

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

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

МАХМАТМУРАДОВА НАРГИЗА НЕГМАТУЛЛАЕВНА

**ИММУНОЛОГИК БИОМАРКЕРЛАР АСОСИДА НОСПЕЦИФИК
ИНТЕРСТИЦИАЛ ПНЕВМОНИЯ ДИАГНОСТИКАСИНИ
ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

14.00.05 - Ички касалликлар

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

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Content of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Махматмурадова Наргиза Негматуллаевна

Иммунологик биомаркерлар асосида носпецифик интерстициал пневмония
диагностикасини оптималлаштириш 3

Махматмурадова Наргиза Негматуллаевна

Оптимизация диагностики неспецифической интерстициальной пневмонии,
основанная на иммунологических биомаркерах..... 25

Makhmatmuradova Nargiza Negmatullaevna

Optimization of the diagnosis of non-specific interstitial pneumonia based on
immunological biomarkers..... 47

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 51

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

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

МАХМАТМУРАДОВА НАРГИЗА НЕГМАТУЛЛАЕВНА

**ИММУНОЛОГИК БИОМАРКЕРЛАР АСОСИДА НОСПЕЦИФИК
ИНТЕРСТИЦИАЛ ПНЕВМОНИЯ ДИАГНОСТИКАСИНИ
ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

14.00.05 - Ички касалликлар

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

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида №B2020.3. PhD/Tib1404 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Самарқанд давлат тиббиёт университетида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.sammu.uz) ва «Ziyonet» ахборот-таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Аралов Нематилла Равшанович

тиббиёт фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар:

Абдуллаев Равшанбек Бабажонович

тиббиёт фанлари доктори, профессор

Раҳимова Дилором Алимовна

тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Абу Али ибн Сино номидаги Тожиқ давлат тиббиёт университети

Диссертация ҳимояси Самарқанд давлат тиббиёт университети ҳузуридаги PhD.04/30.12.2019.Tib.102.01 рақамли Илмий кенгаш асосидаги Илмий кенгашнинг 2023 йил «20» 02 соат 11:00 даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: Самарқанд шаҳри, М.Улуғбек кўчаси, 70 а - уй. СамДТУ 2-сон клиникаси. (Кўп тармоқли болалар жаррохлиги маркази). тел/факс: 0(366) 233-58-92, 233-79-03, e-mail: shodikulovagulandon@mail.ru).

Диссертация билан Самарқанд давлат тиббиёт университети Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ _____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 140100, Самарқанд шаҳри, Амир Темур кўчаси, 18-уй. Тел./факс: (+99866) 233-30-34.

Диссертация автореферати 2023 йил « _____ » _____ куни тарқатилди.
(2023 йил « _____ » _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.М.Шамсиев

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

Г.З.Шодикулова

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

Ж.О.Атакулов

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



КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Ҳозирги вақтда дунёнинг барча мамлакатларида, шу жумладан Ўзбекистонда интерстициал ўпка касалликларининг кенг тарқалиши, улар оқибатида ногиронлик ва ўлим кўрсаткичларини юқори бўлиши беморларга ихтисослаштирилган пульмонологик ёрдам кўрсатишнинг клиник ва ташкилий шакллари такомиллаштириш зарурлигини белгилайди. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, «... дунёда касалланиш йилига 100 000 аҳолига 70,1 ташкил қилмоқда, тарқалиши эса 100 000 аҳолига 6,27 дан 97,9 гача кузатилиб, улардан 1 млн дан ортиғини ўлимга сабаб бўлмоқда...»¹. Айтилган интерстициал ўпка касалликлари мавжуд бўлган беморларда дифференциал диагностиканинг мураккаблиги сабабли ушбу касалликларга чалинган беморларни даволашнинг давомийлиги ва оғирлиги, уларни ўз вақтида аниқлаш ва диагностика-даволаш жараёнини тўлиқ амалга ошириш мақсадида диагностика ва даволашнинг энг мақбул усулини танлаш, уларни қўллашнинг оптимал вақтини белгилаш ҳамда даволашнинг натижаларини баҳолаш пульмонология амалиётида ечими топилиши зарур бўлган муаммо ҳисобланади.

Жаҳонда интерстициал пневмониянинг шаклланиши жараёнида иммунитет ва эндокрин тизимларнинг роли, иммунопатогенетик механизмларни ўрни, эрта ташхислаш, оптимал даволаш ва профилактика усуллари ишлаб чиқаришга қаратилган қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада қўлланилаётган диагностика усуллари фонида ялғиз биомаркерлари ҳолатини, носпецифик интерстициал пневмониянинг (НИП) шаклланишида катта аҳамиятга эга бўлган нейтрофил эластаза ферменти миқдорини баҳолаш орқали диагностика ва прогнозлаш учун кўрсатмалар ва қўллаш шартларини такомиллаштиришга қаратилган илмий тадқиқотларни олиб бориш муҳим аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда ҳозирги кунда аҳолига тиббий ёрдам кўрсатишнинг сифати ва самарадорлиги ҳамда оммабоплигини тубдан оширишни таъминлайдиган соғлиқни сақлаш тизимини ташкил этиш, жумладан интерстициал ўпка касалликлари эрта ташхислаш ва асоратларини камайтиришга қаратилган кенг қамровли чора-тадбирлар оширилиб, муайян ижобий натижаларга эришилмоқда. Бу борада «...аҳолининг сифатли тиббий хизматдан фойдаланишларини кенгайтириш, уларга ихтисослаштирилган ва юқори технологияларга асосланган тиббий ёрдам кўрсатиш, болалар ва катталар ўлимини камайтириш бўйича комплекс чора-тадбирларни янада кенгроқ амалга ошириш»² каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда, носпецифик интерстициал пневмония ривожланишининг турли даражадаги клиник кўринишларини ўрганиш, тўқима гипоксияси

¹Kaul B, Cottin V, Collard HR, Valenzuela C. Variability in Global Prevalence of Interstitial Lung Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Nov 4;8:751181. doi: 10.3389/fmed.2021.751181. PMID: 34805219; PMCID: PMC8599270.

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги “2022 — 2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида” ги ПФ-60-сонли Фармони.

шароитида протеолиз ферментларидан нейтрофил эластазанинг миқдорини ўзгаришининг прогностик аҳамиятини белгилаш, яллиғланиш тизимининг биомаркерларидан ИЛ-1 β ва ИЛ-17Ани аниқлаш ҳада НИП кечишининг оғирлигини эрта баҳолаш учун математик моделини яратиш орқали касаллик натижасида юзага келадиган асоратлар ва ўлим кўрсаткичини камайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон “2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида”, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон “Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида”ги фармонлари, 2021 йил 29 июлдаги ПҚ-5199-сон “Соғлиқни сақлаш соҳасида ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатиш тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммони ўрганилганлик даражаси. Жаҳонда ўтказилган кўплаб илмий тадқиқотлар натижасида протеолитик ферментлар ва уларнинг ингибиторлари тизимини ўрганиш алоҳида қизиқиш уйғотади ва турли касалликларда бу ферментларнинг роли ва регуляцияси хусусиятларини аниқлаш, нафақат патогенез ҳақидаги тушунчани кенгайтириш, балки амалий тиббиётга диагностика ва даволашнинг янги усулларини асослаш ҳамда жорий этиш имконини беради. Протеиназалар ва протеиназ ингибиторларининг номутаносиблиги ўпка яллиғланиши патогенезида етакчи механизмлардан бири бўлиб, ўпка тўқималарининг бузилишига ва сурункали обструктив ўпка касаллигининг шаклланишига ёрдам беради (Butler A., ва бошқ., 2018). Нафас аъзолари касалликлари патогенезида протеолитик таъсирнинг етакчи роли бронхоўпка патологияни даволаш учун протеиназ ингибиторлари ва антиоксидантлардан фойдаланишни оқлайди (Lane J.R., ва бошқ., 2022; Meyer K.S., 2014; Weber G., ва бошқ., 2013). Ўпкада экспериментал яллиғланиш жараёнини тўғирлаш учун антибиотикни қўллашда, таъсир биринчи навбатда, эластаза ва трипсинга ўхшаш протеиназалар фаоллигининг пасайиши билан намоён бўлди, бу эҳтимол унинг бактериял инфлюэнца пасайиши билан боғлиқ бўлиши мумкин, ва шунга мос равишда носпецифик протеиназаларнинг асосий манбаи бўлган фагоцитларнинг инфльтрацияси ва фаоллигининг пасайиши (Dai C. ва бошқ., 2015).

Ўзига хос коррекция самарадорлиги протеиназа ингибиторлари ва антиоксидантларни қўллаш ҳолда, протеиназ-ингибитор тизимидаги номутаносибликни бартараф этишга қаратилган, кўпроқ даражада ингибитор потенциалнинг ошиши билан боғлиқ бўлиб, бу эса ҳам ингибиторларнинг

кўпайиши, ҳам антиоксидантларнинг ҳимоя роли билан боғлиқ бўлиши мумкин, бу эса оксидланиш туфайли ингибиторларни фаолликни йўқотишдан ҳимоя қилади. Олинган маълумотларга асосланиб, пневмонияни даволашга энг самарали ёндашув - бу антибиотик терапияни протеиназалар ва уларнинг ингибиторлари номутоносивлигини махсус коррекция билан бирлаштирилганда кузатиш мумкин, деган хулосага келиш мумкин (Долгушин И.И., 2019; Целоусова О.С., 2011; Щербак В.В., 2012). Шу муносабат билан, ўпканинг яллиғланиш касалликларини даволашда кўпроқ кўрсатиладиган антибиотиклар таъсирида протеиназ-ингибитор тизимидаги ўзгаришларни ва анти-протеиназ ва антиоксидант таъсир механизмлари билан ўзига хос дориларни солиштириш алоҳида қизиқиш уйғотади (Акулкина Л.А., 2018).

Ўзбекистонда А.М.Убайдуллаев (2011), Н.Р.Аралов (2018), ва бошқаларнинг бу борадаги тадқиқотлари диққатга сазовордир, бироқ носпецифик интерстициал пневмония эрта ташхислаш усуллариининг баъзи клиник-лаборатор жиҳатларининг таҳлиliga қаратилган илмий тадқиқотлар етарлича ўтказилмаган.

Бугунги кунда соҳада орттирилган тажриба ва олиб борилган илмий ва амалий тадқиқотларни эътиборга олиб, клиник-лаборатор, инструментал, яллиғланиш биомаркерлари, қон зардобидаги нейтрофил эластаза миқдорини ўрганиш асосида ҳар хил кечишдаги носпецифик интерстициал пневмония эрта ташхислашни ошириш ҳамда ушбу беморларда ҳаёт сифатини яхшилашга ёрдам беради. Юқорида баён этилганлардан келиб чиқиб, носпецифик интерстициал пневмония турли кечишлари мавжуд бўлган беморларда иммунологик биомаркерлардан фойдаланиш натижасида келиб чиқиши мумкин бўлган асоратларни олдини олишга қаратилган илмий тадқиқотларни амалга оширишимконини беради.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Самарқанд давлат тиббиёт университети илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №012000260 «Юқумли ва юқумли бўлмаган ижтимоий аҳамиятга эга бўлган инсон организми касалликларининг олдини олиш, ташхис қўйиш ва даволаш бўйича илғор технологияларни ишлаб чиқиш» (2018-2021 йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади носпецифик интерстициал пневмонияни эрта ташхислаш ва касаллик кечишини прогнозлашни оптималлаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

носпецифик интерстициал пневмония ривожланишининг клиник кўриниши ва нурли визуализация усуллариининг диагностик аҳамиятини баҳолаш;

носпецифик интерстициал пневмония ривожланишида протеолиз ферментларининг прогностик аҳамиятини асослаш;

носпецифик интерстициал пневмония ривожланишида яллиғланиш тизимининг биомаркерларини (яллиғланишга хос цитокинлар) ва протеолиз ферментларини боғлиқлигини таҳлил қилиш;

НИП кечишининг оғирлигини эрта баҳолаш учун математик моделни ва носпецифик интерстициал пневмония билан оғриган беморларни даволашда дифференциал ёндашувлар режасини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Самарқанд шаҳар тиббиёт бирлашмаси пульмонология бўлимига ётқизилган носпецифик интерстициал пневмония билан касалланган 140 нафар беморлар олинган.

Тадқиқотнинг предметини умумий клиник ва биохимик тадқиқотлар учун беморларнинг веноз қони ва унинг зардобини, шунингдек таҳлил учун беморларнинг балғамини ташкил этган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумий клиник, функционал, рентгенологик, иммунологик (нейтофил эластаза, интерлейкинлар ИЛ-1 β ва ИЛ-17А) инструментал ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор носпецифик интерстициал пневмония ривожланишининг турли даражадаги клиник кўринишининг, нурли визуализация усули ёрдамида ўпка тўқималари инфильтрациясининг интерстициал тури, консолидация ўчоқлари, фиброзли-склеротик ва эмфизематоз-буллёз ҳаволи шишлар каби структур бузилишларга боғлиқлиги асосланган;

носпецифик интерстициал пневмония бошланишида яллиғланиш тизимининг биомаркерлари ИЛ-1 β ва ИЛ-17А цитокинларнинг нейтрофил эластаза миқдори билан иммунологик механизмлар дисбаланси сабабли тўғри корреляцион боғлиқлиги исботланган;

илк бор носпецифик интерстициал пневмония авжланишида протеолиз ферменти нейтрофил эластазанинг миқдори қонда ошиши эрта прогностик маркер эканлиги асосланган;

НИП кечишининг оғирлигини эрта баҳолаш учун математик модели асосида иммунологик механизмлар дисбаланси, ўпка структур ҳолати, ҳаёт сифати ва клиник статус бузилишлари касаллик авж олишининг оғирлигини белгилловчи асосий детерминантлардан ҳисобланиши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

носпецифик интерстициал пневмония ривожланишида ўпкани юқори аниқликдаги компьютер томографияси маълумотларини баҳолаш ва бошланғич белгиларини аниқлаш эрта ташхислаш маркери эканлиги аниқланган;

протеолиз ферменти нейтрофил эластазанинг носпецифик интерстициал пневмония ривожланишида ошиши касаллик кечишининг прогнозидаги ўрни аниқланган;

НИП енгил кечишида яллиғланиш тизимининг биомаркерлари ИЛ-1 β ва ИЛ-17Анинг адаптив ўзгариши ва нейтрофил эластазанинг ошиши, носпецифик интерстициал пневмония ривожланишининг эрта ташхислашга ва НИП оғир даражага ўтишининг олдини олишга ёрдам бериши исботланган;

носпецифик интерстициал пневмония билан оғриган беморларни даволашда дифференциал ёндашишга, режани тузишга ва касаллик ремиссия даврининг чўзилишига имкон берадиган математик модел ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқотда қўлланилган назарий ёндашувлар ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада беморлар сони танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган клиник-лаборатор, инструментал, иммунологик ва статистик тадқиқот усуллари носпецифик интерстициал пневмония мавжуд беморларда эрта ташхислашга ва прогнозлашга қаратилган чора тадбирларнинг ўзига хослиги ҳалқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти иммунологик ўзгаришлар натижасида келиб чиққан носпецифик интерстициал пневмония кечилишининг клиник хусусиятлари бўйича назарий билимлар даражасини кенгайтириш, носпецифик интерстициал пневмонияни эрта ташхислашда ва касалликнинг ривожланишида иммунологик биомаркерларнинг (нейтрофил эластаза, ИЛ-1 β , ИЛ-17А) ўрнини аниқлаш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти носпецифик интерстициал пневмония билан оғриган беморларнинг қонида яллиғланишга оид цитокинлар (ИЛ-1 β , ИЛ-17А) ва протеолиз ферменти (нейтрофил эластаза) даражаси тўғрисидаги маълумотларга асосланиб, касалликнинг кечилиш оғирлигини баҳолаш математик моделини яратиш, амалиётга тадбиқ этиш орқали патология ривожланишининг олдини олиш ва беморларнинг ҳаёт сифатини ошириши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларини жорий қилиниши. Носпецифик интерстициал пневмонияни эрта ташхислаш ва унга чалинган беморларда диагностика-профилактика чораларини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган:

соғлиқни сақлаш амалиётида пульмонологик беморларни олиб боришда клиник ва лаборатор тадқиқотларини такомиллаштириш бўйича олиб борилган тадқиқотнинг илмий натижалари асосида ишлаб чиқилган "Носпецифик интерстициал пневмониянинг диагностикаси ва кечилиш оғирлигини баҳолашда иммунологик маркерлар" номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 26 сентябрдаги 8н-р 1025-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома носпецифик интерстициал пневмония билан касалланган беморларни ўз вақтида ташхислаш ва асоратлар ривожланишини олдини олиш имконини берган;

носпецифик интерстициал пневмония билан оғриган беморларга даволаш-профилактика муассасаларида тиббий ёрдам кўрсатишнинг прогнози ва профилактикаси бўйича олиб борилган тадқиқотнинг илмий натижалари асосида ишлаб чиқилган "Носпецифик интерстициал пневмониянинг эрта диагностикасини математик моделлаштириш" номли

услугий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 26 сентябрдаги 8н-р 1024-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома касалликни клиникаси, лаборатор ва инструментал тадқиқотлар маълумотларини ҳисобга олган ҳолда, носпецифик интерстициал пневмонияга чалинган беморларнинг кечиш оғирлиги бўйича гуруҳларга ажратиш ҳамда эрта диагностикасини яхшилашга имкон берган;

касалликни эрта аниқлаш, қиёсий ташҳис ўтказиш, даволаш ва профилактика чора-тадбирларини эрта бошлашга қаратилган тадқиқот натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Самарқанд шаҳар ва Қашқадарё вилояти кўп тармоқли тиббиёт бирлашмалари амалиётига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 31 октябрдаги 8н-з/ 586 сон маълумотномаси). Олинган натижалар носпецифик интерстициал пневмонияли беморларда касалликни эрта ташҳислашни 2,2 марта ортишига ва касаллик асоратларини 1,6 марта камайтириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 9 та, жумладан, 2 та халқаро ва 7 та республика илмий-амалий анжуманларда муҳокамалардан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 37 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертацияларни 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 кириш, бешта боб, хотима, хулосалар, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг умумий ҳажми 110 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва заруратини асослашга, текшириш мақсади ва вазифалари, объект ва предметларини тавсифлашга бағишланган, тадқиқотнинг Республика фан ва технологияларининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган. Тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертация ишининг «**Носпецифик интерстициал пневмониянинг замонавий концепцияси**» (адабиёт шарҳи) биринчи бобида назарий жиҳатлар таҳлил қилиниб, ўрганилаётган муаммо бўйича тадқиқотлар тизимлаштирилган. Носпецифик интерстициал пневмония ҳақидаги билимларнинг ҳозирги ҳолати батафсил тавсифланган. Алоҳида кичик бўлимларда носпецифик интерстициал пневмония диагностика мезонларини

белгилангани ва уни ривожланишида яллиғланиш тизими маркерларининг ролини тавсифланган.

