

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

МАВЛЯНОВ ЗАФАР ИСКАНДАРОВИЧ

**ДОРИ ЭТИОЛОГИЯЛИ АЛЛЕРГИЯНИНГ КЛИНИК-
ФАРМАКОЛОГИК ВА ИММУНОГЕНЕТИК ЖИҲАТЛАРИ**

**14.00.17- Фармакология и клиник фармакология
(тиббиёт фанлари)**

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

ТОШКЕНТ-2019

Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Contents of dissertation abstract of doctor of science (DSc)

Мавлянов Зафар Искандарович

Дори этиологияли аллергиянинг клиник-фармакологик
ва иммуногенетик жихатлари3

Мавлянов Зафар Искандарович

Клинико-фармакологические и иммуногенетические
аспекты аллергии лекарственной этиологии.31

Mavlyanov Zafar Iskandarovich

Clinical-pharmacological and immunogenetic
aspects of drug allergy.59

Эълон қилинган илмий ишлар рўйхати

Список опубликованных научных работ
List of published scientific works63

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

МАВЛЯНОВ ЗАФАР ИСКАНДАРОВИЧ

**ДОРИ ЭТИОЛОГИЯЛИ АЛЛЕРГИЯНИНГ КЛИНИК-
ФАРМАКОЛОГИК ВА ИММУНОГЕНЕТИК ЖИҲАТЛАРИ**

**14.00.17- Фармакология и клиник фармакология
(тиббиёт фанлари)**

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

ТОШКЕНТ-2019

Тиббиёт фанлари бўйича фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида № В2018.3DSc/Tib322 рақами билан руйхатга олинган.

Диссертация Тошкент Врачлар Малакасини Ошириш Институтида бажарилган.

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

Илмий маслаҳатчи:

Даминова Лола Тургунпулатовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Хамраев Абдор Асрорович
тиббиёт фанлари доктори

Назаров Озод Аҳмедович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Набиев Талъат Абдуваҳабович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Н.И.Пирогов номли Россия миллий тадқиқот
тиббиёт университети

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2019 йил «__» _____ куни соат ____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2 уй. Тел./факс: (+99871)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақам билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2 уй. Тел./факс: (+99871)150-78-25.)

Диссертация автореферати 2019 йил «__» _____ да тарқатилди.

(2019 йил «__» _____ даги ____ рақамли реестр баённомаси)

А.Г.Гадаев

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

Д.А.Набиева

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

З.З.Ҳакимов

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

КИРИШ (докторлик (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда сўнгги йилларда, аллергия муоммоси кўлами бўйича глобал тиббий-ижтимоий муоммо даражасини эгаллади. Ҳозирги кунда, дунёда алергик касаллик ва асоратларни учраш частотасини юқорилиги ва доимий ўсиб бориши «аллергия эпидемияси»га айланиб бораётганлигидан далолат беради. Ҳар ўн йил оралиғида алергик касалликлар курсаткичлари икки баробарга кўпаймоқда. Ушбу хасталиклар тарқалганлик даражаси бўйича юрак кон томир ва ўсма касалликларидан кейинги учинчи ўринга, ҳаттоки, айрим экологик ноқулай ҳудудларда эса етакчи ўринларга кўтарилмоқда. Дори воситалари туфайли келиб чиқадиган аллергиялар, алергик хасталиклар ичида алоҳида аҳамият касб этиб, клиник кечуви ва пировард натижасига кўра энг хавфли аллергия тури деб эътироф этилади. Россия, АҚШ, Франция, Англия ва катор давлатларда дори воситалари ножуя таъсиротларини рўйхатга олиш ва назорат қилиш бўйича ташкил этилган қўмиталар томонидан йилига 5-100 минг дори этиологияли аллергия ҳолатларини кайд этилиши, ҳамда уларнинг 1% дан кўпроғи ўлим ҳолатлари билан яқунланиши аниқланган.

Жаҳонда дори воситасига нисбатан юзага келган алергик асоратлар юқори сезгирликка эга организмда рўй бериши билан бир қаторда, улар дори воситаси дозаси ва фармакологик хусусиятларига боғлиқ эмаслиги, уларнинг келиб чиқиш вақти, клиник шакли ва оғирлик даражасини олдиндан башорат қилиб бўлмаслиги сабаблари, механизмларини тадқиқ этиш ҳозирги куннинг энг долзарб илмий-амалий муаммоси сифатида эътироф этилмоқда. Дори воситаларига алергик реакцияларнинг келиб чиқишининг “гаптен” назариясида дори воситасининг реактив метаболитлари ёки “прогаптен”ларни оксиллар билан ковалент боғланиши ҳисобига иммун тизимига юқори сезгирлик келиб чиқиши асосланган. Шунингдек алергия келиб чиқишининг “ҳавф” гипотезасида эса туғма ва адаптацион иммун тизимлар орасидаги боғлиқликлар бўйича тадқиқотлар давом эттирилиб, ёт антигенлар табиатдан ўз-ўзидан иммун жавобни кучайтирмайслиги, балки шикастланган ҳўжайра ёки инфекция туфайли юзага келаётган ҳавф сигналлари орқали амалга ошиши таъкидланади. Охирги йилларда дунёда ўтказилган тадқиқотлар баъзи дори воситаларга келиб чиққан алергик асоратлар иммун тизим бузилишлари билан боғлиқ қонуниятларга мос келмаслиги, айна вақтда фармакологик механизмлар билан ҳам асослаш имкониятига эга эмаслигини кўрсатган, ҳамда ушбу ҳолатлар келиб чиқиши механизмига янги ёндашувларни ўрганишни тақазо этмоқда. Алергик асоратларни ривожланиш эҳтимоллиги ҳавфини конкрет ҳолат учун олдиндан аниқлаш имкониятининг йўқлиги, ушбу асоратлар келиб чиқиши муқобил механизмларини, янги ҳавф омилларини тадқиқ этиш заруриятини кўрсатади.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш, беморларга тиббий хизмат кўрсатиш сифатини ошириш, жумладан даволаш тизимини

такомиллаштириш, самарадорлигини ошириш ва ҳавфсизлигини таъминлаш ва стандартларга мос равишда даволашни мукамаллаштириш борасида бир қатор йўналишлар тизими ишлаб чиқилган. 2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясида «...хасталанган беморларга ижтимоий-тиббий хизмат кўрсатиш қулайлиги ҳамда сифатини ошириш, аҳоли орасида соғлом турмуш тарзини шакллантириш, ихтисослаштирилган тиббий ёрдам муассасалари моддий-техника базасини мустахкамлашга йўналтирилган ҳолда соғлиқни сақлаш соҳасини такомиллаштириш...»¹ вазифалари белгиланган. Ушбу вазифалар турли хасталикларни ташхислаш сифатини ошириш билан бир қаторда уларни даволашда тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш ва ушбу жараёнда замонавий инновацион ёндашувларни қўллашни такомиллаштириш орқали даво самарадорлигини ошириш ва ҳавфсизлигини таъминлаш ва келиб чиқадиган салбий асоратларни камайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги, 2019 йил 10 апрелидаги ПФ–5707-сон “2019-2021 йилларда республиканинг фармацевтика тармоғини янада жадал ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида” Фармонлари, ҳамда 2019 йил 6 майдаги ПҚ–4310-сон «Тиббиёт ва фармацевтика таълими ва илм-фани тизимини янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг асосий устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи². Иммуно патогенетик механизмларнинг келиб чиқиши ва ривожланишини ўрганишга йўналтирилган илмий тадқиқотлар жаҳоннинг етакчи илмий текшириш марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан, Department of Pharmacology and Therapeutics, University of Liverpool (UK), Department of Rheumatology, Clinical Immunology and Allergology, Inselspital/University Hospital of Bern, (Switzerland), Department of Rheumatology, Allergy and Immunology, Tan Tock Seng Hospital (Singapore), Division of Allergy and Immunology, Institute of Allergy, Yonsei University College of Medicine, Seoul (Korea), La Jolla Institute for Allergy and Immunology

¹Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

²Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи www.northwestern.edu; www.english.cams.cn; www.cqmu.edu.cn; www.muhs.ac.in; www.gustaveroussy.fr www.uphs.upenn.edu; https://www.ichilov-israel.com/utm_source=google&utm_medium; <http://www.medical-express.ru/clinics/lechenie-v-germanii/frankfurt-na-maine>; <http://www.medical-express.ru/clinics/lechenie-v-grecii/interbalkan>; <http://www.medical-express.ru/clinics/lechenie-v-indii/klinika-indii-apollo> ва бошқа сайтлар асосида ишлаб чиқилган

(USA), American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (USA), European Academy of Allergy and Clinical Immunology (Spain), Asthma and Allergic Diseases Center, Department of Medicine, University of Virginia (USA) ва Иммунология Институту (Ўзбекистон Республикаси) да олиб борилмоқда.

Жаҳонда дори воситаларига нисбатан юқори сезувчанлик реакциялари соғлиқни сақлаш соҳаси учун муҳим клиник муаммо эканлигини, ҳамда ишлаб чиқариш соҳасини ривожланиши ва жадаллашувига ўзига хос тўсик бўлмоқда деган хулосага келмоқда. Генетиканинг охириги илмий ютуқлари асосида HLA тизимида, нафақат тери, шунингдек бошқа аъзолар, масалан, жигарда (Clinical Immunology and Allergology, Inselspital/University Hospital of Bern Switzerland), Department of Pharmacology and Therapeutics, University of Liverpool (UK) салбий реакциялар таъсири билан боғлиқ кўпгина аллеллар ажратиб олинди. Дунё илмий тадқиқот марказлари клиник амалиётида HLA-B*57:01, HLA-DRB1*0101B ва HLAB* 15:02 полиморфизмлари билан баъзи дори воситаларга юқори сезгирлик ривожланиши туфайли келиб чиққан Стивенс-Джонсон синдроми билан ўзаро боғлиқлиги яхши ўрганилган (Department of Rheumatology, Allergy and Immunology, TanTockSeng Hospital (Singapore), European Academy of Allergy and Clinical Immunology (Spain)).

Бугунги кунда жаҳон миқёсида дори воситалари туфайли юзага келадиган аллергия реакция ва асоратларни эрта даврда аниқлаш ва улар келиб чиқишини олдини олиш бўйича қатор, жумладан, қуйидаги устувор йўналишларда илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда: организм иммун реактивлигини ўзига хослигининг ирсий назорати тизими ва унинг муъян HLA фенотиби мавжудлиги билан боғлиқлигини ўрганиш; дори воситаларининг тўғридан-тўғри иммун рецепторлар билан фармакологик ўзаро таъсирот механизмларини очиқ бериш; дори аллергиялари келиб чиқишида иммун, фармакологик механизмлар ва клиник жараёнларнинг ўзаро боғлиқлиги асослаш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Дориларга юқори сезувчанлик реакцияси патогенезини аниқлашда тавсия этилган кўплаб механизмлар мавжуд бўлиб, уларга гаптен назарияси, T хужайралари рецепторлари билан тўғридан тўғри боғланиш (ўзаро таъсирнинг фармакологик гипотезаси) ва пептид боғлиқлик силжиш каби механизмлар киради (Weltzien H.U.et al., 1996; Naisbitt D.J.et al., 2000 Pichler W.J., 2007). «Иммунохимик гомеостаз» концепцияси доирасида тахмин қилинишича, иммун ва монооксигеназ тизимлар ўзаро реципрок муносабатда бўлиб, агар иммун тизимни кучайиши микросомал оксидланишни депрессиясига олиб келса, монооксигеназ тизими фаоллигини ошиши, аксинча иммун тизимни сусайишига олиб келади (Сибиряк С.В., 2003; Guéant J.L., et al., 2008). Шу асосда, монооксигеназ тизими фаоллигини турли кимёвий бирикмалар билан кучайтириш ва сусайтириш орқали ўзгартиришга нисбатан иммун тизим жавоб реакциясини баҳолашга қаратилган изланишлар амалга оширилди (Lin J.H., Lu A.Y., 1998; OeschF., 2009).

Барча назарияларнинг муаммоси шундаки, улар асосан *in vitro* тадқиқотлари маълумотлари негизида, қисман эса *in vivo* тадқиқотлари

маълумотлари асосида тасдиқлангандир. Охирги ўн йилликда Бернда W.J. Pichler (2007) гуруҳи томонидан клиник ва иммунологик маълумотларга асосланган дори-реактивли (махсус дорили деб аталувчи) Т-хўжайрали клонларни (ТХК) пайдо бўлиши, ҳамда дори воситаси билан Т хўжайра орасидаги ўзаро таъсирот ва унинг кучайишини яхшироқ тахлил этишни таъминловчи рi-тушунчаси шакллантирилди. Рi-тушунчаси дори туфайли келиб чиқадиган юқори сезгирликни нормал иммун жавоб қоидаларидан биров четланган ҳолда ва туғма иммун тизимини дори воситалари орқали шунтланиши каби механизмлар орқали дори воситалари юборилгандан сўнг ва/ёки умуман дори воситаси юборилмасдан, бир неча соат мобайнида келиб чиқадиган дори билан кучайган Т-хўжайрали тери реакциялари каби ҳолатларда махсус клиник маълумотларни тушунтириш имконини берди. Ўз навбатида, дори аллергиялари ривожланишини мавжуд турли-туманлигига қарамасдан, рi-тушунчаси уларнинг келиб чиқиши механизмида дори воситаларининг биотрансформацияси жараёнлари ҳал этувчи роль ўйнаши мумкинлигини кўрсатади.

Шунингдек, кўпгина тадқиқотлар индивидуал механизмларга асосланган бўлсада, турли гуруҳ беморларда аниқланган гетероген иммун жавобга алоҳида эътибор қаратилишт муҳимдир. Дори аллергияси ривожланиш механизмларини, улар келиб чиқишининг альтернатив йўллари хисобга олмасданг, тахлил этишга ягона ёндашувни йўқлиги, ҳозирги кунга қадар дори воситаларига (уларнинг хусусиятларидан келиб чиққан ҳолда) у ёки бу аллергия реакцияларнинг келиб чиқиши ҳавфини башорат этишнинг ишончли ва кўп омилли табақалашган усулларини яратиш учун ўзига хос тусиқ бўлган деб эътироф этиш мумкин.

Диссертация мавзусини олий таълим муассасаларида олиб борилаётган илмий тадқиқот ишлари режалари билан мослиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясида № 011100158 «Ички аъзолар касалликларини диагностикаси ва юқори эффе́ктив даволашнинг янги йўллари излаш. Олдини олишнинг рационал йўллари» мавзусидаги илмий тадқиқот иши доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади: дори аллергияси, унинг гендер хусусиятлари, клиник вариантлари билан дори гуруҳлари орасидаги боғлиқлик, юзага келишидаги даврийлик ва баъзи генлар мутацияларини инобатга олган ҳолда, учраши ва ривожланиш ҳавфини прогнозлаштириш усулларини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг вазифалари:

стационар шароитда ретроспектив тахлиллаш йўли орқали дори аллергиясининг алоҳида клиник шакллари учраш частотаси ва уларнинг динамикада ўзгаришларини аниқлаш;

дори аллергиясини касаллара ёши ва жинсга боғлиқлик ҳолатини аниқлаш;

дори аллергиясини энг кўп чақирувчи дори гуруҳлари ва вакилларини ўрганиш ва динамикада уларнинг характерли ўзгаришларини аниқлаш;

йил ва мавсумийликдан келиб чиққан ҳолда, Квинке шиши ва дори

этиологияли токсикодермияни учраш частотасини аниқлаш;

эксперимент шароитда сенсibiliзация моделида жигарнинг монооксигеназ тизими фаолиятининг ўзига хослигини таҳлил этиб ўрганиш;

дори воситаларига аллергияси бор бўлган беморларда TNF-а, СҮР 3А4 ва СҮР 2С19 ген полиморфизмларини аниқлаш;

дори воситаларига аллергияк асоратларнинг ривожланиш ҳавфини эрта аниқлаш усулларини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Тошкент тиббиёт академияси клиникаси ва Тошкент шаҳар 1-клиник шифохонасида дори этиологияли аллергия хасталиги билан касалланган 547 беморлар, шунингдек экспериментал тадқиқотлар 24 денгиз чўчкачаларида олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида касаллик тарихлари, клиник-лаборатория кўрсаткичлари натижалари, генетик таҳлиллар учун беморларнинг генетик материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Диссертацияда қуйилган вазифаларни ҳал этишда клиник, клиник - лаборатория, молекуляр генетик ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

дори этиологияли Квинке шиши ва токсикодермиянинг учрашида мавсумийлик ва ярим йиллик ритм, ҳамда ушбу аллергия турлари ўртасида қарама-қарши боғлиқлик мавжудлиги исботланган;

илк бор аллергияк асоратнинг этиологик омили сифатида дори воситаларининг қарийб ярмисини организмда кимёвий парчаланиши, қолган ярмисини эса микробга қарши дори воситалар сифатида микробларнинг уларга нисбатан сезгирлигини паст даражада эканлиги асосланган;

сенсibiliзация шароитида жигар монооксигеназ тизими функционал фаоллигини пасайиши ва иммун тизими билан қарама-қарши боғлиқлиги, ҳамда дори аллергияси ривожланиш ҳавфи билан СҮР2С9 гени Arg144Cys полиморфизми ассоциацияси мавжудлиги аниқланган;

дори воситаларининг организмда метаболизга учраш хусусиятларидан келиб чиққан ҳолда анафилактоид реакция ва токсикодермия кўринишидаги аллергия келиб чиқиш ҳавфини эрта аниқлаш усули ишлаб чиқилган;

илк бор дори этиологияли аллергияларнинг маҳаллий шароитда бошқа турдаги аллергиялар ичидаги ўрни, аллергияк асорат чақирган дори воситалари билан боғлиқлиги, клиник намоён бўлиш шакллари энг кўп учрайдиган ёш оралиғи ва жинс тури ва улар ўзгариши динамикаси аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижаси қуйидагилардан иборат:

дори этиологияли аллергияларни дори тури, асоратнинг клиник шакллари, структураси, ҳамда аҳамиятли ёш ва жинсга боғлиқлик бўйича таҳлил этиш уларнинг тарқалганлик даражасини ҳисобга олган ҳолда аллергия келиб чиқиш ҳавфини башорат қилиш ва эрта аниқлаш имконини берган;

дори этиологияли Квинке шиши ва токсикодермия учрашининг мавсумийлигидаги ўзига хослик, қўшимча башорат мезони сифатида

қўлланилиб, ушбу асоратлар келиб чиқиши ҳавфини башорат қилиш натижадорлигини оширган;

дори воситалари метаболизмида иштирок этувчи CYP2C9 генининг Arg144Cys полиморфизмини аниқлаш, дори аллергияси ривожланиши ҳавфини башорат қилиш, юқори ҳавфли беморлар гуруҳини ажратиб олишни муқобиллаштирган;

дори воситаларининг организмда метаболизмга учраш хусусиятларидан келиб чиққан ҳолда анафилактоид реакция ва токсикодермия кўринишидаги аллергия келиб чиқиш ҳавфини эрта аниқлаш бўйича яратилган прогнозлаш усули аллергиянинг ривожланиш ҳавфини олдини олиш имконини яратган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқотда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, текширилган беморлар сонининг етарлилиги, тадқиқотда қўлланилган замонавий ўзаро бир-бирини тўлдирувчи клиник-экспериментал, клиник-лаборатор, молекуляр генетик ва статистик усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти дори аллергиясининг этиологик сабаблари структураси ва шаклланиш механизми ҳақидаги назарий билим соҳасини кенгайтиришда қўшилган ҳисса билан боғлиқдир. Шунингдек дори метаболизми ҳақида назарий ва амалий билимлар, ҳамда микробга қарши дори воситаларига нисбатан бактериялар турғунлиги муаммоси дори аллергиялари келиб чиқишини ўзига хос альтернатив механизми янги жиҳатларини очиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти дори воситаларини организмда метаболизмга учраши ва баъзи ташқи муҳит омиллари таъсирида организм реактивлигини ўзига хослиги туфайли аллергия токсикодермия ва анафилактоид реакциялар келиб чиқиш ҳавфини олдиндан аниқлаш усулини яратилиши дори аллергиялари келиб чиқишини ўз вақтида олдини олиш, турли хасталиклар фармакотерапиясини индивидуаллаштириш ва оптималлаштириш имконини яратилиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Дори этиологияли аллергияларни дори турига, бемор жинси ва ёшига, йил мавсумларига боғлиқлиги бўйича олинган илмий натижалар асосида:

“Дори этиологияли аллергия: тарқалганлиги, патогенези ва клиник намоён бўлиш шакллари” мавзусидаги услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2011 йил 3 майдаги 8Н-Д/64-рақамли маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома дори воситаларига аллергия асоратлар ҳавфини олдини олиш имконини берган;

“Дори этиологияли аллергияни прогнозлаш усули” мавзусидаги услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 19 апрелидаги 8Н-р/149-рақамли маълумотномаси). Мазкур услубий

тавсиянома бемор ёши ва жинси, аллергиянинг клиник вариантлари, мавсумий хусусиятлари, қўлланилган дори воситасининг метаболизмга учраши ёки антибиотикга резистентлик даражаси кўрсаткичларини инобатга олган ҳолда алергик асоратлар келиб чиқишини олдини олиш имкониятини яратган;

Дори воситаларига алергик асоратларнинг келиб чиқишида аҳамият касб этувчи омиллар инобатга олган ҳолда шакллантирилган номограмма ва электрон дастур тиббиёт амалиётига, жумладан Тошкент вилояти ихтисослаштирилган соматик касалхонаси асаб касалликлари бўлими, Тошкент тиббиёт академияси 3-клиникаси 1- умумий терапия бўлими амалиётига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хулосаси №8н-д/1, 07.02.2017). Изланиш натижаларини амалиётга тадбиқи яратилган усулни дори аллергиялари келиб чиқиш ҳавфини бошқа усулларга нисбатан аниқроқ ва самарали аниқлаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 12 илмий-амалий анжуманларда, жумладан 4 та халқаро ва 8 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларини эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 34 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фан доктори диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 17 та мақола, жумладан, 14 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, олти боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 200 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йуналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Дори воситаларига бўлган алергик реакциялар ривожланиш механизмлари ва генезига замонавий ёндашув**» деб номланган биринчи бобида иш мавзусига оид адабиётларнинг тахлили берилган бўлиб, жумладан дори воситаларга бўлган алергик реакциялар ривожланиш механизмлари кўрсаткичлари, дори воситаларга бўлган гиперсезувчанлик ривожланиши генезида дори воситаси метаболизм тизимининг ўрни юзасидан замонавий қарашлар, шунингдек иммунология ва фармакология фанлари қисмида дори аллергиясини ўрганишга оид дунё адабиёти тахлили тақдим этилган.

Диссертациянинг «Текширилган бемор ва тадқиқот усулларига тиббий тавсиф» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот объекти, ҳамда кулланилган тадқиқот усулларига таъриф, шунингдек тадқиқот вазифаларини ҳал этиш учун услуб ва услубий ёндошувлартавсифиёритилинган.

