

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

ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ

МУХТОРОВ ШЕРЗОД МУРОД ЎҒЛИ

**БРОНХИАЛ АСТМАНИ ДАВОЛАШДА ГЛЮКОКОРТИКО-
РЕЗИСТЕНТЛИКНИ АНИҚЛАШНИНГ АҲАМИЯТИ
ВА УНИНГ ИММУНОЛОГИК ЖИҲАТЛАРИ**

14.00.36 – Аллергология ва иммунология

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

ТОШКЕНТ - 2023

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

Мухторов Шерзод Мурод ўғли

Бронхиал астмани даволашда

глюкокортикорезистентликни аниқлашнинг

аҳамияти ва унинг иммунологик жиҳатлари..... 3

Мухторов Шерзод Мурод угли

Значение определения глюкокортикорезистентности

и иммунологических особенностей

в лечении бронхиальной астмы..... 27

Mukhtorov Sherzod Murod Ogli

Significance of glucocorticoresistance

and immunological features in

the treatment of bronchial asthma..... 51

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works..... 54

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

ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ

МУХТОРОВ ШЕРЗОД МУРОД ЎҒЛИ

**БРОНХИАЛ АСТМАНИ ДАВОЛАШДА ГЛЮКОКОРТИКО-
РЕЗИСТЕНТЛИКНИ АНИҚЛАШНИНГ АҲАМИЯТИ
ВА УНИНГ ИММУНОЛОГИК ЖИҲАТЛАРИ**

14.00.36 – Аллергология ва иммунология

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

ТОШКЕНТ - 2023

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2021.1.PhD/Tib1787 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Иммунология ва инсон геномикаси институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:	Суяров Акрам Амиркулович тиббиёт фанлари доктори
Расмий оппонентлар:	XX тиббиёт фанлари доктори, профессор XX тиббиёт фанлари доктори, профессор
Етакчи ташкилот:	XX

Диссертация ҳимояси Иммунология ва инсон геномикаси институти ҳузуридаги DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2023 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100060, Тошкент ш., Я. Ғулямов кўч, 74. Тел./факс +99871-207-08-30, e-mail: immunologiya@qip.ru).

Диссертация билан Иммунология ва инсон геномикаси институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ _____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100060, Тошкент ш., Я. Ғулямов кўч, 74. Тел./факс: +99871-207-08-30, e-mail: immunologiya@qip.ru.

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

Т.У. Арипова

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

У.П. Набиева

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

А.А. Исмаилова

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

КИРИШ (фалсафа доктори диссертацияси (PhD) аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Дунёда бронхиал астма (БА) касаллиги нафас йўлларининг энг кенг тарқалган касалликларидан бири бўлиб, кардиопульмонал асоратларнинг ривожланиши ва беморларнинг ҳаёт сифатининг пасайиши соғлиқни сақлаш тизимида жиддий муаммо бўлиб қолмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) эпидемиологик тадқиқотларига кўра, «...ривожланган мамлакатлар аҳолисида турли даражадаги бронхиал астма касаллигининг учраши 27,7 фоизни ташкил этмоқда, ушбу тоифадаги беморларда кортикостероидларга резистентликни ривожланиши касалликнинг янада оғир кечишига олиб келмоқда»¹. Касаллик фенотипларининг хилма-хиллиги, патогенезнинг мураккаблиги ва бронхиал астманинг назоратсиз тури фонида кўплаб асоратлар ривожланиши, ижтимоий-иқтисодий оқибатлари ушбу касалликни эрта ташхислаш, оқибатларини башоратлаш, даволаш чора-тадбирларини ишлаб чиқиш ва уни амалий тиббиётга тадбиқ қилишни тақозо этмоқда.

Жаҳон миқёсида БА касаллигини эрта босқичда ташхислаш, олдини олиш ва даволаш чора-тадбирларини такомиллаштиришга қаратилган илмий-тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада БАни келиб чиқиши хавф омилларини аниқлаш, иммуногенетик тадқиқотлар ўтказиш, БАда биокимёвий ва иммунологик кўрсаткичлар ҳолатини аниқлаш, олдини олиш ва даволашда глюкокортикоидларга нисбатан сезувчанликни аниқлашга бағишланган изланишлар илмий-тадқиқотларнинг устивор йўналиши бўлиб қолмоқда. Шулар билан бир қаторда БА касаллигига чалинган беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш, глюкокортикорезистентлик ривожланишини бартараф қилиш ва амалиётга тадбиқ этиш соҳа мутахассислари олдида турган долзарб муаммолардан бири ҳисобланади.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини жаҳон андозалари даражасида ривожлантириш мақсадида аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамни янада такомиллаштириш, хусусан, аллергия касалликларни камайтириш чора-тадбирлари изчил амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг еттита устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»² каби вазифалар белгиланган. Бундан келиб чиққан ҳолда аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини янги босқичга кўтариш, соғлом муҳит яратиш, айниқса, бронхиал астмали шахсларда иммун тизим фаолиятини ҳар томонлама аниқлаш, даволашга янги ёндошувлар ишлаб чиқиш, касалланиш даражасини камайтириш алоҳида аҳамият касб қилмоқда.

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

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги ПФ-60-сон Фармони

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги ва 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6610-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохатлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги фармонлари, 2017-йил 20-июндаги ПҚ-3071-сон “Ўзбекистон Республикасида аҳолига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги ва 2018 йил 11 майдаги ПҚ-3715-сон «Аллергик касалликларни профилактика қилиш, уларга ташхис қўйиш ва даволашни тубдан такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ҳозирда узоқ ва яқин хориж олимлари БА касаллиги ривожланишининг иммунологик механизмларини ўрганиш, иммун-яллиғланиш жараёнларини блоклайдиган турли дори воситалари яратиш билан яқиндан шуғулланмоқда. БА нинг иммунопатогенези мураккаб бўлиб, унинг асосида бронх шиллик қаватларидаги сурункали аллергия яллиғланиш жараёни ётади. Ушбу жараён асосан иммунитетнинг ҳужайра ва гуморал каторида чуқур ўзгаришлар бўлиши билан кечади (Убайдуллаев С.А. 2009). БА касаллигини базис давосида асосий восита сифатида асосан глюкокортикостероид (ГКС) препаратлари кенг қўлланилиб келинади. ГКС препаратлари икки гуруҳга ажратилади. Булар тизимли ГКС ва маҳаллий таъсир қилувчи ингаляцион глюкокортикостероид (ИГКС)лар ёки суртма шаклидаги ГКСлардир (Архипов В.В. 2014; Княжеская Н.П. 2012; Застрожина А.К. ва ҳаммуалифлар; 2019; Gang W. et al., 2016; Christer J. et al., 2018).

БАни даволашда ҳозирги кунда GINA (2019) таснифидан фойдаланилади. Ушбу тасниф кўрсатмаси бўйича БА касаллигини базис даволашда ИГКСлар кенг қўлланилади. ИГКСлар тўғридан-тўғри касалланган соҳага тушиши натижасида маҳаллий таъсир кўрсатади. Бунинг натижасида уларнинг миқдори бошқа йўллар орқали (оғиз орқали ичиладиган, вена ичига, мушаклар орасига) қабул қилинадиган ГКСлар миқдорига нисбатан 30-40 мартагача камайишига эришилади ва ГКСлардан кейинги юзага келадиган кўпгина асоратларнинг олди олинади (Архипов В.В. 2014; Княжеская Н.П. 2015; Застрожина А.К. 2018; Емельянов А.В. 2018; Kew R.M. 2016; Michael E.W. et al., 2017; Elliot I. 2017). ИГКС касаллик кўзишининг дастлабки кунларидан тавсия этилсада, унинг самарали таъсири, даволашнинг фақатгина 5–6 кунларидан бошланади. Бу эса, БА касаллигининг хуружи пайтида

беморларнинг аҳолини тезроқ яхшилаш мақсадида ГКСларни парентрал юборишга мажбур бўлинади (Ненашева Н.М. 2014; Медуницына Е.Н. 2015).

БАни глюкокортикостероид препаратлари билан даволаш давомидаги тахлиллар, ушбу препаратлар барча беморларга бир хил даражада самарадор таъсир қилмаслигини кўрсатади. Сабаби, ҳар бир бемор организми ГКС препаратларига бир хил даражада сезувчан эмаслигидир. ГКСлар препаратларини қабул қилиш давомида беморларнинг кўпчилигида касалликнинг тузалиши чўзилиб, даволаниш кунлари узайиб кетади ёки даволаш самарадорлиги яққол намоён бўлмайди.

БА касаллигини ГКС препаратлари билан даволашда эришилган самарали ютуқларга қарамасдан организмдаги глюкокортикостероидрезистентликни аниқлаш муаммоси долзарб бўлиб қолмоқда. БА билан оғриган беморларни даволашда ГКС препаратларига нисбатан сезувчанликни аниқлаш ҳамда иммунологик жиҳатларини ўрганиш мақсадга мувофиқ бўлади. Юқорида келтирилган муаммоларни ҳал этиш ҳам илмий, ҳам амалий жиҳатдан долзарбдир.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Иммунология ва инсон геномикаси институтининг илмий-тадқиқот ишлари режаларига мувофиқ ПЗ-20170920260 «Аутоиммун касалликлари (РА, ТКЮ) ва бронхиал астмани глюкокортикоидлар билан даволаш усуллари тақомиллаштириш» (2018–2020 йй.) амалий лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади бронхиал астмани даволашда глюкокортикостероидрезистентликни аниқлашнинг аҳамияти ва унинг иммунологик жиҳатларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

бронхиал астмада глюкокортикоидларга нисбатан сезувчанликни периферик қонда *in vitro* усулида аниқлаш;

бронхиал астма билан оғриган беморларнинг балғамида глюкокортикоидларга нисбатан сезувчанлигини *in vitro* усулида аниқлаш;

бронхиал астмада глюкокортикостероидрезистентлик ва иммунологик кўрсаткичлари ҳолатини баҳолаш;

бронхиал астмада ГКСларга сезувчанлик аниқланиб даволанган беморларда клиник-иммунологик ҳолатини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2018-2020 йилларда Тошкент шаҳар 3-сон клиник шифохонаси ва «Пойтахт меддиагностика» хусусий клиникаси назоратида бўлган бронхиал астманинг III ва IV поғонаси билан касалланган 215 нафар беморлар ва 50 нафар амалий соғлом шахслар олинди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида бронхиал астма билан касалланган беморлар ва соғлом шахслар вена қони, қон зардоби ва балғами иммунологик ва иммунофармакологик тадқиқотлар учун олинди.

Тадқиқотнинг усуллари: Тадқиқотда умумклиник, аллергологик, иммунологик, иммунофармакологик ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор БАнинг III ва IV поғонаси билан оғриган беморлар периферик қони ва балғамида триамциналонга ўта юқори, кейинги ўринларда бетаметазон, гидрокортизон, преднизолон, дексаметазон, метилпреднизолон ва ўта паст сезувчанлик даражаси небуфлюзонда бўлиши исботланган;

илк бор БА билан касалланган беморларнинг бир гуруҳида периферик қонда бир вақтнинг ўзида бир нечта глюкокортикостероидларга (триамциналон, дексаметазон, преднизолон) ўта юқори сезувчанлик аниқланган;

илк бор БА билан оғриган бир гуруҳ беморлар периферик қонида метилпреднизолон, гидрокортизон, небуфлюзонга нисбатан бир вақтнинг ўзида ўта паст сезувчанлик даражаси аниқланган;

илк бор БАда триамциналон, дексаметазон, преднизолонга нисбатан ўта юқори сезувчанлик кузатилган беморларда CD8+, CD16+, CD20+, CD23+, IgA, IgM, IgE миқдорларининг ортиши ва CD3+, CD4+, CD4+/CD8+, CD45RA+, CD95+ миқдорларининг камайиши аниқланган;

илк бор БА касаллигида бир вақтда метилпреднизолон, гидрокортизон, небуфлюзонга ўта паст сезувчанлик аниқланганда CD16+, CD20+, CD23+, IgE миқдорларининг ортиши ва CD3+, CD4+, CD8+, CD4+/CD8+, CD45RA+, CD95+, IgM, IgG, миқдорларининг камайиши исботланган;

илк бор глюкокортикостероидларга ўта юқори сезувчанлик аниқланган беморларда лимфоцитлар, CD3+, CD8+, CD23+ сонининг камайиши ҳамда CD16+, CD20+, IgA, IgM миқдорларининг ошиши, шу билан бирга цитокинларнинг (IL-1 β , IL-4, IL-6 ва TNF α) даволашдан аввал ортган миқдорлари ГКСлар билан даволашга боғлиқ ҳолда камайиши аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

илк бор БА билан оғриган беморларнинг периферик қонида ва балғамида ГКСларга нисбатан сезувчанликни аниқлаш усули ишлаб чиқилган;

илк бор БА касаллиги билан оғриган беморларда, ГКСларга нисбатан сезувчанликни аниқлаш асосида ишлаб чиқилган даволаш усулининг, анаънавий усулларга нисбатан юқори самарали эканлиги исботланган;

илк бор БА касаллигида ГКСларга нисбатан сезувчанликни аниқлашга ва унинг асосида БА беморларини даволаш усулига 2 патент олинган;

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқот ишида замонавий усул ва ёндошувларнинг қўлланилганлиги, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, клиник - анамнестик, иммунологик ва статистик тадқиқот усулларига асосланганлиги, тадқиқот натижаларининг халқаро ва маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги, хулоса, олинган натижаларининг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти бронхиал астмани даволашда глюкокортикостероидрезистентлик ва унинг иммунологик жиҳатларини аниқлаш келгусида тадқиқотларни янада ривожлантиришга имкон яратиб, БАнинг III ва IV поғонаси билан оғриган беморлар периферик қонида триамцинолон, бетаметазон, гидрокортизон, преднизолон, дексамезазон, метилпреднизолон ва небуфлюзонга нисбатан сезувчанлик даражаси аниқланиши ва уни иммунитет фаолияти (ҳужайравий ва гуморал бўғин) кўрсаткичлари ўзгариши билан боғлиқлигини аниқланганлиги касаллик патогенезининг янги жиҳатларини очиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, БА билан оғриган беморларда ГКСларга нисбатан индивидуал сезувчанликни аниқлаган ҳолда ишлаб чиқилган даволаш алгоритми анаънавий усулларга нисбатан самарали эканлиги асосланганлиги, клиник-иммунологик кўрсаткичларни ижобий томонга ўзгариши ва асоратлар ривожланишини олдини олишига ёрдам бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Бронхиал астмани даволашда глюкокортикостероидрезистентликни аниқлашнинг аҳамияти ва унинг иммунологик жиҳатларини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

бронхиал астмани даволашда глюкокортикостероидларга нисбатан сезувчанликни аниқлаш натижалари асосида ишлаб чиқилган «Бронхиал астманинг назоратсиз кечиши билан оғриган беморларда глюкокортикостероидларга чидамлилигини аниқлаш усули» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 20 июндаги 8н-з/307-сон маълумотномаси). Илмий натижаларни жорий қилиниши глюкокортикоидларга нисбатан сезувчанликни аниқланиши бронхиал астма билан касалланган беморларда касалликни самарали даволашга ва асоратларини олдини олишга хизмат қилган;

бронхиал астмани даволашда глюкокортикостероидрезистентликни аниқлашнинг аҳамияти ва унинг иммунологик жиҳатларини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Бухоро вилоят кўп тармоқли тиббиёт маркази ва Тошкент шаҳар 3-сон клиник шифохонаси амалий фаолиятига жорий қилинган (Иммунология ва инсон геномикаси институтининг 2023 йил 18 апрелдаги PhD5a-2/001-сон маълумотномаси). Илмий натижаларнинг клиник амалиётга жорий этилиши бронхиал астма касаллигида ГКСлар билан ўз вақтида мақсадли даволаш чора-тадбирлари касаллик асоратларини камайтириш ва тиббий ёрдам сифатини ошириш орқали стационарда беморларнинг даволаниш муддатини қисқартириш ҳамда иқтисодий самарадорликка эришишга имкон яратган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 3 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 18 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан 2 та (FAP) фойдали

моделга патент ва Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан, 4 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хотима, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 111 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

Диссертациянинг «**Бронхиал астма ҳақида замонавий қарашлар**» деб номланган биринчи боби тўртта параграфдан иборат бўлиб, унда диссертация мавзуси бўйича олиб борилган илмий изланишлар атрофлича кўриб чиқилган, муаммонинг ўрганилганлик даражаси аниқланган. Ушбу шарҳда бронхиал астманинг эпидемиологияси, тиббий-ижтимоий аҳамияти ва замонавий тушунчаларни, этиологияси, ҳужайрали ва молекуляр механизмлари ва уни даволашда глюкокортикостероидларнинг аҳамияти ҳамда даволашдаги долзарб муаммолар аниқланган.

Диссертациянинг «**Текширилган беморларнинг умумий тавсифи ва фойдаланилган тадқиқот усуллари**» деб номланган иккинчи бобида ишнинг мақсад ва вазифаларига мос равишда материаллар ва тадқиқот усуллари баён қилинган. Тадқиқотда 2018-2020 йилларда Тошкент шаҳар 3 - сон клиник шифохонаси ҳамда “Пойтахт мед диагностика” хусусий клиникасида амбулатор ва стационар шароитида даволанган, ёши 18 ёшдан 70 ёшгача бўлган 215 нафар беморлар танлаб олинди. Барча беморлар лаборатория ва инструментал текширувлар ва тўлиқ клиник кўрикдан ўтказилди. 215 нафар бемордан 98 нафарини (46%) эркак ва 117 нафарини (54%) аёл беморлар ташкил қилди. БАнинг III поғонаси ўртача оғирликда кечиши билан оғриган беморлар сони 103 нафарни (48%) ва IV поғонаси оғир даражаси билан оғриган беморлар 112 нафарни (52%) ташкил қилди. Назорат гуруҳини 50 нафар амалий соғлом шахслар ташкил этди..