Диссертациянинг иккинчи бобида «**Носпецифик интерстициал пневмония диагностикасининг клиник ва лаборатор таъмойиллари методологияси ва мониторингининг клиник тавсифи ва тадқиқот усуллари**», тадқиқотда қўлланган материал ва усуллар ҳақида батафсил маълумотлар келтирилган.

Беморларнинг клиник текшируви анамнезни йиғиш, физикал текширув, лейкоцитограмма билан қон таҳлилини ўз ичига олади.

Турли локализациядаги НИП ташхиси қўйилган жами 140 нафар бемор текширилди. Назорат гуруҳи 30 нафар юрак ишемик ва гипертоник касалликлари, ҳамда 30 нафар соғлом шахслардан иборат эди.

Қўшилиш мезонлари қуйидагилар эди: 18 ёшдан ошган; ўпка тўқималарида рентген текширув билан тасдиқланган инфилтратлар; қуйидаги аломатлардан бири: йўтал, иситма ва ўпкада НИПга хос аускультатив тасвир.

Қўшилмаган беморлар: ҳар қандай иммунитет танқислиги ҳолати билан; фаол ўпка сили билан; ушбу инфекция ривожланишидан олдинги 4 ҳафта ичида касалхонада даволанган ёки олдинги 3 ой ичида микробларга қарши кимётерапия препаратларини қўллаган беморлар.

Ташхис клиник ва лаборатор-инструментал кўрсаткичларнинг комбинацияси асосида тасдиқланган. Клиник текширув шикоятларни ўрганиш, анамнезни йиғиш, физикал текширув, шунингдек, касалликнинг кечишини динамик кузатишда эди. Рентген ва иммунологик тадқиқотлар натижалари ҳисобга олинди (Чучалин А.Г. ва бошқ., 2014).

Биринчи босқичда текширилган беморлар шартли равишда НИПнинг оғирлигига кўра учта гуруҳ бўлинган, яъни: енгил кечиш - 16 (11,4%)(НИПЕК), касалликнинг ўртача оғир кечиши - 59 киши (42,1%)(НИПЎК) ва оғир кечиши - 65 киши (46,4%)(НИПОК).

Бемордаги пневмониянинг оғир кечиши қуйидаги мезонлардан камида биттаси мавжудлиги билан қараб аниқланди: нафас олиш тезлиги дақиқада > 30; SpO₂ < 90%; систолик артериал қон босими < 90 мм см. уст. тенг; диастолик артериал қон босими < 60 мм см. уст. тенг.; ўпканинг икки ёки ундан ортиқ бўлагининг зарарланиши; онгни бузилиши; инфекциянинг ўпкадан ташқари ўчоғи (менингит, перикардит ва бошқалар); анурия; қон лейкоцитларининг камайиши < 4 x 10⁹/л; гипоксемия (PaO₂ < 60 мм см. уст. тенг); гемоглобин < 100 г/л; гематокрит < 30%; ўткир буйрак етишмовчилиги (қонда креатинин > 176,7 мкмол/л, карбамид азот > 7,0 ммол/л).

Шунингдек, барча беморларда шикоятлар, ҳаёт ва касаллик анамнези, физикал текширувдан сўнг қуйидаги лаборатория кўрсаткичлари баҳоланди: умумий қон таҳлили + эритроцитлар чўкиш тезлиги (ЭЧТ), нейтрофил эластаза миқдори, нейтрофилларнинг фагоцитик фаоллиги; хужайралар фоизини ҳисоблаш ва яллиғланиш даражасини аниқлаш билан балғамни цитологик текшируви; цитокин профили: қон зардобиди ИЛ-1β, ИЛ-17А.

Нейтрофил эластаза даражасини аниқлаш учун eBioscience (АҚШ) компаниясининг Human PMN-Elastase Platinum ELISA тўпламлари ишлатилди. Тадқиқот ишлаб чиқарувчининг тавсияларига мувофиқ иммунофермент таҳлили усули орқали амалга оширилди. Реакциялар жуфтлашган зардоб усули ёрдамида бажарилди. Ферментни ўлчов бирликлари пг/мл.

Қон зардобдаги цитокинларни (ИЛ-1 β , ИЛ-17А) аниқлаш Vektor-Best тўплами (Россия) ёрдамида қаттиқ фазали рақобатдош бўлмаган билвосита иммунофермент таҳлили усули билан амалга оширилди. Ўлчов бирликлари - пг/мл.

Балғамнинг цитологик текширувида эрталаб тўпланган балғам, гематоксилин-эозин билан бўялган натив препарат текширилди. Хужайра элементлари 20 та майдонда ҳисобланган, 200-300 хужайра ҳисобланган. Ҳар бир турдаги хужайралар фоизини тузишда инобатга олинди: бронхиал эпителий, макрофаглар ва лейкоцитлар (нейтрофиллар, эозинофиллар, лимфоцитлар ва моноцитлар). Цитологик маълумотларни таҳлил қилиш маълум бир хужайра таркибининг ўртача фоизига қараб амалга оширилди.

Барча беморларга қуйидаги текширувлар ўтказилди: кўкрак қафаси рентгенограммаси; кўкрак қафасининг компьютер томографияси (тўрт кесимли (тўрт спирал) МСКТ, мос равишда тўрт қаторли детекторлар билан); спирометрия.

Олинган натижаларни ҳисоблаш ва баҳолаш Windows XP операцион тизимига эга компьютерда «MS Excel» дастурий пакети (Microsoft), статистик маълумотларни қайта ишлаш пакети SPSS 12.0.2 ва «Statistica, 6.0» (Stat Soft) ёрдамида амалга оширилди. Олинган рақамли қийматлар вариацион статистикаси усуллари билан қайта ишланди. Жадваллардаги ўзгарувчиларнинг ўртача қийматлари қуйидагича кўрсатилган $M \pm m$ (танлов ўртача \pm танлов стандарт хатоси), фойдаланилган мезондан қатъий назар. Фарқларнинг ишончлиги Стьюдентнинг t-мезони (t) ва аҳамиятлилик даражаси (p) билан баҳоланди. Фарқларнинг ишончлиги $p = 0,05; 0,01; 0,001$, сифатида қабул қилинди, фарқларнинг ишончлиги 95% ва ундан ортиқни ташкил қилди (Реброва О.Ю., 2006).

Олинган натижаларни ҳисоблашда ЎТ бирликлар тизимидан фойдаланилди (Котельников Г.П., Шпигель А.С., 2012).

Диссертация ишининг учинчи боби ўз тадқиқотлари натижаларига бағишланган бўлиб, 2 қисмдан иборат. Биринчи қисмида **"Носпецифик интерстициал пневмониянинг клиник ва лаборатор таъмойиллари"** ўпканинг интерстициал зарарланишлари шаклланишининг хавф омилларига ойдинлик киритиш мақсадида, кузатилаётган беморларнинг ҳаёти ва касалликлари анамнези ўрганилганлиги қайд этилган.

Уч авлоддаги яқин қариндошларнинг нафас олиш касалликлари, аллергия анамнези ва ота-оналарнинг чекиши таҳлил қилинди.

НИП билан оғриган беморларнинг 43,57 фоизи оғирлашган ирсиятга эга эди ($n = 61$). Нафас олиш абзолари касалликлари орасида сурункали бронхит

ёки сурункали обструктив ўпка касаллиги (СОЎК) оғирлашган ирсиятли (n=49) беморларнинг 80,32 фоизининг яқин қариндошларида, аллергик касалликлар (контакт дерматит, аллергик ринит) яқин қариндошларида фақат 12 тасида аниқланган ҳолатлари (19,68%).

НИП (n=67) билан касалланган беморларда 47,85% ҳолларда фаол чекиш аниқланган. Бундан ташқари, чекувчиларнинг 55 нафари эркаклар, 12 нафари эса фақат аёллардир.

НИП гуруҳидаги беморларда касалликнинг намоён бўлиши ўртача 53 ёшда (32 ёшдан 73 ёшгача) кузатилган. НИП енгил кечиши ўртача 45 ёшдан 53 ёшгача медиана 2 йил (p=0,001), НИП ўрта оғир кечишида - 44-54 ёшда медиана 7 йил (p=0,001) ва НИП оғир кечишида - 60 ёшда (60-73 ёш).

НИПЎК сабабларини ўрганиб, кўп ҳолларда (44,06%, n=26) қандайдир инфекция ҳолатининг оғирлашишидан олдин эканлиги аниқланди (ўткир бронхиолит факти мавжуд). 15,25% ҳолларда (n=9) НИПЎК бронхо-ўпка пневмониянинг натижасидир.

Асосий гуруҳ ва таққослаш гуруҳидаги беморларни текшириш вақтидаги касалликлар ва шикоятларнинг биринчи клиник кўринишлари 1-жадвалда келтирилган бўлиб, ундан кўриниб турибдики, касалликнинг барча гуруҳларда йўтал ва ҳансираш намоён бўлиши даврида беморлар касалликдан шикоятлар қилишган. Фақат НИПОК билан оғриган баъзи беморларда бармоқларнинг қўйи фалангаларидаги ўзгаришлар жуда тез шаклланган - сурункали нафас олиш етишмовчилиги белгилари, беморлар буни касалхона пульмонология бўлимига биринчи ётқизиш пайтида кўрсатишган. Баъзи беморларда касалликнинг намоён бўлиши пайтида тана вазнининг пасайиши кузатилди.

Шундай қилиб, НИП гуруҳидаги биринчи клиник кўринишлар 90,0% ҳолларда йўтал (n=126) ва/ёки 75,71% (n=106) ҳансираш эди. Касалликнинг бошланишида тана ҳароратининг ошиши НИПЎК билан оғриган 15 (25,42%) ва НИПЕК билан оғриган 4 (25,0%) беморларда кузатилди. Касалликнинг намоён бўлиши пайтида бармоқларнинг қўйи фалангаларидаги ўзгаришлар НИПОК бўлган 27 (41,54%) беморларда тез-тез кузатилган. Ва тана вазнининг пасайиши фақат НИПЕК билан оғриган беморларда - 4 (25,0%), НИПЎК билан оғриган беморларда - 16 (27,11%) ва НИПОК бўлган 22 (33,85%) беморларда аниқланди.

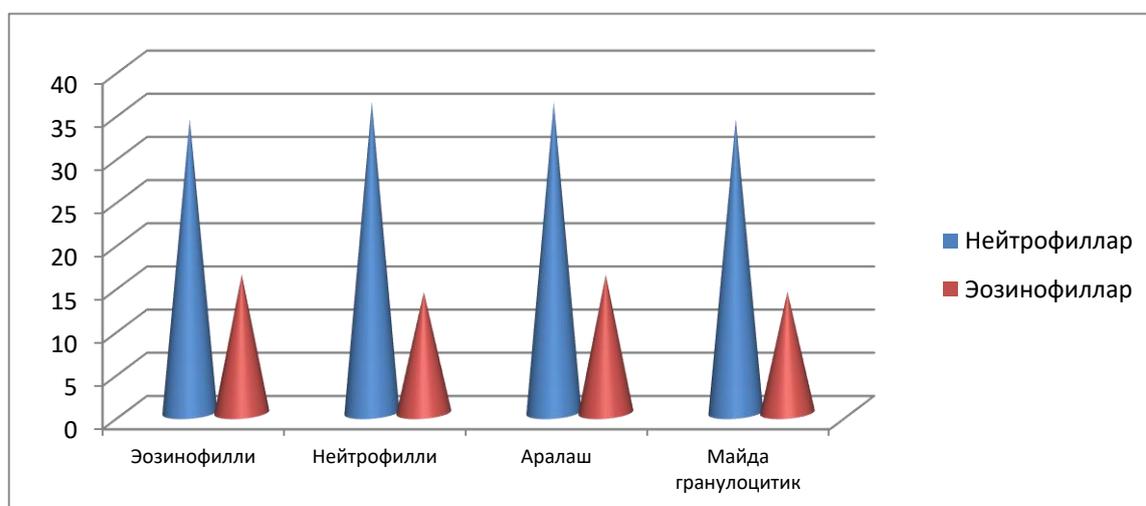
Текширув вақтида асосий гуруҳдаги беморлар шикоят қилишди 97,86% ҳолларда унумсиз йўтал (n=137), ҳансираш - 98,57% (n=138) ва иситма - 25,0% (n=35). НИП билан оғриган 42 та (30,0%) бемор, вазн йўқотишдан шикоят қилишди.

Балғами бўлган барча беморлар спонтан балғамнинг цитологик текшируви бўйича фенотипига қараб 4 гуруҳга бўлинган: эозинофилли (n=34), нейтрофилли (n=36), аралаш (n=32) ва майда гранулоцитик (n=38). Фенотипларнинг дифференциал диагностикаси учун шартли чегаралар ишлаб чиқилган (1-расм).

НИП билан оғриган беморларда клиник кўринишлар

Клиник кўринишлар		Асосий гуруҳ (n=140)			Таққослаш гуруҳи (n=30)
		НИПЕК (n=16)	НИПЎК (n=59)	НИПОК (n=65)	
Бирламчи кўринишлар					
Йўтал	абс.	14	53	59	4
	%	87,5	89,83	90,76	13,33
Ҳансираш	абс.	12	43	51	21
	%	75,0	72,8	78,46	70,0
Вазн йўқотиш	абс.	4	16	22	
	%	25,0	27,11	33,85	
Тана ҳарорати ошиши	абс.	4	15	13	
	%	25,0	25,42	20,0	
Қўл бармоқларини ўзгариши	абс.	4	22	27	
	%	25,0	37,29	41,54	
Қурик пайти шикоятлар					
Йўтал	абс.	15	57	65	6
	%	93,75	96,6	100,0	20,0
Ҳансираш	абс.	15	58	65	24
	%	93,75	98,3	100,0	80,0
Вазн йўқотиш	абс.	4	16	22	
	%	25,0	27,11	33,84	
Тана ҳарорати ошиши	абс.	5	16	14	
	%	31,25	27,12	21,54	
Қўл бармоқларини ўзгариши	абс.	6	26	32	4
	%	37,5	44,06	49,23	13,33

Изоҳ: Асосий гуруҳ ва таққослаш гуруҳи: * - $p < 0,001$



1-расм. Текширилаётган беморларда балғам фенотипларининг шартли чегаралари

НИПЕК билан оғриган беморларда эозинофилли (48,4%) ва аралаш (47,1%) балғам фенотиплари устунлик қилди; НИПОК билан оғриган беморларда эозинофилли фенотипи НИПЕК (16,1%) билан оғриган беморларга қараганда 3 барабар кам учрайди. НИПОК (54,7%) билан оғриган беморларда нейтрофил тури устунлик қилди ва НИПЕК билан оғриган беморларда у 4 марта камроқ эди.

Диссертация ишининг учинчи боби иккинчи қисми **«Носпецифик интерстициал пневмониянинг нурли диагностика ва спирометрияси натижалари»** да қайд этилишича, кейинчалик, ташхисни верификациялаш, ўпкада маълум бир жараённи истисно қилиш ва кўкрак қафаси аъзоларининг ҳолатини кўриш учун, асосий гуруҳлар ва таққослаш гуруҳининг барча беморларига кўкрак қафаси аъзоларининг рентгенографияси ўтказилди (КҚАР).

Беморларнинг ушбу гуруҳларида анъанавий рентгенографияга кўра кўйидагилар аниқланди:

- а) ўпка тўқималарининг шишиши, ҳавонинг кўпайган жойлари, эмфизема;
- б) ҳавоси паст бўлган жойлар, ўпканинг ҳавосиз жойлари (ателектази);
- в) қон томир-интерстициал тасвирининг кучайиши;
- г) перибронхиал қопламалар (зичланишлар) туфайли ўпка тасвирини кучайиши;
- д) ўпка тасвирининг деформацияси;
- е) ўчоқли инфилтрацион зичланишлар;
- ж) пневмофиброз, пневмосклероз ўчоқлари.

Визуал равишда, асосий гуруҳлар ва таққослаш гуруҳларидаги беморларда кўкрак қафаси рентгенографиясининг натижалари 2-жадвалда кўрсатилган.

Асосий гуруҳда НИПЕК бўлган 14 беморда ўпка (қон томир-интерстициал) тасвирининг кучайиши кузатилди (2-расм).