Тадқиқот вазифаларини ҳал этиш ва мақсадга эришиш учун тадқиқот бир неча босқичда ўтказилинди:

Ретроспектив тадқиқот учун Тошкент шаҳар аллергология марказида 2008 – 2012 йиллар оралиғида стационар даво олган беморларнинг 3149 дона касаллик тарихидан фойдаланилди. Аллергопатиянинг этиологик фактори тахлили натижасида тадқиқот ўтказилинаётган давр оралиғида дори этиологияли турли клиник шаклга эга бўлган аллергиялар учраган беморларнинг 547 дона касаллик тарихи ажратилган бўлиб, шулардан 278 ҳолат 2008 йилда, 141 та ҳолат 2011 йилда ва 128 ҳолат 2012 йилда учраган.

Дори аллергиясининг вужудга келишини альтернатив механизмларини ўрганиш мақсадида, кундалик амалиётда тавсия қилинадиган дори воситаларнинг инсон танасидаги метаболизмини эътиборга олган ҳолда, РШТТЁМ Наманган филиали ва Наманган шаҳри, Чуст ва Уйчин туманлари болалар касалхонаси булимларида стационар даво олган 547 бемор касаллик тарихидан фойдаланган ҳолда структур тахлил олиб борилди.

Дори аллергияси ривожланишига кўпроқ сабабчи бўлувчи антибиотикларга, патологияларда экмаларда аниқланадиган микроорганизмларни сезувчанлигини аниқлаш мақсадида қуйидаги кўзгатувчиларни: *E.coli*, *Klebsiellae pneum.*, *St.aureus*, *St.epidermidis*, *St.haemolyticus*, *St.saprophyticus*, *Str.faecalis*, *Str.viridans*, *Str.pyogenes* ва *Candida*ларни цефазолин, цефтриаксон, ципрофлоксацин, цефотакс, ампициллин, амоксиклав, линкомицин ва метронидазолларга умумқабул қилинган микробиологик усуллардан фойдаланган ҳолда сезувчанлиги ўрганилди.

Тадқиқотнинг иккинчи босқичида 24 дона денгиз чўчқачаларида товук овальбумини ёрдамида чақирилган анафилактик реакция эксперименталь моделида жигарни монооксигеназ тизими (МОТ) ҳолати цитохром P450 ва в5 таркиби ҳамда НАДФН цитохром-с-редуктаза ферменти активлиги ҳолати аниқланди. МОТ ферментлари активлиги модификацияси фенобарбитални 50мг/кг. дозадаги индукторини перорал киритиш йўли билан аниқланди.

Тадқиқотнинг учинчи босқичида эса молекуляр - генетик текширувлар ўтказилди, яъни TNF- α , CYP2C9 ва CYP3A4 генларининг 308 G/A, 1075A>C ва A293G полиморфизмлари анализгетик ва ностероид яллиғланишга қарши воситалар қабул қилганда аллергия кузатилган 30 та беморда, шунингдек 31 та соғлом, қариндошлиги йўқ бўлган индивидларда (ўзбек миллатига оид) ўрганилди, текширувга асосий гуруҳ вакиллари жинси ва ёши жихатдан бир хил бўлган беморлар олинди, текширув CG-1-96 «Corbett Research» (Австралия) ва 2720 «Applied Biosystems» (США) программалаштирилган термоциклерларда полимераз занжир реакциясидан қўлланилиб, МЧЖ «Интерлабсервис» ва «Литех» (Москва) реагентларидан, ишлаб чиқарувчиларнинг кўрсатмасига кўрафойдаланилди, ЎзССВ Республика

гематология ва қон қуйиш илмий текшириш институтининг молекуляр генетика бўлимида ўтказилди.

Тадқиқот натижалари статистик ишлов беришда микдорий белгилар ўртача арифметик \pm ўртача арифметик хато тарзида ёритиб берилди. Частота белгилари (жисмоний шахсларда белгиларнинг мавжудлиги ёки йўқлиги сони) фоизларда белгиланди. Тадқиқот натижаларига кўра Microsoft Excel (2007) электрон табица пакетида маълумотлар базаси шакллантирилди, шу асосида Microsoft Excel программасининг стандарт пакетидан фойдаланиб статистик таҳлил амалга оширилди. Таҳлилий кўрсаткичлар орасидаги ўзаро боғлиқликни аниқлаш учун r корреляцион коэффициентдан фойдаланган ҳолда корреляцион таҳлил амалга оширилди ва унинг аҳамиятлик даражасини аниқлашда t Стюдента ва χ^2 дан фойдаланилди.

Диссертациянинг учинчи «**Дориларга нисбатан аллергиянинг клиник характеристикаси ва унинг кейинги даврлардаги динамик кузатуви**» бўлимида дори этиологияли аллергия билан оғриган беморларнинг касаллик тарихларидан ретроспектив таҳлиллар олиниб, бу орқали уларнинг учраш частотаси, намоён бўлиш шакллари ва уларнинг алоҳида гуруҳ дори воситаларига боғлиқлиги кўрсатилган. Уларнинг намоён бўлиш шаклларига боғлиқ ҳолда дори аллергияси билан касалланган беморлар жинс ва ёшга қараб ажратиб олинган. Дори этиологияли алергопатологияларнинг алоҳида нозологик шаклларининг солиштирма оғирлиги аниқланди, шунингдек уларнинг динамик ўзгаришлари ҳам ўрганилди.

Шу аниқландики, 2008 йил шахар алергологик марказида даволанган 1491 та даволанган беморлардан 278 (18,6%) да дори этиологияли алергик патологиялар аниқланди, яъни бу хар бешинчи беморда ушбу патологияни учраганини англатади. Алергик асоратлари кузатилган кўпгина беморларда, (яъни 72% беморларда) бир дори воситаси ёрдамида чақирилган, фақатгина $\frac{1}{4}$ беморларда алергик ҳолатнинг ривожланишига 2 ёки ундан кўпроқ дори воситалари сабаби бўлган. Алергик асоратли беморларнинг 78 дан 70 тасида иккита дори воситасининг биргаликда қўлланилиши, қолган 8 та беморда эса 3 та дори воситасининг биргаликда қўлланилиши сабаб бўлган.

Дори воситаларига бўлган алергик асоратларнинг энг юқори салмоғи ўткир алергодерматит эканлиги аниқланди, чунки у хар иккинчи беморда кузатилди. Шу билан бир қаторда, икки ёки ундан кўп дори воситаларини қабул қилган беморларда ушбу алергик асоратларнинг пайдо бўлиш солиштирма оғирлигининг пасайиши кузатилди. Учраш частотаси бўйича кейинги ўринни Квинке шиши (37,8%) эгаллади. Бу беморлар орасида икки ёки ундан кўп дори воситаларини қабул қилган беморлар солиштирма оғирлиги, худди шундек бошқа беморларнинг, яъни ўткир алергодерматит солиштирма оғирлигидан ўсганлиги аниқланди.

Умуман олганда, юқорида айтиб ўтилган дори воситаларга бўлган алергияларнинг нозологик шаклларига нисбатан, анафилактик шок ва Стивенс-Джонсон синдроми учраш частотаси камроқ эканлигини, аммо алергик асоратларни пайдо бўлишининг сабаб бўлган икки ёки ундан кўп

дори воситаларини қабул қилган беморларга нисбатан олиб қаралганда, уларнинг солиштирама оғирлиги анча юқорилиги кузатилади.

Бу асоратларни коррекция қилиш бўйича шошилиш чора тадбирларнинг сифати кўп ҳолларда асоратнинг этиологик омилига, яъни ушбу асоратни чақирган дори воситасига боғлиқ бўлгани учун, дори воситаларини алоҳида тахлили олиб борилди.

Аллергик асоратларни энг кўп чақирувчи гуруҳ микробга қарши воситалар эканлиги аниқланди (битта дори воситасини қабул қилган хар иккинчи бемор). Иккинчи ўринда эса ностероид яллиғланишга қарши ва аналгетик дори воситалари эканлиги аниқланди, чунки ушбу дори воситаларини қабул қилган хар тўртинчи беморда аллергия асоратларнинг ривожланиши кузатилган. Юрак қон томир (ЮҚТ), ошқозон ичак тракти (ОИТ) дори воситалари, витаминлар, инфузион эритмалар ва бошқа дори воситаларни (монопрепарат) қабул қилган беморларнинг хар бешинчисида дори аллергиясини ривожланганлиги аниқланди.

Микробга қарши дори воситалар ичида антибиотиклар, энг олдинги ўринда эканлиги аниқланди, аниқроқ қилиб айтганда, аллергия асоратлар кўпроқ цефалоспорин қатори антибиотикларига кузатилган. Антибиотик дори воситалардан кейинги ўринда, 23% ҳолатларда микробга қарши воситалардан - сульфамидамид гуруҳ дори воситалари у ёки бу аллергия асоратлар чақирганлиги аниқланди.

ЯҚНДВ гуруҳидан ва аналгетиклардан, яъни 61% ҳолатда аллергия асоратларнинг сабабчиси бўлиб, етакчи ўринни аналгин ва аналгин сақловчи дори воситалари эгаллади.

Шунингдек, монотерапияда аллергия асоратларни пайдо бўлишининг асосий сабабчи антибиотиклар ва аналгетик дори воситалари эканлиги аниқланди.

Икки ёки ундан кўпроқ дори воситаларини қабул қилгандаги аллергиянинг ривожланиши ҳолатларининг ярмидан кўпи антибиотикларнинг бошқа гуруҳ дори воситалари билан комбинация қилинганда пайдо бўлганлиги аниқланди. Шунингдек, антибиотикни антибиотик билан комбинация қилганда 25,6% ҳолатларда, антибиотик билан сульфаниламид дори воситалари комбинация қилиб қўлланилганда 23,2%, антибиотик билан аналгетик воситалар биргаликда қабул қилганда 23,2%, антибиотик билан ЯҚНДВ биргаликда қабул қилинганда 14,0% ҳолатларда аллергия асоратлар кузатилиши аниқланди.

Аналгетикларни бошқа дори воситалар билан бирга қўлланилганда аллергия кузатилиши 32% ҳолатни ташкил этди, бу икки ва ундан кўп дори воситаларини қабул қилганда пайдо бўлган. Бошқа гуруҳ дори воситаларининг комбинацияси натижасида юзага келган дори аллергияси асоратлари нисбатан камроқ учради ва политерапия қўлланилган хар тўққизинчи беморда аллергия кузатилди.

Кейин биз томонимиздан, дори воситаларининг асорат чақирувчи, гуруҳига боғлиқ ҳолда аллергиянинг алоҳида нозологик шакллари учраш частотаси тахлили ўтказилди.

Беморлар орасида, аллергик асоратларининг пайдо бўлиш сабаби антибиотиклар хисобланган ҳолатларда, 57,1% ўткир аллергодерматит, 28,6% - Квинке шиши, бошқа аллергик асоратлар кўринишида эса 7,1% беморларда Стивенс-Джонсон синдроми, 5,7% беморларда анафилактик шок кўринишида ва риносинусит 1,4% ҳолатларда кузатилди. Шу билан бир қаторда, сульфаниламид қабул қилганлик натижасида аллергия пайдо бўлган беморлар ўртасида, асосан ўткир аллергодерматит ва Квинке шиши кузатилди. Антисептик қабул қилганда аллергик реакция кузатилиши ўткир аллергодерматит кўринишида намоён бўлган.

ЯҚНДВ ва аналгетиклар қабул қилганда аллергик асоратларни пайдо бўлиши ўткир аллергодерматитнинг Квинке шишига нисбатан солиштирма оғирлиги анча юқорилиги аниқланди. Улар орасида бошқа аллергия кўринишидаги аллергик асоратлар учраши деярли кузатилмади.

Дори воситаларининг нојўя таъсири натижасида аллергик реакцияларнинг ривожланиш ҳавфи тахмини эхтимоллиги, дорининг қайси гуруҳга мансублиги ва унинг чиқарилиш шаклига муайян тарзда боғлиқ бўлиб, бундан ташқари, бу ҳолатни юзага келишида беморнинг индивидуал характеристикаси, яъни унинг қайси жинсга боғлиқлиги ҳам кам ахамиятли эмас.

Аллергиянинг турли хил шакллари учраш частотасини жинс нуқтаи назардан таҳлил қилинганда маълум бўлдики, барча беморларни 37,4%ни эркеклар ва 62,6% -ни бўлса аёллар ташкил этди, яъни дориларга нисбатан кузатилган аллергия аёлларда эркекларга нисбатан 1.7 марта кўпроқ учраши аниқланди.

Аллергик асоратлар чақирган дори воситалари миқдорига боғлиқ ҳолда жинслар фарқида таҳлил қилинганда ҳам шунга ўхшаш манзарани кузатиш мумкин. Яъни бир дори воситасига нисбатан аллергик асорат учраган беморлар гуруҳида эркеклар ва аёллар нисбати 1:1.5 ни ташкил этса, икки ва ундан ортиқ дори воситасига аллергия ҳолатлари 1:2,3 нисбатдан иборат эканлиги кузатилди.

Шунга кўра, дори воситаларга бўлган аллергия кузатилган беморлар орасида аёл жинси салмоғининг юқорилиги, икки ва ундан ортиқ дори воситаларига аллергияларда эса ушбу ҳолатни яққолроқ кузатиш мумкин.

Барча аллергия шакллари учун ушбу жинслар нисбатини тавсифини аниқлаш мақсадида, аллергик касалликлар нозологик шаклларига боғлиқ ҳолда жинслар нисбати таҳлили ўтказилди.

Шунга кўра, ўткир аллергодерматит битта дори воситаси қабул қилган беморлар орасида эркек ва аёллар нисбати 1:1,7, икки ва ундан ортиқ дори воситасида эса 1:1,8 нисбатда учрамоқда. Шунга ўхшаш манзарани квинке шиши учраган беморлар орасида ҳам кузатиш мумкин. Бироқ ўткир аллергодерматитдан фарқли икки ва ундан ортиқ дори воситасига квинке шиши учраган беморлар орасида аёллар салмоғининг юқорилиги яққол намоён бўлади.

Анафилактик шок ва Стивенс-Джонсон синдроми беморлар орасида эса эркек ва аёллар нисбатида умуман бошқа манзарани кузатиш мумкин.

Яъни, анафилактик шок учраган беморлар орасида битта дори воситаси қабулида ушбу нисбат 1:1 бўлса, Стивенс Джонсон синдроми учраган беморлар орасида эркаклар салмоғининг яққол юқорилигини яъни 5:1 нисбат кузатилмоқда.

Шу билан бир қаторда, биз томонимиздан дори воситаларнинг фармакологик гуруҳига боғлиқ ҳолда аллергия асоратлар учраган беморлар ўртасида жинслар фарқи таҳлили олиб борилди.

Антибиотиклар сабабли келиб чиққан аллергия кузатилган беморларда, эркак/аёл нисбати 1:1.6 ни ташкил қилгани, беморлар ўртасида аёллар салмоғининг ошиганлигидан далолат беради. Аналгетик қабул қилгандан кейин келиб чиққан аллергия бўлса, унинг тескарисини, яъни бу кўрсаткич 1.3:1.0 ни ташкил этди, бу эса эркак беморларнинг салмоғи юқорилигини исботлаб берди. Шу билан бир вақтда, антисептик ва витаминлар қабул қилган беморлар ўртасида, эркак ва аёллар нисбати бир хиллигини кўрсатди, яъни 1:1 ташкил этди.

Юрак қон томир ва ошқозон ичак тракти дори воситалари, инфузион эритмалар ва бошқа дори воситаларни қабул қилганлик натижасида келиб чиққан аллергияли беморларда аёллар салмоғининг юқорилиги яққол кўринди. ЯҚНДВ ва аналгетиклар қабул қилгандаги аллергия асоратларнинг кузатилиш нисбати эса у қадар юқори натижани кўрсатмади.

Тахминимизча, аллергия генезли асоратлар ривожланишига аниқ хавф туғдирувчи дори воситалари билан боғлиқ ҳолда аллергиянинг нозологик шаклларида келиб чиққан дори аллергияли беморларнинг ёшига нисбатан гуруҳларга ажратиб аниқлаш алоҳида қизиқиш уйғотади.

Ушбу йўлда олиб борилган тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, дори аллергияси келиб чиқиши ёшга нисбатан аниқланганда жуда кенг қамровли экан (14 ёшдан 83 ёшгача). Беморларнинг ўртача ёши $42,5 \pm 1,05$ ни, бир дори қабул қилганлик натижасида келиб чиққан аллергияли беморлар ўртасида эса $41,7 \pm 1,23$ ёшни, шунга кўра, икки ва ундан ортиқ дори қабул қилгандан кейин келиб чиққан аллергияли беморлар бўлса $44,6 \pm 2,02$ ёшни ташкил этди.

Дорининг турига боғлиқ ҳолда ушбу асоратни келтириб чиқарган дори аллергиясининг ўртача ёшини таҳлили ўрганилганда, антибиотиклар натижасида келиб чиққан аллергия ўртача $40,18 \pm 2,14$ ёшни, антисептиклар ва витаминлар натижасида келиб чиққан аллергияли беморларнинг ўртача 44,1% ва 30,8% ёшни ташкил этди. Шу билан бир пайтда юрак қон томир тизимига таъсир қилувчи дориларга кузатилган аллергия ўртача 45,2% ёшни ташкил этди.

Шундан келиб чиқиб, антисептик ва витаминлар қабул қилиш натижасида келиб чиққан аллергия бирмунча ёшроқ инсонларда, юрак қон томир тизимига таъсир қилувчи дорилар натижасида келиб чиққан аллергия бўлса анча ёши катта бўлган инсонларда учраши маълум бўлди, бундан шундай хулоса қилиш мумкинки, юрак қон томир касалликлар ёши катталарда бир мунча кўпроқ учрайди.

Клиник шаклларига боғлиқ ҳолда дори натижасида келиб чиққан дори аллергияли беморларнинг ўртача ёши таҳлили ўтказилганда, Квинке шиши

билан касалланган беморларнинг ёши, ўткир аллергодерматит билан касалланган беморларнинг ёшига нисбатан анча юқори эканлигини кўрсатди, Стивенс-Джонсон синдроми билан касалланган беморларнинг ўртача ёши Квинке шиши билан касалланган беморларнинг ўртача ёшидан юқори эканлигини кўрсатди, лекин анафилактик шок билан солиштирганда бу кўрсаткич пасайганлиги аниқланди. Худди шундай натижа икки ёки ундан ортиқ дори воситасини қабул қилганда келиб чиққан аллергияли беморларнинг ёшида ҳам кузатилди.

Шундай қилиб, ўртача ёшни ошиб бориши билан дори аллергиясининг оғирроқ шакллари ривожланишини учраш частотаси кўтарилиши аниқланди.

Таҳлил ўтказилаётган дори аллергияси ривожланган беморларнинг ўртача ёши хақида янада аниқроқ маълумот олиш учун, биз томонимиздан беморлар ёш категориялари бўйича ажратиб чиқилди.

Шунга кўра, бир дори воситасини қабул қилганлик натижасида келиб чиққан аллергияли беморлар ўртача 21 дан 30 ёшни (21,5%) ва 41 дан 50 ёшгача (20,0%), энг кам 20 ёшни (11,0%) ташкил этди. Шу билан бир қаторда, 31 дан 40 ёшгача бўлган гуруҳ, 51 дан 60 ёшгача ва ундан ошқ 60 ёшда солиштира оғирлик бир хилда тақсимланди.

Бир дори воситасини қабул қилган беморларда аллергиянинг ривожланишидан фарқли равишда, икки ва ундан ортиқ дори воситасини қабул қилганда келиб чиққан аллергияни ривожланиши ёшга нисбатан ўрганилганда 60 ёшдан юқори бўлган инсонларда учраши аниқланди. Бундай ёшли беморлар гуруҳининг салмоғи 45,3% ни ташкил этди, бу эса бир дори воситасини қабул қилгандан кейин келиб чиққан аллергияни нисбатига қараганда ошганлигини, яъни 21 дан 30 ёшгачабу кўрсаткич, 46,5% гача камайганлигини кўрсатди.

Биз томонимиздан аниқланган аллергиянинг нозологик шакллардаги гуруҳларни ёшга нисбатан ажратилганда шу аниқландики, олинган барча беморлар орасида ўткир аллергодерматит энг кўп учрайдиган ўртача ёши 21 дан 30 ёшни ва ундан кейин 41 дан 50 ёшни ва энг кам учраши 20 ёшни ташкил этди. Ушбу нозологик гуруҳда 31 дан 40 ёшгача, 51 дан 60 ёшгача ва 60 ёшдан юқори бўлган беморларда аллергиянинг учраши бир хил даражада эканлигини кўрсатди.

Ўткир аллергодерматитдан фарқли равишда, Квинке шиши билан энг кўп учрайдиган ёш 31 дан 40 ёшгача бўлган беморлар ва ундан кейин 41 дан 50 ёш, энг кам кўрсаткич – 20 ёшни ва 21 дан 30 ёшни ташкил этди. Бунда 21 ёшдан 30 ёшгача бўлган беморларнинг салмоғи, ўткир аллергодерматит билан касалланган беморларнинг салмоғига нисбатан 2 баробарга пасайганлиги, 31 ёшдан 40 ёшгача бўлган беморларда эса тескарисини, яъни 1,4 марта ошганлигини кузатишимиз мумкин.

Анафилактик шок билан касалланган беморларни ёшга нисбатан ажратилганда энг кўп учрайдиган ёш 51 дан 60 ва ундан юқори бўлган ёшни ташкил этди. Кўрсатилган ёш категорияли беморларнинг салмоғи Квинке шишига нисбатан олиб қаралганда 2 ва 1,5 мартаба юқори эканлиги,

шунингдек ўткир аллергодерматит билан таққослаганда бу кўрсаткич 2,2 ва 1,6 мартаба ошганлиги аниқланди. Бундан ташқари, ушбу олинган категорияли беморларнинг салмоғи 20 ёшгача бўлган беморларникига нисбатан олинганда ҳам юқори эканлигини кўрсатди. Барча ўрганилган аллергиянинг нозологик шакллариغا нисбатан Стивенсон-Джонсон синдромини ёшга нисбатан ўрганилганда 31 ёшдан бошлаб кузатилганлиги аниқланди. Шу билан бир қаторда, ёшга нисбатан олиб қаралганда энг кўп учровчи беморлар ёши 41 дан 50 ёшгача ва 60 ёшдан юқори деб топилди.

Асорат чақирувчи дори воситаларига боғлиқ ҳолда аллергия келиб чиққан беморларни ёшга нисбатан гуруҳларга ажратиб ўрганилганда, микробга қарши дори воситалари чақирган аллергик асоратлар 21 дан 40 ёшгача (45,5%) ни ташкил этди, 41 ёшдан 50 ёшгача , 51 ёшдан 60 ёшгача ва 60 ёшдан юқори бўлган беморларда энг кам даражани ва деярли эквивалент солиштирма оғирлик даражани кўрсатди. 20 ёшгача микробга қарши дори воситалар натижасида келиб чиққан аллергия эса бор йўғи 1/10 нисбатни ташкил этди.

Микробга қарши дори воситаларини алоҳида гуруҳларга бўлиб ўрганилганда, беморларнинг ёшга нисбатан ажратилганда бир қанча фарқлар аниқланди. Антибиотик қабул қилган беморларларни 1/3 қисмини 21 ёшдан 30 ёшгача бўлганлар ташкил қилса, сульфаниламид қабул қилган беморларни 1/3 қисмини 31 ёшдан 40 ёшни ташкил этди. Шу билан бир пайтда энг юқори кўрсаткич антисептик дори воситалари қабул қилган беморларга тўғри келди (83,3%), уларнинг ўртача ёши 30 ёшни ташкил этди.

