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, «...2030 йилга келиб ЎСОК ўлим билан тугайдиган касалликлар орасида юқори ўринларга чиқиб олиши башоратланмоқда».¹ «ЎСОК дунёда 45 ёшдан катта ёшлилар гуруҳида ўлим билан тугаши бўйича 4-ўринни эгаллайди ҳамда ўлим кўрсаткичи ошиб бораётган ягона касаллик ҳисобланади».² «Ривожланган мамлакатларда ЎСОК ўпка касалликлари таркибида даволаш учун умумий иқтисодий харажатлар бўйича ўпка ракидан кейин 2-ўринни ва бронхиал астмага нисбатан сарфланадиган харажатлари 1,9 марта ортиқ бўлгани учун 1-ўринни эгаллайди».³

Жаҳонда экстрапульмонал ўзгаришлар билан кечаётган сурункали обструктив ўпка касаллигини эрта босқичда ташхислаш, даволаш ва профилактика усуллари тақомиллаштиришга йўналтирилган илмий-тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Замонавий нуқтаи назардан ЎСОКка тизимли яллиғланиш билан намоён бўлувчи сурункали касаллик сифатида қаралади. Тизимли яллиғланиш аҳамиятли даражада ЎСОКнинг ўпкадан ташқари ўзгаришларни пайдо бўлишини юзага келтиради. Бу борада аҳоли ўртасида ЎСОК билан касалланиш хавфи омили бўлган шахсларни аниқлаш; ЎСОК зўрайишида экзоген ва эндоген предикторлар ролини аниқлаш; яллиғланиш жараёнининг яллиғланиш медиаторлари миқдорини аниқлаш; касалликнинг эрта босқичларида юрак-томир ва скелет-мушак тизими ўзгаришларини ва метаболик ва иммунологик кўрсаткичлар ўзгаришларни аниқлаш; даволаш ва реабилитация тизимини тақомиллаштириш илмий-тадқиқотларнинг устивор йўналиши бўлиб қолмоқда. ЎСОК зўрайишини тўхтатиш, ўлим хавфи ва юрак-томир ҳолати ўзгаришлари ривожланишини камайтириш ҳамда керакли рационал даволаш-профилактик тадбирларини белгилаш соҳа мутахассислари олдида турган долзарб муаммолардан ҳисобланади.

Мамлакатимизда аҳолининг касалланиш кўрсаткичини камайтириш ҳамда ҳаёт давомийлигини ошириш бўйича комплекс чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясида «...аҳолига тиббий ва ижтимоий-тиббий хизмат кўрсатиш қулайлиги ҳамда сифатини оширишга, аҳоли ўртасида соғлом турмуш тарзини шакллантиришга, тиббиёт муассасаларининг моддий-техника базасини мустаҳкамлашга йўналтирилган ҳолда соғлиқни сақлаш соҳасини, энг аввало, унинг дастлабки бўғинини, тез ва шошилиш тиббий ёрдам тизимини

¹World Health Organization website, 2016.

²Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med 2006;3:e442.

³GOLD. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease. 2017. <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd>

янада ислоҳ қилиш»⁴ вазифалари белгиланган. Бу борада сурункали обструктив ўпка касаллигини эрта ташхислаш, даволаш ва оғир асоратлари ривожланишини олдини олиш принципларини оптималлаштириш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида» ПФ-4947-сон Фармони, 2017 йил 29 мартдаги «Ўзбекистон Республикасида бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятини ташкил этишни янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида» ПҚ-2857-сон ва 2017 йил 20 июндаги «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ-3071-сон Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи.⁵ Экстрапульмонал ўзгаришлар билан кечаётган сурункали обструктив ўпка касаллигини ташхислаш ва башоратлашни оптималлаштиришга йўналтирилган илмий тадқиқотлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан, University of Washington Seattle (АҚШ), National Heart, Lung and Blood Institute (АҚШ), National Heart and Lung Institute (Буюк Британия), Institute of Lung Diseases (Польша), Academic Medical Centre Amsterdam (Нидерландия), Woolcock Institute of Medical Research (Австралия), Asian Pacific Society for Respiratory (Япония), Hospital University Son Dureta (Испания), Oregon Health and Science University (АҚШ), University of Kansas (АҚШ), Н.И.Пирогов номидаги миллий тиббиёт университети (Россия), И.П.Павлов номидаги Санкт-Петербург давлат тиббиёт университети (Россия), РФА Пульмонология ИТИ (Россия), Ш.А.Алимов номидаги Республика ихтисослаштирилган пульманология ва фтизиатрия маркази (Ўзбекистон), Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

Жаҳонда ЎСОК турли кўринишларида экстрапульмонал ўзгаришлар механизмларни аниқлаш, ташхислаш, даволаш ва профилактикасини такомиллаштириш тадқиқотлари бўйича қатор, жумладан куйидаги илмий

⁴Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

⁵Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳида: <http://www.ege.tdu.tr>, www.ncst.admissions.cn, www.goldcopd.org, www.cchp.ru/poliklinika4651, www.geront.kiev.ua, www.med-rf.ru, www.ean.org, www.umassmed.edu, www.int/topics/global_burden_of_disease ва бошқа манбалардан фойдаланилди.

натижалар олинган: *Corpulmonale* холати ривожланиши механизмида ўпка ва юрак фаолияти кўрсаткичларига боғлиқлиги аниқланган (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD); ЎСОК сабабли кузатиладиган ўлимнинг асосий сабаблари нафас етишмовчилиги (25%–5%), юрак-томир касалликлари (12%–0,5%) ҳамда ўпка раки (3%–0,01%) эканлиги асосланган (University of Washington Seattle, АҚШ); ЎСОКда экстрапульмонал ўзгаришлар механизми «тизимли кўп аъзоли яллиғланиш» жараён эканлиги асосланган (National Heart and Lung Institute, Буюк Британия); беморларни ABCD бўйича тоифалаш схемаси ишлаб чиқилган (Asian Pacific Society for Respiratory, Япония); сурункали обструкцияда ФНО- α , лейкотриен В4, хемокинлар ҳамда оксидловчи стресс биомаркерларининг ўзаро боғлиқлиги аниқланган (Academic Medical Centre Amsterdam, Нидерландия); ЎСОКда суякларда минераллар алмашинуви бузилиши аниқланган (Hospital University Son Dureta, Испания).

Бугунги кунда жаҳон миқёсида экстрапульмонал ўзгаришлар билан кечаётган сурункали обструктив ўпка касаллигини эрта ташхислаш, даволаш ва профилактикасининг янги усулларини ишлаб чиқиш бўйича қатор, жумладан, қуйидаги устувор йўналишларда илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда: сурункали обструкцияда тўқима протеазлари ва антипротеазлари балансини аниқлаш; обструкция зўрайишига хос бўлган экзоген ва эндоген предикторлар миқдорини аниқлаш; мускул тўқима катаболизмида лизосомал тизим кўрсаткичлари ўзгаришини аниқлаш; ўткир яллиғланиш жараёнининг яллиғланиш медиаторлари миқдорини аниқлаш; юрак-томир ва скелет-мушак тизими ўзгаришлари кальцийга боғлиқ протеазлар миқдорига боғлиқлигини аниқлаш; касаллик зўрайиши жараёнида метаболит ва иммунологик кўрсаткичлар ўзгаришларни аниқлаш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Дунёнинг турли мамлакатларида амалга оширилган кўплаб тадқиқотларга қарамасдан ЎСОКка худди аввалларидек асосида персистирловчи яллиғланишли зўраяётган касаллик сифатида қаралади. Касалликни башоратлаш клиник маркерларини топиш муҳим клиник вазифа бўлиб қолмоқда (GOLD, 2017). Сўнгги йилларда тизимли яллиғланиш фаоллиги ва касалликнинг зўрайиб кетишини акс эттирувчи ЎСОКнинг экстрапульмонал намоён бўлишини аниқлаш бўйича қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Тадқиқотлар кўрсатишича, тизимли яллиғланиш ЎСОКдаги юрак-томир касалликларида етакчи механизм бўлиб ҳисобланади ва улар эндотелиал хужайралар дисфункцияси, атеросклеротик тошмалар ва сурункали юрак етишмовчилиги шаклланиши орқали амалга ошади (Caram L.M., 2013, Valvi D., Mannino D.M., 2015). ЎСОКда гипертония, атеросклерознинг хавфи жуда юқори (Lankeit M., 2016), юрак етишмовчилиги (Caram L.M., 2013) ва унинг оқибатида беморларда ўлим хавфининг жуда юқорилиги билан ассоциирланади. Trial тадқиқотида (14 йил давомида 6000 нафар бемор) кўрсатилишича, НЧЖХ1 ЎСОКда миокард инфаркти содир бўладиган ўлимнинг мустақил предиктори ҳисобланди (Avdeev S.N., 2013).

ЎСОКнинг эмфизематоз фенотиби билан бўлган беморларда токахексияга қадар тана вазни йўқотилиши, цитокинлар концентрациясининг ортиши (TNF-а) ва оксидловчи стресс тизимидаги номуносивлик билан боғлиқ кечадди (Лемешевская А., 2013; Footitt J., Mallia P., 2016). Турли тадқиқотлар кўрсатишича, суяк тўқимасида минерал зичлиги камайиши ЎСОК кечилишининг оғирлик даражасига боғлиқ эмаслиги асосланди (Graat-Verboom L., Smeenk F.W.J.M., 2014; Rennard S.I., 2015). Бошқа бир тадқиқотда ЎСОКнинг 4-босқичидаги 75% беморда томирлар девори ригидлиги кўпайиши ва II–6 даражасининг ортиши билан асоциирланган остеопороз аниқланган (L.Graat-Verboom, Wouters E.F.). A.Wedzicha, Allister D.A. et al. (2013) келтирган маълумотларга кўра остеопороз, шунингдек, тана вазнининг йўқотилиши ЎСОКнинг эмфизематоз фенотиби билан асоциирланган ва бу уларнинг патогенезидаги умумий механизмлардан далолат беради (Wedzicha J.A., Brill S.E., 2015). Олиб борилган тадқиқотлар ЎСОКда камқонликнинг юқори – 15–30% гача тарқалиши мавжудлигини кўрсатди, бу пайтда ушбу тоифа беморларда эритроцитоз бор-йўғи 6% ҳолатда аниқланди (Agustí A., Faner R., 2015). Бир нечта тадқиқотлар кўрсатишича, камқонлик ЎСОКдаги ўлим ҳолатининг мустақил предиктори ҳисобланади.

Ўзбекистонда СОЎК ривожланиш ва авж олиш хавф омиллари аниқлаш бўйича илмий тадқиқотлар ўтказилган (Убайдуллаев А.М., 2010, Убадуллаева К.М., 2012, Ливерко И.В., 2014, Аралов Р.Н., 2010, Убайдуллаева Н.Н., 2017).

Обструктив касалликнинг тизимли намоён бўлишидаги механизмларни аниқлаш бўйича тадқиқотлар етарлича амалга оширилмаган (Bakakos P., Kostikas K., 2014; Gaur S.N., 2015). Шу муносабат билан экстрапульмонал ўзгаришлар билан кечаётган сурункали обструктив ўпка касаллигини ташхислаш, ривожланишига таъсир қилувчи турли омилларни аниқлаш ва даволаш чора-тадбирларини ишлаб чиқиш долзарб ва амалий жиҳатдан муҳим ҳисобланади.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилаётган илмий-тадқиқот муассасаси илмий-тадқиқот ишлари режалари билан мослиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган терапия ва реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази илмий-тадқиқот ишлар режасига мувофиқ ИТСС-15.3 «Инфекцион ва аллергия генезли респиратор касалликларни патогенетик коррекциялаш мақсадида янги технологияларни қўллаш билан комбинацион ёндашувлар ишдаб чиқиш» (2010-2012йй) мавзусидаги лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади экстрапульмонал ўзгаришлар билан кечаётган сурункали обструктив ўпка касаллигини ташхислаш ва башоратлашни оптималлаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари қуйидагилардан иборат:

ЎСОКни амбулатор шароитида ташхислаш сифатини баҳолаш ҳамда зўрайишининг айрим анъанавий омилларини аниқлаш;

ўпканинг сурункали обструктив касаллигининг турли оғирлик даражаларида марказий гемодинамика ҳолатини баҳолаш;

ўпканинг сурункали обструктив касаллиги бўлган беморларда иммунитетнинг ҳужайравий ва гуморал бўғини кўрсаткичлари ҳолатини аниқлаш;

ЎСОКнинг турли оғирлик даражаларида беморлар эритроцитларининг функционал фаоллигини баҳолаш;

ўпканинг сурункали обструктив касаллиги бўлган беморларда феррокинетиқлар кўрсаткичи ва камқонлик учрашини аниқлаш;

ЎСОКнинг турли оғирлик даражаларида беморлар скелет-мушак тизимидаги ўзгаришлар ва нутритив мақомини баҳолаш;

ЎСОК зўрайиши жараёни хавф омиллари ва уларнинг предикторлик аҳамиятини аниқлаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 1755 нафар нафас аъзолари касаллиқлари бўлган Тошкент шаҳар туманларидаги беморлар амбулатория хариталарининг ретроспектив таҳлили, 150 нафар ЎСОКли беморлар ҳамда 20 нафар соғлом шахслар олинди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида вена қони ва зардоби иммунологик ва биокимёвий тадқиқотлар учун олинди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, биокимёвий, спирометрик, электрокардиографик, иммунологик ва статистик усуллардан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор нафас аъзолари касаллиқлари бўлган беморлар амбулатория хариталарининг ретроспектив таҳлили асосида ўпканинг сурункали обструктив касаллигида гиподиагностиканинг ўрни аниқланган;

ўпканинг сурункали обструктив касаллигида марказий гемодинамика ҳолатининг ўзгариши унинг зўрайиши билан боғлиқлиги аниқланган;

илк бор ЎСОКда эритроцитлар мембранасидаги оксидловчи стресс жараёни ҳамда антиоксидант ҳимоя омиллари ингибирланишининг ривожланиши уларнинг барқарорлиги ва фаоллигининг бузилишига олиб келиши исботланган;

илк бор касаллик оғирлик даражасига боғлиқ ҳолда қоннинг электрон ва кислород ташиш фаолияти бузилиши эритроцитларда HbO₂, DНb, MtHb миқдорлари номутаносиблиги пайдо бўлиши аниқланган;

ўпканинг сурункали обструктив касаллиги оғирлик даражасига боғлиқ ҳолда гематологик мақом ҳолати камқонлик тарафга силжиши исботланган;

касалликда суюкнинг минерал зичлиги ҳамда нутритив мақоми кўрсаткичлари (озгин тана вазни, жисмоний юкламага мушак кучи ва толерантлик)нинг камайиши бронхиал обструкция, тизимли яллиғланиш ва гипоксияга тўғри пропорционал боғлиқлиги аниқланган;

илк бор ўпканинг сурункали обструктив касаллиги зўрайишида эндоген омиллар ва экстрапульмонал бузилишларнинг предикторли аҳамияти аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ЎСОК пайдо бўлиши бўйича хавф гуруҳида эрта ташхислаш, диспансеризация ва профилактика чора-тадбирлари учун НЧЖХ1ни аниқлаш билан скрининг тадқиқотлари олиб бориш исботланган;

Ўпканинг сурункали обструктив касаллигининг тизимли яллиғланиш жараёнида иммунитетнинг хужайравий, гуморал бўғини кўрсаткичлари ҳамда яллиғланишга хос цитокинлари миқдорининг ўзгариши башоратловчи омили эканлиги исботланган;

ЭхоКГ, феррокинетиқлар кўрсаткичлари, нутритив мақом, жисмоний юкламага толерантлик ва суякнинг минерал зичлиги кўрсаткичлари ва марказий гемодинамика ҳолатини баҳолаш ушбу касаллик зўрайиши ва асоратларини башоратловчи ва ташхисловчи мезон бўлиб хизмат қилиши исботланган;

СРО, жисмоний юкламага толерантликнинг пасайиши (6MWD бўйича), pO_2 нинг камайиши, ФНО α нинг ортиши, камқонликнинг яққоллиги, ИМТ ва суяк минерал зичлигининг пасайиши, касаллик зўрайганда ЎАЎБ, ЎҚДҚ, ЎҚДД, ЧҚДД ва ЧБХИ ортиши экстрапульмонал ўзгаришлар билан кечаётган ЎСОКнинг предикторлари эканлиги асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, клиник, биокимёвий, спирометрик, электрокардиографик ва статистик усулларга асосланганлиги, барча рақамли маълумотлар замонавий компьютер технологиясини қўллаб ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ва маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги, хулоса, олинган натижаларининг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти экстрапульмонал ўзгаришлар билан кечаётган сурункали обструктив ўпка касаллигини ташхислаш ва башоратлашни оптималлаштириш республикада келажакда чуқур тадқиқотлар олиб бориш учун замин яратган. Касалликда аниқланган марказий гемодинамика ҳолати ўзгариши, эритроцитлар мембранасидаги оксидловчи стресс жараёни ҳамда антиоксидант ҳимоя омиллари ингибирланиши ривожланиши, эритроцитларда HbO_2 , DHb , $MtHb$ миқдорлари номутаносиблиги пайдо бўлиши, суякнинг минерал зичлиги ҳамда нутритив мақоми кўрсаткичларининг камайиши ва улар орасидаги ўзаро боғлиқлик ушбу патология патогенезининг янги жиҳатларини очиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ўпканинг сурункали обструктив касаллигининг тизимли яллиғланиш жараёнида иммунитетнинг хужайравий, гуморал бўғини кўрсаткичлари ҳамда яллиғланишга хос цитокинлари миқдорининг ўзгариши башоратловчи омили эканлиги, ЭхоКГ, феррокинетиқлар кўрсаткичлари, нутритив мақом, жисмоний юкламага толерантлик ва суякнинг минерал зичлиги кўрсаткичлари ва марказий гемодинамика ҳолатини баҳолаш ушбу касаллик зўрайиши ва асоратларини

башоратловчи ва ташхисловчи мезон бўлиб хизмат қилиши исботланган. Касаллик зўрайишининг предикторлари ўз вақтида аниқлаш касаллик асоратларини камайтириш, даволаш самарадорлигини ошириш ва беморлар ҳаёти сифатини яхшилаш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Экстрапульмонал ўзгаришлар билан кечаётган сурункали обструктив ўпка касаллигини ташхислаш ва башоратлашни оптималлаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Ўпка сурункали обструктив касаллиги бўлган беморларда марказий гемодинамика ҳолати» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 23 октябрдаги 8н-р/288-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма ЎСОК зўрайганда ўпкадан ташқари предикторларни ўз вақтида аниқлаш ва мониторинг қилиш самардорлигини ошириш имконини берган;

«Ўпка сурункали обструктив касаллигида эритроцитларнинг функционал фаоллигини баҳолаш» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 23 октябрдаги 8н-р/289-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма ЎСОК бўлган беморларда эритроцитларнинг функционал фаоллигини баҳолаш имконини берган;

«Ўпка сурункали обструктив касаллиги бўлган беморларда феррокинетиқлар параметрларини баҳолаш» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 23 октябрдаги 8н-р/287 -сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма ўпканинг сурункали обструктив касаллиги бўлган беморларда феррокинетиқлар кўрсаткичлари ўзгаришини баҳолаш имконини берган;

экстрапульмонал ўзгаришлар билан кечаётган сурункали обструктив ўпка касаллигини ташхислаш ва даволашнинг янги услулларини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалари соғлиқни сақлаш тизимига, жумладан, Тошкент шаҳар 1- ва 4-клиник шифохоналари амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 21 ноябрдаги 8н-д/249-сон маълумотномаси). Жорий қилинган натижалар ташхислаш ва даволашнинг янги услубларни қўллаш орқали касаллик асоратларини камайтириш, беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш ҳамда беморларни стационарда даволаниш муддатини қисқартириш ҳисобига иқтисодий самарадорликка эришиш имконини яратган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 8 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан, 4 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 25 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 11 та мақола, жумладан, 9 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, еттита боб, хулоса ва фойдаланган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 183 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 очиқ берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Ўпканинг сурункали обструктив касаллигини ташхислаш ва даволашнинг замонавий ҳолати (адабиётлар шарҳи)**» деб номланган биринчи бобида муаммонинг замонавий ҳолати таҳлили баён этилган, ЎСОК ривожланиши ва зўрайишининг энг муҳим патогенетик звеноси тасвирланган, асосий даволаш чоралари, ЎСОКнинг ўпкадан ташқари пайдо бўлиши тавсифланган, батафсил ўрганиш талаб этиладиган саволлар жамланмаси аниқланган, тадқиқотнинг долзарблиги ҳамда танланган мавзунинг зарурлиги асосланган.

Диссертациянинг «**Тадқиқотнинг усуллари ва материаллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқотнинг объекти, предмети ва усуллари, шунингдек, қўлланган статистик усуллар тавсифланган.

