

**.ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.30.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ФТИЗИАТРИЯ ВА
ПУЛЬМОНОЛОГИЯ ИЛМИЙ АМАЛИЙ ТИБИЁТ МАРКАЗИ**

МАХМУДОВА ЗУЛФИЯ ПРИМКУЛОВНА

**ЎПКА СИЛИ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА
СПЕЦИФИК СПОНДИЛИТНИ РИВОЖЛАНИШИ ХАВФ
ОМИЛЛАРИНИ АНИҚЛАШ ВА УЛАРНИ ПРОГНОЗЛАШ**

14.00.26 – Фтизиатрия

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

ТОШКЕНТ – 2018

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата докторской (PhD) диссертации

Content of the abstract of doctoral (PhD) dissertation

Махмудова Зулфия Примкуловна

Факторы риска у больных с туберкулезом
легких в прогнозе развития специфического спондилита..... 3

Махмудова Зулфия Примкуловна

Ўпка сили билан касалланган беморларда
специфик спондилитни ривожланиши
хавф омилларини аниқлаш ва уларни прогнозлаш..... 29

Makhmudova Zulfiya Primkulovna

Risk factors in patients with tuberculosis of
lung in forecast of development
of specific spondilite 55

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 59

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.30.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ФТИЗИАТРИЯ ВА
ПУЛЬМОНОЛОГИЯ ИЛМИЙ АМАЛИЙ ТИБИЁТ МАРКАЗИ**

МАХМУДОВА ЗУЛФИЯ ПРИМКУЛОВНА

**ЎПКА СИЛИ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА
СПЕЦИФИК СПОНДИЛИТНИ РИВОЖЛАНИШИ ХАВФ
ОМИЛЛАРИНИ АНИҚЛАШ ВА УЛАРНИ ПРОГНОЗЛАШ**

14.00.26 – Фтизиатрия

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

ТОШКЕНТ – 2018

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2018.2.PhD/Tib690 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика ихтисослаштирилган фтизиатрия ва пульмонология илмий амалий тиббиёт марказида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Тилляшайхов Мирзагалеб Нигматович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Содиқов Абдувахид Содиқович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Рашидов Зафар Рахматуллаевич
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Тошкент врачлар малакасини ошириш институти

Диссертация химояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.30.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2018 йил «___» _____ соат ___ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100109, Тошкент, Фаробий кўчаси, 2. Тел./факс: (99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mai.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент ш., Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (99871)- 150-78-14.

Диссертация автореферати 2018 йил «___» _____ да тарқатилди.
(2018 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Л.Н. Туйчиев

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

Н.У. Гаджиева

Илмий даражалар берувчи илмий
кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

Т.А. Даминов

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

КИРИШ (фалсафа доктори диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳонда сил касаллиги ўлимга олиб келувчи сабаларнинг 10 талигига киради. 2016 йилда янги аниқланган беморларнинг 87% мазкур касаллик юқори бўлган 30 та мамлакатга тўғри келади, уларнинг ичида эса 64% Хиндистон, Индонезия, Хитой, Нигерия, Покистон, Филлипин ҳамда Жанубий Африка давлатлари эгаллайди. 2016 йилнинг сархисобига кўра 1 миллион нафар болалар мазкур касаллик билан касалланган ва 250 000 нафар болалар ушбу касалликдан вафот этганлар (бу кўрсаткичларнинг ичига ОИВ билан зарарланган болалар ҳам киради). Силнинг сил касаллигига қарши препаратга турғун хиллари эса умумий соғлиқни сақлаш ташкилотлари учун катта хавфни туғдиради. ЖССТ маълумотларига кўра, «...янги аниқланган сил билан касалланган беморларнинг 600 000 биринчи қатор силга қарши препаратларнинг энг самарадорифампицинга турғун хиллари аниқланган. Ушбу маълумотларнинг давоми сифатида, 2000 йилдан 2016 йиллар оралиғида силни эрта ташхишлаш ва даволаш чора тадбирлари самараси натижасида 53 миллион беморлар ҳаёти сақлаб қолинди»¹. Хозирда бутун дунёда силнинг дориларга турғун хиллари-ни даволаш асосий муаммолардан бўлиб қолмоқда.

Дунёда ўпка сили билан касалланган беморларда специфик спондилитни ривожланиши хавф омилларини аниқлаш ва уларни прогнозлашни оптималлаштириш сифатини яхшилашга қаратилган профилактик тадбирларни юқори самарадорлигига эришиш мақсадида қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада ўпка туберкулёзи ва унинг умуртқа поғонаси спондилити билан қўшилиб келган хасталиги бор беморларда касаллик кечишини клиник-анамнестик хусусиятларини, ўпка туберкулёзи бор беморларда исботланган тиббиёт усулларидан фойдаланган ҳолда сил спондилити ривожланишини хавф омилларини асослашдан иборат. Ўпка сили билан касалланган беморларда специфик спондилитни ривожланишини эрта аниқлаш, касалликни даволаш ва тарқалишини олдини олиш ва унга қарши чора-тадбирларини кучайтиришни яхштакомиллаштириш тизимини яратиш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда аҳолига юқумли касалликларни эрта ташхислаш ва асоратларини камайтириш бўйича салмоқли натижалар олинди. Шулар билан бир қаторда соғлиқни сақлаш тизимида қатор муаммолар мавжуд бўлиб, улар таркибида ўпка сили билан касалланган беморларда специфик спондилитни ривожланиши хавф омилларини аниқлаш ва уларни прогнозлаш тизимини яратиш муҳимдир. 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йуналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясига² мувофиқ «...аҳолига сифатли тиббий хизмат кўрсатиш тизимини такомиллаштириш йўлида янги диагностика усуллари самарадорлигини баҳолаш» бўйича муҳим вазифалар белгиланган. Бундан

¹ World Health Organization web site, 2016, 2017

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сон Фармони.

келиб чиққан холда юқумли касалликларни эрта ташхислаш, даволаш ва олдини олиш самарадорлигини ошириш, турли даражадаги сил билан касалланган беморларда специфик спондилитни ривожланиши хавф омилларини аниқлаш ва уларни прогнозлашни оптималлаштириш алоҳида аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сон Фармони, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 20 июндаги «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантиришни чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ-3071-сон Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Туберкулёз ҳамон бутун дунёда, жумладан Ўзбекистон Республикасида устувор йўналишга киритилганлиги билан боғлиқ равишда кенг тарқалган сурункали инфекцион касаллик бўлиб қолмоқда. Сўнгги йилларда туберкулёзнинг тарқалган шакллари—казеоз пневмония, ўпканинг умумий поликаверноз шикастланиши, ичак, буйрак усти беши, тери туберкулёзлари, суяк ва бўғим туберкулёзининг пайдо бўлиши кузатилмоқда (Васильев А.В., 2000; Убайдуллаев А.М. ҳаммуал., 2009; Назиров П.Х., 2010). Ўпка ва бошқа аъзолардаги фаол жараёнли тарқалган туберкулёз ҳамма беморларнинг 9,0% ини ташкил қилса (Иванов А.К., Белкова О.В., 1997), ўпкадан ташқари турли туберкулёз шакллари фаол ва нофаол ўпка туберкулёзи билан қўшилиб келиши 20,1% гача ташкил қилади (Аникина Ф.С. ва бошқ., 1997). Диссеминирлашган ўпка туберкулёзида кўпинча умуртқа поғонаси шикастланиши кузатилади (Frankel D. G., Daffner R. H., Wang S. E., 1991; VandeKelft E. et al., 1992), бунда жараённинг тарқалишида туберкулёзли спондилит полилокал ёки мультифокал хусусиятга эга бўлиб қолади (Ragu C. T. et al, 1991; Vadillo M. et al, 1995; Kheir A., Musanda C. et al., 1999). Аввал ўпкада, кейин эса ўпкадан ташқари туберкулёзга чалинган беморларда спондилит сезиларли қисми (47,3%) ташкил қилади. Туберкулёзли спондилитнинг деструктив шакллари 46% ҳолатларда, абсцесснинг шаклланиб келиши эса 80% ҳолатларда кузатилади (Назиров П. Х., 1998, 2010; Уразбаев А.А., 2010; АИС. Н., 1996).

Ўзбекистонда антибактериал кимёвий даволаш тартиби силни, хусусан умуртқа поғонаси силини даволашнинг асосий усули ҳисобланади. Бирок, деярли бир вақтнинг ўзида ижобий ҳолат билан бирга силнинг антибактериал терапияси чегараланганлиги тўғрисида қатъий гувоҳлик берувчи ишлар пайдо бўлди (Коваленко К.Н., 2000; Лавров В.Н. ва ҳам., 2004; Назиров П.Х.,

2008). Муаллифлар кимёвий терапиянинг самарасизлигини асосий сабаблари деб, жараённинг гиперплазияси, ножўя таъсирлар, антибактериал дори воситаларига резистентлик ва бошқа ҳолатларни кўрсатишади. Умуртқа поғонаси сили, ўпкадан ташқарида жойлашган бошқа сил каби ё организмнинг биринчи марта инфицирланишидан, ёки ўпка ҳамда бошқа аъзоларда жойлашган, манбаи фаол ва яширин бўлган кўп йиллик сил ўчоқларидан келиб чиқадиган сил микобактериясининг гематоген диссеминацияси натижасида келиб чиқади.

Шундай қилиб, тиббиётнинг замонавий ривожланиш босқичида турли касалликлар патогенезини ўрганишда, аъзоларнинг клиник шакллари намоён бўлгунича шикастланишини аниқлашда, рационал этиотроп тактикани белгилашда, патогенетик даволаш ва реабилитацияда алоҳида аъзолар эмас, балки гомеостазни таъминлашда асосий элемент ҳисобланувчи ва патологияда, хусусан ўпка ва умуртқа поғонаси силида унинг оғишини намоён этувчи организмнинг функционал тизими ҳолатини баҳолаш биринчи даражали аҳамиятга эга бўлади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасаси илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган фтизиатрия ва пульмонология илмий амалий тиббиёт маркази илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ ҳамда АТСС 19.1. илмий йўналиш «Тарқалган ва асоратланган ўпка ва ўпкадан ташқари туберкулёзнинг хирургик даволаш тактикасини такомиллаштириш» (2011-2014 йй.) илмий лойиҳалари асосида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади ўпка сили билан касалланган беморларда специфик спондилитни ривожланиши хавф омилларини аниқлаш ва уларни прогностлашни оптималлаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари.

ўпка сили ва унинг умуртқа поғонаси спондилити билан хамрохликда келган патологиялари бор беморларда касаллик кечишини клиник-анамнестик хусусиятларини аниқлаш;

ўпка сили билан касалланган беморларда исботланган тиббиёт усулларида фойдаланган ҳолда сил спондилити ривожланишини хавф омилларини баҳолаш;

ўпка сили билан хасталанган беморларда иммун ҳолати бузилганлиги даражасини баҳолаш ва сил спондилити ривожланиши патогенезида яллиғланиш олди цитокинлари ўрнини асослаш;

ўпка туберкулёзи бор беморларда спондилит ривожланиши хавфининг прогностик картасини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотининг объекти сифатида ўпка силининг турли шаклларида чалинган 55 нафар беморлар ва сил спондилити ўпка сили билан хамрохликда келаган патологияли 45 нафар беморлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида ўпка туберкулёзли беморларда спондилит ривожланишининг прогностик мезонларини аниқлаш имкониятларини илмий асослаш материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Қўйилган вазифаларни бажариш мақсадида клиник, инструментал, иммунологик, аналитик, биокимёвий ва статистик текшириш усулларидадан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор нафас аъзолари сил касаллиги мавжуд беморларда специфик спондилит ривожланиши хавф омиллари исботланган;

ўпка сили билан касалланган беморларда сил спондилити ривожланишида яллиғланиш олди цитокинларининг иштироки исботланган;

ўпка сили билан касалланган беморларда иммун тизими бузилишлари формуласи ишлаб чиқилиб, мазкур формула иммун тизимининг гипо- ва гиперфункцияларини белгиловчи муҳим кўрсаткичлар: $CD4_3^+$, $CD3_3^+$, IgA_3^+ , $Vл_3^+$, $CD8_3^+$, $лимф_3^+$, IgM_1^+ , IgG_1^+ ни аниқланган;

ўпка сили билан касалланган беморларда специфик сил хамрохликда келган холларда беморларда иммун тизими бузилишлари формуласи қуйидаги кўринишга эгаллиги $CD4_3^+$, В-лим. $_3^+$, IgA_3^+ , IgM_3^+ , $CD8_3^+$, $CD3_3^+$, $лимф_3^+$, IgG_1^+ кўрсатиб берилган;

ўпка сили билан касалланган беморларда специфик спондилит ривожланиши жараёнини ўз вақтида прогностлаш, сил спондилити ривожланиши хавфини комплекс баҳолаш ва бартараф этиш имконини берадиган прогностик матрица ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ўпка туберкулёзли беморларда спондилит ривожланишининг прогностик мезонлари ишлаб чиқилган;

биринчи бўғин шифокорларига бундай беморларни аниқлаш ва мазкур касаллик асоратларини олдини олиш мақсадида касалликнинг бошланғич босқичида даволашни ташкиллаштирилди;

хавф омилларини турлича қўшилиб келишларида спондилит ривожланиш эҳтимолини миқдорий баҳолашга имкон берадиган клиник-статистик тадқиқоти асосида прогностик матрица ишлаб чиқилди;

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндошув ва усуллар, олиб борилган клиник тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, объектив клиник, иммунологик, рентгенологик, МРТ, ультратовуш, биокимёвий ва статистик тадқиқот усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, ўпка сили билан касалланган беморларда специфик спондилитни ривожланиши хавф омилларини аниқлаш ва уларни прогностлашни олиб бориш тартиби халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқотлар натижаларининг илмий аҳамияти олинган хулосалар ва таклифлар ўзининг

назарий аҳамиятга эга эканлиги, ўпка сили беморларда спондилит ривожланишини эрта ташхислашда, прогнозлашдаги услубий ёшдашувларни такомиллаштиришда илмий мазмун, хулоса ва таклифларни ўз ичига олганлиги ҳамда ўпка сили билан касалланган беморларда сил жараёнининг умуртқа поғонасига диссеминациясини олдини олишга муҳим хисса қўшишганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти таклиф этилган ташхис тартиблари ва тактикалари умуртқа поғонаси спондилити ривожланишининг хавф омилларини аниқлаш ва уни ўпка туберкулёзили беморларда прогнозлаш натижаларини яхшилаган. Ишлаб чиқилган прогностик карта ёрдамида нафас аъзолари сили билан касалланган беморларда сил жараёнининг умуртқа поғонасига диссеминациясини балл ёрдамида баҳолашни ўз ичига олган такомиллаштирилган ташхис космплекси ишлаб чиқилган. Янги балл миқёсларидан фойдаланиш нафас аъзолари сил касаллаллигига чалинган беморлардаги иммун тизимни ҳолатини баҳолаш, натижаларини стандартлаштириш ҳамда айнан шундай беморларда сил жараёнининг умуртқа поғонасига тарқалишини жараёни баҳолаш, олдини олиш имконини беради.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ўпка сили билан касалланган беморларда специфик спондилитни ривожланиши хавф омилларини аниқлаш ва уларни прогнозлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Ўпка сили билан касалланган беморларда специфик спондилитни ривожланиши хавф омилларини аниқлаш ва уларни прогнозлаш» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 29 мартдаги 8н-д/58-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма ўпка сили билан касалланган беморларда специфик спондилитни ривожланиши хавф омилларини аниқлаш ва уларни прогнозлаш хусиятларини тизимини ташкиллаштириш имконини берган;

«Прогностик карта» ишлаб чиқилган ва тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 29 мартдаги 8н-д/58-сон маълумотномаси). Мазкур прогностик карта ўпка сили билан касалланган беморларда специфик спондилитни ривожланиши хавф омилларини аниқлаш ва беморлардаги клиник белгилар, касалликни ривожланишига олиб келувчи омилларни олдини олиш ва самарали даволаш тизимини яратиш имконини берган;

Ўпка сили билан касалланган беморларда специфик спондилитни ривожланиши хавф омилларини аниқлаш ва уларни прогнозлаш бўйича олинган илмий-тадқиқот натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Навоий ва Жиззах вилоятлари туберкулёзга қарши шифохоналари клиник амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 29 мартдаги 8н-д/27-сон маълумотномаси). Олинган тадқиқот натижаларининг клиник амалиётга жорий қилиниши ўпка сили билан касалланган беморларда специфик спондилитни ривожланиши хавф омилларини аниқлаш ва уларни прогнозлаштирилганлиги, касалликни эрта

аниқлаш ва асоратларни камайтириш, ногиронликнинг олдини олиш ва даволаш профилактик ёрдам сифатини ошириш имконини яратган. «Прогнозлаш картаси» сил спондилити ривожланишини хавфини прогнозлашни акс эттиради ва аниқланган хавф омилларини баллар ёрдамида жарённи прогнозлашга имкон берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари илмий-амалий анжуманларда, жумладан 4 та халқаро ва 7 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 64 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 12 та мақола, жумладан, 7 таси республика ва 5 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 127 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ.

Кириш қисмида мавзунинг долзарблиги ва зарурати асосланган, мақсад ва вазифалар ҳамда тадқиқотнинг объекти ва предмети тавсифланган, тадқиқотнинг ўтказилиши Ўзбекистон Республикасининг илғор фан ва технологиялар ривожланиш йўналишларига асосланган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари кўрсатилиб, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти ёритиб берилган. Диссертациянинг таркиби ва қилинган ишларида тадқиқот натижаларини ишлаб чиқаришга тадбиқ қилиш бўйича маълумотлар берилган.

Диссертациянинг «**Ўпка сили беморларда специфик спондилит ривожланиш башоратлаш масалаларининг замонавий жиҳатлари**» деб номланган биринчи бобида спондилит билан бирга келган ўпка туберкулёзли беморларда таххислаш ва даволаш муаммолари бўйича синчковлик билан таҳлил қилиниб, танқидий баҳоланган, илмий манбалар билан тўлдирилиб, тизимлаштирилган. Мавзунинг ечимини топиш лозим бўлган долзарб саволлари ўрганилган. Адабиётларни таҳлил қилиш натижасида бу муаммолар бўйича ечилмаган вазифалар аниқланган. Тадқиқот мавзуси бўйича миллий ва хорижий адабиёт манбаалардан фойдаланилган.

Диссертациянинг «**Ўпка сили беморларда специфик спондилит ривожланиш башоратлаш материал ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқотнинг клиник материаллари ва қўлланилган усулларга умумий тавсиф берилган. Тадқиқот клиник-лаборатор текширишларга асосланган. Бунда Республика ихтисослаштирилган фтизиатрия ва пульмонология илмий амалий тиббиёт марказида ўпка туберкулёзи ва суяк-бўғим туберкулёзи бўлимларида стационар даволанаётган ўпка туберкулёзининг турли шакллари билан касалланган 100 нафар беморлар

текширилиб, уларнинг 45 нафарида ўпка туберкулёзи туберкулёзли спондилит билан қўшилиб келган. Ёш таққосланиши 2014-2016 йилларда олиб борилган.

Тадқиқотни бажаришда замонавий, бир-бирини тўлдирувчи клиник, инструментал, биокимёвий, иммунологик ва статистик усуллар қўлланилган. Текширилувчи беморларда тўлиқ клиник-лаборатор текширувлар ўтказилган: яъни жисмоний ривожланишни баҳолаш, периферик қон текширувлари, умурқа поғонасининг МРТ си, КТ, кўкрак қафаси рентгенографияси, буйрак, жигар УТТ, ҳамда иммунологик, бактериологик ва биокимёвий таҳлиллар ўтказилган.

Диссертациянинг «**Ўпка туберкулёзили беморларда специфик спондилит ривожланишида мойил омиллар ва патогенетик механизмлар**» деб номланган учинчи бобида ўпка туберкулёзили беморларда спондилит ривожланишида хавф омилларини ўрганиш мақсадида биз клиник-анамнестик маълумотларни таҳлил қилдик.

Ўпка туберкулёзининг эрта босқичларидаги белгилар жараённинг шакли, босқичи ва жойлашишига қараб ўзгариб туради. 88% ҳолатларда инфекция ўпка шаклини намоён қилади. Бундай ҳамроҳ касаллик бўлиб вирусли респиратор патологиялар ҳисобланади. Туберкулёз билан бирга нафас олиш аъзолари касалликлари қўшилиб келишида, кўпинча ўткир вирусли респиратор касалликлар патологик жараённи кучайтиради, репарация жараёнини сусайтириб, туберкулёз кечишини асоратланишига ва унинг ривожланишида салбий ўзгаришларга олиб келади.

Амалий жиҳатдан барча текширилувчи гуруҳлар болалигида турли хил хасталиклар билан оғригани, жумладан, анамнезида бир неча маротаба ЎРВИ билан хасталаниши кузатилган.

Беморларнинг яримидан кўпроғида ўтказилган инфекциялар натижасида турли даражадаги камқонлик аниқланди. Асосий гуруҳ 13 (28,9%) ва назорат гуруҳи беморларида 18 (32,7%) ЮҚТК нисбатан кўпроқ учради.