Бронхиал астма ташхисини қўйишда Жаҳон Соғлиқни Сақлаш ташкилоти ва АҚШ юрак, ўпка ва қон миллий институти томонидан тавсия этилган Global Initiative for Asthma (GINA 2019 йил) таснифидан фойдаланилди. Текширувлар тўлиқ анамнез, клиник, лаборатория: умумий қон тахлили, умумий сийдик тахлили, биокимёвий тахлиллар, кўкрак қафаси рентгенограммаси, электрокардиография, спирография, пикфлуометриялар асосида амалга

оширилди.

Беморлар периферик қон ва балғамида ГКСларга нисбатан сезувчанлик даражаси ўрганилди. Ушбу ГКСларга нисбатан сезувчанлик даражасини аниқлаш усули глюкокортикоид препаратларининг периферик қон ва балғамдаги лимфоцитлар рецепторларига таъсирига асосланган бўлиб, глюкокортикоидлар лимфоцитларнинг рецепторларига қанча кўп боғланса, шунча сезувчанлик юқори бўлади ва бунда ўта юқори, юқори, ўртача, паст, ўта паст сезувчанлик даражасида баҳоланади.

Периферик қондаги CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+, CD23+ CD+45RA, CD95+ лимфоцитлар миқдорлари моноклонал антителалар усулида, IgA, IgM, IgG, IgE иммуноглобулинлари шунингдек, ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-6, TNFα цитокинлари иммуноферментли таҳлил (ИФТ) усулида аниқланди.

Беморларни даволашда анъанавий ҳамда ретростернал гормонотерапия усулларидадан фойдаланилди.

Олинган натижалар Фишер-Студент ўзгарувчанлик статистикаси усули бўйича статистик ишловдан ўтказилди.

Диссертациянинг **«Бронхиал астма билан оғриган беморларда глюкокортикостероидларга сезувчанликни аниқлаш»** деб номланган учинчи бобида, ишлаб чиқилган ГКСларга нисбатан сезувчанликни аниқлаш усули билан БА беморларининг периферик қонда ГКСларга нисбатан сезувчанлик даражасини аниқлаш натижалари келтирилган.

Ушбу усул бўйича Фармацевтика тармоғини ривожлантириш агентлигининг “Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш давлат маркази” давлат унитар корхонасининг Фамакология қўмитаси ва ЎзР ССВ Этика қўмитасидан ревматик касалликлар ва бронхиал астамада глюкокортикоидларга сезувчанликни *in vitro* шароитида ўрганиш учун рўхсат олинди (12.07.2019 йилдаги 29/03-1520 сонли; 04.12.2019 йилдаги 9/5-1298 сонли (ЎзР ССВ Этика қўмитаси 2019 йил 3 декабрдаги мажлиси 9 – сонли баённомаси); 21.07.2020 йилдаги 29/03-899 сонли хатлар).

Беморлардаги ГКСларга сезувчанлик даражасини аниқлаш учун тиббиёт амалиётида ҳозирги кунда кенг қўлланилаётган 7 хил ГКСлар: дексаметазон, преднизалон, бетаметазон, небуфлюзон, триамциналон, метилпреднизалон ва гидрокортисон танлаб олинди. Уларнинг сезувчанлигини шартли равишда 5 та даражага ажратилди: агар лимфоцитлар сони микроскоп остида (кўриш майдонида) саналганда 25% гача камайган бўлса – ўта паст сезувчанлик, 25-50% гача камайган бўлса – паст сезувчанлик, 50-70% гача камайган бўлса – ўртача сезувчанлик, 70-90% гача камайган бўлса – юқори сезувчанлик, 90% дан ортиқ камайган бўлса – ўта юқори сезувчанлик деб баҳоланди.

Ушбу тадқиқот Банинг III ва IV поғоналари билан оғриган 132 нафар беморларда касаллик хуружи пайтида, ГКСлар билан муолажаларни бошлашдан олдин олиб борилди.

Тадқиқотимиз давомида 132 нафар беморларда бетаметазонга нисбатан сезувчанликни ўрганилганда, 62 нафарида ўта юқори сезувчанлик, 33 нафар

беморда юқори сезувчанлик, 1 нафар беморда ўртача сезувчанлик, 26 нафар беморда паст сезувчанлик ва 10 нафар беморда ушбу препаратга ўта паст сезувчанлик аниқланди (1-жадвал).

1-жадвал.

БА билан оғриган беморларнинг периферик қонида ГКСларга нисбатан сезувчанликни аниқлаш натижалари

ГКСларнинг номланиши	Беморлар сони (n=132)				
	ГКСларга нисбатан сезувчанлик даражаси				
	Ўта юқори	Юқори	Ўртача	Паст	Ўта паст
Бетаметазон	62	33	1	26	10
Метилпреднизолон	24	26	2	26	54
Дексаметазон	49	26	4	27	26
Преднизолон	55	19	3	23	32
Триамцинолон	77	29	2	14	10
Гидрокортизон	61	36	1	21	13
Небуфлюзон	13	5	33	5	76

Метилпреднизолонга нисбатан сезувчанлик ўрганилганда, беморларнинг 24 нафарида ўта юқори сезувчанлик, 26 нафарида юқори сезувчанлик, 2 нафар беморда ўртача сезувчанлик, 26 нафар беморда паст сезувчанлик, 54 нафар беморда эса ўта паст сезувчанлик кузатилди.

Дексаметазонга нисбатан сезувчанлик ўрганилган 132 нафар беморлардан 49 нафарида ўта юқори сезувчанлик, 26 нафарида юқори сезувчанлик, 4 нафарида ўртача сезувчанлик, 27 нафарида паст сезувчанлик, 26 нафарида ўта паст сезувчанлик аниқланди.

Беморларнинг 55 нафарида преднизолонга нисбатан ўта юқори сезувчанлик, 19 нафарида - юқори сезувчанлик, 3 нафарида - ўртача сезувчанлик, 23 нафарида - паст сезувчанлик, 32 нафарида эса ўта паст сезувчанлик кузатилди.

Триамцинолон нисбатан сезувчанликни ўрганилганда, 132 нафар беморларнинг 77 нафарида ўта юқори сезувчанлик, 29 нафарида юқори сезувчанлик, 2 нафарида ўртача сезувчанлик, 14 нафар беморда паст сезувчанлик ва 10 нафарида ўта паст сезувчанлик намоён бўлди.

Гидрокортизонга нисбатан 61 нафар беморда ўта юқори сезувчанлик, 36 нафар беморда юқори сезувчанлик, 1 нафар беморда ўртача сезувчанлик, 21 нафар беморда паст сезувчанлик ва 13 нафар беморда эса ўта паст сезувчанлик кузатилди.

Небуфлюзон нисбатан беморларнинг 13 нафарида ўта юқори сезувчанлик, 5 нафарида юқори сезувчанлик, 33 нафарида ўртача сезувчанлик, 5 нафарида паст сезувчанлик ва 76 нафарида эса ўта паст сезувчанлик аниқланди.

Кўриниб турибдики, БАнинг III ва IV поғонаси билан оғриган беморларнинг периферик қонида ГКСларга нисбатан сезувчанлик даражаси

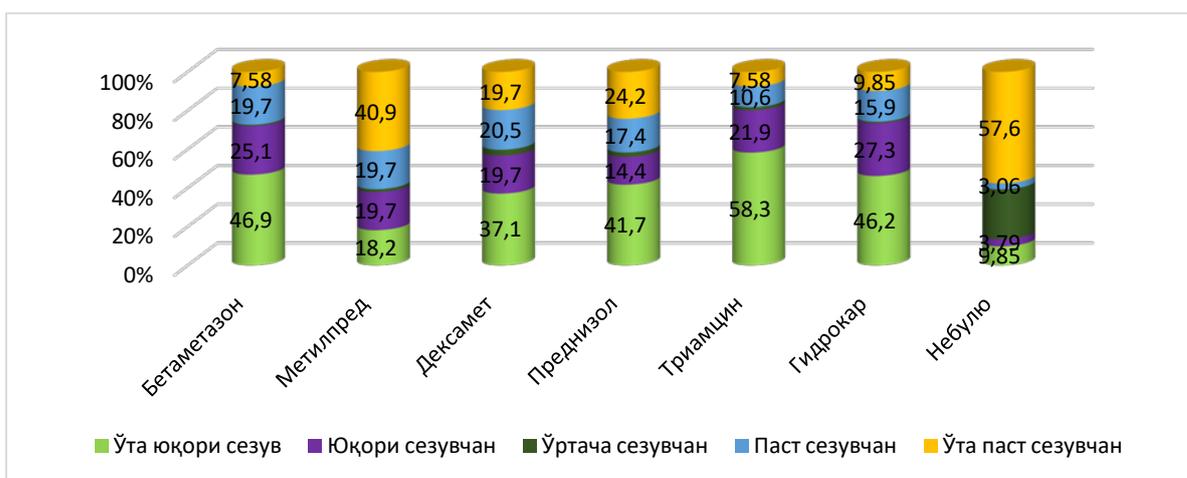
индивидуал характерга эга бўлиб, бир беморнинг ўзида турли ГКСларга нисбатан сезувчанлиги ҳар хил даражада бўлиши аниқланди. Бу эса БА касаллигини даволаш мақсадида ГКСларни тавсия қилишда, индивидуал ёндошишни тақоза этади.

Беморлардаги ГКСларга сезувчанлик даражасининг ҳолатини ўртача фоиз ҳисобида ўрганганимизда, ГКСлар ичида ўта юқори сезувчанлик энг кўп триамциналонга 58,3% ҳолатда, кейинги ўринларда бетаметазонга 46,9% ҳолатда, гидрокартизонга 46,2% ҳолатда, преднизолонга 41,7% ҳолатда, дексаметазонга 37,1% ҳолатда, метилпреднизолонга 18,2% ҳолатда ва небуфлюзонга эса 9,85% ҳолатда кузатилди (1-расм).

Юқори сезувчанлик 27,3% гидрокартизонга, 25,1% бетаметазонга, 21,9% триамциналонга, 19,7% дексаметазонга, 19,7% метилпреднизолонга, 14,4% преднизолонга ва 3,8% ҳолатда небуфлюзонга нисбатан аниқланди.

Ўртача сезувчанлик 25,7% ҳолатда небуфлюзонга кузатилган бўлса, кейинги ўринларда 3% - дексаметазонга, 2,3% - преднизолон, 1,6% - триамциналонга, 1,5% - метилпреднизолонга, 0,7% - гидрокартизонга ва 0,7% ҳолатда бетаметазонга нисбатан аниқланди.

Паст сезувчанлик 20,5% ҳолатда дексаметазонга, 19,7% - метилпреднизолонга, 19,7% - бетаметазонга, 17,4% - преднизолонга, 15,9% - гидрокартизонга, 10,6% - триамциналонга ва 3% ҳолатда небуфлюзонга аниқланди.



1- расм. Беморлар периферик қонида ГКСга нисбатан сезувчанлик (% ҳисобида).

Беморларда 57,6% ҳолатда небуфлюзонга, 40,9% ҳолатда метилпреднизолонга, 24,2% ҳолатда преднизолонга, 19,7% ҳолатда дексаметазонга, 10% ҳолатда гидрокартизонга, 8% ҳолатда триамциналонга ва 7,6% ҳолатда бетаметазонга ўта паст сезувчанлик аниқланди.

Тадқиқотимизда ГКСларга нисбатан сезувчанликни ўрганиш давомида бир беморда бир вақда бир нечта ГКСларга нисбатан ўта юқори ёки ўта паст сезувчанлик кузатилганлигини аниқладик. Бунда 20 нафар беморлар периферик қонида бир вақда триамциналон, дексаметазон, преднизолонга

нисбатан ўта юқори сезувчанлик аниқланган бўлса, бошқа 20 нафар беморларда эса бир вақтда метилпреднизолон, гидрокартизон, небуфлюзонга нисбатан ўта паст сезувчанлик даражаси борлиги аниқланди (2-жадвал).

2-жадвал

Бир вақтда бир нечта ГКСга ўта юқори ва ўта паст сезувчанлик даражаси аниқланган беморлар.

Ўта юқори сезувчанлик	n=20	Триамциналон	Дексаметазон	Преднизолон
Ўта паст сезувчанлик	n=20	Метилпреднизолон	Гидрокартизон	Небуфлюзон

Шундай қилиб, БАнинг III ва IV поғонаси билан оғриган беморларнинг периферик қонида ГКСларга нисбатан сезувчанлик даражаси ўрганилганда, энг самарали - ўта юқори сезувчанлик триамциналон препаратида намоён бўлди. Кейинги ўринларда эса бетаметазон, гидрокартизон, преднизолон, дексаметазон, метилпреднизолон ва небуфлюзонга нисбатан кузатилди.

Тадқиқотимизнинг кейинги босқичида БАнинг III ва IV поғонаси билан оғриган 30 нафар беморларнинг балғамида *in vitro* шароитида ГКСга нисбатан сезувчанлик даражаси ўрганилди. Беморлар балғамидаги лимфоцитларнинг ГКСга нисбатан сезувчанлиги шартли равишда 5 та даражага ажратилди: агар лимфоцитлар сони 25% гача камайган бўлса – ўта паст сезувчанлик, 25-50% гача камайган бўлса – паст сезувчанлик, 50-70% гача камайган бўлса – ўртача сезувчанлик, 70-90% гача камайган бўлса – юқори сезувчанлик, 90% дан ортиқ камайган бўлса – ўта юқори сезувчанлик деб ҳисобланди.

30 нафар БА билан оғриган беморлар балғамида бетаметазонга нисбатан сезувчанликни ўрганилганда, 14 нафар беморда ўта юқори сезувчанлик, 7 нафар беморда юқори сезувчанлик, 6 нафар беморда паст сезувчанлик ва 3 нафар беморда ушбу препаратга нисбатан ўта паст сезувчанлик аниқланди. Беморларда бетаметазонга нисбатан ўртача сезувчанлик кузатилмади (3-жадвал).

Метилпреднизолон нисбатан сезувчанлик ўрганилганда, беморларнинг 5 нафарида ўта юқори сезувчанлик, 6 нафар беморда юқори сезувчанлик, 6 нафар беморда паст сезувчанлик, 14 нафар беморда эса бу препаратга нисбатан ўта паст сезувчанлик кузатилди. Ўртача сезувчанлик метилпреднизолонга нисбатан аниқланмади.

Дексаметазонга нисбатан сезувчанлик ўрганилган 30 нафар беморлардан 11 нафарида ўта юқори сезувчанлик, 6 нафарида юқори сезувчанлик, 1 нафарида ўртача сезувчанлик, 6 нафарида паст сезувчанлик, 6 нафарида ўта паст сезувчанлик аниқланди.

Ўрганилган беморларнинг 13 нафарида преднизолонга нисбатан ўта юқори сезувчанлик, 4 нафарида - юқори сезувчанлик, 1 нафарида - ўртача сезувчанлик, 5 нафарида паст сезувчанлик, 7 нафарида эса преднизолонга ўта паст сезувчанлик кузатилди.

Триамциналонга нисбатан беморларнинг 18 нафарида ўта юқори сезувчанлик, 7 нафарида юқори сезувчанлик, 3 нафар беморда паст сезувчанлик ва 2 нафарида ўта паст сезувчанлик намоён бўлди. Триамциналонга нисбатан ўртача сезувчанлик аниқланмади.

3-жадвал

БА билан оғриган беморларнинг балғамидаги глюкокортикостероидларга сезувчанликни аниқлаш натижалари

ГКСлар	Ўта юқори сезув.	Юқори сезув.	Ўртача сезув.	Паст сезув.	Ўта паст сезув.
Бетаметазон	14 (46,7%)	7 (23,3%)	0 (0%)	6 (20%)	3 (10%)
Метилпреднизолон	5 (16,7%)	6 (20%)	0 (0%)	6 (20%)	13 (43,3%)
Дексаметазон	11 (36,7%)	6 (20%)	1 (3,3%)	6 (20%)	6 (20%)
Преднизолон	13 (43,3%)	4 (13,4%)	1 (3,3%)	5 (16,7%)	7 (23,3%)
Триамцинолон	18 (60%)	7 (23,3%)	0 (0%)	3 (10%)	2 (6,7%)
Гидрокортизона	14 (46,7%)	8 (26,6%)	0 (0%)	5 (16,7%)	3 (10%)
Небуфлюзон	3 (10%)	1 (3,3%)	8 (26,7%)	1 (3,3%)	17 (56,7%)

Гидрокортизонга нисбатан 14 нафар беморда ўта юқори сезувчанлик, 8 нафар беморда юқори сезувчанлик, 5 нафар беморда паст сезувчанлик ва 3 нафар беморда эса ўта паст сезувчанлик кузатилди. Ушбу беморларда гидрокортизонга нисбатан ўртача сезувчанлик кузатилмади.

