

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ХУЗУРИДАГИ ИЛМий
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02. РАҚАМЛИ
ИЛМий КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМий КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ИСЛАМОВА ЗУЛФИЯХОН САИДГАНИХЎЖА ҚИЗИ

**ИММУН МИКРОТРОМБОВАСКУЛИТЛАРДА ЭНДОТЕЛИЙ
ДИСФУНКЦИЯСИНИНГ МОЛЕКУЛЯР МЕХАНИЗМЛАРИ,
ДАВОЛАШ ТАКТИКАСИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

**14.00.29–Гематология ва трансфузиология
03.00.01–Биохимия (тиббийёт фанлари)**

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

Тошкент -2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Исламова Зулфияхон Саидганихўжа қизи

Иммун микротромбоваскулитларда эндотелий
дисфункциясининг молекуляр механизмлари,
даволаш тактикасини такомиллаштириш..... 3

Исламова Зулфияхон Саидганихужа қизи

Молекулярные механизмы дисфункции эндотелия
при иммунных микротромбоваскулитах,
совершенствование тактики лечения..... 25

Islamova Zulfiyaxon Saidganixuja qizi

Molecular mechanisms of endothelial dysfunction
in immune microthrombovasculitis, improvement
of treatment tactics..... 47

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 50

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02. РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ИСЛАМОВА ЗУЛФИЯХОН САИДГАНИХЎЖА ҚИЗИ

**ИММУН МИКРОТРОМБОВАСКУЛИТЛАРДА ЭНДОТЕЛИЙ
ДИСФУНКЦИЯСИНИНГ МОЛЕКУЛЯР МЕХАНИЗМЛАРИ,
ДАВОЛАШ ТАКТИКАСИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

**14.00.29–Гематология ва трансфузиология
03.00.01–Биохимия (тиббиёт фанлари)**

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

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2019.2.PhD/Tib995 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

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

Илмий раҳбарлар:

Бабаджанова Шаира Агзамовна

тиббиёт фанлари доктори, профессор

Иноятова Феруза Хидоятовна

биология фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Махмудова Азиза Джумановна

тиббиёт фанлари доктори

Хайбуллина Зарина Руслановна

тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Тошкент педиатрия тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли илмий кенгаш асосидаги бир марталик Илмий кенгашининг 2022 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтди. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел/факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru.)

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-14).

Диссертация автореферати 2022 йил «___» _____ да тарқатилди.

(2022 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

А.Г. Гадаев

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

Д.А. Набиева

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

А.А. Каюмов

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Дунё аҳолиси орасида учрайдиган барча касалликлари орасида иммун микротромбоваскулит (геморрагик васкулит, Шенлейн Генох касаллиги) кун сайин ортиб бормоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш маълумотига кўра ушбу касалликларнинг тарқалиши 1 миллион аҳоли орасида 140 та ҳолатга тўғри келади, юзага келиш частотаси бўйича тизимли васкулитлар орасида 1-ўринда туради, «...Европа минтақасидаги болалар орасида бир йилда 100000 нафар аҳолига 24, Шимолий Америка ва Осиё мамлакатларида - 21,1, Тайванда - 12,9, Буюк Британияда - 20,4, ҳамда Россияда - 19 ҳолатни ташкил қилади...»¹. Геморрагик васкулит (ГВ) аҳолининг турли популяцияларида кенг тарқалганлиги, турли-туманлиги ва ўлимга олиб келувчи оғир геморрагик ва тромбогеморрагик асоратларнинг юқори даражада ривожланганлиги, полиморфлиги билан ажралиб туради. ГВ патологиялари орасида, бирламчи гемостазнинг орттирилган бузилиши, иммун микротромбоваскулит (ИМТВ) ўзига хос ўринга эга. 10 минг аҳоли орасида ИМТВ 13-20 ҳолатларда учрайди. ИМТВ замонавий таснифига кўра орттирилган иммунокомплексли вазопатияларга киради, кичик қон томирлар эндотелийсини айланиб юрувчи иммун комплекслар ҳисобига асептик шикастланиши асосида ривожланади, ҳамда микротромблар ривожланиши билан тавсифланади. ИМТВнинг патогенетик механизмларини ўрганишда эришилган ютуқларга қарамасдан етарлича маълумотлар келтирилмаган. Касалликни ривожланиши ва жадаллашиб боришида эндотелийни кенг камровли шикастланишига олиб келувчи механизмларни ёритиш, уларни ташхислаш ва даволашни такомиллаштириш муҳим аҳамиятга эга.

Жаҳонда ИМТВ молекуляр механизмларини ўрганиш ва улар асосида даво муолажаларини такомиллаштириш бўйича қатор мақсадли илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада қон зардобиди, эндотелин 1 (ЭТ-1), тромбомодулин, Виллебранд омили, ҳамда эрувчан хужайралараро адгезия омили (sICAM-1) кўрсаткичларини гемостаз кўрсаткичлари билан боғлиқ равишда ИМТВнинг шакли, оғирлиги, касалликнинг давомийлигига ҳамда даво муолажаларига кўра азот оксиди индуктори ва ангиотензин ҳосил килувчи фермент ингибиторини қўллаб даво муолажалари самарадорлигини оширишга алоҳида эътибор берилмоқда.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, этиологияси аниқ бўлмаган турли ирсий ва қон тизими касалликларни самарали ташхислаш орқали уларнинг тарқалишини камайтириш муҳим вазифалардан бири ҳисобланади. «...Мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва

¹«Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг 2017 йилги глобал ҳисоботи»

касалликларни профилактика қилиш...»² каби муҳим вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда аҳоли орасида ИМТВ касалликларини эрта ташхислаш ва даволашда иқтисодий сарфни камайтириш усулларини такомиллаштириш орқали касалликларнинг асоратлари ва ўлим кўрсаткичини камайтириш муҳим илмий-амалий аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2018 йил 7 декабрдаги «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПФ–5590-сон Фармонлари, 2017 йил 20 июндаги «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида» ПҚ–3071-сон қарори, 2017 йил 4 апрелидаги «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикаси аҳолисига тиббий ёрдам кўрсатишни такомиллаштириш ва тиббий хизматни келгусида ривожлантириш бўйича чора-тадбирлар тўғрисида»ги ПҚ–2866 қарори 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 устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. ИМТВ ривожланишида эндотелийнинг аҳамияти катта бўлиб, у нафақат қон томир тонусини бошқаради, балки тромб ҳосил бўлиши, қон томир девори бутунлигини таъминлайди, касаллик авж олганда зарарланган қон томир деворларидаги эндотелиал хужайралар ўсма некрози фактори (TNF-а) ва интерлейкин-6 (IL-6) каби яллиғланишга қарши цитокинларни ишлаб чиқаради: Topaloglu R, Sungur A, Baskin E.

Ушбу соҳадаги тадқиқотлар ҳорижлик олимлар томонидан: Чапел Хил, J. Charles Jennette геморрагик васкулитларнинг таснифи (АҚШ), Pamela F. Weiss, Andrew J. Klink, Xianqun Luan, Chris Feudtner – этиологик омиллари (АҚШ), Hyun Ho Hwang In Seok Lim, Byung-Sun Choi, Dae Yong Yi; Jung Ok Shim, Kyoungdo Han, Sanghyun Park, Gun-Ha Kim, Jae Sung Ko, Ju-Young Chung – ривожланиш механизмлари (Корея), Pamela F. Weiss – патогенез (АҚШ); Maryam Piram, Carla Maldini, Sandra Biscardi, Nathalie De Suremain, Christine Orzechowski, Emilie Georget, Delphine Regnard, Isabelle Kone'-Paut, Alfred Mahr (Франция), ҳамда Vanesa Calvo-Río, José Luis Hernández, Francisco Ortiz-Sanjuán, эпидемиология (Испания), Xuehong Wang, Yongmei Zhu, Laiqiang Gao, Shuyue Wei, Youyou Zhen and Qiang Ma (Китай) – тарқалиши ва клиник кечиши ва даволаш, Chan Ho Kim,

² Ўзбекистон Республикаси президентининг 2018 йил 7 декабрдаги № ПФ 5590 «Ўзбекистон республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштиришнинг комплекс чора-тадбирлари тўғрисида» ги фармони.