Барча текширилувчи гуруҳларда юқори инфекцион индекс кузатилиши диққатни ўзига тортади. Шундай қилиб, барча беморлар ҳаётининг турли даврларида болалар инфекциялари, ЎРВИ, нафас йўши касалликлари, ЛОР аъзолари касалликлари, буйрак касалликларини бошидан ўтказишиб, бу инсон саломатлигини тўғри шаклланиши учун зарур бўлган организмнинг турли тизимлари ҳолатига салбий таъсир қилган бўлиши мумкин. Беморларнинг асосий қисмида бу касалликларнинг камида 3 таси кузатилганлиги аниқланган. Анамнезида нафас аъзолари касалликларининг бўлиши туберкулёз ривожланишида сўнгги ролни ўйнамай, организмнинг кучсизланиши ва ўпка туберкулёзига қарши иммунорезистентликни пасайтириб, нафас аъзоларида туберкулёзни қўшилиб келиши ва бу касалликларнинг туберкулёз билан бирга келиши патологик жараёнларнинг кучайиши, асоратланиши, туберкулёз кечишининг салбий прогнозига олиб келади. Бундай ҳолатлар асосан бронхит, пневмония, плевритларда кузатилади.

Олинган натижалар шуни кўрсатмоқдаки, тез-тез вирусли респиратор инфекциялар билан касалланувчи шахслар туберкулёз инфекцияси ривожланишининг салбий хавф гуруҳи ҳисобланишади.

Асосий гуруҳда суяк-бўғим касалликлари нисбатан кўпроқ учради: хусусан, суяк-бўғим тизимида (СБТ) дегенератив-дистрофик ўзгаришлар асосий гуруҳда таққослаш гуруҳига нисбатан 38 марта кўпроқ учради ($P < 0,001$).

СБТ да яллиғланиш жараёни ҳам 2 гуруҳда нисбатан 6,3 марта кўпроқ кузатилди. Бу эса асосий гуруҳ беморларига қараганда спондилит ривожланиши учун сабабчи бўлиши ўз-ўзидан маълум бўлмоқда ($P < 0,001$).

Асосий гуруҳда ўтказилган касалликлар индекси 3,6 ни, таққослаш гуруҳида эса бу кўрсаткич 3,0 ни ташкил қилди, бундан келиб чиқадики ўтказилган касалликлар ва туберкулёз ривожланиши ўртасида узвий боғлиқлик борлигини кўрсатмоқда. 6 ой муддатгача асосий гуруҳ беморлари стационарга мурожаат қилиши 31 (68,9%) нафар ва таққослаш гуруҳи беморларида эса 21 (38,2%) нафарини ташкил қилди. Бу гуруҳ беморларининг кўпчилигида (52,7%) 6 ойдан 1 йилгача мурожаат қилиб, уларнинг периферик қон таркибида лимфоцитоз кузатилди. ЎТБ да лимфоцитоз даражаси таққослаш гуруҳида 6,8%, асосий гуруҳда назорат гуруҳига қараганда 37,6% ҳолатда ошиши кузатилди. Эозинофиллар ошиши организмнинг аллергия реакциясининг бир белгиси деб кўрилиши умум томондан қабул қилинган бўлиб, эозинфиллар миқдори соғлом кишиларга таққослаганда гуруҳларга мувофиқ 55,0% ва 51,5%га, моноцитлар эса 84,4% ва 62,9% га ошди (3.4-жадвал).

Тромбоцитлар миқдорининг ошиши алоҳида қизиқиш уйғотиб, бу қоннинг тромбоген потенциали фаоллашганини кўрсатади: асосий гуруҳда 25,5% ва таққослаш гуруҳида 20,5% бўлиши тромботик асоратлардан дарак беради.

Шундан келиб чиқадики, хусусан ЎТБ нинг спондилит билан бирга кўшилиб келган шаклларида қоннинг физик-кимёвий хоссалари ЭЧТнинг ошиши кўринишида ўзгариши (ЭЧТ 5,5 марта ошган), организмда яллиғланиш жараёнлари борлигидан далолат беради.

Текширилаётган беморларнинг периферик қонидаги ўзгаришни таҳлил қилиб, биз бу ўзгариш умумий жараён характерида бўлишини, унинг ўткирлигини акс этиши, тарқалганлиги ва кечишида ўзига хос қонуният намоён қилишини аниқладик. Текширилаётган беморларнинг қон зардобидан олинган биокимёвий кўрсаткичлар таҳлили шуни кўрсатдики, бу беморларнинг гепатобилиар тизими компенсация ҳолатида экан: АлАТ, АсАТ ва умумий билурибин миқдори соғлом кишилардан бироз фарқланди. Лекин баъзи бир беморларнинг жигар ўлчамлари катталашмай, функционал оғишлар кузатилди.

Зарарланган умуртқа поғонасини нур билан текшириш шуни кўрсатдики, иккала гуруҳ беморларида икки умуртқанинг зарарланиши 30та ҳолатда (31,3%) кузатилди. Кўпроқ 3 та умуртқанинг зарарланиши

аниқланиб, бу 42 нафар беморда (43,8%) кузатилди. 4 та умуртқанинг зарарланиши нисбатан камроқ 17 (17,7%) нафар беморда бўлди, 4та ва ундан ортиқ умуртқаларнинг зарарланиши эса 9 нафар беморда (9,4%) аниқланди. Беморларнинг рентген, КТ ва МРТ маълумотлари бизга умуртқаларнинг зарарланиш даражаларини аниқлашга ёрдам берди. Бунда умуртқа поғонасининг кўкрак қисми зарарланиши бошқа қисмларга қараганда кўпроқ учраб, 34 (35,4%) нафар беморларда кузатилди, ундан кейинги ўринларда, 27 (28,1%) нафар бемор билан умуртқанинг бел қисми зарарланиши қайд этилди. Умуртқа поғонасининг кўкрак ва бел қисми зарарланишидан сўнг, 21 (21,9%) нафар беморда кўкрак-бел умуртқалари зарарланиши аниқланган бўлса, бел-думғаза умуртқаларининг зарарланиши 11 (11,5%) нафар беморга тўғри келди. Умуртқа поғонасининг бўйин қисми патологияси нисбатан кам 2 (2,1%) ҳолатда учради.

Шундай қилиб, умуртқа поғонасининг нотурғунлиги 30 нафар (66,7%) беморда кузатилди. Умуртқа поғонаси ҳаракатчанлигининг чекланиши 18 (40,0%) беморда қайд қилиниб, ҳатто оз юкламада ҳам кучли оғриқ симптомлари билан кечиши аниқланди. Оғриқлар тинч ҳолатда 22 нафар (48,9%) беморни безовта қилган бўлса, 44 та (97,8%) беморда турли хил юкламаларда оғриқ кузатилди.

Кучли интоксикация ва паренхиматоз аъзолар функциясининг бузилиши фонида паравертебрал абсцессларнинг бўлиши суяк тўқимаси деструкциясини кучайтиради [87].Кўкрак паравертебраль абсцесслари 40та (88,9%) беморда кузатилди, псоас абсцесслар эса - 25 (56,6%) нафар беморда қайд қилинди. 7 (15,6%) нафар беморда жараённинг оқма шакли учради. Паравертебрал абсцесслар ва эпидурит фонида шикастланган умуртқаларнинг танасидаги деструктивўзгаришларни ривожланиши орқа миянинг компрессиясига олиб келиб, бу айниқса туберкулёз жараёни ривожланишининг кейинги босқичларида кузатилади.

Шундай қилиб, тез тарқалган жараён суяк моддасининг кўплаб парчаланиши ва кенг кўламли некрози секвестрацияга олиб келиб, бунинг натижасида умуртқанинг шикастланган танаси касалликнинг анча эрта босқичларида эзилади ва емирилади. Бундан ташқари, беморларда тарқалган суяк жараёнларидаги умуртқа танасининг яққол бузилишлари тоғай дисklarининг тўлиқ зарарланишига олиб келиб, рентгенограммада умуртқа поғонасининг деформация нуктасида аниқланган жойда типик бурчакли букирлик кўринади. Биз текшираётган беморлардан 8 нафариди (17,6%) кифоз бурчаги 120° дан кичик, 12 нафариди (26,7%) эса бурчак 120° дан юқори бўлди.

Пирамида етишмовчилигитипидаги енгил даражадаги спастик парапарез 11 нафар (24,4%), ўрта спастик парапарез 15 нафар (33,3%), чуқур спастик парапарез 8 нафар (17,8%) беморда кузатилган бўлса, қуйи спастик параплегия 4 нафар (8,9%) ва орқа мия суст бузилишлари 7 нафар (15,6%) беморда аниқланди. Оғир орқа мия бузилишларининг оғирлиги – чаноқ аъзолар функцияси бузилишлари билан аниқланади. Чаноқ аъзолари

функцияси бузилишлари 23 нафар (51,1%) беморда кузатилди. Шунга мувофиқ 26 нафар (57,8%) беморда қисман сийдик тутилиши аниқланиб, императив кисташлар билан алмашиб турадиган сийдик тутилиши 10 та беморда (22,2%), ҳамда парадоксал сийдик ажратиш 2 нафар (4,4%) беморда учради. Туберкулёз спондилитида умуртқа поғонасида ўтказилган рентгенограмма ва КТ, МРТ текширишлари таҳлил қилиниб, аниқланган деструкциялар хусусиятига кўра 3 та асосий турларга ажратилди: умуртқалар танасидаги ўчоқли деструкция; секвестрли ёки казеоз массали умуртқа таналари аро суяк каверналарининг ҳосил бўлиши, бунда умуртқа танасининг периферик қисмлари сақланган ва деструкция бўшлиғи атрофида ўзига хос “суяк қутичаси”нинг пайдо бўлиши; ясси контактли деструкция, бунда деструкция жараёни умуртқа таналари чегарадош қисмларини бутун юзаси бўйлаб бир текис тарқалган бўлади.

Умуртқа танасининг деструкция жараёни чуқурлигига кўра умуртқалар шикастланиши 4 вариантга ажратилди: умуртқа таналари юзаки ва баландлигининг 1/3 қисмигача шикастланиши; умуртқа таналари 1/2 қисмигача ёки баландлигининг 2/3 қисмигача шикастланиши (энг кўп учради); умуртқаларнинг субтотал ёки тотал шикастланиши; кариеса типидagi деструкция.

Жараёнга кўп миқдордаги умуртқалар жалб қилинганда, деструкциянинг турлари ва вариантлари кўшилиб келиши кузатилди. Кам ҳолатларда туберкулёзли спондилитининг атипик кечишида деструкция характери кўрсатилган турларига мос келмади. Дурал қопнинг умумий рентгенограммаси ва контрастсиз КТ си бўйича орқа миянинг суяк компрессияси ва эпидурал абсцессфақат 31,8% ҳолатлардагина умуртқа канали бўшлиғида оҳакланган казеоз массалар ва секвестрлар аниқланишига тахмин қилиш мумкин. Бошқа ҳолатларда дурал қопчани контрастлашсиз текширишда компрессиянинг даражасини, босқичини ва давомийлигини ишончли баҳолаш мумкин эмас. Компрессия бўйича эпидурал абсцесс контраст миелограммада аниқланади, бунда абсцесс орқа миянинг контрастланган қобиғида жойлашиб, унинг фонида тўлишиш нуқсони ҳосил бўлиши ёки ликвор йўлининг тикилишини келтириб чиқаради. Компрессия жойидаги дурал қопча, умуртқа каналининг кифотик деформация шаклини қайтариб, ташқи босим остида орқага оғишиши ва силжиши кузатилиб, умуртқа каналида захира бўшлиғини ҳосил қилди. Ликвор йўлининг тўлиқ беркилиши, туберкулёз спондилитининг яққол патологик намоён бўлишидан далолат берди. Сагиттал проекциядаги КМГ да туберкулёзли спондилитнинг эволютив шаклида дурал қопча компрессиясининг 4 вариантини ажратдик: дурал қопчанинг ўчоқли ёки кенг кўламли компрессияси абсцесснинг контурлари ва узунлигининг визуализацияси билан 20 (44,4%); умуртқа танаси қолдиқларида ўчоқли суяк компрессияси 11 (11,5%); дурал қопчанинг нотекис контрастланиши, бунда компрессия жойида унинг контури изига тушмайди, лекин фронтал миелограммада контраст модда компрессия нуқтасининг юқорисида ва пастки қисмида аниқланди 3 (3,1%); ликвор

йўлининг тўлиқ беркилиши, контраст модданинг тўхтаб қолиши 9 (20,0%). 2 нафар (2,1%) беморда эпидурал абсцесс компрессияси билан дурал қопчанинг аралаш суяк компрессияси кузатилди. Ликвор йўлининг тўлиқ беркилишида контраст модданинг тўхташи ё равоқсимон эгилиш жойида аста-секинлик билан кузатилиб, абсцесснинг куйи қутбида букилиб ва бўртиб қолади, ё дурал қопчанинг контрастланган майдонида тезда “узилиб” қолиши кузатилади. Ликвор йўлининг тўлиқ блоканишида контраст модданинг тўсатдан кўндаланг тўхтаб қолиши, бизнинг фикримизча, ё эпидурал абсцессда юқори босим, ё яллиғланиш жараёнининг орқа мия пардаларига тарқалиши билан боғлиқ бўлади. Бизнинг материал таҳлили кўрсатишича, туберкулёзли спондилитнинг бошланғич босқичидаги нурли текширув натижаларининг хато изоҳланиши фоизи унча юқори бўлмай, туберкулёзли спондилитнинг кечки таъхисотидан устунлик қилади. 14 ҳолатда (31,1%) жараён спондилит фазасининг авж даврида аниқланди, 15 нафар (33,3%) беморда эса неврологик бузилишлар фонида ривожланганлиги аниқланди. Жараён энг кўп 2-3-4-5-6 чи умуртқаларда ривожланди. 19 нафар (42,8%) беморда умуртқа каналида инфильтрация аниқланди. Рентгенограммада кўкрак умуртқаларидаги абсцесс яхши кўришиб, уларга хаво билан тўйинган ўпка тўқимаси фони сабаб бўлди.

Қорин парда орти абсцесслари *m.tuberculous* маънонинг чегараларнинг кенгайишининг билвосита белгилари бўйича аниқланди. Умуртқа поғонасининг бел қисмидаги кичик паравертебрал абсцесслар ва белнинг юмшоқ тўқималари абсцессни кўриш имкони бўлмади. Абсцесс контурлари ва унинг атрофидаги аъзолар билан чегараларини рентгенограмма ва томограммаларда ҳар доим ҳам аниқлаб бўлмайди. КТ ва МРТларда абсцессларни, уларнинг камералари, умуртқалар ва атроф тўқималарга нисбати бир хил даражада яхши аниқланиши, асосан ички контрастлашдан сўнг амалга ошди. Абсцесс шаклланишининг эрта босқичларида умуртқа танаси атрофида ёғ тўқимасининг қатламланган инфильтрацияси кузатилади.

МРТ нинг афзаллиги – кўп проекцияли текширувнинг имконияти нафақат абсцессни атрофдаги тўқималарга нисбатини, балки улар орасидаги ўзаро таъсирни ҳам аниқлайди. Рентгенограммалар ва КТ да аниқланган ўзгарган суяк структураларини комплекс баҳолаш, ҳамда МРТ даги патологик ўзгарган сигналлар умуртқа поғонасидаги морфологик ўзгаришлар ва туберкулёзли спондилит даврлари тўғрисида тасаввур қилиш имконини берди.

Туберкулёзли беморларда бутун организмнинг ҳужайралар мембранасини структур-функционал ҳолатини унификацияланган модели сифатида қабул қилинган эритроцитлар мембранасида, ҳамма гуруҳ беморларида про-ва антиоксидант гомеостазнинг сезиларли бузилишлари аниқланади.

Туберкулёздаги муаммоларнинг долзарблиги, пайдо бўлиши ва асоратларининг сезиларли частотасида кўринади. Туберкулёз организм тизими-мига нохуш таъсир кўрсатиб, асосан эндотелиал дисфункция кўринишидаги оксидланувчи жараёнлар фаоллашишига кучли омил бўлиши исботланган.

Туберкулёзда бутун организмнинг ҳужайралар мембранасини структур-функционал ҳолатини унификацияланган модели сифатида қабул қилинган эритроцитлар мембранасида, иккала гуруҳ беморларида про- ва антиоксидант гомеостазнинг сезиларли бузилишлари аниқланади. Про- и антиоксидант гомеостазнинг бузилиш ҳолатларини баҳолаш учун туберкулёзли беморларда уларнинг кўрсаткичлари ўрганилди.

ХЛ нинг интенсивлиги назорат гуруҳига қараганда ўртача 1,85 баробар кўп ўсади, шунингдек МДА ҳам сезилари – 2,4 маротаба ошади, ундан камроқ ПГЭ миқдори 1,9 маротаба кўп ўсади ва фосфолипаза А₂ нинг фаоллиги 1,7 марта ошади.

Фосфолипаза А₂ фосфолипидлар мембранасини янгилашда иштирок этиб, мембраналар турғунлиги ва биокимёвий фаоллигини, яқуний ҳисобда эса ҳужайраларнинг функционал ҳолатини белгилаб беради.

Фосфолипазали реакцияларнинг маҳсулотлари - лизофосфатидилхолин ва ёғ кислоталари – мембранали жараёнларга кучли таъсир қилувчи бўлиб ҳисобланади. Бундан ташқари, фосфолипазы А₂ простагландинлар, лейкотриенлар ва арахидон кислотаси метаболизмининг бошқа маҳсулотларини биосинтезида калит ролини бажаради. Патологик жараённинг эрта босқичларидан бири ҳужайраларнинг мембрана комплексини структураси ва функциясини бузилиши ҳисобланади. Ҳужайра мембранасини шикастланиш механизми турлича бўлиб, улардан асосийси – ферментатив ҳисобланади (фосфолипаза А₂ – ҳужайра мембранасининг асосий липидли таркибий қисми – фосфоглицерид молекуласини мураккаб эфир боғини парчалайди).

Шундай қилиб, эндотелиал дисфункция асосида патохимёвий реакцияларнинг занжири ётган бўлиб, бу фосфолипаза А₂ ва шунга мувофиқ биологик фаол моддалар синтезини кучайишидан келиб чиқади. Бунда фосфолипаза А₂нинг фаоллиги патологик объект ҳолатида сезгир диагностик ва прогностик маркер бўлиб хизмат қилиши мумкин.

ПОЛ(ХЛ интенсивлиги, МДАни сақлаш, ПГЭмиқдори, ФА₂фаоллиги) жараёнларини сезиларли ошиши фонида табиий АОЗ ферментлари фаоллигида мувозанат бузилиши кузатилади.

Бунда иккала гуруҳдаги беморларда СОД нинг фаоллиги 1,7 марта, КТ 1,9 марта, ГП – 1,5 марта камаяди, ГРэса 1,3 марта ва ГТ 2,1 марта ошган.

Шуни ҳисобга олиш керакки, ушбу ҳолатда ПОЛ нинг интенсификацияси икки асосий омил сабабидан келиб чиқиши мумкин. Биринчи навбатда ПОЛ нинг юқори интенсивлиги, кўш боғининг узилиши ва фосфатидли бошчасидан ажралиши натижасида эркин радикалли оксидланишни манбаига айланган, ҳужайра мембраналари фосфолипидли матриксининг кўп тўйинмаган ёғ кислоталари - оксидланишни асосий субстрати бўлиб хизмат қиладиган фосфолипаза А₂ нинг юқори фаоллиги билан боғлиқ бўлиши мумкин. Ҳужайра мембраналарида ҳосил бўлган эркин радикаллар кейинчали қон оқимига тушади, кучсиз ёруғликнинг интен-сивлиги кучайтирилиб, липопероксид-ланишнинг охирги маҳсулотининг таркиби – МДА қайд қилинади. Фосфолипидларнинг биодеградацияси жараёни билан

кузатиладиган ПОЛ жараёнларининг интенсификацияси мембрана оксилларининг функцияси бузилишининг асосий омилларидан бири бўлиб ҳисобланади, жумладан хужайралардаги K^+ ва Ca^{2+} ионлар миқдорининг мувозанатини бузилишига олиб келувчи ионли каналлар охир-оқибат хужайра мембраналарининг деструктивацияси ва ўтказувчанлигини ошириб, хужайрани некрозга олиб келади. Мембранали структурани турғунлигини бузувчи муҳим кўрсаткич ПГЭ ҳисобланиб, у 1 ва 2 гуруҳ беморларда даволаниш ўтказилгунга қадар сезиларли даражада юқори бўлган. Туберкулёзли беморларда ПОЛ интенсификациясида иккинчи муҳим омиллардан АОЗ – СОД, КТ ва ГП ферментларининг фаоллигини яққол пасайиши бўлди.

Глутатионга боғлиқ оксидланиш тизими ферментлари фаоллиги мувозанатининг бузилиши, хужайраларнинг генетик аппаратига таъсир қиладиган, турли мутацияларга олиб келувчи цитотоксик алмашинув маҳсулотларининг тўпланишига муҳим омил бўлиб хизмат қилиши мумкин.