Тадқиқотнинг биринчи босқичида соғлиқни сақлашнинг бирламчи бўғинида касаллик тарқалганлигини ўрганиш, ташхислаш сифатини баҳолаш ҳамда ЎСОКнинг асосий хавф омилларини аниқлаш учун Тошкент шаҳри худудий туманлари иккита поликлиникасидаги беморларнинг 1755 та амбулатория харитаси ретроспектив таҳлил қилинди. Тадқиқотнинг кейинги проспектив босқичида 150 нафар бемор кузатув остига олинди. Беморларнинг ўртача ёши $47 \pm 1,5$ ёшни ташкил этди. Касалликнинг кечиш оғирлигига боғлиқ ҳолда беморлар 3 гуруҳга бўлинди: 1-гуруҳни ЎСОК оғирлигининг енгил даражаси бўлган 54 нафар бемор, 2-гуруҳни ЎСОКнинг ўртача оғирликдаги кечиши бўлган 59 нафар, 3-гуруҳни ЎСОКнинг оғир кечиши кузатилган 37 нафар бемор ташкил этди. Назорат гуруҳига 40 нафар чекмайдиган, нафас аъзолари шикастланиш белгилари бўлмаган соғлом шахслар киритилди. «Ўпканинг сурункали обструктив касаллиги» ташхиси, оғирлик даражаси ва касаллик босқичи «ЎСОК профилактикаси, даволаш ва диагностикасининг долзарб стратегияси (GOLD, 2011)» дастурида келтирилган мезонларга асосланиб белгиланди.

Кузатув остида бўлган беморларда умумқабул қилинган ва махсус тадқиқотлар ўтказилди. Ўпкаларнинг вентилиацион функциясини ўрганиш «Pneumoscope» (Erich Jaeger, Германия) аппаратида компьютер пневмотахометрия усулида олиб борилди. Кўрсаткичлар таҳлили фактик

катталикини ҳисоблаш ва бўйи, вазни, жинси, ёшига боғлиқ ҳолда беморларнинг ҳисобланган зарурий катталиги билан қиёслаш орқали амалга оширилди. Юракнинг таркибий-функционал ҳолатини баҳолаш учун В ва М тартибда Sonase аппаратида эхокардиографик тадқиқотлар (ЭхоКГ) ўтказилди. Юракнинг чап бўлими параметрлари аниқланди: чап бўлма диаметри (ЧБ), чап қоринчанинг сўнгги диастолик ва сўнгги систолик ўлчамлари (ЧҚСДЎ, ЧҚССЎ), чап қоринчанинг орқа девори ва қоринчалар аро пардадевор қалинлиги (ЧҚОД, ҚАП). Сўнгги диастолик ҳажм (СДХ), сўнгги систолик ҳажм (ССХ) L.E.Teichholz (1976) формуласи бўйича, чап қоринчанинг зарб фракцияси $ЧҚЗФ = ((СДХ - ССХ) / СДХ) \times 100\%$ формуласи бўйича ҳисоблаб чиқилди. Чап қоринча миокард массаси граммларда (ЧҚММ) R.Devereux ва N.Reichek (1977) формуласи бўйича ҳамда чап қоринча миокард массаси индекси (ЧҚММИ) D.Dubious (1977) формуласи бўйича ҳисобланди. Чап қоринча деворларининг нисбий қалинлиги $ЧҚДНҚ = ҚАПд + ЧҚОДд / ЧҚСДЎ$, % формуласи бўйича ҳисобланди. Допплер-эхокардиографияда юрак бўлмасининг эрта тўлиш авж (пик) тезлиги (PE, м/с), юрак бўлмаси тўлишининг пик тезлиги (PA, м/с), PE/PA муносабати аниқланди. Юрак ўнг бўлмаси параметрлари аниқланди: ўнг қоринча девори қалинлиги (ЎҚДҚ), ЎҚ ва ЎБ чизиқли ўлчами (ЎҚЧЎ ва ЎБЧЎ), ҚАП қалинлиги, ЎҚнинг сўнгги диастолик ва систолик ўлчамлари (ЎҚСДЎ, ЎҚССЎ). Импульсли-тўлқинли доплер (ИТД)дан фойдаланиб трикуспидал клапан Sm фиброз ҳалқа латерал бўлим максимал чизиқли систолик тезлик катталиги бўйича ЎҚ зарб фракцияси аниқланди, шунингдек, уч створли клапан створлари устидан E (см/с) пики ва A (см/с) пики ўлчанганда ЎҚ диастолик функцияси (ЎҚДД), пикнинг секинлашиш вақти (E пикнинг DTси, мс); E/A муносабати ҳисобланди [Paulus W.J., 2007]. Ўпка артериясини ўртача босими (ЎАЎБ) ўпка артериясида систолик оқимнинг интерваллар давомийлиги бўйича Kitabatake (1988) формуласига асосан ҳисобланди.

Беморлар қонидаги лимфоцитлар субпопуляциясининг абсолют ва нисбий миқдори (В-, Т лимфоцитлар ва НК табиий киллерлар) моноклонал антитаналар билан (тўғри бўлмаган иммунофлюорисценция) тестда оқар цитометрия усулида амалга оширилди. Экспрессияланувчи CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+, CD15+ CD25+, CD95+ маркерлар, шунингдек, HLA-DR+ лимфоцитлар, хужайраларнинг умумий популяцияси ва хужайраларнинг субпопуляцияси фоизли таркиби ҳисобланди. Бир вақтнинг ўзида хужайраларнинг абсолют миқдорини аниқлаш учун қоннинг клиник таҳлили ўтказилди (Dahl R., 1993).

Зардобдаги А, М, G иммуноглобулинлар таркиби гелда Манчини (1965) бўйича радиал иммунодиффузия усулида аниқланди. ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО α , ИФН γ цитокинлари даражаси, умумий IgE ва қон зардобдаги фибронектин қаттиқ фазали иммунофермент таҳлил ёрдамида аниқланди. СРО даражаси миқдорий иммунофермент усулида аниқланди. Периферик қондаги нейтрофиллар ҳолатини баҳолаш учун Биологик мосламаларни куриш институти (Россия)да ишлаб чиқилган латексдан фойдаланилди, фагоцитловчи бўлақлардаги хужайралар фоизи белгиланди.

Нейтрофилларнинг фагоцитар фаоллиги (НФФ), фагоцитлар сони (ФС) аниқланди. Қон зардобидаги лейкоцитларнинг миелопероксидазлар фаоллиги иммуноферментогоанализатор учун реагентлар тўплами ёрдамида аниқланди.

Электролитларнинг электрон-транспорт ва кислородтранспорт тизими фаоллигини баҳолаш учун гемолизатда спектрофотометрик усулда эритроцитларнинг Р-450 ва b5 цитохромлари аниқланди (Т.О.Омуга, R.S.Sato, 1964), НАДФН-цитохром редуктазлар фаоллиги С цитохром тикланиш тезлиги бўйича баҳоланди, НАДН-цитохром b5 редуктазлар фаоллиги НАДНнинг оксидланиш тезлиги бўйича баҳоланди (E.G.Hrusau et al. 1975), 2, 3-ДФГ Л.И.Виноградова, Писарук (1972) усули бўйича аниқланди. Асосий ишлаб чиқарилувчи гемоглобинлар таркибини аниқлаш учун қоннинг 1% ли гемолизланган эритмасидан фойдаланилди. 450–650 нм диапазонда спектрофотометрда тўлқинларнинг олти аналитик тўлқинда ютилиш спекторларини ўлчаш амалга оширилди. Оксигемоглобин, дезоксигемоглобин, карбоксигемоглобин ва метгемоглобин концентрациялари ҳисоби дастурий таъминлаш ёрдамида ўтказилди. ЛПО фаоллигини аниқлаш малонли диальдегид (МДА) чиқиши бўйича М.Мihara (1980) усулига асосан олиб борилди. H_2O_2 пайдо бўлиши билан O_2 ни утилизацияловчи супероксиддисмутаза (СОД) фаоллиги Браже ва бошқалар (2011) модификацияси билан Sun and Zigman (1978) усули бўйича аниқланди. Сув ва кислород пайдо бўлиши билан H_2O_2 ни утилизацияловчикаталазалар фаоллиги Aebi (1984) усули бўйича қон гемолизатида аниқланди.

Ферритин ва трансферрин, шунингдек, зардоб темири даражаси Cobas Core (Roche, Франция) аппаратида фермент иммунтаҳлил усулида ишлаб чиқилди. Қондаги кислород (pO_2) кучланиши, оксигенация (SO_2) даражаси, микрогазанализатор ёрдамида буфер асосларнинг (АВЕ/SBE) pCO_2 , стандарт бикарбонат (SBC), реал/стандарт етишмовчилик (ортиқчалик), гидрокарбонат (HCO_3^-), водород ионлари концентрацияси (pH), қон плазмасидаги умумий углекислота (TCO_2) каби кислота-асосий ҳолат параметрлари аниқланди.

Беморларнинг нутритив мақоми массо-ростов коэффициенти (Кетле индекси) бўйича, озгин тана вазни (ОТВ) формула бўйича (Gallagher et al., 2000) ҳисобланди. Жисмоний юкламага толерантлик Европа респиратор жамияти ва Америка торакал жамияти (2002) томонидан ҳамкорликда ишлаб чиқилган баённомаларга асосан 6 минутлик қадамли тест (6MWD) ёрдамида баҳоланди. ЎСОК билан текширилаётган беморларда суякнинг минерал зичлиги (СМЗ)ни баҳолаш учун умуртқанинг бел қисми ва сон суяги бўйинчасининг иккиланган рентгенли абсорбциометрияси (рентгенологик денситометрия) ўтказилди.

Тадқиқот давомида олинган барча кўрсаткичлар Windows 2007 учун Excel жадвал муҳарририрамланма жадвалларига киритилди, текширилаётган белгилар бўйича гуруҳлаштирилди ҳамда ўртача арифметик катталиклардан фойдаланиб бойитилди. Гуруҳлараро таққослашлар ишонччилиги Стьюдентнинг жуфт ва тоқ фарқлар учун

мезонларидан фойдаланиб, кўплаб таққослашлар ҳолатида эса Бонферрони коррекцияланадиган тузатишлар билан олиб борилди. Корреляцион таҳлил Пирсон корреляция коэффициенти ва унинг эркинлик даражаси микдорини ҳисобга олган ҳолда ишончилигини текширишдан фойдаланиб амалга оширилди.

Диссертациянинг «**Амбулатор шароитда ўпка сурункали обструктив касаллиги диагностикаси сифатини баҳолаш ҳамда ўпка сурункали обструктив касаллиги ривожланшининг айрим хавф омилларини аниқлаш**» деб номланган учинчи бобида амбулатор шароитларда ЎСОК учраши, диагностикаси принциплари ва касаллик ривожланиши ва зўрайишида хавф омиллари аҳамиятини аниқлаш ўрганилди. Ретропектив таҳлил натижасида ЎСОК ташхиси атиги 8,4% ҳолатда чиқарилиши белгиланди. Бунда 93,1% ҳолатда ЎСОК хавф омиллари тўлиғича кўрсатилмаган, 76,2% ҳолатда эса касаллик зўрайишининг умумий борлиги/йўқлиги ҳақидаги кўрсатмалар бўлмаган, 88,4% ҳолатда функционал етишмовчилик кўрсатилмаган, 69,4% ҳолатда касаллик оғирлик даражаси кўрсатилмаган, 80,27% ҳолатда беморларда спирометрия ўтказилмаган. Пульмонология бўйича маърузалар курсидан кейин респиратор симптомлари бўлган 515 нафар бемор текширувдан ўтказилди, улар орасидан 215 нафари (41,7%)да турли оғирлик даражасидаги ЎСОК ташхисланди, бу ретропектив таҳлил (8,4%) натижалари бўйича худди шундай кўрсаткичлардан 4,9 марта кўп. Ушбу тадқиқотнинг навбатдаги вазифаси сифатида ЎСОК ривожланишида қуйидаги айрим анъанавий хавф омилларини аниқлаш бўлди: ўтқир респиратор инфекциялар (ЎРИ), чекиш, беморларнинг жинси ва ёши. Таҳлил натижаларига кўра ЎСОК пайдо бўлиши бўйича хавф гуруҳига қуйидагилар киради: 40 ёшдан катталар, чекувчи эркак, шунингдек, аёллар, юқори нафас йўллариининг сурункали касаллиги бўлган шахслар.

Диссертациянинг «**Турли оғирлик даражасидаги ўпка сурункали обструктив касаллиги бўлган беморларда марказий гемодинамика ҳолатини баҳолаш**» деб номланган тўртинчи бобида ЎСОКнинг турли босқичларида юракнинг ўнг ва чап бўлмаларининг эхогеометрик параметрлари ўрганилган. Тадқиқот натижалари кўрсатишича, юракнинг ўнг бўлмаси таркибий-функционал ҳолатини характерловчи параметрлар 3-гуруҳдаги ЎСОКнинг оғир кечиши бўлган беморларда максимал даражада ўзгарган (1-жадвал). Юракнинг ўнг бўлмачаси ўлчамлари (ЮЎБ) ва ўнг қоринча узун ўқи (ЎБ, LЎК) 1-гуруҳга таққосланганда 3-гуруҳдаги беморларда 14% ва 11% катталашган. Ўнг қоринча эркин девори қалинлиги (ЎҚЭДҚ) ва ҚАП зарурий катталиқка таққосланганда мос ҳолда II гуруҳда 8% ва 18% га ҳамда III гуруҳда 20% ва 29% га катталашган. Ўхшаш бир хил йўналишли ўзгаришлар ўнг қоринча ҳажми кўрсаткичлари нисбатида ҳам кузатилади: СДХ ва ССХ. Бунда ЎҚ зарб фракцияси меъёрий чегарада бўлган, диастолик функция бузилиши ЎСОК зўрайиши билан ўсиб борган, бу трикуспидал клапан латерал қисми билан импульс-тўлқинли доплер диастолик пиклари кўрсаткичларидаги фарқларнинг аниқланганлигидан далолат беради. ЎСОКда ўпка артериясидаги ўртача босим (ЎАЎБ)нинг

катталиги гемодинамик бузилишларнинг энг эрта параметри бўлиб чиқди. Бундан ташқари ЎСОКнинг иккинчи босқичидан бошлаб ЎАЎБ касалликнинг биринчи босқичига таққосланганда 34,8% га катталашади. Касалликнинг оғир даражасида биринчи босқичга таққосланганда ЎАЎБ 47% га ҳамда иккинчи босқичга солиштирилганда эса 22,3% га катталашади.

1-жадвал

ЎСОК бўлган беморларнинг юрак ўнг бўлмаси асосий эхокардиографик параметрлари

Параметрлар	I босқич ЎСОК (n=54)	I босқич ЎСОК (n=59)	III босқич ЎСОК (n=37)	Назорат (n=37)
ЎАЎБ, мм рт.ст.	16,30±0,87	25,0±1,22*^	32,4±1,31*^	14,4±0,70
ЎБ, мм	34,2±5,0	36,4±3,4	39,7±7,0	32,4±3,5
ЛЎБ, мм	66,0±3,3	69,4±5,2	74,3±6,0*^	65,2±4,2
СЎК, мм	30,1±3,4	30,4±3,8	34,8±3,4	29,9±2,2
ЎҚДҚ, мм	5,0±0,63	5,2±0,71	6,0±0,72	4,8±0,56
ҚАП	0,92±2,0	1,11±2,3	1,28±3,1	0,9±1,7
ЎҚССХ	82,7±3,0	53,1±2,32*^	44,6±2,61*^	84,2±3,9
ЎҚСДХ	119,5±3,56	125,3±3,44	132,4±3,06*^	118,8±3,63
Sm см/сек	15,0±2,2	14,0±2,1	13,8±2,5	15,2±1,1
Еўқ, см/с	50,2±3,5	47,5 ± 9,1	55,6 ± 8,8	49,1 ± 4,1
Аўқ, см/с	40,7±3,2	42,1 ± 7,4	34,9 ± 5,9^	38,0 ± 4,06
Е/Аед. муносабати	1,23±0,104	1,11 ± 0,160	1,59± 0,173^	1,29 ± 0,075

Изох: назорат билан солиштирилганда * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001; ^ – P<0,05, ^^ – P<0,01, ^^ – P<0,001 – I босқич ЎСОК гуруҳи билан таққосланганда.

Юракнинг чап бўлмаси ЭхоКГда ўрганилганда чап юрак бўлмаси ҳажми индекси (ЧБҲИ) гуруҳлараро статистик аҳамиятли фарқланиши белгиланди. ЎСОК оғир кечиши бўлган гуруҳдаги беморларда ушбу кўрсаткич I-гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 23% га ошган. ЧҚ мирокард массаси индекси (ЧҚММИ) I-гуруҳ беморларидаги ЧҚ гипертрофияси кўрсаткичлари каби назорат аҳамияти билан таққосланди, иккинчи ва учинчи гуруҳ беморларида назорат аҳамияти мос ҳолда 22% ва 31% га ошди. Кўпчилик беморларда миокард гипертрофияси ўртача яққол бўлди. ЧБнинг систолик функцияси барча гуруҳларда меъерий чегара аҳамиятида қолди. ЧБнинг диастолик дисфункцияси ЎСОК бўлган 91 нафар беморда аниқланди ва бу беморлар умумий миқдорининг 61% ини ташкил этди. Шу билан бирга 28% ҳолатда (42 нафар бемор) релаксация бузилиши (ЧҚДДнинг гипертрофик типи) белгиланди, 32% ҳолат (48 нафар бемор)да – «псевдонормал» тип, 8% ҳолат (12 нафар бемор)да – ЧҚДДнинг рестриктив типи. ЎСОК зўрайиши билан ЎСОКнинг зўрайиши бўлган ЧҚ чуқур диастолик дисфункцияси кузатилади.

2-жадвал

ЎСОК бўлган беморларнинг юрак чап бўлмаси асосий эхокардиографик параметрлари

Параметрлар	I босқич ЎСОК (n=54)	II босқич ЎСОК (n=59)	III босқич ЎСОК (n=37)	Назорат (n=37)
ЧҚСДЎ, мм	44,4 ± 4,7	46,4 ± 5,8	49,0±4,2	43,7 ± 3,1
ЧҚССЎ, мм	27,3± 5,1	30,6 ± 4,5	34,9±5,1	27,5 ± 2,9
ЎҚОДҚ, мм	9,1±0,6	10,9±0,7	11,9±0,7*	8,9±0,8
ЧҚ мм	40,1± 2,1	40,8 ± 4,4	42,6± 4,8	39,4 ± 2,0
ЧҚММИ, г/м ²	94,5±5,7	112,5±6,4*	120,5±8,3*^	92±7,9
ЧҚСДХ ЛЖ, мл	88,9±11,4	114,4±9,4*	127,7±10,2*^	88,2±9,2
ЧҚССХ, мл	49,0±12,5	56,5±11,8	61,0±14,3	45,3±10,6
ЗВ, %	66,4 ± 5,8	65,7 ± 6,2	57,8±4,7*	66,7 ± 4,6
ЧБ1, мм	35,2 ± 5,3	36,3 ± 5,9	39,7 ± 8,8	34,4 ± 4,3
ЧБХИ мл/м ²	24,7 ± 4,4	26,2 ± 3,5	30,5± 2,6*	24,1 ± 2,3
Е чк, см/сек	62,1 ± 4,8	59,3 ± 0,6	70,5 ± 8,7*^	63,7 ± 6,2
А чк, см/сек	49,3 ± 4,2	57,4 ± 0,4*	63,2 ± 12,4*^	49,9 ± 6,4
Е/А чк	1,26 ± 0,428	0,98 ± 0,666	1,11 ± 0,701*^	1,30 ± 0,500

Изох: назорат билан солиштирилганда * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001; I босқич ЎСОК гуруҳи билан таққосланганда ^ – P<0,05, ^^ – P<0,01, ^^ – P<0,001.

Корреляцион таҳлилда II ва III гуруҳ беморларида ЎАЎБ ва НЧЖХ1 кўрсаткичлари орасида тескари корреляцион боғлиқлик аниқланди (мос холда r=-0,36 ва r=-0,65); ИОЛП ва ЎХХнинг инкор этадиган алоқаси (r=-0,37; p<0,05), ЖЎХХ (r=-0,43; p<0,05), Тиффно индекси билан (r=-0,51; p<0,05), МХТ 25% (r=-0,40; p<0,05); ЧҚММИ ва Тиффно индекси ўртасидаги тескари алоқа (r=-0,45), НЧЖХ1 (r=-0,38) ва МХТ 25% (r=-0,28 ва r=-0,39); ЧҚЗФ ва ЎХХ, НЧЖХ1, МОС 25% ўртасидаги тўғридан-тўғри алоқа (r=0,45, r=0,61 ва r=0,60); Е/А ва ЎХХ, ЎХЖХ, МХТ 25% кўрсаткичлари ўртасидаги тўғридан-тўғри алоқа (r=0,36, r=0,52, r=0,5).