Beom Jin Lim, Yoon Sung Bae – ИМТВнинг нефротик шаклининг патогенези (Корея) ва бошқалар томонидан ривожлантирилган.

МДХ мамлакатларида О.С. Третьякова даволаш (Россия), С.В. Моисеев (Россия) – ИМТВ таснифи, Э.М. Ходош, В.С. Крутько, О.А. Ефремова – тарқалиши, патогенези (Украина), О.В. Синченко, В.В. Герасименко, О.Е. Егудина, Д.В. Помазан – клиника (Украина), А.Р. Раимжанов, О.А. Джакыпбаев – ИМТВда гемостаз ва иммун тиизмдаги ўзгаришлар (Киргизия), Ю.О. Берман, И.Л. Давыдкин, С.П. Кривова – қон томирлар шикастланишида гомоцистеинни ўрни ва даволаш йўллари тақомиллаштириш, (Россия), М.М. Фазлыев – Клинико-патогенетические и диагностические особенности геморрагического васкулита, И.П. Новиков – ИМТВни шаклларига кўра даволаш усуллари (Россия) асослаб беришган.

Бизнинг мамлакатимизда Д.С. Маткаримова “Баъзи геморрагик диатезларнинг клиник-биокимёвий ва молекуляр-генетик хусусиятлари”, ... бузилишлари механизмларини ўрганган, геморрагик касалликларни келиб чиқишида генетик моиллик, ИМТВ тарқалиши, ривожланиш омиллари, клиник кечиши, уни гемостаз кўрсаткичлари билан боғлиқлиги масалалари тизимлаштирилган. Бироқ, ИМТВда эндотелиалый ҳужайралари шикастланишининг молекуляр механизмлари, уларни гемостаз кўрсаткичлари билан боғлиқлиги, аниқланган ўзгаришларни тиклашда азот оксиди индукторлари ва ангиотензин хосил қилувчи фермент ингибиторларини мақсадли қўллар орқали касалликни кечиши, асоратларни камайтириш имкониятлари бўйича кам сонли тадқиқотлар амалга оширилган. Шу сабабдан ушбу илмий тадқиқотларни амалга ошириш зарурлигини тақозо этади.

Диссертация тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академияси илмий-тадқиқот ишлари режасининг «Турли хил касалликларда гиперкоагуляцион синдромни даволашга янги ёндашув» (№006.01.03.002) мавзуси доирасида бажарилган (2018-2021йй.).

Тадқиқотнинг мақсади иммун микротромбоваскулитларда эндотелий дисфункциясининг молекуляр механизмларини ўрганиш ва аниқланган ўзгаришларни коррекция қилишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

иммун микротромбоваскулит билан касалланган беморларда томир-тромбоцитар ва коагуляцион гемостаз кўрсаткичларини баҳолаш;

иммун микротромбоваскулитда эндотелий дисфункциясининг молекуляр механизмларини ўрганиш;

иммун микротромбоваскулит билан касалланган беморларда даволаш усулларни тақомиллаштириш;

ИМТВда тақомиллаштирилган даво чоралари самарадорлигини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2018-2021 йилларда Тошкент тиббиёт академияси 1-клиникаси гематология бўлимида ИМТВ билан даволанган 165 нафар бемор олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида беморларда касалликнинг клиник кўринишлари, веноз қони материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот вазифаларини ҳал этиш мақсадида клиник, гематологик, гемостазиологик, биокимёвий, иммунофермент ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

иммун микротромбоваскулит билан касалланган беморларда қон зардобидида ЭТ-1, vWF, sICAM-1 ва тромбомодулин миқдорини ортиши билан кичик қон томирларда антикоагулянт тизим фаолиятининг сусайиши, коагуляцион жараёнларни фаоллаштирувчи омилларнинг кескин ортишига сабаб бўлиши асосланган;

иммун микротромбоваскулитда эндотелиал дисфункция кўрсаткичларининг кескин ўзгаришлари билан касалликнинг шакли ва давомийлиги ўртасидаги боғлиқлик аниқланган;

иммун микротромбоваскулит билан оғриган беморларда касалликнинг клиник манзараси, шунингдек, қон томир эндотелийси дисфункциясига, томир тромбоцитар гемостазда тромбоцитлар сони ва уларнинг адгезия, агрегация, ретракция фаолияти, коагуляцион гемостазга комплекс давонинг ижобий таъсир кўрсатиши асосланган;

олинган натижалар асосида қон томир эндотелиал дисфункцияни даволаш алгоритми ишлаб чиқилган ва қўллаш самарадорлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

иммун микротромбоваскулитлар билан касалланган беморларда эндотелий дисфункциясини аниқлаш алгоритми қон томир эндотелийсининг зарарланишини эрта ташхислаш ва патологик жараён авж олишини олдини олади;

эндотелий дисфункцияси кўрсаткичларининг корреляцион-регрессион таҳлили, унинг касаллик кечиши ва жадаллашиши билан боғлиқ патологиянинг асосий ривожланиш позициясини аниқлайди ва унинг асосида патологик жараён босқичига балл орқали баҳо бериш имкониятини яратади;

қон томир эндотелийси дисфункциясини даволаш алгоритми рецидивлар миқдорини камайтиради, ремиссияни узайтиради ва даволаш самарадорлигини оширади.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқот ишида замонавий усул ва ёндошувларнинг қўлланилганлиги, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, клиник, гематологик, гемостазиологик, биокимёвий ва статистик тадқиқот усуллари асосланганлиги, шунингдек, ИМТВда гемостаз тизими бузилишни ташхислаш ва даволашга янгича ёндошув тизими натижалари 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 иммун микротромбоваскулит билан касалланган беморларда эндотелиал дисфункция ривожланиш механизми аниқланганлиги, гемостаз коагуляцион ва томир-тромбоцитар босқичи

патологиялари очиб берилганлиги, тромбоцитлар фаолияти ва қон ивиш плазма омилларини яхшиловчи препаратларни стандарт давога қўшиш тавсия этилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти иммун микротромбоваскулит билан касалланган беморларда эндотелиал дисфункциянинг олди олинганлиги ва камайтирилганлиги, даволаниш харажатларини камайтирилганлиги, бемор ҳаёт сифатини яхшилашга имкон берувчи, тадқиқот натижалари асосида шаклланган амалий тавсияномалар тадбиқ этилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Иммун микротромбоваскулитда гемостаз тизими бузилиш хусусиятлари бўйича олинган илмий натижалар асосида:

иммун микротромбоваскулитни замонавий даволаш бўйича тадқиқотнинг илмий натижалари асосида ишлаб чиқилган “Иммун микротромбоваскулитни замонавий даволаш тактикаси” номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021-йил 11-октябрдаги 8н-д/871-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома иммун микротромбоваскулитда эндотелий дисфункциясини ташхислаш, оғир асоратларнинг олдини олиш ва ўз вақтида самарали даволаш тизимини амалга ошириш имконини берган;

иммун микротромбоваскулитда эндотелий дисфункциясини ташхислаш, оғир асоратларнинг олдини олиш ва ўз вақтида даволаш самардорлигини ошириш бўйича олинган илмий натижалари Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт маркази ва Сурхондарё вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази клиникаси клиник амалиётига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021-йил 9-декабрдаги 8н-з/530-сон маълумотномаси). Олинган натижаларни амалиётга тадбиқ этилиши иммун микротромбоваскулит билан касалланган беморларда эндотелиал дисфункциянинг олдини олиш ва камайтириш, ташхислаш сифатини яхшилаш, даволаниш харажатларини камайтириш, касалликни даволаш муддатини қисқартириш ва беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 та илмий анжуманларда, жумладан 1 та халқаро ва 3 та республика илмий - амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича 9 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, шундан 2 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўрт боб, хулосалар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 118 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Тадқиқотнинг **кириш** қисмида олиб борилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурияти, мақсади ва вазифалари асосланган, тадқиқот

объекти ва предмети тавсифланган, тадқиқотларнинг республикада илм ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, ишнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари ифодаланган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти яққол ёритилган. Тадқиқотдан олинган натижаларни соғлиқни сақлаш амалиётига тадбиқ қилиш бўйича маълумотлар келтирилган, чоп этилган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтириб ўтилган.