Демак, ўтказилган тадқиқот шундан далолат берадики, мембранадаги жараёнларни беқарорлаштиришга олиб келувчи омиллар, антиоксидант ҳимоясининг етишмовчилигига олиб келиши мумкин бўлган мембрана липидларининг эркин-радикал оксидланишининг фаоллашиши ҳисобланади.

Операциядан кейинги беморларда қоннинг хужайра реактивлиги интеграл индексини солиштирма таҳлили даволаниш бошлангунча ва кузатув динамикасида кўрсаткичларнинг яққол ўзгаришини аниқлайди. Туберкулёз ривожланишида лимфоцитлар ва эозинофиллар нисбатининг гематологик индекси миқдорини тавсифлайдиган интоксикациянинг лейкоцитар индекси (ИЛИ), носпецифик ҳимоя жараёнлари ва секин турдаги гиперсезувчанлик реакциясининг ривожланиши кузатилади. Беморлар организмда эндоген интоксикация синдроми ривожланиши билан кузатиладиган биокимёвий ўзгаришларга гемограммада носпецифик ҳимоя хужайраларининг популяцияси организмдаги специфик ҳимоя хужайралари таркибидан устунлиги ва микрофагал-макрофагал тизимнинг мураккаб бузилишлари олиб келади.

Туберкулёзли беморларнинг ҳолатини баҳолашда қоннинг лейкоцитар формуласи хужайра элементларига нисбатан тизимли таҳлил муҳим аҳамиятга эгадир. Ушбу ҳолатга интоксикациянинг лейкоцитар индекси (ИЛИ) мос келади.

ИЛИ ни ошириш эозинофиллар йўқолиши, лимфоцит ва моноцитлар сонининг камайиши, плазматик хужайраларнинг пайдо бўлиши билан боғлиқ. Эозинофил лейкоцитларнинг дезинтоксикацион йўналганлигини ҳисобга олиб, улар маҳаллий реактив жараёнларга ўзларини сезиларли ҳиссаларини кўшадилар деб ҳисоблаш мумкин. Моноцит ва лимфоцитларнинг камайишини иммунҳимоя кучлари йўқолганлиги сифатида баҳолаш мумкин, қонда унинг ёш ва етилмаган шакллари пайдо бўлиши эса, организмдаги токсинларнинг фаолсизлантирилишини таъминлайдиган компенсатор механизмларни зўриқишидан далолат беради. Парамеций тест қийматининг миқдори ўртача 1-чи гуруҳ беморларда 16,0% га, 2-чи гуруҳ

беморларда 12,% га камайди, ИЛИ кўрсаткичи – 1-чи гуруҳ беморларда 8,8 марта, 2-чи гуруҳ беморларда эса 9,2 марта ошди.

Молекулаларнинг ўртача массаси (МЎМ) қийматининг ошиши уларнинг организмдан чиқарилишининг бузилиш, тўқималарда ҳосил бўлишининг кучайиши, ёки иккала механизмларнинг қўшилиб келиши билан боғлиқдир. МЎМ концентрациясининг ошиши билан кузатиладиган турли генезли эндотоксемия кузатилади, бунда МЎМ нинг миқдори беморларнинг аҳволини оғирлиги билан ўзаро боғланади ва интоксикация даражасининг кўрсаткичи бўлиб хизмат қилиши мумкин. Бизнинг тадқиқотларда МЎМ гуруҳларга мувофиқ 6,6 ва 6,4 марта, мочевина эса 2,2 ва 2,0 марта ошди.

Тадқиқотнинг 1-чи босқичидаги асосий вазифа ўпка туберкулёзи фониди спондилит ривожланишининг хавф омилларини аниқлаш ва баҳолаш, 2-чи босқичда эса – уни прогноزلаш бўлди. Биз текширилаётган беморларнинг ҳолатини ҳар бир кўрсаткичида спондилитнинг ривожланиши нисбий хавфини ҳисоблаб чиқдик. Нисбий хавф юқори бўлган вазиятда ($RR>1$), ўрганилаётган омилда касалланиш хавфи, унинг йўқлигига қараганда юқоридир. Нисбий хавфда омиллар орасидаги боғлиқлик бирга тенг бўлганда касаллик кузатилмайди.

Ўпка туберкулёзи билан солиштириш гуруҳидаги беморларнинг кўпчилиги – 46 таси (83,6%) шошилиш кўрсатмалар бўйича госпитализация қилинди. Бироқ, уларнинг ҳаммасида бир ойдан бир йилгача бўлган вақтда давом этган респиратор шикоятлар аниқланди. Шифохонага қабул қилинганда 17 бемор (30,9%) $38-39^{\circ}\text{C}$ гача бўлган ҳарорат кўтарилишига, 21 бемор (37,2%) субфебрил ҳароратга, яъни куннинг иккинчи ярми ёки кечки пайтда кўтариладиган субфебрил ҳарорат кўринишидаги терморегуляция бузилишига хос шикоятлар билдиришди. Беморлар яна йўталга – 24(43,6%) ($P<0,01$) (жумладан балғам ажралишига – 21 (38,2%) ёки қуруқ йўталга – 3 (5,5%)), нафас сиқишига 33 (60,0%) ва қон тупуришга 2 (3,6%) шикоят қилишди.

Асосий гуруҳидаги беморларнинг 21 тасида (46,7%) касаллик ўткир бошланиши кузатилди: 12 тасида (26,7%) тана ҳароратининг $38-39^{\circ}\text{C}$ гача кўтарилишида спондилит ривожланишининг нисбий хавфи бўлди ($RR=1,94$), субфебрилитет 33 (73,3%) ($RR=2,92$), йўтал – 43 (95,6%) ($P<0,01$) (жумладан балғам ажралиши – 31 да (68,9%) ($RR>1,80$) ёки қуруқ – 12 да (26,7%) ($RR=4,89$)). Бунда қуруқ йўталли беморларда спондилит ривожланишига юқори хавф омили бўлишидан далолат беради. Нафас сиқиши 28 нафар беморда (62,2%) кузатилиб, нисбий хавф ($RR>1,51$) бўлди.

10 нафар беморда - 22,2% ($RR>6,61$) касалликнинг дастлабки кўринишларидан қон туфлаш кузатилиб, бу ўчоқ атрофида перифокал яллиғланиш ёки уларнинг парчаланиб, унча катта бўлмаган каверналар шаклланиши билан боғлиқ бўлди. Бу белгиларнинг турли кўринишлар билан қўшилиб келиши, симптоматиканинг ривожланиши, ҳамда қон тупуришнинг ўткир пайдо бўлиши госпитализация учун сабаб бўлиб хизмат қилди.

24 нафар (53,3%) беморлар астеник симптомлар билан қўшилиб келган респиратор симптоматиканинг пайдо бўлиши (ёки кучайиши) кўринишида касалликни аста-секин бошланганини айтишди. Уларга тез толиқиш, меҳнат қобилиятининг пасайиши, жиззакилик, уйқунинг ёмонлашиши каби шикоятлар хос бўлди. Беморлар ўзларида иштаҳа пасайиши (RR=1,44), тана вазнининг камайиш (RR=1,43), умумий ҳолсизлик, жиззакиликни кузатдилар (RR=1,43).

ЮҚТ касалликлари, ОИЙ патологияси, урогенитал, қалқонсимон бездаги касалликлар ўпка туберкулёзи бор беморларда спондилит ривожланишига юқори хавф омили бўлади. Умуртқа поғонасида дегенератив-дистрофик касалликлар (ДДК) билан боғлиқ деярли ҳамма турдаги касалликлар орқа мия ва радикуляр синдромни жалб қилиб, спондилит ривожланишига юқори хавф омили бўлади ва 7,30 дан 46,44 гача чегара доирасида бўлади. Спондилит ривожланишида умуртқа поғонасида: дегенератив-дистрофик ўзгаришлар, эрта ўтказилган оператив муолажалар ва яллиғланиш жараёнлари жуда муҳим роль ўйнайди (RR=3,26; RR=3,81).

Озиқ-овқат маҳсулотлари беморга туберкулёзни юқтириши мумкин; бундан ташқари инфекция туберкулёзга чалинган жониворлардан уларнинг сути, сут маҳсулотлари ва гўшти орқали одамга ўтиши мумкин (RR=0,74).

Туберкулёзга чалинувчанлик мутлоқдир. Юқумли жараённинг кечиши организм ва унинг қаршилиқ ҳолати, озиқланиш, маиший-турмуш шароити ҳамда оғир жисмоний меҳнатга боғлиқ бўлади (RR=1,75). Бундан ташқари гормонал препаратларни қабул қилиш (RR=2,75) ва ҳамроҳ касалликлар (ҚД, ОИЙ ваб.) (RR=2,85) организмни ҳолсизлантириб, унинг қаршилигини камайтиради.

Ўпка туберкулёзили беморларда спондилитнинг ривожланиши ўпка патологиясининг шаклларига боғлиқ бўлади. Бизнинг ҳисобимиз шуни кўрсатдики, ЎТЛнинг инфилтратив, цирротик ва диссеминирланган шакллари спондилит ривожланиши хавфида энг катта аҳамиятга эга бўлади (RR=5,89, RR=6,11, RR=6,11). ЎТЛ нинг диссеминирланган шаклида (RR=5,89) ўпкада зарарланган кўп ўчоқларнинг ривожланиши хос бўлади. Бу шаклдаги инфекция ё қон оқими, ё лимфа томирлари ва бронхлар бўйлаб тарқалади. Кўпинча микобактерия кўкс оралиғи лимфа тугунларидан гематоген йўл билан бошқа аъзоларга, хусусан умуртқа поғонасига тарқалишни бошлайди. Ўпканинг инфилтратив туберкулёзи (RR=6,11) катталарда бирламчи юқишда ва сурункали шаклларда учрайди. Атрофида яллиғланиш майдони бўлган, казеоз ўчоқлар шаклланади. Инфекция ўпканинг ҳамма бўлақларига тарқалиши мумкин. Агар инфекция ривожланса, казеозли таркиб эрийди ва бронхларга тушади, бўшаб қолган ковак эса янги ўчоқлар ҳосил бўлишига манба бўлиб қолади.

Цирротик туберкулёз – бу иккиламчи туберкулёзнинг пайдо бўлишидир. Бунда касалликнинг узоқ давом этиши натижасида ўпка ва плеврада кенг кўламда фиброз тўқималар пайдо бўлади. Фиброз билан бирга ўпка тўқимасида янги ўчоқлар, ҳамда эски каверналар бўлади (RR=6,11).

Энг паст кўрсаткич ўпка туберкуломаси бўлган шахсларда кузатилади, афтидан бу туберкулома сушт кечувчи йирик (диаметри 1 см.дан ошиқ), юмалок, ўпка казеоз некрозли ўчоғини бириктирувчи тўқима билан капсулага ўралганлиги, атрофидаги ўпка тўқимасидан аниқ ажралиб туриши хусуситияти билан боғлиқ бўлиб, спондилит ривожланиш хавфини камайтиради. ЎТЛ нинг ўчоқли (RR=3,67) ва кавернали (RR=3,67) шаклларида, диссеминирланган ва инфильтратив шаклларида караганда нисбий хавф 1,6 маротаба кам бўлади (1-жадвал).

1-жадвал

Текширилган беморлардаги ўпка туберкулёзи шакллари

Ўпка тўқимаси ши- кастланиши шакли	Асосий гуруҳ (n=45)		Таққосланган гу- руҳ (n=55)		P	RR
	Абс	%	абс	%		
Тарқалган сил	10	22,2	5	9,1	<0,05	5,89
Яллиғланган сил	14	31,1	8	14,5	<0,01	6,11
Ўчоқли туберкулёз	6	13,3	13	23,6	<0,01	3,67
Туберкулома	5	11,1	12	21,8	<0,05	1,83
Каверноз туберкулёз	2	4,4	9	16,4	<0,01	3,67
Фиброз-кавернозли туберкулёз	4	8,9	10	18,2	<0,01	2,17
Цирротик туберкулёз	4	8,9	3	5,5	<0,05	6,11

Биз ўпка туберкулёзили беморларда спондилит ривожланишига нисбий хавф таъсири даражасини аниқлашга имкон берадиган, текширилаётган беморлар ҳолатидаги ушбу кўрсаткичларни ҳисоблаб чиқдик.

Диссертациянинг «Туберкулёзли беморларда иммунитет ва цитокинли статус ҳолати. Ўпка туберкулёзили беморларда спондилит ривожланиши прогностик матрицасини ишлаб чиқиш» деб номланган тўртинчи бобида спондилит ривожланиш хавфига иммун тизими таъсирининг ўрни аниқланди, шунингдек хавф диапазонини аниқлашга имкон берадиган матрица ишлаб чиқилди. Олинган маълумотлар шуни кўрсатдики, иккала гуруҳдаги беморларнинг периферик қонида лейкоцитлар ва лимфоцитларнинг абсолют миқдорини статистик қиймати ($P < 0,001$) ошди. ЎТБ ли беморларда лейкоцитлар сони 62,8% га, лимфоцитлар сони эса 75,2% га ошди. Кўпроқ ифодаланган ўзгаришлар динамикаси лейкоцитлар сони 2 марта ошган, ТС ли 2 гуруҳларда кузатилди. Бу тахминан ЎТЛ ли беморларга солиштирганда гуруҳларда ўрганилаётган кўрсаткичлардан учдан бир қисмига ошиқдир. Бундан келиб чиқадики, лейкоцитоз ва лимфоцитознинг ўткир даврда бўлиши организмда яллиғланиш жараёни ривожланишини тасдиқлайди. Иммун тизимидаги бошқаришнинг асосий компонентлари Т- ва В-лимфоцитлари ва уларнинг субпопуляцияларини ўзаро таъсири ҳисобланади. ЎТЛ ва ТС даги патологик жараёнда иммун тизими ҳужайра механизм-ларининг компенсатор стимуляцияси кузатилди. Т-лимфоцитларнинг умумий абсолют сони ҳам ЎТЛда 1,3 марта ва ТС да 1,7 марта ошди,

шунингдек иккала гуруҳларда Т-лимфоцитларнинг фоиз таркиби сезиларли даражада ошиши кузатилди.

Олинган натижалар таҳлилидан кўриниб турибдики, ЎТБли беморларда Т-хелперлар қиймати ошгани ($P < 0,001$), ТС да эса назорат қийматидан кам фарклангани кузатилди.

Бундан ташқари Т-супрессорларнинг абсолют миқдори фоиз каби 1 гуруҳ беморларида статистик қиймати ошди ($P < 0,001$), 2 гуруҳ беморларида эса назорат қийматига солиштирганда камайди.

Туберкулёзнинг иккала шаклида хелпер субпопуляциясининг кескин стимуляцияси кузатилган Т-хелперлар ва Т-супрессорларнинг мувозанати бузилиши аниқланди, ҳамда бу фонда ЎТБ да Т-супрессорларнинг сезиларли ошиши ва ТС да уни пасайиши кузатилди.

Текширилаётган беморларда иммунитетнинг гуморал бўғинидаги ўзгаришни баҳолашда лимфоцитлар миқдори назорат қийматига солиштирганда ЎТБда 1,3 марта ва ТС да 1,5 марта ошганлиги аниқланди. Ўхшаш ҳолат иккала гуруҳларда ҳам фоиз нисбатида кузатилди.

Иммунитетнинг В-тизимини муҳим хусусиятларидан бири зардоб иммуноглобулинларининг концентрацияси ҳисобланади.

Биз ТБда иммун комплекснинг кўп қисмини ташкил қиладиган иммуноглобулин А таркибини қонда ошганини аниқладик (меъёрий кўрсаткичлар 2,0-2,9 баробар ошади).

Қон плазмасида айланиб юривчи иммун комплекслар таркибини аниқланиши, касалликни бу базис механизм билан боғлиқлигини тасдиқлайди. ТБда бу комплексларнинг қон плазмасидаги миқдори, ЎТБ да 127,6 шарт.бир., соғлом одам кўрсаткичларидан 2,5 баравар кўп, ТСли беморларда 3,5 баравар кўп ошди, ҳолбуки бу ошиш даражаси ва хасталикнинг оғирлиги орасида мувофиқлик йўқ.

Иммун комплекслар шаклланишининг сабаби инфицирланиш, дори воситаларини қабул қилиш, қон плазмасида оксил таркибининг ўзгариши бўлиши мумкин. Қон-томир деворлари структурасининг ўзгариши ва коллаген синтезининг бузилиши тромбоцитларнинг контактли стимуляциясига олиб келади ва микротромб ҳосил бўлишига шароит яратади. Клиник кўришни локализацияси ва яққоллиги қон-томирларнинг худудий ва миқдорий шикастланиши билан намоён бўлади.

Шундай қилиб, бизнинг тадқиқотда ТБли беморларда хужайра иммунитетиде иммун бошқариш индекси пасайганида Т-лимфоцитлар, В-лимфоцитлар, Т-хелперлар сонининг камайиши ва Т-супрессорларнинг ортиши намоён бўлган сезиларли ўзгаришларни аниқладик. Бу ўзгаришлар касалликнинг чўзилишига боғлиқ бўлиб, таққослаш гуруҳидаги беморларга қараганда, асосий гуруҳ беморларида яққол ифодаланди.

Шу нарса маълумки, организмнинг мукамал иммун жавоби Т- ва В-лимфоцитларнинг биргаликдаги ҳаракатини таъминлайди. Шунга боғлиқ равишда эътиборга олиш керакки, бизга маълум бўлган юқоридаги

ўзгаришлар иммунитетга жавобгар хужайраларни ўзаро биргаликдаги ҳаракати бузилганлигидан далолат беради.

ТБли беморлардаги иммунологик кўрсаткичларнинг ўзгариши ҳам иммуногенез бошқарувининг бузилиши, ҳам қон-томирлардаги ўзгаришларнинг иммун тизим ҳолатига бевосита таъсири билан боғлиқдир. Бугунги кунда ушбу тоифадаги беморлардаги функционал иммун тизими ҳолати, специфик жараёнларга қарши иммун статус ва антителалар титрининг боғлиқлиги масалалари тўлиқ ўрганилмай қолмоқда. Бу масалаларни ўрганишда ҳам илмий, ҳам амалий қизиқишлар ифода касб этади, чунки якуний мақсад нафақат ушбу гуруҳ беморларида иммун тизими ривожланишида маълум қонуниятларни аниқламай, балки уларни даволашда самарадорликни ошириш мақсадида дифференцирлашган ёндашувни ҳам ўз ичига олади. Сабаби иммунологик кўрсаткичлар жуда беқарор бўлиб, баъзи ҳолатларда улар меъёрдан жиддий равишда фарқ қилиши мумкин, лекин бунда беморнинг ҳолати одатдагидек бўлиши ҳам мумкин (ўтказилган ёки сурункали инфекция, ҳамроҳ касалликлар ва б.).

Иммун ўзгаришларни батафсил баҳолаш учун А.М. Земсков формуласи бўйича ва ҳар бир тешкирилаётган кўрсаткичлар бўйича беморларда миқдорий даражаларни (2-3 даража) фоизларда тавсифлайдиган частотали таҳлил усулида иммунологик бузилишлар даражаси баҳоланди.

Частотали таҳлил натижалари бўйича ЎТБли беморларда биринчи даража миқдоридан ҳам Т-лимфоцитлар – 6%, ҳам В-лимфоцитлар 8% пасайиши аниқланди. СД4 миқдори 7% текширилувчиларда биринчи даража чегарасида пасайиб, ушбу тоифадаги беморларда транзитор ҳолат бўлиб ҳисобланди. СД8 нинг миқдори 8% текширилувчиларда иккинчи даражада кузатилди. Иммуноглобулинлар тадқиқотида беморларнинг 14% ида IgM, 16%ида эса IgG иккинчи даража чегарасидасезиларли равишда пасайиши аниқланди. 7% текширилувчиларда иммуноглобулин А нинг транзитор етишмовчилиги кузатилди.

74% беморларда Т-лимфоцитлар, 60 (47,6%) да В-лимфоцитларни III даражадаги гиперфункцияси кузатилди. 81% беморларда СД4, 57% беморларда эса СД8 ларнинг миқдори III даражагача ошди.

Иммуноглобулинлар орасида IgA нинг миқдори энг кўп ошиши кузатилиб, 64% беморларда унинг миқдори III даражага етди.

ЎТБ ли беморларда қўшимча маълумот иммун тизими бузилишлари формуласи (ИТБФ) асосида аниқланган диагностик қийматнинг коэффициенти ҳисобидан кўрсаткичларни рейтингли ўзгаришини қаторлаштиришдан олинади. ИТБФ иммунитет бўғинидаги иммун тизимлар: $CD4_3^+$ $CD3_3^+$ IgA_3^+ $Vл_3^+$ $CD8_3^+$ $Лимф_3^+$ IgM_1^+ IgG_1^+ ларни гипо- ва гиперфункциясини калит кўрсаткичларини аниқлашга имкон беради.