Аллергик ножўя таъсир уйғотган микробга қарши дори воситаларнинг алоҳида гуруҳига энг “заиф” ёш туркумидаги беморларга тўғри келди.

Бизнинг таҳлилий натижаларимизга кўра, ёш категориялари бўйича беморларнинг ярмига яқини ЯҚНДВ ва аналгетикларни қабул қилганда ножўя таъсир 31 дан 50 ёшни ташкил қилди. Шу билан бирга, бу ерда ҳам қабул қилган алоҳида гуруҳ воситаларига боғлиқ ҳолда фарқлар аниқланди. Агар аналгетик қабул қилгандан кейин пайдо бўлган асоратларни келиб чиқиши 31 ёшдан 40 ёшгача (28,6%) ни ташкил этса, ЯҚНДВ қабул қилгандан кейин пайдо бўлган асоратлар 41 ёшдан 50 ёшгача (33,3%) бўлган беморларни ташкил қилди. Юрак қон томир касалликларига таъсир қилувчи дориларни қабул қилганда келиб чиққан асоратлар 31 ёшдан бошланган бўлса, унинг энг юқориси «пик»ни 60 ёш (44,4%) ташкил этди. Шу билан бир вақтда, витамин қабул қилганлик натижасида келиб чиққан аллергияли беморларнинг ёши 50 ёшгачани ташкил этса, унинг энг юқори чўққиси «пик»ни 21 дан 30 ёшгача бўлган беморлар ташкил этди, яъни 66,7%.

ОИТга таъсир қилувчи дори воситаларини қабул қилганда аллергик реакциялар кўпроқ аниқланган беморлар ёши 50 ёшдан юқори (50%) бўлган беморлар бўлиб, инфузион эритмалар натижасида эса 31 дан 40 ёшгача ва 60 ёшдан кейин кўпроқ учраганлиги аниқланди.

Дори воситаларининг хар бир фармакодинамик гуруҳига нисбатан аллергик асоратларнинг ривожланиш ҳавфи ошиб боровчи ёш мавжудлиги аниқланган.

Дори воситалари натижасида келиб чиққан аллергик асоратларнинг ривожланиш хавфини прогнозлашдаги аниқ фактга таяниб шуни айтиш мумкинки, уларнинг пайдо бўлишида мавсумийлик алоҳида ўрин эгаллайди, шунингдек, дориларга нисбатан аллергияни пайдо бўлишидаги клиник кўринишлар ўртасида энг етакчи ўринни аллергодерматитлар ва Квинке шиши эгаллади, биз томонимиздан йил вақтларига қараб учраш частотаси ўрганилди.

Умумий қилиб айтганда, дори аллергияси билан касалланган беморларнинг салмоғи йилнинг қишки мавсумига қараб ошганлиги аниқланди. Бунда, дори аллергияси билан касалланган беморларнинг 1/3 қисми айнан шу фаслга тўғри келди. Кейинчалик бу кўрсаткич пасайиб бориб, ёзги мавсумга келганда уларнинг сони минимум даражасига етди, яъни (17,3%) ни ташкил этди.

Дори аллергияларини клиник шакллари кесимида учраши мавсумий хусусиятларини тахлили улар таркибида аллергодерматитулуши ўртача 53,2% ташкил этиб, бу кўрсаткич йил мавсумларга қараб ўзгармаслигини кўрсатди. Шу билан бирга Квинке шишмаси улуши ўртача 37,8% ни ташкил этган бўлишига қарамадан ёз мавсумида унинг улуши 47,9% гача ва куз мавсумида эса 27,7% ташкил этди.

Тадқиқотлар натижасида аллергодерматит ва Квинке шишмасини йил давомида кенг диапазонда учраши аниқланди. Бунда дори аллергиялари таркибида аллергодерматитулуши 20% дан 75% гача бўлса, Квинке шишмаси улуши эса 16,7% дан 80,0% гача учрайди. Шунингдек аллергодерматит 37,2% ҳолатларда қишки мавсумида ва 22,3%, 16,2%, 24,3% ҳолатларда мос равишда баҳор, ёз ва куз мавсумларида учраса, Квинке шишмаси эса 36,2% ҳолатларда қиш мавсумида ва 24,8%, 21,9, 17,1% ҳолатларда баҳор, ёз ва куз мавсумларида учрайди.

Олинган маълумотлар дори туфайли келиб чиқадиган аллергодерматит ва Квинке шишмалари йил давомида нотекис учрашини кўрсатади. Бунда энг кўп беморлар сони йилнинг қишки даврига тўғри келса, энг кам сони ёз даврига (аллергодерматит) ва куз даврига (Квинке шишмаси) тўғри келиб, улар учраш частотасида мавсумий даврийлилик борлигини кўрсатади.

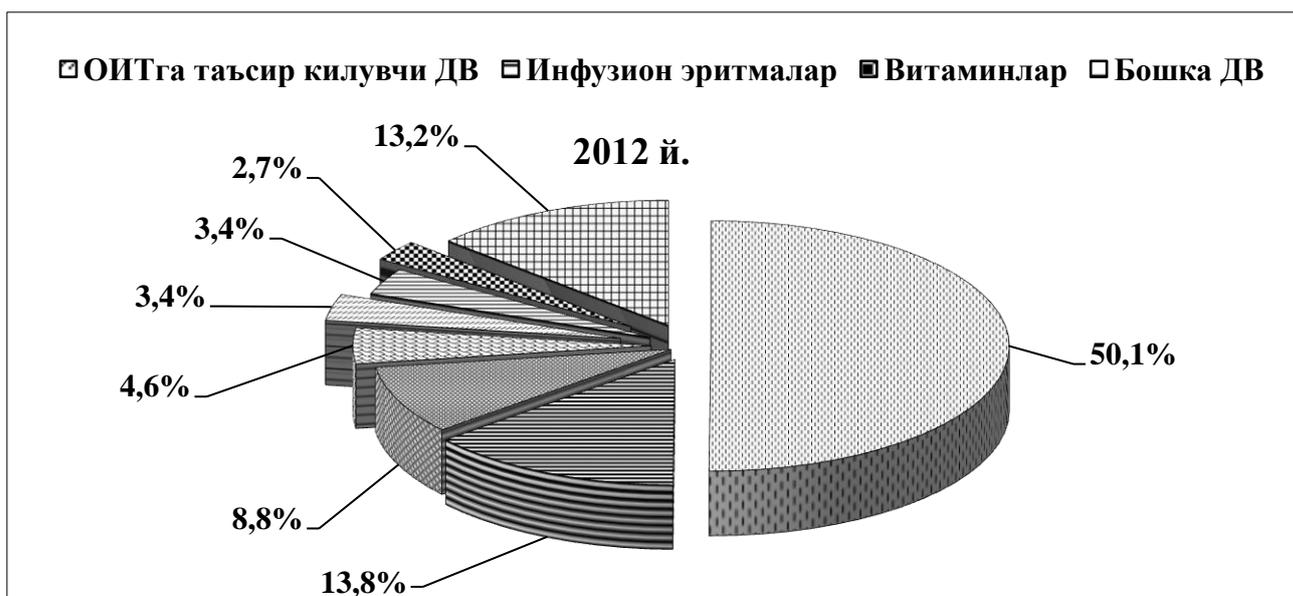
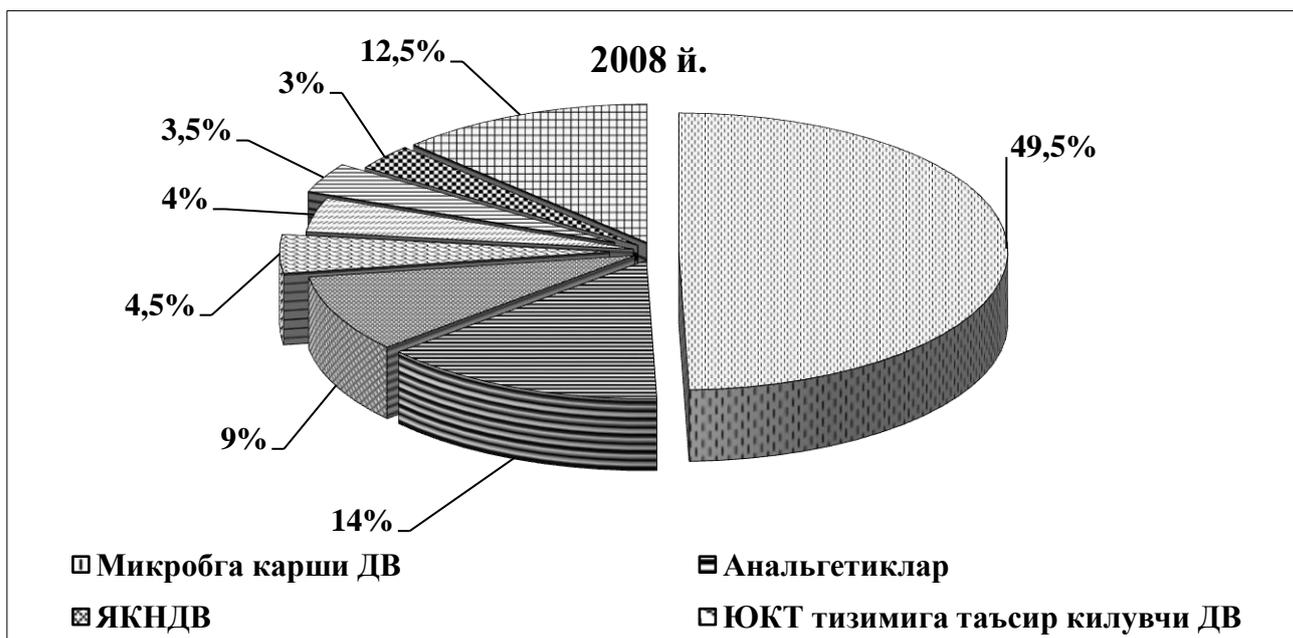
“Ярим йиллик ритм”ни мавжудлиги уларни йил мобайнида учраш динамикаси қонуниятларидан биридир. Ўтказилган тахлил аллергодерматитни йил давомида учраш частотаси икки пикка эга эканлигини, яъни икки энг юқорига кўтарилиш ва икки энг қуйи нуқтага тушиш пиклари мавжудлигини кўрсатди. Бунда агар январь ва июнь ойларида аллергодерматитни учраши кўпайса, март ва август ойларида эса, аксинча, уни учраш даражаси пасаяди. Аллергодерматитли беморлар улуши январь ва июнь ойларида ўртача йиллик кўрсаткичдан 26,3% ва 41,0% га юқори бўлса, март ва август ойларида эса, аксинча, ўртача йиллик кўрсаткичдан мос равишда 22,0% ва 62,4% га пасаяди.

Деярли аналогик даврийлилик Квинке шишмаси учраш частотасига нисбатан ҳам аниқланди. Бунда август ва декабрь ойларида Квинке шишмали беморлар улуши ўртача йиллик кўрсаткичдан 111,6% ва 35,7% га

юқори бўлиб, июнь ва сентябр ойларида эса, аксинча, ўртача йиллик кўрсаткичдан 55,8 и 47,1% га паст бўлган.

Демак, аллергодерматит ва Квинке шишмасини учраш частотаси йил мобайнида маълум даврийлик ва дискордант боғлиқликка эгадир. Бунда аллергодерматитли беморлар улуши энг юқори нуқтага кўтарилганда Квинке шишмали беморлар улуши энг қуйи нуқтага тушади ва аксинча.

Ўтказилган ретроспектив тахлиллар 2008 йилда аксарият (72%) беморларда аллергик асоратлар битта препаратга ва ¼ беморларда 2 ва ундан ортиқ препаратларга нисбатан кузатилганлигини кўрсатган бўлса, 2012 йилга келиб эса 2 ва ундан ортиқ дори воситаларини улуши 1,5 мартадан зиёдрокка ошганлигини аниқлади. (1-расм.)



1-расм. Алохида ДВ гурухларига нисбатан дори воситасига аллергик асоратларни учраш динамикаси.

2008 йилда аллергия асоратларни дори гуруҳлари кесимида тақсимланишида микробга қарши дори воситалари устувор ўрин эгаллаганлиги (ҳар икки беморда), кейинги ўринда эса яллиғланишга қарши ностероид воситалар ва анальгетиклар (ҳар тўрта бемордан бирида) эгаллаганлиги ва 2012 йилда ҳам ушбу нисбат сақланганлиги аниқланди.

Аллергия асоратларга сабаб бўлган микробга қарши дори воситалари таркиби динамикасини ўрганиш, ушбу асоратларни келиб чиқишида асосий ўрин антибиотиклар эгаллашини кўрсатади. Аммо охириги 5 йил мобайнида турли антибиотик гуруҳларига нисбатан аллергия реакциялар турларини маълум ўзгаришлари кузатилди.

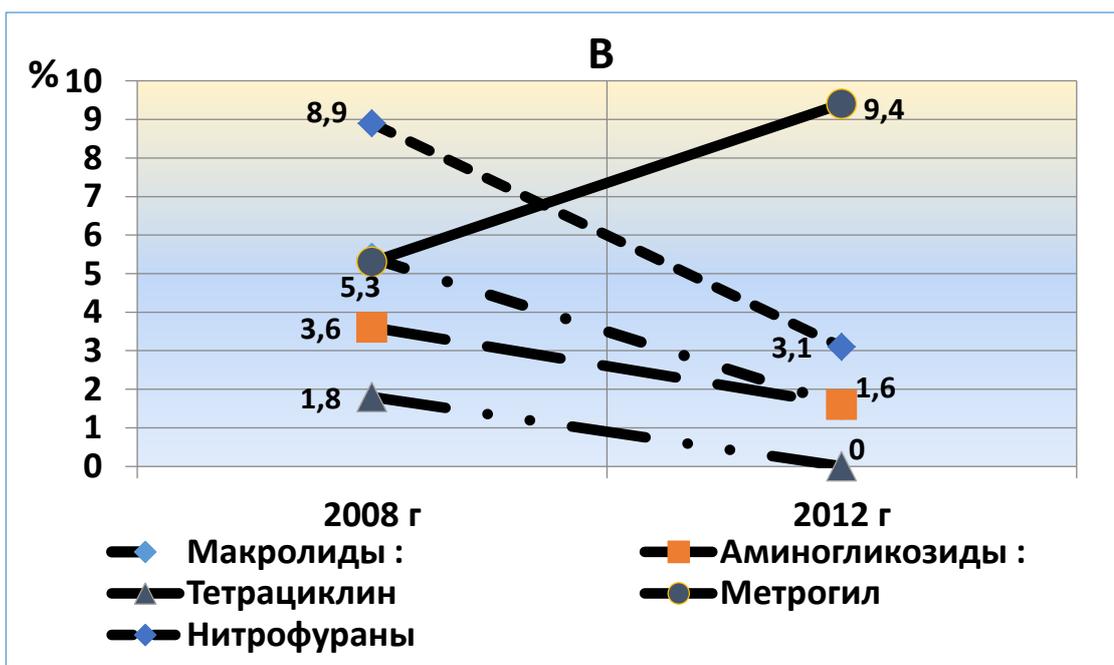
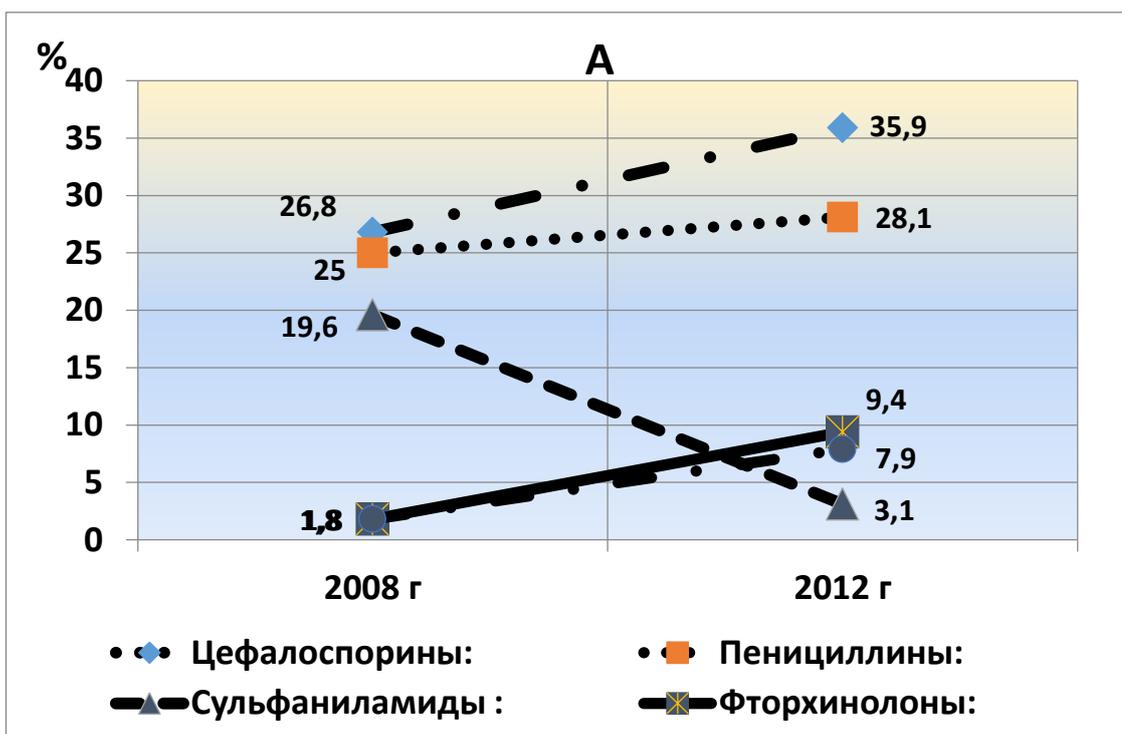
2008 йилда энг кўп аллергия асоратлар цефалоспорин қаторига кирувчи (26,8%), ундан бироз камроқ пенициллин қаторига кирувчи антибиотикларга сульфаниламид препаратларига (19,6%) нисбатан келиб чиққан. Бу даврда фторхинолон қаторига кирувчи антибиотиклар ва левомицетинга нисбатан аллергия асоратлар сезиларли даражада кам учраган (1,8%). Кейинчалик, 2012 йилга келиб сульфаниламид препаратлари улуши 3,1% даражасига тушиб кетган. Бу эса беш йил аввалги кўрсаткичдан 6 марта камдир. Ушбу фонда турли гуруҳ антибиотиклар улушини кескин ошиши кузатилган. Пенициллин қаторига кирувчи антибиотиклар бундан истиснодир. Фторхинолон гуруҳига кирувчи антибиотиклар ва левомицетин препаратларининг улуши энг кўп, 4-5 маротабадан зиёдроққа ортган. Цефалоспорин қаторига кирувчи антибиотиклар эса илгаригидек энг юқори поғонани эгаллаб, уларга нисбатан аллергия асоратлар микробга қарши воситалар туфайли келиб чиққан аллерегияларнинг 1/3 қисмини ташкил этган. (2-расм).

Микробга қарши дори воситаларга нисбатан аллергияларнинг ёш категориялари бўйича динамикаси ўрганилди. 2008 йилда ушбу гуруҳ препаратларига нисбатан аллергиялар асосан ёшроқ, яъни 35 ёшдан кичикроқ (47,6%) бўлган беморларга камроқ, нисбатан катта ёшдаги беморларга (35-60 ёш - 38,3% ва ундан катта - 14,1%), тўғри келган бўлса, кейинги йилларда эса микробга қарши дори воситаларига нисбатан аллергия келиб чиққан беморлар кўпроқ 35-60 ёшларга тўғри келиб, уларнинг улуши 2012 йилда 46,1 % кўтарилган. Шунингдек 60 ёш ва ундан каттароқ бўлган беморлар микробга қарши дори воситаларига нисбатан аллергиялар келиб чиққан барча беморларнинг ¼ қисмини ташкил этган. Умуман олганда, 2012 йилга келиб микробга қарши таъсир этувчи воситаларга аллергияли беморлар ёш категориялари ортиб бориш кесимида 1-2-1 нисбатни ва 35-60 ёш категорияси энг юқори улушни ташкил этади. (3-расм.)

Шундай қилиб, 2012 йилда микробга қарши дори воситаларига аллергия асоратлар асосан антибиотиклар (96,9%) ҳисобига келиб чиққан. Бу эса микробга қарши дори воситалари истеъмол таркибидаги ўзгаришлар билан изоҳланиши мумкин. Охириги беш йил мобайнида микробга қарши дори воситаларига нисбатан аллергия асоратлар келиб чиқишини ёш категориялари кесимида ҳам ўзгаришлар кузатилиб, ёши ўтган беморлар томонига силжишлар аниқланган. Бунда 35 ёшдан юқори бўлган беморлар,

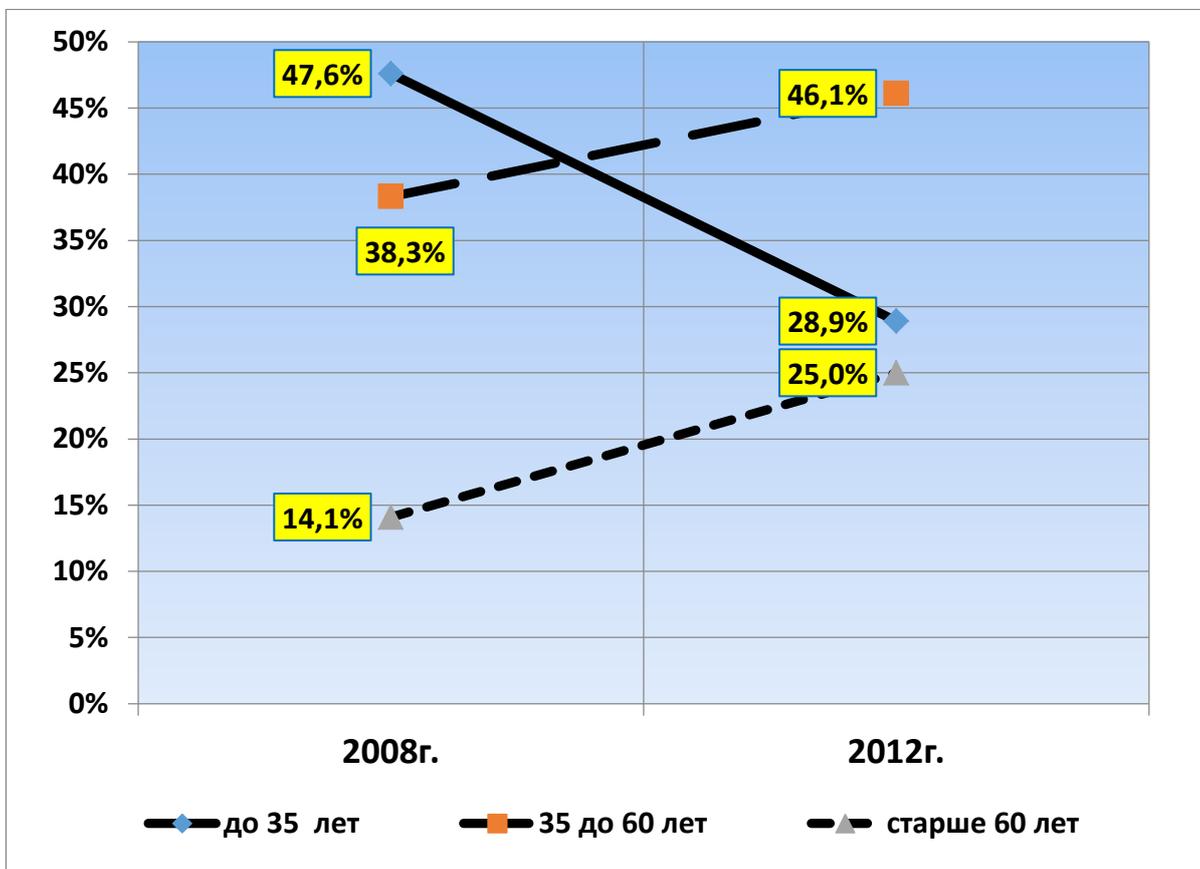
нисбатан ёш бўлган беморлар улушини камайиши ҳисобига ортган. Бу даврда 60 ва ундан катта бўлган беморлар улуши қарийб 2 баробарга юқори бўлганлиги кузатилган.