Шундай қилиб, ЎСОК зўрайишининг прогностик салбий эхопараметрларига ўнг қоринча деворининг ахамиятли қалинлашиши, ЎАЎБ, ўнг қоринча ўлчамининг катталашиси, ЧБ ҳажми индексининг ўқдд катталашиси, ЧҚ гипертрофияси ва унинг диастолик дисфункцияси кабилар киради.

Диссертациянинг «Ўпка сурункали обструктив касаллиги бўлган беморларда ҳужайравий ва гуморал иммунитет, цитокин профили ҳолати» деб номланган бешинчи бобида тизимли яллиғланишнинг асосий кўрсаткичлари ўрганилди. Тадқиқот натижалари кўрсатишича, ЎСОКнинг оғир кечишида периферик қондаги лейкоцитлар даражаси ЎСОК енгил кечишига таққосланганда 1,58 марта ошиши кузатилди. ЎСОК бўлган барча беморларда лейкоцитларнинг фагоцитар фаоллиги пасайди, шу билан бирга ЎСОКнинг оғир кечишида лейкоцитларнинг фагоцитар фаоллиги максимал даражада паст бўлди. ЎСОК бўлган беморларда иммун ҳимояси механизмларининг бундай эрта заифлашиши ЎСОК оғир кечишида йирингли яллиғланишнинг эзувчан таъсири билан боғлиқ бўлиши мумкин. Миелопероксидазлар даражаси оғирликнинг I ва II босқичида юқори ҳамда

ЎСОК оғир кечишида ишончли паст бўлди. ЎСОКнинг оғир шаклида миелопероксидазлар фаоллигининг пасайиши респиратор тракти яллиғланишининг ривожланиши ва зўрайишига таъсир кўрсатиб, организмнинг антибактериал ҳимояси камайганлигидан билвосита далолат бериши мумкин. Барча гуруҳ беморларида фибронектинлар таркиби юқори бўлди (3-жадвал).

3-жадвал

ЎСОК бўлган беморларда иммунитетнинг айрим кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Назорат (n=40)	I босқич ЎСОК (n=54)	II босқич ЎСОК (n=59)	III босқич ЎСОК (n=37)
Лейкоцитлар, абс.с., 10 ⁹ /л	5,51±0,13	5,50±0,14***	6,67±0,17***^^	8,73±0,25***^^^
Фагоцитоз, %	60,2±1,5	57,2±1,5	54,1±1,5**	44,3±1,3***^^
Миелопероксидаз, опт.бирлик	47,2±1,6	62,2±1,8***	44,1±1,8***	41,2±1,6***^^
Фибронектин, нг/мл	284,1±7,9	336,1±8,8***	381±11,4***^^	412,4±13,1***^^

Изоҳ: назоратга нисбатан статистик аҳамият * – P<0,05, ** – P<0,01, *** – P<0,001; I босқич ЎСОК бўлган гуруҳга нисбатан статистик аҳамият ^ – P<0,05, ^^ – P<0,01, ^^ – P<0,001.

ЎСОК енгил кечган беморларда Т лимфоцитлар, экспрессияловчи CD3+ маркерларнинг абсолют даражаси меъерий чегарада туради, касалликнинг оғир кечишида эса унинг аҳамиятли кўтарилиши кузатилади. ЎСОК бўлган беморлар қон оқимида CD3+ лимфоцитларнинг кўпайиши, эҳтимол, нафас йўлларидаги яллиғланиш ўчоқларида уларнинг етарлича бўлмаган миграцияси билан боғлиқ бўлиши мумкин, бу салбий прогностик белги ҳисобланади. Шу билан бирга ҳар учала гуруҳ беморларида ҳам назорат гуруҳи билан солиштирилганда CD3+ ва CD4+ маркерларни экспрессияловчи ҳужайралар фоизли нисбати ишончли камайганлиги кузатилди, бу ЎСОК бўлган беморларда ҳужайравий иммунитетнинг кучланишидан далолат беради. CD8+ маркерларни экспрессияловчи ҳужайралар ЎСОК бўлган барча беморларда юқори бўлди. Шунингдек, ЎСОК оғирлашиши билан чуқурлашиб борувчи CD4+/CD8+ индексининг номуносивблиги ҳам кузатилди. CD25+ ни экспрессияловчи Т лимфоцитлар субпопуляцияси IL–2 унинг учун лиганд бўлиб хизмат қилувчи кечки фаоллашиш маркери сифатида ЎСОК бўлган барча гуруҳ беморларида назорат гуруҳига нисбатан камайган. HLA-DR+ маркерини экспрессияловчи фаол ҳамда фаоллашишнинг кечки маркерларига кирувчи ҳужайралар даражаси тадқиқот давомида кузатилган беморларда камайган ҳолда бўлди. Табиий киллерлар (NK) маркери сифатида CD16+ лимфоцитлар таркиби ЎСОКнинг ўртача оғир ва оғир кечишида назорат гуруҳига солиштирилганда ишончли юқори бўлди. ЎСОКда NK ҳужайраларнинг ошган таркиби нафас йўллари яллиғланиш реакциясининг индуцирланишида инфекция жараён ролининг билвосита тасдиқланиши бўлиши мумкин. Иммун тизимининг В ҳужайравий звеноси ўрганилганда барча гуруҳлардаги ЎСОК бўлган

беморларда экспрессияловчи CD19+ маркерлари ҳужайралари сонининг абсолют ва нисбий ошиши аниқланди. ЎСОКда CD95+ мембрана молекулаларини ташувчи лимфоцитларнинг нисбий даражаси ҳам касаллик оғирлашиши билан катталашди.

ЎСОК бўлган беморларда гуморал иммунитетни ўрганиш бўйича олинган тадқиқот натижалари барча гуруҳлардаги ЎСОК бўлган беморлар қонида IgA нинг мос ҳолда 1,9 ва 2 баробар ошишини кўрсатди. ЎСОКнинг энгил кечиши бўлган беморлар гуруҳи қонида IgM таркиби деярли ўзгармаган ҳамда ЎСОКнинг ўртача оғир ва оғир кечиши бўлган беморлар қонида эса бирмунча юқори. Бу ЎСОКда бронхиал дарахтнинг микробли уруғланганлигидан далолат бериши мумкин. Қон зардобидаги IgG даражасиназорат гуруҳи ҳамда ЎСОКнинг энгил кечиши бўлган гуруҳларда таққосланса бўлади, шу билан бирга IgG концентрацияси ЎСОКнинг ўртача оғир кечишида пасайди. ЎСОК бўлган II гуруҳда IgGнинг камайишини организмга турли антигенлар таъсирида ушбу синф антитаналар ҳимоя ролининг заифлашиши сифатида тушунтириш мумкин. Текширувдан ўтказилган ЎСОКли беморларнинг барчаси қон таркибида умумий IgE таркиби юқори бўлди. Бундай кўтарилиш тамаки тутунининг кўзғатувчи таъсири, турли эрополютантлар ва микроб агентларининг сенсабилизацияси ривожланиши билан боғлиқ бўлиши мумкин.

ЎСОК бўлган беморларнинг интерлейкинлари даражаси таҳлил қилинганда аниқландики, ЎСОК энгил кечганда ИЛ–8 даражаси 1,2 марта юқори, 3,4 марта – ЎСОКнинг ўртача оғирликда кечишида ва деярли 5 баробар – ЎСОКнинг оғир кечишида. ЎСОК оғирлашиши билан бир қаторда ИЛ–8 даражасининг прогрессив ошишини яллиғланиш жараёнларининг давомийлиги ва интенсивлиги билан тушунтириш мумкин. ЎСОК бўлган беморларнинг барча гуруҳларида ИФНү концентрацияси юқори бўлди.

4-жадвал

ЎСОК бўлган беморларда ҳужайравий иммунитетнинг айрим кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Назорат (n=40)	I босқич ЎСОК (n=54)	II босқич ЎСОК (n=59)	III босқич ЎСОК (n=37)
Лимфоцитлар, абс.с., 10 ⁹ /л	3,55±0,19	2,07±0,06	1,72±0,04***^^^	1,49±0,04***^^^
Лимфоцитлар, %	39,4±1,4	31,5±0,8	26,1±0,6***^^^	24,3±0,7***^^^
CD3+ абс.с., 10 ⁹ /л	1,21±0,07	1,21±0,04	1,53±0,06***^^^	1,83±0,15***^^^
CD3+ %	70,3±2,3	64,6±1,9	60,4±1,8*	56,8±3,1**^
CD4+ абс.с., 10 ⁹ /л	0,88±0,03	0,54±0,02	0,51±0,03 ***^^^	0,48±0,09***^^^
CD4+ %	46,21±1,5	42,50±1**	37,20±1,2*	32,71±1,2*
CD8+ абс.с., 10 ⁹ /л	0,39±0,01	0,44±0,02	0,70±0,02***^^^	1,12±0,03***^^^
CD8+ %	27,1±1,1	30,3±1,0***	32,0±0,9***	38,6±1,1***^^^

CD4+/CD8+	1,70±0,1	1,39±0,05***	1,16±0,06	0,89±0,04***^^^
CD25+ абс.с., 10 ⁹ /л	0,56±0,01	0,43±0,01	0,31±0,04***^^^	0,12±0,02***^^^
CD25+ %	4,67±0,21	3,77±0,11	2,53±0,18	1,77±0,11***^^^
CD16+ абс.с., 10 ⁹ /л	0,18±0,01	0,24±0,01	0,38±0,02^^^	0,64±0,03***^^^
CD16+ %	13,22±0,43	18,7±0,6*	23,4±0,4*	24,6±0,7
CD19+ абс.с., 10 ⁹ /л	0,123±0,01	0,186±0,01	0,31±0,013***^^^	0,721±0,05***^^^
CD19+ %	11,2±0,3	13,9±0,4***	15±0,4	20,2±0,8***^^^
CD95+ абс.с., 10 ⁹ /л	0,124±0,006	0,139±0,01	0,246±0,01***^^^	0,394±0,03***^^^
CD95+ %	17,8±0,3	20,5±0,3	26,9±0,3^^	30,3±0,4
HLA-DR+, абс.с., 10 ⁹ /л	0,127±0,01	0,192±0,01***	0,334±0,01***^^^	0,725±0,05***^^^
HLA-DR+ %	20,5±0,4	15,6±0,4***	12,2±0,4***^^	11,3±0,6***^^^

Изоҳ: назоратга нисбатан статистик аҳамият * – P<0,05, ** – P<0,01, *** – P<0,001; I босқич ЎСОК бўлган гуруҳга нисбатан статистик аҳамият ^ – P<0,05, ^^ – P<0,01, ^^ – P<0,001.

5-жадвал

Турли босқичдаги ЎСОКда иммуноглобулинлар таркиби

Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи (n=40)	I босқич ЎСОК (n=54)	II босқич ЎСОК (n=59)	III босқич ЎСОК (n=37)
IgA, г/л	1,64±0,06	2,74±0,05*	3,17±0,09**^	3,27±0,07 ***
IgM, г/л	1,35±0,03	1,44±0,03	1,67±0,05	1,79±0,06^
IgG, г/л	12,5±0,4	13,3±0,3	10,4±0,4*^	12,2±0,6
IgE, МЕ/мл	242±3,1	265,1±2,3	272,2±2,6*	281,3±2,5*^

Изоҳ: назоратга нисбатан статистик аҳамият * – P<0,05, ** – P<0,01, *** – P<0,001; I босқич ЎСОК бўлган гуруҳга нисбатан статистик аҳамият ^ – P<0,05, ^^ – P<0,01, ^^ – P<0,001.

ЎСОК оғир кечишида ИФНүнинг нисбатан паст таркиби касалликнинг эрта босқичлари билан солиштирилганда оксил-энергетик ресурслар заифлашиши натижасида иммунитетнинг хужайравий омиллари етарлича самарадор эмаслигидан далолат бериши мумкин. ЎСОКнинг энгил кечишида ИЛ–4 даражаси деярли 3 баробар, ўртача оғирликда кечишида – 2 баробар, оғир кечишида эса – 1,5 баробар юқори бўлди. Маълумки, ИЛ–4 В хужайралар полиферацияси ва дифференцировкасини рағбатлантириб,

лимфоцитларнинг Th2 субпопуляцияси билан продуцирланадиган асосий интерлейкин ҳисобланади. ЎСОКнинг барча босқичларида ИЛ-1 α юқорилига қолди. Шу билан бирга ушбу цитокин ошиши билан параллел равишда касалликнинг оғирлик даражаси ҳам ошиб борди. ЎСОКнинг энгил кечишида ИЛ-1 β – 5,1 баробар, ўртача оғирликда кечишида – 6,1 баробар, оғир кечишида эса – 3,2 баробар пасайган ҳолатда бўлди. ИЛ-1 β фаоллигининг камайиши ўпкалардаги яллиғланиш жараёнининг сурункалилашиш мезони бўлиб ҳисобланади. ЎСОКнинг энгил кечишида ФНО α концентрацияси 1,5 баробар, ўртача оғирликда кечишида – 1,27, баробар пасайган ҳолатда бўлди, бироқ, аксинча, ЎСОКнинг оғир кечишида ушбу кўрсаткич деярли 3 баробар юқори бўлди. Шубҳасиз, ЎСОКнинг оғир кечишида ФНО α нинг ошган таркиби яллиғланишнинг ривожланиши ҳамда тўқималар хужайравий деструкцияси билан боғлиқ, бу ЎСОКнинг оғир кечишига хос. ЎСОК бўлган беморлар қон зардобидида СРБ даражаси касаллик оғирлашиши билан қуйидагича катталашиб борди: биринчи гуруҳ беморларида назорат гуруҳига солиштирилганда 3,2 баробар, иккинчи гуруҳда – 5,6 баробар, учинчи гуруҳда эса – 10 баробар.

Олиб борилган корреляцион таҳлил натижалари яна шуни кўрсатдики, СРБнинг юқори даражаси ОФВ1 нинг янада яққол камайишига олиб келади. Шундай қилиб, тадқиқот давомида олинган натижаларга мувофиқ қуйидагилар респиратор синдром шаклланиши ҳамда ЎСОК ривожланишини потенциалашга қодир хавфнинг эндоген омиллари сифатида ЎСОКда яллиғланиш реакциялари маркерлари бўлиб ҳисобланади: СРБ, IgE фибронектин, ИЛ-8 ва ФНО α , шунингдек, лейкоцитларнинг фагоцитар фаоллиги.

6-жадвал

ЎСОКда қон зардобидидаги интерлейкинлар таркиби

Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи (n=40)	I босқич ЎСОК (n=54)	II босқич ЎСОК (n=59)	III босқич ЎСОК (n=37)
ИЛ-8 пг/мл	18,3 \pm 0,06	22,3 \pm 0,6***	61,4 \pm 1,6***^^^	86,4 \pm 2,4***^^^
ИЛ-1 α , пг/мл	0 \pm 0	8,6 \pm 0,2***	7,6 \pm 0,2***^^^	21,1 \pm 0,6***^^^
ИЛ-1 β , пг/мл	31,7 \pm 1	6,4 \pm 0,2***	5,3 \pm 0,2***^^^	9,7 \pm 0,3^^^
ИФНу, пг/мл	192,6 \pm 5,9	205,1 \pm 14,3	348,1 \pm 3,4***^^^	272,5 \pm 4,5***^^^
ФНО α , пг/мл	47,1 \pm 1,3	32 \pm 0,7***	40,5 \pm 1,1***^^^	135,4 \pm 4,5***^^^
ИЛ-4, пг/мл	25,5 \pm 0,6	78,6 \pm 2,1***	51,1 \pm 1***^^^	34,7 \pm 1,2***^^^
СРО мг/л	2,8 \pm 0,14	8,9 \pm 3,7	15,6 \pm 2,8	28,6 \pm 3,4

Изоҳ: назоратга нисбатан статистик аҳамият * – P<0,05, ** – P<0,01, *** – P<0,001; I босқич ЎСОК бўлган гуруҳга нисбатан статистик аҳамият ^ – P<0,05, ^^ – P<0,01, ^^ – P<0,001.

Диссертациянинг «**Ўпка сурункали обструктив касаллигида эритроцитларнинг функционал фаоллигини ва феррокинетика параметрларини баҳолаш**» деб номланган олтинчи бобида эритроцитлар ҳамда липопероксидация жараёнининг электрон-транспорт ва

кислородтранспорт тизими натижалари тавсифланган, шунингдек, темир алмашинувининг асосий кўрсаткичлари ўрганилган. ЎСОКнинг турли босқичларидаги беморларнинг эритроцитларида электрон-транспорт тизимидаги ферментлар фаоллигини қиёсий баҳолашда маълум бўлдики, касалликнинг ўрта ва оғир даражасида энг яққол ўзгаришлар кузатилди. ЎСОКнинг учинчи босқичи бўлган беморлар гуруҳида эритроцитлар гемолизатида NADPH-цитохром С редуктазлар ва NADH-цитохром b5 редуктазлар эритроцитлари электрон-транспорт тизимида ферментлар фаоллигининг ошиши фонида С цитохром, b5 цитохром ва Г–6–ФДГ ферменти таркиби камайганлиги қайд этилди. NADPH-цитохром С редуктазлар фаоллашуви бўлди, унинг эритроцитдан ташқарига кучайган чиқиши билан катта даражада боғлиқ бўлган С цитохром лимитини нивелирлаш ҳолатида бўлмади, шекилли, бу қон плазмасида С цитохром таркибининг катталашини билан тасдиқланди.

ЎСОК бўлган беморлар қонидаги эритроцитларда касалликнинг оғирлик даражаси ошиши билан HbO₂ таркибининг камайиши ҳамда DНb ва MtHb таркибининг ортиши кузатилди. ЎСОКнинг ўртача ва оғир кечишида HbO₂ даражаси назорат гуруҳига солиштирилганда мос ҳолда 8% ва 15,4% га камайиши, шунингдек, меъерий кўрсаткичларга нисбатан DНb – 29,1% ва 38,6% га, MtHb – 45,4% ва 56,7% ортиши қайд этилди. HbO₂ даражасининг камайиши, эҳтимол, тўқималар ривожланаётган гипоксияси ва гликолитик фермент, хусусан, Г–6–ФДГ ва органик фосфатлар, улар орасида 2,3–ДФГ энг аҳамиятли ўринга эга, сифатида маълум бўлган тартибга солинувчи кислородга Hb нинг ўхшашлиги камайишига жавобан ҳужайравий компенсатор механизмларнинг етарлича қайта қурилмаслиги билан боғлиқ бўлиши мумкин.

7-жадвал

ЎСОК бўлган беморлар эритроцитларида электрон-транспорт тизими ферментлари фаоллиги

Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи (n=40)	I босқич ЎСОК (n=54)	II босқич ЎСОК (n=59)	III босқич ЎСОК (n=37)
Цитохром С плазма, нмоль/Нb	0,21±0,007	0,26±0,007***	0,31±0,008***	0,33±0,009* **^λλ
Цитохром С эритр., нмоль/Нb	6,41±0,21	4,53±0,11***	4,48±0,11***	4,2±0,14 ***λ
Цитохром b5 эритр., нмоль/Нb	0,47±0,02	0,33±0,01***	0,34±0,01***	0,33±0,01
NADH-цитохром b5-редуктаза эритр., нмоль/мин/Нb	63,21±1,97	76,18±2,1***	78,96±2,12***	79,09±2,59* **
NADPH-цитохром с-редуктаза, эритр., нмоль/мин/Нb	49,51±1,64	62,12±1,74***	65,63±1,61***	67,92±1,89* ***λ

Г-6-ФДГ (эр.), нмоль/мин/Нв	69,12±2,04	55,77±1,47***	54,75±1,46	53,38±1,53* **
2,3-ДФГ (эр.), мкмоль/Нв	2,47±0,08	3,2±0,11***	3,02±0,07***	3,39±0,1 ***

Изоҳ: назоратга нисбатан статистик аҳамият * – P<0,05, ** – P<0,01, *** – P<0,001.

ЎСОК бўлган беморлар эритроцитада ЛПО ва АОС фаоллигини ўрганиш шуни кўрсатдики, липидлар перекисли оксидланишининг асосий маҳсулоти бўлган малонли диальдегид (МДА) даражасининг ошиши оғирлашиш чегараси бўйича. Бу нафақат ЛПО жараёнида, балки бошқа биомолекулалар оксидатив модификациясида ҳам отиладиган кислород фаол шакли даражасининг ошишидан далолат беради. Организмда фаол кислород метоболитлари ва перекисларининг емирувчи ҳаракати АОСнинг эндоген ферментлари томонидан назорат қилинади. Эритроцитлар АОСини текшириш натижаларига кўра СОДнинг энг юқори фаоллиги 1-гурух беморларида кузатилди. Бир пайтнинг ўзида ЎСОКнинг оғир даражасида СОД фаоллиги назорат гуруҳига солиштирилганда МДАнинг энг юқори аҳамиятида 17,4% га камайиши кузатилди. Каталаза ферментининг фаоллиги аналогик ўзгарди. Глутатионпероксидаз ва глутатионредуктаз АОС глутатионнинг асосий ферментлари ҳисобланади ҳамда липидларнинг гидроперекисларининг радикалсиз тикланишини, фаол кислород метаболитларининг тўғридан-тўғри тикланишини, токсик моддаларнинг инактивациясини таъминлайди. Ушбу ферментлар фаоллиги ўрганилганда 1- ва 2-гурух беморларида улар фаоллигининг ортиши ҳамда 3-гурух беморларида камайиши аниқланди.