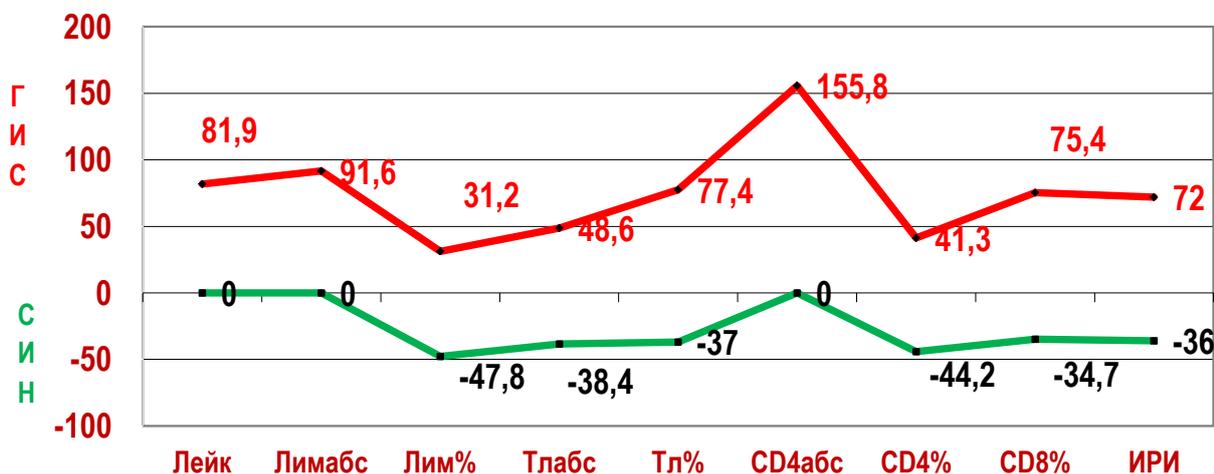
ЎТБ да иммун тизимда II ва III даражадаги гиперфункция кузатилиб, фақатгина биргина мустасно, яъни 41% беморларда IgG ни I даражадаги бузилиши кузатилди. ТС ли беморларда иммун тизимидаги бузилишлар формуласи қуйидаги кўринишда бўлди: $CD4_3^+$ IgA_3^+ В-лим. $_3^+$ IgM_3^+

CD8₃⁺CD3₃⁺ Лимф₃⁺IgG₁⁺.Иммуни тизими бузилишларини дастлабки формуласини ташкил қиладиган етакчи кўрсаткичлар CD4₃⁺ В-лим.₃⁺ IgA₃⁺ IgM₃⁺ CD8₃⁺ CD3₃⁺ Т-лимф₃⁺ Лимф₃⁻ бўлиб, беморларда ушбу ҳолатда иммуни тизими мувозанати бузилиши борлигини тавсифлайди.

Ўртача катталиқдаги кўрсаткичларнинг таҳлили ноаниқ бўлиб, гуруҳдаги алоҳида шахслар кўрсаткичларини вариациясини умумий стандартларга яқинлаштиргани сабабли, улар турлича бўлиши мумкин. Частотали таҳлилнинг моҳияти, аниқ катталиқлардаги кўрсаткичларга эга беморлар сонини аниқлаш ҳисобланади. Бундай ёндашув беморларда иммуни тизимидаги ўзгаришларни жуда аниқ тавсифлайди.

Иммуни тизимини асосий кўрсаткичлари бўйича иммуни бузилишлар даражасини (ИБД) ҳисоблашда, ЎТБ ли беморларда II-III даражадаги ИБД нинг турли кўрсаткичлари бўйича 8% дан 14% гача беморларда (Т-супрессорларда), асосий гуруҳдаги 30-62% беморларда тадқиқ қилинган иммуни тизимидаги ҳамма кўрсаткичларда бузилишларни яққол ифодаланиши аниқланди.

ЎТБ ли беморларнинг гуморал бўғинида иммуни гиперфункцияси кузатилиб, беморларнинг 100% ида IgAIII даражагача, 41,1% текширилувчида IgGI даражагача транзитор ва 40,0% ида II даражагача ошган. Частотали таҳлилнинг маълумотлари бўйича иммуни бузилишларнинг даражасини аниқлашда иммунитетнинг хужайра бўғинида мувозанат бузилганлиги аниқланди (1, 2-расмлар). Касалликда 35% беморларда Т- ва В-лимфоцитларнинг иккинчи даражадаги етишмовчилиги, 52,5% ида CD4 ва 76,3% ида CD8 таркибининг учинчи даражага тушиши хос бўлди.



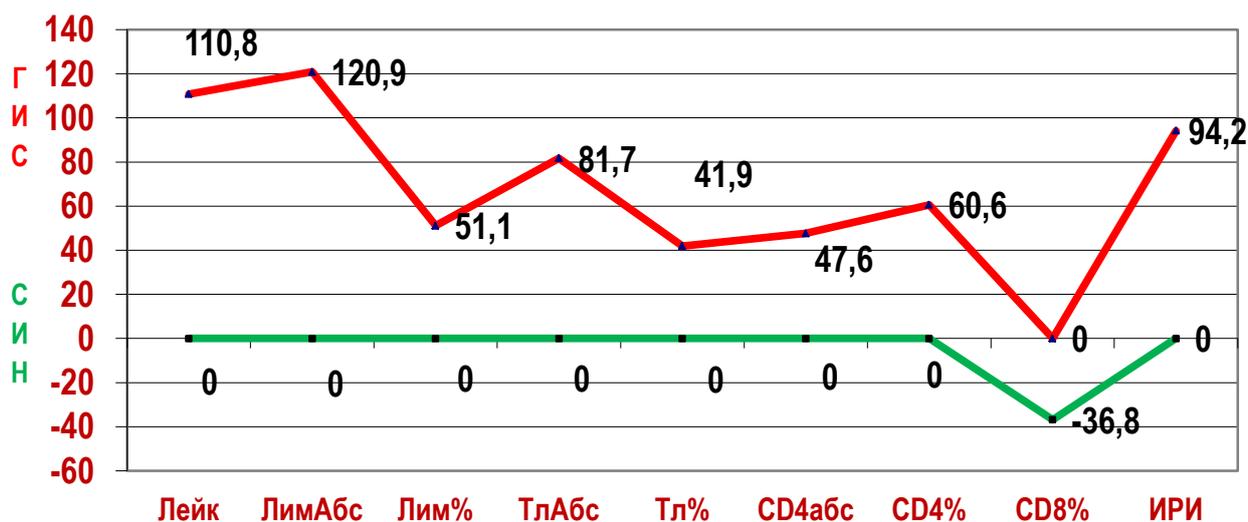
1-расм. Частотали таҳлил маълумотлари бўйича ЎТБ ли беморларда иммуни бузилишларнинг даражалари

ТБ патогенезида цитокинлар сезиларли роль ўйнайди. Цитокинлар турли хилдаги қон, эндотелий, бириктирувчи тўқима ва эпителий хужайралари иштирокида организм тўқималарида маҳаллий химоя реакцияси ривожланишини бошқаради.

TNF-а ва IL-1β ТБ патогенезида яллиғланиш медиаторлари орасида калит ўрнини ўйнайди. Интерлейкин-1β 157,8 пкг/мл гача ошиб, сиртки

шаклида миқдори 4,4 мартагача ошди ва назорат гуруҳига солиштирганда асосий гуруҳ беморларида 199,1 пкг/мл – 5,6 мартагача ошди. Сиртқи шаклида шишнинг некроз омили (TNF-а) АВ 1,28 марта ошди, асосий гуруҳ беморларида эса – 1,94 мартагача ошди. Шуниси аёнки, жараён сурункалашувида цитокинлар кўрсаткичларининг миқдори биргаликда ўсиб боради.

ТБ да ҳосил бўладиган яллиғланиш ўчоғи, ушбу ўчоқни чеклаш ва маҳаллий гомеостазни тиклашга қаратилган организм томонидан бутун бошли кетма-кетликдаги метаболик реакцияларни ўз ичига олади. Яллиғланиш ўчоғи атрофидаги яллиғланиш реакцияси натижасида миқорини турли хил индукторлар бошқарадиган ўткир фазали оксиллар синтези ошади. Бундай индукторларга яллиғланиш олди цитокинлари, биринчи навбатда IL-1β ва шиш некрози омили кириб, улар ишемик ўчоқни ўраб олувчи турли хил ҳужайралар – фибробластлар, қон-томир эндотелийлари, фаоллашган макрофаглар ва Т-лимфоцитлар томонидан синтезланади. IL-1β нинг юқори концентрациясида тўқималарни зарарлайдиган медиаторларга айланиб, TNF-α ни кўп миқдорда ишлаб чиқиш механизмини ишга солади, у эса ўз навбатида организм тўқимасига шикастловчи таъсир кўрсатади



2-расм. Частотали таҳлил маълумотлари бўйича ТС ли беморларда иммун бузилишларнинг даражалари

Бизнинг фикримизча, туберкулёзни олдини олишда энг муҳими, турли прогностик мезонларни солиштириш йўли билан ўпка туберкулёзили беморларда спондилит ривожланишининг хавф омилини аниқлаш ҳисобланади. Байеснинг эҳтимоллик усулига асосланган, Е.Н.Шиганнинг интенсив кўрсаткичларни меъёрлаштириш (ИКМ) усулидан фойдаланиб, анамнез, клиник симптоматика маълумотлари бўйича прогностик матрицалар ишлаб чиқилди. Прогностик жадвалларни тузиш учун энг муҳим омилларни изчиллиги бўйича прогнозланадиган ҳодисаларнинг солиштирма кўрсаткичлари олинди. Омилларнинг аҳамияти ва уларнинг изчиллиги нисбий хавф (R) кўрсаткичини қўллашни аниқлади. Бу кўрсаткич ҳар бир

алоҳида омил чегарасида кўрсаткичнинг интенсивлик миқдори бўйича максималдан (с) минималгача (d) бўлган нисбатини ўзида сақлади ($R=c/d$).

Агар омил таъсирга тушмаса, у бирга тенг бўлади. R қанча катта бўлса, ушбу турдаги патология пайдо бўлиши учун омилнинг аҳамиятлилиги шунча юқори бўлади.

Усулнинг моҳияти шундан иборатки, одатдаги интенсив кўрсаткичлар ўрнига ИКМ қўлланилиб, қуйидаги формула бўйича ҳисобланади: $N=r/M$, бу ерда N– интенсив кўрсаткичнинг меъёрлашгани (ИКМ), r – С ли ЎТ бўлган юзта текширилувчига интенсив кўрсаткич, M – “меъёрлашган кўрсаткич”.

Ушбу ҳолатда меъёрлашган катталиқ сифатида бутун тадқиқотнинг маълумотлари бўйича (100 та текширилувчига) С ли ЎТ ни ўртача частотаси қўлланилади.

Мисол учун, ЎТ ли беморларда спондилит пайдо бўлишининг частотаси (r)46,7, С ли ЎТ эса – 54,5 ни ташкил қилди. Ҳамма текширилувчилар орасида худди шу кўрсаткич 51,0 ни ташкил қилди. Бу катталиқ “меъёрлашган” кўрсаткич сифатида олинди (M). Келтирилган формулага мос қийматлар қўйилганда, биз қуйидаги меъёрлашган интенсив кўрсаткичларни олдик: С ли ЎТ бўлган беморларда $ИКМ1=46,7/51,0=0,934$, С ли ЎТ да эса $ИКМ2=54,5/51,0=1,069$. Нисбий хавф кўрсаткичи (R) = $1,032/0,934=1,167$.

Қолган бошқа хавф омиллари бўйича ИКМ шунга ўхшаб, ҳисоблаб чиқилди. Олинган ИКМ лар дастлабки стандартларга ўхшаган бўлиб, унинг ёрдамида ҳам алоҳида омил, ҳам комплекс сифатида ўпка туберкулёзили беморларда спондилит ривожланиш хавфини бирлаштириб баҳолаш мумкин.

Маълумки, омиллар ўпка туберкулёзили беморларда спондилит ривожланишига турли хил кучда таъсир қилади. Шу сабабдан бизҳар бир омил бўйича нисбий хавф кўрсаткичи қийматларини ҳам ўргандик. Қасаллик пайдо бўлишида нисбий хавф кўрсаткичи (R) ва меъёрлашган интенсив кўрсаткичини (N) билган ҳолда, ҳар бир алоҳида олинган омилда ўпка туберкулёзили беморларда спондилит ривожланишига таъсир кучини, яъни прогностик коэффициентни (X) аниқлаш мумкин.

Бу катталиқ қуйидагича аниқланади : $X=R \cdot N$, бу ерда X – алоҳида омилнинг таъсир кучидан интеграллашган хавф кўрсаткичи (прогностик коэффициент); N –ўпка туберкулёзили беморларда спондилит ривожланишида ИКМ. R – нисбий хавф кўрсаткичи.

Агар бизнинг ҳисоблашимизда нисбий хавф(R) 1.17; ИКМ1– 0,916; ИКМ2 –1,069 ташкил қилган бўлса, унда ҳар бир алоҳида омилгатаъсир кучининг интеграллашган кўрсаткичи, яъни, прогностик коэффициенти қуйидагича бўлди:

агар беморда ЎТ бўлса– $1,17 \cdot 0,916=1,072$

агар беморда С ли ЎТ бўлса – $1,17 \cdot 1,069=1,25$

Прогностик матрица спондилитнинг ривожланишида хавф омилларини прогностлаш учун уларнинг градацияси ҳамда алоҳида омилнинг таъсир

кучидан интеграллашган хавф кўрсаткичлари (X), ҳар бир омил бўйича нисбий хавф кўрсаткичи (R) ва омиллар комплекси бўйича уларнинг йиғиндиси, шунингдек меъёрлашган кўрсаткичлар – бутун тадқиқотнинг маълумотлари бўйича C ли ЎТ частоталарининг ўртача кўрсаткичида (N) аниқланган ҳамма қийматларини ўз ичига олади.

Биз прогностик жадвалданташқари, олинган омилларнинг комплекси бўйича хавф қийматларини эҳтимолий диапазонини аниқладик.

Прогностик жадвалда ҳар бир омилга прогностик коэффициентнинг минимал қийматини (X) топамиз ва уларни жамлаймиз. Бу катталиқ юқоридаги патологиянинг бошланғич хавф қиймати ҳисобланади.

Мисол учун, РПС пайдо бўлиш хавфини интеграл баҳолаш учун ҳамма омилларга прогностик индексларнинг (X) минимал қийматлари қуйдагича эди:

$$1,88+1,36+1,85+1,62+1,40+3,95+1,41+2,22+1,31+1,55+1,25+1,14+2,0+1,16+1,63+1,89+1,32+1,42+1,22+1,29+1,45=34,3$$

Ушбу ҳолатда, хавфнинг минимал бошланғич қиймати 34.3 га тенгдир.

Кейин эса, худди шу тарзда ҳар бир омилга прогностик индексларнинг максимал қийматлари йиғиндисини топамиз:

$$8,63+2,61+11,4+5,26+2,95+10,37+3,29+5,42+6,12+4,44+2,25+1,71+7,51+2,24+4,50+9,71+3,53+5,09+2,51+3,14+5,82=108,5$$

Ушбу ҳолатда, хавф диапазони $34,5/108,5$ оралиғида жойлашади.

Бундан келиб чиқадики, текширилаётган омиллар комплексининг таъсири натижасида ўпка туберкулёзили беморларда спондилит ривожланиши хавфи кўрсаткичининг интеграллашган меъёрий катталиги қанчалик юқори бўлса, ушбу инсонда C ли ЎТ ривожланиш хавфи эҳтимоли шунчалик юқори бўлади ва уни салбий прогнозли гуруҳга ажратишга етарли асос бўлади.

2-жадвал

Спондилит ривожланиши хавфининг диапазон ости қийматлари ва индивидуал прогноз гуруҳлари

Диапазон ости	Диапазон ости ўлчами	Хавф гуруҳлари
Энг кам эҳтимоллик	11,4-36,2	Минимал даражадаги хавф
Ўртача эҳтимоллик	36,3-72,4	Ўрта даражадаги хавф
Юқори эҳтимоллик	72,5-108,5	Максимал даражадаги хавф

Шу билан боғлиқ ҳолатда биз эҳтимолий хавф диапазони (31,4-92,8) ва диапазон остиларни ажратдик. Амалий жиҳатдан барча диапазон хавфларини 3 та ораликқа бўлган маъқул: C ли ЎТ ривожланишида кучсиз ($11,4 \div 36,2$), ўртача ($22,8 \div 72,4$) ва юқори ($34,3 \div 108,5$) хавф эҳтимоли.

Шу тарзда, патология пайдо бўлишидаги жами прогностик коэффициентлар ва хавф гуруҳларининг нуқсонли қийматларини аниқладик.

Прогностик карта спондилит ривожланиши эҳтимолий хавфини кўриб чиқиш ва уни олдини олиш учун ўз вақтида чоралар кўриш имконини беради.

ХУЛОСА

«Ўпка туберкулёзили беморларда специфик спондилит ривожланишига олиб келадиган хавф омиллари» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси устида олиб борилган тадқиқот натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Спондилит ривожланишида умуртқа поғонасидаги дегенератив-дистрофик ўзгаришлар (RR=2,44), умуртқа поғонасида ўтказилган оператив муолажалар (RR=3,26), умуртқа поғонасидаги яллиғланиш жараёнлари (RR=3,81), қуруқ йўтал (RR=4,89), умуртқа поғонасидаги травмалар (RR=2,33), гормонал препаратларни қабул қилиш (RR=6,74), қон тупуриш (RR=6,11), ҳамроҳ касалликлар (қандли диабет, қалқонсимон без патологиялари, ошқозон ғичак тизимидаги патологиялар ва б.) (RR=2,85), 5 та гуруҳдан кўп лимфа тугунларининг катталашиши (RR=8,56).

2. Ўпка сили билан касалланган беморларда сил этиологияли спондилитни ривожланиши нафас аъзоларидаги сил патологиясини шаклларига боғлиқдир. Беморлардаги нафас аъзолари силининг инфилтратив, цирротик ва диссеминирланган шакллари нафас аъзоларидаги сил жараёнининг умртқага диссеминациясининг юқори хавф омилларидан бири эканлиги исботланди. (RR=5,89; RR=6,11; RR=6,11;)

3. Ўпка сили бидан касалланган беморларда лейко- ва лимфоцитоз фониди иммунитетнинг хужайравий ва гуморал бўғини фаоллашиши кўринишида бир типли иммун реакциялар шаклланади. Иккала гуруҳларда хелпер субпопуляцияси кескин стимуляция кузатилиб, Т-хелперлар ва Т-супрессорлар мувозанатини бузилиши аниқланди. Бу фонда Т-супрессорларнинг миқдори сезиларли равишда солиштирма гуруҳдаги беморларда ошди, асосий гуруҳда эса камайди. Таққосланаётган гуруҳдаги беморларда иммунитет бўғини бўйича иммун тизими гипо- ва гиперфункциясининг калит кўрсаткичларини аниқлаш имконини берадиган, иммун тизимининг бузилиш формуласи аниқланди: $CD4_3+ CD3_3+ IgA_3+ Vл3+ CD8_3+ Лимф_3+ IgM_1+ IgG_1+$, асосий гуруҳдаги беморларда эса қуйидаги шаклга эга бўлди: $CD4_3+ Влимф_3+ IgA_3+ IgM_3+ CD8_3+ CD3_3+ Лимф_3+ IgG_1$.

4. Яллиғланиш олди цитокинлари организмнинг маҳаллий химия тизими ҳақида маълумот исботланган. IL-1β нинг концентрацияси юқори бўлганда тўқималарни шикастловчи медиаторга айланади, TNF- α ни юқори миқдорда ишлаб чиқиш механизми ишга тушади, бу эса ўз навбатида организм тўқималарига зарар келтиради. Асосий гуруҳимизда IL-1β 5,6 марта ошганлиги ҳамда TNF- α нинг 1,9 марта ошганлиги юқоридаги маълумотнинг исботи.

5. Спондилит ривожланишида хавфни комплекс баҳолаш учун ишлаб чиқилган прогностик матрица, ўпка туберкулёзили беморларда турли хил хавф омиллари қўшилиб келганида, спондилит ривожланиши эҳтимолини миқдорий баҳолаш имконини беради. Агар хавфнинг йиғинди кўрсаткичи 11,4 – 36,2 орлиғида бўлса сил спондилитининг ривожланиши хавфи жуда минимал даражада, бу кўрсаткич 36,3 – 72,7 орлиғида бўлганида эса сил спондилитининг ривожланиш эҳтимоли ўрта даражада эканлиги ва бу кўрсаткич 72,5 – 108,5 орлиғида бўлганида спондилит ривожланиш эҳтимоли максимал даражада ҳисобланади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06. 2017.Tib.30.01 при
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ
по ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ФТИЗИАТРИИ И
ПУЛЬМОНОЛОГИИ**

МАХМУДОВА ЗУЛФИЯ ПРИМКУЛОВНА

**ФАКТОРЫ РИСКА У БОЛЬНЫХ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В
ПРОГНОЗЕ РАЗВИТИЯ СПЕЦИФИЧЕСКОГО СПОНДИЛИТА**

14.00.26 - Фтизиатрия

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

ТАШКЕНТ - 2018

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2018.2.PhD/Tib690

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре фтизиатрии и пульмонологии

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

Научный руководитель:	Тилляшайхов Мирзагалёб Нигматович доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	Содиқов Абдувахид Содиқович доктор медицинских наук, профессор Рашидов Зафар Рахматуллаевич доктор медицинских наук
Ведущая организация:	Ташкентский институт усовершенствования врачей

Защита диссертации состоится «__» _____ 2018 г. в ____ часов на заседании Научного Совета DSc.27.06. 2017.Tib.30.01. Ташкентской медицинской академии. Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фаробий 2. Тел/факс: +99871-150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за №__). Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. ул. Фаробий, 2. Тел/факс: +99871-150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2018 года.
(реестр протокола рассылки №__ от _____ 2018 года).