Микробга қарши воситаларга нисбатан аллергияли беморларда 2008 йилда аёллар улуши юқорилиги кузатилган. Кейинги йилларда ушбу тенденция янада яққолроқ бўлиб, микробга қарши дори воситаларга нисбатан аллергия ҳолатларида аёллар улуши эркакларга нисбатан 3,5 мартага юқори бўлган.



2-расм. Дори воситасига аллергияли асоратларни учраш частотасини алоҳида микробга қарши дориларга нисбатан аниқланиш динамикаси.

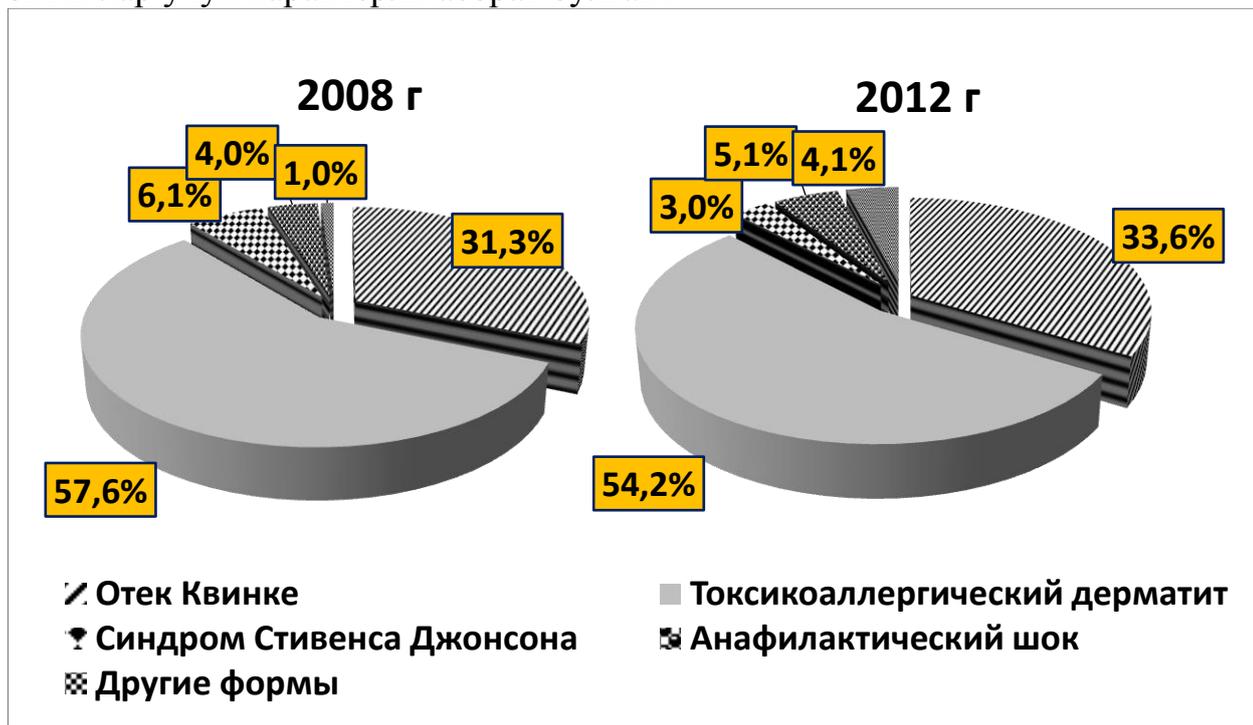
Болалик ва вояга етган даврларда аллергияларни тарқалганлик даражасидаги тафовутлар тўғрисидаги адабиёт маълумотларига мувофиқ ушбу ҳолатлар келиб чиқишида жинсий гормонлар алоҳида роль ўйнаши мумкинлигини эътироф этиш мумкин. Бунда кишиларнинг ҳаёт тарзи ва иш фаолияти хусусиятларини ҳам назардан четда қолдириш керак эмас. Охириги 5 йил мобайнида микробга қарши дори воситаларининг алоҳида гуруҳларига нисбатан алергик асоратлар учраш даражасини сезиларли ўзгаришига қарамасдан 2012 йилда дори этиологияли аллергиялар таркибида катта ўзгаришлар кузатилмаган. Фақатгина алергодерматитлар улуши Квинке шишмаси улушини бироз ортиши ҳисобига камайиши тенденцияси кузатилган. Бошқа клиник шакллар бўйича, жумладан Стивенс-Джонс синдроми улушини икки баробарга камайиши ва бошқа шаклдаги аллергиялар улушини ортиши аниқланган. (4-расм).



3-расм. Микробга қарши ДВларига алергик асоратларни беморларнинг ёшига боғлиқ холда аниқланиш динамикаси.

Ўткир алергодерматит, ҳамда Квинке шишмасининг энг кўп учраш сабаби цефалоспорин қаторига кирувчи антибиотиклар бўлиб қолмоқда. Бунда алергодерматитнинг тарқалган шакли кўпроқ икки ва ундан ортиқ препаратларга нисбатан келиб чиқса, унинг чекланган шаклида эса икки ва ундан ортиқ препаратларнинг улуши тарқалган шаклидагига нисбатан икки мартабага кам, учта препаратга нисбатан келиб чиққан аллергия

ҳолатларида эса аллергодерматитниг чекланган шакли деярли учрамаган. Стивенс-Джонсон синдроми ва анафилактик шок келиб чиқиш ҳолатлари ҳам антибитиклар учун характерли асорат бўлган.



3-расм. Микробга карши ДВ ларга нисбатан ривожланган аллергик реакцияларни клиник турларини учраш нисбати.

Дори аллергияларини тадқиқотлар натижасида аниқланган таркиби дори воситалари истеъмоли хусусиятларини акс эттиради, чунки ушбу ҳолат ҳар бир мамлакатда ўзига хос характерга эгадир. Лотин Америкаси мамлакатларида энг кўп аллергик асоратлар келтириб чиқарувчи дори воситалари гуруҳига яллиғланишга қарши ностероид воситалар (52,3%), бета-лактамли антибитиклар (13,8%) ва бошқа антибитиклар (10,1%) киради. Бизнинг мамлакатимизда сульфаниламид препаратларини ишлатилиш улушини пасайиши ҳисобига антибитикларга нисбатан аллергик асоратлар сонини кескин ошиши врачлар томонидан бемор давоси учун дори воситаларини танлашдаги афзалликни ўзида акс эттиради.

«Организмда метаболизмга учрашини ҳисобга олган ҳолда амалиётда қўлланиладиган дори воситалари таркиби» номли тўртинчи бобда даво учун қўланилган дори воситаларини фармакологик гуруҳлар кесимида ва организмда метаболизмга учраши салмоғи йўналишидаги тахлил материаллари келтирилади.

Ўтказилган ретроспектив тахлил натижалари стационар бўлимларда даво олган 239 бемор фармакотерапиясида 125 номли 27 фармакологик гуруҳга оид дори воситалари қўланилганлигини кўрсатади. Ушбу дори воситалари билан 1388 та тавсиялар берилиб, битта беморга ўртача 5,8 дори тавсия этилган. Дори гуруҳлари ичида плазма ўрнини босувчи ва тузли эритмалар энг катта ўрин эгаллаб, уларнинг салмоғи барча дори воситалари

бўйича тавсияларнинг 18,4% ташкил этган. Барча тавсияларнинг 15% га яқини яллиғланишга қарши ностероид воситалар ва анальгетикларга, 14% эса микробга қарши препаратларга тўғри келган. Бошқа гуруҳ дори воситалари эса қўлланилган дори воситалари ичида камроқ салмоқга эга бўлганлар.

Битта беморга ўртача 5-8 тадан кам бўлмаган дори тавсияси тўғри келган. Маълумки, бир беморга дори тавсияларининг сони 4 тадан ортиб кетса нозуя таъсир ҳавфи экспоненциал равишда ортиб боради, жумладан аллергия характердаги асоратлар ҳам. Шунингдек, аллергия асоратлар ҳавфи бир беморда конкрет препаратни қўлаш частотасига ҳам боғлиқдир.

Ушбу йўналишда ўтказилган таҳлил тиббий ёрдам даражаси ва шошиличилигидан қатъий назар энг кўп ишлатиладиган дори гуруҳларини плазма ўрнини босувчи ва тузли эритмалар, микробга қарши воситалар, анальгетик ва яллиғланишга қарши ностероид воситалар эканлигини кўрсатди.

198 та дори аллергияси туфайли стационар даво олган беморларнинг 104 тасида аллергияга сабаб бўлган дори воситалари организмда метаболизмга учрайдиган препаратлар бўлиб, аллергия асоратларга олиб келган барча дори воситаларининг қарийб 52,5% ни ташкил этади.

Демак, дори аллергияли беморларнинг ярмисидан кўпроғида нозуя таъсиротлар келиб чиқишига организмда метаболизмга учрайдиган дори воситалари сабаб бўлган.

Биз учун дори аллергияларининг клиник шакллари таркибини аллергияга сабаб бўлган препаратнинг организмда метаболизмга учраши хусусиятига боғлиқ равишда ўрганиш муаъян аҳамият касб этди. Бунда агар ўткир аллергодерматит кўпроқ организмда метаболизмга учрайдиган дори воситалари асорати сифатида учраса, Стивес Джонс синдроми эса, аксинча, организмда метаболизмга учрамайдиган дори воситалари аллергия асоратлари сифатида учраши аниқланди. Бундан ташқари, аёлларда эркакларга нисбатан 12,5% кўпроқ аллергия нозуя таъсиротлар организмда метаболизмга учрамайдиган препаратларга нисбатан кузатилади.

Беморларнинг ўртача ёши бўйича таҳлиллар организмда метаболизмга учрайдиган препаратлар сабабли рўй берадиган аллергия асоратли беморлар гуруҳида уларнинг ўртача ёши, организмда метаболизмга учрамайдиган препаратлар сабабли рўй берадиган аллергия асоратли беморлар ўртача ёшидан 2 ёшга каттароқ эканлигини кўрсатди. Шунингдек ушбу ҳолат эркакларга нисбатан аёллар учун характерлидир.

Ҳозирги кунда аллергия реакциялар қайси препарат ёки унинг метаболитларига келиб чиқиши мумкинлигини олдиндан аниқлаш мумкин эмаслиги туфайли организмни сенсибилизацияга мойиллиги на фақат дори воситаси кимёвий структурасига, балки унинг метаболизм хусусиятларига ҳам боғлиқ бўлиши мумкинлиги тўғрисидаги фикр ўзини маълум оқлаши мумкин. Шунингдек, дунёда тест препаратларнинг фармакокинетик кўрсаткичларини аниқлашга асосланган одамларда биотрансформация жараёнларини ўрганишга қаратилган илмий изланиш усулларини аллергияли

беморларда қўллаш мумкин эмас. Чунки ушбу ҳолатда асоратлар чуқурлашиши ва янада авжланиши мумкин.

Бизнинг цитохром Р 450 генларининг чекланган полиморфизми бўйича ва яллиғланиш цитокинларидан бири ген полиморфизмини ўрганиш бўйича амалга оширилган дастлабки изланишларимиз, яъни дори воситаларининг метаболизми ферментларини фаоллигини пасайиши билан боғлиқ бўлган СҮР2С9 генининг 1075А>С полиморфизми ва СҮР3А4 генининг А293G полиморфизми, ҳамда TNF- α генининг G-308A полиморфизми уларни дори аллергияларини келиб чиқиши маркери сифатида кам самарали эканлигини кўрсатди. Аммо дори аллергияли беморларда ушбу генларнинг гетерозиготали вариантларининг учраш даражаси юқори эканлиги аниқланди.

СҮР2С9 генига нисбатан, унинг дори аллергияси келиб чиқиш ҳавфи билан боғлиқ Arg144Cysc полиморфизми ўрганилиб, мутант “Т” аллели ташувчиларида 5,43 маротабагача ортиши аниқланди. Аммо, OR=2.1 кўрсаткичини юқори бўлишига қарамасдан СҮР3А4 гени А293G полиморфизмининг гетерозиготали генотип варианты учраши бўйича статистик ишончли фарқи аниқланмади. Ушбу ҳолат изланувчилар сонини камлиги ёки бизнинг популяциямизда бу полиморфизм даражасини юқорилиги билан изоҳланиши мумкин.

Arg144Cys (430C>T) полиморфизми СҮР2С9 гени мавжуд беморларнинг гомозиготали ва гетерозиготали вариантларида аллергия асоратлар анальгетик ва яллиғланишга қарши ностероид воситаларга ва уларни бошқа препаратлар билан биргаликда қўлланганда юзага келган. Битта дори воситасига, айнан цефалоспорин қаторига кирувчи антибиотиклар ёки гентамицинга, яъни асосан бўйрак орқали чиқариладиган ва ёмон парчаланадиган дори воситаларига аллергия асоратлар ўрганилган генлар мутацияси бўлмаган беморларда учраган. Демак, дори воситалари метаболизми дори аллергиялари келиб чиқишида ўзига хос аҳамият касб этади.

Шундай қилиб, диссертациянинг ушбу бобида организмда метаболизмга учрайдиган дори воситалари учун дори аллергиялари генезида монооксигеназ тизим ҳолати, жумладан цитохром Р 450 генлари полиморфизми аҳамиятли эканлиги эътироф этилди. Тиббиёт амалиётида касалликларни даволашда қўлланиладиган дори воситалари таркибининг ярмидан зиёдроғи организмда метаболизмга учрайдиган дори воситаларга тўғри келиши аниқланди. Сенсбилизация ҳолатида дори воситалари биотрансформацияси тизимини экспериментал тадқиқотлари уни сусайишини исботлайди. Индукторлар қўллаш орқали ушбу тизимни тикланиши тажриба ҳайвонларини аллергия шокдан ўлиш даражасини камайтиради. СҮР2С9 гени мутант “Т” аллель вариантынинг нисбатан юқори даражаси мавжудлиги туфайли метаболизми СҮР2С9 иштирокида рўй берадиган анальгетик ва яллиғланишга қарши ностероид воситалар сабабли содир бўлган аллергия реакцияли беморларда дори воситалари метаболизми ферментлари фаоллигини пасайиши ҳам монооксигеназ тизимини дори аллергиялари механизмида иштирок этиши ҳақида далолат беради.

Организмда яхши метаболизмга учрамайдиган дори воситалари, жумладан микробга қарши дори воситаларига нисбатан аллергик асоратлар келиб чиқиши сабаби рўйхатида антибиотикларга нисбатан чидамлилик маълум ўрин эгаллайди.

«Дори воситаларига аллергия келиб чиқишини прогнозлаш усули» номли бешинчи бўлимда беморларнинг индивидуал хусусиятлари ва қатор омиллар таъсирини инобатга олиш имкониятини берувчи дори воситаларига нисбатан аллергик ноҳужа таъсиротларни олдини олиш ва келиб чиқиш ҳавфини прогноз қилишни нисбатан содда, ишончли ва ахборотли биринчи маротаба ўрганилган изланишлар натижалари келтирилган.

Прогнозлаш усулини яратишга қуйидаги омиллар асос бўлган: Ўзбекистон аҳолиси ичида энг кўп аллергик реакцияларнинг оғир шакллари келтириб чиқарувчи мустақил ва ва бошқа препаратлар билан биргаликда қўлланилган антибиотиклар (барча ҳолларнинг ярмидан кўпроғи) ва оғриқ қолдирувчи препаратлар (анальгетиклар, айниқса ностероид ва нонаркотик – тўртдан бир ҳолатларда) тўғрисида олинган дастлабки натижалар; ушбу реакциялар аксарият ҳолларда ҳаёт учун катта ҳавф тўғдирмайдиган дори томонидан кузатиладиган реакциялар (масалан: токсикодермиялар-70%) ва ҳавфли тарқалган – анафилактоид реакциялар (анафилактик шок, Квинке шишмаси ва бошқа баъзи синдромлар - 20%); уларнинг келиб чиқишида муаъян жинс ва ёш тафовутлари, ҳамда даврийликни мавжудлигини кўрсатди. Бунда анафилактоид реакцияларнинг қабул қилинган дори воситаси дозасига боғлиқ бўлмаслиги, реакцияни дарров препаратни илк бор ёки иккинчи бор қабул қилгандан сўнг келиб чиқиши, сурункали касалликларни даволаш, токсикодермияни кўпроқ дори воситаси қабул қилинганидан сўнг маълум муддат ўтганидан сўнг келиб чиқиши, дори воситаларини узоқ муддат қабул қилиниши ва полипрагмазия каби фактлар ҳам эътиборга олинган.

Маълумки барча препаратлар организмдан чиқарилишининг устувор йўлга боғлиқ равишда икки, яъни метаболизмга учрайдиган ва учрамайдиган гуруҳларга бўлинади. Организмда препаратлар миқдорининг индивидуал ўзгаришлари ёки уларнинг чиқарилиш тезлиги биринчи гуруҳда жигарнинг метаболизм қилиш хусусиятига, иккинчи гуруҳ учун эса буйракнинг функционал ҳолатига боғлиқ бўлади. Мавжуд тестлар орқали дори воситасини қабул қилишдан олдин организмни конкрет препаратга нисбатан анафилактоид реакция ва токсикодермия кўринишида намоён бўладиган сенсбилизациясини аниқлаш мумкин. Аммо ушбу ҳолатлар келиб чиқишини даво курси ўтказилаётган давр мобайнида аниқлаш мумкин эмас.

Дори воситаларига аллергия келиб чиқиши ҳавфини прогноз қилиш усулини моҳияти аллергологик анамнезни ўрганиш, уни баллар тизимида баҳолаш ва балларни ҳисоблашдан иборатдир. Аллергологик анамнез йиғилганда аллергияга мойилиги мавжуд, сурункали аллергик касалликлари бор, соматик касалликлар, жигар ва буйрак касалликлари, тери ва тирноқ замбруғли касалликлари, касбий хатар мавжудлиги, мавсумга боғлиқлик, ёш, жинс каби омилларни ҳисобга олинади. Аллергияга мойиллик бўйича

лаборатория тести ўтказилиб, юқоридагилар асосида анафилактоид реакция, токсикодермия кўринишидаги дори воситаларга алергик реакциялар келиб чиқиши дифференциал равишда прогноз қилинади.

Дорига нисбатан токсикодермия ҳавфини асосан организмда метаболизмга учрайдиган дори воситаларга нисбатан (масалан: анальгетиклар, яллиғланишга қарши ностреодид препаратлар, левомецетин, тетрациклин, ампициллин каби антибиотиклар) ва организмдан асосан буйрак орқали чиқариладиган препаратларга (масалан: антибиотиков пенициллин ва цефалоспоринлар қаторига кирувчи антибиотиклар, гентамицин ва канамицин) нисбатан тавсия қиланаётган формулалар асосида ҳисобланади.

In vitro шароитида конкрет препарат алергенлигини аниқлаш бўйича ўтказиладиган тест сифатида лимфоцитлар миграциясини тормозланиши тести қўлланилган. Чунки ушбу тест ноинвазив бўлиб, дорига боғлиқ бўлган IgE-антителаларини аниқлаш орқали индивидуал алергик реакцияларни келиб чиқиш ҳавфини баҳолашда қўлланилади.

Тавсия этилаётган усул организмда метаболизмга учрайдиган ва учрамайдиган препаратларни бир маротаба ёки кўп маротаба қўллашни режалаштириш жараёнида алергик реакцияларни анафилактоид реакция ва токсикодермия турларини дифференциал тарзда прогноз қилиш бўйича катта гуруҳларда текширув ўтказиш учун етарли даражада ахборотли ва ишончли усулдир. Усулни қўллаш дори алергияларини прогноз қилиш самарадорлигини оширади, функционал имкониятларни кенгайтиради ва текширув муддатларини камайтиради.

ХУЛОСА

“Дори этиологияли алергиянинг клиник-фармакологик ва иммуногенетик жиҳатлари” мавзусидаги фан доктори (DSc) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Монотерапия жараёнида алергик асоратлар сабаблари таркибида устувор ўринларни микробга қарши воситалар (барча ҳолатларни ярмидан кўпроғи, уларнинг тўртдан уч қисмини антибиотиклар ташкил этади), анальгетик ва яллиғланиш қарши ностероид воситалар (барча реакцияларнинг тўртдан бир қисми), юрак-қон томир тизими ва меъда-ичак трактига таъсир этувчи препаратлар, витаминлар ва инфузион эритмалар (барча ҳолатларнинг еттидан бир қисми) эгаллайди.

2. Икки ва ундан ортиқ препаратларни қўллаш туфайли келиб чиққан алергияларнинг ярмидан кўпроғи антибиотикларнинг бошқа дори воситалари билан биргаликда қўлланиши ҳисобига келиб чиқиб, уларнинг катта қисми турли микробга қарши препаратлар билан анальгетикларни биргаликда қўлланишига тўғри келади. Алергик асоратларнинг учдан бир қисмидан зиёдроғи анальгетикларнинг бошқа дори воситалари билан биргаликда қўлланиши туфайли рўй бериб, уларнинг ярмидан кўпроғи

анальгетик, яллиғланиш қарши ностероид ва микробга қарши воситаларга тўғри келади.

3. Аксарият ҳолларда (ҳар ўнтадан тўққиз ҳолатда) дори воситаларига аллергик асоратлар ўткир аллергодерматит (токсикодермия) ва Квинке шишмаси кўринишида намоён бўлиб, бир препарат қабул қилинганда унинг салмоғи ушбу турдаги аллергияларнинг учдан биридан бироз юқорироқ бўлиб, қабул қилинган препаратлар сони ортиб бориши билан уларнинг салмоғи ҳам ортиб боради. Қолган ҳолларда эса аллергик асоратлар асосан оғирроқ даражаги ҳолатлар, яъни анафилактик шок ва Стивен-Джонсон синдроми кўринишида кузатилиб, уларнинг салмоғи полипрагмазия даражасига мос равишда ортади.

4. Ўткир аллергодерматит ва Квинке шишмаси кўринишида намоён бўладиган дори воситаларига аллергик асоратларга аёл беморлар кўпроқ мойил бўлиб, айниқса икки ва ундан ортиқ препаратлар қўлланганда юзага келади. Анафилактик шок аёл ва эркакларда бирдек кузатилса, Стивенс-Джонсон синдроми эркакларда аёлларга нисбатан 5 маротаба кўпроқ учрайди. Анальгетик ва сульфаниламид препаратларга нисбатан аллергик асоратлар кўпроқ эркак касалларда учрайди.