Диссертациянинг «**Иммун микротромбоваскулит эндотелиал дисфункциясининг молекуляр механизмларининг замонавий талқини (адабиётлар шархи)**» деб номланган биринчи бобида адабиётлар таҳлили тақдим этилган: иммун микротромбоваскулитлар таснифи ва ташхисоти, клиник ва патогенетик жиҳатлари тўғрисида замонавий маълумотлар келтирилган. Иммун микротромбоваскулит ривожланишида қон томирлар эндотелияси дисфункциясининг аҳамияти, клиник кўриниши ҳамда даволашда замонавий этиопатогенетик ёндашувлар назарий жиҳатлар таҳлил қилинган. Ўрганилаётган муаммо бўйича адабиёт маълумотлари асосида батафсил ўрганишни талаб қиладиган бир қатор масалалар аниқлаштирилди, ишнинг долзарблиги ва танланган мавзунини янада ўрганиш зарурлиги асосланди.

Диссертациянинг иккинчи бобида - «**Тадқиқот материали ва усуллари**» клиник материалнинг умумий тавсифи, лаборатор ва асбобий тадқиқот усуллари ва олинган натижаларни статистик қайта ишлаш маълумотларини ўз ичига олган маълумотлар келтирилган.

Клиник тадқиқотлар 2018-2021 йиллар давомида Тошкент Тиббиёт Академиясининг кўп тармоқли клиникаси гематология бўлимида ўтказилди. Тадқиқотда 18 ёшдан 74 ёшгача бўлган иммун микротромбоваскулит билан касалланган 64 эркак ва 101 аёллар, жами 165 бемор қатнашди (асосий гуруҳ). Назорат гуруҳи сифатида тахминан шу ёшдаги 20 соғлом волонтерлар олинди. Беморларнинг ёши ва жинси бўйича тақсимланишини таҳлил қилиш шунини кўрсатдики, беморлар орасида аёллар устунлик қилган ва эркаклар деярли икки баравар кам бўлган.

1-жадвал

ИМТВ билан оғриган беморларни ёши ва жинси бўйича тақсимланиши

Гуруҳ	жин си	Ёши								Жами	
		18-29		30-49		50-69		≥70			
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Назорат гуруҳи, n=20	Э	3	15,0	3	15,0	1	5,0	1	5,0	8	40
	А	3	15,0	7	35,0	1	5,0	1	5,0	12	60
Жами:		6	30	10	50	2	10	2	10	20	100
Асосий гуруҳ, n=165	Э	22	13,3	26	15,8	10	6,1	6	3,6	64	38,8
	А	31	18,8	48	29,1	14	8,5	8	4,8	101	61,2
Жами:		53	32,1	74	44,9	24	14,6	14	8,4	165	100

Қонни текшириш натижаларини таҳлил қилиш лаборатор ташхисот ва доимий терапия мониторингининг ажралмас қисмидир. Тромбоцитлар сони билан умумий қон таҳлили MINDRAY 5000 (Хитой) гематологик анализаторида ўтказилди. Қонни текшириш учун замонавий автоматлаштирилган анализаторлардан фойдаланиш гемопэтик тизимнинг ҳолати ва унинг турли ташқи ва ички омилларга таъсири ҳақида етарли даражада клиник маълумот олиш имконини беради. MINDRAY 5000 юқори технологияли гематологик анализатори 23 та параметр, 3 та гистограммани ўлчаш имкониятига эга. Ушбу анализатор қуйидаги ўлчов усулларидан фойдаланади: қизил қон ҳужайралар (RBC) ва тромбоцитлар (PLT) сонини аниқлаш учун импеданс усули; гемоглобинни (Hb) аниқлаш учун колориметрик усул; оқ қон ҳужайралар сони (WBC) ва лейкоформулани аниқлаш учун оқим лазерцитометрияси.

Гемостазнинг коагуляцион босқичининг ҳолати қуйидаги параметрларга мувофиқ баҳоланди: актив қисман тромбопластин вақти (АҚТВ), тромбин вақти (ТВ), протромбин вақти (ПТВ), протромбин индекси (ПТИ), халқаро меъёрлашган муносабат (ХММ), плазманинг гепаринга чидамлилиги (ПГЧ), фибриноген, гематокрит, Д-димер ва тромботест.

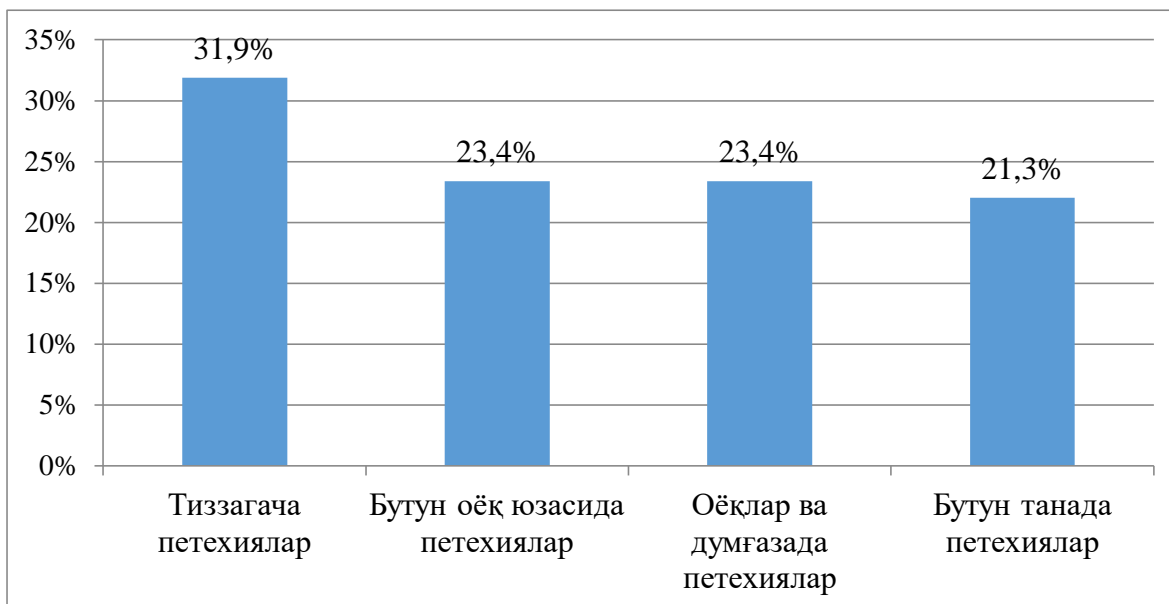
Гематокрит микроцентрифугалаш йўли билан ёки автоматик равишда замонавий гематологик анализаторлар ёрдамида аниқланади. Бизнинг тадқиқотимизда гематокрит MINDRAY BC5000 гематологик анализатори ёрдамида аниқланди.

Барча иммунофермент текширувларни шартнома асосида Республика перинатал маркази қошидаги “Генотехнология” илмий лабораториясида аниқланди.

Материални статистик ишлов бериш шахсий компютерида статистик таҳлил дастурлари тўплами ёрдамида ўртача арифметик ўлчов (М), ўртача оғиш (σ), нисбий қийматлар (даража) (м)ни ҳисоблаш билан амалга оширилди. Ўртача қийматларни таққослашда олинган ўлчовларнинг статистик аҳамияти Стьюдент ишончлилиги мезонига кўра аниқланди. $P < 0,05$ аҳамиятлилиги даражаси статистик жиҳатдан муҳим ўзгаришлар сифатида қабул қилинди.

Диссертациянинг «**Иммун микротромбоваскулит клиник ва лаборатор тавсифи**» деб номланган учинчи бобида беморларнинг клиник хусусиятлари, иммун микротромбоваскулитда эндотелиал дисфункция, иммун микротромбоваскулитда томир-тромбоцитар ва коагуляцион гемостаз хусусиятлари натижалари баён этилган.