Л.Н. Туйчиев
Председатель Научного совета по присуждению
ученых степеней, доктор медицинских наук,
профессор

Н. У. Таджиева
Ученый секретарь Научного совета по присуждению
ученых степеней, доктор медицинских наук

Т.А. Даминов
Председатель научного семинара при научном
совете по присуждению ученых степеней
доктор медицинских наук, профессор, академик

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. По оценкам (ВОЗ) туберкулез (ТБ) является одной из 10 ведущих причин смерти в мире. «В 2017 году 87% новых случаев заболевания туберкулезом имело место в 30 странах с тяжелым бременем туберкулеза. На долю восьми стран – Индии, Китая, Индонезии, Филиппин, Пакистана, Нигерии, Бангладеш и Южной Африки – пришлось две трети новых случаев заболевания туберкулезом»¹. По оценкам, в 2017 году 1 миллион детей заболели туберкулезом, и 250 000 детей умерли от него (включая детей с ВИЧ – ассоциированным туберкулезом). Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) по – прежнему представляет кризис в области общественного здравоохранения. По оценкам ВОЗ, произошло 600 000 новых случаев туберкулеза с устойчивостью к рифампицину – самому эффективному препарату первой линии, - из которых в 82% случаев был МЛУ-ТБ. За период 2000 по 2017 г. Благодаря диагностике и лечению туберкулеза было спасено 54 миллиона человеческих жизней.

В мире значительно ухудшились эпидемиологические показатели костно-суставного туберкулеза, с высокой частотой выявляются распространенные, запущенные и сочетанные его формы. В условиях эпидемиологического неблагополучия раннее выявление, повышение эффективности лечения туберкулеза легких, в том числе и костно-суставного, являются важной задачей практического здравоохранения. В целях повышения эффективности прогнозирования туберкулезного спондилита у больных с туберкулезом легких проводится ряд исследований. В этом плане необходимость разработки ранней диагностики, направленная на уменьшение заболеваемости и инвалидизации больных с туберкулезным поражением легких и позвоночника, а также на улучшении качества жизни больных является одним из важнейших критериев востребованности темы диссертации.

На современном этапе развития отечественного здравоохранения проводится множество мер, направленных на улучшение результатов диагностики и лечения легочных и внелегочных форм туберкулеза. В этом направлении, в частности, в улучшении качества диагностики и результатов лечения внелегочных форм туберкулеза достигнуты положительные результаты. Вместе с тем для совершенствования системы оказания медицинской помощи требуются научно-обоснованные результаты по оценке эффективности новых методов диагностики. В стратегию действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан на 2017-2021 годы включены задачи по развитию и усовершенствованию системы медико-социальной помощи уязвимым категориям населения для обеспечения их полноценной жизнедеятельности². Реализация данных задач, в том числе, улучшение определения

¹ World Health Organization web site, 2016, 2017

² Указ Президента РУз от 07.02.2017 г. № УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан». Сборник законодательных актов

факторов риска развития туберкулезного спондилита у больных с туберкулезом легких, является одним из актуальных направлений.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, Постановлением Президента Республики Узбекистан «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» за № ПП – 3071 от 20 июня 2017 года, Постановлением Кабинета Министров «Об организации деятельности научно-исследовательского института общественного здоровья и организации здравоохранения» за № 266 от 10 мая 2017 года, а также других нормативно-правовых документов, принятых в данной сфере. В этом плане необходимость разработки ранней диагностики, направленная на уменьшение заболеваемости и инвалидизации, а также на улучшении качества жизни больных является одним из важнейших критериев востребованности темы диссертации.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии приоритетного направления развития науки и технологий республики-VI. «Медицина и фармакология» в рамках проекта ИТД-10 «Охрана здоровья населения за счет разработки новых технологий и методов диагностики, лечения, профилактики заболеваний».

Степень изученности проблемы. Туберкулез продолжает оставаться распространенным хроническим инфекционным заболеванием, в связи с чем, включен в приоритетные направления во всем мире, в том числе в Республике Узбекистан. В последние годы отмечается появление генерализованных форм туберкулеза – казеозной пневмонии, тотальных поликавернозных поражений легких, туберкулез кишечника, надпочечников, кожи, туберкулеза костей и суставов (Васильев А. В., 2000; Убайдуллаев А. М. с соавт., 2009; Назиров П. Х., 2010). Генерализованный туберкулез с активным процессом в легких и других органах составляет 9,0% всех пациентов (Иванов А. К., Белкова О. В., 1997), тогда как сочетания различных внелегочных форм с активным и неактивным туберкулезом легких составляют до 20,1% (Аникина Ф. С. и др., 1997).

При диссеминированном туберкулезе легких нередко наблюдаются поражения позвоночника (Frankel D. G., Daffner R. H., Wang S. E., 1991; Van de Kelft E. et al, 1992) при этом в случае генерализации процесса туберкулезный спондилит приобретает характер полилокального или мультифокального (Ragu C. T. et al, 1991; Vadillo M. et al, 1995; Kheir A., Musanda C. et al, 1999).

Среди больных внелегочным туберкулезом, которые в прошлом перенесли легочный процесс значительную долю (47,3%) составляют больные спондилитом. Деструктивные формы туберкулезного спондилита отмечаются в 46% наблюдений, а сопровождающиеся формированием абсцессов в 80% случаев (Назиров П. Х., 1998, 2010; Уразбаев А. А., 2010; Al S. H., 1996).

Как известно, антибактериальная химиотерапия является основным ме-

тодом лечения туберкулеза, в частности, туберкулеза позвоночника. Однако, почти одновременно с положительными отзывами стали появляться работы, убедительно свидетельствующие о пределах антибактериальной терапии туберкулеза (Коваленко К. Н., 2000; Лавров В. Н. с соавт., 2004; Назиров П. Х., 2008). Основными причинами неэффективности химиотерапии авторы считают гиперплазии процесса, побочные реакции, резистентность к антибактериальным препаратам и др.

Туберкулез позвоночника, как и другие локализации внелегочного туберкулеза, возникает в результате гематогенной диссеминации микобактерий туберкулеза, которая происходит либо при первичном инфицировании организма, либо в более поздние сроки, когда его источником являются активные и скрытые многолетние туберкулезные очаги, локализующиеся в легких или другом органе.

Следовательно, на современном этапе развития медицины в изучении патогенеза различных заболеваний, выявлении доклинических форм поражений органов, определение рациональной тактики этиотропной, патогенетической терапии и реабилитации первостепенное значение приобретает оценка состояния не отдельных органов, а функциональных систем организма как основополагающую элемента обеспечения гомеостаза и выявления его отклонений при патологии, в частности в туберкулезе легких и позвоночника.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках укрупненного научного направления Республиканского специализированного научно-практического центра фтизиатрии и пульмонологии «Совершенствование тактики хирургического лечения распространенных и осложненных форм легочного и внелегочного туберкулеза» АТСС-19.1, 2011-2014 гг.

Цель исследования является изучение факторов риска у больных с туберкулезом легких в прогнозе развития специфического спондилита.

Задачи исследования.

изучить клинико-anamнестические особенности течения болезни у больных туберкулезом легких и с туберкулезом легких сочетанного со спондилитом позвоночника;

выявить факторы риска развития спондилита у больных туберкулезом легких с использованием методов доказательной медицины;

изучить степень нарушения иммунного статуса больных и установить роль противовоспалительных цитокинов в патогенезе развития спондилита у больных туберкулезом легких;

разработать прогностическую карту риска развития спондилита у больных туберкулезом легких.

Объектом исследования являлись 55 больных с различными формами туберкулеза легких и 45 ТБЛ сочетанного с туберкулезным спондилитом.

Предмет исследований составляют научное обоснование возможности определения прогностических критериев развития спондилита у больных с туберкулезом легких.

Методы исследования. В диссертации применены такие исследовательские и аналитические методы, как клинические, инструментальные, иммунологические, биохимические, статистические методы обработки полученных результатов.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые выявлены факторы риска развития туберкулезного спондилита у больных туберкулезом легких;

доказана степень нарушения иммунного статуса больных и установлена роль противовоспалительных цитокинов в патогенезе развития спондилита у больных туберкулезом легких;

у больных с туберкулезом легких определена формула расстройств иммунной системы, позволяющая выявить ключевые показатели гипо- и гиперфункции иммунной системы по звеньям иммунитета: $CD4_3^+$, $CD3_3^+$, IgA_3^+ , $Vл_3^+$, $CD8_3^+$, $Лимф_3^+$, IgM_1^+ , IgG_1^+ ;

доказан у больных спондилитом на фоне туберкулеза легких формула расстройств иммунной системы имеет вид: $CD4_3^+$, $В-лим_3^+$, IgA_3^+ , IgM_3^+ , $CD8_3^+$, $CD3_3^+$, $Лимф_3^+$, IgG_1^+ ;

разработана прогностическая матрица для комплексной оценки риска развития спондилита у больных с туберкулезом легких, которая позволит своевременно исключить процесс развития спондилита у больных туберкулезом легких;

Практические результаты исследования:

разработаны прогностические критерии развития спондилита у больных туберкулезом легких;

разработанные прогностические критерии позволяют врачам первичного звена, выявить таких больных и на раннем этапе заболевания начать лечение принять меры по профилактике этого осложнения;

прогностическая матрица, разработанная на основании клинико-статистического исследования, позволит количественно оценить вероятность развития спондилита при различных сочетаниях факторов риска.

Достоверность результатов исследования объясняется применением в диссертации методических правильных теоретических подходов и методов, достаточным количеством больных, обоснованностью объективных клинических, иммунологических, рентгенологических, МРТ, ультразвуковых, биохимических и статистических методов исследования, обработанностью полученных данных с использованием современных компьютерных технологий, а также сравнением результатов исследования полученных в ходе изучения факторов риска развития специфического спондилита у больных с туберкулезом легких, с результатами отечественных и зарубежных исследований.

Использование статистических методов обеспечили достоверность полученных результатов.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в использовании научного содержания, выводов и предложений при совершенствовании методологических подходов к ранней диагностике, прогнозированию развития спондилита у больных туберкулезом легких, а также, вносит значительный вклад в предотвращения диссеминации специфического процесса в позвоночник.

Практическая значимость научного исследования заключается в том, что предложенные диагностические критерии и тактики позволили улучшить результатов выявления факторов риска развития специфического спондилита у больных с туберкулезом легких. С помощью разработанной прогностической картой, включающий в себе клиническую балльную шкалу оценки факторов риска развития туберкулезного спондилита у больных с туберкулезным поражением легких усовершенствован комплекс диагностических методов. Использование новых балльных шкал позволяет оценить состояние иммунного статуса, стандартизировать результатов исследования у больных с туберкулезом легких, а также, позволяет определению и профилактики диссеминации специфического процесса в позвоночник.

Внедрение результатов исследования. На основании научных результатов изучения факторы риска у больных с туберкулезом легких в прогнозе развития специфического спондилита:

утверждена методическая рекомендация «факторы риска у больных с туберкулезом легких в прогнозе развития специфического спондилита» (Справка Министерства здравоохранения № 8н-д/58 от 29 марта 2018 года). Данное методическое пособие способствовала изучению факторов риска развития специфического спондилита у больных с туберкулезом легких и его прогнозированию.

разработана и утверждена «прогностическая карта» (Справка Министерства здравоохранения № 8н-д/58 от 29 марта 2018 года). Данная прогностическая карта позволяет определить риски развития специфического спондилита у больных с туберкулезным поражением легких и их прогнозированию.

результаты исследования по определению риска развития спондилита у больных туберкулезом легких и усовершенствовании прогнозирования внедрены в практику здравоохранения, в том числе, в деятельность Навоийской областной противотуберкулезной больницы и Джизакской областной противотуберкулезной больницы (Справка Министерства здравоохранения № 8н-д/27 от 29 марта 2018 г.). Внедрение в клиническую практику результатов исследования способствовали изучению факторов риска развития туберкулезного спондилита у больных с туберкулезом легких и их прогнозированию, ранней диагностики, и уменьшений осложнений, инвалидности и улучшению качества профилактики туберкулеза позвоночника.

разработанная «Карта прогнозирования» отражает прогноз риска развития туберкулезного спондилита и позволяет с помощью балльных шкал выявить факторов риска.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 4 международных и 7 республиканских научно-практических конференциях

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 64 научных работ. Из них 12 научных статей, в том числе 7 в республиканских и 5 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций доктора философии.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, 4 глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации 127 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** обоснованы актуальность и востребованность темы диссертации, сформулированы цель и задачи, а также объект и предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, даны сведения по внедрению результатов исследований в производство, по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Современные аспекты вопросов прогноза развития специфического спондилита у больных с туберкулезом легких**» проведен тщательный анализ, критическая оценка, обобщение и систематизация научной информации по проблеме диагностики и лечения больных туберкулезом легких, сочетанного со спондилитом. Изучены актуальные вопросы, требующие своего дальнейшего решения. В результате проведенного анализа литературы определены нерешенные задачи по данной проблеме. Приводятся данные отечественной и зарубежной литературы по теме работы. Во второй главе диссертации «**Материалы и методы исследования факторов риска у больных с туберкулезом легких в прогнозе развития специфического спондилита**» дана общая характеристика клинического материала и примененных методов исследования. Исследование было основано на клинико-лабораторном обследовании -100 больных с различными формами туберкулеза легких, из которых 45 больных туберкулезом легких сочетанного с туберкулезным спондилитом, находившихся на стационарном лечении в отделениях туберкулеза легких и костно-суставного туберкулеза Республиканского Специализированного научно-практического Медицинского Центра Фтизиатрии и Пульмонологии МЗ РУз сопоставимого возраста в период с 2014 по 2016 год.

При выполнении исследований были использованы современные, взаимодополняющие клинические, инструментальные, биохимические, иммунологические и статистические методы. Обследованным больным проводилось полное клинико-лабораторное обследование: оценка физического развития, исследование периферической крови, МРТ позвоночника, КТ, рентгенография органов грудной клетки, УЗИ почек, печени, а также были проведены иммунологические, бактериологические и биохимические исследования.

В третьей главе **«Предрасполагающие факторы, патогенетические механизмы развития у больных туберкулезом легких специфического спондилита»** с целью изучения факторов риска развития у больных туберкулезом легких спондилита мы провели анализ клинико-анамнестических данных

Признаки туберкулёза лёгких на ранних стадиях варьируют в зависимости от формы, стадии и локализации процесса. В 88% случаев инфекция принимает лёгочную форму. Одной из таких сопутствующих патологий являются респираторно-вирусные инфекции. В сочетании с туберкулезом органов дыхания, частые острые респираторно-вирусные заболевания поддерживают патологический процесс, замедляют репарацию, осложняют течение туберкулеза и приводят к неблагоприятному прогнозу его развития.

Практически все обследованные группы в детстве болели различного рода детскими болезнями, а также в анамнезе неоднократно болели ОРВИ.

В результате перенесенных инфекций у свыше половины больных отмечалась анемия разных степеней тяжести. Сравнительно чаще встречались ССЗ заболевания среди больных основной группы 13 (28,9%) и группы сравнения - 18 (32,7%).

Обращает на себя внимание высокий инфекционный индекс во всех обследуемых группах. Так, все больные в различные периоды жизни перенесли детские инфекции, ОРВИ, болезни органов дыхания, ЛОР-органов, заболевания почек, которые могли оказать отрицательное влияние на состояние различных систем организма, необходимых для правильного формирования здоровья человека. Причем, у большей части больных выявлялись не менее 3 из указанных заболеваний. Заболевания дыхательной системы в анамнезе играли не последнюю роль в развития туберкулеза, ослабляя организм и снижая иммунорезистентность к туберкулезу легких и вносят свою лепту в сочетании с туберкулезом органов дыхания, поддерживая патологический процесс, осложняя течение туберкулеза, приводят к неблагоприятному прогнозу его развития, особенно бронхит, пневмония, плеврит.

Полученные результаты свидетельствуют, что лица, страдающие частыми респираторно-вирусными инфекциями, являются группой риска неблагоприятного развития туберкулезной инфекции.

А заболевания костно-суставной системы в основной группе встречаются гораздо чаще: в частности, дегенеративно-дистрофические изменения в костно-суставной системе (КСС) в основной группе в 38 раз чаще встречается

ся, чем в группе сравнения ($P < 0,001$).

Воспалительные процессы в КСС также во 2 группе в 6,3 раза встречаются чаще, чем у больных основной группы как бы само собой разумеющееся служат причиной развития спондилита ($P < 0,001$).

Индекс перенесенных заболеваний в основной группе составил 3,6, в группе сравнения – 3,0, что указывает на связь частоты перенесенных заболеваний и развития туберкулеза. В сроки до 6 месяцев в стационар обратились 31 (68,9%) больных основной группы и 21 (38,2%) – группы сравнения. Большинство больных этой группы 52,7% обратились в сроки от 6 месяцев до года изменения состава периферической крови сопровождалось лимфоцитозом. Так при ТБЛ уровень лимфоцитов увеличивался на 6,8% в группе сравнения, а в основной группе – на 37,6% по сравнению с контрольной группой. Общепринято рассматривать эозинофилию как один из признаков аллергической реакции организма: уровень эозинофилов повысилось по сравнению со здоровыми на 55,0% и 51,5%, моноцитов - 84,4% и 62,9% соответственно по группам (табл. 3.4).

Особый интерес вызывает повышение уровня тромбоцитов, который указывает на активацию тромбогенного потенциала крови: на 20,5% у больных группы сравнения и на 25,5% - основной группы, что свидетельствует о возможности тромботических осложнений.

Таким образом, изменение физико-химических свойств крови в виде увеличения СОЭ, особенно при сочетанных формах ТБЛ со спондилитом (СОЭ увеличилось в 5,5 раза) свидетельствует о наличии воспалительных процессов в организме.

Анализируя изменения, произошедшие в периферической крови у обследованных больных, мы видим, что изменения носят характер общего процесса, отражая его остроту, распространенность и течение, выявляют специфические его закономерности. Анализ полученных результатов биохимических показателей сыворотки крови обследованных больных показали, что у этих больных гепатобиллиарная система находилась в состоянии компенсации: содержание АлАТ и АсАТ и общего билирубина мало отличались от показателей здоровых людей. Однако были отдельные больные, у которых имели место функциональные отклонения со стороны печени, не сопровождающиеся увеличением. Лучевое исследование пораженных позвонков показало, что у больных 2 группы поражение 2 позвонков наблюдалось в 30 (31,3%) случаях. Чаще всего отмечалось поражение 3 позвонков, которое наблюдалось у 42 (43,8%) больных. Наиболее реже встречались поражение четырех позвонков, у 17 (17,7%), и у 9 (9,4%) больных отмечалось поражение четырех и более позвонков. Рентген, КТ и МРТ данные больных позволило нам определить уровень поражения позвонков. Так, поражение грудного отдела позвоночника наблюдалось чаще, чем другие локализации, и составило 34 (35,4%) больных, затем следующие место, занял поражение поясничных отделов позвонков, которое составил 27 (28,1%). После поражения грудных и

поясничных отделов позвонков, у 21 (21,9%) больных установили поражения грудно-поясничных позвонков, а поражение пояснично-крестцовых позвонков наблюдалось у 11 (11,5%) больных. Поражение шейных отделов позвонков наблюдалось гораздо реже, а именно в 2 (2,1%) случаев.

Следовательно, нестабильность позвоночного столба установлена у 30 (66,7%) больных. Ограничение подвижности позвоночника имело место у 18 (40,0%) больных, которое сопровождалось выраженным болевым симптомом, даже при небольшой нагрузке. Боли в покое встречались у 22 (48,9%) больных, а у 44 (97,8%) больных боли отмечались при нагрузке различного характера. Наличие паравертебральных абсцессов, на фоне выраженной интоксикации и нарушение функции паренхиматозных органов усиливает деструкцию костной ткани [87].

Паравертебральные грудные абсцессы отмечались у 40 (88,9%) больных, а псоас абсцессы - у 25 (56,6%) больных. Свищевые формы процесса наблюдались у 7 (15,6%) больных. Прогрессирование деструктивных изменений в телах пораженных позвонков на фоне паравертебральных абсцессов и эпидуритов приводит к компрессии спинного мозга, особенно на отдаленных этапах развития туберкулезного процесса.

Следовательно, быстро распространяющийся процесс сопровождается обильным распадом и обширными некрозами костного вещества с секвестрацией, вследствие чего пораженное тело позвонка сдавливается и разрушается на довольно ранних стадиях процесса.

Более того, выраженное разрушение тел позвонков у больных с распространенным костным процессом приводило к полному разрушению хрящевого диска, ведущему к точке, определяемой на рентгенограммах деформации позвоночного столба, т.е. образуется типичный угловой горб.