8-жадвал

**ЎСОК бўлган беморлар эритроцитларида «ЛПО-АОС»
тизимининг айрим кўрсаткичлари**

Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи (n=40)	I босқич ЎСОК (n=54)	II босқич ЎСОК (n=59)	III босқич ЎСОК (n=37)
МДА, мкмоль/г оксил	1,15±0,08	1,44±0,10	1,81±0,12 *	2,35±0,17***^^
Супероксиддисмутаза (СОД), ЕД/г Нв	315±14	421±191,2**	380±161	260±151,2*^,
Каталаза, ЕД/г Нв	2512±93	3195±1131,2*	2880±1051	2341±872,3
Глутатионпероксидаз мкМ/г Нв/мин	208±10,5	310±16,81,2*	259±11,31 *	154±8,51 ***^^^
Глутатионредуктаз, мкМ/г Нв/мин	21±1,23	26,7±1,341,2	22,6±1,31	15,9±0,95*^^^

Изоҳ: назоратга нисбатан статистик аҳамият * – P<0,05, ** – P<0,01, *** – P<0,001; I босқич ЎСОК бўлган гуруҳга нисбатан статистик аҳамият ^ – P<0,05, ^^ – P<0,01, ^^ – P<0,001.

Шундай қилиб, эритроцитлар, гарчи ўпкаларнинг инкретор, экскретор ва метаболик функцияси ҳолатини характерловчи ва шу билан бирга бошқа кўрсаткичлар билан бир қаторда ўпка тўқимаси мембранали таркибининг ҳолатини характерловчи билвосита маркер бўлса-да, жуда сезувчан ҳисобланади.

Темир алмашинуви кўрсаткичлари ўрганилганда ЎСОКда камқонлик 30% (82 нафар) ҳолатда, полицитемия – 54,7% ҳолатда (82 нафар), гемоглобиннинг меъёрий кўрсаткичлари – ЎСОК бўлган 15,3% бемор (23 нафар)да қайд этилди. Шу билан бирга ЎСОКнинг III босқич оғирлигидаги 27 нафар (73%), II босқич оғирлигидаги 14 нафар (23,7%) ҳамда енгил даражадаги 4 нафар (7,4%) беморда кузатилди. Камқонлик ва полицитемия билан ЎСОК бўлган беморларда феррокинетиқлар кўрсаткичлари таҳлил қилинганда белгиландики, назорат гуруҳига таққосланганда камқонликда гемоглобин даражаси, зардоб темири, эритроцитлар камайиши қайд этилди. Шунингдек, камқонлик билан ЎСОК бўлган беморларда ферритиннинг ишончли ошиши ҳамда назорат гуруҳидаги худди шундай кўрсаткичлар ва умуман олганда, референс аҳамиятларга нисбатан трансферриннинг камайиши кузатилди (9-жадвал). Шунингдек, олиш керакки, ферритин таркиби яллиғланишда ошиб боради, у яллиғланишнинг ўткир фазасидаги оксилларга киритилади. ЎСОК бўлган беморларда ўрганилган феррокинетиқ кўрсаткичларда аниқланган ўзгаришлар сурункали камқонлик касаллиги учун характерли. Камқонлик билан ЎСОК бўлган беморларда СРО даражаси камқонликсиз ЎСОК бўлган беморларга таққосланганда аҳамиятли даражада юқори бўлди, бу ЎСОКда камқонлик ривожланишида тизимли яллиғланишнинг ролдан далолат беради.

9-жадвал

Камқонлик ва полицитемия билан ЎСОК бўлган беморларда темир алмашинувининг айрим кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Назорат (n = 40)	Камқонликсиз ЎСОК (n = 23)	Камқонлик билан ЎСОК (n = 45)	Полицитемия билан ЎСОК (n=82)
Гемоглобин, г/л	137±	143,31±2,49	68,87±2,08	157±15,28
Гематокрит, %	0,38±	0,42±1,7	0,31±1	0,52±4,4
Эритроцитлар/пл	4,3±0,2	4,7±0,2	4,0±0,1	5,8±1
Зардоб темири, мкмоль/л	15,67±	13,4±0,7	13,4±0,5	14,5±1,4
Ферритин, нг/мл	184,37±	185,9±7,6	200,7±5,8	187,3±24,3
Трансферрин г/л	2,7±	2,5±0,1	1,5±0,1	2,6±0,2
CRP мг/л	2,8±0,14	9,9±3,7	25,6±2,8	18,6±3,4

Изоҳ: назоратга нисбатан статистик аҳамият * – P<0,05, ** – P<0,01, *** – P<0,001.

ЎСОК бўлган беморларда камқонликнинг клиник аҳамияти таҳлил қилинганда аниқландики, камқонлиги бўлган беморлар ЎСОК бўлган бошқа беморлардан нафаснинг яққол сиқилиши, 6 минутлик тестда пиёда юришнинг энг паст кўрсаткичлари дистанцияси билан фарқланди.

Корреляцион таҳлилда камқонлик даражаси ва бронхиал обструкция якқоллиги ($r=+0,45$) ўртасида тўғридан-тўғри алоқа мавжудлиги, шунингдек, ЎСОК бўлган беморлар СРО концентрацияси ва гематокрит кўрсаткичида ($r=-0,37$) тескари алоқа мавжудлиги аниқланди, бу камқонликнинг патогенетик роли, шунингдек, бронхиал обструкция ривожланишида тизимли яллиғланишдан далолат беради.

Диссертациянинг «Ўпка сурункали обструктив касаллиги бўлган беморларда нутритив мақом ва скелет-мушак бузилишларини баҳолаш. Ўпка сурункали обструктив касаллиги башоратланишида хавф омилларини аниқлаш» деб номланган еттинчи бобида ЎСОК бўлган беморлар метаболизмининг асосий кўрсаткичларини ўрганиш натижалари тавсифи келтирилган ҳамда ЎСОК зўрайишида асосий хавф омилларининг предикторлик аҳамиятини аниқланган.

Олиб орилган тадқиқотлар кўрсатишича, барча гуруҳлардаги ЎСОК бўлган беморларда, умуман олганда, ИМТ кўрсаткичлари меъёрий аҳамият чегарасида бўлган (ИМТ 18,5–25кг/м²). Бир пайтнинг ўзида ЎСОК бўлган II ва III гуруҳ беморларида ТВИ кўрсаткичи назорат гуруҳига ҳамда биринчи гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан солиштирилганда ишончли пасаяди. Озгин тана вазни (ОТВ) аҳамияти ТВИ аҳамиятидан фарқли равишда ЎСОКнинг биринчи босқичидаёқ камайиб боради. ЎСОКнинг иккинчи ва учинчи гуруҳ беморларида касалликнинг III босқич оғирлиги минимал натижаларига эриша бориб, ТМТ янада камаяди. Шундай қилиб, ЎСОК учун озикавий етишмовчилик ривожланиши характерли бўлиб, хатто вазн йўқотилиши бўлмаганда ва тана вазнининг меъёрий индекси бўлганда ҳам мушак массаси йўқотилиши намоён бўлиши билан характерланади.

10-жадвал

ЎСОК бўлган беморларда ИМТ ва ТМТ кўрсаткичлари

	I босқич ЎСОК (n=54)	II босқич ЎСОК (n=59)	III босқич ЎСОК (n=37)	Назорат
ТВИ кг/м ²	28,0±1,6	24,3±0,9* [^]	19,9± 0,7* [^]	28,2 ±0,5
ТВИ<20 кг/м ² Беморлар сони	3 (5,5%)	6 (10,2%)	17 (46%)	0
ОТВ %	75,5±1,1*	72,0±1,6* [^]	64,6±1,7 * [^]	82,0±0,8

Изох: фарқлар ишончилиги ($p<0,05$): * – ЎСОК ва назорат гуруҳлари ўртасидаги, [^] – ЎСОК I ва II, III босқичлар ўртасидаги.

Периферик мушаклар дисфункциясини ўрганиш натижалари шуни кўрсатдики, ЎСОК бўлган барча беморларда назорат гуруҳига солиштирилганда кўл мушакларида мушак кучи ишончли камайиши кузатилди (11-жадвал). ЎСОК бўлган беморларнинг барча гуруҳларида 6 минутлик пиёда юриш билан тест ўтказилганда ҳисоб-китоблар бўйича келтирилган кўрсаткичларга нисбатан аҳамиятли кам масофани босиб ўтишди. ЎСОКнинг оғир кечиши бўлган беморлар энг кам масофани босиб ўтишди. Худди шу гуруҳнинг ўзида HbO₂ эритроцитларида таркиб аҳамияти

хамда кўл мушакларининг энг кам мушак кучи қайд этилди. Корреляцион тахлиллар ОТВ ва эритроцитлардаги НвО₂ таркиб ($r=0,30$); чап кўл динамометрияси ($r=0,51$) ва ўнг кўл динамометрик кўрсаткичлари ҳамда эритроцитлардаги НвО₂ таркиб ($r=0,40$); 6 минутлик пиёда юриш чоғида босиб ўтилган масофа ва эритроцитлардаги оксигемоглобин даражаси ($r=0,62$); ОТВ ва ОФВ1 аҳамияти ($r=0,43$) ҳамда ОТВ ва Тиффно индекси ($r=0,31$) ўртасида тўғридан-тўғри ўзаро алоқа борлигини кўрсатди.

ЎСОК билан текширилаётган беморларда суякнинг минерал зичлиги (СМЗ)ни баҳолаш СМЗнинг статистик аҳамиятли камайиши, Т мезон ва Z мезон сон бўйинчасида ҳам умуртқанинг бел қисми кабилигини кўрсатди. Денситометриянинг ўрганилаётган кўрсаткичлари касалликнинг биринчи босқичидаёқ ишончли камаяди, уларнинг максимал камайиши ЎСОКнинг оғир кечиши бўлган беморларда кузатилади. Гуруҳлар кесимида суяк тўқимасининг бузилиши ўрганилганда белгиландики, биринчи гуруҳда остеопороз қайд этилмади, иккинчи ва учинчи гуруҳларда остеопороз мос ҳолда 16,2% ва 62% ҳолатда кузатилди. Шундай қилиб, ЎСОК бўлган беморларда ЎСОК оғирлик даражаси ўсиши билан остеопорозли беморлар улуши ҳам статистик аҳамиятли ўсиб боради.

Корреляцион тахлилда МПК ва ОФВ1 ($r=0,37$, $p<0,05$), Т мезон L1–L4 кўрсаткичлари ва ИМТ билан сон суяги бўйинчаси ($r=0,45$ ва $r=0,40$, $p<0,05$), ТМТ ва умуртқанинг бел қисми МПКси ҳамда сон суяги бўйинчаси ва аҳамияти ($r=0,65$ ва $r=0,61$, $p<0,05$) ўртасида тўғридан-тўғри ўзаро алоқа; TNF- α даражаси ва бел умуртқаси МПКси ($r=-0,56$), сон бўйинчаси ($r=-0,48$) ўртасида ўзаро тесқари алоқа мавжудлигини кўрсатди.

11-жадвал

ЎСОК бўлган беморларда СМД ва гипоксия кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи (n=40)	I босқич ЎСОК (n=54)	II босқич ЎСОК (n=59)	III босқич ЎСОК (n=37)
Динамометрия (daN), ўнг/чап кўллар	$42,67 \pm 3,01$ $40,73 \pm 2,31$	$36,68 \pm 2,09^*$ $35,72 \pm 1,78^*$	$27,46 \pm 2,79^{**\wedge}$ $25,73 \pm 2,43^{**\wedge}$	$22,01 \pm 2,49^{***\wedge\wedge}$ $21,40 \pm 3,09^{***\wedge\wedge}$
6MWD (м) меъерий/фактик	$567,9 \pm 11,2$ $549,6 \pm 10,3$	$563,2 \pm 10,2$ $402,7 \pm 21,4^{**}$	$543,2 \pm 17,4$ $361,9 \pm 22,3^{**\wedge\wedge}$	$525,7 \pm 17,6$ $278,4 \pm 18,2^{***\wedge\wedge\wedge}$
6MWD меъердан %	96,8%	71,5%	66,6%	53%
НвО ₂ , г/л	$75,65 \pm 2,45$	$70,51 \pm 1,54^*$	$68,14 \pm 1,55^{***\wedge\wedge}$	$57,51 \pm 1,95^{***\wedge\wedge\wedge}$

Изоҳ: назоратга нисбатан статистик аҳамият * – $P<0,05$, ** – $P<0,01$, *** – $P<0,001$; I босқич ЎСОК бўлган гуруҳга нисбатан статистик аҳамият \wedge – $P<0,05$, $\wedge\wedge$ – $P<0,01$, $\wedge\wedge\wedge$ – $P<0,001$.

12-жадвал

ЎСОК бўлган беморларда денситометрия кўрсаткичлари

	Назорат	ЎСОК	I босқич	II босқич	III босқич
--	---------	------	----------	-----------	------------

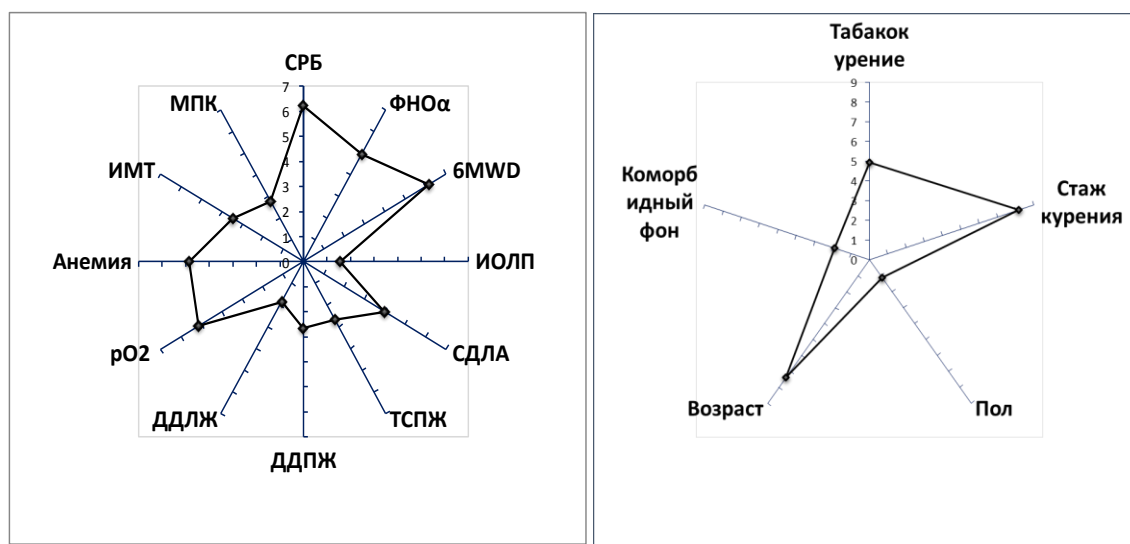
	(n=40)	(n=150)	ЎСОК (n=54)	ЎСОК (n=59)	ЎСОК (n=37)
СМЗ L ₁ -L ₄ , г/см ²	1,25	1,1***	1,18**	1,10***	0,98***^^^
T мезон L ₁ -L ₄	0,10	-0,10***	-0,5**	-1,1***^	-2,1***^^^
Z мезон L ₁ -L ₄	0,10	-1,11***	-0,7**	-1,2***^	-1,7***^^
Сон суяк СМЗси, г/см ²	0,98	0,93**	0,96*	0,92**	0,78***^^^
T мезони Сон суяк	-0,70	-1,17**	-0,81*	-1,3***^	-2,2***
Z мезони Сон суяк	0,10	-0,60*	-0,21	-0,6*^	-1,1***^^^

Изоҳ: назоратга нисбатан статистик аҳамият * – P<0,05, ** – P<0,01, *** – P<0,001; I босқич ЎСОК бўлган гуруҳга нисбатан статистик аҳамият ^ – P<0,05, ^^ – P<0,01, ^^ – P<0,001.

Тадқиқот ишининг сўнггида ЎСОК зўрайишида статистик ишончли предикторларни аниқлаш учун олинган натижаларнинг дискриминант таҳлили амалга оширилди.

Хавф омиллари аҳамиятини аниқлаш мақсадида балларда ифодаланган даражали коэффицентдан фойдаланилди. СРБ даражасининг ошиши (РК 6,22), 6 минутлик пиёда юриш чоғида босиб ўтилган масофанинг камайиши (РК 6,15), рО₂ (РК 5,15), ФНОанинг ошиши (РК 4,94), камқонликнинг яққоллиги (РК 4,85), ИМТ пасайиши (3,47), суяк минерал зичлигининг камайиши (РК 2,78) ЎСОК учун хос бўлган жиҳатлар ҳисобланади. Кейинчалик балларнинг камайиш даражаси бўйича касалликнинг зўрайиш омиллари билан СДЛА, ТСПЖ, ДДПЖ ва ДДЛЖ каби гемодинамик кўрсаткичлар аниқланди. Бироқ чекиш ва беморнинг ёши энг юқори предикторлик аҳамиятига эга бўлди.

Шундай қилиб, тадқиқот давомида олинган натижалар умумлаштирилар экан, қайд этиш керакки, ЎСОК билан оғриган беморларда касалликнинг эрта босқичларидаёқ ЎСОК кечишига салбий таъсир кўрсатувчи экстрапульмонал намоён бўлишлар кўзга ташланади. ЎСОК оғир кечишининг прогностик аҳамиятли омилларини аниқлаш ва уларнинг предикторлик аҳамияти тавсифланиши касалликнинг прогрессив кечишини камайтириш, патогенетик асосланган терапияни ўз вақтида фаоллаштириш ҳамда касаллик башоратини яхшилаш имконини беради.



1-расм. ЎСОК зўрайиши омилнинг предикторлик аҳамияти.

ХУЛОСА

«Экстрапульмонал ўзгаришлар билан кечаетган сурункали обструктив ўпка касаллигини диагностикаси ва башоратланишини оптималлаштириш» мавзусидаги фан доктори диссертацияси бўйича ўтказилган изланишлар асосида қуйидаги хулосалар шакллантирилди:

1. Ретроспектив таҳлил натижаларига кўра соғлиқни сақлашнинг бирламчи бўғини шароитида ўпкаларнинг сурункали обструктив касаллиги гиподиагностикаси муҳим аҳамият касб этади. ЎСОКнинг учраши аёлларга караганда эркакларда 1,5–1,6 баробар юқори ҳамда ёш катталаниши билан ишончли ўсиб боради.

2. ўпкаларнинг сурункали обструктив касаллиги пайдо бўлиш хавф гуруҳига 40 ёшдан катта шахслар, чекувчи эркаклар ва аёллар, шунингдек, юқори нафас йўлларида сурункали касалликлари бўлган шахслар киради.

3. ЎСОКда юракнинг ўнг бўлмаси ремоделирланишининг стадиялилиги кузатилади: эрта босқичларда ўнг қоринча бўшлиғи дилатацияси, гипертрофиянинг анча кеч ривожланиши билан унинг миокарди ва диастолик дисфункцияси. СДЛАнинг ошиши (>25 ммрт.ст.), ўнг қоринча деворининг аҳамиятли қалинлашиши ($>5,0$ мм) ва унинг диастолик дисфункцияси ЎСОК зўрайишининг салбий параметлари бўлиб ҳисобланади.

4. Чап юрак бўлмаси ҳажми индексининг ошиши (>25 мл/м²), ЧБ гипертрофияси ва унинг диастолик дисфункцияси ЎСОК бўлган беморлар юрагининг чап қоринчасидаги прогностик аҳамиятли ўзгаришлар бўлиб ҳисобланади. ЎСОК ва ИБС/АГ бирикканда бир тарафга йўналтирилган, бироқ ЧБ гипертрофиясига нисбатан унинг диастолик дисфункцияси ўзгаришлари билан жуда яққол силжишлар кузатилади.

5. ЎСОК бўлган беморларда яллиғланиш жавобининг яққоллиги касаллик зўрайиши билан прогрессив катталаниб борди. Бронхообструкция босқичлари (мос ҳолда $r=-0,64$; $-0,4$; $-0,37$; $-0,54$; $0,45$) бўйича коррелирланган СРБ, фибронектин, ИЛ-8 ва ФНОα, шунингдек,

лейкоцитларнинг фагоцитар фаоллигивафнинг энг аҳамиятли эндоген омиллари бўлиб ҳисобланади.