Небуфлюзон нисбатан балғамда сезувчанлик ўрганилганда беморларнинг 3 нафарида ўта юқори сезувчанлик, 1 нафарида юқори сезувчанлик, 8 нафарида ўртача сезувчанлик, 1 нафарида паст сезувчанлик ва 17 нафарида эса ўта паст сезувчанлик аниқланди.

Кўриниб турибдики, ўта юқори сезувчанлик энг кўп 18 нафар беморларда триамцинолонга нисбатан кузатилган бўлса, кейинги ўринларда 14 нафар беморларда бетаметазонга, 14 нафар беморларда гидрокортизонга, 13 нафар беморларда преднизолонга, 11 нафар беморларда дексаметазонга, 5 нафар беморларда метилпреднизолонга ва 3 нафар беморларда небуфлюзонга нисбатан ўта юқори сезувчанлик кузатилди. Юқори сезувчанлик энг кўп 8 нафар беморларда гидрокортизонга, кейинги ўринларда 7 нафар беморларда бетаметазонга, 7 нафар беморларда триамцинолонга, 6 нафар беморларда дексаметазонга, 6 нафар беморларда метилпреднизолонга, 4 нафар беморларда преднизолонга ва 1 нафар беморда небуфлюзонга нисбатан юқори сезувчанлик аниқланди. Ўртача сезувчанлик энг кўп небуфлюзонга нисбатан

кузатилиб, 8 нафар беморларни ташкил қилди. Кейинги ўринларда дексаметазон ва преднизалонга нисбатан 1 нафардан беморларда кузатилди. Бетаметазон, метилпреднизолон, триамцинолон, гидрокартизонга нисбатан ўртача сезувчанлик кузатилмади. ГКСларга нисбатан паст сезувчанлик бетаметазон, метилпреднизолон, дексаметазонга нисбатан ҳар бирида 6 нафардан беморларда аниқланган бўлса, кейинги ўринларда преднизолон ва гидрокартизонларга нисбатан 5 нафардан беморларда, триамцинолонга 3 нафар беморларда ва 1 нафар беморда небуфлюзолга нисбатан паст сезувчанлик аниқланди. Ўта паст сезувчанлик энг кўп небуфлюзонга нисбатан 17 нафар беморларда кузатилган бўлса, кейинги ўринларда метилпреднизолонга нисбатан 13 нафар беморларда, 7 нафар беморларда преднизолонга, 6 нафар беморларда дексаметазонга, 3 нафар беморларда бетаметазонга, 5 нафар беморларда гидрокартизонга ва 2 нафар беморларда эса триамцинолонга нисбатан ўта паст сезувчанлик аниқланди.

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, БА билан оғриган беморлар балғамида ГКСларга нисбатан сезувчанлик характери индивидуал тарзида намоён бўлиб, турли ГКСларга нисбатан сезувчанлиги бир беморнинг ўзида ҳар хил даражада бўлди.

Кўриниб турибдики, БАнинг III ва IV поғоналари билан оғриган беморлар балғамида ўта юқори сезувчанлик энг кўп (60%) триамцинолонга нисбатан кузатилди.

Тадқиқотимиз назоратида бўлган беморларни касаллик анамнези бўйича ва ГКСга бўлган сезувчанликни аниқлашгача бўлган даврда таҳлил қилиб кўрганимизда, беморларнинг 50%идан кўпроғида ГКС препаратларни нотўғри танланган деган хулосага келдик.

БАнинг III ва IV поғоналарида беморлар периферик қони ва балғамидаги ГКСларга нисбатан сезувчанликни ўрганиш асосида олинган натижаларини таҳлил қилганимизда, периферик қондаги ва балғамдаги ГКСларга нисбатан сезувчанлик даражасини бир хил йўналишда, яъни ўта юқори сезувчанлик триамцинолон препаратига нисбатан, қолган ГКСлар мос равишда ҳар хил сезувчанлик даражасида бўлишини намоён қилди.

Шундай қилиб, БАнинг III ва IV поғоналарида беморлар периферик қони ва балғамида айнан бир ГКСга нисбатан сезувчанлик ҳар бир беморда ҳар хил даражада, яъни ГКСларнинг биттасига нисбатан ўта юқори, иккинчисига нисбатан юқори ва бошқаларига нисбатан ўртача, паст ёки ўта паст даражада сезувчанлик намоён бўлади. Бу эса БА касаллигини даволашда ГКСларга нисбатан сезувчанликни индивидуал аниқлаган ҳолда тавсия этишни тақоза қилади.

Диссертациянинг «**Бронхиал астмада глюкокортикостероидларга сезувчанлик характериға боғлиқ ҳолда иммунологик кўрсаткичларининг ҳолати**» деб номланган тўртинчи бобида, беморлардаги иммунитет кўрсаткичларини ГКСларга нисбатан сезувчанлик даражасига боғлиқ ҳолда ўрганилди. Бунда беморлар ичидан бир вақтда бир неча ГКСлар - триамцинолон, дексаметазон ва преднизолонга нисбатан ўта юқори сезувчанлик аниқланган 20 нафар ҳамда бир вақтда метилпреднизолон,

Ўта юқори ва ўта паст сезувчанлик аниқланган беморларда тафовутни кузатганимизда, ўта юқори сезувчанлик аниқланган беморларда лимфоцитлар нисбий ($38,5\pm 0,8\%$) миқдори ўта паст сезувчанлик аниқланган беморларникига ($42\pm 0,9\%$) нисбатан ($P<0,05$) ошганлиги аниқланган бўлса, мутлоқ миқдорлари (ўта юқори сезувчанликда - 2541 ± 110) (ўта паст сезувчанликда - 1810 ± 90) эса аксинча бўлди ($P<0,001$).

CD3+ лимфоцитларининг миқдори ўта юқори ва ўта паст сезувчанлик аниқланган беморларда ($49,1\pm 1,0\%$; $44,2\pm 1,1$) соғломларникига ($57,5\pm 1,6$) нисбатан камайди ($P<0,001$). Мутлоқ миқдори соғломларникига нисбатан фақат ўта паст сезувчанлик аниқланган беморларда камайди ($P<0,001$). CD3+ лимфоцитлари нисбий ва мутлоқ миқдорлари ўта юқори сезувчанлик аниқланган беморларга (нисбий- $49,1\pm 1,0\%$; мутлоқ- 1132 ± 77) нисбатан ўта паст сезувчанлик аниқланган беморларда (нисбий- $44,2\pm 1,1\%$; мутлоқ- 839 ± 68) камайганлиги намоён бўлди ($P<0,001$).

Ўта юқори сезувчанлик кузатилган беморларда Т-хелпер (CD4+) лимфоцитларининг нисбий миқдорларининг ($27,0\pm 1,3\%$) соғломлар кўрсаткичларига ($36,2\pm 1,0\%$) нисбатан ишончли ($P<0,001$) камайганлиги аниқланди. Ўта паст сезувчанлик аниқланган беморларда CD4+ лимфоцитларининг нисбий ва мутлоқ миқдорларининг (нисбий - $22,8\pm 1,1\%$; мутлоқ - 386 ± 36) соғломларга (нисбий - $36,2\pm 1,0\%$; мутлоқ - 752 ± 61) нисбатан камайди ($P<0,001$).

Ўта юқори ва ўта паст сезувчанлик аниқланган беморларда CD4+ лимфоцитларининг тафовути ўрганилганда, ўта юқори сезувчанлик аниқланган беморларда Т-хелпер хужайралари (нисбий - $27,0\pm 1,3\%$; мутлоқ - 670 ± 43) миқдорлари ва ўта паст сезувчанлик аниқланган беморларга (нисбий - $22,8\pm 1,1\%$; мутлоқ - 386 ± 36) нисбатан юқори ($P<0,01$; $P<0,001$) бўлди.

CD8+ лимфоцитларининг мутлоқ миқдори ўта юқори сезувчанлик аниқланган беморларда (605 ± 43) соғломларга (475 ± 42) нисбатан ошган бўлса ($P<0,05$), ўта паст сезувчанлик аниқланган беморларда (346 ± 37) аксинча камайди ($P<0,05$). Ўта юқори сезувчанлик аниқланган беморларда Т-супрессор хужайраларининг нисбий ($25,4\pm 1,1\%$) ва мутлоқ (605 ± 43) миқдорлари ўта паст сезувчанлик аниқланган беморларникига ($20\pm 1,1$; 346 ± 37) нисбатан юқорилиги намоён бўлди ($P<0,001$).

Иммунорегулятор индекс (CD4+/CD8+) кўрсаткичи ўта юқори сезувчанлик аниқланган беморларда ($1,1\pm 0,1$) ва ўта паст сезувчанлик аниқланган беморларда ($1,2\pm 0,1$) ҳам соғломларникига ($1,56\pm 0,01$) нисбатан ($P<0,001$) камайди. Ўта юқори сезувчанлик аниқланган беморлар ва ўта паст сезувчанлик аниқланган беморлар ўртасида ушбу кўрсаткич бўйича тафовут аниқланмади.

Табиий киллерлар (CD16+) миқдорлари соғломларникига (нисбий - $11,9\pm 0,8\%$; мутлоқ - 286 ± 27) нисбатан ўта юқори сезувчанлик аниқланган беморларда (нисбий - $25,2\pm 1,4\%$; мутлоқ- 573 ± 23) ва ўта паст сезувчанлик аниқланган беморларда (нисбий- $25\pm 2,0\%$; мутлоқ- 445 ± 25) ҳам мос равишда ишончли ($P<0,01$; $P<0,001$) ошганли кузатлди. Ўта юқори сезувчанлик аниқланган беморларда CD16+ лимфоцитларининг мутлоқ миқдори (573 ± 23)

ўта паст сезувчанлик аниқланган беморларга (445 ± 25) нисбатан юқори бўлди ($P < 0,001$).

БА билан оғриган беморларда ГКСга сезувчанлик даражасини иммунитетининг гуморал кўрсаткичларига солиштириб ўрганилганда куйидаги натижалар олинди. Ўта юқори сезувчанлик аниқланган беморларда CD20+ лимфоцитларнинг нисбий (соғломлар - $22,3 \pm 0,6\%$; беморлар - $28,1 \pm 0,6\%$) ҳамда мутлоқ (соғломлар - 449 ± 37 ; беморлар - 677 ± 37) миқдорларининг соғломларникига нисбатан ошганлиги аниқланди ($P < 0,001$). Ўта паст сезувчанлик аниқланган беморларда В- лимфоцитларининг нисбий миқдорлари ($26,8 \pm 2,0\%$) соғломларникига ($22,3 \pm 0,6\%$) нисбатан ошди ($P < 0,05$). Ўта юқори сезувчанлик аниқланган беморларда CD20+ лимфоцитлари мутлоқ (677 ± 37) миқдорининг ўта паст сезувчанлик аниқланган беморларникига (451 ± 35) нисбатан баландлиги намоён бўлди ($P < 0,001$).

IgE учун паст аффинли рецепторларга эга лимфоцитлар (CD23+) миқдори ўта юқори сезувчанлик аниқланган беморларда ($26,6 \pm 1,2\%$) ва ўта паст сезувчанлик аниқланган беморларда ($24,1 \pm 1,2\%$) ҳам соғломларникига ($17,3 \pm 0,8\%$) нисбатан юқорилиги кузатилди ($P < 0,001$).

CD45RA+ миқдорлари ўта юқори ($18,6 \pm 0,7\%$) ва ўта паст сезувчанлик аниқланган беморларда ($21,1 \pm 1,1\%$) ҳам соғломларникига ($25,7 \pm 0,4\%$) нисбатан пасайди ($P < 0,001$). CD95+ миқдори ўта юқори сезувчанлик ($23,1 \pm 1,5\%$) ва ўта паст сезувчанлик аниқланган беморларда ($20 \pm 1,8\%$) ҳам соғломлар кўрсаткичларига ($28 \pm 1,1\%$) нисбатан камайганлиги намоён бўлди ($P < 0,001$).

Ўта юқори сезувчанлик аниқланган беморларнинг қон зардобидаги IgA ($175 \pm 4,5$ мг%) ва IgM ($133,1 \pm 1,4$ мг%) миқдорлари соғломлар кўрсаткичларига (IgA- $142 \pm 8,7$ мг%; IgM- $125 \pm 1,1$ мг%) нисбатан ошганлиги ($P < 0,001$), ўта паст сезувчанлик аниқланган беморларда IgM ($119,7 \pm 1,9$ мг%) ва IgG ($1022 \pm 6,2$ мг%) миқдорлари соғломларникига (IgM- $125 \pm 1,1$ мг%; IgG - $1173 \pm 5,4$ мг%) нисбатан пасайганлиги кузатилди ($P < 0,05$; $P < 0,001$).

Ўта паст сезувчанлик аниқланган беморларда ўта юқори сезувчанлик аниқланган беморларга нисбатан IgA (ўта юқори- $175 \pm 4,5$ мг%; ўта паст- $160 \pm 5,6$ мг%), IgM (ўта юқори- $133,1 \pm 1,4$ мг%; ўта паст- $119,7 \pm 1,9$ мг%) ва IgG (ўта юқори- $1127 \pm 3,6$ мг%; ўта паст- $1022 \pm 6,2$ мг%) миқдорларининг пасайганлиги намоён бўлди ($P < 0,05$; $P < 0,001$; $P < 0,001$).

IgE миқдори ГКСларга ўта юқори сезувчанлик ($185,2 \pm 1,8$ МЕ/мл) ва ўта паст сезувчанлик аниқланган беморларда ($178,6 \pm 2,1$ МЕ /мл) ҳам соғломларга ($62,0 \pm 1,5$ МЕ/мл) нисбатан ошиб кетганлиги кузатилди ($P < 0,001$). Ўта юқори сезувчанлик аниқланган беморларга ($185,2 \pm 1,8$ МЕ/мл) нисбатан ўта паст сезувчанлик аниқланган беморларда ($178,6 \pm 2,1$ МЕ /мл) IgE миқдори паст бўлди.

Юқорида келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, БА касаллигида бир вақтда бир неча ГКСлар - триамциналон, дексаметазон, преднизолонга нисбатан ўта юқори сезувчанлик аниқланган беморларда лимфоцитлар, CD8+, CD16+, CD20+, CD23+, IgA, IgM, IgE миқдорлари ошиши ва CD3+, CD4+, CD4+/CD8+, CD45RA+, CD95+ миқдорларининг

камайиши тарзида иммунологик ўзгаришлар кузатилди.

БА да бир вақтда метилпреднизолон, гидрокартизон, небуфлюзонга ўта паст сезувчанлик аниқланган беморлар гуруҳида лимфоцитлар, CD16+, CD20+, CD23+, IgE миқдорларининг кўпайиши ва CD3+, CD4+, CD8+, CD4+/CD8+, CD45RA+, CD95+, IgM, IgG миқдорларининг пасайиши намоён бўлди.

Шундай қилиб, БАнинг III ва IV поғоналарида ГКСларга нисбатан ўта юқори ёки ўта паст сезувчанлик бўлган беморларда ўзига хос иммун жавоб реакцияси ҳосил бўлиб, иммунологик кўрсаткичларининг дисбаланси тарзида намоён бўлади.

Илмий тадқиқотимизнинг кейинги босқичида БА билан оғриган беморларни ГКСлар билан даволашдан давомидаги клиник ва иммунологик кўрсаткичларини кузатдик. Ҳозирги пайтда тиббиёт амалиётида БА касаллигини ГКСлар билан даволашда асосан кўпинча дексаметазон дори воситаси қўлланилиб келинади. Шунинг учун ҳам дексаметазонга нисбатан энг кўп ўта юқори сезувчанлик даражаси аниқланган беморларда, ушбу препарат билан даво муолажалари олиб борилди. БАни даволашда бизнинг амалиётимизда қўлланилиб келинаётган самарадор усуллардан бири бўлган ретростернал лимфотроп гормонотерапия (РЛГТ) усулида дексаметазонни организмга юбориб, даволашдан олдинги ва кейинги иммунитет фенотипларининг ўзгаришларини ўргандик.

Дексаметазонга нисбатан ўта юқори сезувчанлик аниқланган беморларга дексаметазонни РЛГТ усулида юбориб даволашдан олдин лимфоцитларнинг нисбий ва мутлоқ миқдорларининг (нисбий- 37,7±2,2%; мутлоқ- 2541±131) соғломларникига (нисбий - 30,1±1,1%; мутлоқ- 2043±147) нисбатан ошганлиги аниқланган бўлса (P<0,001), даволашдан кейин (нисбий-28,7±1,2%; мутлоқ-1784±89) камайиб (P<0,001), соғломларникига яқинлашди. CD3+ лимфоцитлар нисбий миқдори даволаш давомида (48,3±1,1%) соғломларникига (57,5±1,6%) нисбатан пастлигича (46,8±1,2%) қолди. CD3+ мутлоқ миқдори даволаш давомида (соғломлар- 1189±89, даволашдан олдин- 1209±76, даволашдан кейин- 879±55; P<0,01) камайиб борди (5-жадвал).