5. Битта препаратга аллергик асоратлар кўпроқ 21-50 ёшдаги (40 ёшдан каттароқ) кишиларда учраса, икки ва ундан ортиқ препаратларга эса 60 ёшдан каттароқларда учрайди. Микробга қарши препаратларга нисбатан аллергия асосан (барча ҳолатларни ярмига яқин) 21 дан 40 ёшгача, анальгетик ва яллиғланиш қарши ностероид воситаларга – 31 ёшдан 50 ёшгача, юрак-қон томири тизими ва меъда-ичак трактига таъсир қилувчи препаратларга эса 60 ёшдан каттароқ беморларда учрайди. Ўткир аллергодерматит кўринишида намоён бўладиган дори аллергияларидаги бемор ўртача ёши минимал бўлиб, аллергия шакллари оғирлик даражаси ортиб бориши билан мос равишда кўтарилиб боради.

6. Дори воситаларига нисбатан келиб чиқадиган аллергияларнинг клиник шакллари бир ойлик ва ярим йиллик ритм кўринишидаги ўзгарувчанлик намоён қилиб, ўткир аллергодерматит энг кўп қиш ойларига ва энг кам ёз ойларига, Квинке шишмаси эса куз ойларига тўғри келади, ҳамда улар орсасида ярим йиллик давр ичида ўзаро дискордантлик кузатилади.

7. Аллергодерматитнинг тарқалган шакли кўпроқ икки ва ундан ортиқ дори воситаларига, айниқса микробга қари воситалар биргаликда қўлланганда ёки сульфаниламид препаратлар ва юрак-қон томири тизимига таъсир этувчи, респиратор тизим касалликлари, диарея ва қон босими кўтарилганда қўлланиладиган препаратлар билан биргаликда қўлланганда содир бўлади. Аллергодерматитнинг чекланган шакли эса, аксинча, кўпроқ битта дори воситаси, яъни антибиотиклар, яллиғланиш қарши ностероид воситалар, анальгетик ва кальций антагонистлари, сийдик чиқарув аъзолари касалликларини ва оғриқ синдромини даволаш учун ишлатиладиган дори воситаларига нисбатан содир бўлади.

8. 5 йиллик динамик кузатув фармакотерапияга нисбатан аллергия асоратлар келиб чиқиши поливалент аллергияларнинг ортиши туфайли рўй беришини кўрсатди. Бу эса антибиотикларни, жумладан цефалоспорин каторига кирувчи, истемол қилиниши ҳисобига юзага келмоқда. Аллергия асоратлар учрашининг нисбатан катта ёш гуруҳлари ва аёллар томонига силжиши, ҳамда бошқа кам учрайдиган клиник кўринишидаги аллергия асоратларни ортиши ҳисобига Стивенс-Джонсон синдроми ва аллерго-дерматитларнинг келиб чиқишини муаъян камайиши аниқланди.

9. Организмда метаболизмга учрайдиган дори воситалари, касалликларни даволашда қўлланиладиган препаратларнинг ярмидан зиёдроғини ташкил этсада, уларнинг 2/3 қисми аллергия ноҳуя таъсиротларга сабаб бўлади. Бактерияларнинг микробга қарши препаратларга нисбатан чидамлилигини ортиши организмда метаболизм даражаси паст бўлган дори воситаларига нисбатан аллергия асоратлар келиб чиқишида муҳим роль ўйнайди.

10. Дори воситалари биотрансформация даражаси дори аллергиясини келиб чиқиши ва кечуви оғирлиги билан тескари боғланган бўлиб, сенсбилизацияланган ҳайвонларда ушбу функцияни пасайиши ва индукторлар таъсирида тикланиши туфайли ҳайвонларни анафилактик шокдан ўлим даражасини пасайиши билан тасдиқланади, ҳамда оғрик қолдирувчи ва яллиғланишга қарши ностероид дори воситалари биотрансформациясини пасайтирувчи CYP2C9 гени мутант “Т” аллелини 5 баробар юқорилиги билан изоҳланади.

11. Сурункали аллергия ва соматик хасталиклар, жигар ва буйрак функциялари бузилишлари, тери ва тирноқ замбруғли касалликлари, касбий хатар, мавсумга боғлиқлик, ёш, жинс ва аллергияга мойил бўлган яқин қариндошлик мавжудлиги каби омилларни ҳисобга олган ҳолда аллергологик анамнезни ўрганиш ва уни баллар тизими асосида баҳолаш билан биргаликда аллергияга мойиллик бўйича лаборатория тести ўтказиш анафилактик реакциялар, токсикодермия кўринишидаги организмда метаболизмга учраши га қараб дори воситаларига нисбатан келиб чиқиши мумкин бўлган аллергия асоратларни дифференциал равишда прогнослаш имконини беради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
DSC.27.06.2017.TIB.30.02 ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ
МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

МАВЛЯНОВ ЗАФАР ИСКАНДАРОВИЧ

**КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ И
ИМУННОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АЛЛЕРГИИ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ**

**14.00.17- Фармакология и клиническая фармакология
(медицинские науки)**

АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ

TASHKENT-2019

Тема докторской диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №27.03.2014/B2014.2.Tib368

Докторская диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский) размещен на веб-странице (www.tipme.uz) и Информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziynet.uz)

**Научный
консультант:**

Даминова Лола Тургунпулатовна
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные
оппоненты:**

Шоисламов Бахтияр Шоабдурахманович
доктор медицинских наук, профессор

Назаров Озод Ахмедович
доктор медицинских наук, профессор

Набиев Тальат Абдувахобович
доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая
организация:**

ФГБОУ ВО Российский научно исследовательский
медицинский университет им. Н.И.Пирогова

Защита состоится «___» _____ 2019 года в ___ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, Ташкент, ул.Фаробий, 2. Тел./факс: (99871) 150-78-25, e-mail:tta2005@mai.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за № _____). (Адрес: 100109, Ташкент, ул.Фаробий, 2. тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (____ раками билан рўйхатга олинган) (Манзил: 100109, Тошкен, Фаробий кўчаси, 2, 2-учебное здание корпус “Б”, 1-этаж, 7-каб. Тел./факс: (99871) - 150-78-14.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2019 года.

(реестр протокола рассылки №2 ___ от «___» _____ 2019 года)

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2019 года.

(протокол рассылки № ___ от _____ 2019 года).

А.Г.Гадаев

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

Д.А.Набиева

Ученый секретарь Научного совета
по присуждению ученых степеней,
д.м.н., доцент

З.З.Хакимов

Председатель научного семинара
при Научном совете по присуждению

ВВЕДЕНИЕ (Аннотация докторской диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. В последние годы масштабы проблемы аллергии в мире стали принимать размер глобальной медико-социальной проблемы. Постоянный рост числа аллергических заболеваний и высокая частота встречаемости аллергических реакций уже позволяет говорить об «эпидемии аллергии». Так, в результате постоянного удвоения показателей заболеваемости аллергией каждое десятилетие в настоящее время они достигли третьего места по распространенности после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, а в некоторых экологически неблагоприятных регионах уже вышли на первое место. Среди аллергических реакций на различные вещества особую актуальность приобретает лекарственная аллергия, которая является наиболее опасным в плане клинического течения и исхода. Комитеты по контролю за побочными действиями лекарственных препаратов, созданные в России, США, Франции, Англии и других странах, ежегодно регистрируют от 5 до 100 тысяч только аллергических реакций на медикаменты, среди которых свыше 1% закончились летально.

Аллергические осложнения на прием лекарств, возникающие в сенсibilизированном организме, не зависят от дозы и фармакологического действия лекарств, а время их возникновения, форма и тяжесть клинического проявления практически не представляется возможным прогнозировать. Отсутствие возможности прогнозирования вероятного риска развития аллергических осложнений на лекарства у конкретных лиц диктует необходимость поиска факторов риска развития этих осложнений. Согласно «гаптенной гипотезе», реактивные метаболиты лекарственных веществ рассматриваются как «прогаптены», которые также могут образовывать ковалентные связи с белками, стимулируя иммунную систему, и вызывают гиперчувствительность к лекарствам. В то же время, согласно гипотезе «опасности», как продолжение работ о связях между врожденной и адаптивной иммунными системами, считается, что сама по себе природа чужеродного антигена не порождает иммунный ответ, а вместо этого, активизация иммунной системы осуществляется такими сигналами тревоги, как: поврежденные клетки или инфекция. Проведенные исследования в мире за последние годы свидетельствуют о том, что аллергические осложнения на прием некоторых лекарств практически невозможно обосновать как закономерности нарушений в иммунной системе, так и фармакологическими механизмами. Это требует разработки новых подходов к пониманию механизма возникновения лекарственной аллергии. Отсутствие возможности прогнозирования вероятного риска развития аллергических осложнений в конкретном случае указывает на необходимость проведения дальнейшего поиска механизмов и новых факторов, способствующих их

развитию.

В республике разработана действенная система по дальнейшему развитию медицины, по повышению качества медицинских услуг больным, в частности, проводится ряд работ по усовершенствованию системы лечебной помощи, повышению эффективности и безопасности лекарственной терапии, а также по оптимизации лечения заболеваний с учетом соответствующих стандартов. Согласно Стратегии действий по развитию Республики Узбекистан по пяти приоритетным направлениям в 2017–2021 годы разработан комплекс задач, направленных на «...усовершенствование системы здравоохранения путем повышения удобства и качества медико-социальной помощи больным, формирования здорового образа жизни среди населения, укрепления материально-технической базы учреждений, оказывающих специализированную медицинскую помощь...». Решение этих задач, наряду с повышением качества диагностики заболеваний, позволяет поднять на новый качественный уровень оказываемую лечебную помощь, повышение эффективности и безопасности лечения и снижение развития их нежелательных последствий путем применения современных инновационных подходов.

Данное диссертационное исследование, в определенной степени служит реализацией Указов Президента Республики Узбекистан № 4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года и № 5707 «О дальнейших мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли республики в 2019-2021 годах» от 10 апреля 2019 года, Постановления Президента Республики Узбекистан ПП-4310 от 6 мая 2019 года «О мерах по дальнейшему развитию системы медицинского и фармацевтического образования и науки», а также других нормативно-правовых документов, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан VI «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации.

Изучением иммуно-патогенетических механизмов возникновения и развития лекарственной аллергии занимаются крупные научно-исследовательские центры и высшие учебные заведения, такие как: Department of Pharmacology and Therapeutics, University of Liverpool (UK), Department of Rheumatology, Clinical Immunology and Allergology, Inselspital/University Hospital of Bern, (Switzerland), Department of Rheumatology, Allergy and Immunology, Tan Tock Seng Hospital (Singapore), Division of Allergy and Immunology, Institute of Allergy, Yonsei University College of Medicine, Seoul (Korea), La Jolla Institute for Allergy and Immunology (USA), American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (USA), European Academy of Allergy and Clinical Immunology (Spain), Asthma and Allergic Diseases Center, Department of Medicine, University of Virginia (USA) и Институт иммунологии (Республика Узбекистан).

В настоящее время в мировых научных центрах пришли к выводу, что реакции гиперчувствительности на лекарства являются как важной клинической проблемой для здравоохранения, так и своеобразным тормозом для промышленности. Последние достижения в генетике помогли идентифицировать множество аллелей HLA, связанных с действием этих неблагоприятных реакции, преимущественно влияющих не только на кожу, но также и на другие органы, как например, печень (Clinical Immunology and Allergology, Inselspital/University Hospital of Bern (Switzerland), Department of Pharmacology and Therapeutics, University of Liverpool (UK). В клинической практике хорошо установлена связь между гиперчувствительностью к некоторым лекарствам и им обусловленным синдромом Стивенса-Джонсона и HLA-B*57:01, HLA-DRB1*0101 и HLA-B* 15:02 полиморфизмами (Department of Rheumatology, Allergy and Immunology, Tan Tock Seng Hospital (Singapore), European Academy of Allergy and Clinical Immunology (Spain).

В настоящее время во всем мире проводится целый ряд научно-исследовательских работ по раннему выявлению и предупреждению возникновений аллергических реакций и осложнений, связанных с приемом лекарств по следующим приоритетным направлениям: взаимосвязь генетического контроля особенностей иммунологической реактивности с наличием определенного HLA фенотипа; механизмы непосредственного фармакологического взаимодействия лекарственных средств с иммунорецепторами; взаимосвязь иммунных и фармакологических механизмов и клинических проявлений в генезе возникновения лекарственной аллергии.

Степень изученности проблемы. Существует много различных механизмов, предложенных для объяснения патогенеза реакций гиперчувствительности на лекарства, включая гаптен гипотезу, прямое связывание с рецепторами Т-клеток (фармакологическая гипотеза взаимодействия) и пептид-связанное смещение (Weltzien HU et al., 1996; Naisbitt DJ et al., 2000 Pichler WJ, 2007). В рамках концепции «иммунохимического гомеостаза» предполагается, что иммунная и монооксигеназная системы находятся в реципрокных взаимоотношениях: если иммуностимуляция ведет к депрессии микросомального окисления, то и индукция монооксигеназной активности должна приводить к иммунодепрессии (Сибиряк С.В., 2003; Guéant J.L. et al., 2008). На этом основании были предприняты исследования, оценивающие реакцию иммунной системы в ответ на модулирование активности монооксигеназной системы путем индукции и ингибирования химическими веществами (Lin JH, Lu A.Y., 1998; Oesch F., 2009).

Проблема со всеми гипотезами складывается такая, что они в основном, вытекают из *in vitro* сведений, с небольшой долей прямого подтверждения *in vivo*. Разработанное в последнее десятилетие группой W.J. Pichler (2007) из Берна *p-i* понятие о генерации лекарство-реактивных (так называемых, лекарство-специфических) Т-клеточных клонов (ТСС), позволяющее провести более лучший анализ взаимодействия лекарство – Т-клетка с

последующим стимулированием, было основано как на иммунологических, так и клинических сведениях. Понятие p_i позволило установить реакции лекарство индуцированной гиперчувствительности немного за пределы правил нормального иммунного ответа и на основе шунтирования лекарствами врожденной иммунной системы объяснить некоторые специфические клинические данные, такие как: возникновение лекарства индуцированных Т-клеточно-опосредованных кожных реакций уже в течение нескольких часов после введения и/или без предшествующего введения лекарства. Соответственно p_i понятия, в механизме и во всем многообразии путей развития лекарственной аллергии решающую роль могут играть процессы биотрансформации лекарственных веществ.

Вместе с тем, хотя большинство исследований фокусировались на индивидуальных механизмах, возможно более важно принимать во внимание гетерогенность иммунного ответа, выявляемого у различных групп больных. Видимо отсутствие единого подхода в интерпретации механизмов развития лекарственной аллергии, учитывающего альтернативные пути ее возникновения, до настоящего времени препятствовали появлению надежных и многофакторных способов дифференцированного прогнозирования риска развития того или иного вида аллергической реакции на лекарственные вещества в зависимости от их свойств.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательской работы Ташкентской медицинской академии № 011100158 «Поиск новых путей диагностики и повышения эффективности лечения заболеваний внутренних органов. Рациональные пути профилактики».

Целью исследования является разработка методов прогнозирования риска развития лекарственной аллергии с учетом гендерной принадлежности, взаимосвязи клинических вариантов течения с группами лекарственных средств, а также периодичностью их встречаемости и полиморфизмом некоторых генов.

Задачи исследования:

- определить частоту встречаемости отдельных клинических форм лекарственной аллергии и динамику изменения их удельного веса путем ретроспективного анализа в стационарных условиях;
- изучить зависимость возникновения лекарственной аллергии от возраста и пола больных;
- определить круг фармакологических средств, наиболее часто вызывающих лекарственную аллергию, и характер изменения их структуры в динамике;
- определить частоту встречаемости отека Квинке и токсикодермии лекарственной этиологии в зависимости от времени года и сезонов;
- изучить особенности функционирования монооксигеназной системы печени в условиях эксперимента на модели сенсibilизации;

- определить роль полиморфизма генов TNF-а, CYP 3A4 и CYP 2C19 у больных с аллергией на лекарственные препараты;
- разработать способ прогнозирования риска развития аллергического осложнения на лекарственные средства.

Объектом исследования являются 547 больных различными клиническими формами аллергии лекарственной этиологии и 31 практически здоровых людей контрольной группы, а также 24 беспородных морских свинок.

Предмет исследования составляют истории болезней, данные клинико-лабораторных исследований, образцы геномной ДНК больных и здоровых лиц.

Методы исследования. В диссертации применены такие исследовательские методы как клинические, клинико-лабораторные, молекулярно-генетические и статистические.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

установлена сезонная характеристика возникновения отека Квинке и токсикодермии лекарственной этиологии с выявлением дискордантности между ними в около-полугодовых ритмах с максимумом в зимний период года;

впервые показано, что явившаяся причиной развития аллергии, большая часть фармакологических средств, подвергается в организме метаболизму, а большинство из них относятся к противомикробным средствам, к которым имеется устойчивость микробов;

выявлены реципрокные взаимоотношения между иммунной и монооксигеназной системами с угнетением функциональной активности монооксигеназ печени в условиях сенсibilизации и ассоциация полиморфизма Arg144Cys гена CYP2C9 с риском развития лекарственной аллергии;

разработан способ прогнозирования риска развития аллергии на лекарственные вещества в виде анафилактических реакций и токсикодермии в зависимости от их способности метаболизироваться в организме;

впервые выявлена частота встречаемости лекарственной аллергии в структуре аллергии в целом, их клинические формы в зависимости от риска развития этих осложнений при воздействии отдельных групп лекарственных средств, а также зависимость развития аллергии на лекарственные средства от возрастной и половой принадлежности пациентов с определением наиболее «уязвимой» возрастной категории и пола для возникновения тех или иных форм аллергии.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

выявление распространенности аллергии лекарственной этиологии в зависимости от лекарственных средств, от структуры их клинических форм, наиболее уязвимой возрастной категории и полового различия позволяет прогнозировать вероятный риск их возникновения и определить на ранних этапах их возникновения;

выявление особенности сезонной встречаемости отека Квинке и

токсикодермии лекарственной этиологии, наряду с другими критериями, улучшает возможности прогнозирования риска развития этих осложнений;

определение полиморфизма Arg144Cys гена CYP2C9 дает возможность прогнозировать и выделить группу больных с высоким риском развития лекарственной аллергии;

созданный способ прогнозирования риска развития аллергии на лекарственные вещества в виде анафилактоидных реакций и токсикодермии, в зависимости от их способности метаболизироваться в организме, будет способствовать предупреждению риска развития аллергических реакций.

Достоверность результатов исследования подтверждается использованными в исследовании современных, апробированных взаимодополняющих клинико-экспериментальных, клинико-лабораторных, молекулярно-генетических и статистических методов, достаточным количеством больных, адекватностью полученных результатов теоретическим и практическим выкладкам, сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследованиями, заключением, подтверждающим полученные результаты полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов работы заключается в расширении уровня теоретических представлений о механизмах формирования и структуре причин лекарственной аллергии. Полученные данные пополняют теоретические и практические знания о роли лекарственного метаболизма и значении резистентности бактерий к противомикробным препаратам в возможности прогнозирования и предотвращения лекарственной аллергии, а также оптимизации фармакотерапии.

Практическая значимость исследования заключается в том, что разработанный способ прогнозирования риска развития аллергической токсикодермии и анафилактоидных реакций на лекарственные вещества, в зависимости от их способности метаболизироваться в организме и особенностей реактивности организма больных на воздействие некоторых факторов внешней среды, позволяет своевременно предупреждать появление лекарственной аллергии, оптимизировать и индивидуализировать фармакотерапию различных заболеваний.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных результатов исследований по прогнозированию риска развития аллергии на лекарственные вещества, в зависимости от их способности метаболизироваться в организме, от времени года и поло-возрастной принадлежности пациентов, разработаны методические рекомендации: «Аллергия лекарственной этиологии: распространенность, патогенез, клинические формы проявления» (утверждено в Министерстве здравоохранения № 8н-д/64 от 3 мая 2011 года). Методические рекомендации позволили предупреждать риск развития аллергических осложнений на лекарственные средства.

«Способ прогнозирования аллергии лекарственной этиологии» (утверждено в Министерстве здравоохранения 8н-р/149 от 19 апреля 2019 года). Данные методические рекомендации способствовали профилактике развития аллергии с учетом возраста и пола пациентов, клинических вариантов течения аллергии, периодичности их возникновения, а также способности лекарств метаболизироваться в организме.

Номограмма и электронная программа, разработанная на основе учета факторов, способствующих развитию аллергии, внедрены в практическое деятельность здравоохранения республики, в том числе в практическую деятельность 3 клиники ТМА и Ташкентской областной специализированной соматической больницы (Заключение Министерства здравоохранения № 8н-д /82 от 23 мая 2019 года). Внедрение разработанных подходов к прогнозированию риска развития аллергии на лекарства позволило более эффективно предупреждать риск их развития

Апробация результатов исследований. Результаты данного исследования были обсуждены на 4 международных и 8 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследований. По теме диссертации опубликовано всего 34 научных работ, из них 17 научных статей, в том числе 14 в республиканских и 3 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикаций основных научных результатов докторской диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, списка использованной литературы. Объем диссертации 200 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, сформированы 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 практику, по опубликованным работам и о структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современные представления о генезе и механизме развития аллергических реакции на лекарственные препараты»** изложен обзор литературы, в котором отражены данные о механизме развития аллергических реакции на лекарственные препараты, современные представления о роли системы метаболизма лекарств в генезе развития гиперчувствительности к лекарственным средствам, а также

представлен анализ мировой литературы по изучению лекарственной аллергии на стыке иммунологии и фармакологии.

Во второй главе диссертации **«Клиническая характеристика обследованных больных и методы исследования»** представлена характеристика объекта исследования, методы и методологические подходы, обеспечивающие решение поставленных задач.

Для достижения поставленной цели и решения намеченных задач исследование проводилось в несколько этапов:

Для ретроспективного исследования были использованы истории болезней больных аллергическими заболеваниями, находившихся на стационарном лечении в Ташкентском городском аллергологическом центре в период от 2008 по 2012 годы. Путем анализа этиологического фактора аллергопатологии в изучаемый период были отобраны 547 историй болезней больных различными клиническими формами аллергии лекарственной этиологии, из которых 278 случаев было в 2008 году, 141 – в 2011 году и 128 – в 2012 году.

Для изучения альтернативного механизма возникновения лекарственной аллергии нами проведен анализ структуры назначаемых в повседневной практике лекарственных средств с учетом их метаболизма в организме по материалам 547 историй болезни больных, получавших стационарное лечение в отделениях Наманганского филиала РЦЭМП, городской детской больницы города Намангана, Чусткого и Уйчинского района Наманганской области.

В целях оценки чувствительности наиболее часто высеваемых в условиях патологий микроорганизмов к антибиотикам, часто являющихся причиной развития лекарственной аллергии, была изучена чувствительность следующих возбудителей: *E.coli*, *Klebsiellae pneum.*, *St.aureus*, *St.epidermidis*, *St.haemolyticus*, *St.saprophyticus*, *Str.faecalis*, *Str.viridans*, *Str.pyogenes* и *Candida* к цефазолину, цефтриаксону, ципрофлоксацину, цефотаксу, ампициллину, амоксиклаву, линкомицину и метронидазолу с использованием общепринятых микробиологических методов.

На втором этапе в условиях экспериментальной модели анафилактической реакции, вызванной куриным овалбумином, у 24 морских свинок изучалось состояние монооксигеназной системы (МОС) печени путем определения содержания цитохромов P450 и v5, а также активности фермента НАДФ.Н цитохром-с-редуктазы. Модификацию активности ферментов МОС проводили пероральным введением индуктора фенobarбитала в дозе 50мг/кг.