6. ЎСОК бўлган беморларда эритроцитларнинг электрон- ва кислородтранспорт функцияси, ПОЛ-АОС тизими бузилишлари кузатилади, бу уларнинг структур дестабилизацияси ва дисфункцияси, шунингдек, гемик гипоксия ривожланиши билан эритроцитларда HbO_2 , DNb , MtHb таркибининг номувофиклигига ўз таъсирини кўрсатади. Бу ходисалар ЎСОК зўрайиши билан чуқурлашиб боради.

7. ЎСОК 30% ҳолатда камқонлик билан бирга кечади. Касаллик кечиши оғирлашганда камқонлик тарафга силжиш билан гематологик мақом ҳолати ўзгаради (III босқич ЎСОКда 73%). ЎСОКдаги камқонлик генезга кўра кўпчилик ҳолатларда сурункали касалликлар камқонлигига киради ҳамда жисмоний фаолликнинг чегараланиши ва диспноэнинг кучайишига ўз хиссасини қўшади.

8. ЎСОК учун озикавий етишмовчилик ривожланиши характерли бўлиб, ҳатто вазн йўқотилиши бўлмаганда ва тана вазнининг меъёрий индекси бўлганда ҳам мушак массаси йўқотилиши, жисмоний юкламага толерантликнинг озайиши, мушаклар кучининг камайиши намоён бўлиши билан характерланади. Бундай ўзгаришлар ЎСОК кечишининг оғирлашиши билан зўрайиб боради.

9. ЎСОК бўлган беморларда суяк минерал зичлигининг камайиши 64% ҳолатда кузатилади: остеопения – 43,3% ва остеопороз – 20,7% ҳолатда. ЎСОК оғирлик даражасининг ошиши билан 62% ҳолатда остеопорозли беморлар улуши ортиши содир бўлади.

10. СРБ даражасининг ошиши, жисмоний юкламага толерантликнинг камайиши (6MWD бўйича), pO_2 нинг пасайиши, FNO_α нинг ошиши, камқонликнинг яққоллиги, ИМТ ва суяк минерал зичлигининг камайиши, СДЛА, ТСПЖ, ДДПЖ ва ДДЛЖ ҳамда ИОЛП аҳамиятининг ошиши ЎСОК зўрайишининг аҳамиятли экстрапульмонал ҳавф омиллари (предикторлик аҳамияти бўйича) бўлиб ҳисобланади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.30.02 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ТЕРАПИИ И
МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ**

МУМИНОВ КАДЫР ПУЛАТОВИЧ

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ С УЧЕТОМ
ЭКСТРАПУЛЬМОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ**

14.00.05 – Внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ
ДОКТОРСКОЙ (DSC) ДИССЕРТАЦИИ ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ -2019

Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2017.1.D/Tib43

Диссертация выполнена в Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб- странице по адресу www.tma.uz и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу www.ziyo.net.

Научный консультант:

Аляви Анис Лютфуллаевич
доктор медицинских наук, академик АН РУз

Официальные оппоненты:

Хамраев Абдор Асрарович
доктор медицинских наук, профессор

Каюмов Улугбек Каримович
доктор медицинских наук, профессор

Сабиров Максуд Атабаевич
доктор медицинских наук

Ведущая организация:

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии

Защита состоится «__» _____ 2019 г. в ____ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.30.02 при Ташкентской Медицинской Академии (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел/факс: (+998 71) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

С докторской диссертацией (DSc) можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирован № ____). Адрес: 100109, г. Ташкент, ул. Фароби, 2. Ташкентская медицинская академия, 2 учебный корпус “б” крыло, 1 этаж, 7 кабинет. Тел./Факс: (+99871) 150-78-14.

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2019 года.
(протокол рассылки № _____ от «__» _____ 2019 года.)

А.Г. Гадаев

Председатель научного совета по присуждению ученых степеней, д.м.н., профессор

Б.Х. Шагазатова

Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, д.м.н., профессор

М.Ш.Каримов

Председатель Научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней, д.м.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертационной работы. В настоящее время во всем мире хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является глобальной медицинской и социальной проблемой. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) к 2030 году ХОБЛ станет одной из ведущих причин смертности.¹ ХОБЛ как причина смертности занимает 4-е место в мире в возрастной группе старше 45 лет и является единственной болезнью, при которой смертность продолжает увеличиваться.² В развитых странах в структуре легочных заболеваний ХОБЛ по общим экономическим расходам занимает 2-е место после рака легких и по прямым затратам - 1-е место, превышая прямые расходы на бронхиальную астму в 1,9 раза.³

Во всем мире особое значение имеют научные исследования по ранней диагностике, лечению и методам профилактики хронической обструктивной болезни легких и ее экстрапульмональных нарушений. С современных позиций ХОБЛ рассматривается как хроническое заболевание, характеризующееся системным воспалением. Системное воспаление в значительной степени обуславливает возникновение внелегочных проявлений ХОБЛ. В связи с этим, выявление лиц, относящихся к группе риска, определение предикторной значимости эндогенных и экзогенных факторов риска прогрессирования ХОБЛ, определение медиаторов воспаления, на ранних стадиях заболевания изучение изменений со стороны сердечно-сосудистой и скелетно-мышечной систем, метаболических и иммунологических показателей, усовершенствование методов лечения и реабилитации ХОБЛ являются приоритетными научно-исследовательскими направлениями. Замедление прогрессирования ХОБЛ, снижение риска смерти и развития сердечно-сосудистых событий, разработка необходимых лечебно-профилактических мер являются актуальной проблемой.

В нашей республике проводятся комплексные мероприятия в целях снижения показателей заболеваемости и повышения продолжительности жизни населения. В пяти приоритетных направлениях Стратегии действий по развитию Республики Узбекистан на 2017-2021 годы определены важные задачи по «дальнейшее реформирование сферы здравоохранения, прежде всего первичного звена, скорой и экстренной медицинской помощи, направленное на повышение доступности и качества медицинского и социально-медицинского обслуживания населения, формирование здорового образа жизни населения, укрепление материально-технической базы медицинских учреждений».⁴ В связи с этим, особую значимость приобретает

¹ World Health Organization website, 2016.

² Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med 2006;3:e442.

³ GOLD. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease. 2017. <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd>

⁴ Указ Президента Республики Узбекистан УП-4947 «Стратегия действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах».

раная диагностика ХОБЛ, 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».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации.⁵ Научные исследования по диагностике, мониторинга и экстрапульмональных проявлений ХОБЛ и их влияния на течение, осложнения и прогноз заболевания проводятся в ведущих международных центрах и учебных заведениях мира, в том числе University of Washington Seattle (США), National Heart, Lung and Blood Institute (США), National Heart and Lung Institute (Великобритания), Institute of Lung Diseases (Польша), Academic Medical Centre Amsterdam (Нидерланды), Woolcock Institute of Medical Research (Австралия), Asian Pacific Society for Respirology (Япония), Hospital University Son Dureta (Испания), Oregon Health and Science University (США), University of Kansas (США), Национальный медицинский Университет имени Н.И. Пирогова (Россия), Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова, НИИ Пульмонологии РАН (Россия), Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульманологии имени Ш.А. Алимова (Узбекистан), Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации (Узбекистан).

В мире при изучении различных экстрапульмональных проявлений ХОБЛ, механизмов их развития, диагностики и профилактики получены целый ряд результатов, в том числе: определены патогенетические связи дыхательной и сердечно-сосудистой систем, формирование *Corpulmonale* (GOLD- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease); продемонстрировано, что основными причинами смертности при ХОБЛ являются дыхательная недостаточность (25%–5%), сердечно-сосудистые заболевания (12%–0,5%) и рак легких (3%–0,01%) ((University of Washington

⁵ Обзор международных научных исследований по теме диссертации: <http://www.ege.tdu.tr>, www.ncst.admissions.cn, www.goldcopd.org, www.cchp.ru/poliklinika4651, www.geront.kiev.ua, www.med-rf.ru, www.ean.org, www.umassmed.edu, www.int/topics/global_burden_of_disease

Seattle, АКШ); определены патогенетически связанные с ХОБЛ заболевания в качестве проявлений «системного полиорганного воспаления (National Heart and Lung Institute, Буюк Британия); разработана схема категоризации пациентов ABCD (European COPD Coalition, Asian Pacific Society for Respirology, Япония); изучена при хронической бронхообструкции взаимосвязь ФНО- α , лейкотриенов, хемокинов и биомаркеров оксидативного стресса (Academic Medical Centre Amsterdam, Нидерландия); определены нарушения минерального обмена при ХОБЛ (Hospital University Son Dureta, Испания).

В настоящее время во всем мире проводятся целый ряд научно-исследовательских работ по диагностике, раннему выявлению ХОБЛ в первичном звене здравоохранения, определению среди населения групп лиц с факторами риска ХОБЛ и профилактике заболевания, а также по изучению экзогенных и эндогенных предикторов прогрессирования ХОБЛ, по мониторингу экстрапульмональных проявлений ХОБЛ со стороны сердечно-сосудистой, метаболической и скелетно-мышечной системы на ранних стадиях болезни и их влияния на течение и исход заболевания.

Степень изученности проблемы. Несмотря на многочисленные исследования, проводимые в различных странах мира, ХОБЛ по-прежнему рассматривается как прогрессирующее заболевание, в основе которого лежит персистирующее воспаление. Важной клинической задачей, становится поиск маркеров прогноза заболевания (GOLD 2017). В последние годы проводится ряд научных исследований по изучению экстрапульмональных проявлений ХОБЛ, отражающих активность системного воспаления и прогрессирующего течения заболевания. Исследования показали, что системное воспаление является ведущим механизмом сердечно-сосудистых заболеваний при ХОБЛ, который реализуется через развитие дисфункции эндотелиальных клеток, формирование атеросклеротических бляшек и хронической сердечной недостаточности (Caram L.M., 2013, Valvi D., Mannino D.M., 2015). В ходе ряда исследований установлено, что ХОБЛ ассоциирована с более высоким риском развития гипертонии, атеросклероза (Lankeit M., 2016), сердечной недостаточности (Caram L.M., 2013), и вследствие этого, с более высоким риском смерти у данной категории больных. В исследовании Trial (6 000 пациентов в течение 14 лет) показано, что ОФВ1 является независимым предиктором смерти от инфаркта миокарда при ХОБЛ (Avdeev S.N., 2013).

У больных с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ, вплоть до кахексии, что связано с повышением концентрации цитокинов (TNF- α) и дисбалансом в системе окислительного стресса (Лемешевская А., 2013, Footitt J., Mallia P., 2016). Несколько исследований показало снижение минеральной костной плотности ткани вне зависимости от тяжести течения ХОБЛ (Graat-Verbooma L., Smeenka F.W.J.M., 2014, Rennard S.I., 2015). Другое исследование выявило остеопороз у 75% пациентов с 4 стадией ХОБЛ, ассоциированный с увеличением ригидности стенки сосудов и повышением уровня IL-6, (L. Graat-Verboom, Wouters E.F.). По данным A. Wedzicha, Allister D.A. et al.

(2013) остеопороз, также как потеря массы тела, ассоциирован с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ, что свидетельствует об общих механизмах в их патогенезе (Wedzicha J.A., Brill S.E., 2015). Исследования по изучению анемии продемонстрировали, что при ХОБЛ существует высокая распространенность анемии, до 15-30%, в то время, как эритроцитоз у этой категории больных выявляется лишь в 6% случаев (Agustí A., Faner R, 2015). В некоторых исследованиях показано, что анемия является независимым предиктором смертности при ХОБЛ.

В Узбекистане проведен целый ряд научных исследований по изучению факторов риска возникновения и обострения ХОБЛ (Убайдуллаев А.М., 2010, Убадуллаева К.М., 2012, Ливерко И.В., 2014, Аралов Р.Н., 2010, Убайдуллаева Н.Н., 2017)

В то же время, механизмы, лежащие в основе данного системного проявления обструктивной болезни, изучены недостаточно (Bakakos P., Kostikas K., 2014, Gaur S.N., 2015). Опираясь на результаты проведенного анализа научной литературы, можно сделать заключение о назревшей необходимости проведения масштабных исследований в нашей республике, посвященных изучению внелегочных нарушений при ХОБЛ, влияющих на прогноз и своевременный выбор терапии заболевания.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в рамках плана научно исследовательских работ Республиканского специализированного научно-практического центра терапии и медицинской реабилитации по прикладному проекту ИТСС-15.3 «Разработка комбинированных подходов с использованием новых технологий для патогенетической коррекции респираторных заболеваний инфекционного и аллергического генеза» (2010-2012 гг.)

Цель исследования является изучение экстропульмональных проявлений хронической обструктивной болезни легких и оценка их роли в диагностике и прогрессировании заболевания.

Задачи исследования:

Оценка качества диагностики ХОБЛ в амбулаторных условиях и определение некоторых традиционных факторов риска прогрессирования ХОБЛ

Оценка состояния центральной гемодинамики у больных ХОБЛ различных стадий

Изучение состояния клеточного и гуморального иммунитета, цитокинового профиля у больных хронической обструктивной болезнью легких

Изучение функциональной активности эритроцитов у больных ХОБЛ различной степени тяжести

Изучить встречаемость анемия и параметры феррокинетики у больных хронической обструктивной болезнью легких.

Оценка нутритивного статуса и скелетно-мышечных нарушений у больных ХОБЛ различной степени тяжести.

Определить основные факторы риска и их предикторную значимость в прогрессировании ХОБЛ.

Объект исследования составили 1755 амбулаторных карт больных с заболеваниями органов дыхания территориальных районов г. Ташкента, 150 больных ХОБЛ легкой, средней и тяжелой степени тяжести и 20 здоровых лиц.

Предмет исследования. Амбулаторные карты больных, венозная кровь показатели ФВД, ЭхоКГ, денситометрии.

Методы исследования. Исследования в диссертации проведены с использованием клинических, биохимических, спирометрических, электрокардиографических и статистических методов.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт больных с органами дыхания и установлено, в условиях первичного звена здравоохранения имеет место гиподиагностика хронической обструктивной болезни легких;

проведена оценка состояния центральной гемодинамики у больных ХОБЛ и определены неблагоприятные эхокардиографические предикторы прогрессирования заболевания;

впервые показано, что у больных ХОБЛ в мембранах эритроцитов развиваются процессы окислительного стресса, ингибирование факторов антиоксидантной защиты, что способствует их структурной дестабилизации и дисфункции эритроцитов;

установлено, что с увеличением тяжести ХОБЛ нарушаются электрон- и кислородтранспортной функции крови, что проявляется дисбалансом содержания в эритроцитах HbO_2 , DHb , $MtHb$;

выявлено, что с утяжелением течения болезни изменяется состояние гематологического статуса со сдвигом в сторону анемии;

показано, что при ХОБЛ снижение минеральной плотности кости и показатели нутритивного статуса (тощая масса тела, мышечная сила и толерантность к физической нагрузке) находятся в прямой зависимости от степени бронхиальной обструкции, системного воспаления и гипоксии;

впервые определена предикторная значимость эндогенных факторов и экстрапульмональных нарушений в прогрессировании ХОБЛ.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

доказана практическая значимость проведения скринингового исследования с определением ФВД для формирования групп диспансерного наблюдения, для своевременной профилактики, ранней диагностики и предупреждения прогрессирования ХОБЛ среди лиц, относящихся к группе риска по возникновению ХОБЛ;

доказана целесообразность определения уровня провоспалительных цитокинов, показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных ХОБЛ с целью выявления развития системного воспаления;

доказана необходимость оценки состояния центральной гемодинамики по данным ЭхоКГ, определение показателей феррокинетики, определения нутритивного статуса, толерантности к физической нагрузке и минеральной плотности кости у больных ХОБЛ с целью выявления ранних предикторов прогрессирования и неблагоприятного исхода заболевания;

определена предикторная значимость таких экстрапульмональных проявлений ХОБЛ, как СРБ, снижение толерантности к физической нагрузке (по 6MWD), уменьшение рО₂, повышение ФНО α , выраженность анемии, снижение ИМТ и минеральной плотности кости, увеличение значений СДЛА, ТСПЖ, ДДПЖ и ДДЛЖ и ИОЛП в прогрессировании заболевания.

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 по оптимизации диагностики ХОБЛ с учетом экстрапульмональных нарушений заключается в том, что эти исследования будут способствовать дальнейшему глубокому изучению проблемы. Выявленные изменения состояния центральной гемодинамики, повышение активности перекисного окисления липидов и снижение антиоксидантной активности в мембранах эритроцитов, дисбаланс содержания в эритроцитах НbO₂, DНb, МtНb, снижение минеральной плотности кости и показателей нутритивного статуса и определение их взаимосвязи между собой способствуют раскрытию новых звеньев патогенеза заболевания.

Практическая ценность работы заключается в том, что при ХОБЛ уровень провоспалительных цитокинов, показатели клеточного и гуморального иммунитета как показателей системного воспаления являются факторами прогрессирования заболевания. Показано, что с целью мониторинга внелегочных проявлений ХОБЛ целесообразно оценка состояния центральной гемодинамики по данным ЭхоКГ, определение показателей феррокинетики, нутритивного статуса, толерантности к физической нагрузке и минеральной плотности кости. Своевременное определение факторов прогрессирования заболевания дает возможность снизить осложнения, повысить эффективность лечения и улучшить качество жизни пациента.

Внедрение результатов исследования. По результатам научного исследования по оптимизации диагностики и прогнозированию течения хронической обструктивной болезни легких с учетом экстрапульмональных нарушений:

утверждены методические рекомендации на тему «Состояние центральной гемодинамики у больных ХОБЛ» (утверждено в Министерстве здравоохранения № 8н-р/288 от 23.10.2018 г.). Данные методические рекомендации способствовали раннему выявлению экстропульмональных нарушений и их мониторингованию;

утверждены методические рекомендации на тему «Оценка функциональной активности эритроцитов при ХОБЛ» (утверждено в Министерстве здравоохранения РУз № 8н-р/289 от 23.10.2018 г.). Данные методические рекомендации способствовали оценке функциональной активности эритроцитов как раннего маркера прогрессирования заболевания;

утверждены методические рекомендации «Оценка параметры феррокинетики у больных хронической обструктивной болезнью легких» (утверждено в Министерстве здравоохранения № 8н-р/287 от 23.10.2018г.). Данные методические рекомендации позволяют своевременно определять и мониторировать показатели феррокинетики как внелегочных предикторов прогрессирования ХОБЛ;

полученные научные результаты исследования по оптимизации диагностики и прогнозированию течения хронической обструктивной болезни легких с учетом экстрапульмональных нарушений внедрены в практическую деятельность здравоохранения, в частности в 4-Городской клинической больницы, 1-городская клиническая больницы. (Заключение Министерства здравоохранения 8н-д/249 от 21 ноября 2018г.). Внедрение результатов исследования по применению новых методов диагностики способствуют снижению осложнений и темпов прогрессирования заболевания, улучшению качество жизни больного, экономической эффективности за счет снижения сроков пребывания в стационаре.

Апробация работы. Результаты данного исследования были обсуждены на 4 международных и 4 республиканской научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации всего опубликовано 25 научных работы, из них 11 научных статей, в том числе 9 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикаций основных научных результатов докторской диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 7 глав, заключения, выводов, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 183 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность и востребованность диссертационной работы, сформулированы цель и задачи исследования, обозначены объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложены научная новизна и научно-практическая значимость результатов,

приведены сведения об апробации опубликованности результатов исследования, структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современное состояние диагностики и лечения хронической обструктивной болезни легких (обзор литературы)»** представлен анализ современного состояния проблемы, описаны наиболее важные патогенетические звенья развития и прогрессирования ХОБЛ, основные лечебные мероприятия, описаны внелегочные проявления ХОБЛ, определен круг вопросов, требующих детального изучения, обоснована актуальность работы и необходимость разработки выбранной темы.

Во второй главе диссертации **«Материал и методы исследования»** описаны объект, предметы и методы исследования, а также примененные статистические методы.

На первом этапе исследования для изучения распространенности, оценки качества диагностики в условиях первичного звена здравоохранения и выявления основных факторов риска ХОБЛ был проведен ретроспективный анализ 1755 амбулаторных карт больных в поликлиниках двух территориальных районов г. Ташкента. На следующем проспективном этапе работы под наблюдением находились 150 больных. Средний возраст больных составил 47+1,5 лет. В зависимости от тяжести течения больные были разделены на 3 группы: 1 группу составили 54 человека с легкой степенью тяжести ХОБЛ, 2 группу - 59 больных со среднетяжелым течением ХОБЛ, 3 группу - 37 больных с тяжелым течением ХОБЛ. В контрольную группу вошли 40 человек –здоровые, не курящие лица, без признаков поражения органов дыхания. Диагноз «хроническая обструктивная болезнь легких», степень тяжести и стадия заболевания устанавливался на основании критериев, изложенных в программе «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ» GOLD (2011).