У обследованных нами 8 (17,6%) больных угол кифоза составлял менее 120 °, а у 12 (26,7%) более 120 °

Легкий спастический парепарез по типу пирамидной недостаточности наблюдался у 11 (24,4%), средний спастический парепарез - у 15 (33,3%), глубокий спастический парепарез – у 8 (17,8%), нижняя спастическая параплегия - у 4 (8,9%) и вялые спинномозговые расстройства наблюдались у 7 (15,6%) больных.

Тяжесть спинномозговых нарушений определяется наличием нарушений функции тазовых органов. Нарушение функции тазовых органов отмечалось у 23 (51,1%) больных. Частичная задержка мочеиспускания имело место соответственно у 26 (57,8%), императивность позывов, чередующаяся с задержкой у 10 (22,2%), парадоксальное мочеиспускание отмечалось соответственно у 2 (4,4%) больных.

На основании проведенного анализа рентгенограмм и КТ и МРТ позвоночника при туберкулезном спондилите по характеру деструкции выделены 3 основных вида:

- очаговая деструкция в телах позвонков;

- образование межтеловой костной каверны с секвестрами или казеозными массами, периферические отделы тел при этом сохранены и образуют своеобразную «костную коробку» вокруг полости деструкции;

- плоскостная контактная деструкция, когда смежные отделы тел разрушены равномерно по всей площади. По глубине деструкции тел выделено 4 варианта разрушения позвонков:

- тела позвонков разрушены поверхностно и до 1/3 высоты;
- тела позвонков разрушены на 1/2 или 2/3 высоты (встречался наиболее часто);
- субтотальное и тотальное разрушение позвонков;
- деструкция по типу кариеса.

При вовлечении в процесс большого числа позвонков наблюдалось сочетание видов и вариантов деструкции. В редких случаях атипичного течения туберкулезного спондилита характер деструкции не укладывался в указанные виды. Костную компрессию спинного мозга и эпидуральный абсцесс по обзорным рентгенограммам и КТ без контрастирования дурального мешка можно было предположить при выявлении обызвествленных казеозных масс и секвестров в просвете позвоночного канала только в 31,8% случаев. В остальных случаях достоверно оценить уровень, степень и протяженность компрессии без контрастирования дурального мешка было невозможно. На контрастных миелограммах наличие эпидурального абсцесса определялось по компрессии, которую абсцесс оказывал на контрастированные оболочки спинного мозга, образуя на их фоне дефекты наполнения либо вызывая блок ликворных путей. Дуральный мешок на уровне компрессии повторял форму кифотической деформации позвоночного канала, отклонялся и смешался назад в результате давления извне, насколько позволяло резервное пространство позвоночного канала. Полный блок ликворных путей свидетельствовал о выраженных патологических проявлениях туберкулезного спондилита. На КМГ в сагиттальной проекции нами выделено 4 варианта компрессии дурального мешка при эволютивных формах туберкулезного спондилита:

- локальная или протяженная компрессия дурального мешка абсцессом с визуализацией контура и протяженности абсцесса 20 (44,4%);

- локальная костная компрессия остатком тела позвонка 11 (11,5%);

- неравномерное контрастирование дурального мешка, когда на уровне компрессии контур его не прослеживался, но на фронтальных миелограммах определялось контрастное средство выше и ниже компрессии 3 (3,1%);

- полный блок ликворных путей, остановка контрастного вещества 9 (20,0%);

У 2 (2,1%) больных наблюдалось смешанная костная компрессия дурального мешка с компрессией эпидуральным абсцессом. Остановка контрастного вещества при полном блоке ликворных путей была либо постепенной по вогнутой дуге, которая огибала и подчеркивала нижний полюс аб-

сцесса, либо наблюдался резкий «обрыв» контрастированного участка дурального мешка. Полный блок ликворных путей с резкой поперечной остановкой контрастного, вещества, по нашему мнению, связан либо с высоким давлением в эпидуральном абсцессе, либо с вовлечением в воспалительный процесс оболочек спинного мозга. Анализ нашего материала показал, что процент ошибочной трактовки результатов лучевого обследования туберкулезного спондилита на начальных этапах все еще велик, преобладает поздняя диагностика туберкулезного спондилита. В 14 (31,1%) случаев процесс был выявлен в период разгара спондилитической фазы, в 15 (33,3%) на фоне развившихся неврологических расстройств. Наиболее часто в процесс были вовлечены 2–3–4–5–6 позвонки. Инфильтрация в позвоночном канале выявлялась у 19 (42,8%) больных. На рентгенограммах абсцессы хорошо выявлялись в грудном отделе позвоночника, где они видны на фоне воздушной легочной ткани.

Забрюшинные абсцессы выявлялись по косвенному признаку расширения контуров *m. iliopsoas major*, когда достигали значительных размеров. Невозможно было увидеть абсцесс мягких тканей спины и небольшие паравертебральные абсцессы в поясничном отделе позвоночника. Контур абсцессов и их соотношения с окружающими органами на рентгенограммах и томограммах удавалось определить не всегда. КТ и МРТ в равной степени хорошо выявляли абсцессы, их камеры, соотношения с позвонками и окружающими органами и тканями, особенно после внутреннего контрастирования. На ранней стадии формирования абсцесса отмечалась инфильтрация жировой прослойки вокруг тела позвонка.

Преимущество МРТ - возможность много проекционного исследования, что позволяло выявить соотношения абсцессов не только с окружающими тканями, но и связь их между собой. Комплексная оценка изменений костной структуры, выявляемых на рентгенограммах и КТ, и патологических изменений сигнала на МРТ, давала представление о морфологических изменениях в позвоночнике и о фазе туберкулезного спондилита.

У больных туберкулезом в мембранах эритроцитов, которые общепринято считать унифицированной моделью структурно-функционального состояния мембран клеток всего организма, во всех группах больных выявляется существенное нарушение про- и антиоксидантного гомеостаза.

Актуальность проблемы туберкулезом определяется значительной частотой возникновения и осложнениями. Доказано, что туберкулез оказывает неблагоприятный эффект на системы организма и является мощным фактором активации окислительных процессов, главным проявлением которых являются эндотелиальная дисфункция.

При туберкулезе в мембранах эритроцитов, которые общепринято считать унифицированной моделью структурно-функционального состояния мембран клеток всего организма, в обеих группах больных выявляется существенное нарушение про- и антиоксидантного гомеостаза. Для оценки состо-

яния нарушений про- и антиоксидантного гомеостаза были изучены их показатели у больных туберкулезом.

Интенсивность ХЛ возрастает в среднем в 1,85 раза по сравнению с контролем, также значительно в 2,4 раза увеличивается МДА, чуть меньше в 1,9 раза возрастает уровень ПГЭ и в 1,7 раза возрастает активность фосфолипазы A_2 .

Фосфолипаза A_2 участвует в обновлении мембранных фосфолипидов, что определяет стабильность и биохимическую активность мембраны и в конечном счете функциональное состояние клетки.

Продукты фосфолипазной реакции - лизофосфатидилхолин и жирные кислоты - являются мощными эффекторами мембранных процессов. Кроме того, фосфолипаза A_2 выполняет ключевую роль в биосинтезе простагландинов, лейкотриенов и других продуктов метаболизма арахидоновой кислоты. Одним из ранних этапов патологического процесса является нарушение структуры и функции мембранных комплексов клетки. Механизмы повреждения мембран клетки различны, причем один из главных путей - ферментативный (фосфолипаза A_2 расщепляет сложноэфирную связь в молекуле фосфоглицерида — основного липидного компонента мембран клетки).

Таким образом, в основе эндотелиальной дисфункции лежит каскад патохимических реакций, обусловленных активизацией фосфолипазы A_2 и соответственно усилением синтеза биологических активных веществ, причем активность фосфолипазы A_2 может служить тонким диагностическим и прогностическим маркером состояния патологического объекта.

На фоне значительного увеличения процессов ПОЛ (интенсивности ХЛ, содержания МДА, уровня ПГЭ, активности FA_2), отмечается дисбаланс активности ферментов естественной АОЗ.

При этом уменьшается активность СОД в 1,7 раза у больных обеих групп, КТ в 1,9 раза, ГП – в 1,5 раза, а ГР увеличился в 1,3 раза и ГТ в 2,1 раза.

Следует полагать, что интенсификация ПОЛ в данном случае могла быть обусловлена двумя основными факторами. В первую очередь, высокая интенсивность ПОЛ могла быть связана с высокой активностью фосфолипазы A_2 , основным субстратом окисления которой служат полиненасыщенные жирные кислоты фосфолипидного матрикса мембран клеток, которые в результате разрыва двойных связей и отрыва от фосфатидной головки превращаются в источник свободнорадикального окисления. Образующиеся свободные радикалы в мембранах клеток в дальнейшем поступают в кровоток, что регистрируется увеличением интенсивности сверхслабого свечения и содержания конечного продукта липопероксидации - МДА. Интенсификация процессов ПОЛ, сопровождающая процессы биодеградации фосфолипидов, является одним из основных факторов нарушения функционирования мембранных белков, в том числе ионных каналов, приводящих к дисбалансу содержания ионов K^+ и Ca^{2+} в клетке, что, как известно, в конечном счете, ведет

к деструктуризации клеточных мембран и увеличению их проницаемости с последующим некрозом. Важным показателем нарушения стабильности мембранных структур является ПГЭ, который у больных 1 и 2 групп до проводимого лечения был существенно повышен. Вторым, не менее важным фактором интенсификации ПОЛ у больных с туберкулезом было выраженное снижение активности ферментов АОЗ - СОД, КТ и ГП.

Дисбаланс активности ферментов глутатионзависимой системы окисления может явиться важным фактором накопления цитотоксических продуктов обмена, влияющих на генетический аппарат клеток, приводя к различным мутациям.

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о том, что факторами, приводящими к развитию мембранодестабилизирующих процессов, является активация свободно-радикального окисления мембранных липидов, которому может способствовать дефицит антиоксидантной защиты.

Сопоставительный анализ интегральных индексов клеточной реактивности крови у послеоперационных больных выявляет выраженные изменения показателей до начала лечения и в динамике наблюдения. Развитие туберкулеза сопровождается увеличением лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), инициацией процессов неспецифической защиты и реакций гиперчувствительности немедленного типа, что характеризуется понижением уровня гематологического индекса соотношения лимфоцитов и эозинофилов. Биохимические сдвиги в организме больных, сопровождающиеся развитием синдрома эндогенной интоксикации, обуславливают преобладание в гемограмме популяции клеток неспецифической защиты над клеточным составом специфической защиты организма и сложное нарушение микрофагально-макрофагальной системы.

В оценке состояния больных туберкулезом существенное значение имеет системный анализ соотношения клеточных элементов лейкоцитарной формулы крови. Данному положению соответствуют лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ).

Повышение ЛИИ связано с исчезновением эозинофилов, снижением числа лимфоцитов и моноцитов, появлением плазматических клеток. Учитывая дезинтоксикационную направленность эозинофильных лейкоцитов можно предположить, что они вносят значимый вклад в местные реактивные процессы. Уменьшение числа моноцитов и лимфоцитов можно расценивать как угнетение иммуно-защитных сил, а появление в крови молодых и незрелых форм свидетельствует о напряжении компенсаторных механизмов, обеспечивающих дезактивацию токсинов из организма. Уровень значений параметрийного теста в среднем у больных 1 группы уменьшился на 16,0%, у больных 2 группы на 12,0%, показатель ЛИИ – у больных 1 группы увеличился в 8,8 раз, а у больных 2 группы в 9,2 раза.

Повышение уровня молекул средней массы (МСМ) в крови обусловлено нарушением их элиминации из организма, усилением образования в тканях,

либо сочетанием обоих механизмов. Отмечается, что эндотоксемия различного генеза сопровождается увеличением концентрации МСМ, при этом уровень МСМ коррелирует с тяжестью состояния больных и может служить показателем степени интоксикации. В наших исследованиях МСМ увеличился в 6,6 и 6,4 раза, мочевины – в 2,2 и 2,0 раза соответственно по группам.

Основной задачей на 1 этапе исследований было выявление факторов риска развития спондилита на фоне туберкулеза легких и их оценке, на 2 этапе - его прогнозирование. Нами был рассчитан относительный риск развития спондилита на каждый показатель состояния обследуемых больных. Ситуация, при которой относительный риск больше ($RR > 1$), указывает на то, что риск заболеть при изучаемом факторе больше чем при его отсутствии. При относительном риске равном единице ($RR = 1$) связь между фактором и болезнью отсутствует.

Из больных группы сравнения с туберкулезом легких, большинство 46 (83,6%) госпитализировано по неотложным показаниям. Однако у всех из них выявлены респираторные жалобы, длительность которых колебалась от месяца до года. При поступлении на повышение температуры тела до 38–39°C предъявляли жалобы 17 (30,9%), на субфебрильную - 21 (37,2%) больных, так как наиболее характерным является нарушение терморегуляции в виде субфебрильной температуры, с подъемом во второй половине дня или поздним вечером. Больные жаловались также на кашель – 24 (43,6%) ($P < 0,01$) (в т.ч. с выделением мокроты – у 21 (38,2%) или сухой – у 3 (5,5%), на одышку 33 (60,0%) и 2 (3,6%) больных – на кровохарканье.

У больных основной группы, острое начало заболевания отмечено у 21 (46,7%): повышение температуры тела до 38–39°C имело место у 12 (26,7%) относительный риск развития спондилита ($RR = 1,94$), субфебрилитет 33 (73,3%) ($RR = 2,92$), кашель – 43 (95,6%) ($P < 0,01$) (в т.ч. с выделением мокроты – у 31 (68,9%) ($RR > 1,80$) или сухой – у 12 (26,7%) ($RR = 4,89$)), что свидетельствует, что у больного с сухим кашлем высокий риск развития спондилита. Одышка отмечалась у 28 (62,2%) с относительным риском ($RR > 1,51$).

У 10 больных - 22,2% ($RR > 6,61$) одним из начальных проявлений заболевания было кровохарканье, обусловленное перифокальным воспалением вокруг очагов и/или их распадом и формированием небольших каверн. Наличие этих признаков в различных сочетаниях, нарастание симптоматики, а также остро возникшее кровохарканье послужило поводом для госпитализации.

24 (53,3%) больных указывали на постепенное начало заболевания в виде появления (или усиления) респираторной симптоматики в сочетании с астеническими симптомами. Характерна жалоба на быструю утомляемость, снижение трудоспособности, раздражительность, плохой сон. Больные отмечают снижение аппетита ($RR = 1,44$), снижение массы тела ($RR = 1,43$), общую слабость ($RR = 1,54$), раздражительность ($RR = 1,43$).

Такие заболевания как: заболевания ССС, ЖКТ патология, урогенитальные, щитовидной железы имеют высокий риск развития спондилита у больных с туберкулезом легких. Практически все виды заболеваний, связанных с позвоночником дегенеративно-дистрофические заболевания (ДДЗ) позвоночника с вовлечением спинного мозга и радикулярный синдром обладают высоким риском развития спондилита и колеблется в пределах 7,30 до 46,44. Очень большую роль в развитии спондилита играют дегенеративно-дистрофические изменения в позвоночнике, ранее проведенные оперативные вмешательства на позвоночнике, воспалительные процессы в позвоночнике (RR=3,26; RR=3,81).

Пищевые продукты может инфицировать больной туберкулезом; кроме того, инфекция может передаваться от больных туберкулезом животных через их молоко, молочные продукты и мясо (RR=0,74).

Восприимчивость к туберкулезу абсолютная. Течение инфекционного процесса зависит от состояния организма и его сопротивляемости, питания, жилищно-бытовой обстановки, тяжелого физического труда (RR=1,75). Также приём гормональных препаратов (RR=2,75) и сопутствующие заболевания (СД, ЖКТ и т.д.) (RR=2,85), которые, ослабляя организм, уменьшают его сопротивление.

Развитие спондилита у больных туберкулезом легких зависит от формы легочной патологии. Наши расчеты показали, что инфильтративная, цирротическая, а также диссеминированная формы ТБЛ имеют самое высокое значение относительного риска развития спондилита (RR=5,89, RR=6,11, RR=6,11).

Диссеминированная форма ТБЛ (RR=5,89) характеризуется развитием в лёгких множественных очагов поражения. Инфекция при этой форме распространяется либо с током крови, либо по лимфатическим сосудам и бронхам. Чаще всего микобактерии начинают распространяться гематогенным путём из лимфатических узлов средостения в другие органы, в частности в позвоночник.

Инфильтративный туберкулёз лёгких (RR=6,11) встречается при первичном заражении и хронической форме у взрослых. Формируются казеозные очаги, вокруг которых образуется зона воспаления. Инфекция может распространиться на всю долю лёгкого. Если инфекция прогрессирует, казеозное содержимое расплавляется и поступает в бронх, а освободившаяся полость становится источником образования новых очагов.

Цирротический туберкулёз — это проявление вторичного туберкулёза. При этом в результате давности заболевания имеются обширные образования фиброзной ткани в лёгких и плевре. Наряду с фиброзом, имеются новые очаги воспаления в лёгочной ткани, а также старые каверны (RR=6,11).

Самый низкий показатель у лиц с туберкулезом легких, это видимо, связано с тем, что туберкулома характеризуется наличием вяло текущих крупных (в диаметре более 1 см), округлых, инкапсулированных соединительной тка-

нюю очагов казеозного некроза в легких, четко ограниченных от окружающей легочной ткани, что уменьшает риск развития спондилита. При очаговой (RR=3,67) и кавернозной формах (RR=3,67) ТБЛ относительный риск в 1,6 раз ниже, чем при диссеминированной и инфильтративных формах (табл. 1).

Нами был рассчитан относительный риск каждого показателя состояния обследуемых больных, который позволит выявить степень его влияния на развития спондилита у больных туберкулезом легких.

Таблица 1

Формы туберкулеза легких у обследованных больных

Формы легочных патологий	Основная группа (n=45)		Группа сравнения (n=55)		P	RR
	абс	%	абс	%		
Диссеминированный	10	22,2	5	9,1	<0,05	5,89
Инфильтративный ТБ	14	31,1	8	14,5	<0,01	6,11
Очаговый ТБ	6	13,3	13	23,6	<0,01	3,67
Туберкулома	5	11,1	12	21,8	<0,05	1,83
Кавернозный ТБ	2	4,4	9	16,4	<0,01	3,67
Фиброзно-кавернозный ТБ	4	8,9	10	18,2	<0,01	2,17
Цирротический ТБ	4	8,9	3	5,5	<0,05	6,11

В четвертой главе «Состояние иммунитета и цитокинового статуса у больных туберкулезом. Разработка прогностической матрицы развития спондилита у больных с туберкулезом легких» выявлена роль влияния иммунной системы на риск развития спондилита, а также разработана матрица, которая позволяет определить диапазоны риска.

Полученные результаты показывают, что статистически значимо (P<0,001) повысилось абсолютное количество лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови больных обеих групп. Так у больных с ТБЛ количество лейкоцитов возросло в среднем на 62,8%, а количество лимфоцитов увеличилось на 75,2%.

Более выраженная динамика изменений наблюдались у больных 2 группы с ТС, у которых количество лейкоцитов возросло в 2 раза. Это приблизительно на треть выше изучаемых показателей группы сравнения больных с ТБЛ. Отсюда вытекает, что наличие лейкоцитоза и лимфоцитоза в остром периоде подтверждает развитие воспалительного процесса в организме.

Основным компонентом регуляции в иммунной системе является взаимодействие лимфоцитов Т- и В-классов и их субпопуляций. Патологический процесс при ТБЛи ТС сопровождался компенсаторной стимуляцией клеточных механизмов иммунной системы. Так как абсолютное число общих Т-лимфоцитов достоверно выросло в 1,3 раза при ТБЛ и в 1,7 раза ТС, также наблюдалось достоверное увеличение процентного содержания Т-лимфоцитов в обеих группах.

Как видно из анализа полученных результатов наблюдается значимое увеличение Т-хелперов ($P < 0,001$) у больных с ТБЛ, а при ТС мало отличался от контрольных значений.

Кроме того, абсолютное количество Т-супрессоров, как и процентное было статистически значимо повышено у больных 1 группы ($P < 0,001$), а у больных 2 группы снизилось по сравнению с контрольными значениями.

При ТБЛ и ТС ИРИ возрос соответственно в 1,6 и 1,9 раз, что указывает на развитие аутоиммунных процессов в организме (табл. 4.1).

Выявлена нарушенная сбалансированность Т-хелперов и Т-супрессоров, которая сопровождалась резкой стимуляцией хелперной субпопуляции при обеих формах ТБ и на этом фоне отмечалось достоверное увеличение Т-супрессоров при ТБЛ и снижение - при ТС.

При оценке изменений в гуморальном звене иммунитета у обследованных больных выявлено значимое повышение -лимфоцитов по сравнению с контрольными значениями в 1,3 раза при ТБЛ и 1,5 раза при ТС. Аналогичная картина наблюдалась и в процентном отношении в обеих группах.

Одной из самых существенных характеристик В-системы иммунитета является концентрация сывороточных иммуноглобулинов.

Нами было установлено, что при ТБ в крови повышено содержание иммуноглобулина А (превышает нормальные показатели в 2,0-2,9 раза), преобладающего в составе иммунных комплексов.