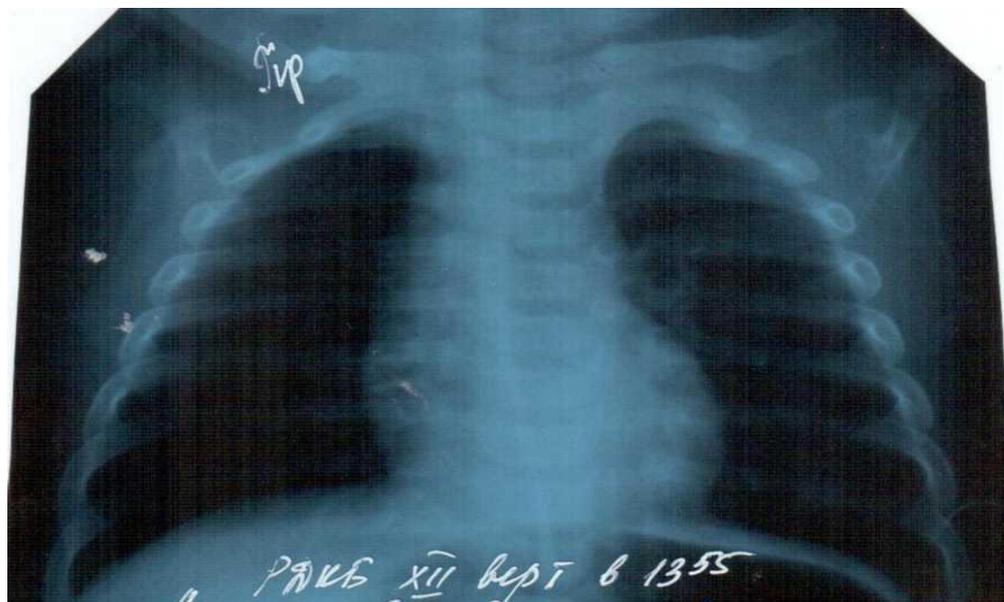
Кейинчалик, ўпкадаги патологик ўзгаришларни, шунингдек, патологик жараённинг ҳажми ва тажовузкорлигини морфологик текшириш учун барча гуруҳлардаги барча беморлар кўкрак қафаси аъзоларининг юқори аниқликдаги компьютер томографиясидан (ЮАКТ) ўтказилди.

КҚА ЮАКТ маълумотларига кўра, беморларнинг ушбу гуруҳларида кўйидагилар аниқланди: а) хирали шиша майдонлари; б) инфилтрациянинг интерстициал, бронхоальвеоляр, плевропневмоник тури; в) сегментар, субсегментар ателектазлар; г) буллёз, панлобуляр, центрилобуляр, парасептал эмфизема; д) дистал бронхиолаларнинг Y-шаклидаги тузилмалари; е) бронхоэктазлар, бронхиолоэктазлар; ж) перибронхиал/перибронховаскуляр қопламалар; з) бўлақлараро, бўлақларичи интерстицийни кучайиши; и) пневмофиброз, пневмосклероз ўзгаришлари.

**Анъанавий кўкрак қафаси рентгенограммаси бўйича НИП бўлган
беморларда рентгенологик кўринишлар**

Рентгенологик кўринишлар		Асосий (n=140)			Таққослаш (ГК ва ЮИК)
		НИПЕК (n=16)	НИПЎК (n=59)	НИПОК (n=65)	
Ўпка тўқимаси ҳаволиги	абс.	9	34	38	3
	%	56,25	57,62	58,46	10,0
ҳавонинг кўпайган жойлари	абс.	6	20	19	2
	%	37,5	33,9	29,23	6,7
ҳавонинг сусайган жойлари	абс.	4	34	39	2
	%	25,0	57,62	60,0	6,7
ўчоқли инфильтрацион зичланишлар	абс.	3	15	18	4
	%	18,75	25,42	27,69	13,33*
Ўпка (қон томир-интерстициал) тасвирининг кучайиши	абс.	14	56	65	4
	%	87,5	94,91	100,0	13,33**
перибронхиал қопламалар	абс.	2	9	11	2
	%	12,5	15,25	16,92	6,7
пневмофиброз, пневмосклероз ўчоқлари	абс.	11	29	33	7
	%	43,75	49,15	50,77	23,33
Плеврал асоратлар	абс.	2	9	11	4
	%	12,5	15,25	16,92	13,33
Юракни ўнг бўлими туфайли тўш орти соҳасини кенгайтиши	абс.	1	5	6	10
	%	6,25	8,47	9,23	33,33

Изоҳ: Асосий гуруҳ ва таққослаш гуруҳи: * - $p < 0,001$; ** - $p < 0,01$

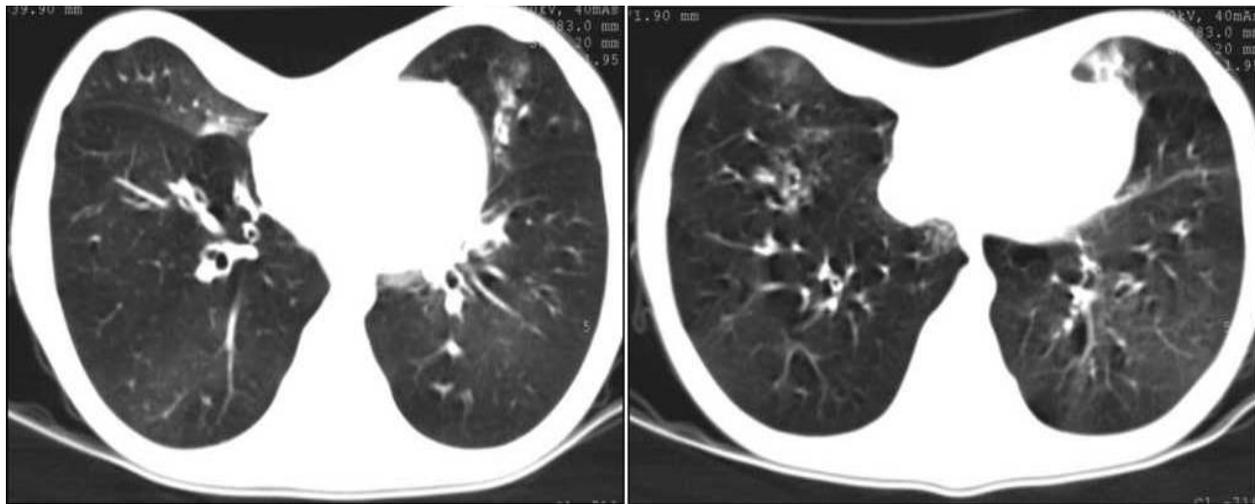


**2-расм. НИПЕК билан оғриган беморнинг тўғридан-тўғри проекциядаги
рентгенограммаси, 55 ёш.**

Шундай қилиб, беморларнинг текширилган асосий гуруҳларида кўкрак қафасининг ЮАКТ натижаларига кўра, 101 (72,14%) беморда ўпка тўқималарининг интерстициал инфильтрацияси кузатилган. Асосан ўпканинг марказий қисмларида жойлашган "хирали ойна" тасвирлари НИПЎК билан

оғриган беморларда кўпроқ кузатилган; НИПЕК ва НИПОК бўлган беморларда "ҳирали ойна" зоналари кенг тарқалган. НИП бўлган барча асосий гуруҳларда (12,14%, n=17) бўлакларичи интерстициумнинг кучайиши аниқланди. Фақат НИПЎК ва НИПОК бўлган беморларда бўлаклараро интерстиций кўпроқ даражада кучайган (15,71%, n=22). 63,57% ҳолларда (n=89) ўпкада марказлаштирилган ва панлобуляр эмфизема аниқланган, НИП бўлган барча гуруҳларда эса фақат центрилобуляр эмфизема, НИПЎК ва НИПОКда эса панлобуляр эмфизема ҳам кузатилган. Шунингдек, НИПнинг охириги 2 гуруҳида (5,0%) буллёз эмфизема аниқланган. Текширилаётган беморларнинг 17,14% субсегментар ателектазлар кузатилди (НИПЕК билан 2 бемор, НИПЎК билан 10 ва НИПОК билан 12 бемор). Бронхиолаларнинг Y-шаклидаги тузилмалари (37,5%, n=6), фақат НИПЕК билан оғриган беморларда аниқланган. Кўкрак қафасининг КТ натижаларига кўра ўпка тўқималарида аниқ фибросклеротик ўзгаришлар асосий гуруҳдаги 53 (37,85%) беморларда аниқланган ва НИПОК билан оғриган беморларда (41,54%, n=25) кўпроқ учрайди. Фақат охириги НИП гуруҳларидаги 10 (7,14%) беморларда, диффуз пневмофиброз "ари уяли ўпка" оқибатига ўтиши кузатилган.

Таққослаш гуруҳида (ГК ва ЮИК билан оғриган беморлар) инфильтрациянинг асосий тури бронхоальвеоляр типи (40,0%, n=12), ўпка тўқималарининг инфильтрациясининг интерстициал тури 3 (10,0%) та беморда аниқланган. 10,0% ҳолларда (n=3) центрилобуляр эмфизема аниқланган. 13,33% ҳолларда (n=4) бўлаклараро интерстицийни кучайиши кузатилди. Перибронхиал қопламалар 10 (33,3%) беморда қайд этилган (3-расм). Ўчоқли пневмофиброз 13,33% ҳолларда (n=4) кузатилган.



3-расм - Сурункали бронхит билан оғриган Х. беморнинг, 19 ёш, ЮАКТ.

Шундай қилиб, ЮАКТ технологияларидан фойдаланган ҳолда ўтказилган рентгенологик тадқиқотлар шуни кўрсатадики, носпецифик интерстициал пневмония билан оғриган беморлар учун хужайрали кичик типда «ҳирали ойна» устунлиги ва "ари уяли ўпка" йўқлиги билан тавсифланади, фиброзли ёки аралаш кичик типларида эса, бир вақтнинг

ўзида турли даражада барча асосий тўртта рентгенологик синдромлар ва ҳамда (кўпинча, лекин ҳар доим эмас) "ари уяли ўпка" ифодаланadi. Шунингдек, сақланиб қолган ўпка тўқималарининг симметрик нозик субплеврал чизиқлари мавжудлиги, кейинчалик ретикуляр ва яллиғланиш ўзгаришлари характерлидир.

Ташқи нафас олиш функциясининг (ТНОФ) бузилишини аниқлаш учун НИП билан оғриган беморларда спирография (n=140) ўтказилди. ТНОФ ўртача кўрсаткичлари 3-жадвалда келтирилган.

3-жадвал.

НИП билан оғриган беморларда ТНОФ параметрлари

	НИПЕК, n=16	НИПЎК, n=59	НИПОК, n=65
ЖНЧХ ₁ , %	75,68±3,76	74,23±1,69	70,61±1,01
ЖНЧХ ₁ , %*	107,41±12,76	84,02±21,56	74,93±17,41
ЮХТ, %	79,81±3,23	78,81±1,53	75,47±0,88
ЮХТ, %*	104,12±12,18	88,79±16,38	77,36±14,57
ЛХТ50, %	44,75±5,0	41,58±2,06	37,5±1,58
ЛХТ 50, %*	93,18±23,44	51,05±24,02	38,33±18,42
ЛХТ 75, %	34,06±5,28	31,36±2,19	27,25±1,69
ЛХТ 75, %*	77,08±30,51	35,36±21,87	21,05±14,41
ЎХТ 25-75, %	43,25±5,74	40,7±2,55	34,93±1,91
ЎХТ25-75, %*	92,07±24,41	50,11±25,13	32,08±17,11
ЖНЧХ ₁ /ЖЎТС, %	78,21±7,87	62,45±8,13	60,43±11,96
ЖНЧХ ₁ / ЖЎТС, %*	84,62±7,38	69,36±11,87	64,15±7,88

Изоҳ: * - ўлчов бронхолитикни ингаляциядан кейин олинган, ** - нормал тақсимот билан тавсифланган намуналар учун ўртача қиймат ва стандарт оғишининг қиймати (M + σ) кўрсатилган.

Тадқиқот натижаларига кўра, беморларнинг барча гуруҳларида ташқи нафас олиш функциясининг (ТНОФ) бузилиши ифодаланган характерга эга эди.

НИПЕК гуруҳидаги текширилган беморларнинг 20,83% да ЖЎТС ва ЖНЧХ-1 кўрсаткичлари бироз ёки ўртача даражада камайган. Оддий Тиффно индекси ёки унинг 70% дан ортиқ ошиши, ҳамда ЖЎТС ва ЖНЧХ-1нинг 75% дан кам пасайиши, НИПОК билан оғриган беморларнинг 32,18% ва НИПЎК билан 36,25% да аниқланган, бу ТНОФ бузилишнинг рестриктив хусусиятини кўрсатади. НИПЕК билан оғриган беморларнинг 28,33% да ва НИПЎК билан оғриган беморларнинг 16,25% да ўзгаришлар рестриктив устунлиги билан аралаш характерли бўлган. НИПЕК билан оғриган беморларнинг 14,17% да ТНОФ обструктив бузилишлари қайд этилган. НИПЕК 18,33% да ва НИПЎК билан оғриган беморларнинг 14,17% да бронхиал ўтказувчанлик пасайиши қайд этилган.

Шундай қилиб, ЖЎТС, ЖНЧХ-1, ЛХТ 25, ЛХТ 50, ЛХТ 75 кўрсаткичлари НИПЕК гуруҳидаги беморларда ва назорат гуруҳларида сезиларли даражада юқори эди (p<0,05). НИПЕК билан оғриган беморларнинг 20,83 фоизида ЖЎТС кўрсаткичлари камайган ва бу ревматик касалликларга чалинганларда ифодаланган. Меъёрий Тиффно индекси ёки

унинг 70% дан ортиқ ошиши ва ЖЎТС ва ЖНЧХ-1 нинг 75% дан кам пасайиши НИПОК билан оғриган беморларнинг 32,18% ва НИПЎК билан 36,25% да аниқланган, бу ТНОФни рестриктив бузилиш хусусиятини тасдиқлайди.

НИПЕК ли 28,33% да ва НИПЎК билан оғриган беморларнинг 16,25 % ўзгаришлар рестрикция устунлиги билан аралашган. НИПЕК беморларнинг 18,33 % ва НИПЎК билан оғриган беморларнинг 14,17 % бронхиал ўтказувчанлик пасайган. Таққослаш гуруҳида вентиляция бузилишининг аралаш тури кўпинча обструкциянинг устунлиги билан аниқланган, аммо 7,45% ҳолларда рестриктив турдаги бузилишлар устунлик қилган.

Диссертация ишининг **“Носпецифик интерстициал пневмония ривожланишида биомаркерларнинг урни”** деб номланган тўртинчи боби 2 қисмдан иборат. Биринчи қисмида қон зардобидаги нейтрофил эластаза миқдорини ўрганиш натижалари келтирилган.

Нейтрофил эластазининг энг юқори миқдори оғир ва ўртача НИП бўлган гуруҳларда, энгил гуруҳда камроқ, назорат гуруҳларида (деярли соғлом, ГК ва ЮИК касаллиги бўлган беморлар) ҳам камроқ кузатилди. Шу билан бирга, НИПЎТ ва НИПОТ бўлган беморларда таҳлил қилинган белгида, назорат билан солиштириганда сезиларли фарқлар мавжуд (4-жадвал).

4-жадвал

НИП бўлган беморларнинг турли гуруҳларида нейтрофил эластаза миқдори

Кўрсаткич	Соғлом n=30	ГК ва ЮИК беморлар n=30	НИПЕК n=16	НИПЎК n=59	НИПОК n=65	t	p
Ней- трофил эластаза , пг/мл	46,7±1,6	48,92±1,7	105,06±7,05	111,44±3,06	111,21± 8,06	3,6	p<0,05

Изоҳ: нормал тақсимот билан тавсифланган намуналар учун ўртача қиймат ва стандарт оғишининг қиймати (M + σ) кўрсатилган.

Шу билан бирга, НИПЕК гуруҳидаги фермент даражаси соғлом одамлар гуруҳидаги таркибдан нисбий 2 баровардан кўп фарқ қилган. Ўртача ва оғир кечадиган гуруҳларга қараганда энгил НИПли гуруҳдаги ферментнинг паст даражаси маҳаллий даражада (бронхларда) нейтрал эластаза таъсиридан келиб чиққан бўлиши мумкин. Шунинг учун ингаляцион ва тизимли стероидларнинг эластаза параметрларига таъсирини истисно қилиб бўлмайди.

НИПЎТ ва НИПОТ билан оғриган беморларда қон зардобидаги ферментнинг (нейтрофил эластаза) нисбатан юқори даражалари аниқланди, улар соғлом одамлар ва ГК ва ЮИК билан касалланган беморларга нисбатан статистик жиҳатдан фарқ қилади (p<0,05). НИПЕК гуруҳидаги фермент кўрсаткичи бошқа НИП гуруҳларга қараганда сезиларли даражада паст эди (p<0,05).

Нейтрофил эластаза, нейтрофилларнинг фагоцитик фаоллигини, ЭЧТ, лейкоцитлар билан ўртасидаги мумкин бўлган алоқаларни аниқлаш учун корреляцион таҳлили ўтказилди. Шу билан бирга, беморларнинг деярли барча гуруҳларида фермент ва ЭЧТ ўртасида статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар йўқ эди. НИПЕК ва НИПОК билан оғриган беморларнинг қонида фермент ва лейкоцитлар сони ўртасида сезиларли ижобий корреляция аниқланди (5-жадвал). Юқоридагилар НИП ривожланишида фермент ва лейкоцитлар таъсирининг бир томонлама механизми мавжудлигини кўрсатади.