Больным, находящимся под наблюдением проводили общепринятые и специальные клиничко-лабораторные исследования. Изучение вентиляционной функции легких проводили методом компьютерной пневмотахометрии на аппаратах «Pneumoscope» (ErichJaeger, Германия). Анализ показателей проводился путём расчёта фактических величин и сравнения их с расчётными должными величинами в зависимости от роста, веса, пола, возраста. Для оценки структурно-функционального состояния сердца проводилось эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) на аппарате Sonase X6 в В и М режимах. Определяли параметры левых отделов сердца: диаметр левого предсердия (ЛП), конечный диастолический и конечный систолический размеры ЛЖ (КДР ЛЖ, КСР ЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ (МЖП, ЗСЛЖ). Конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический объем (КСО) рассчитывали по формуле L.E. Teicsholz (1976), фракция выброса ЛЖ (ФВЛЖ) рассчитывалась по формуле $ФВЛЖ = ((КДОЛЖ - КСОЛЖ) / КДОЛЖ) \times 100\%$. Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) в граммах по формуле R. Devereux и N. Reichek (1977) и индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) по

формуле D. Dubious (1977). Относительную толщину стенок рассчитывали по формуле: $OTS = \frac{MЖПд + 3СЛЖд}{КДРЛЖ}$, %. При доплер-эхокардиографии определяли пиковую скорость раннего предсердного наполнения (PE, м/с), пиковую скорость предсердного наполнения (РА, м/с), отношение PE/РА. Определяли параметры правых отделов сердца: толщина стенки ПЖ (ТСПЖ), линейный размер ПЖ и ПП, толщина межжелудочковой перегородки (МЖП), конечные систолический и диастолический размеры ПЖ. С использованием импульсно-волнового доплера (ИД) определяли фракцию выброса ПЖ по величине максимальной линейной систолической скорости латерального отдела фиброзного кольца трикуспидального клапана S_m , также оценивали диастолическую функцию ПЖ (ДФПЖ) при измерении пика E (см/с) и пика A (см/с) над створками трехстворчатого клапана, времени замедления пика E (DT пика E, мс); рассчитывали отношение E/A. [Paulus W.J., 2007] Среднее давление в легочной артерии (СДЛА) рассчитывали по длительности интервалов систолического потока в легочной артерии по формуле Kitabatake (1988).

Абсолютное и относительное количества субпопуляций лимфоцитов (В-, Т-лимфоцитов и естественных киллеров-НК) в крови больных проводили методом проточной цитометрии в тесте с моноклональными антителами (непрямой иммунофлюорисценции). Вычисляли процентное содержание общей популяции клеток и субпопуляции клеток, экспрессирующих CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+, CD15+ CD25+, CD95+ маркеры, а также HLA-DR+ лимфоцитов. Одновременно проводили клинический анализ крови для определения абсолютного количества клеток (Dahl R., 1993).

Содержание иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини (1965). Уровни цитокинов ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО α , ИФН γ , общего IgE и фибронектина в сыворотке крови определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа. Уровень СРБ определяли количественным иммуноферментным методом. Для оценки состояния нейтрофилов периферической крови использовали латекс производства Института биологического приборостроения (Россия), устанавливали процент клеток, фагоцитирующих частицы. Определяли фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН), фагоцитарное число (ФЧ). Активность миелопероксидазы лейкоцитов в сыворотке крови определяли с помощью набора реагентов для иммуноферментного анализатора.

Для оценки активности электрон-транспортной и кислородтранспортной систем эритроцитов в гемолизате эритроцитов определяли цитохромы P-450 и B5 спектрофотометрическим методом (Т.О. Omura, R.S.Sato, 1964), активность НАДФН-цитохром С-редуктазы оценивали по скорости восстановления цитохрома С, активность НАДН-цитохром b5-редуктазы (диафоразы) оценивали по скорости окисления НАДН. (E.G.Hrusay et al 1975), 2,3-ДФГ определяли по методу Виноградовой Л.И, Писарук (1972).

Для определения содержания основных производных гемоглобина использовали гемолизированные 1%-ные растворы крови. Измерение

спектров поглощения проводили на спектрофотометре при шести аналитических длинах волн в диапазоне 450-650 нм. Расчет концентраций оксигемоглобина, дезоксигемоглобина, карбоксигемоглобина и метгемоглобина проводили с помощью программного обеспечения. Определение активности ПОЛ проводили по выходу малонового диальдегида (МДА) методом M. Mihara (1980). Активность супероксиддисмутазы (СОД), утилизирующей O_2 с образованием H_2O_2 , определяли по методу Sun and Zigman (1978) с модификациями Браже и др. (2011). Активность каталазы, утилизирующей H_2O_2 с образованием воды и кислорода, в гемолизате крови определяли по методу Aebi (1984).

Уровень ферритина и трансферрина, а также железа сыворотки производили методом ферментного иммуноанализа на аппарате Cobas Core (Roche, Франция). В крови определяли напряжение кислорода (pO_2), степень оксигенации (SO_2) и такие параметры кислотно-основного состояния, как pCO_2 , стандартный бикарбонат (SBC), реальный/ стандартный недостаток (избыток) буферных оснований (ABE/SBE), гидрокарбонат (HCO_3^-), концентрация водородных ионов (pH), общая углекислота плазмы крови (TCO_2) с помощью микрогазоанализатора.

Нутритивный статус больных оценивали по массо-ростовому коэффициенту (индекс Кетле), тощую массу тела (ТМТ) вычислялась по формулам (Gallagher et al., 2000). Толерантность к физической нагрузке оценивалась с помощью 6-ти минутного шагового теста, в соответствии протоколом, разработанным совместно Европейским респираторным обществом и Американским торакальным обществом (2002). Для оценки минеральной плотности кости (МПК) у исследуемых больных ХОБЛ была проведена двойная рентгеновская абсорбциометрии (рентгенологическая денситометрии) поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости.

Все полученные в исследовании показатели заносились в сводные таблицы табличного редактора Excel для Windows 2007, группировались по исследуемым признакам и обобщались с использованием средних арифметических величин. Достоверность межгрупповых сравнений проводилась с использованием критерия Стьюдента для парных и непарных различий, а в случае множественных сравнений, корректируемого поправкой Бонферрони. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента корреляции Пирсона и проверкой его достоверности с учетом количества степеней свободы.

В третьей главе **«Оценка качества диагностики хронической обструктивной болезни легких в амбулаторных условиях и определение некоторых факторов риска развития ХОБЛ»** изучали встречаемость, принципы диагностики ХОБЛ в амбулаторных условиях и определить значение факторов риска в развитии и прогрессировании заболевания. В результате ретроспективного анализа было установлено, что диагноз ХОБЛ выставлялся лишь в 8,4%. При этом в 93,1% случаев не указывались в полной мере факторы риска ХОБЛ, в 76,2% отсутствовали указания на общую наличия/отсутствия прогрессирования болезни, в 88,4% не указана

функциональная недостаточность в 69,4% случаев не было указаний на степень тяжести заболевания, в 80,27% случаев больным не проводилась спирометрия. После курса лекций по пульмонологии было обследовано 515 больных с респираторными симптомами, среди которых у 215 (41,7%) была диагностирована ХОБЛ различной степени тяжести, что превышает таковой показатель по данным ретроспективного анализа (8,4%) в 4,9 раз. Следующей задачей нашего исследования было определение роли некоторых традиционных факторов риска развития ХОБЛ: острой респираторной инфекции (ОРИ), курения, пола и возраста больных. Результаты анализа показали, что к группам риска по возникновению ХОБЛ относятся: лица старше 40 лет, курильщики как мужчины так и женщины, и лица, с хроническими заболеваниями верхних дыхательных путей.

В главе 4 «**Оценка состояния центральной гемодинамики у больных хронической обструктивной болезни легких различной степени тяжести**» изучены эхогеометрических параметров правых и левых отделов сердца на разных стадиях ХОБЛ. Результаты исследования показали, что параметры, характеризующие структурно-функциональное состояние правых отделов сердца, были максимально изменены в третьей группе больных с тяжелым течением ХОБЛ (табл. 1). Размеры правого предсердия (ПП) и длинная ось правого желудочка (ЛПЖ ПЖ) были увеличены на 14% и 11% в третьей группе больных по сравнению с 1 группой. Толщина свободной стенки правого желудочка (ТСПЖ) и МЖП увеличиваются на 8% и 18% по сравнению от должных величин во II группе и на 20% и 29% в - III группе больных, соответственно. Аналогичные однонаправленные изменения наблюдаются и в отношении показателей объемов правого желудочка: КСО ПЖ и КДО ПЖ. При этом фракция выброса ПЖ находилась в пределах нормы, нарушения диастолической функции нарастали с прогрессированием ХОБЛ, о чем свидетельствовали выявленные различия в показателях диастолических пиков импульсно-волнового доплера с латеральной части трикуспидального клапана. Величина среднего давления в легочной артерии (СДЛА) оказалась наиболее ранним параметром гемодинамических нарушений при ХОБЛ. Так, начиная со второй стадии ХОБЛ СДЛА увеличивается на 34,8% по сравнению с 1 стадией заболевания. При тяжелой стадии заболевания СДЛА повышается на 47% по сравнению с 1 стадией и на 22,3 % по сравнению со второй стадией.

Таблица 1

Основные эхокардиографические параметры правых отделов сердца больных ХОБЛ

Параметр	ХОБЛ I ст. (n=54)	ХОБЛ II ст. (n=59)	ХОБЛ III ст. (n=37)	Контроль (n=37)
СДЛА, мм рт.ст.	16,30±0,87	25,0±1,22*^	32,4±1,31*^	14,4±0,70
ПП, мм	34,2±5,0	36,4±3,4	39,7±7,0	32,4±3,5
ЛПЖ, мм	66,0±3,3	69,4±5,2	74,3±6,0*^	65,2±4,2

СПЖ, мм	30,1±3,4	30,4±3,8	34,8±3,4	29,9±2,2
ТСПЖ, мм	5,0±0,63	5,2±0,71	6,0±0,72	4,8±0,56
МЖП	0,92±2,0	1,11±2,3	1,28±3,1	0,9±1,7
КСО ПЖ	82,7±3,0	53,1±2,32*^	44,6±2,61*^	84,2±3,9
КДО ПЖ	119,5±3,56	125,3±3,44	132,4±3,06*^	118,8±3,63
Sm см/сек	15,0±2,2	14,0±2,1	13,8±2,5	15,2±1,1
Е пж, см/с	50,2±3,5	47,5 ± 9,1	55,6 ± 8,8	49,1 ± 4,1
Апж, см/с	40,7±3,2	42,1 ± 7,4	34,9 ± 5,9^	38,0 ± 4,06
Отношение Е/Аед.	1,23±0,104	1,11 ± 0,160	1,59±0,173^	1,29 ± 0,075

Примечание: * – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001 по сравнению с контролем; ^P<0,05, ^^ P<0.01, ^^ P<0.001 – по сравнению с группой ХОБЛ I.

При изучении ЭхоКГ левых отделов сердца было установлено, что показатели индекса объема левого предсердия (ИОЛП) статистически значимо различались между группами. В группе больных с тяжелым течением ХОБЛ этот показатель превышает на более чем 23% показатель 1 группы. Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) как показатель гипертрофии ЛЖ у больных первой группы был сопоставим с контрольными значениями, у больных второй и третьей группы превышал контрольные значения на 22% и 31%, соответственно. Гипертрофия миокарда у большинства больных была умеренно выраженной. Систолическая функция ЛЖ оставалась в пределах нормальных значений во всех группах. Диастолическая дисфункция ЛЖ была выявлена у 91 больных ХОБЛ, что составило 61% от общего количества больных. При этом в 28% случаев (42 больных) установлено нарушение релаксации (гипертрофический тип ДДЛЖ), в 32% (48 больных) – «псевдонормальный» тип, 8 % (12 больных) – рестриктивный тип ДДЛЖ. С прогрессированием ХОБЛ наблюдается углубление диастолической дисфункции ЛЖ с прогрессированием ХОБЛ.

Таблица 2

Основные эхокардиографические параметры левых отделов сердца у больных с ХОБЛ

Параметры	ХОБЛ I ст. (n=54)	ХОБЛ II ст. (n=59)	ХОБЛ III ст. (n=37)	Контроль (n=37)
КДР ЛЖ, мм	44,4 ± 4,7	46,4 ± 5,8	49,0±4,2	43,7 ± 3,1
КСР ЛЖ, мм	27,3± 5,1	30,6 ± 4,5	34,9±5,1	27,5 ± 2,9
ТЗСЛЖ, мм	9,1±0,6	10,9±0,7	11,9±0,7*	8,9±0,8
ЛЖ мм	40,1± 2,1	40,8 ± 4,4	42,6± 4,8	39,4 ± 2,0
ИММЛЖ, г/м ²	94,5±5,7	112,5±6,4*	120,5±8,3*^	92±7,9
КДО ЛЖ, мл	88,9±11,4	114,4±9,4*	127,7±10,2*^	88,2±9,2
КСО, мл	49,0±12,5	56,5±11,8	61,0±14,3	45,3±10,6
ФВ, %	66,4 ± 5,8	65,7 ± 6,2	57,8±4,7*	66,7 ± 4,6
ЛП1, мм	35,2 ± 5,3	36,3 ± 5,9	39,7 ± 8,8	34,4 ± 4,3
ИОЛП мл/м ²	24,7 ± 4,4	26,2 ± 3,5	30,5± 2,6*	24,1 ± 2,3

Е лж, см/сек	62,1 ± 4,8	59,3 ± 0,6	70,5 ± 8,7*^	63,7 ± 6,2
А лж, см/сек	49,3 ± 4,2	57,4 ± 0,4*	63,2 ± 12,4*^	49,9 ± 6,4
Е/А лж	1,26 ± 0,428	0,98 ± 0,666	1,11 ± 0,701*^	1,30 ± 0,500

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ по сравнению с контролем; ^ $p < 0,05$, ^^ $p < 0,01$, ^^ $p < 0,001$ – по сравнению с группой ХОБЛ I.

При корреляционном анализе была выявлена обратная корреляционная зависимость между показателями СДЛА и ОФВ1 во II и в III группе больных ($r = -0,36$ и $r = -0,65$ соответственно); отрицательные связи ИОЛП и ЖЕЛ ($r = -0,37$; $p < 0,05$), ФЖЕЛ ($r = -0,43$; $p < 0,05$), индексом Тиффно ($r = -0,51$; $p < 0,05$), МОС25% ($r = -0,40$; $p < 0,05$); обратные связи между ИММЛЖ и индексом Тиффно ($r = -0,45$), ОФВ1 ($r = -0,38$) и МОС 25 ($r = -0,28$ и $r = -0,39$); прямая связь между ФВЛЖ и ЖЕЛ, ОФВ-1, МОС 25 ($r = 0,45$, $r = 0,61$ и $r = 0,60$); прямая связь между показателем Е/А и ЖЕЛ, ФЖЕЛ, МОС25 ($r = 0,36$, $r = 0,52$, $r = 0,5$).

Таким образом, к прогностически неблагоприятным эхопараметрам прогрессирования ХОБЛ относятся значительное утолщение стенки правого желудочка, увеличение СДЛА, размера правого желудочка, ДДПЖ, увеличение индекса объема ЛП, гипертрофия ЛЖ и его диастолическая дисфункция.

В главе 5 «Состояние клеточного и гуморального иммунитета, цитокиновый профиль у больных хронической обструктивной болезнью легких» были изучены основные показатели системного воспаления. Как показали результаты исследования при ХОБЛ тяжелого течения наблюдалось повышение уровня лейкоцитов в периферической крови в 1,58 раз по сравнению с ХОБЛ легкого течения. Фагоцитарная активность лейкоцитов была снижена у всех больных ХОБЛ, при этом фагоцитарная активность лейкоцитов оказалась максимально сниженной при ХОБЛ тяжелого течения. Истощение таких ранних механизмов иммунной защиты у этой группы больных ХОБЛ возможно связано с угнетающим влиянием гнойного воспаления при тяжелом течении ХОБЛ. Уровень миелопероксидазы оказался повышенным при ХОБЛ I и II степени тяжести и достоверно ниже при тяжелом течении ХОБЛ. Уменьшение активности миелопероксидазы при тяжелой ХОБЛ косвенно может свидетельствовать о снижении антибактериальной защиты организма, способствуя развитию и прогрессированию воспаления респираторного тракта. Содержание фибронектина во всех группах больных было повышено (табл. 3).

Таблица 3

Некоторые показатели иммунитета у больных ХОБЛ

Показатели	Контроль (n=40)	ХОБЛ I (n=54)	ХОБЛ II (n=59)	ХОБЛ III (n=37)
Лейкоциты, абс.ч., $10^9/л$	5,51±0,13	5,50±0,14***	6,67±0,17***^^	8,73±0,25***^^
Фагоцитоз, %	60,2±1,5	57,2±1,5	54,1±1,5**	44,3±1,3***^^

Миелопероксида за, опт.ед	47,2±1,6	62,2±1,8***	44,1±1,8***	41,2±1,6***^^
Фибронектин, нг/мл	284,1±7,9	336,1±8,8***	381±11,4***^^	412,4±13,1***^^

Примечание: * P<0.05, ** P<0.01, *** P<0.001 – статистическая значимость по отношению к контролю, ^P<0.05, ^^ P<0.01, ^^ P<0.001 – статистическая значимость по отношению к группе ХОБЛ I.

Абсолютный уровень Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD3+ маркер у больных с ХОБЛ легкого течения, находится в пределах нормы, при тяжелой степени заболевание наблюдается его значимое повышение. Повышение CD3+ лимфоцитов в кровотоке у больных ХОБЛ возможно связано с их недостаточной миграции в очаг воспаления в дыхательных путях, что является неблагоприятным прогностическим признаком. При этом наблюдалось достоверное снижение процентного соотношения клеток, экспрессирующих CD3+и CD4+ маркер, во всех трех группах больных по сравнению с контролем. что свидетельствует о напряженности клеточного иммунитета у больных ХОБЛ. Клетки, экспрессирующие CD8+ маркер, были повышены у всех ХОБЛ. Также наблюдался дисбаланс индекса CD4+/CD8+, который усугублялся с утяжелением ХОБЛ. Субпопуляция Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD25+, как маркер поздней активации, лигандом для которого служит IL-2, снижалась относительно контроля во всех трех группах больных ХОБЛ. Уровень активных клеток, экспрессирующих маркер HLA-DR+ и относящихся к поздним маркерам активации, был уменьшен у наблюдаемых нами больных. Содержание CD16+лимфоцитов как маркера естественных киллеров (NK) было достоверно повышено при ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения по сравнению с группой контроля. При ХОБЛ повышенное содержание NK-клеток может быть косвенным подтверждением роли инфекционного процесса в индуцировании воспалительной реакции дыхательных путей.

Таблица 4
Некоторые показатели клеточного иммунитета у больных ХОБЛ

Показатели	Контроль (n=40)	ХОБЛ I (n=54)	ХОБЛ II (n=59)	ХОБЛ III (n=37)
Лимфоциты, абс.ч., 10 ⁹ /л	3,55±0,19	2,07±0,06	1,72±0,04***^^	1,49±0,04***^^
Лимфоциты,%	39,4±1,4	31,5±0,8	26,1±0,6***^^	24,3±0,7***^^
CD3+ абс.ч.,10 ⁹ /л	1,21±0,07	1,21±0,04	1,53±0,06***^^	1,83±0,15***^^
CD3+ %	70,3±2,3	64,6±1,9	60,4±1,8*	56,8±3,1**^
CD4+ абс.ч., 10 ⁹ /л	0,88±0,03	0,54±0,02	0,51±0,03 ***^^	0,48±0,09***^^
CD4+ %	46,21±1,5	42,50±1**	37,20±1,2*	32,71±1,2*
CD8+ абс.ч., 10 ⁹ /л	0,39±0,01	0,44±0,02	0,70±0,02***^^	1,12±0,03***^^

CD8+ %	27,1±1,1	30,3±1,0***	32,0±0,9***	38,6±1,1***^^^
CD4+/CD8+	1,70±0,1	1,39±0,05***	1,16±0,06	0,89±0,04***^^^
CD25+ абс.ч., 10 ⁹ /л	0,56±0,01	0,43±0,01	0,31±0,04***^^^	0,12±0,02***^^^
CD25+ %	4,67±0,21	3,77±0,11	2,53±0,18	1,77±0,11***^^^
CD16+ абс.ч., 10 ⁹ /л	0,18±0,01	0,24±0,01	0,38±0,02^^^	0,64±0,03***^^^
CD16+ %	13,22±0,43	18,7±0,6*	23,4±0,4*	24,6±0,7
CD19+ абс.ч., 10 ⁹ /л	0,123±0,01	0,186±0,01	0,31±0,013***^^^	0,721±0,05***^^^
CD19+ %	11,2±0,3	13,9±0,4***	15±0,4	20,2±0,8***^^^
CD95+ абс.ч., 10 ⁹ /л	0,124±0,006	0,139±0,01	0,246±0,01***^^^	0,394±0,03***^^^
CD95+ %	17,8±0,3	20,5±0,3	26,9±0,3^^	30,3±0,4
HLA-DR+ абс.ч., 10 ⁹ /л	0,127±0,01	0,192±0,01***	0,334±0,01***^^^	0,725±0,05***^^^
HLA-DR+ %	20,5±0,4	15,6±0,4***	12,2±0,4***^^	11,3±0,6***^^^

Примечание: * P<0.05, ** P<0.01, *** P<0.001 – статистическая значимость по отношению к контролю, ^P<0.05, ^^ P<0.01, ^^ P<0.001 – статистическая значимость по отношению к группе ХОБЛ I.