ИМТВ қон томирлар зарарланиш локализациясига кўра тери, тери-бўғим, тери-бўғим-абдоминал ва тери-бўғим-буйрак шаклларига ажратилади. Тадқиқот 1-гуруҳига кирувчи ИМТВ тери шаклида 15 (31,9%) беморларда тиззагача оёқларда симметрик петехиал геморрагик тошмалар бўлган, 11 (23,4%) нафар беморларда оёқларда пастки қисмдан сонларгача петехия тошиши, 11 (23,4%) беморларда бутун оёқ юзалари ва думғазаларида тошма тошиши, 10 нафар (21,3%) беморда эса бутун танада петехиал тошмалар бўлган (1-расмга қаранг).



1-расм. ИМТВ да теридаги петехиал тошмалар локализацияси

2-гурухдаги беморларда теридаги симметрик геморрагик тошмалар билан биргаликда бўғимларнинг шикастланишини ҳам кузатилди: артикуляр синдром оғриқ ва периартикуляр шиш, қизариш, бўғим функцияларининг бузилиши ва бу ўзгаришлар асосан катта бўғимларда намоён бўлди. 32 (50,0%) нафар беморларда оёқ-панжа ва тўпиқ бўғимлари шикастланди, 19 (29,7%) нафар беморда оёқ-панжа, тўпиқ ва тизза бўғимлари шикастланган ва 13 (20,3%) нафар ҳолатларда бошқа бўғимларга ҳам таъсир қилган. Тери-бўғим шакли бўлган беморларда касалликнинг давомийлиги ўртача $8,7 \pm 1,8$ ойни ташкил қилади. Тизза, тўпиқ, тирсак ва билак бўғимларининг зарарланиши симметрик бўлган. Функцияси бузилган бўғимларда деформацион ўзгаришлар кузатилмади.

Касалликнинг аралаш тери-бўғим ва абдоминал шакли бўлган 3-гурухдаги беморларда тери ва бўғимларнинг шикастланишидан ташқари ошқозон-ичак трактининг зарарланиши кузатилиб, бунда геморрагик тошмалар асосан ичак девори ва ичак тутқичида тошади.

ИМТВ аралаш тери-бўғим ва буйрак шакли бўлган 4-гурух беморларда буйракнинг турли даражадаги шикастланиши кузатилди: 13 (46,4%) нафар беморда 2-3 кунгача бўлган қисқа муддатли нотурғун гематурия, 10 (35,7%) нафар беморларда турғун, аммо 5-7 кунгача давом этган гематурия, 5 (17,8%) нафар беморларда $10 \pm 0,7$ кундан ортиқ вақт давомида макрогематурия кузатилган. Буйрак зарарланиши асосан касаллик узок вақт кечганда ва кўп марта қайталанганда юзага келиб, 4 (14,3%) беморда касалликнинг хавfli асорати бўлган сурункали буйрак етишмовчилигининг ривожланишига олиб келди. ИМТВнинг тери-бўғим ва буйрак шакли давомийлиги тахминан 2,5 йилни ташкил этди.

Кузатувлар шуни кўрсатдики, 46 (27,9%) нафар беморда касалликнинг ўткир бошланиши, ҳароратнинг субфебрил ёки фебрил даражагача кўтарилиши кузатилган, 39 (23,6%) та ҳолатда касаллик ўткир ости кечган ва 80 (48,5%) та ҳолатда касаллик сурункали кечган, касалликнинг узок рецидивланувчи кечиши билан намоён бўлган. ИМТВ сурункали кечганда

касалликнинг қайталаниши кучли намоён бўлмасдан, балки ҳолсизлик, терида петехиал геморрагик тошмалар тошиши, бўғимларда оғриқ ва баъзида субфебрил иситма аломатлари кузатилган.

Ҳозирги вақтда ИМТВнинг иммунокомплекс табиати исботланган бўлиб, унда айланма иммун комплекслар ва фаоллашган комплемент тизимининг таркибий қисмлари кичик калибрдаги қон томир деворларини зарарлаши туфайли уларда асептик яллиғланиш вужудга келади. Бу жараёнлар эса қон ивиш жараёнини фаоллаштириб, тромбоз ва турли хил локализацияда қон томир деворларининг ёрилиши туфайли терида кичик нуктасимон геморрагик тошмалар тошишига олиб келади. Натижада касаллик авж олганда зарарланган қон томир деворларидаги эндотелиал ҳужайралар ўсма некрози фактори (TNF- α) ва интерлейкин-6 (IL-6) каби яллиғланишга қарши цитокинларни ишлаб чиқишига, томирларнинг ўсиш фактори (VEGF) синтезининг кучайишига олиб келади. Шу туфайли билан биз эндотелийнинг функционал фаоллиги кўрсаткичлари ва унинг дисфункцияси ривожланишини ўрганиб чиқдик (2-жадвал).

ИМТВ кўзиш пайтида қон томир тонусининг регуляцияси бузилиши эндотелиал пептидлар, хусусан эндотелин-1 (ЭТ-1) ишлаб чиқаришининг кўпайиши билан боғлиқ бўлиб, беморларнинг қон зардобдаги ЭТ-1 касаллик шаклига мос равишда статистик жиҳатдан ишончли даражада ошади. Агар ИМТВнинг тери шаклида ЭТ-1 миқдори нормал даражадан 15,8% га ошса ($P > 0,05$), тери-бўғим, абдоминал ва буйрак шаклларида бу кўрсаткич мос равишда 28,5 ($P < 0,05$), 30,2 ($P < 0,05$) ва 67,1% ($P < 0,01$) гача ошиши беморларда вазоконстрикция ривожланишига олиб келишидан далолат беради.

2-жадвал

ИМТВ да эндотелий дисфункцияси кўрсаткичлари, $M \pm m$

Гуруҳлар	Виллебранд омили, %	Эндотелин-1, пг/мл	Тромбомодулин, пг/мл	sICAM-1, пг/мл
Назорат гуруҳи, n=20	89,89 \pm 2,56	4,10 \pm 0,24	3,54 \pm 0,28	55,69 \pm 4,44
ИМТВ				
1 гуруҳ, n=6	133,75 \pm 7,46***	4,75 \pm 0,54	5,44 \pm 0,42**	69,95 \pm 4,94*
2 гуруҳ, n=18	145,17 \pm 5,60***	5,27 \pm 0,36*	5,88 \pm 0,12***	86,00 \pm 7,04**
3 гуруҳ, n=5	188,00 \pm 3,29***	5,34 \pm 0,53*	6,30 \pm 0,77**	110,80 \pm 11,66***
4 гуруҳ, n=4	191,41 \pm 5,52***	6,85 \pm 0,52***	8,56 \pm 0,32***	146,83 \pm 12,86***

Изоҳ: * - назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли (*- $P < 0,05$; **- $P < 0,01$; *** - $P < 0,001$)

Шу билан бирга, Виллебранд (vWF) омилини ўрганиш шуни кўрсатдики, касалликнинг тери шаклида Виллебранд омилини стандарт қийматлардан 48,8% га ($p < 0,01$) ошган, тери-бўғим шаклида 61,5% га ($P < 0,01$), тери-бўғим абдоминал шаклида 109,1% га ($p < 0,001$) ва тери-бўғим-абдоминал шаклида 112,9% гача ($p < 0,001$) ошиб кетиши кузатилган.

Юқорида келтирилганларни ҳисобга олган ҳолда биз эрувчан ҳужайралараро адгезия омили - sICAM-1 нинг зардобдаги миқдорини ўрганиб

чикдик. Тадқиқотлар ИМТВ нинг тери ва бўғим шаклларида sICAM-1 нинг миқдори амалда соғлом одамларга нисбатан 26,0%га ($p < 0,05$) ва 54,4%га ($p < 0,001$) ўсганлигини кўрсатди. ИМТВнинг абдоминал шаклида 99,89% га ($p < 0,01$), тери-бўғим – буйрак шаклида 163,7% гача ($p < 0,001$) ошиши кузатилди.