CD4+ лимфоцитларнинг нисбий миқдорлари даволашдан олдин (26,6±0,4) соғломлар кўрсаткичларига (36,2±1,0%) нисбатан (P<0,001) камайган бўлса, даволашдан кейин (28,5±0,5%) ошганлиги кузатилди (P<0,01). CD8+ лимфоцитларнинг мутлоқ миқдори даволашдан олдин (610±36) (соғломлар- 475±37; P<0,01) ошганлиги ва даволашдан кейин бирмунча (485±31) камайиб (P<0,01), соғломлар кўрсаткичларига яқинлашганлиги аниқланди. CD4+/CD8+ кўрсаткичи даволаш давомида пастлигича қолди (соғломлар- 1,56±0,01, даволашдан олдин- 1,2±0,1, даволашдан кейин- 1,1±0,1; P<0,001). CD16+ кўрсаткичлари нисбий миқдорлари даволаш давомида ошиб борган бўлса (соғломлар- 11,9±0,8%, даволашдан олдин- 23,1±1,3%, даволашдан кейин- 28,6±0,9%; P<0,001), мутлоқ миқдори баландлигича қолди (соғломлар- 286±027, даволашдан олдин- 521,5±25, даволашдан кейин- 512±22; P<0,001) CD20+ нисбий (соғломлар- 22,3±0,6%, даволашдан олдин- 25,7±0,8%, даволашдан кейин- 30,3±0,9%; P<0,001, P<0,01) ва мутлоқ

(соғломлар- 449±37, даволашдан олдин- 608±32, даволашдан кейин- 699±37; P<0,001) миқдорлари ҳам даволаш давомида ошиб борганлиги намоён бўлди. CD23+ миқдори даволаш давомида камайиб бориб соғломларникига яқинлашди (соғломлар- 17,3±0,8%, даволашдан олдин- 33,2±0,8%, даволашдан кейин- 22,1±1,2%; P<0,001).

5-жадвал.

БА билан оғриган беморларнинг дексаметазон билан даволашдан олдинги ва кейинги иммунинет кўрсаткичлари (M±n).

Дексаметазон (ўта юқори сезувчанлик)			
Кўрсаткичлар	Соғломлар (n=20)	Даволашдан олдин (n=23)	Даволашдан сўнг (n=23)
Лим.%	30,1±1,1	37,7±2,2 ^{✓✓✓}	28,7±1,2 ^{***}
Лимф., абс	2043±147	2541±131 ^{✓✓}	1784±89 ^{***}
CD3+, %	57,5±1,6	48,3±1,1 ^{✓✓✓}	46,8±1,2
CD3+, абс	1189±89	1209±76	879±55 ^{**}
CD4+, %	36,2±1,0	26,6±0,4 ^{✓✓✓}	28,5±0,5 ^{**}
CD4+, абс	752±61	656±55	521±50
CD8+, %	22,4±1,2	23,2±1,3	26,6±1,4
CD8+, абс	475±37	610±36 ^{✓✓}	485±31 ^{**}
CD4/CD8	1,56±0,01	1,2±0,1 ^{✓✓✓}	1,1±0,1
CD16+, %	11,9±0,8	23,1±1,3 ^{✓✓✓}	28,6±0,9 ^{***}
CD16+, абс	286±27	521,5±25 ^{✓✓✓}	512±22
CD20+, %	22,3±0,6	25,7±0,8 ^{✓✓✓}	30,3±0,9 ^{**}
CD20+, абс	449±37	608±32 ^{✓✓✓}	699±37
CD23+, %	17,3±0,8	33,2±0,8 ^{✓✓✓}	22,1±1,2 ^{***}
CD25+, %	20,1±0,7	18,9±0,7	21,3±0,8
CD45RA+, %	25,7±0,4	18,3±0,8 ^{✓✓✓}	20,5±0,8
CD95+, %	28±1,1	21,1±1,2 ^{✓✓✓}	24,1±1,2
IgA	142±8,7	175±8,3 ^{✓✓✓}	205,4±8,2 [*]
IgM	125±1,1	120±4,0	135,5±4,0 ^{**}
IgG	1173±5,4	1085±37,8	1173,1±20,5

Изох: ✓ P<0,05; ✓✓ P<0,01; ✓✓✓ P<0,001 - назорат гуруҳига нисбатан. *P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001 - даволашдан олдинги кўрсаткичларга нисбатан.

CD45RA+ (соғломлар- 25,7±0,4%, даволашдан олдин- 18,3±0,8%; P<0,001, даволашдан кейин- 20,5±0,8%) ва CD95+ (соғломлар- 28±1,1%, даволашдан олдин- 21,1±1,2%; P<0,001, даволашдан кейин- 24,1±1,2%) миқдорлари бироз ошиб бориб, соғломларникига яқинлашди.

Қон зардобидаги иммуноглобулин А миқдори даволаш давомида ошиб борди (соғломлар- 142±8,7 мг%, даволашдан олдин- 175±8,3 мг%, P<0,001, даволашдан кейин- 205,4±8,2 мг%, P<0,05). IgM миқдори даволашдан сўнг ошди (соғломлар- 125±1,1 мг%, даволашдан олдин- 120±4,0 мг%, даволашдан кейин- 135,5±4,0 мг%; P<0,01). IgG миқдорида ўзгаришлар аниқланмади.

Шундай қилиб, дексаметазонга нисбатан ўта юқори сезувчанлик аниқланган БА билан оғриган беморларни дексаметазон билан РЛГТ усулида даволаганимизда лимфоцитлар, CD4+, CD8+, CD23+ кўрсаткичлари миқдорига самарадор таъсир кўрсатиб, соғломлар кўрсаткичларига яқинлаштиргани намоён бўлди. CD45RA+ ва CD95+ кўрсаткичлари миқдорларини бироз ошириб, соғломларникига яқинлашиш тенденцияси кузатилди. Иммунитет қолган кўрсаткичларига ижобий таъсири аниқланмади.

БА билан оғриган беморларда дексаметазонга нисбатан ўта юқори сезувчанлик аниқланиб дексаметазон билан даволаниш давомида цитокинлар миқдорлари ўрганилганда, IL-1β миқдори даволашдан сўнг сезиларли камайиб, назорат гуруҳи кўрсаткичларига яқинлашди (назорат- 24,2±0,9 пг/мл; даволашдан олдин- 75,2±2,8 пг/мл; даволашдан кейин- 31,6±1,4 пг/мл; P<0,05) (6-жадвал).

IL-4 миқдори даволашдан олдингига нисбатан бирмунча камайиб, соғломларникига яқинлашиб борди (назорат - 7,9±0,2 пг/мл; даволашдан олдин - 28,4±1,5 пг/мл, P<0,05; даволашдан кейин - 24,8±1,2 пг/мл).

IL-6 миқдори даволаниш давомида сезиларли пасайиб бориб, соғломлар кўрсаткичларига яқинлашди (назорат - 12,9±0,5 пг/мл; даволашдан олдин - 39,3±1,9; даволашдан кейин - 22,4±2,3 пг/мл; P<0,05).

TNFα миқдорининг ҳам даволашдан олдинги кўрсаткичларга нисбатан сезиларли пасайиши кузатилди ва соғломларникига яқинлашганлиги намоён бўлди (назорат- 20,3±0,8 пг/мл; даволашдан олдин- 52,2±2,8 пг/мл; даволашдан кейин- 26,8±2,50 пг/мл; P<0,05).

6-жадвал

Банинг IV поғонасида даволашдан кейинги цитокинлар миқдори

Цитокинлар пг/мл	Назорат гуруҳи n=30	Даволашдан олдин	Даволашдан кейин
IL - 1β	24,2±0,9	75,2±2,8*	31,6±1,4 [✓]
IL - 4	7,9±0,2	28,4±1,5*	24,8±1,2
IL - 6	12,9±0,5	39,3±1,9*	22,4±2,3 [✓]
TNFα	20,3±0,8	52,2±2,8*	26,8±2,5 [✓]

Изох: *P<0,05 - назорат гуруҳига нисбатан ишончлилик; [✓]P<0,05 – даволашдан олдингига нисбатан ишончлилик.

Кўриниб турибдики, БА касаллигининг кўзиган даврида дексаметазонга нисбатан ўта юқори сезувчанлик аниқланган беморларни дексаметазон билан даволаниш давомида цитокинлар миқдорларига нисбатан ижобий таъсири кузатилиб, IL-1β, IL-4, IL-6 ва TNFα миқдорларини меъёрий кўрсаткичларга яқинлашганлиги намоён бўлди.

БА касаллигидаги бронхоспазмни тўхтатишга ёрдам беришда ҳозиргача "олтин стандарт" энг кўп инъекция шаклидаги дексаметазон ва преднизолон ҳисобланиб, таблеткалардан эса метилпреднизолон тавсия этилади.

Беморларимиз 2 гуруҳга бўлиб даволанди. Бунда 1- гуруҳ беморлари ГКСларга нисбатан сезувчанликни аниқламасдан, дексаметазон препарати

билан даволанган бўлса (преднизолон эквиваленти ҳисобида), 2- гуруҳ даволашдан олдин ГКСларга сезувчанлик даражаси ўрганилиб, ўта юқори сезувчанлик аниқланган ГКС билан муолажалар олиб борилди.

Бунда 1- гуруҳ анъанавий гормонотерапия (АГТ) қабул қилган, БАнинг III поғонаси билан оғриган беморлар 1-кун 60 мг, 2-кун 30 мг 3-кун 15 мг, жами 105 мг преднизолон ҳисобида ГКС сарфланди ва IV поғонаси билан оғриган беморлар эса 1-куни 160 мг, 2-куни 120 мг, 3-куни 60 мг ва 4-куни эса 30 мг , жами 370 мг преднизолон ҳисобида ГКС қабул қилди (7-жадвал).

2- гуруҳ ретростернал лимфотроп гормонотерапия (РЛГТ) қабул қилган БАнинг III поғонаси билан оғриган беморлар 1-кун 30 мг, 2-кун 30 мг, жами 60 мг ва IV поғонаси билан оғриган беморлар 1-куни 60 мг, 2-куни 30 мг ва 3-куни 15 мг, жами 105 мг преднизолон ҳисобида ГКС қабул қилди.

Иккала даволаш усули билан даволанган беморларнинг ўпкаси аускультация қилинганда, даволашгача иккала ўпка устида қуруқ, хуштаксимон ёки хуштаксимон аралаш хириллашлар эшитилган бўлса, АГТ қабул қилган беморларда 3-4 кунга келиб, иккала ўпка устида айрим, тарқоқ, қуруқ ёки аралаш хириллашларгача ўзгарди. РЛГТ қабул қилган беморларда эса юқоридаги ўзгаришлар 2-3 кунларига тўғри келди. Муолажа олаётган беморларнинг умумий аҳволдан келиб чиқиб, аҳволи яхшилангач 7-9 кундан сўнг, РЛГТ қабул қилган беморларга эса 5-7 кунлари уйига жавоб берилди. Шу билан бирга касалликнинг иккала поғонасидаги беморларга касалликнинг оғирлик даражасига қараб: серетид диск, флутимакс, пefсал ингаляторларидан бири беморларда муолажаларни бошлаган вақтдан бошлаб, тасниф бўйича буюрилди.

7-жадвал

АГТ ва РЛГТ усулари беморларни даволаш давомидаги ГКС миқдори (преднизолон эквиваленти ҳисобида).

Даволаш усуллари	1-гуруҳ		2-гуруҳ	
	АГТ III поғона (17 нафар)	АГТ IV поғона (18 нафар)	РЛГТ III поғона (32 нафар)	РЛГТ IV поғона (27 нафар)
Кунлар	Сарфланган ГКС миқдори			
1	60 мг	160 мг	30 мг	60 мг
2	30 мг	120 мг	30 мг	30 мг
3	15 мг	60 мг		15 мг
4		30 мг		
Умумий сарф қилинган ГКС миқдори	105 мг	370 мг	60 мг	105 мг

Муолажаларни олиш давомида АГТ қабул қилган III поғонасидаги беморларимизда буғилишлар белгилари 2-кундан камайган бўлса, АГТ қабул қилган IV поғонасида беморларда 3-кундан, РЛГТ қабул қилган беморларнинг III поғонасида эса 1-кундан, РЛГТ қабул қилган беморларнинг IV поғонасида

эса 2-кундан тўхтади. Шу билан бирга, уларнинг уйқуси ҳам бирмунча яхшиланди. АГТ қабул қилган беморларнинг III поғонасидаги беморларда йўтал 1-кундан 30-40% га, 5-6 кунларга келиб эса 70-80% гача пасайди. Ушбу кўрсаткич РЛГТ қабул қилган беморларда эса III поғонасидаги беморларда 1-кундан 40-50% гача камайган бўлса, 5-6 кунларига келиб бутунлай йўқолди. АГТ қабул қилган IV поғонасидаги беморларда йўтал 1-кундан 20-30% га, 5-6 кунларига келиб эса 50-60% га камайиши кузатилди. РЛГТ қабул қилган беморларнинг IV поғонасидаги беморларда 1-кундан 30-40% гача камайган бўлса, 4-5 кунларига келиб 80-90% га камайиши кузатилди. АГТ қабул қабул III поғонасидаги беморларда балғам ажралиши 6-8 кунлари бутунлай, РЛГТ қабул қилган беморларда эса 5-6 кунлари бутунлай тўхтади. Ушбу кўрсаткичимиз АГТ қабул қилган IV поғонадаги беморларимизда 5-6 кунлари 70-80% гача, РЛГТ қабул қилган беморларда эса 5-6 кунларига келиб ушбу кўрсаткич, 80-90% гача камайди. Пикфлуометрия кўрсаткичи АГТ қабул қилган III поғонадаги беморларда 8-10 кунига келиб ўртача 85% гача кўтарилган бўлса, РЛГТ қабул қилган III поғонадаги беморларда ушбу кўрсаткич 6-8 кунга келиб ўртача 85% га кўтарилди. АГТ қабул қилган IV поғонадаги беморларда эса 8-9 кунига келиб ушбу кўрсаткич 75% гача кўтарилган бўлса, РЛГТ қабул қилган IV поғонадаги беморларда эса ушбу кўрсаткич 6-7 кунига тўғри келди.

Тадқиқотимиз давомида шундай хулосага келинди: БА касаллигининг III ва IV поғоналари билан оғриган беморларнинг касалликнинг авж олган даврларида, комплекс даволашнинг дастлабки куни ГКСлар билан даво муолажаларини бошлашдан олдин, уларга бўлган сезувчанликни аниқлаб, сўнг РЛГТ усулидан фойдаланилганда, ГКС ни кам сарфлаган ҳолда, қисқа вақт ичида самарали натижаларга эришилади.

Ушбу усулни қўллаганамизда қўлланилаётган препарат асосий қисми яллиғланиш ўчоғига нишонли-маҳаллий таъсир қилиши натижасида, тимус, бронх ва перибронхиал лимфа тугунларига тезроқ етид боради. Бунинг натижасида эса беморларнинг соғайиши тезлашади. Оқибатда беморларнинг шифохонада ётиш давомийлигини ва беморга кетадиган умумий сарф харажатлар миқдорини ҳам бир неча марта камайтиришга эришилади.

Аммо, АГТ билан даволанган беморларнинг 9 нафарида (26%), самарадорлигининг 4-5 кунгача кечикиши, яъни юқоридаги яхшиланиш белгиларининг секин-асталик билан юзага чиқа бошлаганини кузатдик. ГКСлар билан даволашда уларга бўлган индивидуал сезувчанликни аниқлаб, сўнг РЛГТ усули билан даволанган беморларда бундай ҳолатлар кузатилмади.

Бронхиал астма (БА) нинг III ва IV поғонаси билан оғриган беморларни даволашда ГКСлар маҳаллий (ингаляция кўринишида) ҳамда тизимли (оғиз орқали, парентерал) қўлланилади. ГКСларнинг самарадорлиги кузатилмаганда периферик қонда ва балғамда ГКСларга нисбатан сезувчанликни аниқлаш тавсия этилади. Ўта юқори сезувчанликни ҳисобга олган ҳолда ГКСлар асосан ингаляция тарзида буюрилади. Касалликнинг оғир ҳолатларида эса тизимли ГКСлар организмга анъанавий усулларда юборилади. Баъзи ҳолларда ГКСларни анъанавий усулларда қабул қилганда

ножўя таъсирларини камайтириб, ремиссияга ўтиш вақтини тезлаштиради ва натижада беморларнинг касалхонада ётиш вақтини қисқартиради

ХУЛОСА

1. БА касаллиги билан оғриган беморларнинг периферик қонида ва балғамида ГКСларга нисбатан сезувчанликни оригинал аниқлаш усули ишлаб чиқилди.
2. БА билан оғриган бир қатор беморларда бир вақтнинг ўзида бир нечта (триамциналон, бетаметазон, гидрокартизон) ГКСларга нисбатан ўта юқори сезувчанлик кузатилиб, бунда энг кўп (58,3%) триамциналонга нисбатан аниқланди.
3. БАда беморлар периферик қонида бир вақтнинг ўзида бир нечта ГКСларга нисбатан ўта паст сезувчанлик даражаси аниқланиб, энг кўп (27,7%) небуфлюзон препаратида номоён бўлди.
4. БАда бир вақтда бир неча ГКСлар - триамциналон, дексаметазон, преднизолонга нисбатан ўта юқори сезувчанлик аниқланган беморларда лимфоцитлар, CD8+, CD16+, CD20+, CD23+, IgA, IgM, IgE миқдорларининг ошиши ва CD3+, CD4+, CD4+/CD8+, CD45RA+, CD95+ миқдорларининг камайиши кузатилди.
5. БА да бир вақтда метилпреднизолон, гидрокартизон, небуфлюзонга ўта паст сезувчанлик аниқланган беморлар гуруҳида лимфоцитлар, CD16+, CD20+, CD23+, IgE миқдорларининг кўпайиши ва CD3+, CD4+, CD8+, CD4+/CD8+, CD45RA+, CD95+, IgM, IgG, миқдорларининг пасайиши намоён бўлди.
6. БАда дексаметазонга нисбатан ўта юқори сезувчанлик аниқланиб даволанган беморларда лимфоцитлар, CD3+, CD8+, CD23+ сонининг камайиши ҳамда CD16+, CD20+, IgA ва IgM миқдорларининг ошиши кузатилди.
7. Ўта юқори сезувчанлик аниқланган беморларда IL-1 β , IL-4, IL-6 ва TNF α ларнинг даволашдан олдин ошганлиги, даволашдан кейин эса камайганлиги ва меъёрий кўрсаткичларга яқинлашганлиги намоён бўлди.
8. БАни ГКСларга нисбатан сезувчанликни аниқлаган ҳолда даволаш алгоритми ишлаб чиқилди.