На третьем этапе были проведены молекулярно-генетические исследования – изучение полиморфизмов –308 G/A, 1075A>C и A293G соответственно генов TNF- α , CYP2C9 и CYP3A4 у 30 больных, у которых возникла аллергия на прием анальгетиков и нестероидных противовоспалительных средств, а также у 31 условно-здоровых неродственных индивидов (узбекской национальности), соответствовавших по полу и возрасту основной группе, с использованием полимеразной цепной

реакции на программируемых термоциклерах CG-1-96 «Corbett Research» (Австралия) и 2720 «Applied Biosystems» (США), с использованием наборов ООО «Интерлабсервис» и «Литех» (Москва), согласно инструкциям производителей (в отделе молекулярной медицины и клеточной технологии НИИ гематологии и переливания крови МЗ РУз).

При статистической обработке результатов исследования количественные признаки выражались как среднее арифметическое \pm ошибка среднего арифметического. Частотные признаки (число лиц с наличием или отсутствием признака) выражались в процентах. По результатам исследования в пакете электронных таблиц Microsoft Excel (2007) была сформирована база данных, на основе которой с помощью стандартного пакета программ Microsoft Excel осуществлялся статистический анализ. Для выявления взаимосвязей между анализируемыми показателями проводили корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции r и проверкой его значимости с помощью критериев t Стьюдента и χ^2 Пирсона.

В третьей главе диссертации **«Клиническая характеристика аллергии на лекарства и ее динамика за последний период»** представлены результаты ретроспективного анализа истории болезни больных со случаями аллергических заболеваний лекарственной этиологии для выяснения частоты их встречаемости, формы проявления и их зависимости от отдельных лекарственных средств. Определен возрастно-половой состав больных лекарственной аллергией в зависимости от формы их проявления, выявлен удельный вес отдельных нозологических форм аллергопатологии лекарственной этиологии, а также динамика их изменения.

Показано, что из 1491, пролеченных за 2008 год в городском аллергологическом центре больных, у 278 (18,6%) имели место аллергические патологии лекарственной этиологии, т.е. практически у каждого пятого больного. У подавляющего большинства больных аллергические осложнения были вызваны одним препаратом (72% больных), и лишь у 1/4 части больных причиной развития аллергических состояний явилось 2 или большее число ЛС. Причем из 78 больных с аллергическими осложнениями на прием нескольких ЛС у 70 причиной было сочетание двух, а у 8 – сочетание трех ЛС.

Среди аллергических осложнений на ЛС наиболее высок был удельный вес острых алергодерматитов, которые встречались у каждого второго больного. При этом наблюдалась тенденция к уменьшению их удельного веса среди больных, у которых причиной возникновения аллергических осложнений явился прием двух и более ЛС. Следующее место по частоте встречаемости занимал отек Квинке (37,8%). Удельный вес больных с этой формой аллергии в группе больных с приемом двух и более ЛС, в отличие от удельного веса больных с острым алергодерматитом, имеет тенденцию к повышению.

В целом, частота встречаемости анафилактического шока и синдрома Стивенса-Джонсона была заметно ниже, чем у указанных выше нозологических форм аллергии на ЛС, однако их удельный вес был

несколько выше среди больных, где причиной возникновения аллергических осложнений явился прием двух и более ЛС.

Поскольку качество проводимых неотложных мер по коррекции этих осложнений во многом зависит от этиологического фактора, т.е. от лекарственного препарата, вызвавшего данное осложнение, отдельно были проанализированы ЛС, вызвавшие аллергические осложнения, относящиеся к различным фармакотерапевтическим группам.

Выявлено, что наибольший удельный вес среди препаратов, вызвавших аллергические осложнения, занимают противомикробные средства (каждый второй больной, получавший одно ЛС). Второе место по значимости занимают нестероидные противовоспалительные (НПВС) и анальгетические средства, которые были причиной развития аллергических осложнений почти у каждого четвертого больного. А при применении ЛС, влияющих на сердечно-сосудистую систему (ССС), желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), витаминов, инфузионных растворов и др. развитие лекарственной аллергии отмечалось приблизительно у каждого пятого больного с аллергией на монопрепарат.

Установлено, что среди противомикробных лекарств лидируют антибиотики, причем наиболее часто аллергические осложнения возникали на антибиотики цефалоспоринового ряда. После антибиотиков, в 23% случаев среди противомикробных средств, причиной возникновения тех или иных аллергических осложнений были сульфаниламидные препараты.

В группе НПВС и анальгетиков преобладал удельный вес анальгетиков (в 61% случаев), среди которых, как причина возникновения аллергических осложнений, ведущее место занимали анальгин и анальгин-содержащие препараты.

Следовательно, при монотерапии главной причиной возникновения аллергических осложнений явились антибиотики и анальгетики.

При приеме двух и более препаратов в более чем половины случаев развитие аллергии возникает на комбинацию антибиотиков с другими группами ЛС. При этом сочетание антибиотика с антибиотиком является причиной аллергических осложнений в 25,6% случаев, сочетание антибиотика с сульфаниламидом – в 23,2%, сочетание антибиотика с анальгетиком – в 23,2% случаев, сочетание антибиотика с НПВС – в 14,0% случаев.

Сочетание анальгетиков с другими ЛС встречается в 32% случаев при аллергии на прием двух и более препаратов. Комбинации других групп ЛС становились причиной возникновения аллергических осложнений сравнительно редко и имели место лишь у каждого девятого больного с аллергией на политерапию.

Далее нами проведен анализ частоты встречаемости отдельных нозологических форм аллергии в зависимости от групп ЛС, вызвавших осложнения.

Было установлено, что среди больных, у которых причиной возникновения аллергических осложнений явились антибиотики - у 57,1%

развился острый аллергодерматит, у 28,6% - отек Квинке, а у остальных больных аллергические осложнения проявились в виде синдрома Стивенса-Джонсона (у 7,1%), анафилактического шока (у 5,7% больных) и риносинусита (в 1,4% случаев). В то же время среди больных, у которых аллергия возникла на прием сульфаниламидов, в основном встречался острый аллергодерматит и отек Квинке. Аллергическая реакция на прием антисептиков проявилась у больных только в виде острого аллергодерматита.

При возникновении аллергических осложнений на прием НПВС и анальгетиков, прослеживается заметное преобладание удельного веса больных с острыми аллергодерматитами по сравнению с отеком Квинке. Среди них практически не встречались больные с другими проявлениями аллергии.

В прогнозировании вероятного риска развития аллергических побочных эффектов от ЛС, наряду с наличием определенной зависимости от групп лекарств и их формы, немаловажное значение имеют индивидуальные характеристики больного, из которых определенный интерес может представить половая принадлежность.

Анализ частоты встречаемости различных форм аллергии на лекарства в зависимости от пола больных показал, что из всех выявленных нами больных с аллергией на лекарства 37,4% приходятся на долю мужчин и 62,6% - на долю женщин, т.е. удельный вес женщин с аллергией на лекарства в 1.7 раза превышает удельный вес таковых у мужчин.

Аналогическая картина прослеживается при анализе половых различий в зависимости от количества лекарств, вызвавших аллергические осложнения. При этом, если в группе больных, у которых аллергические осложнения возникли на прием одного препарата, соотношение мужчин и женщин составляет 1:1.5, то в группе больных с аллергией на прием двух и более препаратов составляет 1:2.3.

Следовательно, среди больных с аллергией на лекарства наблюдается отчетливое преобладание удельного веса больных женского пола, причем это более отчетливо прослеживается среди больных с аллергией на прием двух и более препаратов.

Для выяснения вопроса о характерности указанного соотношения пола для всех форм аллергии, был проведен анализ полового соотношения в зависимости от нозологических форм аллергических заболеваний.

Выявлено, что среди больных с острым аллергодерматитом на прием одного препарата соотношение мужчин и женщин составляет 1:1.7, а на прием двух и более препаратов – составляет 1:1.8, соответственно. Почти аналогичную картину можно проследить среди больных с отеком Квинке. Однако в отличие от острого аллергодерматита, среди больных с отеком Квинке на прием двух и более лекарственных препаратов преобладание удельного веса женщин становится более выраженным.

Несколько иная картина прослеживается при изучении соотношения мужчин и женщин среди больных с анафилактическим шоком и синдромом Стивенса-Джонсона. При этом, если среди больных с анафилактическим

шоком на прием одного препарата это соотношение составляет 1:1, то среди больных с синдромом Стивенса-Джонсона – составляет 5:1, то есть в последних нозологических формах аллергии на лекарства прослеживается отчетливое преобладание удельного веса больных мужского пола.

Наряду с этим, нами был проведен анализ полового различия среди анализируемой группы больных в зависимости от фармакологических групп ЛС.

Среди больных, у которых причиной аллергии явились антибиотики, соотношение мужчина/женщина составило 1:1.6, что указывает на заметное преобладание среди больных удельного веса женщин. А в группе больных, у которых причиной аллергии явились анальгетики, наоборот, это соотношение составило 1.3:1.0, что свидетельствует о преобладании удельного веса больных мужского пола. В тоже время среди больных, принимавших антисептики и витамины, соотношение мужчин и женщин было одинаковое, т.е. 1:1.

В группах больных, где причиной аллергии явились препараты, влияющие на сердечно-сосудистую систему и ЖКТ, инфузионные растворы и другие ЛС, наблюдалось отчетливое преобладание удельного веса пациентов женского пола. Тогда как, в группах больных, принимающих НВПС и анальгетики, преобладание аллергических осложнений среди женщин было не столь существенным.

Определенный интерес для прогнозирования вероятного риска развития осложнений от лекарств аллергического генеза представляет и выяснение возрастных категорий больных с лекарственной аллергией как в зависимости от ЛС, вызвавших аллергию, так и от нозологических форм аллергии.

Результаты проведенного анализа в этом направлении, показывают, что возраст больных с лекарственной аллергией варьирует в широком диапазоне (от 14 лет до 83 лет). Средний возраст больных составляет $42,5 \pm 1,05$ лет, причем среди больных с аллергией на прием одного препарата это составляет $41,7 \pm 1,23$ лет, а на прием двух и более лекарств составляет $44,6 \pm 2,02$ лет, соответственно.

При анализе среднего возраста больных с лекарственной аллергией в зависимости от лекарств, вызвавших данное осложнение, установлено, что средний возраст больных с аллергией на антибиотики составляет $40,18 \pm 2,14$ лет, а у больных с аллергией на антисептики и витамины этот показатель оказался ниже данного возрастного уровня соответственно на 44,1% и 30,8%. В то же время средний возраст больных с аллергией на лекарства, влияющих на сердечно-сосудистую систему, был, наоборот, выше на 45,2%.

Следовательно, аллергия на антисептики и витамины наиболее часто возникает в более молодом возрасте, а на ЛС, влияющих на сердечно-сосудистую систему, в более старшем возрасте, что, по-видимому, связано с преимущественным развитием сердечно-сосудистых заболеваний в более старших возрастных группах.

Анализ среднего возраста больных с лекарственной аллергией в зависимости от клинической формы их течения показал, что средний возраст

больных с отеком Квинке оказался несколько выше возраста больных с острым аллергодерматитом, а средний возраст больных с синдромом Стивенса-Джонсона превышает средний возраст больных с отеком Квинке, но меньше чем средний возраст больных с анафилактическим шоком. Почти аналогичную картину можно видеть среди больных с аллергией на прием двух и более ЛС.

Таким образом, по мере увеличения среднего возраста риск развития более тяжелых форм лекарственной аллергии увеличивается.

Для более точного определения роли возрастного фактора в развитии аллергических осложнений на лекарства анализируемые больные были разделены по возрастным категориям.

При этом оказалось, что среди больных с аллергией на прием одного лекарства наибольшее их число приходится на возрастные группы от 21 до 30 лет (21,5%) и от 41 до 50 лет (20,0%), а наименьшее – на возрастную группу до 20 лет (11,0%). В то же время в возрастных группах от 31 до 40 лет, от 51 до 60 лет и свыше 60 лет удельный вес больных был распределён почти одинаково.

В отличие от больных с аллергией на прием одного лекарства, у больных с аллергией на прием двух и более лекарств число больных приходится на возрастную категорию свыше 60 лет. При этом удельный вес больных в данной возрастной группе становится на 45,3% выше по сравнению с больными, у которых отмечалась аллергия на прием одного лекарства, а удельный вес больных от 21 до 30 лет, наоборот, снижается на 46,5%.

Выяснение распределения больных с выявленными нами нозологическими формами по возрастным группам показало, что из числа больных с острым аллергодерматитом наибольшее количество больных приходится на возрастную группу от 21 до 30 лет и от 41 до 50 лет, наименьшее – до 20 лет. А в возрастных категориях от 31 до 40 лет, от 51 до 60 лет и свыше 60 лет указанная нозологическая форма аллергии представлена почти в одинаковой степени.

В отличие от острого аллергодерматита, при отеке Квинке наибольшее число больных было в возрастных группах от 31 до 40 лет и от 41 до 50 лет, а наименьшее – до 20 лет и от 21 до 30 лет. При этом удельный вес больных от 21 до 30 лет, по сравнению с таковыми больных с острым аллергодерматитом, снижается в 2 раза, а удельный вес больных от 31 до 40 лет, наоборот, возрастает в 1,4 раза.

Наибольшее число больных с анафилактическим шоком прослеживается в возрастных категориях от 51 до 60 лет и свыше 60 лет. При этом удельный вес больных в указанных возрастных категориях становится соответственно выше в 2 раза и 1,5 раза, по сравнению с таковыми больных с отеком Квинке, а также соответственно в 2,2 раза и 1,6 раза, по сравнению с таковыми с острым аллергодерматитом. Кроме того, среди этой категории больных становится заметно выше и удельный вес больных с возрастом до 20 лет. В отличие от всех изучаемых нозологических форм аллергии, синдром

Стивенса-Джонсона встречался в возрасте, начиная с 31 лет. При этом наибольшее число больных наблюдались в возрастных категориях от 41 до 50 лет и свыше 60 лет.

Изучение распределения больных на возрастные группы в зависимости от препаратов, вызвавших осложнение, показало, что аллергические осложнения на ЛС противомикробного ряда в основном приходятся на больных от 21 до 40 лет (45,5%), а возрастные группы от 41 до 50 лет, от 51 до 60 лет и старше 60 лет представлены в меньшей степени и почти в эквивалентном удельном весе. Лица же до 20 лет составляли лишь 1/10 часть больных с аллергией на противомикробные средства.

В зависимости от отдельных групп противомикробных средств распределение больных на возрастные категории также имело определенное различие. Так, если 1/3 часть больных, принимавших антибиотики, была в возрасте от 21 до 30 лет, то 1/3 часть больных, принимавших сульфаниламиды, была в возрасте от 31 до 40 лет. В то же время подавляющее количество больных, получавших антисептики (83,3%), были в возрасте до 30 лет.

Следовательно, для отдельных групп противомикробных средств прослеживаются наиболее «уязвимые» возрастные категории больных с аллергическими побочными эффектами.

Для НПВС и анальгетиков в целом подобными возрастными категориями, судя по результатам нашего анализа, является возраст от 31 до 50 лет, где сосредоточена почти половина больных, получавших эти ЛС. Вместе с тем, и здесь имеются определенные различия в зависимости от отдельных групп лекарств. Так, если наибольшее количество аллергических осложнений на прием анальгетиков наблюдается в возрасте от 31 до 40 лет (28,6%), то на прием НПВС наблюдается в возрасте от 41 до 50 лет (33,3%). Что же касается лекарств, влияющих на сердечно-сосудистую систему, то здесь аллергические осложнения наблюдаются только начиная с 31 лет, причем «пик» приходится на группу больных старше 60 лет (44,4%). В то же время аллергические осложнения от приема витаминов наблюдаются у больных до 50 лет, причем «пик» приходится на возраст от 21 до 30 лет (66,7%).

Аллергические реакции на прием ЛС, влияющих на желудочно-кишечный тракт, наиболее часто встречаются среди больных в возрасте свыше 50 лет (50%), а на инфузионные растворы – в возрасте от 31 до 40 лет и свыше 60 лет.

Следовательно, для каждой фармакодинамической группы ЛС существуют определенные возрастные группы, среди которых наиболее высок риск развития аллергических осложнений.

Учитывая факт, что в прогнозировании вероятного риска развития аллергических осложнений от лекарственных средств играет определенную роль сезонность их возникновения, а также, что среди клинических проявлений аллергических реакций на лекарства аллергодерматиты и отек

Квинке занимают ведущее место, нами была изучена частота их встречаемости в зависимости от времени года.

В целом, наибольший удельный вес больных с лекарственной аллергией отмечается в зимний период года. При этом, более чем 1/3 больных лекарственной аллергией встречается именно в этом периоде года. В последующем их удельный вес снижается и, приближаясь к летнему периоду года, их число снижается до минимума (17,3%).

Анализ сезонной характеристики встречаемости лекарственной аллергии в зависимости от клинических форм проявления показывает, что в структуре лекарственной аллергии удельный вес аллергодерматитов составляет в среднем 53,2% и эта цифра практически не меняется в зависимости от периодов года. В то же время удельный вес отека Квинке, хотя в среднем составляет 37,8%, однако в летний период года удельный вес последнего достигает до 47,9% и в осенний период снижается до 27,7%.

Было установлено, что число случаев как аллергодерматита, так и отека Квинке в течение года колеблется в достаточно широком диапазоне. При этом, если удельный вес аллергодерматитов в структуре лекарственной аллергии варьирует от 20% до 75%, то отека Квинке – соответственно от 16,7% до 80,0%. При этом, лекарственный аллергодерматит в 37,2% случаев встречается в зимний период года и соответственно в 22,3%, 16,2% и 24,3% случаях проявляется в весенний, летний и осенний периоды года, тогда как отек Квинке в 36,2% случаев выявляется зимой и соответственно в 24,8%, 21,9, 17,1% случаях встречается весной, летом и осенью.

Из полученных данных становится очевидным, что выявляемость лекарственного аллергодерматита и отека Квинке распределяется неравномерно в течение года. При этом наибольшее число больных наблюдается в зимний период года, а наименьший – летний (аллергодерматит) и осенний (отек Квинке) периоды года, что указывает на наличие сезонного ритма в частоте их возникновения.

Одной из закономерностей динамики их встречаемости в течение года является наличие «полугодового ритма». Проведенный анализ показывает, что аллергодерматиты по частоте встречаемости в течение года имеют два пика подъема и два пика снижения. При этом, если в январе, июне происходит учащение числа случаев аллергодерматитов, то в марте и в августе отмечается, наоборот, заметное снижение частоты их встречаемости. Так, удельный вес больных с аллергодерматитом в январе и июне становится выше среднегодового уровня соответственно на 26,3% и на 41,0%. В то же время, в марте и в августе удельный вес больных с этой клинической формой аллергии, наоборот, опускается ниже среднегодового уровня на 22,0% и на 62,4%, соответственно.

Почти аналогичная периодичность выявляется и в отношении частоты встречаемости отека Квинке. При этом, если в августе и декабре удельный вес больных с отеком Квинке превышает среднегодовое значение на 111,6% и на 35,7%, то в июне и в сентябре, наоборот, становится ниже от среднегодового на 55,8 и 47,1%, соответственно.

Следовательно, частота встречаемости аллергодерматита и отека Квинке лекарственной этиологии имеет определенную цикличность и дискордантную зависимость в течение года. При этом, когда удельный вес больных с аллергодерматитом достигает своего максимального значения, удельный вес больных с отеком Квинке снижается до минимального значения или наоборот.

Результаты проведенного ретроспективного исследования в динамике показали, что если в 2008 году у подавляющего большинства больных аллергические осложнения были вызваны одним препаратом (72% больных), и лишь у $\frac{1}{4}$ части больных причиной развития аллергических состояний явилось 2 и более лекарственных средств, то в 2012 году наблюдалось увеличение доли последних более чем в 1,5 раза (рис. 1).

Выявленная в 2008 году картина распределения аллергических осложнений в зависимости от групп лекарственных средств, где наибольший удельный вес имели противомикробные средства (каждый второй больной), затем нестероидные противовоспалительные (НПВС) и анальгетические средства (почти у каждого четвертого больного), не претерпела существенных изменений в 2012 г.

Изучение структуры противомикробных средств, вызвавших аллергические осложнения, в динамике свидетельствует о том, что в целом основной причиной развития аллергии остаются антибиотики, однако в течение исследуемых 5 лет произошли определенные структурные изменения аллергических реакции относительно различных групп противомикробных препаратов.

Так, в 2008 г наиболее часто аллергические осложнения возникали на антибиотики цефалоспоринового ряда (26,8%), затем, чуть уступая им, располагались препараты пенициллинового ряда, а сульфаниламидные препараты были причиной возникновения тех или иных аллергических осложнений в 19,6% случаев. Тогда как число случаев аллергических осложнений в ответ на прием антибиотиков из групп фторхинолонов и левомицетина было на порядок ниже (1,8%).

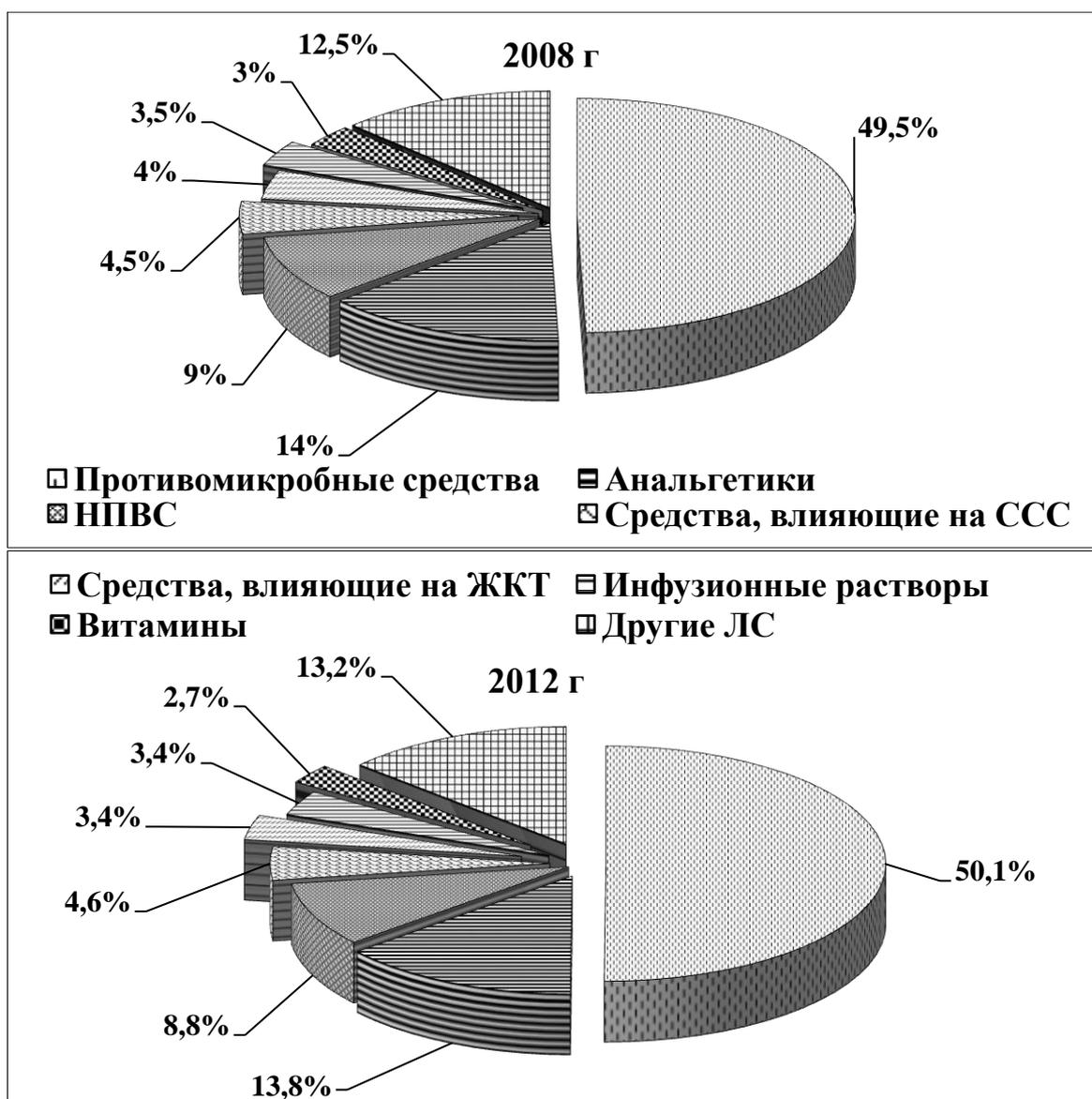


Рис. 1. Частота выявления аллергии на отдельные группы лекарств.