5-жадвал

Текширилаётган беморларда нейтрофил эластазанинг ЭЧТ, лейкоцитлар билан ўзаро боғлиқлиги аниқланиши

Гуруҳ	ЭЧТ, кор. коэф.	Лейкоцитлар, кор. коэф.
НИПЕК	-0,118	0,418***
НИПЎК	0,071	0,401***
НИПОК	0,201	0,568*
ГК ва ЮИК беморлар	-0,006	0,350
Соғлом	-0,178	0,113

Изоҳ: * $p < 0,001$ даражасида ишончли муҳим корреляция; ** $p < 0,01$ даражасида ишончли муҳим корреляция; *** $p < 0,05$ даражасида ишончли муҳим корреляция.

Тўртинчи бобнинг иккинчи қисмида қон зардобидаги интерлейкинлар миқдорини ўрганиш натижалари келтирилган.

Яллиғланиш жараёнида НИПда мақсадли хужайралар эпителий хужайралари, дендрицитлар ва макрофаглардир. Одатда, улар ИЛ-1 β , ИЛ-17А, антиоксидантлар, лейкопротеиназа ва sIGA ингибиторларини яратишда иштирок этадилар. Натижада ИЛ-1 β , ИЛ-17А фибробластларни фаоллаштиради, коллаген ишлаб чиқариш кўпаяди ва тўқималар зарарланади, маҳаллий фиброзни келтириб чиқаради ва жараённинг сурункали бўлишига ёрдам беради.

НИП билан оғриган беморларда яллиғланишга қарши цитокинларнинг ИЛ-1 β параметрларини ишлаб чиқаришда иммунокомпонент хужайралар кўпайиши кузатилади. Хусусан, периферик қонда НИП бўлган беморларда ИЛ-1 β цитокиннинг назорат гуруҳига ва гипертензия ва юрак ишемик касаллигига чалинган беморлар гуруҳига нисбатан сезиларли даражада кўпайиши кузатилади (6-жадвал).

6-жадвал

Қон зардобида ИЛ-1 β миқдори

Кўрсаткич	Соғлом n=30	ГК ва ЮИК беморлар n=30	НИПЕК n=16	НИРЎК n=59	НИПОК n=65	t	p
ИЛ-1 β , пг/мл	13,7 \pm 0,2	13,56 \pm 0,68	45,12 \pm 2,46	43,0 \pm 1,09	43,1 \pm 8,06	3,1	p<0,01

Изоҳ: нормал тақсимот билан тавсифланган намуналар учун ўртача қиймат ва стандарт огининг қиймати ($M + \sigma$) кўрсатилган.

ИЛ-1 β ишлаб чиқариш даражасини ўрганишда маълум бўлдики, НИП билан оғриган беморларнинг барча гуруҳларида кечиш оғирлиги ошиши билан периферик қонда яллиғланишга қарши цитокинлар миқдори бироз камаяди.

НИП билан оғриган беморларда яллиғланишга қарши цитокинларнинг ИЛ-17А параметрларини ишлаб чиқаришнинг иммунокомпонент хужайраларининг кўпайиши аниқланди. Хусусан, периферик қонда НИП бўлган беморларда ИЛ-17А цитокинининг назорат гуруҳи ва гипертензия ва юрак ишемик касаллиги билан оғриган беморлар гуруҳига нисбатан сезиларли ўсиш кузатилади (7-жадвал).

7-жадвал

Қон зардобида ИЛ-17А миқдори

Кўрсаткич	Соғлом n=30	ГК ва ЮИК беморлар n=30	НИПЕК n=16	НИРЎК n=59	НИПОК n=65	t	p
ИЛ-17А, пг/мл	12,7 \pm 0,22	15,08 \pm 0,6	59,06 \pm 2,53	56,38 \pm 1,18	52,27 \pm 8,06	4,2	p<0,01

Изоҳ: нормал тақсимот билан тавсифланган намуналар учун ўртача қиймат ва стандарт огишининг қиймати (M + σ) кўрсатилган.

ИЛ-17А ишлаб чиқариш даражасини ўрганишда маълум бўлдики, НИП билан касалланган беморларнинг барча гуруҳларида кечиш оғирлиги ошиши билан периферик қонда яллиғланишга оид цитокинлар миқдори сезиларли даражада камаяди.

Юқоридаги маълумотлар НИП ривожланишининг иммунологик механизмлари бўйича янги диагностика ёндашуви ва патологик жараённинг ривожланишини патогенетик даволаш бўйича тавсиялар учун асос бўлиши мумкин.

Диссертация ишининг бешинчи боби 2 қисмдан иборат бўлиб «**Носпецифик интерстициал пневмониянинг эрта ташхислашни математик моделини яратиш**» деб номланган. Биринчи қисмида кўрсатилишича, пневмонияда ўпка тўқимасида ривожланадиган яллиғланиш жараёнининг асосий кўриниши рентген текшируви билан аниқланган мос келадиган сегментлар, бўлақларнинг инфильтрацияси ҳисобланади. Математик моделни куришда, ишлатилган кўрсаткичлар ичидан энг информацион белги бўлган инфильтрациянинг мавжудлиги эди.

Муҳим белгилардан эса клиник симптомлар эди. Уларнинг сони тўғридан-тўғри яллиғланиш жараёнидан таъсирланган ўпканинг зарарланиш ҳажмига боғлиқ.

Кейингиси, ахборот мазмуни даражасига кўра, лаборатор кўрсаткичлари мавжудлиги эди - қондаги лейкоцитлар миқдори, яъни нейтрофиллар. Ушбу ҳодиса оғир НИП билан оғриган кўплаб беморларда кузатилган.

Ҳозирги вақтда қондаги биомаркерларнинг таркибини, хусусан, қондаги нейтрофил эластаза даражасини, интерлейкин-1 β , интерлейкин-17А миқдорини ўрганишга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу клиник тадқиқотлар босқичида ва НИПнинг оғирлигини кейинчалик аниқланган

беморларни, қабул қилишда беморларнинг динамик мониторинги туфайли амалга оширилади.

Спирометрия функцияси энг информацион белгилардан биридир. Бу белги нафақат ташқи нафас олиш функциясини, балки нафас олиш аппаратларининг бутун ҳолатини баҳолашга ёрдам беради.

Математик моделни яратиш учун биз қуйидаги белгиларни (информацион хусусиятларни) аниқлаймиз:

S_{sim} - қуйидаги қийматларни олиши мумкин бўлган касаллик белгилари сони:

$$S_{sim}(x_u) = \begin{cases} 0, & \text{агар } \sum_{i=1}^n x_i \leq 3 \\ 1, & \text{агар } 4 \leq \sum_{i=1}^n x_i \leq 7 \\ 2, & \text{агар } 8 \leq \sum_{i=1}^n x_i < 11 \\ 3, & \text{агар } 11 \leq \sum_{i=1}^n x_i \leq 14 \end{cases} \quad \text{бунда } x_u - \text{ касаллик белгиси, унинг}$$

қиймати 1 га тенг, яъни $x_1=1, x_2=1, \dots, x_n=1$ (n-бутун сон).

S_{ley} - қондаги лейкоцитлар даражасининг функцияси, бу қуйидаги қийматларни олиши мумкин:

$$S_{ley}(k) = \begin{cases} 0, & \text{агар } k \text{ даражаси меъёрда бўлса} \\ 1, & \text{агар } k \text{ даражаси нисбий бўлса} \\ 2, & \text{агар } k \text{ даражаси ўрта кўтарилган бўлса} \\ 3, & \text{агар } k \text{ даражаси юқори бўлса} \end{cases}, \quad \text{бунда } k \text{ нинг}$$

қиймати лабораторияда аниқланади.

S_{ney} - қондаги нейтрофиллар даражасининг функцияси, бу қуйидаги қийматларни олиши мумкин:

$$S_{ney}(n) = \begin{cases} 0, & \text{агар } n \text{ даражаси меъёрда бўлса} \\ 1, & \text{агар } n \text{ даражаси нисбий бўлса} \\ 2, & \text{агар } n \text{ даражаси ўрта кўтарилган бўлса} \\ 3, & \text{агар } n \text{ даражаси юқори бўлса} \end{cases}, \quad \text{бунда } n \text{ нинг}$$

қиймати лабораторияда аниқланади.

S_{nel} - қондаги нейтрофил эластаза даражасининг функцияси, бу қуйидаги қийматларни олиши мумкин:

$$S_{nel}(m) = \begin{cases} 0, & \text{агар } m \text{ даражаси меъёрда бўлса} \\ 1, & \text{агар } m \text{ даражаси нисбий бўлса } (m \approx 105,06 \pm 7,05) \\ 2, & \text{агар } m \text{ даражаси ўрта кўтарилган бўлса } (m \approx 111,14 \pm 3,6) \\ 3, & \text{агар } m \text{ даражаси юқори бўлса } (m \approx 113,21 \pm 8,06) \end{cases},$$

бунда m нинг қиймати лабораторияда аниқланади.

$S_{1\beta}$ - қондаги интерлейкин- 1β даражасининг функцияси, бу қуйидаги қийматларни олиши мумкин:

$$S_{1\beta}(b) = \begin{cases} 0, & \text{агар } b \text{ даражаси меъёрда бўлса} \\ 1, & \text{агар } b \text{ даражаси нисбий бўлса } (b \approx 45,13 \pm 2,46) \\ 2, & \text{агар } b \text{ даражаси ўрта кўтарилган бўлса } (b \approx 47,0 \pm 1,09) \\ 3, & \text{агар } b \text{ даражаси юқори бўлса } (b \approx 49,1 \pm 8,06) \end{cases}$$

, бунда b нинг қиймати лабораторияда аниқланади.

S_{17A} - қондаги интерлейкин-17A даражасининг функцияси, бу қуйидаги қийматларни олиши мумкин:

$$S_{17A}(a) = \begin{cases} 0, & \text{агар } a \text{ даражаси меъёрда бўлса} \\ 1, & \text{агар } a \text{ даражаси нисбий бўлса (} a \approx 59,06 \pm 2,53 \text{)} \\ 2, & \text{агар } a \text{ даражаси ўрта кўтарилган бўлса (} a \approx 61,38 \pm 1,18 \text{)} \\ 3, & \text{агар } a \text{ даражаси юқори бўлса (} a \approx 63,27 \pm 8,06 \text{)} \end{cases},$$

бунда a нинг қиймати лабораторияда аниқланади.

S_{ren} - қуйидаги қийматларни олиши мумкин бўлган рентгенологик босқич функцияси:

$$S_{ren}(r) = \begin{cases} 0, & \text{агар } r \text{ даражаси меъёрда бўлса} \\ 1, & \text{агар } r \text{ 1 босқичда бўлса} \\ 2, & \text{агар } r \text{ 2 ёки 3 босқичда бўлса} \\ 3, & \text{агар } r \text{ 4 босқичда бўлса} \end{cases}, \text{ бунда } r \text{ нинг қиймати}$$

лабораторияда аниқланади.

S_{jnchh} - спирометрияни ўрганиш функцияси, ЖХЧХ1 / ЖЎТС ҳаво оқимининг чекланишини баҳолаш, бу қуйидаги қийматларни олиши мумкин:

$$S_{jnchh}(o) = \begin{cases} 0, & \text{агар } o \geq 70 \\ 1, & \text{агар } 50 \leq o \leq 69 \\ 2, & \text{агар } 30 \leq o \leq 49 \\ 3, & \text{агар } o < 30 \end{cases}, \text{ бунда } o \text{ нинг қиймати лабораторияда}$$

аниқланади.

Информацион белгиларни баҳолаш амалга оширилади, шундан сўнг функцияларнинг олинган қийматлари умумлаштирилади ва биз қуйидаги математик моделини оламиз S_{rez} :

$$S_{rez} = S_{sim}(x_i) + S_{ley}(k) + S_{ney}(n) + S_{nel}(m) + S_{lb}(b) + S_{17A}(a) + S_{ren}(r) + S_{jnchh}(o)$$

Олинган S_{rez} қийматини қуйидагича изоҳлаш орқали, носпецифик интерстициал пневмонияни эрта ташхислаш учун фойдаланиш мумкин:

$$D(S_{rez}) = \begin{cases} \text{енгил кечиши, агар } 0 \leq S_{rez} \leq 6 \\ \text{ўрта оғир, агар } 7 \leq S_{rez} \leq 14 \\ \text{оғир кечиши, агар } S_{rez} \geq 15 \end{cases}$$

Ушбу модел, носпецифик интерстициал пневмония билан оғриган беморларга ташхис қўйиш мезонларини яхшилаш учун пульмонологияда қўлланилиши мумкин бўлган дастурий таъминотни (DGU № 09459) яратиш учун ишлатилган.

Бешинчи бобнинг иккинчи қисмида ишлаб чиқилган моделни текшируви ўтказилган, клиник мисоллар келтирилган ҳолда.

ХУЛОСАЛАР

“Иммунологик биомаркерлар асосида носпецифик интерстициал пневмония диагностикасини оптималлаштириш” мавзусидаги фалсафа доктори диссертацияси (PhD) бўйича олиб борилган илмий изланишлар натижалари асосида қуйидаги хулосалар олинган:

1. Носпецифик интерстициал пневмониянинг барча шакллариға хос бўлган асосий белгилар - қуруқ йўтал, асосан иситмасиз прогрессив ҳансираш; компьютер томограммада ўпка тўқималари инфилтрациясининг интерстициал тури, консолидация ўчоқлари, иккала ўпкада ўчоқли ва кенг тарқалган фиброзли-склеротик ўзгаришлар асосан ўпканинг марказий, базал ва орқа-базал қисмларида тарқалганлиги, кўплаб «ари уяли» ўпка тасвирини ва эмфизематоз-буллёз ҳаволи шиш жойлари кўринишининг бошланиш белгилари НИП енгил кечишларида эрта ташхислаш имконини беради.

2. Носпецифик интерстициал пневмония авжланишида протеолиз ферменти нейтрофил эластазининг НИП енгил кечишида 2,2 марта ва оғир кечишида 2,4 мартага кўтарилиши аниқлаш асосида даволашнинг оптимал режасини тузиш ва касаллик прогнозини яхшилашда аҳамиятлидир.

3. Яллиғланиш тизимининг биомаркерлари концентрациясини солиштирилганда, НИП енгил ва оғир кечишида мос равишда: периферик қондаги цитокинлар ИЛ-1 β 3,3 ва 3,1, ИЛ-17А 4,7 ва 4,1 маротаба, нейтрофил эластазининг 2,2 ва 2,4 баровар ортиши носпецифик интерстициал пневмония ривожланишини эрта ташхислаш мезонлари ҳисобланади.

4. НИП кечишининг оғирлигини эрта баҳолаш учун математик модели НИП оғир, ўрта ва енгил кечиши бўлган беморларда мос равишда: 69,2%, 83,1% ва 94% ҳолларда прогноз қилинган натижанинг ҳақиқий натижа билан мос келишини таъминлаши, беморларни даволашда индивидуал, дифференциал ёндашувлар режасини ишлаб чиқишга ёрдам беради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ
ДОКТОРА НАУК PhD.04/30.12.2019.Tib.102.01. при САМАРКАНДСКОМ
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

МАХМАТМУРАДОВА НАРГИЗА НЕГМАТУЛЛАЕВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ
ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ, ОСНОВАННАЯ НА
ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ БИОМАРКЕРАХ**

14.00.05 – Внутренние болезни (медицинские науки)

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

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан №B2020.3.PhD/Tib1404.

Диссертация выполнена в Самаркандском государственном медицинском университете.

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

Научный руководитель:

Аралов Нематилла Равшанович

доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Абдуллаев Равшанбек Бабажонович

доктор медицинских наук, профессор

Рахимова Дилором Алимовна

доктор медицинских наук

Ведущее учреждение:

Таджикский государственный медицинский университет имени Абу Али ибн Сины

Защита диссертации состоится на заседании научного совета по присуждению научных степеней № PhD.04/30.12.2019.Tib.102.01 при Самаркандском государственном медицинском университете 20.02 2023 года в 14⁰⁰ часов. (Адрес: г.Самарканд, ул. М.Улугбека, 70а, 2-клиника СамГМУ (Многопрофильный специализированный центр детской хирургии) тел./факс: 0(366) 233-58-92, 233-79-03, e-mail: shodikulovagulandon@mail.ru).

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

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2023 года.
(протокол рассылки №__ от _____ 2023 года).

А.М.Шамсиев

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

Г.З.Шодикулова

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

Ж.О.Атакулов

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



ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В настоящее время во всех странах мира, в том числе и Республике Узбекистан, отмечается высокий уровень распространенности, инвалидизации и летальности при интерстициальных заболеваниях легких, что определяет необходимость совершенствования организационных мероприятий специализированной пульмонологической помощи больным. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «...заболеваемость в мире составляет 70,1 на 100 000 населения в год, а распространенность наблюдается от 6,27 до 97,9 на 100 000 населения, вызывая более 1 млн смертей...»¹. На данный момент в связи со сложностью дифференциальной диагностики у больных с интерстициальными заболеваниями легких, длительностью и тяжестью лечения больных с этими заболеваниями, выбор наиболее оптимального метода диагностики и лечения, определение оптимальных сроков их применения, и оценка результатов лечения с целью их своевременного выявления и полноценной реализации лечебно-диагностического процесса, проблема, требующая решения в пульмонологической практике.

В мире проводится ряд научных исследований, направленных на изучение роли иммунной и эндокринной систем, роли иммунопатогенетических механизмов в развитии интерстициальной пневмонии, а также разработку оптимальных методов ранней диагностики, лечения и профилактики. На фоне применяемых в связи с этим методов диагностики важным является проведение научных исследований, направленных на совершенствование показаний и условий применения для диагностики и прогнозирования путем оценки состояния биомаркеров воспаления и количества нейтрофильного фермента эластазы, который имеет большое значение в формировании неспецифической интерстициальной пневмонии (НИП).