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

ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ И ГЕНОМИКИ ЧЕЛОВЕКА

МУХТОРОВ ШЕРЗОД МУРОД УГЛИ

**ЗНАЧЕНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОРЕЗИСТЕТНОСТИ И
ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ В ЛЕЧЕНИИ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**

14.00.36 –Аллергология и иммунология

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

ТАШКЕНТ – 2023

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № В2021.1.PhD/Tib1787.

Диссертация выполнена в Институте иммунологии и геномики человека.

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

Научный руководитель: Суяров Акрам Амиркулович
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты: ХХ
доктор медицинских наук, профессор
ХХ
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: ХХ

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2023 г. в « ____ » час. на заседании Научного совета DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 при Институте иммунологии и геномики человека (Адрес:100060, г.Ташкент, ул. Я. Гулямов, 74.Тел./факс: 99871-207-08-30, e-mail: immunologiya@qip.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института иммунологии и геномики человека (зарегистрирована за № ____), (Адрес:100060, г.Ташкент, ул. Я Гулямов, 74.Тел./факс: 99871-207-08-30).

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2023 год.
(реестр протокола рассылки № ____ от _____ 202 года).

Т.У. Арипова

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

У.П.Набиева

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

А.А.Исмаилова

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее распространенных заболеваний дыхательных путей в мире, а развитие сердечно-легочных осложнений и снижение качества жизни пациентов остаются серьезной проблемой в системе здравоохранения. По данным эпидемиологических исследований Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «...у населения развитых стран заболеваемость бронхиальной астмой различной степени составляет 27,7%, развитие резистентности к кортикостероидам у данной категории больных приводит к более тяжелому течению болезни³». Многообразие фенотипов заболевания, сложность патогенеза и развитие множества осложнений на фоне неконтролируемого типа, социально-экономические последствия бронхиальной астмы требуют ранней диагностики этого заболевания, прогнозирования его последствий, разработку мер по методам лечения и их применения в практической медицине.

В мире особое внимание уделяется научным исследованиям, направленным на совершенствование методов ранней диагностики, профилактики и лечения БА. В связи с этим приоритетными направлениями научных исследований остаются работы, посвященные определению факторов риска возникновения БА, проведению иммуногенетических исследований, определению состояния биохимических и иммунологических показателей при БА, определению чувствительности к глюкокортикоидам в профилактике и лечении. Кроме того, улучшение качества жизни больных БА, устранение развития глюкокортикоидной резистентности и внедрение ее в практику является одной из актуальных задач, стоящих перед специалистами в данной области.

В целях развития медицинской сферы в нашей стране на уровне мировых стандартов последовательно реализуются меры по дальнейшему совершенствованию медицинской помощи населению, в частности по снижению аллергических заболеваний. В связи с этим, в соответствии с семью приоритетами стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы, в поднятии уровня медицинских услуг населению на новый уровень решаются такие задачи, как «...повышение качества квалифицированных услуг населению по первичной медико-санитарной службе...⁴». Поэтому особое значение имеют поднятие качества медицинских услуг, оказываемых населению на новый уровень, создание здоровой среды, особенно определение активности иммунной системы у лиц, больных бронхиальной астмой, разработка новых подходов к лечению, снижение уровня заболеваемости.

³ WHO. World health statistics, 2017. <http://www.globalasthmareport.org/burden/burden.php>

⁴ Указ Президента Республики Узбекистан № ПП-5590 от 7 декабря 2018 года «О мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан»

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, установленных в УП-60 от 28 января 2022 года Президента Республики Узбекистан «О новой стратегии развития Республики Узбекистан на 2022-2026 годы» и УП-6610 от 12 ноября 2020 года «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности реформ в системе здравоохранения» и ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию оказания специализированной медицинской помощи населению в Республике Узбекистан в 2017-2021 гг.», от 11 мая 2018 г. ПП-3715 «О мерах по коренному совершенствованию профилактики, диагностики и лечения аллергических заболеваний», а также в других нормативно-правовых документах, связанных с данной деятельностью.

Соответствие исследования основным приоритетным направлениям развития науки и технологии республики. Данное исследование выполнено в соответствии с VI приоритетным направлением развития науки и техники «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. В настоящее время ученые дальнего и ближнего зарубежья вплотную занимаются изучением иммунологических механизмов развития заболевания БА, создавая различные препараты, блокирующие иммуновоспалительные процессы. Иммунопатогенез БА сложен и основан на хроническом аллергическом воспалительном процессе в слизистой бронхов. Этот процесс в основном протекает при глубоких изменениях клеточного и гуморального звеньев иммунитета (Убайдуллаев С.А. 2009). Глюкокортикостероидные (ГКС) препараты широко используются в качестве основного средства в базисной терапии заболевания БА. Препараты ГКС делятся на две группы. Это системные ГКС и ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) местного действия или ГКС в форме мази (местные, топические) (Архипов В.В. 2014; Княжеская Н.П. 2012. Застройина А.К. и др., 2019; Gang W. et al. ., 2016; Christer J. et al., 2018).

В настоящее время при лечении БА используется классификация GINA (2019). Согласно этой классификации, ИГКС широко используются в базисной терапии БА. ИГКС оказывают местное действие в результате попадания непосредственно в пораженный участок. В результате их количество снижается в 30-40 раз по сравнению с количеством ГКС, принимаемых другими путями (перорально, внутривенно, внутримышечно) и избегаются многие осложнения, возникающие после ГКС (Княжеская Н.П. 2015; Емельянов А.В. 2018; Kew R.M. 2016; Michael E.W. et al., 2017; Elliot I. 2017; Застройина А.К. 2018; Архипов В.В. 2014). В то время как ИГКС рекомендуется с первых дней от начала заболевания, его эффективное действие начинается только после 5-6 дней лечения. Поэтому, чтобы быстрее улучшить состояние больных во время приступа заболевания БА, им приходится вводить ГКС парентерально (внутривенно, внутримышечно) (Ненашева Н.М. 2014; Медуницына Е.Н. 2015).

Анализ лечения БА глюкокортикостероидными (ГКС) препаратами показывает, что эти препараты не оказывают одинакового эффективного действия на всех больных. Причина в том, что организм каждого больного не одинаково чувствителен к препаратам ГКС. На фоне приема ГКС у большинства больных затягивается выздоровление, удлиняются дни лечения или не очевидна эффективность лечения.

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в лечении заболевания БА препаратами ГКС, проблема определения глюкокортикоидной резистентности в организме остается актуальной. При лечении больных БА целесообразно определение чувствительности к препаратам ГКС и изучение их иммунологических аспектов. Решение вышеуказанных проблем актуально как с научной, так и с практической точки зрения.

Связь темы диссертации с исследовательскими планами научно-исследовательского учреждения, в котором выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планами научных исследований Института иммунологии и геномики человека в рамках практического проекта ПЗ-20170920260 «Совершенствование методов лечения аутоиммунных заболеваний (РА, СКВ) и бронхиальной астмы глюкокортикоидами» (2018-2020 гг).

Цель исследования. заключается в определении значения глюкокортикоидной резистентности в лечении бронхиальной астмы и изучении ее иммунологических аспектов.

Задачи исследования:

определение чувствительности к глюкокортикостероидам в периферической крови при бронхиальной астме *in vitro*;

определение чувствительности к глюкокортикостероидам в мокроте больных бронхиальной астмой *in vitro*;

оценка глюкокортикорезистентности и иммунологических показателей при бронхиальной астме;

оценка клиничко-иммунологического состояния больных бронхиальной астмой, у которых выявлена чувствительность к ГКС.

Объектом исследования были 215 больных бронхиальной астмой III и IV стадии, находившиеся на лечении в городской клинической больнице №3 города Ташкента и частной клинике «Пойтахт Меддиагностика» в 2018-2020 годах и 50 практически здоровых лиц.

Предметом исследования были венозная кровь, сыворотка и мокрота больных бронхиальной астмой и здоровых лиц для иммунологических и иммунофармакологических исследований.

Методы исследования: В исследовании использованы общеклинические, аллергологические, иммунологические, иммунофармакологические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые доказано, что периферическая кровь и мокрота больных с III и IV стадиями БА обладают высокой чувствительностью к триамциналону, затем бетаметазону, гидрокортизону, преднизолону, дексаметазону, метилпреднизолону и очень низкой чувствительностью к небуфлюзону;

впервые в одной группе больных БА одновременно выявлена повышенная чувствительность к нескольким глюкокортикостероидам (триамциналону, дексаметазону, преднизолону) в периферической крови;

впервые выявлен одновременно в группе больных БА в периферической крови очень низкий уровень чувствительности к метилпреднизолону, гидрокортизону, небуфлюзону;

впервые при БА у больных с очень высокой чувствительностью к триамциналону, дексаметазону, преднизолону выявлено повышение CD8+, CD16+, CD20+, CD23+, IgA, IgM, IgE и снижение CD3+, CD4+, CD4+/CD8+, CD45RA+, CD95+;

впервые доказано при БА при выявленной очень низкой чувствительности к метилпреднизолону, гидрокортизону, небуфлюзону, увеличивается количество CD16+, CD20+, CD23+, IgE и снижается количество CD3+, CD4+, CD8+, CD4+/CD8+, CD45RA+, CD95+, IgM, IgG;

впервые было выявлено, что у больных с очень высокой чувствительностью к глюкокортикостероидам отмечается снижение количества лимфоцитов, CD3+, CD8+, CD23+ и увеличение количества CD16+, CD20+, IgA, IgM, а также уровень цитокинов, которые повышались до лечения (IL-1b, IL-4, IL-6 и TNF α), снижались в зависимости от лечения ГКС.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

впервые разработан метод определения чувствительности к ГКС в периферической крови и мокроте больных БА;

впервые разработан метод лечения, основанный на определении чувствительности БА к ГКС, который обоснованно более эффективнее по сравнению с традиционными методами;

впервые получены 2 патента на определение чувствительности к ГКС у больных БА и на основанный на нем метод лечения БА.

Достоверность результатов исследования: использование современных методов и подходов в исследовательской работе, совместимость теоретических сведений с полученными результатами, методологическая точность проведенных обследований, адекватность количества больных, обоснованность клинико-anamnestическим, иммунологическим и статистическим методами исследования, сравнение результатов исследования с международными и отечественными исследованиями, заключение, полученное на основании подтверждения результатов компетентными органами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что выявление глюкокортикорезистентности и ее иммунологических аспектов при

лечении бронхиальной астмы позволит в дальнейшем развивать исследования в этом направлении, а определение характера чувствительности к триамцинолону, бетаметазону, гидрокортизону, преднизолону, дексаметазону, метилпреднизолону и небуфлюзону и ее взаимосвязи с изменениями показателей иммунной активности (клеточно-гуморальное звено) в периферической крови у больных с III и IV степенями БА, что позволяет выявить новые стороны патогенеза заболевания.

Практическая значимость результатов исследования объясняется тем, что разработанный алгоритм лечения путем определения индивидуальной чувствительности к ГКС у больных БА обоснованно эффективен по сравнению с традиционными методами, позволяет изменить клинико-иммунологические показатели в положительную сторону и предотвратить развитие осложнений.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов о значении определения глюкокортикоидорезистентности и ее иммунологических аспектов в лечении бронхиальной астмы:

утверждена методическая рекомендация «Способ определения резистентности к глюкокортикостероидам у больных с неконтролируемой бронхиальной астмой», разработанная на основании результатов определения чувствительности к глюкокортикостероидам при лечении бронхиальной астмы (заключение Министерства здравоохранения от 20 июня 2022 года №8н-з/307). Внедрение научных результатов, определения чувствительности к глюкокортикоидам послужило эффективному лечению заболевания и предупреждению осложнений у больных бронхиальной астмой;

полученные научные результаты о важности определения глюкокортикоидорезистентности в лечении бронхиальной астмы и ее иммунологических аспектов внедрены в практику здравоохранения, в том числе в практическую деятельность Бухарского областного многопрофильного медицинского центра и Ташкентской городской клинической больницы №3 (заключение Института иммунологии и геномики человека от 18 апреля 2023 года №PhD5a-2/002). Внедрение научных результатов в клиническую практику, своевременные целенаправленные лечебные мероприятия ГКС при бронхиальной астме позволили снизить осложнения заболевания и повысить качество медицинской помощи, сократить сроки лечения больных в стационаре и добиться экономической эффективности.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования обсуждались на 3 международной и 3 республиканских научно-практических конференциях.

Публикации результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 18 научных работ, из них 2 патента на полезную модель (FAP) и 6 статей опубликованы в научных изданиях, рекомендованных к публикации основных научных результатов диссертаций Высшей

аттестационной комиссией Республики Узбекистан, в частности 4 в отечественных и 2 в зарубежных, в научных изданиях.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 111 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** обосновывается актуальность и значимость исследования, описываются цели и задачи, объект и предмет исследования, показывается совместимость исследования с приоритетными направлениями развития науки и техники республики, представлены практические результаты и научная новизна исследования, выделена научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение результатов исследования в практику, опубликованные работы и информация о структуре диссертации.

В первой главе **«Современные взгляды на бронхиальную астму»** диссертации подробно рассмотрены научные исследования, проведенные по теме диссертации, и определен уровень изученности проблемы. В данном обзоре определены эпидемиология, медико-социальное значение и современные представления, этиология, клеточные и молекулярные механизмы бронхиальной астмы, значение глюкокортикостероидов в ее лечении и актуальные проблемы лечения.

Во второй главе **«Общая характеристика обследованных больных и использованные методы исследования»** диссертации описаны материалы и методы исследования в соответствии с целями и задачами работы. В исследование были отобраны 215 пациентов в возрасте от 18 до 70 лет, находившихся на лечении в амбулаторных и стационарных условиях в 3-й городской клинической больнице г.Ташкента и частной клинике «Пойтахт мед диагностика» в 2018-2020 гг. Всем пациентам были проведены лабораторно-инструментальные исследования и полное клиническое обследование. Из 215 пациентов 98 (46%) мужчин и 117 (54%) женщин. Количество больных с III стадией БА средней степени тяжести составило 103 (48%), с тяжелой IV стадией — 112 (52%). В контрольной группы были 50 практически здоровых людей.

Для диагностики бронхиальной астмы использовалась классификация Global Initiative for Asthma (GINA 2019), рекомендованная Всемирной организацией здравоохранения и Национальным институтом сердца, легких и крови США. Обследования проводились на основании полного анамнеза, клинического, лабораторного обследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические анализы, рентгенография органов грудной клетки, электрокардиография, спирометрия.

Изучен уровень чувствительности к ГКС в периферической крови и мокроте больных. Метод определения уровня чувствительности к ГКС

основан на влиянии глюкокортикоидных препаратов на рецепторы лимфоцитов периферической крови и мокроты, чем больше глюкокортикоидов связывается с рецепторами лимфоцитов, тем выше чувствительность, и ее оценивают как уровень очень высокой, высокой, средней, низкой, очень низкой чувствительности.

Количество CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+, CD23+ CD+45RA, CD95+ лимфоцитов в периферической крови определяют методом моноклональных антител, IgA, IgM, IgG, IgE иммуноглобулинов, а также IL-1b, IL -4, IL-6, TNF α цитокинов определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА).

В лечении больных использовались традиционные и ретростернальные методы гормонотерапии.

Полученные результаты подвергали статистической обработке по методу вариационной статистики Фишера-Стьюдента.

В третьей главе **«Определение чувствительности к глюкокортикоидным стероидам у больных бронхиальной астмой»** диссертации представлены результаты определения уровня чувствительности к ГКС в периферической крови больных БА, по разработанному методу определения чувствительности к ГКС.

По данному методу получено разрешение на исследование чувствительности к глюкокортикоидам при ревматических заболеваниях и бронхиальной астме *in vitro* от Фармакологического комитета государственного унитарного предприятия “Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники” Агентства по развитию фармацевтической отрасли и Этического комитета МЗ РУз (письмо от 12.07.2019, №29/03-1520; 04.12.2019, №9/5-1298 (Протокол №9 заседания этического комитета МЗ РУз от 3 декабря 2019 года); 21.07.2020, №29/03-899).

Для определения уровня чувствительности к ГКС у пациентов были отобраны 7 различных ГКС, широко применяемых в медицинской практике: дексаметазон, преднизолон, бетаметазон, небуфлузон, триамциналон, метилпреднизолон и гидрокортизон. Их чувствительность условно делили на 5 уровней: если при подсчете под микроскопом (в поле зрения) количество лимфоцитов уменьшилось до 25% - очень низкая чувствительность, если уменьшилось до 25-50% - низкая чувствительность, если уменьшилось до 50-70% - средняя чувствительность, при снижении до 70-90% - высокая чувствительность, при снижении более чем на 90% - очень высокая чувствительность.