Определение содержания в плазме циркулирующих иммунных комплексов подтверждает связь заболевания с этим базисным механизмом. При ТБ уровень этих комплексов в плазме, как правило, повышен, у больных с ТБЛ 127,6 усл. ед, что выше показателей здоровых в 2,5 раза, у больных с ТС в 3,5 раз, хотя не выявляется соответствие между степенью этого повышения и тяжестью болезни.

Причиной формирования иммунных комплексов может быть инфицирование, прием лекарственных препаратов, изменение белкового состава плазмы. Структурные изменения сосудистой стенки и нарушение синтеза коллагена приводят к контактной стимуляции тромбоцитов и провоцируют микротромбирование. Локализация и выраженность клинических проявлений определяется зоной и массивностью поражения сосудов.

Таким образом, наши исследования выявили у больных ТБ значительные изменения со стороны клеточного иммунитета, которые проявляются в уменьшении количества Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, Т-хелперов и увеличении Т-супрессоров при снижении индекса иммунорегуляции. Эти изменения зависели от длительности заболевания и были более выраженными у больных основной группы, чем у больных группы сравнения.

Известно, что полноценный иммунный ответ организма обеспечивается кооперацией Т- и В- лимфоцитов. В связи с этим следует отметить, что выяв-

ленные нами нарушения свидетельствуют о нарушении кооперации иммунокомпетентных клеток.

Изменения иммунологических показателей у больных ТБ связаны как с нарушением регуляции иммуногенеза, так и с непосредственным влиянием сосудистых нарушений на состояние иммунной системы. На сегодняшний день остаются недостаточно изученными вопросы функционального состояния иммунной системы у данной категории больных, связи иммунного статуса и титров антител против специфических процессов. Изучение этих вопросов представляет, как научный, так и практический интерес, так как имеет конечной целью не только обнаружение определенных закономерностей развития иммунной системы у данной группы больных, но и дифференцированный подход к их лечению в плане повышения эффективности. Так как иммунологические показатели очень лабильны, то возможны случаи, когда они могут существенно отличаться от нормы, но при этом быть адекватными состоянию пациента (перенесенная или хроническая инфекция, сопутствующие заболевания и т.д.).

Для более детальной оценки иммунных нарушений оценивалась степень иммунологических расстройств по формуле А. М. Земскова и методом частотного анализа, характеризующего процент больных с изменениями значимых степеней (2-3 степень) по каждому исследуемому параметру.

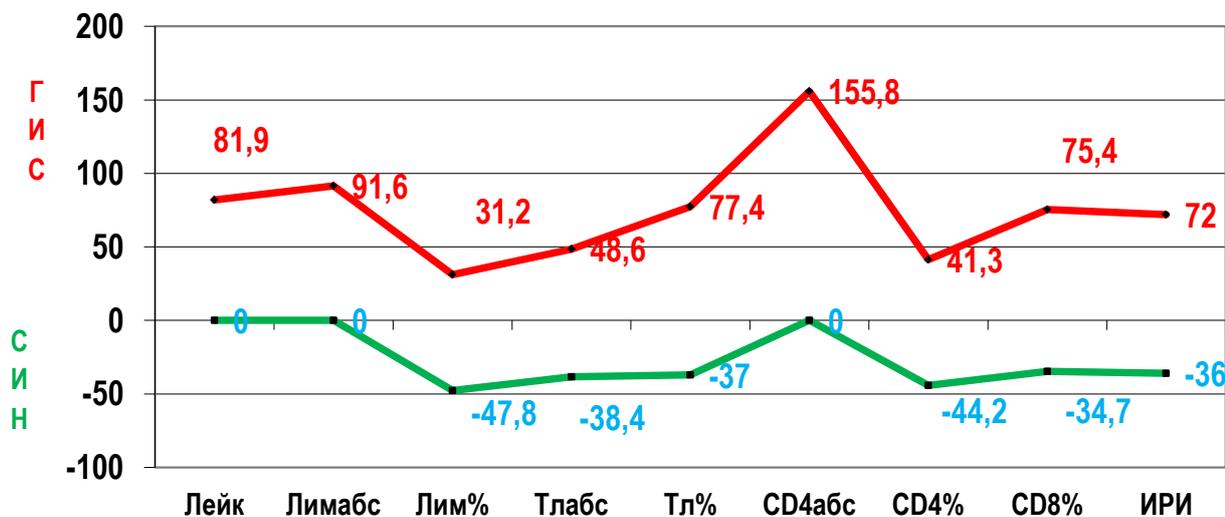


Рис. 1. Степень иммунных расстройств у больных ТБЛ по данным частотного анализа

По результатам частотного анализа у больных ТБЛ выявлено снижение как Т-лимфоцитов у 6% так и В-лимфоцитов – у 8% на уровне первой степени. Количество CD4 было снижено в пределах первой степени у 7% обследуемых, что является транзитным состоянием у данной категории больных. Уровень CD8 второй степени наблюдался у 8%. При исследовании иммуноглобулинов выявлено достоверное снижение IgM в пределах второй степе-

ни у 14% и IgG – у 16% больных. Отмечался транзиторный дефицит иммуноглобулинов А у 7%.

А гиперфункция Т-лимфоцитов III степени наблюдалась у 74% больных, и В-лимфоцитов – у 60 (47,6%). Уровень CD4 увеличился до уровня III степени у 81%, а CD8 – у 57%.

Среди иммуноглобулинов отмечалось наибольшее увеличение IgA, его уровень достигал III степени у 64%.

У больных ТБЛ дополнительную информацию дает выстраивание рейтинга изменений параметров из расчета коэффициента диагностической ценности, на основании которого определена формула расстройств иммунной системы (ФРИС) позволяющая выявить ключевые показатели гипо- и гиперфункции иммунной системы по звеньям иммунитета: $CD4_3^+$ $CD3_3^+$ IgA^{3+} $Вл^{3+}$ $CD8_3^+$ $Лимф_3^+$ IgM_1^+ IgG_1^+ .

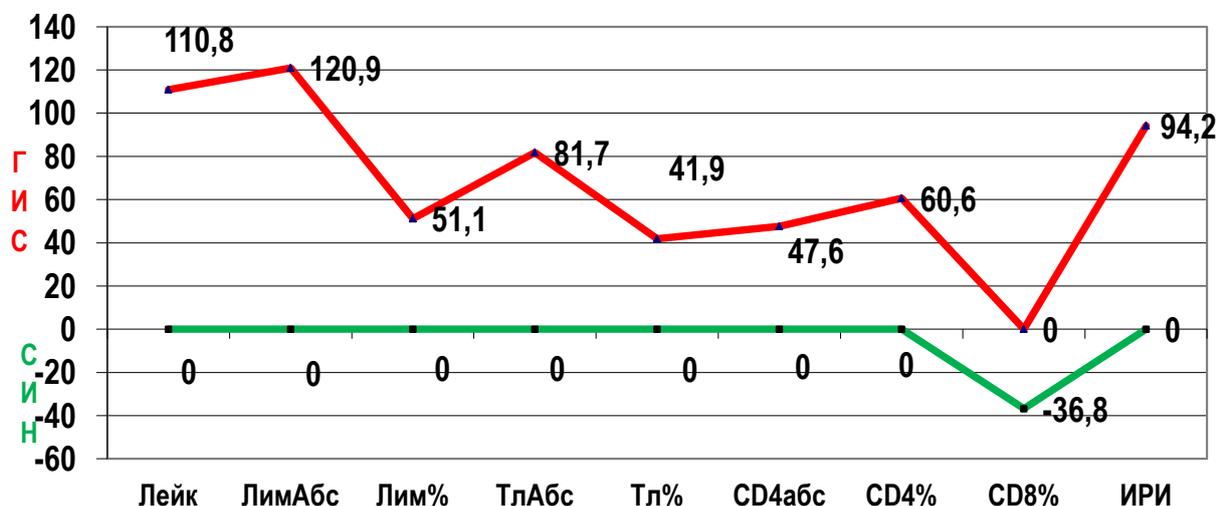


Рис. 2. Степень иммунных расстройств у больных с ТБиС по данным частотного анализа

При ТБЛ преобладала гиперфункция II и III степени, единственное исключение составил IgG, который у 41% больных отмечалась I степень иммунных нарушений.

Формула расстройств иммунной системы у больных с ТС имела вид: $CD4_3^+$ IgA_3^+ $В-лим._3^+$ IgM_3^+ $CD8_3^+$ $CD3_3^+$ $Лимф_3^+$ IgG_1^+ .

Ведущими параметрами, составляющими исходную формулу расстройств иммунной системы, оказались $CD4_3^+$ $В-лим._3^+$ IgA_3^+ IgM_3^+ $CD8_3^+$ $CD3_3^+$ $Т-лимф_3^+$ $Лимф_3^-$ характеризующие наличие у больных с данным состоянием дисбаланса иммунной системы.

Анализ средних величин показателей является неточным, поскольку усредняют вариации параметров отдельных лиц в группе, они могут быть различными. Суть частотного анализа заключается в определении количества пациентов, имеющих показатели определенной величины. Данный подход наиболее точно характеризует расстройство иммунной системы у больных.

При подсчете степени иммунных расстройств (СИР) по основным показателям иммунного статуса установлено, что у больных ТБЛ по различным показателям II-III степень СИР, выявлена от 8% (по Т-супрессорам) до 43%, у больных основной группы были выявлены более выраженные нарушения показателей иммунного статуса у 30-62% больных практически по всем исследованным показателям.

В гуморальном звене отмечалась иммунная гиперфункция иммунных расстройств до III степени IgA у 100% больных с ТБЛ, транзиторное повышение I степени IgG у 41,0% обследуемых и II степени у 40,0%.

При определении степени иммунных расстройств по данным частотного анализа был выявлен дисбаланс клеточного звена иммунитета (рис.1, 2). Заболевание сопровождалось недостаточностью Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов второй степени у 35% больных, характеризовался снижением содержания, CD4 у 52,5% и CD8 76,3% третьей степени.

В патогенезе ТБ цитокины играют существенную роль. Цитокины регулируют развитие местных защитных реакций организма в тканях с участием различных типов клеток крови, эндотелия, соединительной ткани и эпителия.

TNF-а и IL-1 β играют ключевую роль среди медиаторов воспаления в патогенезе ТБ. Интерлейкин-1 β увеличился до 157,8 пкг/мл, что составляет увеличение уровня в 4,4 раза при поверхностной форме и до 199,1 пкг/мл – в 5,6 раза у больных основной группы по сравнению с контрольной группой. Фактор некроза опухоли (TNF- α) при поверхностной форме АВ возрос в 1,28 раза, а у больных основной группы – в 1,94 раз. Очевидно, четко прослеживается тенденция увеличения величины показателей цитокинов при хронизации процесса.

Очаги воспаления, образующиеся при ТБ, включают со стороны организма целый каскад метаболических реакций, направленных на ограничение очага воспаления и восстановление локального гомеостаза. В результате воспалительной реакции вокруг очага воспаления преобладает синтез острофазных белков, уровень которых регулируется различными индукторами. К таким индукторам относятся провоспалительные цитокины в первую очередь IL-1 β и фактор некроза опухоли, которые синтезируются различными клетками, окружающими ишемический очаг - фибробластами, эндотелием сосудов, активированными макрофагами и Т-лимфоцитами. При высокой концентрации IL-1 β становится медиатором тканевого повреждения, запускает механизм повышенной выработки TNF- α , который в свою очередь оказывает повреждающее действие на ткани организма.

На наш взгляд, очень важным в профилактике туберкулеза является выявление факторов риска развития спондилита у больных туберкулезом легких путем сопоставления различных прогностических критериев. Используя метод нормирования интенсивных показателей (НИП) Е. Н. Шигана, который основан на вероятностном методе Байеса, были разработаны прогностические матрицы по данным анамнеза, клинической симптоматики. Для состав-

ления прогностической таблицы были получены сопоставимые показатели прогнозируемого явления по градациям наиболее важных факторов. Значимость факторов и их градаций определяли применением показателя относительного риска (R). Этот показатель представляет собой отношение максимального по уровню интенсивности показателя (c) к минимальному (d) в пределах каждого отдельного фактора ($R=c/d$).

Если фактор не оказывает влияния, то он равен единице. Чем выше R , тем больше значимость фактора для возникновения данного вида патологии.

Суть метода заключается в том, что вместо обычных интенсивных показателей используют НИП, который можно рассчитать по формуле: $N=r/M$, где: N – нормированный интенсивный показатель (НИП), r – интенсивный показатель ТЛ со C на сто обследованных, M – «нормирующий показатель».

В качестве нормирующей величины в данном случае принимается средняя частота ТЛ со C по данным всего исследования (на 100 обследованных).

Например, у больных ТЛ частота возникновения спондилита (r) составила 46,7, а ТЛ с C – 54,5. Тот же показатель среди всех обследованных составил 51,0. Эта величина была взята как «нормирующий» показатель (M). Подставив в приведенную формулу соответствующие величины, мы получили следующие нормированные интенсивные показатели: у больных ТЛ с C $НИП1 = 46,7/51,0=0,934$, а ТЛ с C – $НИП2=54,5/51,0=1,069$. Показатель относительного риска (R) = $1,032/0,934=1,167$.

Аналогично рассчитывались НИП по всем остальным факторам риска. Полученные НИП и являются тем исходным стандартом, с помощью которого можно дать интегрированную оценку риска развития спондилита у больных туберкулезом легких, как по отдельному фактору, так и по их комплексу.

Как известно, факторы имеют различную силу влияния на развитие спондилита у больных туберкулезом легких. Поэтому мы учли и значение показателя относительного риска по каждому фактору. Зная показатель относительного риска (R) возникновения заболевания и нормированный интенсивный показатель (N), можно определить силу влияния на развитие спондилита у больных туберкулезом легких каждого отдельно взятого фактора, т.е. прогностический коэффициент (X).

Эта величина определяется так: $X=R \cdot N$, где X – интегрированный показатель риска от силы влияния отдельного фактора (прогностический коэффициент); N – НИП на развитие спондилита у больных туберкулезом легких; R – показатель относительного риска.

Если учесть, что в нашем примере показатель относительного риска (R) составлял 1,17, $НИП1 = 0,916$, $НИП2 = 1,069$, то интегрированный показатель силы влияния каждого отдельного фактора, т.е. прогностический коэффициент, составил:

$$1,17 \cdot 0,916 = 1,072, \text{ если больной ТЛ;}$$

$$1,17 \cdot 1,069 = 1,25, \text{ если больной ТЛ с С.}$$

Прогностическая матрица включает все выявленные для прогнозирования факторы риска развития спондилита с их градацией и значениями интегрированного показателя риска от силы влияния отдельного фактора (X), показателя относительного риска по каждому фактору (R) и их сумму по комплексу факторов (RN), а также нормирующую величину – средний показатель частоты ТЛ с С по данным всего исследования (N).

Кроме прогностической таблицы мы определили возможный диапазон значений риска по комплексу взятых факторов. Определение возможного диапазона риска проводилось следующим образом.

В прогностической таблице находим минимальные значения прогностического коэффициента (X) по каждому фактору и суммируем их. Эта величина является начальным значением риска данной патологии.

Так, например, для интегрированной оценки риска возникновения РПС минимальные значения прогностических индексов (X) по всем факторам оказались следующими:

$$1,88+1,36+1,85+1,62+1,40+3,95+1,41+2,22+1,31+1,55+1,25+1,14+2,0+1,16+1,63+1,89+1,32+1,42+1,22+1,29+1,45=34,3$$

В данном случае минимальное начальное значение риска равно 34,3

Затем аналогичным образом находим сумму максимальных значений прогностических индексов по каждому фактору.

$$8,63+2,61+11,4+5,26+2,95+10,37+3,29+5,42+6,12+4,44+2,25+1,71+7,51+2,24+4,50+9,71+3,53+5,09+2,51+3,14+5,82=108,5$$

В данном случае диапазон риска находится в пределах $34,3 \div 108,5$.

Таблица 2

Значения поддиапазонов и группы индивидуального прогноза риска развития спондилита

Поддиапазон	Размер поддиапазона	Группа риска
Слабая вероятность	11,4-36,2	Благоприятный прогноз
Средняя вероятность	36,3-72,4	Внимание
Высокая вероятность	72,5-108,5	Неблагоприятный прогноз

Отсюда следует, что чем выше величина нормированного интегрированного показателя риска развития спондилита у больных туберкулезом легких в результате воздействия комплекса исследуемых факторов, тем выше вероятность риска развития ТЛ с С у данного человека и больше оснований для выделения его в группу неблагоприятного прогноза.

В связи с этим, нами был выделен возможный диапазон риска (31,4-92,8), а также поддиапазоны. Практически, лучше весь диапазон риска разделить на три интервала: слабая (11,4÷36,2), средняя (22,8÷72,4) и высокая (34,3÷108,5) вероятность риска развития ТЛ с С.

Таким образом, определены пороговые значения итоговых прогностических коэффициентов и группы риска возникновения патологии

Прогностическая карта позволяет предусмотреть возможный риск развития спондилита и своевременно принять меры по его профилактике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по докторской диссертации на тему: «Факторы риска у больных с туберкулезом легких в прогнозе развития специфического спондилита» могут быть сделаны следующие выводы:

1. Определены наиболее значимые факторы риска развития туберкулезного спондилита у больных с туберкулезом легких. К ним относятся: дегенеративно-дистрофические изменения в позвоночнике (RR=2,44), ранее проведенные оперативные вмешательства на позвоночнике (RR=3,26), воспалительные процессы в позвоночнике неспецифической этиологии (RR=3,81), сухой кашель (RR=4,89), травмы позвоночника различного характера (RR=2,33), прием гормональных препаратов (RR=6,74), кровохарканье (RR=6,11), сопутствующие заболевания (сахарный диабет, патологии щитовидной железы, патологии ЖКТ и т.д.) (RR=2,85), увеличение свыше 5 групп лимфоузлов (RR=8,56).

2. Доказано, что, развитие специфического спондилита у больных с туберкулезом легких зависит от формы легочной патологии. Инфильтративная, цирротическая, а также диссеминированные формы туберкулеза легких имеют самое высокое значение относительного риска развития спондилита (RR=5,89; RR=6,11; RR=6,11).

3. Установлено, что у больных туберкулезом легких формируется однотипные иммунные реакции в виде активизации клеточного и гуморального звеньев иммунитета на фоне лейко- лимфоцитоза и выявлена нарушения сбалансированность Т-хелперов и Т-супрессоров сопровождалась резкой стимулирующей хелперной субпопуляции в обеих группах и на этом фоне отмечалось достоверное увеличение Т-супрессоров у больных группы сравнения и снижение в основном группе.

У больных группы сравнения определена формула расстройств иммунной системы, позволяющая выявить, ключевые показатели гипо – и гиперфункции иммунной системы по звеньям иммунитета: $CD4_3^+$ $CD3_3^+$ IgA^{3+} $Вл^{3+}$ $CD8_3^+$ $Лимф_3^+$ IgM_1^+ IgG_1^+ , а у больных основной группы имела вид: $CD4_3^+$ $В-лим_3^+$ IgA_3^+ IgM_3^+ $CD8_3^+$ $CD3_3^+$ $Лимф_3^+$ IgG_1^+ .

4. Доказано, что противовоспалительные цитокины позволяют заблаговременно прогнозировать состояние местных защитных реакций организма. Интерлейкин - 1 β увеличился в 5,6 раза у больных основной группы. TNF – α вырос в 1,94 раз. При высокой концентрации интерлейкина - 1 β становится медиатором тканевого повреждения, запускает механизм повышенной выработки TNF – α , который в свою очередь оказывает повреждающее действие на ткани организма.

5. Установлено, что прогностическая матрица для комплексной оценки риска развития спондилита позволяет количественно оценить вероятность развития специфического спондилита у больных с туберкулезом легких при различных сочетаниях факторов риска. Вероятность что спондилит не разовьется, имеет место тогда, когда суммарный показатель риска лежит в диапазоне от 11,4 до 36,2, в диапазоне 36,3-72,4 вероятность развития спондилита средняя, в диапазоне 72,5-108,5 вероятность развития спондилита максимальна.

**3SCIENTIFIC COUNCIL DSc.27.06.2017.Tib.30.01 at
TASHKENT MEDICAL ACADEMY ON THE ADMISSION OF THE SCI-
ENTIFIC DEGREES OBTAINED**

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL
MEDICAL CENTER OF PHTYSIATRIA AND PULMONOLOGY**

MAKHMUDOVA ZULFIYA PRIMKULOVNA

**RISK FACTORS IN PATIENTS WITH TUBERCULOSIS OF LUNG IN-
FORECAST OF DEVELOPMENT OF SPECIFIC SPONDILITE**

14.00.26 - Phthisiology

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

TASHKENT - 2018

The theme of the Ph.D. thesis is registered in the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under № B2018.2.PhD/Tib690

The thesis was carried out in the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Phthisiology and Pulmonology

The thesis abstract in two languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is available on the web page of the Scientific Council (www.rscs.uz) and the Information and Educational Portal "Ziyonet" (www.ziyonet.uz).