В настоящее время в нашей стране осуществляются комплексные меры, направленные на создание системы здравоохранения, обеспечивающей радикальное повышение качества и эффективности медицинской помощи и ее доступности, направленные в том числе на раннюю диагностику интерстициальных заболеваний легких и снижение осложнений, при этом достигнуты определенные положительные результаты.

В связи с этим определены задачи, как «...расширение доступа населения к качественным медицинским услугам, оказание им специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи, реализация комплексных мер по снижению смертности детей и взрослых»².

¹ Kaul B, Cottin V, Collard HR, Valenzuela C. Variability in Global Prevalence of Interstitial Lung Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Nov 4;8:751181. doi: 10.3389/fmed.2021.751181. PMID: 34805219; PMCID: PMC8599270

² Указ Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года № 5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан».

Исходя из этих задач, изучение клинические проявления неспецифической интерстициальной пневмонии на разных уровнях, в условиях тканевой гипоксии из ферментов протеолиза определение прогностической значимости изменения количества нейтрофильной эластазы, из биомаркеров воспалительной системы выявление ИЛ-1 β и ИЛ-17А, создание математической модели для ранней оценки тяжести НИП, позволяет снизить частоту осложнений и летальных исходов, обусловленных заболеванием.

Данное диссертационное исследование направлено на выполнение задач, обозначенных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-60 от 28 января 2022 года «О Стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы», № УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по кардинальному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», Постановлении №5199 от 29 июля 2021 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы специализированной медицинской помощи в сфере здравоохранения» и других нормативных правовых документов, связанных с данной деятельностью.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан. Настоящее исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики №VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы.

По результатам многих научных исследований, проводимых в мире, изучение системы протеолитических ферментов и их ингибиторов представляет особый интерес, а определение роли и регуляции этих ферментов при различных заболеваниях позволяет не только расширить представления о патогенезе, но также обосновать и внедрить в практическую медицину новые методы диагностики и лечения. Дисбаланс протеиназ и ингибиторов протеиназ является одним из ведущих механизмов в патогенезе воспаления легких, способствует разрушению легочной ткани и формированию хронической обструктивной болезни легких (Butler A., et al., 2018). Ведущая роль протеолитического воздействия в патогенезе бронхолегочных заболеваний служит обоснованием для использования ингибиторов протеиназ и антиоксидантов для лечения бронхолегочной патологии (Lane J.R., et al., 2022; Meyer K.S., 2014; Weber G., et al., 2013). При применении антибиотика для коррекции течения экспериментального воспалительного процесса в легких эффект, в первую очередь, проявлялся снижением активности эластазо-и трипсиноподобных протеиназ, что, вероятно, может быть связано с уменьшением бактериальной обсемененности и, соответственно, снижением инфильтрации и активности фагоцитов, являющихся основным источником неспецифических протеиназ (Dai C. et al., 2015).

Эффективность специфической коррекции с применением ингибиторов протеиназ и антиоксидантов, направленной на устранение дисбаланса в протеиназ-ингибиторной системе, обусловлена в большей мере увеличением

ингибиторного потенциала, что может быть связано как с увеличением содержания ингибиторов, так и с протекторной ролью антиоксидантов, предохраняющих ингибиторы от потери активности вследствие окисления. Исходя из полученных данных, можно сделать заключение, что наиболее эффективный подход к коррекции воспаления легких может наблюдаться при сочетании антибактериальной терапии со специфической коррекцией дисбаланса протеиназ и их ингибиторов (Долгушин И.И., 2019; Целоусова О.С., 2011; Щербак В.В. с соавт., 2012). В связи с этим особый интерес представляет сопоставление изменений в протеиназ-ингибиторной системе при действии наиболее показанных при лечении воспалительных заболеваний легких антибиотиков и специфических препаратов с антипротеиназным и антиоксидантным механизмом действия (Акулкина Л.А., 2018).

В Узбекистане в этой связи заслуживают внимания исследования А.М.Убайдуллаева (2011), Н.Р.Аралова (2018) и др., но научных исследований, направленных на анализ некоторых клинико-лабораторных аспектов ранней диагностики неспецифической интерстициальной пневмонии достаточно не проводилось.

На сегодняшний день с учетом накопленного в данной области опыта и научно-практических исследований, на основании изучения клинико-лабораторных, инструментальных показателей, биомаркеров воспаления, количества нейтрофильной эластазы в сыворотке крови, возможно повышение ранней диагностики различных форм течения неспецифической интерстициальной пневмонии и улучшение качества жизни больных. На основании вышеизложенного, с использованием результатов иммунологических биомаркеров, возможно проведение научных исследований, направленных на профилактику осложнений, возникающих у больных с различным течением неспецифической интерстициальной пневмонии.

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом НИР Самаркандского государственного медицинского университета №012000260 «Разработка передовых технологий профилактики, диагностики и лечения инфекционных и неинфекционных заболеваний человека, имеющих социальное значение» (2018 г. -2021) .

Связь диссертационного исследования с научно-исследовательскими работами исследовательскими планами высшего образовательного учреждения, в котором выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Самаркандского Государственного медицинского университета регистрационный код № 0120000260 по теме «Разработка высоких технологий по профилактике, диагностике и лечению инфекционных и неинфекционных заболеваний человека» (2018-2022 гг.).

Цель исследования оптимизировать раннюю диагностику неспецифической интерстициальной пневмонии и прогнозировать течение заболевания.

Задачи исследования:

оценить клиническую картину развития неспецифической интерстициальной пневмонии и диагностическую значимость методов лучевой визуализации.

обосновать прогностическое значение ферментов протеолиза в развитии неспецифической интерстициальной пневмонии.

проанализировать взаимосвязь биомаркеров воспалительной системы (провоспалительных цитокинов) и ферментов протеолиза при развитии неспецифической интерстициальной пневмонии.

разработка математической модели ранней оценки тяжести течения НИП и плана дифференцированных подходов к лечению больных неспецифической интерстициальной пневмонией.

Объектом исследования явились 140 больных с неспецифической интерстициальной пневмонией, госпитализированных в пульмонологическое отделение Самаркандского городского медицинского объединения.

Предметом исследования служили венозная кровь и сыворотка больных для общеклинических и биохимических исследований, а также анализ мокроты пациентов.

Методы исследования. В работе использованы общеклинические, функциональные, рентгенологические, иммунологические (нейтофильная эластаза, интерлейкины ИЛ-1 β и ИЛ-17А), инструментальные и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые обоснована зависимость развития различных клинических проявлений неспецифической интерстициальной пневмонии от степени структурных изменений по данным методов лучевой визуализации, в виде интерстициального типа инфильтрации легочной ткани, очагов консолидации, фиброзно-склеротических и эмфизематозно-буллезных воздушности участков;

доказано, что в начале развития неспецифической интерстициальной пневмонии биомаркеры воспаления цитокины ИЛ-1 β и ИЛ-17А имеют прямую корреляционную связь с уровнем нейтрофильной эластазы за счет дисбаланса иммунологических механизмов;

впервые обосновано, что повышение уровня протеолитического фермента нейтрофильной эластазы в крови является ранним прогностическим маркером при прогрессировании неспецифической интерстициальной пневмонии;

на основе математической модели ранней оценки тяжести НИП доказано, что основными детерминантами прогрессирования заболевания являются дисбаланс иммунологических механизмов, нарушение структурного состояния легких, качества жизни и клинического статуса.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

установлено, что при развитии неспецифической интерстициальной пневмонии ранними диагностическими маркерами является оценка данных

компьютерной томографии высокого разрешения легких и выявление начальных признаков;

установлена роль повышения протеолитического фермента нейтрофильной эластазы в развитии неспецифической интерстициальной пневмонии в прогнозе течения заболевания;

доказано, что адаптационные изменения биомаркеров воспалительной системы ИЛ-1 β и ИЛ-17А и повышение нейтрофильной эластазы при легком течении НИП способствуют ранней диагностике развития неспецифической интерстициальной пневмонии и профилактике перехода в тяжелую форму;

разработана математическая модель, позволяющая дифференцированно подходить к лечению больных неспецифической интерстициальной пневмонией, планировать и пролонгировать период ремиссии заболевания.

Достоверность результатов исследования определяется теоретическими подходами и методами, использованными в исследовании, методологической правильностью проведенного исследования, отбором достаточного количества пациентов, современностью используемых методов, взаимодополняемостью клинико-лабораторных, инструментальных, иммунологических и статистических методов исследования, способствующих специфичности мер ранней диагностики и прогнозирования у больных неспецифической интерстициальной пневмонией, сопоставление с международными и отечественными исследованиями, заключение, полученные результаты подтверждены компетентными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования объясняется расширением уровня теоретических знаний о клинических особенностях течения неспецифической интерстициальной пневмонии, обусловленной иммунологическими изменениями, определением роли иммунологических биомаркеров (нейтрофильная эластаза, ИЛ-1 β , ИЛ-17А) в ранней диагностике неспецифической интерстициальной пневмонии и развитии заболевания.

Практическая значимость результатов исследования основана на данных об уровне воспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-17А) и фермента протеолиза (нейтрофильная эластаза) в крови больных неспецифической интерстициальной пневмонией, создание математической модели оценки тяжести течения заболевания, и применение ее на практике, объясняется профилактикой развития патологии и улучшением качества жизни больных.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по ранней диагностике неспецифической интерстициальной пневмонии и совершенствованию диагностических-профилактических мер больным разработаны:

методические рекомендации «Иммунологические маркеры в диагностике и оценке тяжести течения неспецифической интерстициальной пневмонии», разработанные на основании научных результатов исследования по совершенствованию клинико-лабораторных исследований при ведении пульмонологических больных и утверждены в практике здравоохранения

(справка Министерства здравоохранения №8н-р/1025 от 26 сентября 2022 года). Данная методическая рекомендация позволяет своевременно диагностировать больных неспецифической интерстициальной пневмонией и предупредить развитие осложнений;

методические рекомендации «Математическое моделирование ранней диагностики неспецифической интерстициальной пневмонии», разработанные на основе научных результатов исследований по прогнозированию и профилактике оказания медицинской помощи в лечебно-профилактических учреждениях больным неспецифической интерстициальной пневмонией и утверждены (справка Министерства здравоохранения №8н-р/1024 от 26 сентября 2022 года). Данная методическая рекомендация позволила подразделить больных неспецифической интерстициальной пневмонией на группы по тяжести течения заболевания и улучшить раннюю диагностику, с учетом данных клинических, лабораторных и инструментальных исследований;

результаты исследования, направленные на раннее выявление заболевания, сравнительную диагностику, раннее начало лечебно-профилактических мероприятий, были внедрены в практику здравоохранения, в том числе в практику многопрофильных медицинских объединений г. Самарканда и Кашкадарьинской области (Заключение Министерства здравоохранения № 8н-з 586 от 31 октября 2022 года). Внедрение полученных результатов в медицинскую практику способствовало повышению качества ранней диагностики заболевания в 2,2 раза и снижению осложнений в 1,6 раза у больных неспецифической интерстициальной пневмонией.

Апробация работы. Основные результаты данного исследования были обсуждены на 9, в том числе 2 международных и 7 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов. По теме диссертационной работы опубликовано 37 научных работ, в том числе 11 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных результатов диссертаций, из них 9 в республиканских и 2 в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 110 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность проведенного исследования, представлены цель и задачи исследований, характеризуются объекты и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты научная и практическая значимость полученных

результатов, обосновано достоверность полученных данных, даны сведения по внедрению результатов исследований в практику, по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современная концепция неспецифической интерстициальной пневмонии»** (обзор литературы) проанализированы теоретические аспекты и систематизированы исследования по изучаемой проблеме. Подробно характеризуется современное состояние изученности неспецифической интерстициальной пневмонии. В отдельных подглавах изложены диагностические критерии и описаны роль маркеров системы воспаления в развитии неспецифической интерстициальной пневмонии.

Во второй главе диссертации **«Клиническое описание и методы исследования методологии и мониторинга клинических и лабораторных аспектов диагностики неспецифической интерстициальной пневмонии»**, подробно излагаются использованные материалы и методы исследования:

Клиническое обследование больных включало в себя сбор анамнеза, физикальное обследование, исследование крови с лейкоцитограммой.

Всего было обследовано 140 пациентов с установленным диагнозом НИП различной локализации. Группу контроля составили 30 больных с ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью, а также 30 здоровых лиц.

Критериями включения являлись: возраст старше 18 лет; подтвержденные рентгенологическим исследованием инфильтраты в легочной ткани; один из следующих симптомов: кашель, лихорадка и типичная для НИП аускультативная картина в легких.

Исключались пациенты: с каким-либо иммунодефицитным состоянием; с активным туберкулезом легких; пациенты, проходившие лечение в стационаре в предшествующие 4 недели до развития данной инфекции или употреблявшие antimicrobные химиопрепараты в предшествующие 3 месяца.

Диагноз подтверждали на основании совокупности клинических и лабораторно-инструментальных показателей. Клиническое обследование заключалось в изучении жалоб, сбора анамнеза, физикального обследования, а также в динамическом наблюдении за течением заболевания. Учитывались результаты рентгенологического и иммунологического исследований (Чучалин А.Г. и др., 2014).

На первом этапе обследованные пациенты были условно разделены на три группы в соответствии с тяжестью НИП, а именно: легкое течение – 16 (11,4%) (НИПЛТ), среднетяжелое течение заболевания – 59 человек (42,1 %) (НИПСТ) и тяжелое течение – 65 человек (46,4 %) (НИПТТ).

Тяжелое течение пневмонии у пациента считали по наличию хотя бы одного из ниже перечисленных критериев: частота дыхания > 30 в минуту; $SpO_2 < 90$ %; систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст.; диастолическое артериальное давление < 60 мм рт. ст.; поражение двух и

более долей легких; нарушение сознания; внелегочный очаг инфекции (менингит, перикардит и др.); анурия; снижение лейкоцитов крови $< 4 \times 10^9/\text{л}$; гипоксемия ($\text{PaO}_2 < 60$ мм рт. ст.); гемоглобин < 100 г/л; гематокрит < 30 %; острая почечная недостаточность (креатинин крови $> 176,7$ мкмоль/л, азот мочевины $> 7,0$ ммоль/л).

Также у всех больных после сбора жалоб, анамнеза жизни и заболевания, физикального осмотра, оценивались следующие лабораторные показатели: общий анализ крови + скорость оседания эритроцитов (СОЭ), уровень нейтрофильной эластазы, фагоцитарная активность нейтрофилов, цитологическое исследование мокроты с подсчетом процентного содержания клеток и определением степени воспаления, цитокиновый профиль: ИЛ-1 β , ИЛ-17А в сыворотке крови.

Для определения уровня нейтрофильной эластазы использовали наборы Human PMN-Elastase Platinum ELISA фирмы eBioscience (США). Исследование проводилось методом иммуноферментного анализа в соответствии с рекомендациями производителя. Постановка реакций выполнялась методом парных сывороток. Единицы измерения фермента – пг/мл.

Определение цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-17А) в сыворотке крови проводилось методом твердофазного неконкурентного непрямого иммуноферментного анализа с использованием набора Вектор-Бест (Россия). Единицы измерения – пг/мл.

При цитологическом исследовании мокроты исследовалась собранная в утренние часы мокрота, нативный, окрашенный гематоксилин-эозином препарат. Производился подсчет клеточных элементов в 20 полях, подсчитывалось 200-300 клеток. При составлении процентного содержания клеток каждого вида клеток: эпителия бронхов, макрофагов и лейкоцитов (нейтрофилы, эозинофилы, лимфоциты и моноциты). Анализ цитологических данных осуществлялся по среднему проценту содержания данной клетки.

Всем пациентам проводились исследования: рентгенография грудной клетки; компьютерная томография грудной клетки (четырёхсрезовые (четырёхспиральные) МСКТ, с четырьмя рядами детекторов соответственно); спирометрия.

Расчеты и оценка полученных результатов выполнены на компьютере с операционной системой Windows XP с использованием пакета программ «MS Excel» (Microsoft), пакета статистической обработки данных SPSS 12.0.2 и «Statistica, 6.0» (Stat Soft). Полученные цифровые значения обрабатывали методами вариационной статистики. Средние значения переменных в таблицах представлены в виде $M \pm m$ (выборочное среднее \pm выборочная стандартная ошибка), вне зависимости от использовавшегося критерия. Достоверность различий оценивалась по критерию Стьюдента (t) и уровню значимости (p). За достоверность различий принимались значения $p = 0,05$; $0,01$; $0,001$, достоверность различий составляла 95 % и более (Реброва О.Ю., 2006).

При расчетах полученных результатов была использована система единиц СИ (Котельников Г.П., Шпигель А.С., 2012).

Третья глава диссертации посвящена результатам собственных исследований, состоит из 2-х подглав. В первой подглаве «**Клинические и лабораторные аспекты неспецифической интерстициальной пневмонии**» отмечено, что с целью уточнения факторов риска формирования интерстициального поражения легких был изучен анамнез жизни и болезни наблюдаемых пациентов.

Анализировались заболевания органов дыхания близких родственников в 3-х поколениях, аллергологический анамнез и курение родителей.

Отягощенную наследственность имело 43,57% пациентов с НИП (n=61). Среди болезней органов дыхания был выявлен хронический бронхит или хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) у близких родственников 80,32% пациентов с отягощенной наследственностью (n=49), аллергозаболевания (контактный дерматит, аллергический ринит) были выявлены у близких родственников только в 12-х случаях (19,68%).