Данное исследование проведено у 132 больных БА III и IV стадий в период обострения болезни, до начала лечения ГКС.

В ходе исследования при изучении чувствительности к бетаметазону у 132 пациентов очень высокая чувствительность была выявлена у 62 больных, высокая - у 33, средняя - у 1, низкая - у 26 и очень низкая - у 10 больных (табл. 1).

Таблица 1.

Результаты определения чувствительности к ГКС в периферической крови больных БА

Наименование ГКС	Количество пациентов (n=132)				
	Уровни чувствительности к ГКС				
	Очень высокая	Высокая	Средняя	Низкая	Очень низкая
Бетаметазон	62	33	1	26	10
Метилпреднизолон	24	26	2	26	54
Дексаметазон	49	26	4	27	26
Преднизолон	55	19	3	23	32
Триамцинолон	77	29	2	14	10
Гидрокортизон	61	36	1	21	13
Небуфлюзон	13	5	33	5	76

При изучении чувствительности к метилпреднизолону 24 пациента показали очень высокую чувствительность, 26 пациентов - высокую чувствительность, 2 пациента - среднюю чувствительность, 26 пациентов - низкую чувствительность и 54 пациента - очень низкую чувствительность.

Из 132 пациентов, у которых изучалась чувствительность к дексаметазону, у 49 была отмечена очень высокая чувствительность, у 26 - высокая чувствительность, у 4 - средняя чувствительность, у 27 - низкая чувствительность и у 26 - очень низкая чувствительность.

Очень высокая гиперчувствительность к преднизолону наблюдалась у 55 пациентов, высокая чувствительность у 19 пациентов, средняя чувствительность у 3 пациентов, низкая чувствительность у 23 пациентов и очень низкая чувствительность у 32 пациентов.

При изучении чувствительности к триамцинолону у 77 из 132 пациентов наблюдалась очень высокая чувствительность, у 29 - высокая чувствительность, у 2 - средняя чувствительность, у 14 - низкая чувствительность и у 10 - очень низкая чувствительность..

Очень высокая чувствительность к гидрокортизону наблюдалась у 61 пациента, высокая - у 36 пациентов, средняя чувствительность - у 1 пациента, низкая - у 21 пациента, очень низкая - у 13 пациентов.

Очень высокая чувствительность к небуфлюзону была обнаружена у 13 пациентов, у 5 пациентов высокая чувствительность, у 33 пациентов средняя чувствительность, у 5 пациентов с низкая чувствительность и у 76 пациентов очень низкая чувствительность.

Выявлено, что степень чувствительности к ГКС в периферической крови больных БА III и IV стадии носит индивидуальный характер, и что один и тот же больной имеет разную чувствительность к разным ГКС. Это доказывает необходимость индивидуального подхода при выборе ГКС для лечения БА.

При изучении степени чувствительности к ГКС у больных в среднем процентном соотношении среди ГКС очень высокая чувствительность была к триамциналону в 58,3% случаев, затем к бетаметазону в 46,9% случаев, гидрокортизону в 46,2% случаев, преднизолону в 41,7% случаев, дексаметазону наблюдался в 37,1% случаев, метилпреднизолону в 18,2% случаев и небуфлузону в 9,85% случаев (рис. 1).

Высокая чувствительность к гидрокортизону выявлена у 27,3%, бетаметазону - у 25,1%, триамцинолону - 21,9%, дексаметазону - 19,7%, метилпреднизолону - 19,7%, преднизолону - 14,4%, небуфлузону - 3,8%.

Средняя чувствительность наблюдалась в 25,7% случаев к небуфлузону, затем 3% к дексаметазону, 2,3% к преднизолону, 1,6% к триамцинолону, 1,5% к метилпреднизолону, 0,7% к гидрокортизону и 0,7% в случае с бетаметазоном.

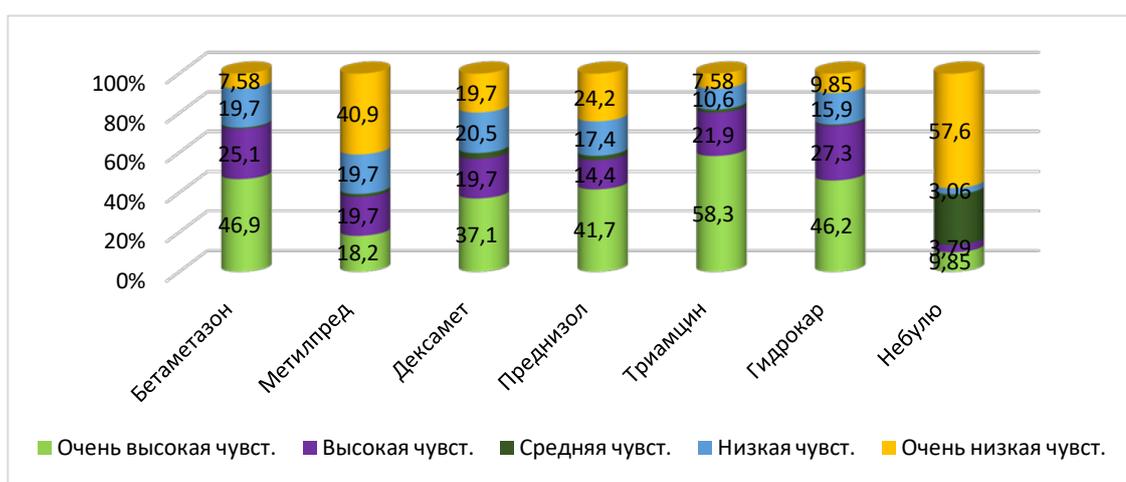


Рис.1. Чувствительность к ГКС в периферической крови больных (в %).

Низкая чувствительность выявлена в 20,5% случаев к дексаметазону, 19,7% к метилпреднизолону, 19,7% к бетаметазону, 17,4% к преднизолону, 15,9% к гидрокортизону, 10,6% к триамциналону и 3% к небуфлузону.

У больных выявлена очень низкая чувствительность к небуфлузону в 57,6% случаев, метилпреднизолону в 40,9% случаев, преднизолону в 24,2% случаев, дексаметазону в 19,7% случаев, гидрокортизону в 10% случаев, триамциналону в 8% случаев и бетаметазону в 7,6% случаев..

В исследовании при изучении чувствительности к ГКС мы обнаружили, что у одного больного была очень высокая или очень низкая чувствительность одновременно к нескольким ГКС. У 20 пациентов была выявлена одновременная очень высокая чувствительность к триамциналону, дексаметазону и преднизолону в периферической крови, а ещё у 20 пациентов - одновременная очень низкая чувствительность к метилпреднизолону, гидрокортизону и небуфлузону (табл. 2).

Таблица 2.

**Пациенты с очень высокой и очень низкой чувствительностью к
нескольким ГКС одновременно.**

Очень высокая чувствительность	n=20	Триамциналон	Дексаметазон	Преднизолон
Очень низкая чувствительность	n=20	Метилпреднизолон	Гидрокартизон	Небуфлузон

Таким образом, при изучении уровня чувствительности к ГКС в периферической крови больных с III и IV стадиями БА наиболее эффективно - очень высокая чувствительность была проявлена по отношению к препарату триамциналона. Затем последовали бетаметазон, гидрокортизон, преднизолон, дексаметазон, метилпреднизолон и небуфлузон.

На следующем этапе нашего исследования был изучен уровень чувствительности к ГКС *in vitro* в мокроте 30 больных БА III и IV стадии. Чувствительность лимфоцитов в мокроте больных к ГКС условно делили на 5 уровней: при снижении количества лимфоцитов до 25% - очень низкая чувствительность, при снижении до 25-50% - низкая чувствительность, при снижении до 50-70 % - средняя чувствительность, при снижении до 70-90% считалось высокой чувствительностью, снижение более 90% - очень высокой чувствительностью.

При изучении чувствительности к бетаметазону в мокроте 30 больных БА у 14 больных была выявлена очень высокая чувствительность, у 7 - высокая чувствительность, у 6 - низкая чувствительность и у 3 - очень низкая чувствительность к этому препарату. Средняя чувствительности к бетаметазону у больных не наблюдалось (табл. 3).

При изучении чувствительности к метилпреднизолону очень высокая чувствительность к этому препарату отмечена у 5 пациентов, высокая чувствительность у 6 пациентов, низкая чувствительность у 6 пациентов и очень низкая чувствительность к этому препарату у 14 пациентов. Средняя чувствительность к метилпреднизолону не определялась.

Из 30 пациентов, которые были проверены на чувствительность к дексаметазону, у 11 была обнаружена очень высокая чувствительность, у 6 - высокая чувствительность, у 1 - средняя чувствительность, у 6 - низкая чувствительность и у 6 - очень низкая чувствительность.

Таблица 3.

**Результаты определения чувствительности к
глюкокортикостероидам в мокроте больных БА**

ГКС	Очень высокая чувствительность	Высокая чувствительность	Средняя чувствительность	Низкая чувствительность	Очень низкая чувствительность

Бетаметазон	14 (46,7%)	7 (23,3%)	0 (0%)	6 (20%)	3 (10%)
Метилпредни- золон	5 (16,7%)	6 (20%)	0 (0%)	6 (20%)	13 (43,3%)
Дексаметазон	11 (36,7%)	6 (20%)	1 (3,3%)	6 (20%)	6 (20%)
Преднизолон	13 (43,3%)	4 (13,4%)	1 (3,3%)	5 (16,7%)	7 (23,3%)
Триамцинолон	18 (60%)	7 (23,3%)	0 (0%)	3 (10%)	2 (6,7%)
Гидрокорти- зон	14 (46,7%)	8 (26,6%)	0 (0%)	5 (16,7%)	3 (10%)
Небуфлюзон	3 (10%)	1 (3,3%)	8 (26,7%)	1 (3,3%)	17 (56,7%)

Из обследованных больных у 13 выявлена очень высокая чувствительность к преднизолону, у 4 - высокая чувствительность, у 1 - средняя чувствительность, у 5 - низкая чувствительность и у 7 - очень низкая чувствительность к преднизолону.

Очень высокая чувствительность к триамцинолону была выявлена у 18 пациентов, высокая чувствительность у 7 пациентов, низкая чувствительность у 3 пациентов и очень низкая чувствительность у 2 пациентов. Средняя чувствительность к триамцинолону не определялась.

Очень высокая чувствительность к гидрокортизону наблюдалась у 14 пациентов, высокая у 8 пациентов, низкая у 5 пациентов и очень низкая чувствительность у 3 пациентов. Средняя чувствительность к гидрокортизону у этих больных не наблюдалось.

При изучении чувствительности мокроты к небуфлюзону у 3 пациентов была выявлена очень высокая чувствительность, у 1 пациента - высокая чувствительность, у 8 - средняя чувствительность, у 1 - низкая чувствительность и у 17 - очень низкая чувствительность.

Видно, что наибольшая очень высокая чувствительность наблюдалась к триамцинолону у 18 пациентов, далее следовали бетаметазон у 14 пациентов, гидрокортизон у 14 пациентов, преднизолон у 13 пациентов, дексаметазон у 11 пациентов, метилпреднизолон у 5 пациентов и небуфлюзон у 3 пациентов. Высокая чувствительность к гидрокортизону была выявлена у 8 пациентов, затем к бетаметазону у 7 пациентов, триамцинолону у 7 пациентов, дексаметазону у 6 пациентов, метилпреднизолону у 6 пациентов, преднизолону у 4 пациентов и небуфлюзону у 1 пациента. Высокая чувствительность чаще всего наблюдалась в отношении небуфлюзона, что составило 8 больных. Дексаметазон и преднизолон наблюдались у 1 больного. Средняя чувствительность к бетаметазону, метилпреднизолону, триамцинолону, гидрокортизону не наблюдалось. Низкая чувствительность к ГКС была выявлена у 6 пациентов к бетаметазону, метилпреднизолону и

дексаметазону, затем к преднизолону и гидрокортизону у 5 пациентов, к триамцинолону у 3 пациентов и к небуфлюзолу у 1 пациента. Очень низкая чувствительность наблюдалась к небуфлюзолу у 17 пациентов, затем к метилпреднизолону у 13 пациентов, преднизолону у 7 пациентов, дексаметазону у 6 пациентов, бетаметазону у 3 пациентов, гидрокортизону у 5 пациентов и триамцинолону у 2 пациентов.

Результаты исследования показали, что чувствительность мокроты больных БА к ГКС проявлялась индивидуально, причем чувствительность к разным ГКС была различной у одного больного.

Видно, что в мокроте больных с III и IV стадиями БА в наибольшей степени (60%) наблюдалась гиперчувствительность к триамцинолону.

При анализе контрольных больных нашего исследования по данным анамнеза и периода до выявления чувствительности к ГКС мы пришли к выводу, что более чем у 50% больных препараты ГКС были подобраны неправильно.

При анализе результатов, полученных на основании изучения чувствительности к ГКС в периферической крови и мокроте больных в III и IV стадиях БА, было выявлено, что уровень чувствительности к ГКС в периферической крови и мокроте был одинаковым, то есть к препарату триамцинолону очень высокая чувствительность, в то время как остальные ГКС находились на разных уровнях чувствительности соответственно.

Таким образом, в периферической крови и мокроте больных с III и IV стадиями БА чувствительность именно к одному ГКС у каждого больного различна, то есть очень высокая к одному из ГКС, высокая ко второму и средняя, низкая или очень низкая чувствительность к другим. Это заставляет рекомендовать индивидуальное определение чувствительности к ГКС при лечении БА.

В четвертой главе «**Состояние иммунологических показателей в зависимости от характера чувствительности к глюкокортикостероидам при бронхиальной астме**» диссертации изучены иммунные показатели у больных в зависимости от уровня чувствительности к ГКС. Среди этой группы больных изучены иммунологические показатели 20 пациентов с одновременной очень высокой чувствительностью к нескольким ГКС (триамцинолон, дексаметазон, преднизолон) и 20 пациентов с очень низкой чувствительностью (метилпреднизолон, гидрокортизон, небуфлюзон).

Иммунологические показатели сравнивали с контрольной группой и изучали иммунологические показатели больных с очень высокой и очень низкой чувствительностью к ГКС.

Относительное ($38,5 \pm 0,8\%$) и абсолютное количество (2541 ± 110) лимфоцитов у больных с очень высокой чувствительностью по сравнению со здоровыми людьми (относительное - $30,1 \pm 1,1\%$; абсолютное - 2043 ± 147) ($P < 0,001$; $P < 0,01$) увеличиваются (табл. 4). Относительное количество лимфоцитов ($42 \pm 0,9$) у больных с очень низкой чувствительностью было повышено по сравнению со здоровыми людьми ($30,1 \pm 1,1\%$; $P < 0,001$).

При наблюдении разницы между очень высокой чувствительными и очень низкой чувствительными пациентами, относительное количество лимфоцитов ($38,5 \pm 0,8\%$) у очень высоко чувствительных пациентов было выше ($P < 0,05$), чем у очень низко чувствительных пациентов ($42 \pm 0,9\%$), а абсолютное количество (при очень высокой чувствительности - 2541 ± 110) (при очень низкой чувствительности - 1810 ± 90) были противоположными ($P < 0,001$).

Количество CD3+-лимфоцитов было снижено у пациентов с очень высокой и очень низкой чувствительностью ($49,1 \pm 1,0$; ($44,2 \pm 1,1\%$) по сравнению со здоровыми лицами ($57,5 \pm 1,6\%$) ($P < 0,001$). Относительное и абсолютное количество CD3+-лимфоцитов по сравнению с пациентами с очень высокой чувствительностью (относительное - $49,1 \pm 1,0\%$; абсолютное - 1132 ± 77) у больных с очень низкой чувствительностью - (относительное - $44,2 \pm 1,1\%$; абсолютное - 839 ± 68) отмечено снижение ($P < 0,001$).

Установлено, что относительное количество Т-хелперных (CD4+) лимфоцитов ($27,0 \pm 1,3\%$) у больных с очень высокой чувствительностью достоверно ($P < 0,001$) снижено по сравнению со здоровыми лицами ($36,2 \pm 1,0$). Относительное и абсолютное количество CD4+-лимфоцитов (относительное - $22,8 \pm 1,1$; абсолютное - 386 ± 36) уменьшилось у пациентов с очень низкой чувствительностью по сравнению со здоровыми (относительное - $36,2 \pm 1,0$; абсолютное - 752 ± 61) ($P < 0,001$).

При изучении разницы CD4+-лимфоцитов у больных с очень высокой и очень низкой чувствительностью количество Т-хелперов (относительное - $27,0 \pm 1,3\%$; абсолютное - 670 ± 43) у больных с очень высокой чувствительностью было выше, чем у больных с очень низкой чувствительностью (относительная - $22,8 \pm 1,1\%$; абсолютная - 386 ± 36) была относительно высокой ($P < 0,01$; $P < 0,001$).

Абсолютное количество CD8+-лимфоцитов было повышено у больных с очень высокой чувствительностью (605 ± 43) по сравнению со здоровыми (475 ± 42) ($P < 0,05$), а у очень низко чувствительных больных (346 ± 37) наоборот, снижено ($P < 0,05$). Было выявлено, что относительное ($25,4 \pm 1,1$) и абсолютное (605 ± 43) количество Т-супрессоров у очень высоко чувствительных больных выше, чем у очень низко чувствительных ($20 \pm 1,1$; 346 ± 37) ($P < 0,001$).

Таблица 4.

Взаимное сравнение иммунных показателей между очень высокой и очень низкой чувствительностью к глюкокортикоидам при БА (M±m).