В дальнейшем доля сульфаниламидных препаратов стала снижаться до уровня 3,1% в 2012г, что почти в 6 раз ниже показателя пятилетней давности. На этом фоне, за исключением препаратов пенициллинового ряда, произошел значительный прирост доли антибиотиков различных групп. Наиболее существенное увеличение стали проявлять антибиотики из групп фторхинолонов и левомецетина, доля которых выросла более чем в 4-5 раз. По-прежнему лидирующими оставались антибиотики цефалоспоринового ряда, аллергические осложнения от которых уже составляли 1/3 таковых от приема противомикробных препаратов (рис.2).

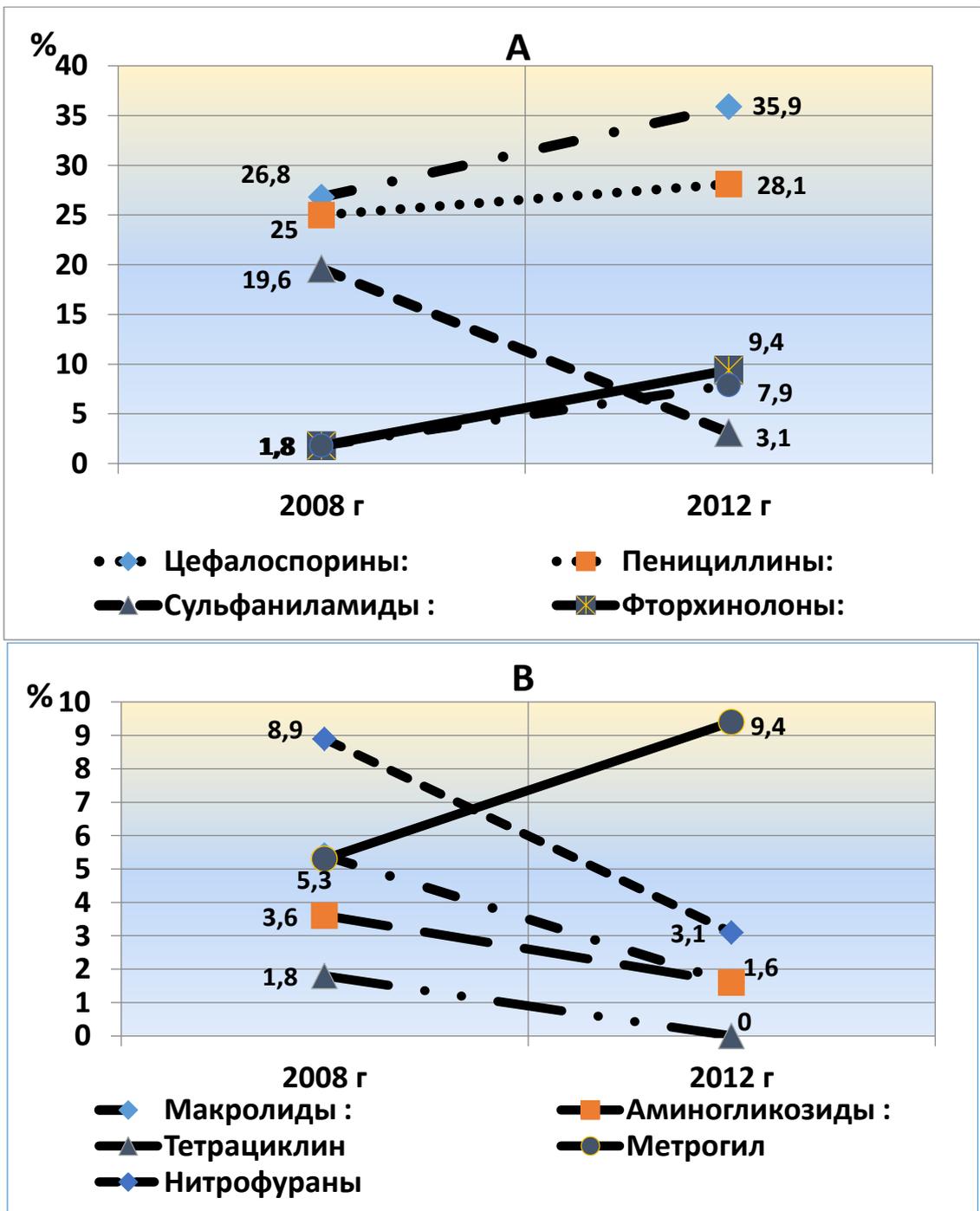


Рис.2. Динамика изменения частоты выявления аллергических реакций, вызванных отдельными группами противомикробных препаратов.

Динамика изменений возрастной категории больных с аллергией на противомикробные средства показала, что если в 2008 г аллергические осложнения на лекарственные средства противомикробного ряда в основном приходились на больных в молодом возрасте, т.е. до 35 лет (47,6%), и несколько меньше в этом отношении были представлены более старшие возрастные группы (от 35 до 60 лет - 38,3% и старше - 14,1%), то в последующие годы, большинство больных с аллергией на противомикробные средства были в возрасте от 35 до 60 лет, удельный вес которых составил в

2012 году 46,1%. Тогда как удельный вес больных старше 60 лет в среднем составил 1/4 часть из числа всех больных с аллергией на противомикробные препараты. В целом, к 2012 г соотношение возрастных групп в порядке их возрастания относительно развития аллергических реакций на противомикробные средств приняло следующий вид: 1-2-1. Причем возраст от 35 до 60 лет стал превалирующим в этом процессе (рис.3).

Таким образом, в 2012г аллергические осложнения, вызываемые противомикробными средствами, в основном, обеспечивались антибиотиками (96,9%), что возможно отражает изменения структуры потребления противомикробных средств. За пятилетний период произошли изменения возникновения аллергических осложнений на противомикробные лекарственные препараты по возрастным категориям в сторону «старения» пациентов, т.е. увеличения доли представителей старше 35 лет, за счет уменьшения доли более молодых лиц. Причем больных старше 60 лет за этот период становится почти в 2 раза больше.

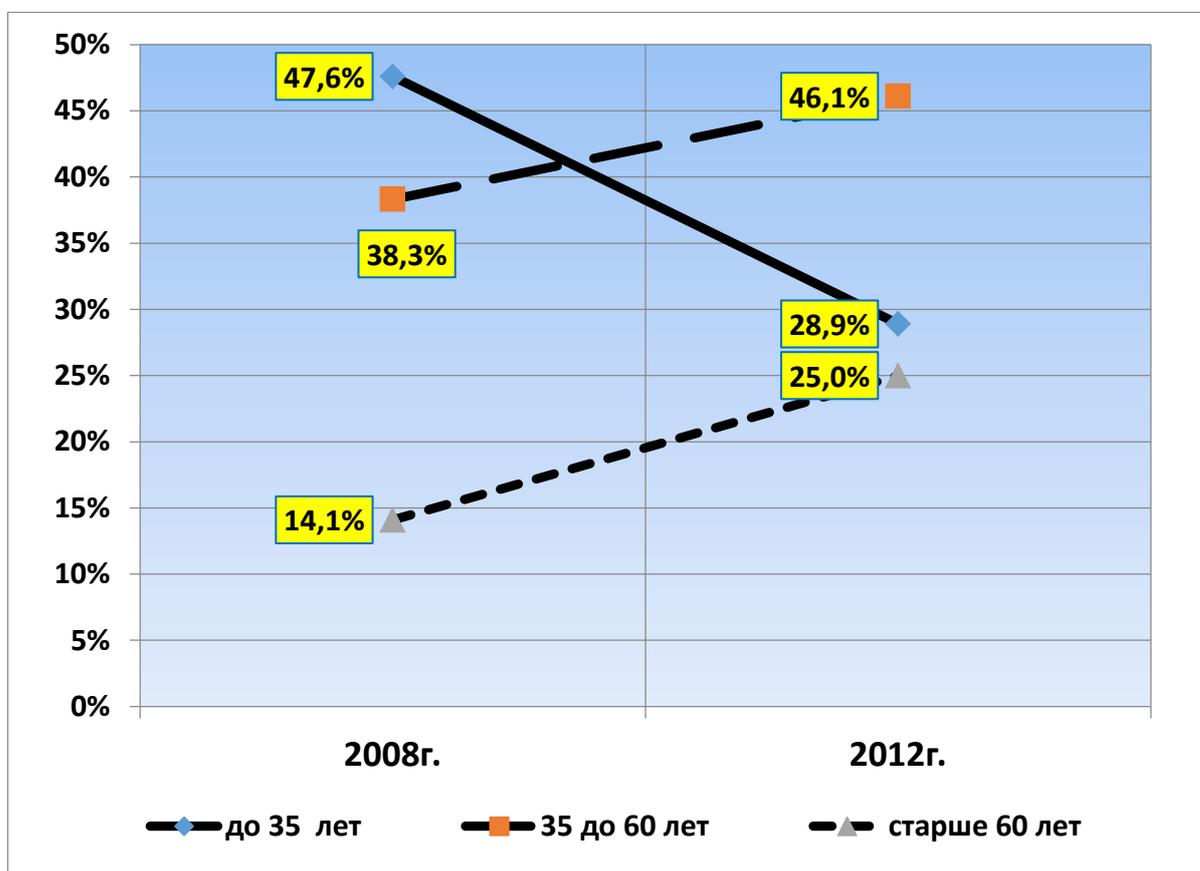


Рис.3. Динамика выявляемости аллергии на противомикробные средства в зависимости от возраста больных.

Среди больных, у которых причиной аллергии явились противомикробные средства, в 2008 выявлялось заметное преобладание удельного веса женщин. В последующем эта тенденция резко возросла и аллергия на противомикробные препараты встречалась в 3,5 раза чаще у женщин, чем у мужчин. На основании литературных данных о различиях в

распространенности аллергии в период детства и зрелости становится ясно, что половые гормоны могут сыграть существенную роль в этом феномене, хотя нельзя пренебречь особенностями стиля жизни и работы.

Несмотря на значительные изменения в частоте встречаемости лекарственных аллергий на отдельные классы противомикробных препаратов за исследуемый 5-летний период, существенных сдвигов в соотношении клинических форм аллергии лекарственной этиологии в 2012гг не произошло. Выявлялась лишь тенденция к некоторому снижению доли аллергодерматита за счет увеличения таковой отека Квинке. В отношении остальных клинических форм наблюдалось двукратное снижение развития синдрома Стивенса-Джонсона и увеличение доли других форм аллергий (рис.4).

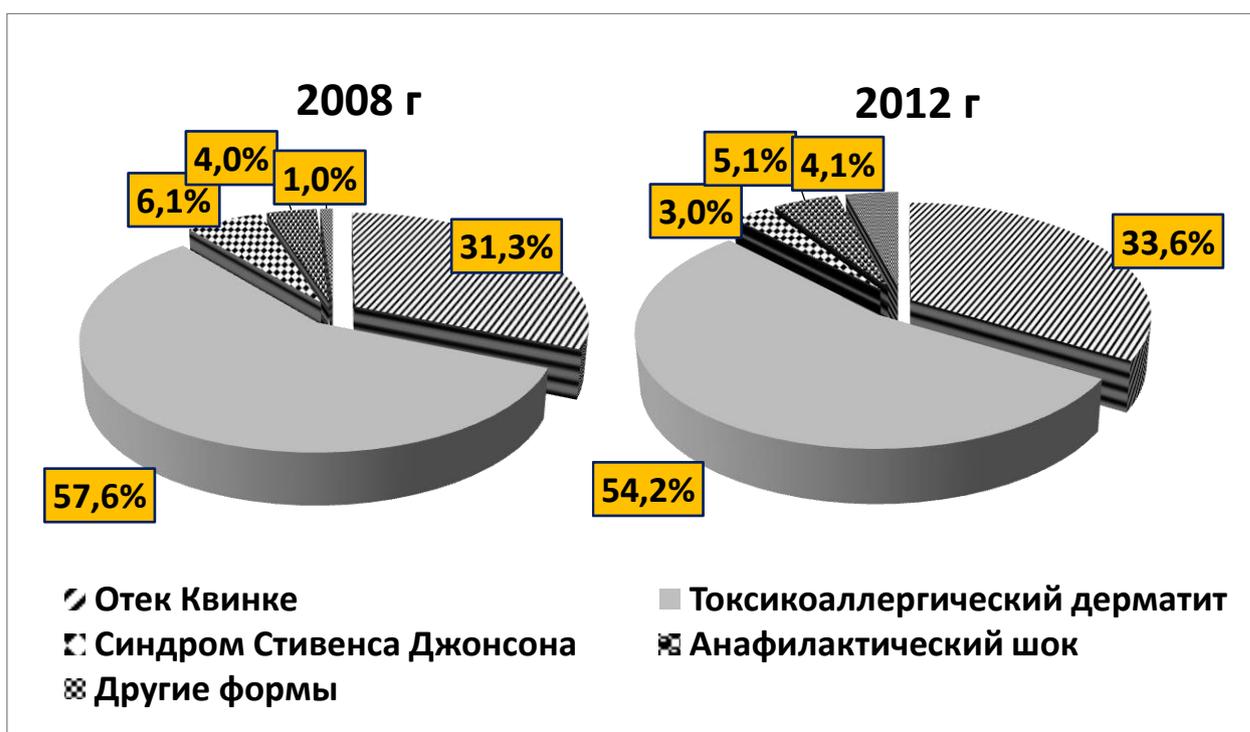


Рис.4. Соотношение клинических форм аллергических реакций на противомикробные препараты.

Самой частой причиной развития, как острого аллергодерматита, так и отека Квинке оставались антибиотики, преимущественно цефалоспоринового ряда. При этом, генерализованная форма аллергодерматита сравнительно часто развивается на прием 2-х и более лекарственных препаратов. В то же время, число случаев развития ограниченной формы аллергодерматита на прием 2-х препаратов оказалось в два раза меньше, чем у больных с генерализованной формой аллергии, а больных с аллергией на прием 3-х лекарств практически не встречалось среди них. Развитие синдрома Стивенса-Джонсона и анафилактического шока также было наиболее характерным для осложнения от приема антибиотиков.

Выявленная структура лекарственной аллергии может отражать структуру потребления лекарственных средств, поскольку в ряде стран

выявляются иные соотношения. Так, в странах Латинской Америки [14] лекарственными группами, наиболее часто вызывающими аллергическую реакцию, оказались НПВС (52,3%), бета-лактамы (13,8%) и другие антибиотики (10,1%). Резкое возрастание аллергических осложнений вызываемых антибиотиками (96,9%) за счет падения доли сульфаниламидных препаратов в нашей стране в определенной мере отражают изменения предпочтений врачей в выборе лекарственных средств при назначении их больным.

В четвертой главе диссертации **«Структура лекарственных веществ, используемых в практике, с учетом их метаболизма в организме»** приводятся данные по частотному анализу использованных для лечения лекарственных средств как по их фармакологическим группам, так и по удельному весу препаратов, подвергающихся в организме метаболизму в печени.

Результаты проведенного ретроспективного анализа показывают, что в рамках фармакотерапии 239 больных, пролеченных в отделениях, были использованы в среднем 27 фармакологических групп лекарств, состоящих из более 125 наименований. Было осуществлено 1388 назначений, что на одного больного составляло 5,8 назначений. Из фармакологических групп наиболее высокий удельный вес занимают плазмозаменители и солевые растворы, которые составляют 18,4% всех назначений. Около 15% всех назначений приходится на долю НПВС и анальгетиков, а противомикробные средства занимают около 14% всех назначений. Остальные группы лекарственных средств представлены в структуре примененных лекарственных средств в меньшей степени.

На одного больного приходится в среднем не менее 5-8 назначений препаратов. В то же время известно, что при увеличении числа назначаемых лекарств более четырех вероятность развития побочных эффектов (в том числе и аллергических) увеличивается экспоненциально. Кроме того, риск развития аллергических побочных эффектов зависит и от частоты использования одних и тех же лекарств у одного больного.

Проведенный анализ в этом направлении показывает, что независимо как от уровня оказания медицинской помощи, так и ее экстренности наиболее часто назначаемыми оказались препараты из групп плазмозаменителей с солевыми растворами, противомикробные средства и НПВС с анальгетиками.

Из 198 больных, получавших стационарное лечение по поводу лекарственной аллергии, у 104 – препарат, вызвавший данное осложнение, относился к лекарственным средствам, подвергающимся биотрансформации в организме. В целом, это составило около 2\3 всех лекарств, которые явились причиной развития аллергического побочного действия.

Следовательно, у более половины больных с лекарственной аллергией причиной развития побочного действия были препараты метаболизирующиеся в организме.

Для нас представлял определенный интерес выявление структуры клинических форм проявления лекарственной аллергии в зависимости от способности препарата подвергаться биотрансформации в организме.

Выявлено, что если острый алергодерматит встречается чаще как аллергическое осложнение на лекарства, метаболизирующиеся в организме, то синдром Стивенса-Джонсона встречается более часто как аллергическое осложнение на лекарства, неметаболизирующиеся в организме. Кроме того, женщины на 12,5% чаще страдают аллергией на лекарства, не подвергающиеся биотрансформации в организме.

Анализ среднего возраста изучаемых больных показывает, что в группе больных с аллергией на лекарства, подвергающиеся биотрансформации в организме, этот параметр в среднем на 2 года выше, чем в группе больных с аллергией на лекарства, не подвергающиеся биотрансформации в организме. Причем это более характерно для женщин, чем для мужчин.

Поскольку в настоящее время невозможно предсказать на какой препарат или его метаболит может развиваться аллергическая реакция, вполне оправданным является мнение о том, что способность к сенсibilизации зависит не столько от химической структуры лекарства, сколько от характера его метаболизма в организме. Вместе с тем, широко используемые за рубежом методики научных исследований для изучения у людей процессов биотрансформации лекарственных веществ, основанные на анализе результатов фармакокинетики вводимых в организм тест-препаратов, невозможно использовать в нашем случае у больных с лекарственной аллергией, поскольку это может спровоцировать обострение их клинического состояния.

Наши первые исследования ограниченного числа полиморфизмов генов цитохрома P-450 и гена одного из провоспалительных цитокинов (полиморфизм 1075A>C гена CYP2C9 и A293G гена CYP3A4, связанные с уменьшением активности ферментов, метаболизирующих лекарственные вещества, а также полиморфизм G-308A гена TNF- α (фактор некроза опухолей), ассоциированная с его более высоким уровнем) показали, что они не являются высокоэффективными маркерами развития лекарственной аллергии, хотя и выявлена тенденция обнаружения большей частоты их гетерозиготных вариантов среди страдающих лекарственной аллергией.

Существенная ассоциация с риском развития лекарственной аллергии выявлена лишь относительно полиморфизма Arg144Cys гена CYP2C9, который был выше почти в 5.4 раз при носительстве мутантного "Т" аллеля. В то же время, несмотря на высокий показатель OR=2.1, не установлены статистически значимые различия в частоте встречаемости гетерозиготного генотипа полиморфизма A293G гена CYP3A4. Возможно, это связано со сравнительно небольшой выборкой, либо же говорит о довольно высокой распространенности этого полиморфизма в нашей популяции.

У всех больных с полиморфизмом Arg144Cys (430C>T) гена CYP2C9 как при гомозиготном, так и при гетерозиготном вариантах аллергические осложнения развивались в ответ на прием обезболивающих препаратов и

НПВС в сочетании с другими лекарственными средствами. Аллергические осложнения, вызванные обычно одним препаратом, а именно, антибиотиками цефалоспоринового ряда или гентамицином, т.е. веществ, в основном, выделяющихся из организма почками и плохо подвергающихся биотрансформации, развивались у лиц без каких либо мутаций в изученных генах. Следовательно, метаболизм лекарственных средств имеет определенное значение в возможности развития лекарственной аллергии.

Таким образом, в данной главе диссертации установлено, что для лекарств, подвергающихся метаболизму в организме, в генезе лекарственной аллергии играет состояние монооксигеназной системы, в частности полиморфизма генов цитохрома Р-450. Выявлено, что в структуре лекарственных средств, используемых для лечения заболеваний в медицинской практике, более половины занимают препараты, метаболизирующиеся в печени. Экспериментальные исследования системы биотрансформации лекарственных веществ при сенсibilизации доказывают угнетение функции этой системы. Тогда как ее восстановление путем применения индукторов существенно снижает летальность животных от аллергического шока. Наличие более высокого уровня мутантного “Т” аллеля гена СYP2C9, способствующего снижению активности соответствующих ферментов биотрансформации лекарственных веществ, у больных с аллергическими реакциями на прием обезболивающих препаратов и НПВС, в метаболизме которых принимает участие СYP2C9, также свидетельствует об участии этой системы в генезе возникновения лекарственной аллергии. Относительно препаратов плохо метаболизирующихся в организме, к которым в основном относятся противомикробные лекарственные средства, важную роль в списке причин развития лекарственной аллергии играет наличие бактериальной устойчивости к ним.

В пятой главе диссертации **«Способ прогнозирования риска возникновения аллергии на лекарственные вещества»** приводятся результаты разработки первого, информативного, относительно простого и надежного способа прогнозирования вероятного риска развития аллергических побочных эффектов лекарственных средств для их предотвращения, позволяющего учитывать как влияние ряда факторов, так и индивидуальные характеристики больного.