Активное курение было установлено в 47,85% случаев у пациентов с НИП (n=67). Причем 55 курильщиков мужчины, а 12 - только женщины.

Манифестация заболевания у пациентов в группе с НИП в среднем наблюдалась в возрасте 53-и лет (от 32-лет до 73-х лет). При легком течение НИП манифестировал в среднем в возрасте от 45 до 53-лет с медианой 2 года (p=0,001), средней тяжести течения НИП - в возрасте 44-54 года с медианой 7-лет (p=0,001), а при тяжелом течение НИП - в возрасте 60-и лет (60-73 лет).

Изучая причины возникновения НИПСТ, установлено, что в большинстве случаев (44,06%, n=26) утяжелению состояния предшествует какая-либо инфекция (имеется факт перенесенного острого бронхоолита). В 15,25% наблюдений (n=9) НИПСТ был исходом бронхолегочной пневмонии.

Первые клинические проявления болезней и жалобы на момент осмотра пациентов основной группы и группы сравнения представлены в таблице 1, из которой видно, что при манифестации заболевания во всех группах у больных были жалобы на кашель и одышку. Только у отдельных пациентов с НИПСТ достаточно быстро сформировались изменения концевых фаланг пальцев кисти - признаки хронической дыхательной недостаточности, на которые пациенты указывали уже при первой госпитализации в пульмонологические отделения. У отдельных больных отмечалось снижение массы тела при манифестации заболевания.

Таким образом, первыми клиническими проявлениями в группе НИП были кашель в 90,0% случаев (n=126) и/или одышка в 75,71% (n=106). Повышение температуры тела в начале заболевания наблюдалось у 15 (25,42%) больных с НИПСТ и у 4 (25,0%) больных с НИПЛТ. Изменения концевых фаланг пальцев рук при манифестации заболевания отмечались чаще у 27 (41,54%) больных с НИПСТ. А снижение массы тела обнаружилось только у больных с НИПЛТ - 4 (25,0%), у больных, страдающих НИПСТ - 16 (27,11%), и 22 (33,85%) больных с НИПСТ.

Таблица 1.

Клинические проявления у пациентов с НИП

Клинические проявления	Основная группа(n=140)			Группа сравнения (n=30)	
	НИПЛТ (n=16)	НИПСТ (n=59)	НИПТТ(n=65)		
Первые проявления					
Кашель	абс.	14	53	59	4
	%	87,5	89,83	90,76	13,33
Одышка	абс.	12	43	51	21
	%	75,0	72,8	78,46	70,0
Снижение массы тела	абс.	4	16	22	
	%	25,0	27,11	33,85	
Повышение температуры	абс.	4	15	13	
	%	25,0	25,42	20,0	
Изменение пальцев рук	абс.	4	22	27	
	%	25,0	37,29	41,54	
Жалобы на момент осмотра					
Кашель	абс.	15	57	65	6
	%	93,75	96,6	100,0	20,0
Одышка	абс.	15	58	65	24
	%	93,75	98,3	100,0	80,0
Снижение массы тела	абс.	4	16	22	
	%	25,0	27,11	33,84	
Повышение температуры	абс.	5	16	14	
	%	31,25	27,12	21,54	
Изменение пальцев рук	абс.	6	26	32	4
	%	37,5	44,06	49,23	13,33

Примечание: Основная группа и группа сравнения - * $p < 0,001$

На момент осмотра пациенты в основной группе предъявляли жалобы на малопродуктивный кашель в 97,86% случаев (n=137), одышку - в 98,57% (n=138) и повышение температуры тела - в 25,0% случаев (n=35). На снижение массы тела жаловались 42 (30,0%) пациентов с НИП.

Все больные с наличием мокроты были разделены на 4 группы в зависимости от фенотипа по данным цитологического исследования спонтанной мокроты: эозинофильный (n=34), нейтрофильный (n=36), смешанный (n=32) и малогранулоцитарный (n=38). Были разработаны условные границы для дифференциальной диагностики фенотипов (рис.1).

У больных с НИПЛТ преобладал эозинофильный (48,4%) и смешанный (47,1%) фенотипы мокроты, у больных с НИПТТ эозинофильный фенотип встречался в 3 раза реже, чем у больных с НИПЛТ (16,1%). Нейтрофильный тип преобладал у больных с НИПТТ (54,7%), а у больных с НИПЛТ встречался в 4 раза реже.

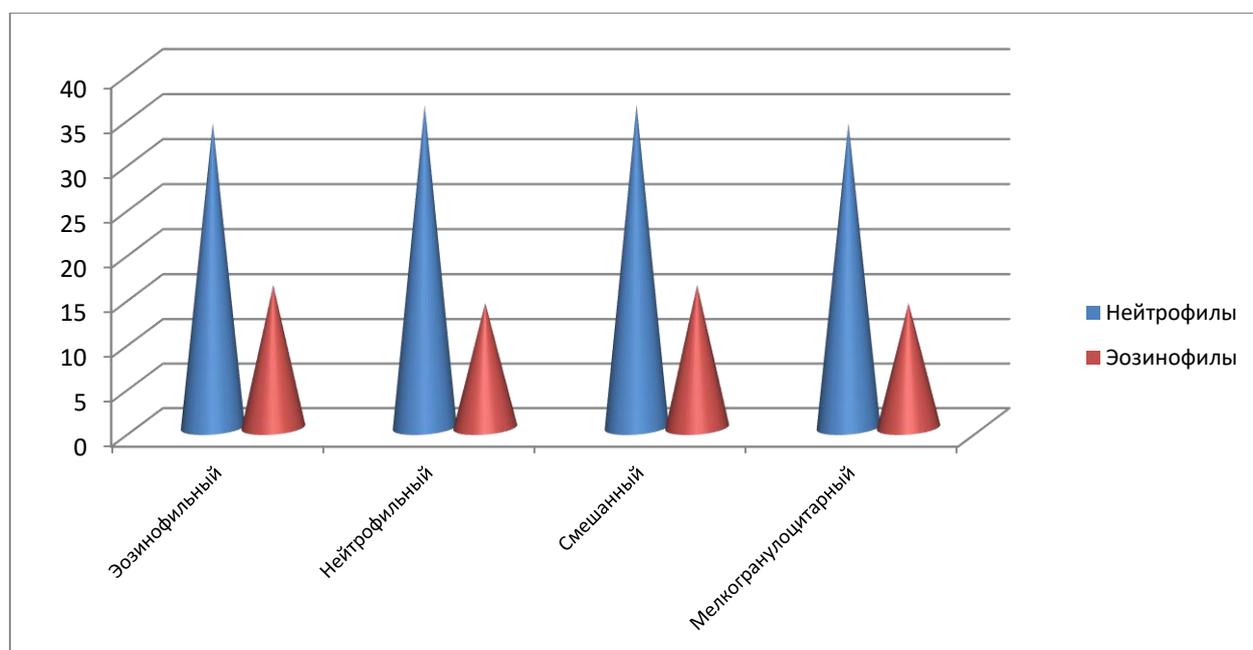


Рис. 1. Условные границы фенотипов мокроты у обследованных больных.

Во второй подглаве третьей главы «**Результаты лучевой диагностики и спирометрии неспецифической интерстициальной пневмонии**» отмечено, что в последующем с целью верификации диагноза, исключения специфического процесса в легких, наглядного представления о состоянии органов грудной клетки всем больным основных групп и групп сравнения была проведена рентгенография органов грудной клетки (ОГК).

По данным традиционной рентгенографии в этих группах больных имели место:

- а) вздутие легочной ткани, участки повышенной воздушности, эмфизема;
- б) участки пониженной воздушности, безвоздушные участки легкого (ателектазы);
- в) усиление сосудисто-интерстициального рисунка;
- г) усиление легочного рисунка за счет перибронхиальных наложений (уплотнений);
- д) деформация легочного рисунка;
- е) очагово-инфильтративные уплотнения;
- ж) очаги пневмофиброза, пневмосклероза.

Наглядно результаты рентгенографии ОГК у пациентов в основных групп и групп сравнения отражены в таблице 2.

Усиление легочного (сосудисто-интерстициального) рисунка наблюдалось у 14 пациентов с НИПЛТ в основной группе (рис. 2).

В последующем, с целью морфологической верификации патологических изменений в легких, а также объема и агрессивности патологического процесса всем пациентам во всех группах была выполнена компьютерная томография органов грудной клетки высокого разрешения (КТВР ОГК).

Таблица 2.

Рентгенологические проявления у пациентов с НИП по данным традиционной рентгенографии ОГК

Рентгенологические проявления		Основная (n=140)			Сравнения (больные ГБ и ИБС)
		НИПЛТ (n=16)	НИПСТ (n=59)	НИПТТ (n=65)	
Вздутие легочной ткани	абс.	9	34	38	3
	%	56,25	57,62	58,46	10,0
Участки повышенной воздушности	абс.	6	20	19	2
	%	37,5	33,9	29,23	6,7
Участки пониженной воздушности	абс.	4	34	39	2
	%	25,0	57,62	60,0	6,7
Очагово-инфильтративные тени (уплотнения)	абс.	3	15	18	4
	%	18,75	25,42	27,69	13,33*
Усиление легочного (сосудисто-интерстициального) рисунка	абс.	14	56	65	4
	%	87,5	94,91	100,0	13,33**
Перибронхиальные наложения	абс.	2	9	11	2
	%	12,5	15,25	16,92	6,7
Очаги пневмофиброза, пневмосклероза	абс.	11	29	33	7
	%	43,75	49,15	50,77	23,33
Плевральные осложнения	абс.	2	9	11	4
	%	12,5	15,25	16,92	13,33
Расширение средостения за счет правых отделов сердца -	абс.	1	5	6	10
	%	6,25	8,47	9,23	33,33

Примечание: Основная группа и группа сравнения - * $p < 0,001$; ** $p < 0,01$.

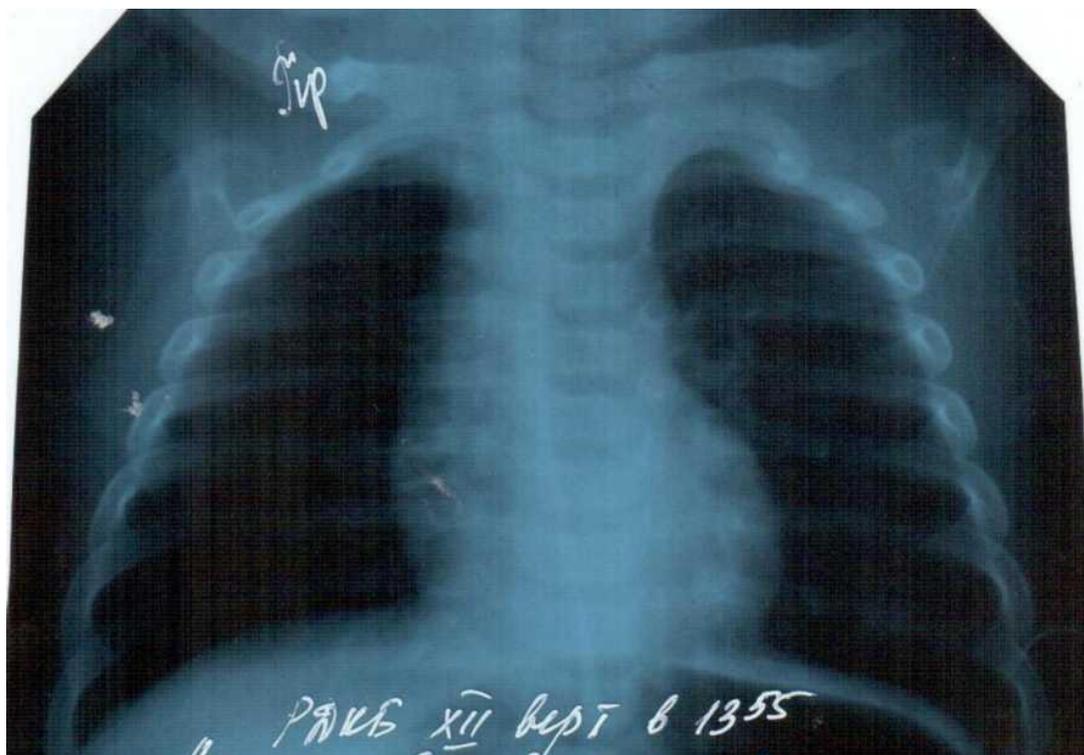


Рис. 2 . - Рентгенограмма в прямой проекции больного с НИПЛТ., 55 лет.

По данным КТВР ОГК в этих группах больных имели место: а) участки матового стекла; б) интерстициальный, бронхоальвеолярный, плевропневмонический тип инфильтрации; в) сегментарные, субсегментарные ателектазы; г) буллезная, панлобулярная, центрилобулярная, парасептальная эмфизема; д) Y-образные структуры дистальных бронхиол; е) бронхоэктазы, бронхиолоэктазы; ж) перибронхиальные/ перибронховаскулярные наложения; з) усиление междолькового, внутридолькового интерстиция; и) явления пневмофиброза, пневмосклероза.

Итак, по результатам КТВР ОГК в основных группах обследованных интерстициальный тип инфильтрации легочной ткани наблюдался у 101 (72,14%) пациентов. Картина «матового стекла» преимущественно в центральных отделах легких чаще наблюдалась у пациентов с НИПСТ, у больных с НИПЛТ и НИПТТ зоны «матового стекла» носили распространенный характер. Усиление внутридолькового интерстиция выявлено во всех основных группах с НИП (12,14%, n=17). Только у больных с НИПСТ и НИПТТ в большей степени был усилен междольковый интерстиций (15,71%, n=22). В 63,57% случаев (n=89) выявлялась центри- и панлобулярная эмфизема в легких, при этом во всех группах с НИП наблюдалась только центрилобулярная эмфизема, а при НИПСТ и НИПТТ - и панлобулярная. Также в 2-х последних группах НИП (5,0%) была выявлена буллезная эмфизема. Субсегментарные ателектазы отмечались у 17,14% обследованных пациентов (2-х больных с НИПЛТ, 10-и с НИПСТ и 12-и больных с НИПТТ). Y-образные структуры бронхиол (37,5%, n=6) выявлены нами только у больных с НИПЛТ. Выраженные фиброзно-склеротические изменения легочной ткани по результатам КТ ОГК были обнаружены у 53 (37,86%) больных в основной группе и чаще встречались у пациентов с НИПТТ (41,54%, n=25). Диффузный пневмофиброз с исходом в «сотое легкое» наблюдался только у 10 (7,14%) пациентов последних групп НИП.

В группе сравнения (больные с ГБ и ИБС) основным типом инфильтрации являлся бронхоальвеолярный тип (40,0%, n=12). Центрилобулярная и парасептальная эмфизема выявлена в 10,0% случаев (n=3) и в 20,0% случаев (n=6) соответственно. В 13,33% случаев (n=4) отмечалось усиление междолькового интерстиция. Перибронхиальные наложения были отмечены у 10 (33,3%) больных (рис. 3). Очаговый пневмофиброз наблюдался в 13,33% случаев (n=4).

Таким образом, проведенные рентгенологические исследования с применением КТВР технологий свидетельствуют о том, что для пациентов с неспецифической интерстициальными пневмонией характерно при клеточном субтипе преобладание «матового стекла» и отсутствие «сотого легкого», а при фиброзном или смешанном субтипе одновременно в разной степени выражены все четыре главных рентгенологических синдрома, а также (часто, но не всегда) «сотое легкое». Характерным также является присутствие симметричных тонких субплевральных полосок сохраненной легочной ткани, за которыми следуют ретикулярные и воспалительные изменения.

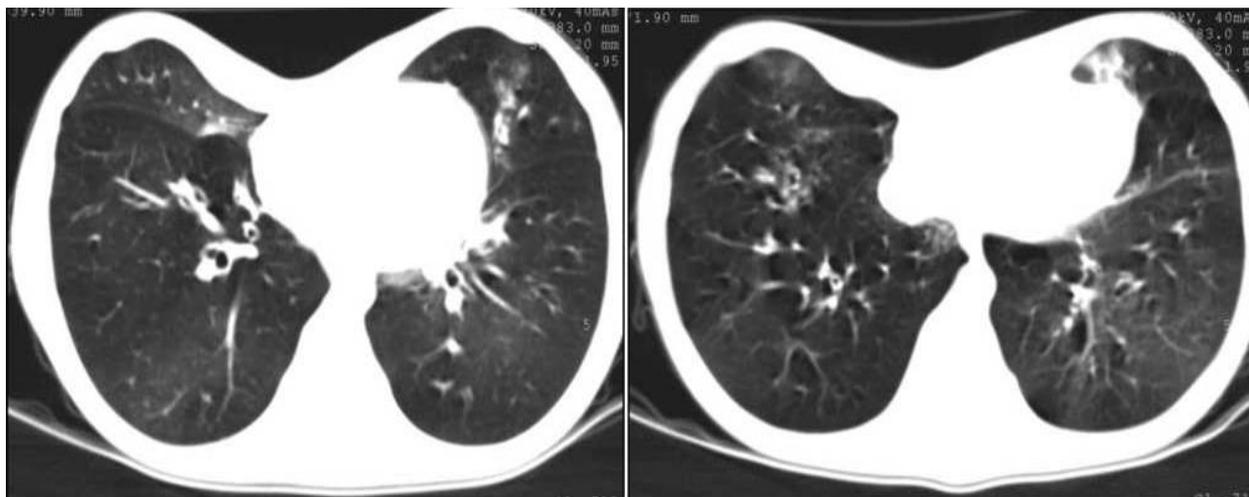


Рис. 3. КТВР пациента с хроническим бронхитом — Х., 19 лет

С целью выявления нарушений функции внешнего дыхания (ФВД) пациентам с НИП была проведена спирография (n=140). Средние показатели ФВД отражены в таблице 3.