Показатели	Здоровые (n=20)	Очень высокая чувствительность (n=20)	Очень низкая чувствительность (n=20)
Лимфоциты%	$30,1 \pm 1,1$	$38,5 \pm 0,8$ ✓✓✓	$42 \pm 0,9$ * ✓✓✓
Лимфоциты, мкл	2043 ± 147	2541 ± 110 ✓✓	1810 ± 90 ***
CD3+, %	$57,5 \pm 1,6$	$49,1 \pm 1,0$ ✓✓✓	$44,2 \pm 1,1$ *** ✓✓✓

CD3+,мкл.	1189±89	1132±77	839±68*** ✓✓✓
CD4+,%	36,2±1,0	27,0±1,3✓✓✓	22,8±1,1* ✓✓✓
CD4+,мкл.	752±61	670±43	386±36*** ✓✓✓
CD8+,%	22,4±1,2	25,4±1,1	20±1,1***
CD8+,мкл.	475±42	605±43✓	346±37*** ✓
CD4+/CD8+	1,56±0,01	1,1±0,1✓✓✓	1,2±0,1 ✓✓✓
CD16+,%	11,9±0,8	25,2±1,4✓✓✓	25±2,0 ✓✓
CD16+,мкл.	286±27	573±23✓✓✓	445±25*** ✓✓✓
CD20+,%	22,3±0,6	28,1±0,6✓✓✓	26,8±2,0 ✓
CD20+,мкл.	449±37	677±37✓✓✓	451±35***
CD23+,%	17,3±0,8	26,6±1,2✓✓✓	24,1±1,2 ✓✓✓
CD25+,%	20,1±0,7	21,0±0,6	19±1,1
CD45RA+,%	25,7±0,4	18,6±0,7✓✓✓	21,1±1,1 ✓✓✓
CD95+,%	28±1,1	23,1±1,5✓	20±1,8✓✓✓
IgA мг%	142±8,7	175±4,5✓✓✓	160±5,6*
IgM мг%	125±1,1	133,1±1,4✓✓✓	119,7±1,9*** ✓
IgG мг%	1173±5,4	1127±3,6	1022±6,2***✓✓✓
IgE МЕ/мл	62,0±1,5	185,2±1,8✓✓✓	178,6±2,1✓✓✓*

Примечание: ✓P<0,05; ✓✓P<0,01; ✓✓✓P<0,001 - по сравнению с контрольной группой.
*P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001 - относительно очень высокой чувствительности и очень низкой чувствительности.

Иммунорегуляторный индекс (CD4+/CD8+) у очень высоко чувствительных (1,1±0,1) и очень низко чувствительных (1,2±0,1) больных, по сравнению со здоровыми людьми (1,56±0,01) (P<0,001) снижался. Различий по этому показателю между пациентами с очень высокой чувствительностью и пациентами с очень низкой чувствительностью обнаружено не было.

Количество естественных киллеров (CD16+) у пациентов с очень высокой чувствительностью (относительное - 25,2±1,4%; абсолютное - 573±23) и очень низкой чувствительностью (относительная - 25±2,0%; абсолютная - 445±25) по сравнению со здоровыми лицами (относительное - 11,9±0,8%; абсолютное - 286±27) достоверно повышалось (P<0,01; P<0,001). Абсолютное число CD16+-лимфоцитов (573±23) у очень высоко чувствительных больных было выше, чем у очень низко чувствительных (445±25) (P<0,001).

При сравнении уровня чувствительности к ГКС у больных БА с гуморальными показателями иммунитета были получены следующие результаты. Выявлено, что у больных с очень высокой чувствительностью относительное (здоровые - 22,3 ± 0,6%; больные - 28,1 ± 0,6) и абсолютное (здоровые - 449 ± 37; больные - 677 ± 37) количества CD20+-лимфоцитов повышены по сравнению со здоровыми пациентами (P<0,001). Относительное количество В-лимфоцитов (26,8±2,0) увеличивалось у пациентов с крайне низкой чувствительностью по сравнению со здоровыми людьми (22,3±0,6;

$P < 0,05$). Абсолютное число CD20+-лимфоцитов (677 ± 37) у очень высоко чувствительных больных было выше, чем у очень низко чувствительных (451 ± 35 ; $P < 0,001$).

Количество лимфоцитов с низкоаффинными рецепторами к IgE (CD23+) у очень высоко чувствительных больных ($26,6 \pm 1,2\%$) и у очень низко чувствительных больных ($24,1 \pm 1,2\%$) было выше, чем у здоровых лиц ($17,3 \pm 0,8$; $P < 0,001$).

Уровни CD45RA+ также были снижены у очень высоко чувствительных ($18,6 \pm 0,7$) и очень низко чувствительных пациентов ($21,1 \pm 1,1\%$) по сравнению со здоровыми ($25,7 \pm 0,4\%$; $P < 0,001$). Установлено снижение количества CD95+ у пациентов с очень высокой чувствительностью ($23,1 \pm 1,5\%$) и очень низкой чувствительностью ($20 \pm 1,8\%$) по сравнению с показателями здоровых лиц ($28 \pm 1,1$; $P < 0,001$).

Количество IgA ($175 \pm 4,5$ мг%) и IgM ($133,1 \pm 1,4$ мг%) в сыворотке крови у больных с очень высокой чувствительностью повышено по сравнению со значениями здоровых людей (IgA- $142 \pm 8,7$ мг%; IgM- $125 \pm 1,1$ мг%) ($P < 0,001$), у больных с очень низкой чувствительностью отмечено снижение количества IgM ($119,7 \pm 1,9$ мг%) и IgG ($1022 \pm 6,2$ мг%) по сравнению со здоровыми лицами (IgM- $125 \pm 1,1$ мг%; IgG- $1173 \pm 5,4$ мг%) ($P < 0,05$; $P < 0,001$).

Наблюдалось снижение IgA (очень высокий - $175 \pm 4,5$ мг%; очень низкий - $160 \pm 5,6$ мг%), IgM (очень высокий - $133,1 \pm 1,4$ мг%; очень низкий - $119,7 \pm 1,9$ мг%) и IgG (очень высокий - $1127 \pm 3,6$ мг%; очень низкий - $1022 \pm 6,2$) у пациентов с очень низкой чувствительностью по сравнению с пациентами с очень высокой чувствительностью ($P < 0,05$; $P < 0,001$; $P < 0,001$).

Количество IgE у больных с очень высокой чувствительностью к ГКС ($185,2 \pm 1,8$ МЕ/мл) и очень низкой чувствительностью ($178,6 \pm 2,1$ МЕ/мл) по отношению к здоровым лицам ($62,0 \pm 1,5$ МЕ/мл) было повышено ($p < 0,001$). Уровень IgE были ниже у очень низко чувствительных пациентов ($178,6 \pm 2,1$ МЕ/мл) по сравнению с пациентами с очень высокой чувствительностью ($185,2 \pm 1,8$ МЕ/мл).

Как видно из представленных выше данных, у больных БА выявленных очень высокая чувствительность одновременно к нескольким ГКС - триамциналону, дексаметазону, преднизолону, увеличиваются лимфоциты, CD8+, CD16+, CD20+, CD23+, IgA, IgM, IgE и наблюдались иммунологические изменения в виде снижения количества CD3+, CD4+, CD4+/CD8+, CD45RA+, CD95+.

В группе пациентов с очень низкой чувствительностью к метилпреднизолону, гидрокортизону и небуфлузону выявлено увеличение количества лимфоцитов, CD16+, CD20+, CD23+ и IgE и снижение количества CD3+, CD4+, CD8+, CD4+/CD8+, CD45RA+, CD95+, IgM, IgG.

Таким образом, у больных с очень высокой или очень низкой чувствительностью к ГКС в III и IV стадиях БА формируется специфический иммунный ответ, который проявляется в виде дисбаланса иммунологических показателей.

На следующем этапе научного исследования мы наблюдали за клинико-иммунологическими показателями больных БА на фоне лечения ГКС. В настоящее время в медицинской практике для лечения БА с помощью ГКС в основном используется препарат дексаметазон. Поэтому у пациентов с наивысшей степенью очень высокой чувствительности к дексаметазону проводилось лечение этим препаратом. Ретростернальная лимфотропная гормональная терапия (РЛГТ), являющаяся одним из наиболее эффективных методов, применяемых в нашей практике для лечения БА, включала введение в организм дексаметазона и изучение изменений иммунных фенотипов до и после лечения.

Относительное и абсолютное количество лимфоцитов (относительное - $37,7 \pm 2,2$ %; абсолютное - 2541 ± 131) по сравнению с таковым у здоровых лиц (относительное - $30,1 \pm 1,1$ %; абсолютное - 2043 ± 147) до лечения инъекциями дексаметазона методом РЛГТ у пациентов с очень высокой чувствительностью к дексаметазону повышалась ($P < 0,001$), после лечения (относительная - $28,7 \pm 1,2$ %; абсолютная - 1784 ± 89) снижалась ($P < 0,001$), приближаясь к таковой у здоровых людей. Относительное количество CD3+-лимфоцитов оставалось низким ($46,8 \pm 1,2$) на фоне лечения ($48,3 \pm 1,1$ %) по сравнению со здоровыми людьми ($57,5 \pm 1,6$ %). Абсолютное количество CD3+ на фоне лечения снижалось (у здоровых лиц - 1189 ± 89 , до лечения - 1209 ± 76 , после лечения - 879 ± 55 ; $P < 0,01$) (табл. 5).

Относительное количество CD4+-лимфоцитов до лечения ($26,6 \pm 0,4$ %) по сравнению со здоровыми лицами ($36,2 \pm 1,0$ %) снижалось ($P < 0,001$), а после лечения ($28,5 \pm 0,5$) повышалось ($P < 0,01$). Установлено, что абсолютное количество CD8+-лимфоцитов до лечения увеличивалось (610 ± 36) (у здоровых лиц - 475 ± 37 ; $P < 0,01$), а после лечения несколько снижалось (485 ± 31) ($P < 0,01$), приближаясь к значениям здоровых лиц. Показатели CD4+/CD8+ на фоне лечения оставались низкими (здоровые - $1,56 \pm 0,01$, до лечения - $1,2 \pm 0,1$, после лечения - $1,1 \pm 0,1$; $P < 0,001$).

Таблица 5.

Иммунные показатели больных БА до и после лечения дексаметазоном ($M \pm m$).

Дексаметазон (очень высокая чувствительность)			
Показатели	Здоровые (n=20)	До лечения (n=23)	После лечения (n=23)
Лим. %	$30,1 \pm 1,1$	$37,7 \pm 2,2$ ✓✓✓	$28,7 \pm 1,2$ ***
Лимф., абс	2043 ± 147	2541 ± 131 ✓✓	1784 ± 89 ***
CD3+, %	$57,5 \pm 1,6$	$48,3 \pm 1,1$ ✓✓✓	$46,8 \pm 1,2$
CD3+, абс	1189 ± 89	1209 ± 76	879 ± 55 **
CD4+, %	$36,2 \pm 1,0$	$26,6 \pm 0,4$ ✓✓✓	$28,5 \pm 0,5$ **
CD4+, абс	752 ± 61	656 ± 55	521 ± 50
CD8+, %	$22,4 \pm 1,2$	$23,2 \pm 1,3$	$26,6 \pm 1,4$
CD8+, абс	475 ± 37	610 ± 36 ✓✓	485 ± 31 **
CD4/CD8	$1,56 \pm 0,01$	$1,2 \pm 0,1$ ✓✓✓	$1,1 \pm 0,1$

CD16+,%	11,9±0,8	23,1±1,3✓✓✓	28,6±0,9***
CD16+,abc	286±27	521,5±25✓✓✓	512±22
CD20+,%	22,3±0,6	25,7±0,8✓✓✓	30,3±0,9**
CD20+,abc	449±37	608±32✓✓✓	699±37
CD23+,%	17,3±0,8	33,2±0,8✓✓✓	22,1±1,2***
CD25+,%	20,1±0,7	18,9±0,7	21,3±0,8
CD45RA+,%	25,7±0,4	18,3±0,8✓✓✓	20,5±0,8
CD95+,%	28±1,1	21,1±1,2✓✓✓	24,1±1,2
IgA	142±8,7	175±8,3✓✓✓	205,4±8,2*
IgM	125±1,1	120±4,0	135,5±4,0**
IgG	1173±5,4	1085±37,8	1173,1±20,5

Примечание: ✓ P<0,05; ✓✓ P<0,01; ✓✓✓ P<0,001 - относительно к контрольной группе.
*P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001 - относительно к показателей до лечения.

В то время как относительное количество CD16+ повышалось на фоне лечения (здоровые - 11,9±0,8%, до лечения - 23,1±1,3%, после лечения - 28,6±0,9%; P<0,001), абсолютное количество оставалось повышенным (здоровые - 286±027, до лечения - 521,5±25, после лечения - 512±22; P<0,001). Относительные (здоровые - 22,3±0,6, до лечения - 25,7±0,8%, после лечения - 30,3±0,9 %; P<0,001, P <0,01) и абсолютные значения CD20+ (здоровые - 449±37, до лечения - 608±32, после лечения - 699±37; P<0,001) увеличивались в процессе лечения. Количество CD23+ снижалось на фоне лечения и приближалось к таковому у здоровых людей (здоровые - 17,3±0,8, до лечения - 33,2±0,8, после лечения - 22,1±1,2 %; P<0,001).

CD45RA+ (здоровые - 25,7±0,4, до лечения - 18,3±0,8 %; P<0,001, после лечения - 20,5±0,8%) и CD95+ (здоровые - 28±1,1%, до лечения - 21,1±1,2%; P<0,001, после лечения - 24,1 ± 1,2%) несколько увеличилось и приблизилось к таковому у здоровых людей.

Количество иммуноглобулина А в сыворотке крови на фоне лечения увеличивалось (у здоровых лиц - 142±8,7 мг%, до лечения - 175±8,3 мг%, P<0,001, после лечения - 205,4±8,2 мг%, P<0,05). Количество IgM увеличилось после лечения (у здоровых лиц - 125±1,1 мг%, до лечения - 120±4,0 мг%, после лечения - 135,5±4,0 мг%; P<0,01). Изменения количества IgG не выявлено.

Таким образом, при лечении нами дексаметазоном методом РЛГТ больных БА выявленных очень высокая чувствительность к дексаметазону, наблюдалось эффективное влияние на показатели лимфоцитов CD4+, CD8+, CD23+ и приближало их количество к показателям здоровых людей. Значения CD45RA+ и CD95+ были несколько повышены и приближались к таковым у здоровых лиц. Положительного влияния на другие показатели иммунитета не обнаружено.

Больные БА были очень высокочувствительны к дексаметазону, а при изучении уровня цитокинов на фоне лечения дексаметазоном количество ИЛ-1β достоверно снижалось после лечения и приближалось к значениям

контрольной группы (контрольная - 24,2±0,9 пг/мл; до лечения - 75,2±2,8 пг/мл; после лечения - 31,6±1,4 пг/мл; P<0,05) (табл. 6).

Таблица 6.

Уровень цитокинов после лечения при IV стадии БА

Цитокины пг/мл	Контрольная группа n=30	До лечения	После лечения
IL - 1β	24,2±0,9	75,2±2,8*	31,6±1,4✓
IL - 4	7,9±0,2	28,4±1,5*	24,8±1,2
IL - 6	12,9±0,5	39,3±1,9*	22,4±2,3✓
TNFα	20,3±0,8	52,2±2,8*	26,8±2,5✓

Примечание: *P<0,05 – достоверность по отношению к контрольной группе;

✓P<0,05 – достоверность по отношению до лечения

Количество ИЛ-4 несколько уменьшилось по сравнению с до лечения и приблизилось к таковому у здоровых лиц (контрольная - 7,9±0,2 пг/мл; до лечения - 28,4±1,5 пг/мл, - P<0,05; после лечения - 24,8±1,2 пг/мл).

Количество ИЛ-6 значительно снижалось на фоне лечения и приближалось к значениям здоровых лиц (контроль - 12,9±0,5 пг/мл; до лечения - 39,3±1,9 пг/мл; после лечения - 22,4±2,3 пг/мл; P<0,05).

Также наблюдалось значительное снижение количества TNFα по сравнению с показателями до лечения и приближалось к таковому у здоровых лиц (контроль - 20,3±0,8 пг/мл; до лечения - 52,2±2,8 пг/мл; после лечения - 26,8±2,50 пг/мл; P<0,05).

В остром периоде заболевания БА у больных, у которых выявлена очень высокая чувствительность к дексаметазону, при лечении дексаметазоном наблюдалось положительное влияние на уровень цитокинов, а также уровни ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-6 и наблюдалось приближение показателей TNFα к нормальным значениям.

Инъекционным виде дексаметазон и преднизолон являются наиболее часто используемым «золотым стандартом» для купирования бронхоспазма при БА, а из таблеток рекомендуется метилпреднизолон.

Наши пациенты лечились в 2 группах. При этом больным 1-й группы проводили лечение препаратом дексаметазон без определения чувствительности к ГКС (в пересчете на преднизолоновый эквивалент), в то время как до лечения 2-й группы изучали уровень чувствительности к ГКС и проводили процедуры с ГКС с выявленной очень высокой чувствительностью.

При этом 1-я группа получала традиционную гормональную терапию (ТГТ), пациенты с III стадией БА получали 60 мг в 1-й день, 30 мг во 2-й день, 15 мг в 3-й день, всего было использовано 105 мг преднизолона, а больные с IV стадией в 1 день - принимали 160 мг, во 2-й день - 120 мг, в 3-день - 60 мг и в 4-й день - 30 мг, всего 370 мг ГКС из расчета преднизолона (табл. 7).