Предпосылками для создания способа прогнозирования служили следующие факты: предварительные исследования, в которых выявлено, что в популяции Узбекистана наиболее часто тяжелые аллергические реакции вызывают антибиотики (более половины всех случаев) и обезболивающие препараты (анальгетики, особенно нестероидные и ненаркотические, - в четверти случаев), назначенные как самостоятельно, так и в сочетании с другими препаратами; эти реакции в подавляющем большинстве случаев проявляются в виде не опасных для жизни кожных проявлений (например: токсикодермии – в 70%) и опасных генерализованных – анафилактических реакций (анафилактический шок, отек Квинке и некоторых других

синдромов - в 20%); в их развитии существуют определенные половые и возрастные различия, сезонные ритмы. Были приняты во внимание также такие факты, как: развитие анафилактических реакций не зависит от дозы принимаемых лекарственных веществ, реакция может развиться сразу после однократного или второго приема препарата, а токсикодермии чаще возникают через некоторый промежуток после приема лекарственного вещества, при лечении хронических заболеваний, при длительном назначении препаратов и полипрагмазии (приеме множества препаратов), при этом имеется связь с принятой дозой препарата и степенью задержки выведения его из организма. Поскольку все лекарственные препараты, в зависимости от пути преимущественного выведения из организма, подразделяются на две группы: подвергающиеся и не подвергающиеся метаболизму, индивидуальные изменения количества препарата в организме или скорость их выведения зависят: для первых - от метаболизирующей способности печени, а для вторых – от функциональной способности почек (Риклева I.A., Waterman M.R., 2013). С помощью существующих тестов до назначения лекарственных веществ можно диагностировать сенсибилизацию организма на конкретный препарат, который может проявиться как в виде анафилактических реакций, так и токсикодермии, но выявить вероятность развития такой сенсибилизации в течение курсового приема препарата невозможно.

Сущность способа прогнозирования риска возникновения аллергии на лекарственные вещества заключается в исследовании аллергологического анамнеза, его оценки по балльной системе и подсчете количества баллов. При сборе аллергологического анамнеза учитывается наличие родственников, страдающих аллергической предрасположенностью, хронических аллергических заболеваний, соматических заболеваний, заболеваний печени и почек, грибковых заболеваний кожи и ногтей, подверженности профессиональной вредности, зависимость от сезона года, возраста и половую принадлежность, проводят *in vitro* тест оценки аллергичности препарата, на основании которых прогнозируют риск развития аллергии на лекарственные вещества в виде анафилактических реакций и токсикодермии дифференцированно для лекарственных веществ.

Рассчитывают риск возникновения лекарственной токсикодермии для препаратов, в основном метаболизирующихся в организме (например: анальгетиков, НПВС, антибиотиков типа: левомецетин, тетрациклин, ампициллин) и препаратов, в основном, выводящихся через мочевыделительный тракт (например: антибиотиков пенициллинового и цефалоспоринового ряда, гентамицин и канамицин) по предложенным формулам.

В качестве *in vitro* теста оценки аллергичности конкретного препарата был использован известный тест иммунологической реакции торможения миграции лимфоцитов, поскольку данный тест неинвазивный, используется для выявления возможности развития индивидуальной аллергической реакции путем обнаружения лекарственно-зависимых IgE-антител.

Предлагаемый способ достаточно информативен и надежен для проведения обследования больших групп людей и может быть использован в качестве метода прогнозирования развития аллергических реакций дифференцированно анафилактического типа и токсикодермий при планировании однократного или курсового назначения препаратов, не подвергающихся и подвергающихся метаболизму в организме. Реализация способа приведет к повышению эффективности прогнозирования развития лекарственной аллергии, расширению функциональных возможностей, доступности выполнения и сокращению сроков обследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе результатов, полученных при выполнении докторской диссертации на тему «Клинико-фармакологические и иммуногенетические аспекты аллергии лекарственной этиологии» сделаны следующие выводы:

1. В структуре причин аллергических осложнений при монотерапии ведущее место занимают противомикробные средства (более половины всех случаев, три четверти из которых составляют антибиотики), анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства (четверть всех реакций), препараты, влияющие на сердечно-сосудистую систему и желудочно-кишечный тракт, витамины и инфузионные растворы (седьмая часть всех случаев).

2. В более, чем половине случаев аллергии на прием двух и более препаратов причиной является комбинация антибиотиков с другими группами ЛС, подавляющую часть которых составляют различные противомикробные средства и анальгетики. Свыше трети случаев аллергических осложнений при полипрагмазии приходится на сочетание анальгетиков с другими ЛС, свыше половины которых относятся к анальгетикам, нестероидным противовоспалительным и противомикробным средствам.

3. В подавляющем большинстве случаев (девять из десяти) аллергические осложнения на ЛС развиваются в виде острых алергодерматитов и отека Квинке, удельный вес последнего из которых составляет чуть более трети при приеме одного препарата и возрастает при увеличении числа принимаемых ЛС. В остальных случаях аллергические осложнения проявляются, в основном, в виде более тяжелых состояний: анафилактического шока и синдрома Стивенса-Джонсона, доля которых увеличивается при полипрагмазии.

4. К аллергическим осложнениям на лекарства в форме острых алергодерматитов и отека Квинке более подверженными являются пациенты женского пола, особенно при приеме двух и более препаратов. Тогда как анафилактический шок развивается одинаково часто у мужчин и женщин, а синдром Стивенса-Джонсона - в 5 раз чаще у мужчин. Преобладание удельного веса больных мужского пола было характерным для аллергических осложнений при приеме анальгетиков и сульфаниламидных препаратов.

5. Среди больных с аллергией на прием одного лекарства наибольшее их число приходится на возрастные группы от 21 до 50 лет (свыше 40%), а при приеме двух и более лекарств - на возрастную категорию свыше 60 лет. В основном (около половины всех случаев) аллергические осложнения приходятся для ЛС противомикробного ряда на возрастную группу больных от 21 до 40 лет, для НПВС и анальгетиков - от 31 до 50 лет, а для лекарств, влияющих на сердечно-сосудистую систему и ЖКТ - старше 60 лет. Средний возраст больных с лекарственной аллергией в форме острого аллергодерматита был минимальным и возрастает по мере увеличения тяжести форм лекарственной аллергии.

6. Частота встречаемости клинических форм лекарственной аллергии проявляет изменчивость в пределах околосезонных и полугодовых ритмов с максимумом в зимний период года, с минимумом в летний для аллергодерматитов и осенней для отека Квинке, с выявлением дискордантности между ними в околосезонных ритмах.

7. Генерализованная форма аллергодерматита более часто развивается на прием 2-х и более лекарственных препаратов, особенно при сочетании противомикробных средств между собой, на сульфаниламиды и препараты, влияющие на сердечно-сосудистую систему, при лечении заболеваний респираторной системы, диареи и подъема артериального давления; в противоположность ограниченной, которая чаще развивается при приеме одного препарата, антибиотиков, НПВС, анальгетиков и антагонистов кальция, при лечении заболеваний мочевыделительной системы и купировании болевого синдрома.

8. Динамическое 5-летнее наблюдение частоты аллергических осложнений фармакотерапии выявляет нарастание доли поливалентной аллергии за счет увеличения приема антибиотиков, особенно цефалоспоринового ряда; сдвиг показателей преимущественного развития лекарственной аллергии в сторону более старшего возрастного периода и женщин, определенное уменьшение развития синдрома Стивенса-Джонсона и токсикоаллергического дерматита за счет возрастания других более редких клинических форм.

9. Препараты, преимущественно метаболизирующиеся в организме, составляют чуть более половины всех лекарственных средств, используемых для лечения большинства заболеваний в медицинской практике, но около 2/3 лекарств, являющихся причиной развития аллергического побочного действия. Наличие бактериальной устойчивости к противомикробным средствам играет важную роль в развитии лекарственной аллергии к этим препаратам, обладающим плохой способностью метаболизироваться в организме.

10. Уровень биотрансформации лекарственных веществ имеет обратную зависимость с возможностью развития и тяжестью протекания лекарственной аллергии, что подтверждается угнетением функции монооксигеназной системы при сенсibilизации животных и снижением их летальности от аллергического шока при восстановлении функции этой системы путем

применения индукторов, а также 5-кратным повышением уровня мутантного “Т” аллеля гена CYP2C9, способствующего снижению уровня биотрансформации обезболивающих препаратов и НПВС, у больных с аллергическими реакциями на их прием.

11. Исследование аллергологического анамнеза и его оценка по балльной системе, с учетом хронических аллергических и соматических заболеваний, нарушений функции печени и почек, грибковых заболеваний кожи и ногтей, подверженности профессиональной вредности, зависимости от сезона года, возраста и половой принадлежности, наличия родственников, страдающих аллергической предрасположенностью, в сочетании с проведением ин-витро теста оценки аллергичности препарата позволяет дифференцированно прогнозировать риск развития аллергии в виде анафилактоидных реакций и токсикодермии на лекарственные вещества в зависимости от их способности метаболизироваться в организме.

**THE SCIENTIFIC COUNCIL DSc.16.07.2013.MED.16.01 ON AWARD OF
SCIENTIFIC DEGREES AT THE INSTITUTE OF IMMUNOLOGY AND
TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**TASHKENT INSTITUTE FOR POST-GRADUATE MEDICAL
EDUCATION**

MAVLYANOV ZAFAR ISKANDAROVICH

**CLINICAL-PHARMACOLOGICAL AND IMMUNOGENETIC ASPECTS
OF DRUG ETIOLOGY ALLERGY**

**14.00.17- Pharmacology and Clinical Pharmacology
(Medical sciences)**

DISSERTATION ABSTRACT

OF THE DOCTOR OF MEDICAL SCIENCES (DSc)

Tashkent - 2019

The title of the doctoral dissertation has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration number of

The doctoral thesis has been completed at Tashkent Institute for post-graduate medical education.

The abstract of doctoral dissertation has been written in three languages (Uzbek, Russian and English) (resume) and available online at www.tipme.uz of Scientific Council and on the website of «ZiyoNet» information and educational portal (www.ziynet.uz).

Scientific consultant:

Daminova Lola Turgunpolatovna
PhD of medical sciences

Official opponents:

PhD of medical sciences (.....)

Leading organization:

The defence of the dissertation will be held on "___" _____ 2019 at _____ at the meeting of the Scientific Council 16.07.2013.Tib.16.01 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent, Almazar District, Faraby str., 2. Tel/Fax: 99871-150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Doctoral thesis is available at the Information resource center of the Tashkent Medical Academy (registered under No. _____) (Address: 100109, Tashkent, Almazar District, Faraby str., 2. Tel/Fax: 99871-150-78-25).

Abstract of the dissertation was distributed on "_____" _____ 2019 year.

(mailing Protocol № _____ from _____ 2019 year).

A.G. Gadaev

Chairman of the scientific Council for awarding
scientific degree of the doctor of Medical Sciences, Professor

B.Kh. Shagzatova

Chairman of the scientific Council for awarding
scientific degree of the doctor of Medical Sciences, Professor

M.Sh. Karimov

Chairman of scientific seminar under scientific
Council on award of a scientific degree of the doctor of Medical
Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of doctoral thesis)

The aim of the research is to develop methods for predicting the risk of drug allergy, taking into account gender characteristics, the relationship of clinical course variants with groups of drugs, as well as the frequency of their occurrence and polymorphism of some genes.

The tasks of the research are:

to determine the frequency of occurrence of individual clinical forms of drug allergy and the dynamics of changes in their specific weight by retrospective analysis in stationary conditions;

to study the dependence of the onset of drug allergy on the age and gender of patients;

to determine the range of pharmacological agents most often causing drug allergy and the nature of changes in their structure over time;

to determine the frequency of occurrence of angioedema and drug etiology of toxicoderma depending on the time of the year and seasons;

to study the peculiarities of the functioning of the monooxygenase system of the liver under the experimental conditions on the sensitization model;

to determine the role of the polymorphism of the TNF- α , CYP 3A4 and CYP 2C19 genes in patients with drug allergies;

to develop a method for predicting the risk of developing allergic complications on drugs.

The object of the research were 547 patients with various clinical forms of allergy of drug etiology and 31 practically healthy people in the control group, as well as 24 outbred guinea pigs.

The scientific novelty of the research is as follows:

the seasonal characteristic of the occurrence of angioedema and toxicoderma of drug etiology with the detection of discordance between them in about six months rhythms with a maximum in the winter period of the year was established;

for the first time it was shown that the cause of allergy, a large part of pharmacological agents, is metabolized in the body, and most of the rest are related to antimicrobial agents, which are resistant to microbes;

reciprocal relationships between the immune and monooxygenase systems with suppression of the functional activity of liver monooxygenases under conditions of sensitization and the association of Arg144Cys polymorphism of the CYP2C9 gene with the risk of drug allergy were revealed;

a method has been developed for predicting the risk of developing drug allergy in the form of anaphylactoid reactions and toxicoderma depending on their ability to be metabolized in the body;

for the first time, the frequency of occurrence of drug allergy in the structure of allergy as a whole, their clinical forms depending on the risk of developing these complications when exposed to certain groups of drugs, as well as the dependence of the development of drug allergy on the age and gender of patients with the most vulnerable age categories and gender for the occurrence of certain forms of allergies.

The implementation of research results. Methodical recommendations based on the results of studies on the prediction of the risk of drug allergy, depending on their ability to metabolize in the body, on the time of year, gender and age of patients have been developed titled “Allergy of drug etiology: prevalence, pathogenesis, clinical forms of manifestations” (Conclusion of the Ministry of Health No. 8N-D/64 dated May 3, 2011). Methodical recommendations allowed to prevent the risk of allergic complications on drugs.

“A method for predicting allergy of drug etiology” (Conclusion of the Ministry of Health, 8N-r/149 dated April 19, 2019). These guidelines helped to prevent the development of allergies, taking into account the age and gender of patients, clinical options for the course of allergies, the frequency of their occurrence, and the ability of the drug to be metabolized in the body.

A nomogram and an electronic program developed on the basis of factors, contributing to the development of allergies have been introduced into practical work by the public health services of the republic, including the practical activities of three Tashkent Medical Academy clinics and the Tashkent Regional Specialized Somatic Hospital (Conclusion of the Ministry of Health No. 8n-d/82 dated May 23, 2019). Implementation of the developed methods to predicting the risk of developing an allergy to drugs has made it possible to more effectively prevent the risk of their development.

Publication of research results. On the theme of the dissertation a total of 34 scientific works were published. Of these, 17 scientific articles were published in scientific journals recommended by the Supreme Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for publishing the main scientific results of the doctoral dissertations, including 14 in republican and 3 in foreign journals.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of introduction, review of literature, research methods, 3 chapters of own research, conclusions, list of references. The volume of dissertation is 200 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. А.Х.Аширметов, Н.В.Пирматова, З.И.Мавлянов. Лекарственная аллергия: иммунфармакологические аспекты. Монография (под редакцией И.Р.Мавлянова). Ташкент- 2015, С 102;
2. И.Р. Мавлянов, Л.Т. Даминава, А.Ш. Косимов, З.И. Мавлянов. Особенности аллергических осложнений возникающих при приёме лекарственных средств. Ўзбекистон тиббиёт журнали. 2009, №3. С 18-22; (14.00.00. №8)
3. И.Р.Мавлянов, А.А.Содиқов, З.И.Мавлянов. Лекарственные средства и аллергические поражения кожи (по данным ретроспективного исследования). Назарий ва клиник тиббиёт журнали. 2009, №4. С 28-33; (14.00.00. №3)
4. И.Р.Мавлянов, М.М.Мухсинов, А.Ш.Косимов, Ф.М.Мухсинов, З.И.Мавлянов. Аллергические осложнения лекарств: частота встречаемости и структура (по данным ретроспективного исследования историй болезни). Ўзбекистон фармацевтик хабарномаси. 2009, №2. С 50-60; (14.00.00. №6)
5. И.Р.Мавлянов, Л.Т.Даминава, А.Ш.Косимов, З.И.Мавлянов. Распространенность некоторых форм аллергических побочных действий лекарственных средств в зависимости от времени года. Ўзбекистон фармацевтик хабарномаси. 2009, №4. С 33-37; (14.00.00. №6)
6. И.Р.Мавлянов, А.А.Содиқов, А.Ш.Косимов, З.И.Мавлянов, Н.М.Каримова. Аллергические осложнения на лекарства и сезонная характеристика их встречаемости. Вестник восстановительной медицины. Москва-2010, №5. С 62-64;
7. Мавлянов И.Р., Касымов А.Ш., Мавлянов З.И. Аллергия как осложнение медикаментозной терапии: распространенность, частота встречаемости и механизмы формирования. Фармацевтический вестник Узбекистана. 2011, №2. С 50-59; (14.00.00. №6)
8. И.Р.Мавлянов, А.Ш.Касымов, З.И.Мавлянов. Клинические формы проявления аллергии лекарственной этиологии. Инфекция, иммунитет и фармакология. 2012, №2. С 58-75; (14.00.00. №15)
9. И.Р.Мавлянов, Л.Т.Даминава, З.И.Мавлянов, Н.В.Пирматова, Н.Н. Ахмадалиев Моноксигеназная система и ее роль в механизмах развития лекарственной аллергии. Ўзбекистон тиббиёт журнали. 2014, №5. С 72-78; (14.00.00. №8)
10. Л.Т.Даминава, И.Р.Мавлянов, А.А.Содиқов, А.Ш.Касымов, З.И.Мавлянов. К вопросу прогнозирования риска развития лекарственных аллергических осложнений (по данным ретроспективного исследования). Ўзбекистон тиббиёт журнали. 2014, №6. С 80-85; (14.00.00. №8)

11. И.Р.Мавлянов, Л.Т.Даминова, З.И.Мавлянов. Лекарственная аллергия: предпосылки для формирования прикладных научных исследований. Ўзбекистон тиббиёт журнали. 2015, №4. С 123-125; (14.00.00. №8)

12. Z.I.Mavlyanov. Innovative prospects in the field of medicinal allergy. Proceedings of the Tashkent International Innavation Forum. ТИФ-2015. Р 263-266;

13. И.Р.Мавлянов, Л.Т.Даминова, А.Х.Аширметов, З.И.Мавлянов. Прогнозирование риска возникновения аллергии на лекарственные вещества: достижение и проблемы. Ўзбекистон тиббиёт журнали. 2016, №1. С 79-85; (14.00.00. №8)

14. B.Sh.Abdullaev, I.R.Mavlyanov, A.Kh.Ashirmetov, Z.I.Mavlyanov. Drug allergy: a comparative age and gender characteristics. International Journal of Information Research and Review. 2016 April 2186-2191 (IF: 4,251 по Scientific Jornal Inpact Factor – SJIF, №23);

15. И.Р.Мавлянов, А.Х.Аширметов, А.Ш.Касымов, З.И.Мавлянов. Современные представления о механизме развития аллергических реакций на лекарственные препараты. Ўзбекистон тиббиёт журнали. 2016, №2. С 124-130; (14.00.00. №8)

16. З.И.Мавлянов, И.Р.Мавлянов, А.Х.Аширметов. Лекарственная аллергия: проблема иммунологии или фармакологии? Ўзбекистон тиббиёт журнали. 2016, №3. С 79-84; (14.00.00. №8)

17. A.Kh.Ashirmetov, Z.I.Mavlyanov, B.Sh.Abdullaev. A modern View of the Pathogenesis of allergy with Drug Etiolgy. Journal of Life Sciences Research. 2016, Vol.3, 4. P 50-56;

18. Мавлянов И.Р., Аширметов А.Х., Мавлянов З.И. От патологических процессов к патогенезу лекарственной аллергии. ВЕСТНИК Северо-западного государственного медицинского университета им.И.И.Мечникова. 2017, Том 9, №2. С.19-28;

19. Мавлянов И.Р., Аширметов А.Х., Мавлянов З.И. Взгляд на лекарственную аллергию через призму патогенеза различных патологических состояний (Обзор). Медицинский альманах. 2017, №3(48). С 210-213;

II бўлим (II часть; II part)

20. З.И.Мавлянов. Аллергические осложнения на лекарства. Фармация и общественная здоровья. Материалы конференции с маждународным участием. Екатеринбург. 19 май 2011г. С 323-328;

21. Mavlyanov Z.I. Happen-whether not the immune mechanisms of allergic complications of the medicinal aetiology. Республиканский научно-практическая конференция «Новые технологии диагностики, лечения и реабилитации больных с терапевтическими заболеваниями» Ўзбекистон терапия ахборотномаси. 2012, №2-3. С 186-187;

22. З.И.Мавлянов. Дори этиологияли алергик асоратлар ва уларнинг йиллик даврийлиги. «Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқариш интеграцияси» илмий-амалий анжуман материаллари. Тошкент-2012. Б 134-135;

23. Z.I.Mavlyanov Indicators monoxygenase system of a liver in the conditions of experimental anaphylactic reaction. European and swiss congress of internal medicine. Geneva, Switzerland, 2014;

24. Л.Т.Даминова, З.И.Мавлянов. Предварительные итоги изучения аллергии лекарственной этиологии. Республиканский научно-практическая конференция «Современные лечебно-диагностические технологии и стандарты при заболеваниях внутренних органов» Ўзбекистон терапия ахборотномаси. 2014, №4. С 204-205;

25. Н.В.Пирматова, З.И.Мавлянов, Н.Н. Ахмадалиев. Определение удельного веса потенциальных к аллергическим осложнениям препаратов в структуре лекарств, применяемых для лечения неотложных состояний. Республиканский научно-практическая конференция «Современные лечебно-диагностические технологии и стандарты при заболеваниях внутренних органов» Ўзбекистон терапия ахборотномаси. 2014, №4. С 221;

26. З.И.Мавлянов. Некоторые предпосылки причастности системы цитохром Р-450 зависимых монооксигеназ развитию лекарственной аллергии. Ўзбекистон терапия ахборотномаси. 2014, №4. С 213-214;

27. Н.В.Пирматова, З.И.Мавлянов. Противомикробные средства как причина лекарственной аллергии. Ибн Сино мероси ва замонавий тиббиёт тараккиёти. Илмий-амалий семинар. Термиз-2015. С 55-57;

28. Z.I.Mavlyanov, S.I.Mavlyanov. Some background of participation cytochrome P-450 dependent monoxygenases of drug allergy. Ибн Сино мероси ва замонавий тиббиётнинг долзарб муаммолари VIII халқаро Ибн Сино уқишлари. Бухоро-2015. Б 152-153;

29. Н.В.Пирматова, З.И.Мавлянов, Н.Н. Ахмадалиев. Поливалентная лекарственная аллергия на антибактериальные препараты: картина дня. Международная научно-практическая конференция «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и геномных технологий» Журнал теоретической и клинической медицины. 2015, № 4, С 258-259;

30. З.И.Мавлянов. Изучение полиморфизма генов CYP3A4 и CYP2C9 у больных ревматоидным артритом с аллергией на нестероидные противовоспалительные средства. «Ревматологическая служба вчера, сегодня, завтра» Материалы I съезда ревматологов Узбекистана. Ташкент 2016. С 213;

31. З.И.Мавлянов. Полиморфизм гена TNF- α у больных с аллергией на нестероидные противовоспалительные средства. «Ревматологическая служба вчера, сегодня, завтра» Материалы I съезда ревматологов Узбекистана. Ташкент 2016. С 214;

32. Мавлянов И.Р. Касымов А.Ш. Садыков А.А. Мавлянов З.И. Аллергия лекарственной этиологии: распространенность, патогенез, клинические формы проявления (по данным ретроспективного исследования) Методическое пособие для клинических фармакологов, дерматологов, аллергологов, иммунологов, а также для ВОП. Ташкент. 2011. С 79;

33. З.И.Мавлянов. Инновацион гоялар, технологиялар ва лойихалар VII Республика ярмаркаси Каталоги. Дори аллергияси келиб чиқиш хавфини аниқлаш номограммаси. Тошкент, 2014. Б 157;

34. З.И.Мавлянов, Н.В.Пирматова, Н.Н. Ахмадалиев. Дори препаратларига булган аллергия реакцияни ривожланишини прогнозлаш. № DGU №03356 14.10.2015.