Таблица 3.

Показатели ФВД у пациентов с НИП

	НИПЛТ, n=16	НИПСТ, n=59	НИПТТ, n=65
ОФВ ₁ , %	75,68±3,76	74,23±1,69	70,61±1,01
ОФВ ₁ , %*	107,41±12,76	84,02±21,56	74,93±17,41
ПОС, %	79,81±3,23	78,81±1,53	75,47±0,88
ПОС, %*	104,12±12,18	88,79±16,38	77,36±14,57
МОС ₅₀ , %	44,75±5,0	41,58±2,06	37,5±1,58
МОС ₅₀ , %*	93,18±23,44	51,05±24,02	38,33±18,42
МОС ₇₅ , %	34,06±5,28	31,36±2,19	27,25±1,69
МОС ₇₅ , %*	77,08±30,51	35,36±21,87	21,05±14,41
СОС ₂₅₋₇₅ , %	43,25±5,74	40,7±2,55	34,93±1,91
СОС ₂₅₋₇₅ , %*	92,07±24,41	50,11±25,13	32,08±17,11
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	78,21±7,87	62,45±8,13	60,43±11,96
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %*	84,62±7,38	69,36±11,87	64,15±7,88

*Примечание: *- измерение выполнено после ингаляции бронхолитика; ** - для выборок, характеризующихся нормальным распределением указаны среднее значение и значение стандартного отклонения (M±σ).*

По результатам проведенного исследования нарушения функции внешнего дыхания (ФВД) у всех групп пациентов имели выраженный характер.

Показатели и ФЖЕЛ, и ОФВ-1 были слегка или умеренно снижены у 20,83% обследованных больных в группе с НИПЛТ. Нормальный индекс Тиффно или его повышение более 70% и снижение ФЖЕЛ и ОФВ-1 менее 75% выявлено у 32,18% пациентов с НИПТТ и у 36,25% с НИПСТ, что указывает на рестриктивный характер нарушения ФВД. У 28,33% пациентов с НИПЛТ и 16,25% больных с НИПСТ изменения носили смешанный характер с преобладанием рестрикции. У 14,17% больных с НИПЛТ был отмечены обструктивные нарушения ФВД. Бронхиальная проходимость была

снижена у 18,33% пациентов с НИПЛТ и у 14,17% пациентов с НИПСТ.

Таким образом, показатели ФЖЕЛ, ОФВ-1, МОС 25, МОС 50, МОС 75 были достоверно выше у пациентов в группе с НИПЛТ и контрольных группах ($p < 0,05$). Показатели ФЖЕЛ были снижены у 20,83% пациентов с НИПЛТ, и это более выражено у с ревматическими болезнями. Нормальный индекс Тиффно или его повышение более 70% и снижение ФЖЕЛ и ОФВ-1 менее 75% выявлено у 32,18% пациентов с НИПТТ и у 36,25% с НИПСТ, что подтверждает рестриктивный характер нарушений ФВД.

У 28,33% больных с НИПЛТ и 16,25% пациентов с НИПСТ изменения носили смешанный характер с преобладанием рестрикции. Бронхиальная проходимость была снижена у 18,33% пациентов с НИПЛТ и 14,17% больных с НИПСТ. В группе сравнения чаще всего обнаруживался смешанный тип нарушения вентиляции с преобладанием обструкции, однако в 7,45% случаев имело место преобладание рестриктивного типа нарушений.

Четвертая глава диссертации под названием «Роль биомаркеров в развитии неспецифической интерстициальной пневмонии», состоит из 2-х подглав. В первой подглаве приводятся результаты исследования содержания нейтрофильной эластазы в сыворотке крови.

Наиболее высокие показатели нейтрофильной эластазы отмечались в группах с НИП с тяжким и средней тяжести течения, меньше в группе с легким течением, ещё меньше в контрольных группах обследованных лиц (практически здоровые, больные с ГБ и ИБС). При этом достоверных различий по анализируемому признаку у больных с НИПСТ и НИПТТ не выявлено (табл. 4).

Таблица 4.

Нейтрофильная эластаза в разных группах пациентов с НИП

Показатель	Здоровые N=30	Пациенты с ГБ и ИБС N=30	НИПЛТ N=16	НИПСТ N=59	НИПТТ N=65	t	p
Нейтрофильная эластаза, пг/мл	46,7±1,6	48,92±1,7	105,06±7,05	111,44±3,06	111,21±8,06	3,6	$p < 0,05$

Примечание: для выборок, характеризующихся нормальным распределением указаны среднее значение и значение стандартного отклонения ($M \pm \sigma$).

При этом уровень фермента в группе с НИПЛТ практически в более 2 раза отличался от содержания в группе практически здоровых. Возможно уровень фермента в группе с НИП легкого течения обусловлен действием нейтральной эластазы на местном уровне (в бронхах). Нельзя исключить влияние ингаляционных и системных стероидов на показатели фермента.

Самые высокие показатели нейтрофильной эластазы в сыворотке крови выявлены у пациентов с НИПСТ и НИПТТ, которые статистически отличались по сравнению со здоровыми и больными с ГБ и ИБС ($p < 0,05$). Уровень фермента в группе с НИПЛТ был достоверно ниже, чем в других группах НИП ($p < 0,05$).

Для установления возможных связей нейтрофильной эластазы, фагоцитарной активности нейтрофилов с СОЭ, лейкоцитами был проведен корреляционный анализ. У всех групп больных не выявлено статистически

значимых различий между ферментом и СОЭ. Установлены достоверные положительные корреляции между нейтрофильной эластазой и количеством лейкоцитов в периферической крови у больных с НИПЛТ и НИПТТ (табл. 5). Полученные результаты говорят об однонаправленном механизме действия нейтрофильной эластазы и лейкоцитов в патогенезе НИП.

Таблица 5.

Корреляционные связи нейтрофильной эластазы с СОЭ, лейкоцитами у всех обследованных

Группы обследованных	СОЭ, коэф. кор.	Лейкоциты, коэф.кор.
НИПЛТ	-0,118	0,418***
НИПСТ	0,071	0,401***
НИПТТ	0,201	0,568*
Больные с ГБ и ИБС	-0,006	0,350
Практ.здор.	-0,178	0,113

*Примечание: *статистически значимая корреляция на уровне $p < 0,001$; **статистически значимая корреляция на уровне $p < 0,01$; ***статистически значимая корреляция на уровне $p < 0,05$.*

Во второй подглаве четвертой главы приведены результаты исследования содержания интерлейкинов в сыворотке крови.

При НИП в воспалительном процессе клетками-мишенями являются клетки эпителия, дендрициты, макрофаги. В норме они участвуют в создании ИЛ-1 β , ИЛ-17А, антиоксидантов, ингибиторов лейкопротеиназа и sIGA. В результате ИЛ-1 β , ИЛ-17А активизирует фибробласты, увеличивается продукция коллагена и повреждаются ткани, вызывает локальный фиброз и способствует хронизации процесса.

У пациентов с НИП отмечается увеличение иммунокомпонентных клеток продукции ИЛ-1 β параметров провоспалительных цитокинов. В частности у пациентов с НИП в периферической крови, отмечается значительное увеличение цитокина ИЛ-1 β по сравнению с контрольной группой и группой больных с ГБ и ИБС (табл.6).

Таблица 6.

Содержание ИЛ-1 β в сыворотке крови

Показатель	Здоровые N=30	Пациенты с ГБ и ИБС N=30	НИПЛТ N=16	НИПСТ N=59	НИПТТ N=65	t	p
ИЛ-1 β , пг/мл	13,7 \pm 0,2	13,56 \pm 0,68	45,12 \pm 2,46	43,0 \pm 1,09	43,1 \pm 8,06	3,1	p<0,01

Примечание: для выборок, характеризующихся нормальным распределением указаны среднее значение и значение стандартного отклонения ($M \pm \sigma$).

При изучении степени продукции ИЛ-1 β стало известно, что во всех группах пациентов с НИП, с прогрессированием тяжести течения, количество провоспалительных цитокинов в периферической крови несколько снижается.

Установлено, что у пациентов с НИП отмечается увеличение иммунокомпонентных клеток продукции ИЛ-17А параметров провоспалительных цитокинов. В частности у пациентов с НИП в периферической крови, отмечается значительное увеличение цитокина ИЛ-

17А по сравнению с контрольной группой и группой больных с ГБ и ИБС (табл. 7).

Таблица 7.

Содержание ИЛ-17А в сыворотке крови

Показатель	Здоровые N=30	Пациенты с ГБ и ИБС N=30	НИПЛТ N=16	НИПСТ N=59	НИПТТ N=65	t	p
ИЛ-17А, пг/мл	12,7±0,22	15,08±0,6	59,06±2,53	56,38±1,18	52,27±8,06	4,2	p<0,01

Примечание: для выборок, характеризующихся нормальным распределением указаны среднее значение и значение стандартного отклонения ($M \pm \sigma$).

При изучении степени продукции ИЛ-17А стало известно, что во всех группах пациентов с НИП, с прогрессированием тяжести течения, количество провоспалительных цитокинов в периферической крови существенно уменьшается.

Вышеприведенные данные могут быть основанием для нового диагностического подхода по иммунологическим механизмам развития НИП и рекомендаций по патогенетическому лечению развития патологического процесса.

Пятая глава диссертации под названием «Создание математической модели ранней диагностики неспецифической интерстициальной пневмонии», состоит из 2-х подглав. В первой подглаве отмечено, что при пневмонии главным проявлением воспалительного процесса, развивающегося в ткани легких, является инфильтрация соответствующих сегментов, долей, выявляемая при рентгенологическом исследовании. При построении математической модели именно наличие инфильтрации было наиболее информативным признаком из числа использованных показателей.

Важным по значимости признаками явились клинические симптомы. Их количество напрямую зависит от объема поражения легких, пораженных воспалительным процессом.

Далее по степени информативности оказались лабораторные показатели - уровень лейкоцитов в крови, а именно нейтрофилов. Это явление наблюдалось у большого числа пациентов при тяжелой степени НИП.

В настоящее время особое внимание уделяется исследованию содержания биомаркеров в крови, в частности, уровня нейтрофильной эластазы в крови, интерлейкина-1 β , интерлейкина-17А. Это сделано вследствие того, что на этапе клинического исследования и динамического наблюдения за пациентами при поступлении у больных с последующим определением тяжести течения НИП.

Функция спирометрического исследования является одним из самых информативных признаков. Этот признак способствует оценки не только функции внешнего дыхания, но и всего состояния аппарата дыхания.

Для создания математической модели определим следующие обозначения (информативные признаки):

S_{sim} - количество симптомов заболевания, которое может принимать следующие значения:

$$S_{\text{sim}}(x_i) = \begin{cases} 0, & \text{если } \sum_{i=1}^n x_i \leq 3 \\ 1, & \text{если } 4 \leq \sum_{i=1}^n x_i \leq 7 \\ 2, & \text{если } 8 \leq \sum_{i=1}^n x_i < 11 \\ 3, & \text{если } 11 \leq \sum_{i=1}^n x_i \leq 14 \end{cases} \quad \text{где } x_i \text{ — симптом заболевания значение}$$

которых равно 1, т.е. $x_1=1, x_2=1, \dots, x_n=1$ (n -целое число).

S_{ley} - функция уровня лейкоцитов в крови, которое может принимать следующие значения:

$$S_{\text{ley}}(k) = \begin{cases} 0, & \text{если уровень } k \text{ в норме} \\ 1, & \text{если } k \text{ умеренно повышенное} \\ 2, & \text{если } k \text{ среднее повышенное} \\ 3, & \text{если } k \text{ высоко повышенное} \end{cases}, \text{ где значение } k \text{ определяется в}$$

лаборатории.

S_{ney} - функция уровня нейтрофилов в крови, которое может принимать следующие значения:

$$S_{\text{ney}}(n) = \begin{cases} 0, & \text{если уровень } n \text{ в норме} \\ 1, & \text{если } n \text{ умеренно повышенное} \\ 2, & \text{если } n \text{ среднее повышенное} \\ 3, & \text{если } n \text{ высоко повышенное} \end{cases}, \text{ где значение } n \text{ определяется в}$$

лаборатории.

S_{nel} - функция уровня нейтрофильной эластазы в крови, которое может принимать следующие значения:

$$S_{\text{nel}}(m) = \begin{cases} 0, & \text{если уровень } m \text{ в норме} \\ 1, & \text{если } m \text{ умеренно повышенное} (m \approx 105,06 \pm 7,05) \\ 2, & \text{если } m \text{ среднее повышенное} (m \approx 111,14 \pm 3,6) \\ 3, & \text{если } m \text{ высоко повышенное} (m \approx 113,21 \pm 8,06) \end{cases}, \text{ где}$$

значение m определяется в лаборатории.

$S_{1\beta}$ - функция уровня интерлейкина-1 β в крови, которое может принимать следующие значения:

$$S_{1\beta}(b) = \begin{cases} 0, & \text{если уровень } b \text{ в норме} \\ 1, & \text{если } b \text{ умеренно повышенное} (b \approx 45,13 \pm 2,46) \\ 2, & \text{если } b \text{ среднее повышенное} (b \approx 47,0 \pm 1,09) \\ 3, & \text{если } b \text{ высоко повышенное} (b \approx 49,1 \pm 8,06) \end{cases}, \text{ где}$$

значение b определяется в лаборатории.

S_{17A} - функция уровня интерлейкина-17A в крови, которое может принимать следующие значения:

$$S_{17A}(a) = \begin{cases} 0, & \text{если уровень } a \text{ в норме} \\ 1, & \text{если } a \text{ умеренно повышенное} (a \approx 59,06 \pm 2,53) \\ 2, & \text{если } a \text{ среднее повышенное} (a \approx 61,38 \pm 1,18) \\ 3, & \text{если } a \text{ высоко повышенное} (a \approx 63,27 \pm 8,06) \end{cases}, \text{ где}$$

значение a определяется в лаборатории.

S_{ren} - функция рентгенологической стадии, которое может принимать следующие значения:

$$S_{ren}(r) = \begin{cases} 0, & \text{если уровень } a \text{ в норме} \\ 1, & \text{если } r \text{ на 1 стадии} \\ 2, & \text{если } r \text{ на 2 или 3 стадии} \\ 3, & \text{если } r \text{ на 4 стадии} \end{cases}, \text{ где значение } r \text{ определяется в}$$

лаборатории.

S_{jnchh} - функция спирометрического исследования, оценка ограничения воздушного потока ОФВ1 /ФЖЕЛ, которое может принимать следующие значения:

$$S_{jnchh}(o) = \begin{cases} 0, & \text{если } o \geq 70 \\ 1, & \text{если } 50 \leq o \leq 69 \\ 2, & \text{если } 30 \leq o \leq 49 \\ 3, & \text{если } o < 30 \end{cases}, \text{ где значение } o \text{ определяется в лаборатории.}$$

Проводится оценка информативных признаков, после чего полученные значения функций суммируются и получаем следующую математическую модель S_{rez} :

$$S_{rez} = S_{sim}(x_i) + S_{ley}(k) + S_{ney}(n) + S_{nel}(m) + S_{1b}(b) + S_{17A}(a) + S_{ren}(r) + S_{ofv}(o)$$

Полученное значение S_{rez} можно использовать для ранней диагностики неспецифической интерстициальной пневмонии интерпретируя следующим образом:

$$D(S_{rez}) = \begin{cases} \text{легкое течение, если } 0 \leq S_{rez} \leq 6 \\ \text{средней тяжести, если } 7 \leq S_{rez} \leq 14 \\ \text{тяжкое течение, если } S_{rez} \geq 15 \end{cases}$$

Данная модель была использована для создания программного обеспечения (DGU №09459), которую можно использовать в пульмонологии, для улучшения критериев диагностики больных с неспецифической интерстициальной пневмонией.

Во второй подглаве пятой главы проведена проверка разработанной модели, с приведением клинических примеров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам на тему “Оптимизация диагностики неспецифической интерстициальной пневмонии, основанная на иммунологических биомаркерах” сделаны следующие выводы:

1. Основными симптомами, общими для всех форм неспецифической интерстициальной пневмонии, являются сухой кашель, прогрессирующая одышка без лихорадки; на компьютерной томографии интерстициальный тип инфильтрации легочной ткани, очаги консолидации, очаговые и распространенные фиброзно-склеротические изменения в обеих легких преимущественно распределены в центральных, базальных и заднебазальных отделах легких, много «сотовых» изображений легких и ранние признаки появления эмфизематозно-буллезной воздушности участков НИП носят слабовыраженный характер и позволяют проводить раннюю диагностику.

2. При обострении неспецифической интерстициальной пневмонии протеолитический фермент нейтрофильная эластаза увеличивается в 2,2 раза при легком течении НИП и в 2,4 раза при тяжелом, на основании чего можно составить оптимальный план лечения и улучшить прогноз заболевания.

3. При сравнении концентраций биомаркеров воспалительной системы при легкой и тяжелой форме НИП соответственно: в периферической крови цитокины ИЛ-1 β в 3,3 и 3,1 раза, ИЛ-17А в 4,7 и 4,1 раза, нейтрофильная эластаза увеличивается в 2,2 и 2,4 раза, что считается критериями ранней диагностики развития неспецифической интерстициальной пневмонии

4. Математическая модель для ранней оценки тяжести прогрессирования НИП у пациентов с тяжелым, среднетяжелым и легким течением НИП соответственно: 69,2%, 83,1% и 94% случаев при обеспечения соответствия прогнозируемого результата фактическому, способствует разработать план индивидуального, дифференцированного лечения больных.