Таблица 7.

Методы ТГТ и РЛГТ - количество ГКС на фоне лечения больных (в пересчете на преднизолоновый эквивалент).

Методы лечения	1-группа		2-группа	
	ТГТ III стадия (17 больных)	ТГТ IV стадия (18 больных)	РЛГТ III стадия (32 больных)	РЛГТ IV стадия (27 больных)
Дни	Доза использованных ГКС			
1	60 мг	160 мг	30 мг	60 мг
2	30 мг	120 мг	30 мг	30 мг
3	15 мг	60 мг		15 мг
4		30 мг		
Общая доза использованных ГКС	105 мг	370 мг	60 мг	105 мг

Во 2-й группе пациенты с III стадией БА, получавшие ретростернальную лимфотропным гормонотерапию (РЛГТ), получали 30 мг в 1-й день, 30 мг во 2-й день, всего 60 мг, а пациенты с IV стадией получали 60 мг в 1-й день, 30 мг на 2-й день и 15 мг на 3-й день, всего 105 мг ГКС из расчета преднизолона.

При аускультации легких у пациентов, получавших оба препарата, до лечения выслушивались сухие, хрипы или смешанные хрипы над обоими легкими, но они изменялись на одиночные, рассеянные, сухие или смешанные хрипы над обоими легкими к 3-4 дню у пациентов, получавших лечение ТГТ. У больных, получавших РЛГТ, указанные выше изменения соответствовали 2-3 суткам. Исходя из общего состояния пролеченных больных, их выписывали домой через 7-9 дней после улучшения, а больных РЛГТ - через 5-7 дней. При этом больным на обеих стадиях заболевания назначали в зависимости от тяжести заболевания: один из ингаляторов серетид диск, флутимакс, пефсал, с момента начала лечения больных, согласно классификации.

В процессе лечения у наших больных III стадии, получавших ТГТ, симптомы одышки уменьшились со 2-го дня, а у больных, у больных IV стадии, получавших ТГТ, с 3-го дня, у больных III стадии, получавших РЛГТ, с 1-дня и со 2-х суток в IV стадии у больных, получавших РЛГТ она купировалась. В то же время их сон также несколько улучшился. Кашель у больных III стадии, получавших ТГТ, уменьшился на 30-40% с 1-го дня и на 70-80% к 5-6-му дню. Этот показатель снизился на 40-50% с 1-х суток у больных, получавших РЛГТ, а у больных III стадии полностью исчез к 5-6-м суткам. У больных IV стадии, получавших ТГТ, кашель уменьшился на 20-30% с 1-го дня и на 50-60% к 5-6 дню. У пациентов, получавших РЛГТ, было снижение на 30-40% в 1-й день и на 80-90% на 4-5-й день у пациентов с IV стадией. Мокротовыделение полностью прекратилось через 6-8 дней приема ТГТ у больных III стадии и через 5-6 дней у больных, получавших РЛГТ. У больных IV стадии, получавших ТГТ, этот показатель снизился до 70-80% на 5-6-й день, а у больных, получавших РЛГТ, этот показатель снизился до 80-90% на 5-6-й день. Показатель пикфлоуметрии увеличился в среднем до

85% к 8-10 дню у пациентов III стадии, получавших ТГТ, и увеличился в среднем до 85% к 6-8 дню у пациентов III стадии, получавших РЛГТ. У больных IV стадии, получавших ТГТ, этот показатель возрастал до 75% к 8-9 дню, в то время как у больных IV стадии, получавших РЛГТ, этот показатель соответствовал 6-7 дню.

В ходе нашего исследования мы пришли к следующему выводу: при обострении заболевания у больных с III и IV стадией БА перед началом лечения ГКС в первый день комплексного лечения определяют чувствительность пациентов к ним и затем, используя метод РЛГТ, с использованием меньшего количества ГКС, в короткие сроки можно достичь эффективных результатов.

При использовании этого метода основная часть применяемого препарата достигает тимуса, бронхов и перибронхиальных лимфатических узлов в результате целенаправленно-локального воздействия на очаг воспаления. В результате пациенты быстрее выздоравливают. Впоследствии удается в несколько раз сократить сроки пребывания пациентов в стационаре и сумму общих расходов, понесенных пациентом.

Однако у 9 (26%) больных, получавших ТГТ, мы наблюдали задержку эффективности на 4-5 дней, т.е. постепенно начинали проявляться вышеуказанные признаки улучшения. После определения индивидуальной чувствительности к ГКС таких случаев у больных, получавших РЛГТ, на фоне лечения не наблюдалось.

ГКС применяют местно (в виде ингаляций) и системно (перорально, парентерально) при лечении больных бронхиальной астмой (БА) III и IV стадии. При неэффективности ГКС рекомендуется определение чувствительности к ГКС в периферической крови и мокроте. Учитывая крайне высокую чувствительность, ГКС в основном назначают ингаляционно. В тяжелых случаях заболевания системные ГКС вводят в организм традиционными способами. В некоторых случаях наблюдается неэффективность ГКС при традиционном применении. В нашей практике при введении ГКС ретростернальным лимфотропным методом по сравнению с традиционными методами наблюдается снижение количества препарата и больший клинический эффект, т.е. ускорение наступления ремиссии, также было достигнуто уменьшение побочных эффектов ГКС.

С целью повышения эффективности лечения тяжелой БА нами разработан алгоритм лечения ГКС с учетом индивидуальной чувствительности к ГКС (рис. 2).



Рис.2. Алгоритм лечения БА с определением чувствительности к ГКС.

Определение индивидуальной чувствительности к ГКС в периферической крови и мокроте больных тяжелой БА (III и IV стадии) позволяет подобрать очень высокочувствительные ГКС. Однако лечение введением очень высоко чувствительных ГКС традиционными методами не всегда может быть в полной мере эффективным. В таких случаях применяют загрудинное лимфотропное введение, учитывая очень высокую чувствительность к ГКС.

При базисном лечении и для достижения эффективных результатов применяют ингаляционные ГКС с учетом индивидуальной чувствительности к ГКС в мокроте.

Разработанный нами алгоритм лечения БА ГКС повышает эффективность лечения тяжелых стадий БА, снижает расход ГКС и общие затраты на лечение, уменьшает побочные эффекты после гормонотерапии, ускоряет переход к ремиссии и, как следствие, сокращается время госпитализации больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработан оригинальный метод определения чувствительности к ГКС в периферической крови и мокроте больных БА.
2. Очень высокая чувствительность к ряду ГКС (триамциалону, бетаметазону, гидрокортизону) одновременно наблюдалась у ряда больных БА, причем наибольшая (58,3%) определялась к триамциалону.

3. У больных БА в периферической крови был выявлен очень низкий уровень чувствительности одновременно к нескольким ГКС, самый большой показатель был у препарата небуфлузон (27,7%).
4. Увеличение количества лимфоцитов, CD8+, CD16+, CD20+, CD23+, IgA, IgM, IgE и снижение количества CD3+, CD4+, CD4+/CD8+, CD45RA+, CD95+ наблюдались у больных с одновременной очень высокой чувствительностью к нескольким ГКС - триамцинолон, дексаметазон, преднизолон.
5. В группе больных с очень низкой чувствительностью к метилпреднизолону, гидрокортизону и небуфлузону выявлено увеличение количества лимфоцитов CD16+, CD20+, CD23+ и IgE и снижение количества CD3+, CD4+, CD8+, CD4+/CD8+, CD45RA+, CD95+, IgM, IgG.
6. У больных с очень высокой чувствительностью к дексаметазону, получавших лечение при БА наблюдалось снижение количества лимфоцитов, CD3+, CD8+, CD23+ и увеличение количества CD16+, CD20+, IgA и IgM.
7. У пациентов с очень высокой чувствительностью уровни ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6 и TNF α повышались до лечения и снижались после лечения, затем приближались к нормальным значениям.
8. Разработан алгоритм лечения БА с определением чувствительности к ГКС.

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

INSTITUTE OF IMMUNOLOGY AND HUMAN GENOMICS

MUKHTOROV SHERZOD MUROD OGLI

**SIGNIFICANCE OF GLUCOCORTICOID RESISTANCE AND
IMMUNOLOGICAL FEATURES IN THE TREATMENT
OF BRONCHIAL ASTHMA**

14.00.36 – Allergy and Immunology

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

TASHKENT – 2023

The topic of the dissertation of Doctor of Philosophy (PhD) is registered with the §

Attestation Commission under by Ministry of Higher Education, Science and Innovation of Republic Uzbekistan №. B2021.1.PhD/Tib1787

The dissertation was completed at the Institute of immunology and human genomics.

The dissertation abstract in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is posted on the web page of the Scientific Council (www.immunology.uz) and the Information and Educational Portal "ZiyoNet" (www.ziyo.net).

Scientific adviser: **Suyarov Akram Amirkulovich**
Doctor of Medicine

Official opponents: **XX**
Doctor of Medicine, Professor

XX
Doctor of Medicine, Professor

Leading organization: **XX**

Protection will be held " _____ " _____ 2023 at _____ o'clock at the meeting of the scientific council DSc. 02/30.12.2019.Tib.50.01 at the Institute of immunology and human genomics (Address: 100060, Tashkent, str. Academician Y. Gulyamov, 74. Tel / Fax: (99871) 207-08-30, e-mail: immunologiya@qip.ru)

With dissertation is available at the Information Resource at the Institute of immunology and human genomics (registered for the number _____) (Address: 100060, Tashkent, str. Academician Y. Gulyamov, 74. Tel / Fax: (99871) 207-08-30))

Abstract of the thesis sent out on « _____ » _____ 2023 y.
(Mailing report number _____ on « _____ » _____ 2023 y).

T.U. Aripova

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

U.P. Nabieva

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

A.A. Ismailova

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

INDRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the research The importance of determining glucocorticoid resistance in the treatment of bronchial asthma and the study of its immunological aspects.

The object of the study was 2018-2020, 215 patients with stage III and IV bronchial asthma were taken, who were being treated at the Tashkent City Clinical Hospital No. 3 and the private clinic "Poytakht Meddiagnostika" and 50 practically healthy individuals.

The scientific novelty of the research:

determination of sensitivity to glucocorticosteroids in peripheral blood in bronchial asthma in vitro;

determination of sensitivity to glucocorticosteroids in the sputum of patients with bronchial asthma in vitro;

assessment of glucocorticoresistance and immunological parameters in bronchial asthma;

assessment of the clinical and immunological condition of patients with bronchial asthma who have been found to be sensitive to GKS.

Implementation of research results. Based on the obtained scientific results in improving glucocorticoid resistance to treatment of bronchial asthma and her immunological aspects:

The methodological recommendation "Method for determining resistance to glucocorticosteroids in patients with uncontrolled bronchial asthma", developed on the basis of the results of determining sensitivity to glucocorticosteroids in the treatment of bronchial asthma, was approved (conclusion of the Ministry of Public Health dated June 20, 2022 No. 8n-z/307). The introduction of scientific results, the determination of sensitivity to glucocorticoids served as an effective treatment of the disease and the prevention of complications in patients with bronchial asthma;

including in the practical activities of the Bukhara Regional Multidisciplinary Medical Center and Tashkent City Clinical Hospital №3 (conclusion of the Institute of Human Immunology and Genomics No. PhD5a-2/001 dated April 18, 2023). The introduction of scientific results into clinical practice, timely targeted therapeutic measures of GCS for bronchial asthma allowed to reduce the complications of the disease and improve the quality of medical care, reduce the time of treatment of patients in the hospital and achieve economic efficiency.

The structure and scope of the dissertation. The structure of the dissertation consists of an introduction, four chapters, conclusions, conclusions, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation is 111 pages.

ЭЪЛОН КИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Мухтаров Ш.М., Суяров А.А., Арипова Т.У., Хатамов Х.М., Киреев В.В. Патент на полезную модель. «Способ определения чувствительности к глюкокортикоидам при бронхиальной астме» № FAP 02183 от 26.12.2022.

2. Мухтаров Ш.М., Суяров А.А., Арипова Т.У., Хатамов Х.М., Киреев В.В. Патент на полезную модель. «Способ лечения бронхиальной астмы» № FAP 02184 от 26.12.2022.

3. Суяров А. А., Хатамов Х.М., Киреев В.В., Мухторов Ш.М. Отдаленные результаты применения ретростеральной гормонотерапии у больных бронхиальной астмой. // Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент. - 2018. - №4. - С. 92-98. (14.00.00; №3)

4. Суяров А.А., Хатамов Х.М., Мухторов Ш.М., Киреев В.В. Бронхиал астма касаллиги ва уни даволашнинг замонавий истиқболлари. // Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент. - 2019. - №4. - С. 18-26. (14.00.00; №3)

5. Киреев В.В., Суяров А.А., Хатамов Х.М., Мухторов Ш.М., Усмонбекова Х.Т. К вопросу классификации глюкокортикоидо -резистентности. // Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент. - 2020. - №1. - С. 35-37. (14.00.00; №3)

6. Суяров А.А., Киреев В.В., Мухтаров Ш.М., Хатамов Х.М., Усманбекова Х.Т. Характеристика чувствительности к глюкокортикоидам в мокроте у больных бронхиальной астмой. // Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент. - 2020. - №1. - С. 35-37. (14.00.00; №3)

7. Хатамов Х.М., Суяров А.А., Мухторов Ш.М., Киреев В.В. Значения чувствительности к глюкокортикостероидам при лечении бронхиальной астмы. // Инфекция, иммунитет и фармакология. - Ташкент. - 2020. - №3. - С.117-125. (14.00.00; №15)

8. Mukhtorov Sh.M. Mechanisms of immunological reactivity in patients with bronchial asthma depending on the degree of disease control. // Chinese Journal of Occupational Health and Occupational Diseases. - China. 2021. P. 858-866. SJIF IF = 0,627.

9. Mukhtorov Sh.M., Suyarov A.A., Aripova T.U. Optimization of diagnostics and treatment in patients with uncontrolled bronchial asthma. // Science Asia Journal. - Thailand. 2022. 48 - P. 77-88. SJIF IF = 0.625

II бўлим (II часть; II part)

10. Суяров А. А., Хатамов Х.М., Мухторов Ш.М., Киреев В.В. Определение чувствительности к глюкокортикостероидным гормонам при бронхиальной астме. // III Международный конгресс по молекулярной

аллергологии. Санкт-Петербург, Россия. Аллергология и иммунология. Официальный журнал Союза аллергологов и иммунологов СНГ. - Москва. 2019. – №21.- С. 25-26.

11. Мухторов Ш.М., Суяров А.А., Хатамов Х.М., Киреев В.В., Муталов Б.Б. Результаты ретростеральной гормонотерапии при бронхиальной астме. // Тезисы международного форума терапевтов «Актуальные проблемы заболеваний внутренних органов». 25 -26 сентября 2020 г. Ташкент. Терапевтический вестник Узбекистана. – 2020. - №3. - С. 93.

12. Хатамов Х.М., Суяров А.А., Киреев В.В., Мухторов Ш.М. Ретростеральная гормонотерапии в лечении больных бронхиальной астмы. // IV Международная научно-практическая конференция «Лекарство-человек». Современные проблемы фармакотерапии и назначения лекарственных средств. Сборник тезисов. - Харьков. 2020. – С. 600-601.

13. Хатамов Х.М., Суяров А.А., Мухторов Ш.М., Киреев В.В. Изучение глюкокортикостероидной резистентности при бронхиальной астме. // IV Международная научно-практическая конференция «Лекарство-человек». Современные проблемы фармакотерапии и назначения лекарственных средств. Сборник тезисов. - Харьков. 2020. – С. 393-395.

14. Мухторов Ш.М., Суяров А.А., Исмаилов Ж.А., Хатамов Х.М., Киреев В.В., Муталов Б.Б. Результаты изучения глюкокортикостероид резистентность при бронхиальной астмы. // Материалы конференции «Актуальные проблемы фундаментальной, клинической медицины и возможности дистанционного обучения». Международная онлайн конференция. 1 мая 2020 года. Самарканд. - С.258-259.

15. Арипова Т.У., Суяров А.А., Хатамов Х.М., Мухторов Ш.М., Муталов Б.Б. Бронхиал астмада иммунитет фаоллик даражасини ўрганиш натижалари // «Абу Али ибн Сино: инсон саломатлиги ва экология». Халқаро илмий-амалий конференция. Сборник тезисов. - Урганч. 2020. – С. 165.

16. Мухторов Ш.М., Арипова Т.У., Суяров А.А., Хатамов Х.М., Муталов Б.Б. Бронхиал астмада лимфоцит иммунофенотипларининг кўрсаткичлари. // «Абу Али ибн Сино: инсон саломатлиги ва экология». Халқаро илмий-амалий конференция. Сборник тезисов. Урганч. 2020. – С. 166.

17. Mukhtorov Sh. M. Optimization of the method for determining resistance to glucocorticosteroids in patients with uncontrolled bronchial asthma. // Proceedings of the 2nd International Scientific and Practical Conference Scientific progressive methods and tools. Riga, Latvia. November 6-8, 2022. P. 131.

18. Мухторов Ш.М., Суяров А.А. Метод определения резистентности к глюкокортикостероидам у больных с неконтролируемым течением бронхиальной астмы. // Методические рекомендации. Ташкент. 2022. - 20 с.