Шу туфайли биз ИМТВ билан оғриган беморларнинг қон плазмасидаги тромбомодулин таркибини ҳам ўрганиб чикдик. Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, тромбомодулин 1 гуруҳда 53,7% га ($p < 0,01$), 2 гуруҳда 66,1% га ($p < 0,001$); 3 гуруҳда 78% га ($p < 0,001$) ва 4 гуруҳда 141,8% га ($p < 0,001$) ошди. Айтиш керакки, тромбомодулин концентрацияси томирлар юзасининг қон ҳажмига нисбати ошиши билан ортади. Ушбу коэффициент катта томирларга нисбатан кичик томирларда 1000 мартадан кўпроқ ўзгаради. Шундай қилиб, олиб борилган тадқиқотлар ИМТВ билан оғриган беморларда қон томирлар эндотелийсининг дисфункциясини кўрсатди. Ушбу ўзгаришларнинг оғирлиги касалликнинг тери шаклида минимал бўлади ва абдоминал ва буйрак шаклларида кескин ошади.

Гемостазнинг қон томир-тромбоцитар босқичини ўрганиш шуни кўрсатдики, ИМТВ бўлган асосий гуруҳларда ўртача тромбоцитоз кузатилиб тромбоцитни ортиши ҳам хосдир. Шу билан бирга бундай беморларда тромбоцитлар фаоллигининг ошиши билан тромбоцитларнинг функционал хусусиятларининг бузилиши аниқланган, бу тромбоцитларнинг адгезияси ва агрегация хусусиятларининг ошиши, қон лахтасининг ретракция вақти қисқариши билан намоён бўлди. ИМТВ бўлган асосий гуруҳ беморларида қон ивиш вақти, АҚТВ, протромбин вақти, тромбин вақти, халқаро меъёрлашган муносабат (ХММ)нинг қисқариши, протромбин индекси, фибриноген миқдори ва плазманинг гепаринга толерантлиги ошиши кузатилди. Коагуляцион гемостазнинг ҳар уччала босқичларида гиперкоагуляция мавжудлиги аниқланди.

Диссертациянинг **“Иммун микротромбоваскулит билан касалланган беморларда даволаш самарадорлигини такомиллаштириш»** номли туртинчи бобида ИМТВни даволаш учун беморлар қуйидаги гуруҳларга бўлинган:

1-гуруҳ анъанавий терапия ўтказган 40 нафар ИМТВ билан касалланган беморлар. Улардан 14 нафар беморга ИМТВ тери шакли, 14 нафар беморга тери-бўғим шакли, 12 нафар беморга тери-бўғим-абдоминал ва тери-бўғим-буйрак шакллари ташҳиси қўйилган.

Анъанавий терапия қуйидаги таркибий қисмлардан иборат бўлди:

1. Гепарин 5000Б. Кунига 4-6 марта (ИМТВ турига ва бемор вазнига қараб) тери остига юборилди. Тери шаклида гепарин терапия схема билан ўртача 4 кун давомида кунига 20000 Б., 3 кун давомида кунига 15000 Б., 2 кун давомида кунига 10000 Б. давом эттирилди. Гепарин дозасини камайтириш ПТИ назорати остида олиб борилди.

2. Аллергон 10 кун давомида 1 таблеткадан кунига 1 марта овқатдан сўнг *per os* тавсия этилди.

3. Аскорбин кислота 5% -6,0 томир ичига 10 кун тавсия этилди.

4. Реополиглюкин 200,0 мл томир ичига томчилатиб, кун ора 5 марта тавсия этилди.

5. Трентал 5 мл 200 мл физиологик эритмада томир ичига томчилатиб кун ора 5 марта тавсия этилди.

6. Бўғим шикастланганда диклофенак 3,0 мушак орасига 5 кун давомида бир мартадан буюрилди.

2 гуруҳда 40 нафар ИМТВ билан касалланган беморлар анъанавий терапия фонида L-аргинин қабул қилди. Улардан 13 нафар беморга тери шакли, 15 нафарига тери-бўғим шакли, 12 нафарига тери-бўғим-қорин ва тери-бўғим-буйрак шакли ташхиси қўйилган.

Препарат гуанилат циклазни фаоллаштиради ва қон томир эндотелийдаги циклик гуанидин монофосфатни (цГМФ) оширади, лейкоцитлар ва тромбоцитларнинг фаоллашиши ва томирлар эндотелийсига адгезиясини камайтиради, VCAM-1 ва MCP-1 адгезия оқсиллари синтезини камайтиради. Бу эса қон томирлар эндотелий қавати шикастланишининг олдини олади, кучли вазоконстриктор, қон томир силлиқ мушак толаларининг кўпайиши ва миграциясини стимулятори ҳисобланган ЭТ-1 синтезини камайтиради.

3-гуруҳга ИМТВ билан касалланган 42 нафар бемор кириб, улар анъанавий терапия фонида овқатдан сўнг кунига 1 марта 75 мг клопидогрел қабул қилдилар. ИМТВнинг клиник шаклига кўра, 14 нафар беморга тери шакли, 18 тасига тери-бўғим шакли, 14 нафар беморга тери-бўғим-абдоминал ва тери-бўғим-буйрак шакли ташхиси қўйилган.

Клопидогрелнинг фаол метаболитлари тромбоцитлар агрегациясининг ингибитори ҳисобланиб, АДФнинг тромбоцитлар P2Y₁₂-рецепторлари билан боғланишини камайтиради, Пв/Ша глюкопротеин комплексининг АДФ ёрдамида фаоллашишини селектив равишда ингибиция қилади, бу эса тромбоцитлар агрегациясини камайишига олиб келади.

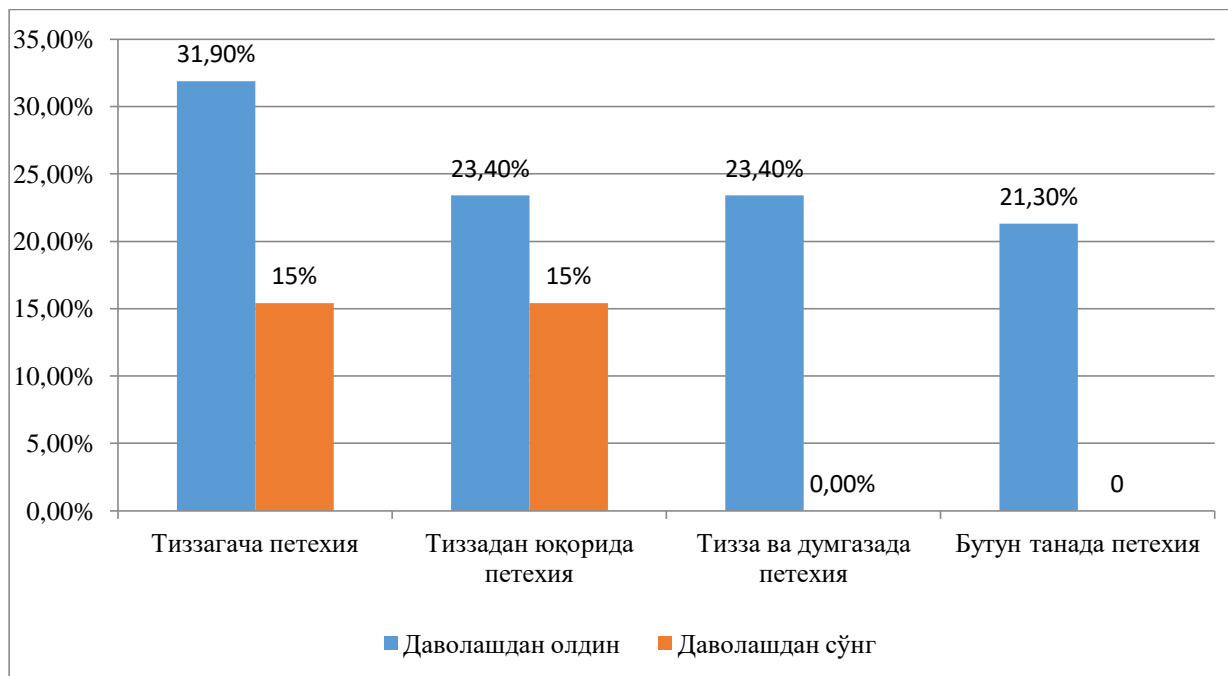
4-гуруҳ беморларига L-аргинин, клопидогрел ва анъанавий терапия таркибли комбинацияланган дори воситалар тавсия этилди. 4-гуруҳга ИМТВ билан оғриган 43 бемор танлаб олинган бўлиб, улардан 12 нафари тери, 18 нафар тери-бўғим, 13 нафарига тери-бўғим-абдоминал ва тери-бўғим-буйрак шакли ташхиси қўйилган.