При изучении В-клеточного звена иммунной системы было выявлено абсолютное и относительное повышение числа клеток, экспрессирующих CD19+ маркер у больных ХОБЛ во всех группах. Относительный уровень лимфоцитов, несущих мембранные молекулы CD95+ при ХОБЛ также увеличивался с утяжелением болезни.

Результаты исследования по изучению гуморального иммунитета у больных ХОБЛ указали на повышение в крови IgA во всех группах больных ХОБЛ в 1,7, в 1,9 и в 2 раза, соответственно. Содержание IgM в крови при легком течении ХОБЛ практически не изменено и несколько повышено при среднетяжелом и тяжелом течении ХОБЛ. Это может свидетельствовать о микробной обсемененности бронхиального дерева при ХОБЛ. Уровни IgG в сыворотке крови были сопоставимы между группой контроля и группой ХОБЛ легкого течения, вместе с тем концентрация IgG была снижена при ХОБЛ среднетяжелого течения. Уменьшение IgG в группе ХОБЛ II можно объяснить как истощение защитной роли антител этого класса при воздействии на организм различных антигенов. Содержание общего IgE было повышено в сыворотке крови у всех обследованных пациентов с ХОБЛ. Это повышение возможно связано с раздражающим действием табачного дыма, различных аэрополлютантов и развитием сенсibilизации микробным агентам.

Таблица 5

Содержание иммуноглобулинов при ХОБЛ различных стадий

Показатели	Группа контроля (n=40)	ХОБЛ I (n=54)	ХОБЛ II (n=59)	ХОБЛ III (n=37)
IgA, г/л	1,64±0,06	2,74±0,05*	3,17±0,09***^	3,27±0,07***
IgM, г/л	1,35±0,03	1,44±0,03	1,67±0,05	1,79±0,06^
IgG, г/л	12,5±0,4	13,3±0,3	10,4±0,4*^	12,2±0,6
IgE, МЕ/мл	242±3,1	265,1±2,3	272,2±2,6*	281,3±2,5*^

Примечание: * P<0.05, ** P<0.01, *** P<0.001 – статистическая значимость по отношению к контролю, ^P<0.05, ^^ P<0.01, ^^ P<0.001 – статистическая значимость по отношению к группе ХОБЛ I.

При анализе уровня интерлейкинов у больных ХОБЛ выявлено, что уровень ИЛ-8 оказался повышенным в 1,2 раз при ХОБЛ легкого течения, в 3,4 раза – при средней тяжести ХОБЛ и почти в 5 раз - при ХОБЛ тяжелого течения. Прогрессивное повышение уровня ИЛ-8 наряду с утяжелением ХОБЛ может объяснить интенсивностью и длительностью воспалительных процессов. Концентрация ИФН γ оказалась увеличенной во всех группах больных ХОБЛ. Относительно низкое содержание ИФН γ при ХОБЛ тяжелого течения по сравнению с ранними стадиями заболевания может свидетельствовать о недостаточной эффективности клеточных факторов иммунитета вследствие истощения белково-энергетических ресурсов. Уровень ИЛ-4 при легком течении ХОБЛ оказался повышенным почти в 3 раза, при средней тяжести - в 2 раза, а при тяжелом течении - в 1,5 раза. Известно, что ИЛ-4 является главным интерлейкином, продуцируемым Th2 субпопуляцией лимфоцитов, стимулируя пролиферацию и дифференцировку В-клеток. ИЛ-1 α оказался повышенным при ХОБЛ всех стадий. Причем повышение это цитокина что параллельно увеличению степени тяжести болезни. ИЛ-1 β оказался пониженным при ХОБЛ легкого течения - в 5,1 раз, при ХОБЛ среднетяжелого течения – в 6,1 раз, при тяжелой ХОБЛ - в 3,2 раза в сравнении с группой контроля. Снижение активности ИЛ-1 β является критерием хронизации воспалительного процесса в легких. Концентрация ФНО α оказалась сниженной при ХОБЛ легкого течения в 1,5 раза, при ХОБЛ средней тяжести - в 1,27 раза, тогда как, напротив, при ХОБЛ тяжелого течения этот показатель оказался повышенным почти в 3 раза. Очевидно, повышенное содержание ФНО α при ХОБЛ тяжелого течения обусловлено развитием воспаления и клеточной деструкцией тканей, что характерно ХОБЛ тяжелого течения. Уровень СРБ в сыворотке крови больных ХОБЛ увеличивался с утяжелением болезни: в первой группе больных СРБ повышался в 3,2 раза по отношению к контролю, во второй группе – в 5,6 раз, в третьей группе – в 10 раз.

Таблица 6
Содержания интерлейкинов в сыворотке крови при ХОБЛ

	Контроль (n=40)	ХОБЛ I (n=54)	ХОБЛ II (n=59)	ХОБЛ III (n=37)
ИЛ-8 пг/мл	18,3±0,06	22,3±0,6***	61,4±1,6***^^^	86,4±2,4***^^^
ИЛ-1α, пг/мл	0±0	8,6±0,2***	7,6±0,2***^^^	21,1±0,6***^^^
ИЛ-1β, пг/мл	31,7±1	6,4±0,2***	5,3±0,2***^^^	9,7±0,3^^^
ИФНγ, пг/мл	192,6±5,9	205,1±14,3	348,1±3,4***^^^	272,5±4,5***^^^
ФНОα, пг/мл	47,1±1,3	32±0,7***	40,5±1,1***^^^	135,4±4,5***^^^
ИЛ-4, пг/мл	25,5±0,6	78,6±2,1***	51,1±1***^^^	34,7±1,2***^^^
СРБ мг/л	2,8±0,14	8,9±3,7	15,6±2,8	28,6±3,4

Примечание: * P<0.05, ** P<0.01, *** P<0.001 – статистическая значимость по отношению к контролю, ^P<0.05, ^^ P<0.01, ^^ P<0.001 – статистическая значимость по отношению к группе ХОБЛ I.

Проведенный корреляционный анализ также продемонстрировал, что высокий уровень СРБ приводит к более выраженному снижению ОФВ1. Таким образом, согласно результатам нашего исследования, эндогенными факторами риска, способными потенцировать риск формирования респираторного синдрома и развития ХОБЛ являются следующие маркеры воспалительной реакции при ХОБЛ: СРБ, IgE фибронектин, ИЛ-8 и ФНОα, а также фагоцитарная активность лейкоцитов.

В главе 6 «Оценка функциональной активности эритроцитов и параметров феррокинетики при хронической обструктивной болезни легких» описаны результаты электрон-транспортной и кислородтранспортной систем эритроцитов и процесса липопероксидации, а также изучены основные показатели обмена железа. При сравнительной оценке активности ферментов электрон-транспортной системы в эритроцитах больных ХОБЛ различных стадий оказалось, что наиболее выраженные изменения наблюдались при средней и тяжелой степени заболевания. В группе больных с третьей степенью ХОБЛ в гемолизате эритроцитов отмечается снижение содержания цитохрома С, цитохрома b5 и фермента Г-6-ФДГ на фоне увеличения активности ферментов электрон-транспортной системы в эритроцитах — NADPH-цитохром с-редуктазы и NADH-цитохром b5-редуктазы. Активация NADPH-цитохром С-редуктазы была, по-видимому, не в состоянии нивелировать лимит цитохрома С, связанный в большей степени с его усиленным выходом за пределы эритроцита, что подтверждалось увеличением содержания цитохрома С в плазме крови.

Таблица 7

Активность ферментов электрон-транспортной системы в эритроцитах больных ХОБЛ

Показатель	Контроль (n=40)	ХОБЛ I (n=54)	ХОБЛ II (n=59)	ХОБЛ III (n=37)
Цитохром С плазмы, нмоль/Нб	0,21±0,007	0,26±0,007***	0,31±0,008***	0,33±0,009* ***^^^
Цитохром С эритр., нмоль/Нб	6,41±0,21	4,53±0,11***	4,48±0,11***	4,2±0,14 ***^

Цитохром b ₅ эритроц., нмоль/Нб	0,47±0,02	0,33±0,01***	0,34±0,01***	0,33±0,01
NADH-цитохром b ₅ -редуктаза эритроц., нмоль/мин/Нб	63,21±1,97	76,18±2,1***	78,96±2,12***	79,09±2,59* **
NADPH-цитохром с- редуктаза, эритроц., нмоль/мин/Нб	49,51±1,64	62,12±1,74***	65,63±1,61***	67,92±1,89* **^
Г-6-ФДГ (эр.), нмоль/мин/Нб	69,12±2,04	55,77±1,47***	54,75±1,46	53,38±1,53* **
2,3-ДФГ (эр.), мкмоль/Нб	2,47±0,08	3,2±0,11***	3,02±0,07***	3,39±0,1 ***

Примечание: * P<0.05, ** P<0.01, *** P<0.001 – статистическая значимость по отношению к контролю.

В эритроцитах крови больных ХОБЛ с возрастанием степени тяжести заболевания наблюдается снижение содержания HbO₂ и увеличение DНb и MtНb. При средней и тяжелой степени ХОБЛ наблюдается уменьшение уровня HbO₂ по сравнению с контролем на 8% и 15,4%, соответственно, а также повышение DНb на 29,1% и 38,6%, MtНb – на 45,4% и 56,7% по отношению к нормальным показателям. Снижение уровня HbO₂ возможно связано с недостаточной перестройкой компенсаторных клеточных механизмов в ответ на развивающуюся гипоксию тканей и с уменьшением сродства Hb к кислороду, регулируемого, как известно, гликолитическими ферментами, в частности Г-6-ФДГ и органическими фосфатами, наибольшее значение среди которых имеет 2,3-ДФГ.

Изучение ПОЛ и активность АОС в эритроцитах больных ХОБЛ показало повышение уровня малонового диальдегида (МДА), основного продукта перекисного окисления липидов, по мере утяжеления. Это свидетельствует об увеличении уровня активных формы кислорода, запускающих не только процессы ПОЛ, но и об оксидативной модификации других биомолекул. Разрушающее действие активных кислородных метаболитов и перекисей в организме контролируется эндогенными ферментами АОС. Результаты исследований АОС эритроцитов показали, что наиболее высокая активность СОД наблюдалась у больных 1 группы. В то же время при тяжелой степени ХОБЛ наблюдалось снижение активности СОД на 17,4% по сравнению с контролем при наиболее высоких значениях МДА. Аналогично изменялась активность фермента каталазы. Глутатионпероксидаза и глутатионредуктаза являются основными ферментами АОС глутатиона и обеспечивают безрадикальное восстановление гидроперекисей липидов, прямое восстановление активных кислородных метаболитов, инактивацию токсических веществ. При изучении активности этих ферментов выявлено повышение их активности в 1 и во 2 группе больных и снижение в 3 группе больных.

Таблица 8

**Некоторые показатели системы «ПОЛ-АОС» в эритроцитах
больных ХОБЛ**

Показатель	Контроль (n=40)	ХОБЛ I (n=54)	ХОБЛ II (n=59)	ХОБЛ III (n=37)
МДА, мкмоль/г белка	1,15±0,08	1,44±0,10	1,81±0,12*	2,35±0,17**^^
Супероксиддисмутаза (СОД), ЕД/г Нб	315±14	421±191,2**	380±161^	260±151,2*^
Каталаза, ЕД/г Нб	2512±93	3195±1131,2*	2880±1051	2341±872,3
Глутатионпероксидаза мкМ/г Нб/мин	208±10,5	310±16,81,2*	259±11,31 *	154±8,51**^^
Глутатионредуктаза, мкМ/г Нб/мин	21±1,23	26,7±1,341,2	22,6±1,31	15,9±0,95*^^^

Примечание: * P<0.05, ** P<0.01, *** P<0.001 – статистическая значимость по отношению к контролю. ^P<0.05, ^^ P<0.01, ^^ P<0.001 – статистическая значимость по отношению к группе ХОБЛ I.

Таким образом, эритроциты являются очень чувствительным, хотя и косвенным маркером, характеризующим состояние инкреторной, экскреторной и метаболической функции легких и, наряду с прочими показателями, характеризующими состояние мембранных структур легочной ткани.

При изучении показателей обмена железа анемия наблюдалась в 30% случаев (45 больных), полицитемия — в 54,7% случаев ХОБЛ (82 больных), нормальные показатели гемоглобина – в 15,3% больных ХОБЛ (23 больных). При этом анемия встречалась у 27 больных (73%) ХОБЛ III степени тяжести, у 14 больных (23,7%) ХОБЛ II степени тяжести, и у 4 (7,4%) ХОБЛ легкой степени. При анализе показателей феррокинетики у больных ХОБЛ с наличием анемии и полицитемии было установлено, что при анемии отмечалось снижение уровня гемоглобина, сывороточного железа, эритроцитов относительно контроля. Так же у больных ХОБЛ с анемией наблюдалось достоверное повышение ферритина и снижение трансферрина относительно таковых показателей контрольной группы и референсных значений в целом. (табл. 9). Следует учитывать, что содержание ферритина увеличивается при воспалении, его относят к белкам острой фазы воспаления. Выявленные изменения изучаемых показателей феррокинетики у больных ХОБЛ характерны для анемий хронических болезней. Уровень СРБ был существенно повышен у больных ХОБЛ с анемией по сравнению с больными ХОБЛ без анемии, что свидетельствует о роли системного воспаления в развитии анемии при ХОБЛ.

Таблица 9

**Некоторые показатели обмена железа у больных ХОБЛ с анемией
и полицитемией**

Параметры	Контроль (n = 40)	ХОБЛ без анемии	ХОБЛ с анемией	ХОБЛ с полицитемией
-----------	----------------------	--------------------	-------------------	------------------------

		(n = 23)	(n = 45)	(n = 82)
Гемоглобин, г/л	137±	143,31±2,49	68,87±2,08	157±15,28
Гематокрит, %	0,38±	0,42±1,7	0,31±1	0,52±4,4
Эритроциты/пл	4,3±0,2	4,7±0,2	4,0±0,1	5,8±1
Железо сыворотки, мкмоль/л	15,67±	13,4±0,7	13,4±0,5	14,5±1,4
Ферритин, нг/мл	184,37±	185,9±7,6	200,7±5,8	187,3±24,3
Трансферрин г/л	2,7±	2,5±0,1	1,5±0,1	2,6±0,2
CRP мг/л	2,8±0,14	9,9±3,7	25,6±2,8	18,6±3,4

Примечание: * P<0.05, ** P<0.01, *** P<0.001 – статистическая значимость по отношению к контролю

При анализе клинической значимости анемии у больных ХОБЛ было выявлено, что больные с анемией отличались от остальных больных ХОБЛ более выраженной одышкой, более низкими показателями дистанции ходьбы при 6-минутном тесте. При корреляционном анализе выявлена прямая связь между степенью анемии и выраженностью бронхиальной обструкции ($r=+0,45$), а также обратная связь между концентрацией СРБ и показателем гематокрита у больных ХОБЛ ($r=-0,37$), что может свидетельствовать о патогенетической роли анемии, а также системного воспаления в развитии бронхиальной обструкции.

В 7 главе «Оценка нутритивного статуса и скелетно-мышечных нарушений у больных хронической обструктивной болезнью легких. Определение факторов риска прогрессирования хронической обструктивной болезни легких» описаны результаты изучения основных показателей метаболизма у больных ХОБЛ и определена предикторная значимость основных факторов риска прогрессирования ХОБЛ.

Проведенные исследования показали, что в целом показатели ИМТ у пациентов ХОБЛ во всех группах находятся в пределах нормальных значений (ИМТ 18,5-25 кг/м²). В то же время, во II и III группе больных ХОБЛ показатель ИМТ достоверно снижается как по сравнению с контролем, так и по отношению к показателям первой группы. Значения тощей массы тела (ТМТ), в отличие от значений ИМТ, уменьшаются уже при I стадии ХОБЛ. Во второй и третьей группе больных ХОБЛ значения ТМТ становятся еще меньше, достигая минимальных результатов при III степени тяжести заболевания. Таким образом, для ХОБЛ характерно развитие питательной недостаточности, проявлением которой является потеря мышечной массы, даже в отсутствие потери веса и при нормальном индексе массы тела

Таблица 10

Показатели ИМТ и ТМТ у больных ХОБЛ

	ХОБЛ I (n=54)	ХОБЛ II (n=59)	ХОБЛ III (n=37)	Контроль
ИМТ кг/м ²	28,0±1,6	24,3±0,9*#	19,9±0,7*#	28,2 ±0,5
ИМТ<20 кг/м ² Кол-во больных	3 (5,5%)	6 (10,2%)	17 (46%)	0

ТМТ %	75,5±1,1*	72,0±1,6*#	64,6±1,7 *#	82,0±0,8
-------	-----------	------------	-------------	----------

Примечание. Достоверность различий (p<0,05): * - между группой контроля и группами ХОБЛ, # - достоверность различий между I и II, III стадиями ХОБЛ.

При изучении дисфункции периферических мышц было показано, что у всех больных ХОБЛ наблюдалось достоверное снижение мышечной силы мускулатуры верхних конечностей в сравнении с контрольной группой (табл.11). При проведении теста с 6-минутной ходьбой во всех группах больные ХОБЛ прошли значительно меньшую дистанцию, чем должны были по расчетам. Наименьшую дистанцию прошли больные ХОБЛ тяжелого течения. В этой же группе отмечены самые низкие показатели мышечной силы мускулатуры верхних конечностей и значения содержания в эритроцитах HbO₂. Корреляционный анализ выявил прямую взаимосвязь между значением ТМТ и содержанием HbO₂ в эритроцитах (r=0,30); между показателями динамометрии мышц левой руки (r=0,51) и между динамометрическими показателями правой руки и HbO₂ в эритроцитах (r=0,40); между дистанцией, пройденной в тесте 6 минутной ходьбы и уровнем оксигемоглобина в эритроцитах (r=0,62) между значениями ТМТ и ОФВ1 (r=0,43) и значениями ТМТ и индекса Тиффно (r=0,31).

Оценка минеральной плотности кости (МПК) у исследуемых больных ХОБЛ показал статистически значимое снижение МПК, Т-критерия и Z-критерия как поясничного отдела позвоночника так и шейки бедра (табл.12).

Таблица 11

Показатели ДСМ и гипоксии у больных ХОБЛ

Показатель	Контроль (n=40)	ХОБЛ I (n=54)	ХОБЛ II (n=59)	ХОБЛ III (n=37)
Динамометрия (daN), руки правая/левая	42,67 ± 3,01	36,68 ± 2,09*	27,46 ± 2,79**^	22,01 ± 2,49***^^
	40,73 ± 2,31	35,72 ± 1,78*	25,73 ± 2,43**^	21,40 ± 3,09***^^
6MWD (м) должн/фактич	567,9 ± 11,2	563,2 ± 10,2	543,2 ± 17,4	525,7 ± 17,6
	549,6 ± 10,3	402,7 ± 21,4**	361,9 ± 22,3***^	278,4 ± 18,2***^^
6MWD % от должного	96,8%	71,5%	66,6%	53%
HbO ₂ , г/л	75,65±2,45	70,51±1,54*	68,14±1,55***^	57,51±1,95***^^

Примечание: * P<0.05, ** P<0.01, *** P<0.001 – статистическая значимость по отношению к контролю, ^P<0.05, ^^ P<0.01, ^^ P<0.001 – статистическая значимость по отношению к группе ХОБЛ I.

Исследуемые показатели денситометрии достоверно снижаются уже на первой стадии заболевания, максимальное их снижение наблюдается у больных ХОБЛ тяжелого течения. При изучении нарушения костной ткани в разрезе групп было установлено, что остеопороз не регистрировался в первой группе, во второй и в третьей группе остеопороз наблюдался в 16,2% и 62% случаях, соответственно.