Scientific consultant:	Tillyashaykhov Mirzagaleb Negmatovich doctor of medical sciences, professor
Official opponents:	Sodikov Abduvahid Sadikovich doctor of medical sciences, professor Rashidov Zafar Rakhmatullaevich doctor of medical sciences
Lead organization:	Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education

Defense of the thesis will be held " __ " _____ 2018 at ____ hours at the meeting of the Scientific Council DSc.27.06.2017.Tib.30.01. Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent, ul. Farobiy 2. Tel / fax: + 99871-150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru)

The thesis is available in the Information and Resource Center of the Tashkent Medical Academy (registered under No. __, Address: 100109, Tashkent, Farobiy Str., 2 Tel / fax: + 99871-150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru)

The thesis abstract was sent out on «__» _____ in 2018.
(register of the distribution protocol No. __ dated _____ 2018).

L.N. Tychiev
Chairman of the council on
award of scientific degrees, DS, professor

N. U. Tadjieva
Scientific secretary of the scientific council
on award of scientific degrees, DS.

T.A. Daminov
Chairman of the scientific seminar under scientific
council on award of scientific degrees, DS,
professor, academic

INTRODUCTION (abstract doctoral dissertation)

Topicality and relevance of the theme of dissertation Tuberculosis is a socially conditioned and socially significant disease, because it is associated with poverty and affects mainly people of working age. Over the period 1992-2002, the incidence rate of tuberculosis in the Republic increased by 74%, and the death rate from tuberculosis 2 times. In 2003 Stabilization of these indicators has been noted, and there is a tendency to decrease them at the present time (Ubaidullaev AM et al., 2009). At the same time, the epidemiological indicators of osteoarticular tuberculosis have worsened, and widespread, neglected and associated forms have been detected with a high frequency (Nazirov P.H., 2001, 2010; O. O. VV, 2001, 2008).

The aim of the study. Study of pathogenetic mechanisms of development of tuberculous spondylitis in patients with lung involvement and development of a modern approach to prediction.

The object of research work. 55 patients with various forms of pulmonary tuberculosis and 45 TBL combined with tuberculosis spondylitis Scientific novelty of the studies.

The scientific novelty of the of research work.

The risk factors for the development of spondylitis in patients with pulmonary tuberculosis were first identified using evidence-based medicine. Also, the degree of impairment of the immune status of patients was studied and the role of anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of spondylitis in patients with pulmonary tuberculosis was established.

A prognostic matrix for the comprehensive assessment of the risk of spondylitis in patients with pulmonary tuberculosis has been developed, which will allow the timely exclusion of spondylitis in patients with pulmonary tuberculosis

Practical results of the study. Prognostic criteria for the development of spondylitis in patients with pulmonary tuberculosis have been developed, allowing primary care physicians to identify such patients and, at an early stage of the disease, begin treatment to take measures to prevent this complication.

A prognostic matrix was developed based on the clinical statistical research "Prognostic matrix", which made it possible to quantify the probability of spondylitis development in different combinations of risk factors.

Implementation of the research results. The results of the study to determine the risk of spondylitis in patients with pulmonary tuberculosis and improvement of prognosis are introduced into the practice of health care, including the activities of the Navoi regional tuberculosis hospital and the Jizzakh regional anti-tuberculosis hospital. The developed "forecast map" reflects the prognosis of the development of spondylitis and allows predicting the condition with the help of a combination of identified risk factors.

The outline of the thesis. The development of spondylitis in patients with pulmonary tuberculosis depends on the form of pulmonary pathology. Most often occurs in patients with infiltrative, cirrhotic, and disseminated forms of pulmonary tuberculosis. In TBL, an imbalance in the enzymes of the glutathione-dependent

oxidation system and the activation of free radical oxidation of membrane lipids are noted.

A very large role in the development of spondylitis is played by degenerative-dystrophic changes in the spine, previous operations on the spinal column (RR = 3.26), inflammatory processes in the spine (RR = 3.81), cough dry (RR = 4.89), hemorrhage (RR = 6.11), concomitant diseases (DM, GIT, etc.) (RR = 2.85), increase in more than 5 groups of lymph nodes (RR = 8.56), disseminated form of tuberculosis (RR = 5, 89) and infiltrative (RR = 6.11).

In patients with TBL, the same type of immune reactions are formed in the form of activation of the cellular and humoral immunity units against the background of leukemia and lymphocytosis, and the disturbed balance of T-helpers and T suppressors was found to be accompanied by a sharp stimulation of the helper subpopulation in both groups and against this background there was a significant increase in T suppressors in patients of the comparison group and decrease in the main group. At a high concentration, IL-1 β becomes a mediator of tissue damage, triggers a mechanism of increased production of TNF- α which in turn has a damaging effect on body tissues.

In the patients of the comparison group, the formula of immune system disorders is determined, which allows to reveal the key indices of the hypo- and hyperfunction of the immune system according to the immunity units: CD43 + CD33 + IgA3 + V13 + CD83 + Lymph3 + IgM1 + IgG1 +, and in the patients of the main group look like: CD43 + B- IgA3 + IgM3 + CD83 + CD33 + Lymph 3 + IgG1 +.

The developed prognostic matrix for a comprehensive assessment of the risk of spondylitis development allows a quantitative assessment of the likelihood of spondylitis in patients with pulmonary tuberculosis in various combinations of risk factors. The probability that spondylitis will not develop occurs when the total risk index lies in the range from 11,4 to 36,2, in the range 36,3-72,4 - the probability of spondylitis development is average, in the range of 72,5-108,5 the probability of development of spondylitis is maximal.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PULISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Назиров П. Х., Тилляшайхов М. Н., Махмудова З. П. Костно-суставной туберкулез - актуальная проблема здравоохранения // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2015. – С. 74-78 (14.00.00; 8).

2. Тилляшайхов М. Н., Makhmudova Z. P. Radiographic signs of tuberculous spondylitis combined with pulmonary tuberculosis // European Science Review. – Vienna, 2015. - № 7-8.- P.110-112 (14.00.00; 19).

3. Махмудова З. П., Туйчиев Н. Н. Туберкулез костей и суставов: особенности клиники и диагностики // Проблемы биологии и медицины. - Самарканд, 2015. - С.100 (14.00.00; 19)

4. Махмудова З. П., Туйчиев Н. Н. Оценка результатов клинко-функциональных показателей у больных туберкулезом легких и позвоночника // Медицинские новости. - Республика Беларусь, 2015. – С. 72-76 (14.00.00; 82)

5. Туйчиев Н. Н., Назиров П. Х., Махмудова З. П. Распространенность и особенности клинического течения туберкулезного спондилита в современных условиях (обзор литературы) // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. - Ташкент, -2015. - № 4 (14.00.00; 17)

6. Makhmudova Z. P. Descriptiveness ray method in the diagnosis of tuberculosis spondylitis // European Science Review. - Vienna, 2016. - № 3-4. - P. 135-136 (14.00.00; 19).

7. Махмудова З. П. Evaluation of the result sofsurgicalt reatment of tuberculous spondylitis // European Science Review. - Vienna, 2016. - № 9-10. - P. 108-110 (14.00.00; 19).

8. Махмудова З. П. Информативность лучевых методов в диагностике туберкулезного спондилита, сочетанного с туберкулезом легких и осложненного неврологическими расстройствами // Вестник Ташкентской медицинской академии. - Ташкент, 2016. - № 4. - С.72-75 (14.00.00; 13).

9. Назиров П. Х., Махмудова З. П., Зойиров М. Х. Клинико-функциональные показатели больных с туберкулезом легких и позвоночника // Вестник Ташкентской медицинской академии. - Ташкент, 2017. - № 1. - С. 62-66 (14.00.00; 13).

10. Махмудова З. П. Упка сили билан кечадиган сил спондилитининг клиник ва рентгенологик жихатлари // Вестник Ташкентской медицинской академии. - Ташкент, 2017. - №2. - С. 82-86(14.00.00; 13).

11. Makhmudova Z. P. The role of proinflammatory cytokines in the pathogenesis of tuberculosis // European Science Review. - Vienna, 2018. - №3-4 (14.00.00; 19).

12. Махмудова З. П. Прогноз развития специфического спондилита у больных с туберкулезом легких // Проблемы медицины. - Самарканд, 2018.- №2. – С.

II бўлим (II часть; Part)

13. Парпиева Н. Н., Мухамедов К. С., Назирова З. П. Нарушение функции внешнего дыхания у больных туберкулезом позвоночника // Материалы VII съезда фтизиатров и пульмонологов Узбекистана. - Ташкент, 2010. – С. 105.

14. Назирова З. П. Клинико-рентгенологическая и неврологическая семиотика туберкулеза позвоночника // Материалы научно-практической конференции магистрантов. – Ташкент, 2011. – С. 109

15. Назирова З. П., Парпиева Н. Н., Мухамедов К. С. Изучение клинико-рентгенологических показателей при туберкулезном спондилите // IX съезд фтизиатров России. – Москва, 2011. – С. 68.

16. Парпиева Н. Н., Мухамедов К. С., Назиров З. П. Функциональные нарушения респираторной системы у больных с туберкулезом позвоночника // IX съезд фтизиатров России. – Москва, 2011. – С. 102.

17. Назирова З. П., Кузиев А. Disfunction of external respiration with spinal tuberculosis // European respiratory society, annual congress. – Amsterdam, 2011. – P. 439.

18. Махмудова З. П., Назиров П. Х. Хирургические аспекты лечения осложненных форм туберкулезного спондилита: Сб.: тезисов Республиканской научно-практической конференции. – Ташкент, 2012. – С. 155.

19. Махмудова З. П., Назиров П. Х. Радикально-восстановительные операции при распространенном туберкулезе позвоночника: Сб.: тезисов Республиканской научно-практической конференции. – Ташкент, 2012. – С. 156.

20. Махмудова З. П. Рентгенологическая характеристика туберкулеза позвоночника: Сб. трудов IX научно-практической конференции радиологов Узбекистана. – Ташкент, 2012. – С. 108.

21. Махмудова З. П. Диагностика и клиническое течение туберкулеза костей и суставов // Украинский пульмонологический журнал. - Киев, 2013. - №4. – С. 63.

22. Назиров П. Х., Мамарасулева О. У., Махмудова З. П. Эпидемиологическая характеристика показателей туберкулеза внелегочной локализации Республики Узбекистан за 2003-2012 годы // Украинский пульмонологический журнал. - Киев, 2013. - № 4. - С. 64.

23. Назиров П.Х., Махмудова З.П. Иммунодефицитные состояния у больных туберкулезом костей и суставов: Сб. тезисов II национальной ассоциации фтизиатров. - Санкт-Петербург, 2013. – С. 229.

24. Наследственная предрасположенность при туберкулезе костей и суставов: Сб. тезисов II национальной ассоциации фтизиатров. - Санкт-Петербург, 2013. - С. 230.

25. Назиров П.Х., Махмудова З.П. Роль иммуногенетических факторов в дифференциальной диагностике заболеваний костно-суставной системы: Сб. тезисов II национальной ассоциации фтизиатров. - Санкт-Петербург, 2013. – С. 231.

26. Махмудова З.П. Неврологические проявления спинномозговых расстройств при туберкулезе позвоночника // Новые технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей. Российская научно-практическая конференция молодых ученых с международным участием, посвященная всемирному дню борьбы с туберкулезом. – Москва, 2014. – С. 110.

27. Махмудова З.П. Причины развития лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам у больных туберкулезом костей и суставов // Новые технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей. Российская научно-практическая конференция молодых ученых с международным участием, посвященная всемирному дню борьбы с туберкулезом. – Москва, 2014. – С. 112.

28. Махмудова З.П. Хирургическое лечение туберкулезного спондилита, осложненного спинальными нарушениями // Новые технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей. Российская научно-практическая конференция молодых ученых с международным участием, посвященная всемирному дню борьбы с туберкулезом. - Москва, 2014. – С. 114.

29. Махмудова З.П. Частота встречаемости микобактерий туберкулеза у больных туберкулезом костей и суставов // Новые технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей. Российская научно-практическая конференция молодых ученых с международным участием, посвященная всемирному дню борьбы с туберкулезом. – Москва, 2014. – С. 116.

30. Махмудова З.П. Эффективность радикально-восстановительных операций у больных туберкулезом позвоночника в отдаленном этапе наблюдения//Новые технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей. Российская научно-практическая конференция молодых ученых с международным участием, посвященная всемирному дню борьбы с туберкулезом. – Москва, 2014. – С. 118.

31. Назиров П.Х., Туйчиев Н.Н., Махмудова З.П. Клиническое течение туберкулеза костей и суставов у больных с лекарственной устойчивости возбудителя //Материалы научно-практической конференции "Актуальные вопросы фтизиатрии и пульмонологии". – Бухара, 2014. – С. 82.

32. Назиров П.Х., Махмудова З.П. Изучение роли наследственной предрасположенности при туберкулезе костей и суставов // Материалы научно-практической конференции "Актуальные вопросы фтизиатрии и пульмонологии". – Бухара, 2014. – С. 85.

33. Назиров П.Х., Махмудова З.П. Рентгенологическая характеристика туберкулеза позвоночника // Материалы научно-практической конференции "Актуальные вопросы фтизиатрии и пульмонологии". – Бухара, 2014. - С. 86.

34. Назиров П.Х., Махмудова З.П. Изучение иммунодефицитных состояний у больных туберкулезом костей и суставов // Материалы научно-практической конференции "Актуальные вопросы фтизиатрии и пульмонологии". – Бухара, 2014. – С. 87.

35. Туйчиев Н.Н., Махмудова З.П. Результаты хирургического лечения осложненных форм туберкулеза шейного отдела позвоночника со спинномозговыми расстройствами // Материалы научно-практической конференции "Актуальные вопросы фтизиатрии и пульмонологии". – Бухара, 2014. – С. 90.

36. Назиров П.Х., Тилляшайхов М.Н., Махмудова З.П. Эпидемиологическое состояние и проблемы внелегочного туберкулеза в Узбекистане // Первая международная заочная конференция, посвященная дню борьбы с туберкулезом "туберкулез-глобальная проблема". - Ростов - на Дону, 2014.

37. Махмудова З.П. Послеоперационное лечение спинномозговых расстройств у больных туберкулезом позвоночника // Сборник тезисов III национальной ассоциации фтизиатров. - Санкт-Петербург, 2014. –С. 151.

38. Махмудова З.П., Назиров П.Х. Частота встречаемости лекарственно устойчивых микобактерий туберкулеза у больных туберкулезом костей и суставов: Сб.: тезисов III национальной ассоциации фтизиатров. - Санкт-Петербург, 2014. – С. 152.

39. Назиров П.Х., Махмудова З.П. Причины развития лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам у больных туберкулезом костей и суставов: Сб.: тезисов III национальной ассоциации фтизиатров. - Санкт-Петербург, 2014. – С. 154.

40. Назиров П.Х., Ахмедова Н.М., Махмудова З.П., Базарбаев М.И. Клинико-рентгенологические проявления туберкулезного спондилита, сочетанного с туберкулезом легких // Молодой ученый. - Казань, 2015. - № 23 (103).

41. Махмудова З.П. Causes of the development drug resistant forms of tuberculosis in patients with spinal tuberculosis // Young scientist day topical issues in medicine, materials of the IV scientific-practical conference. –Tashkent, 2015. - P.195.

42. Makhmudova Z. P. Study of cardiovascular system condition in patients with spinal tuberculosis // Young scientist day topical issues in medicine, materials of the IV scientific-practical conference. –Tashkent, 2015. - P. 196.

43. Махмудова З.П. Послеоперационное лечение спинномозговых расстройств у больных туберкулезом позвоночника // Материалы II всероссийской XIII межрегиональной с международным участием научной сессии молодых ученых и студентов. - Новгород, 2015. – С. 50.

44. Махмудова З.П. О результатах лечения генерализованного туберкулеза после операций на позвоночнике // Материалы II всероссийской XIII межрегиональной с международным участием научной сессии молодых ученых и студентов. - Новгород, 2015. – С. 51.

45. Туйчиев Н.Н., Махмудова З.П., Тошмуродов Б.Т. Эффективность хирургического лечения ЛУ форм туберкулеза позвоночника //Материалы II всероссийской XIII межрегиональной с международным участием научной сессии молодых ученых и студентов. -Новгород, 2015. – С. 62.

46. Зоиров М.Х., Махмудова З.П., Газиев З.А. Клинико-рентгенологические и неврологические особенности туберкулезного спондилита // Российская научно-практическая конференция молодых ученых с международным участием, посвященная всемирному дню борьбы с туберкулезом «Новые технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей». – М., 2015. –С. 109.

47. Махмудова З.П. Лечебно-диагностическая тактика в отделении хирургии костно-суставного туберкулеза //Материалы VIII съезда фтизиатров и пульмонологов Узбекистана. – Ташкент, 2015. - С. 181.

48. Назиров П.Х., Махмудова З.П. Выяснение наследственной предрасположенности при туберкулезе костей и суставов // МатериалыVIII съезда фтизиатров и пульмонологов Узбекистана. - Ташкент, 2015. - С. 182.

49. Назиров П.Х., Махмудова З.П. Восприимчивость к туберкулезной инфекции с учетом семейного анализа сцепления генов комплекса HLA // Материалы VIII съезда фтизиатров и пульмонологов Узбекистана. – Ташкент, 2015. – С. 184.

50. Назиров П.Х., Махмудова З.П. Нарушение иммунного статуса у больных с активным туберкулезом костей и суставов //Материалы VIII съезда фтизиатров и пульмонологов Узбекистана. – Ташкент, 2015. – С. 185.

51. Назиров П.Х., Махмудова З.П. Значение HLA системы в дифференциальной диагностике заболеваний костно-суставной системы // Материалы VIII съезда фтизиатров и пульмонологов Узбекистана. – Ташкент, 2015. - С. 186.

52. Туйчиев Н.Н., Назиров П.Х., Бобоев А.С., Махмудова З.П., Рустамов Ф.Х. Радикальные и восстановительные операции при осложненных формах туберкулеза позвоночника: Сб.: тезисов IV национальной ассоциации фтизиатров. - Санкт-Петербург, 2015. – С. 297-300.

53. Махмудова З.П. The value of radical reconstructive surgeries at advanced spinal tuberculosis // Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы травматологии и ортопедии». - Бухара, 2016. – С. 242.

54. Махмудова З.П., Назиров П.Х. Динамика перестройки и адаптации костных аутотрансплантатов у оперированных больных туберкулезом позвоночника //Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы травматологии и ортопедии». - Бухара, 2016. – С. 241.

55. Назиров П.Х., Махмудова З.П. Изучение причин возникновения спинномозговых нарушений при спондилитах //Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы травматологии и ортопедии». - Бухара, 2016. - С. 246.

56. Назиров П.Х., Махмудова З.П. Эффективность малотравматичных оперативных вмешательств при заболеваниях позвоночника //Материалы

научно-практической конференции «Актуальные проблемы травматологии и ортопедии». - Бухара, 2016. - С. 247.

57. Туйчиев Н.Н., Махмудова З.П. Осложненные формы туберкулеза позвоночника: Сб.: тезисов Международной конференции «Применение современных технологий лечения в Российской травматологии и ортопедии».- Москва, 2016. –С. 193.

58. Махмудова З.П. Туберкулез костей и суставов, сочетанный с туберкулезом легких: особенности диагностики и клинического течения: Сб.: тезисов V национальной ассоциации фтизиатров. - Санкт-Петербург, 2016. – С. 149.

59. Махмудова З.П. Эффективность радикально-восстановительных операций при распространенном туберкулезе позвоночника, сочетанном с туберкулезом легких: Сб.: тезисов V национальной ассоциации фтизиатров. - Санкт-Петербург, 2016. – С. 150.

60. Махмудова З.П. Отдаленные этапы наблюдения при оперативных вмешательствах у больных туберкулезом позвоночника при сочетании с туберкулезным поражением легких: Сб.: тезисов V национальной ассоциации фтизиатров. - Санкт-Петербург, 2016. – С. 152.

61. Махмудова З.П. Хирургические аспекты лечения осложненных форм туберкулеза позвоночника, сочетанных с туберкулезом легких //Сборник тезисов V национальной ассоциации фтизиатров. - Санкт-Петербург, 2016. – С. 154.

62. Туйчиев Н.Н., Махмудова З.П., Рустамов Ф.Х. Хирургическое лечение осложненных форм туберкулеза поясничного отдела позвоночника //Сборник тезисов V национальной ассоциации фтизиатров. - Санкт-Петербург, 2016. - С. 229.

63. Парпиева Н.Н., Тилляшайхов М.Н., Махмудова З.П., Туйчиев Н.Н. Программа для диагностики и выбора тактики лечения больных с туберкулезом позвоночника сочетанного с туберкулезом легких №DGU 3761

64. Парпиева Н.Н., Назиров П.Х., Махмудова З.П., Туйчиев Н.Н. Программа для диагностики и выбора тактики лечения больных с туберкулезом позвоночника и нарушений функции желудочно-кишечного тракта №DGU 03762.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали тахририятида тахрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди. (14.11.2018й.)

Босишга рухсат этилди: 28.11.2018й.

Бичими: 84x60 ¹/₁₆. «Times New Roman» гарнитура рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табағи: 3. Адади 100. Буюртма №28.

«Тошкент кимё-технология институти» босмахонасида чоп этилди.
100011, Тошкент, Навоий кўчаси, 32-уй.