ИМТВ тери шакли билан касалланган 1-гуруҳдаги 14 бемор анъанавий терапия олганда 7 (50,0%) нафар беморда петехиал геморрагик тошмалар тўлиқ йўқолди, 3 (21,4%) нафар беморларда геморрагик тошмалар камайди ва оёқларида тиззагача қолди, 2 (14,3%) нафар беморда петехия тиззадан юқорида ва 2 (14,3%) нафар беморда тошма камайиб, оёқ ва қоринда қолди.

Анъанавий терапияни, шунингдек, ИМТВ тери-бўғим шакли билан касалланган 14 нафар бемор қабул қилди. Даволаш пайтида 8 (57,2%) нафар беморда бўғим синдроми бутунлай йўқолди, 3 (21,4%) нафар беморда тўпиқ бўғими зарарланиши ва 3 (21,4%) беморда тўпиқ ва тизза бўғими зарарланиши қолди.

ИМТВнинг тери шакли ташхиси қўйилган 13 бемор анъанавий терапия билан бир қаторда 100 мг L-аргининни ҳам қабул қилди. Анъанавий терапияга нисбатан ушбу гуруҳда даволаш натижаларини таҳлил қилиш клиник

кўринишининг самаралироқ яхшиланишини кўрсатди. Шундай қилиб, 8 (61,5%) нафар беморда характерли геморрагик тошмалар тўлиқ йўқолди, 2 (15,4%) нафар бемор оёқларида тиззагача геморрагик тошмалар қолди ва 2 (15,4%) нафар беморда оёқларда тиззадан юқорида, 1 (7,7%) нафар беморда оёқларда ва қоринда геморрагик тошмалар қолди (2-расм).



2-расм. ИМТВ да даводан олдин ва кейинги теридаги петехиал тошмалар жойлашуви

Касалликнинг аралаш тери-бўғим-абдоминал ва тери-бўғим-буйрак шаклида бўлган 12 нафар беморда анъанавий терапия билан бирга Клопидогрелдан фойдаланиш тери ва бўғим шикастланишларини тўлиқ йўқ бўлишига олиб келди, аммо 2 (14,3%) нафар беморда вақти-вақти билан кўнгил айланиш ва қоринда оғриқ кузатилди, 2 (14,3%) нафар беморда микрогематурия сақланиб қолди.

4-гурухда комбинацияланган терапиянинг самарадорлиги ўрганилиб, унда L-аргинин 100мг, Клопидогрел 75мг анъанавий терапия билан биргаликда ишлатилган. Ушбу даволаш тартиби тери ИМТВ бўлган 12 нафар беморда ишлатилган. ИМТВ тери шаклида бўлган 10 (85,8%) нафар беморда тери симптоматикасининг тўлиқ йўқолиши, 1 (7,1%) нафар беморда тиззагача, 1 (7,1%) нафар беморда тиззадан юқорида оёқларда геморрагик тошмалар қолганлиги аниқланди.

L-аргинин ва клопидогрел билан комбинацияланган даволаш ИМТВнинг тери-бўғим шакли билан оғриган 18 нафар бемордан 15 (88,8%) нафарида тери ва бўғим зарарланишининг яхшиланишига олиб келди. Шу билан бирга, 1 (5,6%) нафар беморда терининг шикастланиши бутунлай йўқ бўлиб кетди, аммо оёқ тўпиқ бўғимларида шиш ва оғриқ сақланиб қолди, 1 (5,6%) нафар беморда ҳам тўпиқ, ҳам тизза бўғимларининг яллиғланиш белгилари бор эди.

Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, анъанавий терапия самарадорлигини таҳлил қилиш, ИМТВни даволаш учун L-аргинин ва Клопидогрел

комбинациясини қўлаганда энг юқори самарадорликка эга бўлганини кўрсатди.

Жадвалдаги маълумотлардан кўришиб турибдики, 1 гуруҳда анъанавий терапияда даволаш самарадорлиги 50% бўлса, 2 гуруҳда анъанавий терапия ва L-аргинин таъсирида бу кўрсаткич 61,5%, 3 гуруҳда анъанавий терапия ва клопидогрел фониди 64,3% ва комбинирланган терапия фониди 4-гуруҳда терапия самарадорлиги 85,8% ни ташкил этди. ИМТВ тери-бўғим шаклини даволаш самарадорлигини баҳолаш аналогик натижаларни кўрсатди.

Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, анъанавий терапия самарадорлигини таҳлил қилиш, ИМТВни даволаш учун L-аргинин ва клопидогрел комбинациясини қўлаганда энг юқори самарадорликка эга бўлганини кўрсатди (3 жадвалга қаранг).

3- жадвал

ИМТВ тери шаклини даволаш самарадорлигини баҳолаш

Гуруҳлар	Тиззагача петехиялар	Тиззадан юқорида петехиялар	Оёқ ва қоринда петехиялар	Петехиялар бутунлай йўқолди
1-гуруҳ, n=14	3 (21,4%)	2 (14,3%)	2 (14,3%)	7 (50,0%)
2 гуруҳ, n=13	2 (15,4%)	2 (15,4%)	1 (7,7%)	8 (61,5%)
3 гуруҳ, n=14	2 (14,3%)	2 (14,3%)	1 (7,1%)	9 (64,3%)
4 гуруҳ, n=12	1 (7,1%)	1 (7,1%)	-	10 (85,8%)

ИМТВ тери-бўғим шаклини даволаш самарадорлигини баҳолаш шуни кўрсатдики, 1 гуруҳда самарадорлик 57,2%, 2-гуруҳда 73,4%, 3- гуруҳда 72,2% ва 4-гуруҳда 88,8% ни ташкил этди.

Касалликнинг аралаш тери-бўғим-абдоминал ва тери-бўғим-буйрак шакли билан касалланган 13 нафар беморда L-аргинин ва клопидогрелдан фойдаланиш барча беморларда тери симптоматикасининг яхшиланиши, бўғим синдромларининг тўлиқ йўқолишига олиб келди. L-аргинин ва клопидогрел билан комбинацияланган даволашдан фойдаланиш тери ва бўғим шикастланишларини тўлиқ йўқ бўлишига қарамасдан, 1 (7,7%) нафар беморда вақти-вақти билан қоринда оғриқ кузатилиши ва 1 (7,7%) нафар беморда микрогематурия сақланиб қолиши кузатилди (4. жадвал).

4- жадвал

ИМТВ тарқалган шаклини даволаш самарадорлигини баҳолаш

Гуруҳлар	Абдоминал синдром	Гематурия	Белгилар йўқолиши
1-гуруҳ, n=12	3 (25,0%)	2 (16,7%)	7 (58,3%)
2 гуруҳ, n=12	1 (8,3%)	2 (16,7%)	9 (75,0%)
3 гуруҳ, n=14	2 (14,3%)	2 (14,3%)	10 (71,4%)
4 гуруҳ, n=13	1 (7,7%)	1 (7,7%)	11 (84,6%)

Касалликнинг аралаш шакллари даволашда ҳам L-аргинин ва клопидогрел билан комбинирланган терапия самарадорлиги энг юқори бўлганлигини кўрсатди.