Таблица 12

Показатели денситометрии у больных ХОБЛ

	Контроль (n=40)	ХОБЛ (n=150)	ХОБЛ I (n=54)	ХОБЛ II (n=59)	ХОБЛ III (n=37)
МПК L ₁ -L ₄ , г/см ²	<u>1,25</u> (1,17; 1,35)	<u>1,1***</u> (0,99;1,21)	<u>1,18**</u> (1,05; 1,21)	<u>1,10***</u> (1,01; 1,22)	<u>0,98***^^^</u> (0,89; 1,10)
T-критерий L ₁ -L ₄	<u>0,10</u> (-0,40; 1,00)	<u>-0,10***</u>	<u>-0,5**</u> (-1,6; -0,1)	<u>-1,1***^</u> (-1,8; -0,2)	<u>-2,1***^^^</u> (-2,9; -1,1)
Z-критерий L ₁ -L ₄	<u>0,10</u> (-0,60; 1,00)	<u>-1,11***</u>	<u>-0,7**</u> (-1,2; -0,2)	<u>-1,2***^</u> (-1,9; -0,4)	<u>-1,7***^</u> (-2,2; -0,7)
МПК шейки бедра, г/см ²	<u>0,98</u> (0,95; 1,05)	<u>0,93**</u>	<u>0,96*</u> (0,93; 1,05)	<u>0,92**</u> (0,84; 1,00)	<u>0,78***^^^</u> (0,75; 0,88)
T-критерий шейки бедра (<u>-0,70</u> (-0,90; -0,20)	<u>-1,17**</u>	<u>-0,81*</u> (-1,1; -0,1)	<u>-1,3***^</u> (-1,8; -0,5)	<u>-2,2***</u> (-2,5; -1,4)
Z-критерий шейки бедра	<u>0,10</u> (-0,30; 0,30)	<u>-0,60*</u>	<u>-0,21</u> (-0,8; 0,3)	<u>-0,6**^</u> (-0,9; -0,2)	<u>-1,1***^^^</u> (-1,4; -0,5)

Примечание: * P<0.05, ** P<0.01, *** P<0.001 – статистическая значимость по отношению к контролю, ^P<0.05, ^^ P<0.01, ^^ P<0.001 – статистическая значимость по отношению к группе ХОБЛ I.

Таким образом, у больных ХОБЛ наблюдается статистически значимое увеличение доли пациентов с остеопорозом по мере нарастания степени тяжести ХОБЛ. При корреляционном анализе обнаружена прямая связь между МПК и ОФВ1 ($r=0,37$, $p<0,05$), между показателем T-критерия L₁-L₄ и шейки бедренной кости с ИМТ ($r=0,45$ и $r=0,40$, $p<0,05$), между значением ТМТ и МПК поясничного отдела позвоночника и шейки бедренных костей и значений ($r=0,65$ и $r=0,61$, $p<0,05$); обратная связь между уровнем TNF- α и МПК поясничных позвонков ($r=-0,56$), и шейки бедра ($r=-0,48$).

В итоге в работе проведен дискриминантный анализ полученных результатов для выделения статистически достоверных предикторов прогрессирования ХОБЛ. С целью выявления значимости факторов риска был использован ранговый коэффициент выраженный в баллах. Основными факторами риска прогрессирования ХОБЛ по степени значимости являются повышение уровня СРБ (РК 6,22), уменьшение дистанции, пройденной в тесте 6 минутной ходьбы (РК 6,15), рО₂ (РК 5,15), повышение ФНО α (РК 4,94), выраженность анемии (РК 4,85), снижение ИМТ (3,47), снижение минеральной плотности кости (РК 2,78). Далее по степени снижения баллов факторами прогрессирования определены такие гемодинамические показатели как СДЛА, ТСПЖ, ДДПЖ и ДДЛЖ. Но наиболее высокую предикторную значимость имели факторы курения, возраст пациента (рис.1)

Таким образом, обобщая полученные результаты, следует отметить, что уже на ранней стадии заболевания у пациентов с ХОБЛ отмечаются экстрапульмональные проявления, которые неблагоприятно влияют на течение ХОБЛ. Выявление прогностически значимых факторов тяжелого

течения ХОБЛ и определение их предикторной значимости позволят снизить прогрессивное течение заболевания, своевременно активизировать патогенетически обоснованную терапию и улучшить прогноз заболевания.

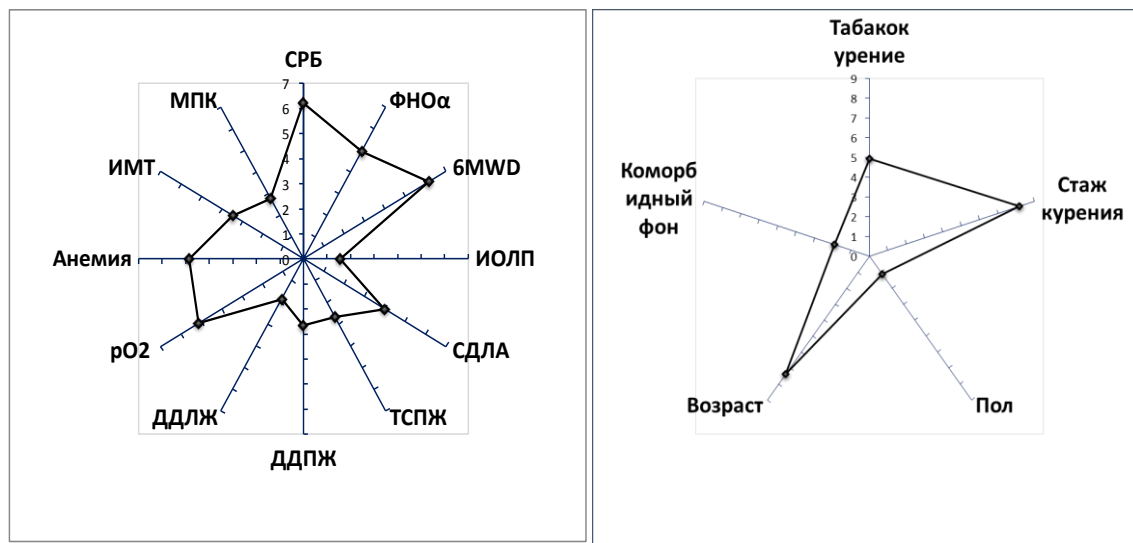


Рис.1. Предикторная значимость факторов прогрессирования ХОБЛ

Заключение

На основе результатов, полученных при выполнении докторской диссертации на тему: «Оптимизация диагностики и прогнозирование течения хронической обструктивной болезни легких с учетом экстрапульмональных нарушений» сделаны следующие выводы:

1. По данным ретроспективного анализа, в условиях первичного звена здравоохранения имеет место гиподиагностика хронической обструктивной болезни легких. Встречаемость ХОБЛ в 1,5- 1,6 раза выше у мужчин, по сравнению с женщинами и достоверно растет с увеличением возраста.

2. К группам риска по возникновению хронической обструктивной болезни легких относятся лица старше 40 лет, курильщики как мужчины, так и женщины, а также лица с хроническими заболеваниями верхних дыхательных путей.

3. При ХОБЛ наблюдается стадийность ремоделирования правых отделов сердца: дилатация полости правого желудочка на ранних этапах, с более поздним развитием гипертрофии его миокарда и диастолической дисфункции. Неблагоприятными параметрами прогрессирования ХОБЛ являются увеличение повышение СДЛА (>25 ммрт.ст.), значительное утолщение стенки правого желудочка (>5,0 мм) и его диастолическая дисфункция.

4. Прогностически значимыми изменениями левых отделов сердца у больных с ХОБЛ являются увеличение индекса объема левого предсердия (>25 мл/м²), гипертрофия ЛЖ и его диастолическая дисфункция. При сочетании ХОБЛ и ИБС/АГ имеются однонаправленные, но более

выраженные сдвиги в отношении гипертрофии ЛЖ с изменением его диастолической функции.

5. Выраженность воспалительного ответа у больных ХОБЛ прогрессивно увеличивалась по мере прогрессирования заболевания. Наиболее значимыми эндогенными факторами риска, способными потенцировать тяжесть заболевания являются: СРБ, фибронектин, ИЛ-8 и ФНО α , а также фагоцитарная активность лейкоцитов, которые коррелировали со степенью бронхообструкции ($r=-0,64$; $-0,4$; $-0,37$; $-0,54$; $0,45$, соответственно).

6. У больных ХОБЛ наблюдается нарушение электрон- и кислородтранспортной функции эритроцитов, системы ПОЛ-АОС, что способствует их структурной дестабилизации и дисфункции, а также дисбалансу содержания в эритроцитах НвО $_2$, ДНв, МтНв, с развитием гемической гипоксии. Эти явления усугубляются с прогрессированием ХОБЛ.

7. ХОБЛ сопровождается анемией в 30% случаев. С утяжелением течения болезни изменяется состояние гематологического статуса со сдвигом в сторону анемии (73% при ХОБЛ III). Анемия при ХОБЛ по генезу в большинстве случаев относится к анемиям хронических болезней и вносит вклад в ограничение физической активности и усиление диспноэ.

8. Для ХОБЛ характерно развитие питательной недостаточности, проявлением которой является потеря мышечной массы, даже в отсутствие потери веса и при нормальном индексе массы тела, с уменьшением силы мышц и снижением толерантности к физической нагрузке. Эти изменения прогрессируют с утяжелением течения ХОБЛ.

9. У больных ХОБЛ наблюдается снижение минеральной плотности кости в 64% случаев: остеопения - в 43,3% и остеопороз – в 20,7%. По мере нарастания степени тяжести ХОБЛ происходит увеличение доли пациентов с остеопорозом до 62% случаев.

10. Значимыми экстрапульмональными факторами риска прогрессирования ХОБЛ (по предикторной значимости) являются повышение уровня СРБ, снижение толерантности к физической нагрузке (по 6MWD), уменьшение рО $_2$, повышение ФНО α , выраженность анемии, снижение ИМТ и минеральной плотности кости, увеличение значений СДЛА, ТСПЖ, ДДПЖ и ДДЛЖ и ИОЛП.

**SCIENTIFIC COUNCIL No.DSc.27.06.2017.Tib.30.02 ON
AWARD OF SCIENTIFIC DEGREES AT
TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND
PRACTICAL MEDICAL CENTER OF THERAPY AND
MEDICAL REHABILITATION**

MUMINOV KADIR PULATOVICH

**OPTIMIZATION OF DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF THE COURSE
OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE TAKING INTO
ACCOUNT EXTRAPULMONARY DISORDERS**

14.00.05 – Internal diseases

**ABSTRACT OF THE DOCTORAL DISSERTATION (DSC)
ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2019

The theme of doctoral (DSc) dissertation was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under No.B2017.1.DSc/Tib43.

The doctoral (DSc) dissertation was carried out at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Therapy and Medical Rehabilitation.

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

Scientific consultant:	Alyavi Anis Lyutfulaevich Doctor of Medicine, Academician of the AS RUz
Official opponents:	Khamraev Abror Asrarovich Doctor of Medicine, Professor
	Kayumov Ulugbek Karimovich Doctor of Medicine, Professor
	Rustamova Mamlakat Tulaganovna Doctor of Medicine, Professor
Leading organization:	Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Phthisiology and Pulmonology

The defense of the doctoral dissertation will be held on «____» _____ 2019, at _____ at the meeting of the Scientific Council No.DSc.27.06.2017.Tib.30.02 at Tashkent Medical Academy (Address: 2 Farobi str., Olmazor district, 100109 Tashkent. Tel./fax: (+99871)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

The doctoral (DSc) dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent Medical Academy (registered under No.____). Address: 2 Farobi str., Olmazor district, 100109 Tashkent. Room 7, Floor 1, Wing B, Academic building 2, Tashkent Medical Academy. Tel./fax: (+99871)150-78-14.

The abstract of the dissertation was distributed on «____» _____ 2019 year.
(Registry record No. _____ dated «____» _____ 2019 year)

A.G. Gadaev
Chairman of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

B.Kh. Shagzatova
Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

M.Sh. Karimov
Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

INTRODUCTION (abstract of the DSc dissertation)

The aim of the research is to study the extrapulmonary manifestations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and to evaluate their role in the diagnosis and progression of the disease.

The tasks of the research are:

assessing the quality of the diagnosis of COPD in outpatient conditions and identifying some traditional risk factors for the progression of COPD;

assessing the state of central hemodynamics in patients with COPD of various stages;

studying the state of cellular and humoral immunity and cytokine profile in patients with COPD;

studying the functional activity of erythrocytes in patients with COPD of varying severity;

studying the occurrence of anemia and the parameters of ferrokinetics in patients with COPD;

assessing the nutritional status and musculoskeletal disorders in patients with COPD of varying severity;

identifying the main risk factors and their predictor significance in the progression of COPD.

The object of the research were 1755 outpatient records of patients with respiratory diseases, 150 patients with mild, moderate and severe COPD and 20 healthy individuals.

Scientific novelty of the research consists of the following:

For the first time, a retrospective analysis of outpatient records of patients with respiratory diseases was carried out, and it was established that hypodiagnosis of COPD takes place under the conditions of the primary health care system;

The state of central hemodynamics was assessed in patients with COPD and adverse echocardiographic predictors of disease progression were identified;

It was shown that processes of oxidative stress and inhibition of antioxidant defense factors develop in erythrocyte membranes of patients with COPD, which contributes to their structural destabilization and dysfunction of erythrocytes;

It was established that the electron and oxygen transport function of the blood is disrupted with an increase in the severity of COPD, which is manifested by an imbalance in the content of the erythrocytes HbO₂, DHb, MtHb;

It was revealed that with a worsening of the course of the disease, the state of hematological status changes with a shift towards anemia; anemia in COPD belongs to anemia of chronic diseases;

It was shown that in COPD, a decrease in bone mineral density and indicators of nutritional status (lean body mass, muscle strength and exercise tolerance) are directly dependent on the degree of bronchial obstruction, systemic inflammation and hypoxia;

The predictor significance of endogenous factors and extrapulmonary disorders in the progression of COPD was determined.

Implementation of the research results. Based on the results of the scientific research on the study of extrapulmonary manifestations of chronic obstructive pulmonary disease and assessment of their role in the diagnosis and progression of the disease, the methodological recommendations “The state of central hemodynamics in patients with COPD” (Certificate No.8H-p/288 of the Ministry of Health of 23.10.2018), “Evaluation of the functional activity of erythrocytes in COPD” (Certificate No.8n-p/289 of the Ministry of Health 23.10.2018) and “Evaluation of parameters of ferrokinetics in patients with chronic obstructive pulmonary disease” were developed, issued and approved (Certificate No.8n-p/287 of the Ministry of Health of 23.10.2018). These methodological recommendations allow timely identification and monitoring of extrapulmonary predictors of COPD progression and adverse outcomes of the disease:

The obtained scientific results of the research were implemented in the practice of health care system, in particular in the City Clinical Hospital No.4 and City Clinical Hospital No.1. (Certificate No.8n-d/249 of the Ministry of Health of 21 November 2018). Thus, the timely detection of extrapulmonary disorders in COPD and their correction significantly contributes to a decrease in the rate of disease progression, a reduction in hospital stays and an improvement in the prognosis of the disease.

Publication of the research results. On the theme of the dissertation a total of 25 scientific works were published. Of these, 11 articles were published in scientific journals recommended by the Supreme Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for publishing the main scientific results of doctoral dissertations, including 9 in republican and 2 in foreign journals.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation was presented on 183 pages consisting of an introduction, seven chapters, conclusions and a list of used literature.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; Part I)

1. Муминов К.П. ХОБЛ: состояние проблемы и перспективы (обзор литературы) // «Инфекция, иммунитет и фармакология». – Ташкент - 2011. - №7 - С. 89-93. (14.00.00; №15)
2. Муминов К.П. Аляви А.Л. Хроническая обструктивная болезнь легких: вопросы эпидемиологии, диагностики и лечения // «Медицинский журнал Узбекистана». – 2011 – №6. – С. 55-62. (14.00.00; № 8)
3. Муминов К.П. Анемия и параметры феррокинетики у больных хронической обструктивной болезнью легких // «Медицинский журнал Узбекистана». – 2013 – №1. – С. 15-18. (14.00.00; № 8)
4. Муминов У.П. Оценка качества диагностики хронической обструктивной болезни легких в амбулаторных условиях. // «Терапевтический вестник Узбекистана». – Ташкент – 2014. – №2. – С. 9-12. (14.00.00; №7)
5. Муминов К.П., Аляви А.Л. Значимость некоторых факторов риска в развитии хронической обструктивной болезни легких. // «Терапевтический вестник Узбекистана». – 2014. – №2. – С. 5-8. (14.00.00; №7)
6. Муминов К.П. Состояние системы гемостаза у больных с хронической обструктивной болезнью легких // «Медицинский журнал Узбекистана». – 2015. – №6. – С. 33-35. (14.00.00; № 8)
7. Muminov K.P. Alterations in the right chambers of heart in COPD // «European Science Review». – Vena, 2018. – №7-8. – P. 130-132. (14.00.00; №19)
8. Муминов К.П. Особенности гемодинамики правых камер сердца при хронической обструктивной болезни легких // «Медицинский журнал Узбекистана». – 2018. – №5. – С. 28-20. (14.00.00; № 8)
9. Аляви А.Л., Муминов К.П. Функциональное состояние левых отделов сердца у больных ХОБЛ // «Терапевтический вестник Узбекистана». – Ташкент – 2018. – №6. – С. 45-48. (14.00.00; №7)
10. Аляви А.Л., Муминов К.П. Оценка нутритивного статуса у больных ХОБЛ // «Медицинский журнал Узбекистана». – 2019. – №1. – С. 37-38. (14.00.00; № 8)
11. Muminov K.P. Some immunity indicators in patients with chronic obstructive pulmonary disease // «Journal of research in health science»- Israel, 2018- №4. Volume 1. - P 51-55. (14.00.00, Global IF-5.24)

II бўлим (II часть; Part II)

12. Муминов К.П., Аляви А.Л. Состояние состояния центральной гемодинамики у больных ХОБЛ // Методические рекомендации. – Ташкент. – 2018. – 20 с.

13. Муминов К.П. Оценка параметров феррокинетики у больных хронической обструктивной болезнью легких // Методические рекомендации. – Ташкент. – 2018. – 13 с.
14. Муминов К.П., Аляви А.Л. Оценка функциональной активности эритроцитов при ХОБЛ // Методические рекомендации. – Ташкент. – 2018. – 13 с.
15. Muminov K.P. Cellular immunity at patients with chronic obstructive pulmonary disease // «Eurasian Journal of Biomedicine». – Japan, 2012. – №1. – P. 8-10.
16. Muminov K.P. Studying of some cytokine level at patients with COPD // «Eurasian journal of biomedicine». – Japan, 2012. – №2. – P. 1-3.
17. Убайдуллаев А.М., Ливерко И.В., Ражабов Х.С., Гафнер Н.В., Ахатов И.М., Абдуллаева В.А., Муминов К.П. Подходы к оценке освидетельствования трудоспособности больных хронической обструктивной болезнью легких // Сборник трудов XX Национального Конгресса по болезням органов дыхания. – Москва, 2010.-С. 425.
18. Ливерко И.В., Ахмедов И.В., Гафнер Н.В., Абдуллаева В.А., Ахатов И.М., Муминов К.П. Подходы к оценке освидетельствования трудоспособности больных хронической обструктивной болезнью легких // Центрально-Азиатский медицинский журнал Респираторная медицина. 5-й Национального Конгресса по болезням органов дыхания. – Бешкек. – 2011.- №1.- С. 134-141.
19. Ливерко И.В., Ахатов И.М., Булатов У.М., Анарбаев М.Р., Муминов К.П. Пациенты с одышкой в лечебно-профилактических учреждениях первичного звена здравоохранения // Сборник тезисов научно-практической конференции «Актуальные вопросы фтизиатрии и пульмонологии». – Ташкент, 2012 – С. 248-249.
20. Ливерко И.В., Ахмедов Ш.М., Ражабов Х.С., Гафнер Н.В., Ахатов И.М., Муминов К.П. Экспертная оценка освидетельствования трудоспособности больных хронической обструктивной болезнью легких // Сборник тезисов научно-практической конференции «Актуальные вопросы фтизиатрии и пульмонологии». – Ташкент, 2012 – С. 225.
21. Muminov K.P. Immunology system in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Терапевтический вестник Узбекистана. Республиканский научно-практическая конференция “Новые технологии диагностики, лечения реабилитации больных с терапевтическими заболеваниями”. – Ташкент, 2012 год. – №2-3. – С.24.
22. Муминов К.П. Оценка функционального состояния левого желудочка у больных ХОБЛ различных стадий // Терапевтический вестник Узбекистана. Тезисы VI съезда терапевтов Узбекистана «Актуальные проблемы заболеваний внутренних органов» терапевтическими заболеваниями» – Ташкент, 2013 год. – №4. – С. 99.
23. Муминов К.П. Аляви А.Л. Нутритивный статус больных с хронической обструктивной болезнью легких // Терапевтический вестник.

Евразийский Съезд Терапевтов и VI Конгресс Кардиологов Республики Казахстан – Алматы, 2014 год. – №2. – С. 66.

24. Муминов К.П. Аляви А.Л. Оценка функциональной активности эритроцитов при хронической обструктивной болезни легких // Терапевтический вестник. Евразийский Съезд Терапевтов и VI Конгресс Кардиологов Республики Казахстан – Алматы, 2014 год. – №2. – С. 66.

25. Muminov K.P. Functional activity of erythrocytes in patients with COPD // Journal of Pulmonary & Respiratory. 7th International Chronic Obstructive Pulmonary Disease Conference. – Rome, October 22-23, 2018. – P. 17.