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

SAMARKAND STATE MEDICAL UNIVERSITETE

MAKHMATMURADOVA NARGIZA NEGMATULLAEVNA

**OPTIMIZATION OF THE DIAGNOSIS OF NON-SPECIFIC
INTERSTITIAL PNEUMONIA BASED ON IMMUNOLOGICAL
BIOMARKERS**

14.00.05 – Internal medicine

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

Samarkand – 2023

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered at the Supreme Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with №B2020.3.PhD/Tib1404.

The dissertation was prepared at the Samarkand state medical universitete.

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

Scientific supervisor:

Aralov Nematilla Ravshanovich

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

Official opponents:

Abdullaev Ravshanbek Babajonovich

Doctor of Medical Sciences, Professor

Rahimova Dilorom Alimovna

Doctor of Medical Sciences

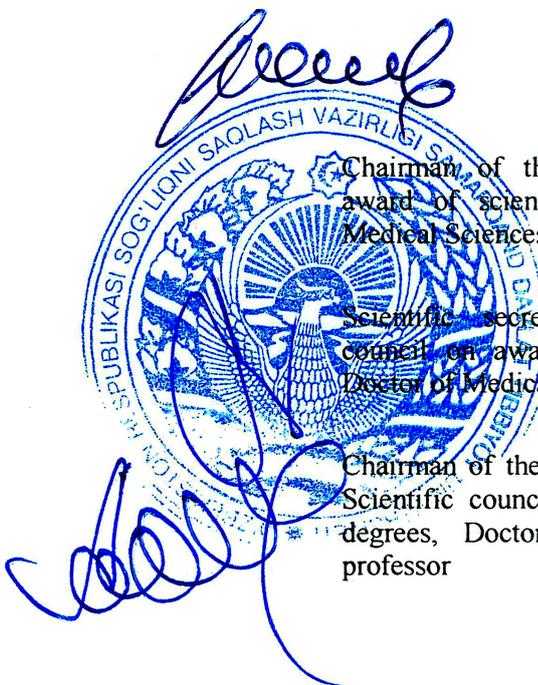
Leading organization:

Tajik State Medical University named after Abu Ali ibn Sina

The defense of the dissertation will take place at the meeting of the scientific council for the award of scientific degrees №. PhD.04/30.12.2019.Tib.102.01 at the Samarkand State Medical University "20" 02 2023 at 11⁰⁰ hours. (Address: Samarkand, M.Ulugbek st., 70a, 2-clinic SamSMU (Multiprofile Specialized Center for Pediatric Surgery) tel./fax: 0(366) 233-58-92, 233-79-03, e-mail: shodikulovagulandon@mail.ru).

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

The abstract of the dissertation was distributed on « ____ » _____ 2023.
(Registry record №. ____ dated « ____ » _____ 2023).



A.M.Shamsiev

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

G.Z.Shodikulova

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

J.O.Atakulov

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

INTRODUCTION (annotation of PhD dissertation)

The purpose of the study is to optimize the early diagnosis of nonspecific interstitial pneumonia and predict the course of the disease.

The object of the study were 140 patients with nonspecific interstitial pneumonia hospitalized in the pulmonology department of the Samarkand city medical association.

Research methods. The work used general clinical, functional, radiological, immunological (neutrophilic elastase, interleukins IL-1 β and IL-17A), instrumental and statistical methods of investigation.

The scientific novelty of the research is as follows:

for the first time the correlation between the development of various clinical manifestations of nonspecific interstitial pneumonia and the degree of structural changes according to the methods of radial imaging, in the form of interstitial infiltration type of pulmonary tissue, foci of consolidation, fibrotic-sclerotic and emphysematous-bullous areas, was substantiated;

it is proved that biomarkers of inflammation cytokines IL-1 β and IL-17A have a direct correlation with the level of neutrophil elastase due to imbalanced immunological mechanisms at the start of development of nonspecific interstitial pneumonia;

for the first time, it was substantiated that an increase in the proteolytic enzyme neutrophil elastase in the blood is an early prognostic marker of the progression of nonspecific interstitial pneumonia;

based on a mathematical model for early assessment of NSIP severity, it has been shown that the main determinants of disease progression are imbalances in immunological mechanisms, disorders of lung structural status, quality of life and clinical status.

Implementation of the research results. On the basis of the received scientific results on early diagnostics of nonspecific interstitial pneumonia and improvement of diagnostic-preventive measures to the patients were developed:

methodical recommendations "Immunological markers in diagnostics and evaluation of severity of non-specific interstitial pneumonia course", developed on the basis of scientific results of research on improvement of clinical and laboratory research in management of pulmonology patients and approved in public health practice (certificate of the Ministry of Health 8n-r/1025 of September 26, 2022). The given methodical recommendation allows to diagnose patients with nonspecific interstitial pneumonia in time and to prevent development of complications;

the methodological recommendation "Mathematical modeling of early diagnostics of nonspecific interstitial pneumonia", developed on the basis of scientific research results on prognosis and prevention of medical care in prevention and treatment institutions for patients with nonspecific interstitial pneumonia and approved (Ministry of Health certificate No. 8n-r/1024 of September 26, 2022). This methodological recommendation allowed to subdivide patients with nonspecific interstitial pneumonia into groups according to the

severity of the disease course and to improve early diagnosis, taking into account data from clinical, laboratory and instrumental studies;

the results of research aimed at early detection of the disease, comparative diagnosis, early treatment and preventive measures have been introduced into the practice of health care, including the practice of multi-disciplinary medical associations in Samarkand and Kashkadarya province (conclusion of the Ministry of Health № 8n-z 586 of October 31, 2022). The introduction of the obtained results into medical practice helped to increase the quality of early diagnosis of the disease by 2.2 times and to reduce complications by 1.6 times in patients with nonspecific interstitial pneumonia.

Approbation of work. The main results of this study were discussed at nine, including two international and seven republican scientific and practical conferences.

Publication of results. On the topic of the dissertation, 37 scientific papers were published, including 11 articles in journals recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for the publication of the main results of dissertations, 9 of them in republican and 2 in foreign journals.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, five chapters, a conclusion, conclusions, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation is 110 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST PUBLISHED WORKS

I қисм (I часть; I part)

1. Махматмурадова Н.Н., Аралов Н.Р., Закирьяева П.А. Особенности течения неспецифической интерстициальной пневмонии // Вестник врача. – 2020. - №1. - С. 11-13. (14.00.00., №20).

2. Махматмурадова Н.Н., Аралов Н.Р., Закирьяева П.А., Камалова М.И. Отличительные особенности неспецифической интерстициальной пневмонии // Журнал биомедицины и практики. – 2020. - Специальный выпуск-2. – С. 195-199. (14.00.00., №24).

3. Махматмурадова Н.Н., Аралов Н.Р., Ибадова О.А., Сафарова М.П. Causes and differential diagnostic criteria for non-specific interstitial pneumonia // Journal of critical reviews. – 2020. Vol 7, Issue 097(9). – P. 2484-2488 doi: 10.31838/jsr.07.09.402 ISSN-2394-5125 (Scopus).

4. Махматмурадова Н.Н., Аралов Н.Р., Закирьяева П.А. Клиническая оценка течения неспецифической интерстициальной пневмонии // Проблемы биологии и медицины. – 2020. - №2 (118). - С. 22-23. (14.00.00., №19).

5. Махматмурадова Н.Н. Рентгенологическая картина неспецифической интерстициальной пневмонии // Проблемы биологии и медицины. – 2020. - №2. (118). - С. 80-83. (14.00.00., №19).

6. Махматмурадова Н.Н., Ибадова О.А. Исследование функции внешнего дыхания при неспецифической интерстициальной пневмонии // Проблемы биологии и медицины. – 2021. - №3(128). С. 64-67. (14.00.00., №19).

7. Махматмурадова Н.Н., Дусанов А.Д. Отличительные критерии неспецифической интерстициальной пневмонии // Инфекция, иммунитет и фармакология. – 2021. - №1. – С. 48-53. (14.00.00., №15).

8. Махматмурадова Н.Н., Дусанов А.Д. Клинические особенности неспецифической интерстициальной пневмонии // Инфекция, иммунитет и фармакология. – 2021. - №1. – С. 54-56(14.00.00., №15).

9. Махматмурадова Н.Н., Сафарова М.П., Шодиев О.О. Рентгенологическая характеристика неспецифической интерстициальной пневмонии // Инфекция, иммунитет и фармакология. – 2021. - №5. – С. 126-131. (14.00.00., №15).

10. Makhmatmuradova N.N. Radiological signs non-specific interstitial pneumonia // The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. - 2022. – Volume № 4(Issue №-03). ISSN 2689-1026. – P.7-11. doi 10.37547/TAJMSPR . (14.00.00., №2).

11. Makhmatmuradova N.N. Nospetsifik interstitsinal pnevmoniya rivojlanishida immunologic biomarkerlar ahamiyati// Журнал биомедицины и практики. – 2022. – Т.7, №6. – С. 32-36. (14.00.00., №24).

II бўлим (II часть; Part II)

12. Махматмурадова Н.Н., Аралов Н.Р. Сафарова М.П. Клинико-иммунологическая характеристика неспецифической интерстициальной пневмонии // Ежемесячный научно-методический журнал «Достижения науки и образования». Россия. – 2019. - Выпуск №13(54). - С. 117-120.

13. Махматмурадова Н.Н., Юлдашева Д.А., Сафарова М.П. Роль нейтрофильной эластазы в развитии неспецифической интерстициальной пневмонии // Ежемесячный научно-методический журнал «Достижения науки и образования». Россия. – 2020. - Выпуск №1(55). – С. 100-103.

14. Махматмурадова Н.Н., Закирьяева П.А. Value of clinical in diagnostics non-specific interstitial pneumonia // Международная научно-практическая интернет-конференция «Тенденции и перспективы развития науки», Украина. - 31 января 2020. - Выпуск №55. – С. 533-534.

15. Махматмурадова Н.Н., Чоршанбиев А., Ризаева Г., Турсунов Ш. The importance of neutrophilic elastase in the development of non-specific interstitial pneumonia // Международная научно-практическая интернет-конференция «Тенденции и перспективы развития науки», Украина. - 31 января 2020. - Выпуск №55. – С. 535-537.

16. Махматмурадова Н.Н., Аралов Н.Р. Differential sign non-specific interstitial pneumonia // Материалы международной научно-практической онлайн конференции «Актуальные проблемы фундаментальной, клинической медицины и возможности», Самарканд. - 1 мая 2020. – С. 213-214.

17. Махматмурадова Н.Н., Аралов Н.Р. Radiation diagnostics non-specific interstitial pneumonia // Материалы международной научно-практической онлайн конференции «Актуальные проблемы фундаментальной, клинической медицины и возможности», Самарканд. - 1 мая 2020. – С.327-328.

18. Махматмурадова Н.Н., Мирзаева Ш.А. Значение ревматических болезней в развитии неспецифической интерстициальной пневмонии // Материалы 74-й Международной научно-практической онлайн-конференции студентов–медиков и молодых учёных, посвящённой 90-летию Самаркандского государственного медицинского института «Актуальные проблемы современной медицины». - Самарканд. - 15 мая 2020. – С. 181-182.

19. Махматмурадова Н.Н., Турсунов Ш. Клинические особенности неспецифической интерстициальной пневмонии // Материалы 74-й Международной научно-практической онлайн-конференции студентов–медиков и молодых учёных, посвящённой 90-летию Самаркандского государственного медицинского института «Актуальные проблемы современной медицины». - Самарканд. - 15 мая 2020. – С. 219-220.

20. Махматмурадова Н.Н., Юлдашева Д.А., Чоршанбиев А.Ж. Clinical and laboratory data of nonspecific interstitial pneumonia // Материалы международной научно-практической онлайн конференции молодых учёных

и студентов. Кемерово. - 9-10 апреля 2020 года. - Проблемы медицины и биологии. – часть 2. – С. 389-390.

21. Махматмурадова Н.Н., Сафарова М.П., Турсунов Ш.Ж. Establishing the role of neutrophilic elastasis in the development of non-specific interstitial pneumonia // Материалы международной научно-практической онлайн конференции молодых учёных и студентов. Кемерово. - 9-10 апреля 2020 года. - Проблемы медицины и биологии. – часть 2. – С. 391-393.

22. Махматмурадова Н.Н., Сафарова М.П. Клинические изменения при неспецифической интерстициальной пневмонии // Материалы международной научно-практической онлайн конференции «Фундаментальная наука в современной медицине». К 90-летию Самаркандского Государственного медицинского института. Самарканд. - 16 октября 2020. – С. 269-270.

23. Махматмурадова Н.Н., Юлдашева Д.А. Значение ревматических болезней в развитии неспецифической интерстициальной пневмонии // Материалы международной научно-практической онлайн конференции «Фундаментальная наука в современной медицине». К 90-летию Самаркандского Государственного медицинского института. Самарканд. - 16 октября 2020. – С. 270-271.

24. Махматмурадова Н.Н., Ибадова О.А., Закирьяева П.О. Дифференциальная диагностика неспецифической интерстициальной пневмонии // Журнал кардиореспираторных исследований. – 2020. - №2. – С. 50-52. doi.org/10.26739/2181-0974-2020-2-7.

25. Махматмурадова Н.Н. Роль ревматических заболеваний в развитии неспецифической интерстициальной пневмонии // Журнал кардиореспираторных исследований. – 2021. - №SI -1.1. – С. 140-141. Doi . org / 10.26739/2181-0974-2021- SP -1.1

26. Махматмурадова Н.Н., Сафарова М.П. Отличительные критерии неспецифической интерстициальной пневмонии // Научно-теоритический журнал «Вопросы науки и образования. Москва. – 2021. - № 13 (138) , ISSN 2542-081. - С. 48-55.

27. Махматмурадова Н.Н., Ибадова О.А., Шодиев О.О. Факторы риска в развитии неспецифической интерстициальной пневмонии // Научно-теоритический журнал «Вопросы науки и образования. Москва. – 2021. - № 13 (138) , ISSN 2542-081. - С. 55-66.

28. Махматмурадова Н.Н., Ибадова О.А., Сафарова М.П. Аутоиммунные процессы в развитии неспецифической интерстициальной пневмонии // Материалы международной научно-практической онлайн конференции «Роль инновационных технологий в медицинском образовательном процессе фундаментальных дисциплин и клинической медицины». Самарканд. - 6 мая 2021. – С. 99-100.

29. Махматмурадова Н.Н., Юлдашева Д.А., Закирьяева П.О. Характеристика внешнего дыхания при неспецифической интерстициальной пневмонии // Материалы международной научно-практической онлайн конференции «Роль инновационных технологий в медицинском

образовательном процессе фундаментальных дисциплин и клинической медицины». Самарканд. - 6 мая 2021. – С. 100-101.

30. Махматмурадова Н.Н. Клиническое течение неспецифической интерстициальной пневмонии // Сборник материалов XVI-й Международной конференции «Дистанционное образование в медицине». Ташкент. - 19-20 февраля 2021. – С. 152-153.

31. Махматмурадова Н.Н. Ревматическая патология в развитии неспецифической интерстициальной пневмонии // Сборник материалов XVI-й Международной конференции «Дистанционное образование в медицине». Ташкент. - 19-20 февраля 2021. – С. 153-155.

32. Махматмурадова Н.Н. Состояние слизистой полости рта у больных при неспецифической интерстициальной пневмонии // Журнал стоматологии и краниофациальных исследований. – 2022. - Спец.выпуск. - С. 434-437.

33. Махматмурадова Н.Н. Клинические особенности неспецифической интерстициальной пневмонии // Журнал кардиореспираторных исследований. – 2022. - Том №1 ISSN 2181-0974. - С. 260- 263. doi 10.26739/2181-0974.

34. Махматмурадова Н.Н. Отличительные черты неспецифической интерстициальной пневмонии // Журнал кардиореспираторных исследований. – 2022. - Том №1 ISSN 2181-0974. - С. 264- 267. doi 10.26739/2181-0974.

35. Махматмурадова Н.Н., Закирьяева П.О. Носпецифик интерстициал пневмонияни эрта ташихислаш учун дастур. Электрон хисоблаш машиналари учун яратилган дастурнинг расмий рўйхатдан ўтказилганлиги тўғрисидаги гувоҳнома. 25.11.2020 йил №DGU 09459.

36. Ziyadullaev Sh.X., Maxmatmuradova N.N. «Nospesifik interstitsial pnevmoniyaning diagnostikasi va kechish og'irligini baholashda immunologik markerlar». – Uslubiy tavsiyanoma. – Samarqand. – 2022. – 44 b.

37. Ziyadullaev Sh.X., Maxmatmuradova N.N. «Nospesifik interstitsial pnevmoniyaning erta diagnostikasini matematik modellashtirish». – Uslubiy tavsiyanoma. – Samarqand. – 2022. – 30 b.

Автореферат «Биология ва тиббиёт муаммолари» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида (резюме) даги матнлар мувофиқлаштирилди.

Босмахона лицензияси:



4268

Тасдиқнома

№ 8376-525f-572d-f37b-0fd6-3529-7957

2023 йил 1 февралда босишга рухсат этилди:

Офсет босма қоғози. Қоғоз бичими 60x84_{1/16}.

“Times” гарнитураси. Офсет босма усули.

Ҳисоб-нашриёт т.: 3,4. Шартли б.т. 2,8.

Адади 100 нусха. Буюртма №5/12.

СамДЧТИ нашр-матбаа марказида чоп этилди.
Манзил: Самарқанд ш., Бўстонсарой кўчаси, 93-уй.