ИМТВни анъанавий даволашда эндотелий дисфункцияси кўрсаткичларини маълум даражада пасайиши кузатилди (4-жадвал). Жумладан, ИМТВли беморларда клиникага мурожат қилганда vWF миқдори назорат гуруҳи кўрсаткичларини статистик ишонарли 1,78 ($P<0,01$) маротаба юқори бўлган бўлса, анъанавий даво муолажалари ўтказилгандан сўнг унинг миқдори 1,24 ($P<0,05$) маротаба пасайиши кузатилди. Аммо, бу кўрсаткич меъерий кўрсаткичлардан статистик ишонарли 1,44 ($P<0,01$) маротаба юқорилигича сақланиб қолди, ва бу, бизнинг фикримизча, беморларда гиперкоагуляцион синдром сақланиб қолганлигидан далолат беради. Бу гуруҳ беморларнинг қон зардобида ЭТ-1нинг юқори миқдорини пасайишига мойиллик кузатилиб, меъерий кўрсаткичлардан 1,2 ($P<0,05$) маротаба юқорилигича сақланиб қолди. ИМТВни анъанавий усулда даволаш тромбомодулинни юқори кўрсаткичини 1,35 ($P<0,05$) маротаба пасайишига олиб келди. Аммо бундай ижобий ўзгаришларга қарамасдан қон зардобида тромбомодулин миқдори меъерий кўрсаткичлардан 1,29 ($P<0,05$) маротаба юқорилигича сақланиб қолди. Шунга ўхшаш ўзгаришлар қон зардобидаги секретор sICAM-1 миқдорида ҳам аниқланди. Жумладан, ИМТВли беморлар клиникага мурожат қилганида бу кўрсаткич меъерий кўрсаткичлардан статистик ишонарли 1,73 ($P<0,01$) маротаба юқори бўлиб, анъанавий даводан сўнг sICAM-1 миқдори статистик ишонарли 1,27 ($P<0,05$) маротаба камайди. Аммо, бу кўрсаткичлар меъёрдан 1,36 ($P<0,05$) маротаба юқорилигича сақланиб қолди.

Анъанавий даво муолажаларига L-аргининни киритилиши эндотелий дисфункцияси кўрсаткичларини меёрлашишига мойиллик кучлироқ намоён бўлди (4-жадвал). Жумладан, ИМТВли беморларда клиникага мурожат қилганда vWF миқдори назорат гуруҳи кўрсаткичлари статистик ишонарли 1,8 ($P<0,01$) маротаба юқори бўлган бўлса, тавсия этилаётган даводан сўнг унинг миқдори 1,32 ($P<0,05$) маротаба пасайиши кузатилди. Аммо, бу кўрсаткич меъерий кўрсаткичлардан статистик ишонарли 1,37 ($P<0,05$) маротаба юқорилигича сақланиб қолди, ва беморларда гиперкоагуляцион синдром сақланиб қолганлигидан далолат беради. Бу гуруҳ беморларнинг қон зардобида ЭТ-1нинг юқори миқдори таклиф этилаётган даводан сўнг 1,24 маротаба пасайиб, меъерий кўрсаткичлардан статистик ишонарсиз юқорилигича сақланиб қолди. ИМТВни анъанавий усулда даволаш муолажаларига L-аргининни киритилиши тромбомодулиннинг юқори кўрсаткичини 1,51 ($P<0,05$) маротаба пасайишига олиб келди. Аммо бундай ижобий ўзгаришларга қарамасдан қон зардобида тромбомодулин миқдори меъерий кўрсаткичлардан 1,19 ($P<0,05$) маротаба юқорилигича сақланиб қолди. ИМТВли беморлар клиникага мурожат қилганида қон зардобида sICAM-1 миқдори меъерий кўрсаткичлардан статистик ишонарли 1,79 ($P<0,01$) маротаба юқори бўлиб, таклиф этилган даводан сўнг sICAM-1

миқдори статистик ишонарли 1,32 ($P<0,05$) маротаба камайди. Аммо, бу кўрсаткичлар меъёрдан 1,36 ($P<0,05$) маротаба юқорилигича сақланиб қолди.

Таблица 5

ИМТВли беморларни турли даволаш гуруҳларида эндотелий дисфункцияси кўрсаткичларини ўзгариши, $M\pm m$

Гуруҳ	Виллебранд фактори, %	Эндотелин- 1, пг/мл	Тромбомодулин, пг/мл	sICAM-1, пг/мл
Назорат гуруҳи (n=20)	89,89±2,56	4,10±0,24	3,54±0,28	55,69±4,44
ИМТВ				
1-чи гуруҳ, n=10	$\frac{160,36\pm 10,14^{***}}{128,98\pm 11,25^{*,\wedge}}$	$\frac{5,34\pm 0,45^*}{4,91\pm 0,40}$	$\frac{6,17\pm 0,44^{***}}{4,58\pm 0,39^{*,\wedge}}$	$\frac{96,31\pm 8,49^{***}}{75,56\pm 6,78^{*,\wedge}}$
2-чи гуруҳ, n=11	$\frac{161,74\pm 11,56^{***}}{122,89\pm 12,11^{*,\wedge}}$	$\frac{5,47\pm 0,63^*}{4,41\pm 0,34}$	$\frac{6,38\pm 0,51^{***}}{4,22\pm 0,32^{\wedge\wedge}}$	$\frac{99,66\pm 8,70^{***}}{75,69\pm 6,44^{*,\wedge}}$
3-чи гуруҳ, n=12	$\frac{161,88\pm 13,02^{***}}{98,98\pm 7,25^{\wedge\wedge\wedge}}$	$\frac{5,46\pm 0,41^*}{4,61\pm 0,38}$	$\frac{6,36\pm 0,47^{***}}{3,74\pm 0,2^{\wedge\wedge\wedge}}$	$\frac{99,68\pm 8,11^{***}}{68,55\pm 4,94^{*,\wedge\wedge}}$
4-чи гуруҳ, n=12	$\frac{163,18\pm 11,55^{***}}{93,22\pm 7,52^{\wedge\wedge\wedge}}$	$\frac{5,48\pm 0,45^*}{4,21\pm 0,33^{\wedge}}$	$\frac{6,40\pm 0,53^{***}}{3,41\pm 0,24^{\wedge\wedge\wedge}}$	$\frac{127,60\pm 10,28^{***}}{61,69\pm 5,67^{\wedge\wedge\wedge}}$

Изоҳ: *- назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли ($*-P<0,05$; $**P<0,01$; $***P<0,001$), \wedge -даводан олдинги кўрсаткичларга нисбатан фарқланиш ишончли ($\wedge P<0,05$; $\wedge\wedge P<0,01$; $\wedge\wedge\wedge P<0,001$)

ИМТВнинг анъанавий даво муолажаларига одатий антикоагулянт ўрнига Клопидогрелни киритилиши қон зардобидида vWF юқори миқдорини статистик ишонарли 1,63 ($p<0,01$) маротаба камайишига олиб келди (5-жадвал). Бу кўрсаткич меъёрий кўрсаткичлардан бир оз юқори бўлди. Бу гуруҳ беморларнинг қон зардобидида ЭТ-1нинг юқори миқдори анъанавий давога Клопидогрел киритилганида даводан сўнг 1,18 маротаба пасайиб, меъёрий кўрсаткичлардан статистик ишонарсиз юқорилигича сақланиб қолди. Шу билан бирга бу гуруҳ беморларда тромбомодулиннинг юқори миқдори 1,7 ($p<0,05$) маротаба пасайиди ва меъёрий кўрсаткичлардан бир оз юқори бўлди. ИМТВли беморлар даво муолажаларига Клопидогрел киритилганида қон зардобидида sICAM-1 миқдори 1,45 маротаба пасайиб ($p<0,01$) меъёрий кўрсаткичлардан 1,23 ($p<0,05$) маротаба юқорилигича сақланиб қолди.

Олинган натижалар шуни кўрсатдики, ИМТВни анъанавий даво муолажаларига L-аргининни киритилиши беморлар қон зардобидида асосан ЭТ-1 миқдорини камайишига олиб келган бўлса, Клопидогрелни қўллаш Виллебранд омили, тромбомодулин ва sICAM-1 миқдорини пасайтирди. Шунинг учун биз яна бир гуруҳ беморларга анъанавий давога ҳам L-аргининни, ҳам Клопидогрелни киритдик. Олинган натижалар бу комплексни ижобий таъсир этишини кўрсатди. Жумладан, бундай доводан сўнг қон зардобидида vWFнинг юқори миқдори статистик ишонарли 1,76 ($p<0,01$) маротаба камайишига олиб келди. Бу кўрсаткич меъёрий кўрсаткичлардан бир оз юқори бўлди. Бу гуруҳ беморларнинг қон зардобидида ЭТ-1нинг юқори миқдори 1,3 ($p<0,05$), тромбомодулин миқдори 1,88 ($p<0,01$), sICAM-1 миқдори 2,07 маротаба пасайиб ($p<0,001$) меъёрий кўрсаткичлардан сезиларли фарқланмади.

Демак, ИМТВда эндотелий дисфункциясини бартараф этишда L-аргинин ва клопидогрелни биргаликда киритилиши мақсадга мувофиқдир. Эндотелий дисфункциясини бартараф этиши гемостаз тизимига таъсирини ўрганиб чиқдик.

ИМТВ даволаш самарадорлигини аниқлаш учун умумий қон таҳлилида тромбоцитлар сони, тромбоцитлар адгезияси, агрегацияси ва ретракцияси текширилди. Анъанавий терапия фонида тромбоцитлар фаолиятини ўрганиш шуни кўрсатдики, ИМТВнинг асосий гуруҳларида тромбоцитларнинг адгезия ва агрегация хусусиятлари анъанавий даволаш фонида ИМТВнинг барча тўрт гуруҳида ҳам ўзгарди. Тадқиқотларда аниқланишича, анъанавий терапиядан сўнг 1 гуруҳдаги тромбоцитларнинг адгезия хусусияти $39,2 \pm 4,9\%$, 2 гуруҳда $46,3 \pm 4,4\%$, 3 гуруҳда $60,2 \pm 4,9\%$ ва 4 гуруҳда $59,9 \pm 5,1\%$ ни ташкил этди.

Тромбоцитлар агрегация ва ретракцияни ўрганиш натижалари 6 жадвалда берилган.

6-жадвал.

L-аргинин ва клопидогрел билан комбинацияланган даволашда тромбоцитлар агрегацияси, $M \pm m$

Гуруҳлар	ГАТ 10^{-2} сек	ГАТ 10^{-6} сек	Ретракция
Назорат гуруҳи(n=20)	$15,5 \pm 0,8$	$32,8 \pm 1,4$	$0,32 \pm 0,02$
1 гуруҳ, (n=47)	$18,9 \pm 1,1^*$	$33,1 \pm 1,5$	$0,36 \pm 0,02$
2 гуруҳ, (n=64)	$17,5 \pm 1,1$	$32,3 \pm 1,4$	$0,35 \pm 0,02$
3 гуруҳ, (n=26)	$15,2 \pm 1,3$	$31,3 \pm 1,4$	$0,34 \pm 0,02$
4 гуруҳ, (n=28)	$15,3 \pm 1,3$	$31,6 \pm 1,7$	$0,34 \pm 0,02$

Изоҳ: * - назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли (*-P <0,05)

Энг юқори таъсир L-аргинин ва клопидогрел билан анъанавий даволашнинг комбинациялашган терапиясида кузатилди. 1 гуруҳда гемолизат-агрегация тести (ГАТ) 10^{-2} да агрегация кўрсаткичи $18,9 \pm 1,1$ с, ГАТ 10^{-6} да эса $33,1 \pm 1,5$ с, 2 гуруҳда ГАТ 10^{-2} гача суюлтирилганда $17,5 \pm 1,1$ с, ГАТ 10^{-6} да $32,3 \pm 1,4$ с, 3 гуруҳда ГАТ 10^{-2} да $15,2 \pm 1,3$ с, ГАТ 10^{-6} да $31,3 \pm 1,4$ секундни ташкил этди. 4-гуруҳда ГАТ 10^{-2} суюлтиришда даволашдан кейин агрегация $15,3 \pm 1,3$ с, ГАТ 10^{-6} да $31,6 \pm 1,7$ секундни ташкил этди.

L-аргинин ва клопидогрел комбинациясидан фойдаланиш тромбоцитларни ретракция хусусиятига яхши натижа берди: ретракция вақти $0,34 \pm 0,02$ секунддан $0,36 \pm 0,02$ секундгача узайди.

Шундай қилиб, анъанавий терапияни қўллашда тромбоцитларнинг адгезия, агрегация ва ретракция фаолиятларининг ортиши тромбоцитларнинг фаоллашишини кўрсатади. Юқорида келтирилган натижалар шуни кўрсатдики, анъанавий терапияни L-аргинин ва клопидогрел билан биргаликда қўллаш ИМТВ бўлган беморлар гуруҳида тромбоцитларнинг адгезия, агрегация ва ретракция хусусиятларини ва клиник белгиларнинг

сезиларли яхшиланишига олиб келди, динамикада кузатувлар эса касалликнинг тез-тез қайталаниши камайганлигини кўрсатди.

ИМТВ нинг асосий гуруҳларда анъанавий терапияни ва даволашнинг комбинациялашган терапиясини қўллаш плазма гемостазининг параметрларини сезиларли яхшиланишига олиб келди (7-жадвалга қаранг).

Протромбин индекси (ПТИ) формула бўйича ҳисоблаб чиқилади ва анъанавий терапияни буюришда аҳамиятли. ИМТВ анъанавий терапиясида ПТИ 1 гуруҳда $65.0 \pm 3.6\%$, 2 гуруҳда $65.7 \pm 3.2\%$, 3 гуруҳда $68.0 \pm 4.2\%$ ва 4 гуруҳда $69.5 \pm 2.9\%$. L-аргинин билан комбинацияланган даволашда ПТИ 1-гуруҳда $58,8 \pm 3,1\%$, 2-гуруҳда $61,0 \pm 2,9\%$, 3-гуруҳда $65,3 \pm 4,2$ ва 4-гуруҳда $68,1 \pm 3,6\%$. Клопидогрелни анъанавий терапия билан биргаликда қўллаш куйидаги натижаларни берди: 1-гуруҳда ПТИ $64,3 \pm 3,2\%$, 2-гуруҳда $65,0 \pm 2,9\%$, 3-гуруҳда $67,7 \pm 3,8\%$ ва 4-гуруҳда $68,9 \pm 3,3\%$, бу гипокоагуляция ривожланганлигини кўрсатди. L-аргинин ва клопидогрелдан фойдаланиш жуда яхши натижаларни берди.

7- жадвал

ИМТВни турли хилдаги даволаш усулларида протромбин индексини ўзгариши, $M \pm m$

Гуруҳлар	Даволашда н олдин	АТ	АТ+ L- аргинином	АТ+ клопидогрел	АТ+L- аргинин + клопидогрел
1 гуруҳ, (n=47)	$130,0 \pm 5,5$	$65,0 \pm 3,6^{***}$	$58,8 \pm 3,1^{***}$	$64,3 \pm 3,2^{***}$	$49,4 \pm 4,2^{***}$
2 гуруҳ, (n=64)	$141,3 \pm 6,2$	$65,7 \pm 3,2^{***}$	$61,0 \pm 2,9^{***}$	$65,0 \pm 2,9^{***}$	$51,2 \pm 3,6^{***}$
3 гуруҳ, (n=26)	$149,0 \pm 7,3$	$68,0 \pm 4,2^{***}$	$65,3 \pm 4,2^{***}$	$67,7 \pm 3,8^{***}$	$53,9 \pm 3,3^{***}$
4 гуруҳ, (n=28)	$154,8 \pm 10,3$	$69,5 \pm 2,9^{***}$	$68,1 \pm 3,6^{***}$	$68,9 \pm 3,3^{***}$	$57,3 \pm 4,0^{***}$

Изоҳ: *-даволашдан олдинги кўрсаткичларга нисбатан фарқланиш ишончли (***- $P < 0,001$).

ИМТВни даволашда анъанавий терапияни қўллаш қон коагуляциясининг иккинчи босқичида гиперкоагуляцияга ўхшаш ўзгаришларга олиб келди. Анъанавий терапияни қўллаш фибриноген микдорининг сезиларли даражада пасайишига олиб келди. 1-гуруҳда фибриноген микдори 323 ± 28 мг/дл, 2-гуруҳда 356 ± 35 мг/дл, 3-гуруҳда 378 ± 36 мг/дл ва 4-гуруҳда 380 ± 34 мг/дл.

L-аргинин ва клопидогрел билан комбинациялашган даволаш энг яхши натижаларни кўрсатди: 1- гуруҳда фибриноген микдори – 232 ± 15 мг/дл, 2-гуруҳда – 264 ± 16 мг/дл, 3-гуруҳда – 294 ± 12 мг/дл ва 4- гуруҳда – 312 ± 18 мг/длгача пасайиши кузатилди. (8- жадвал).

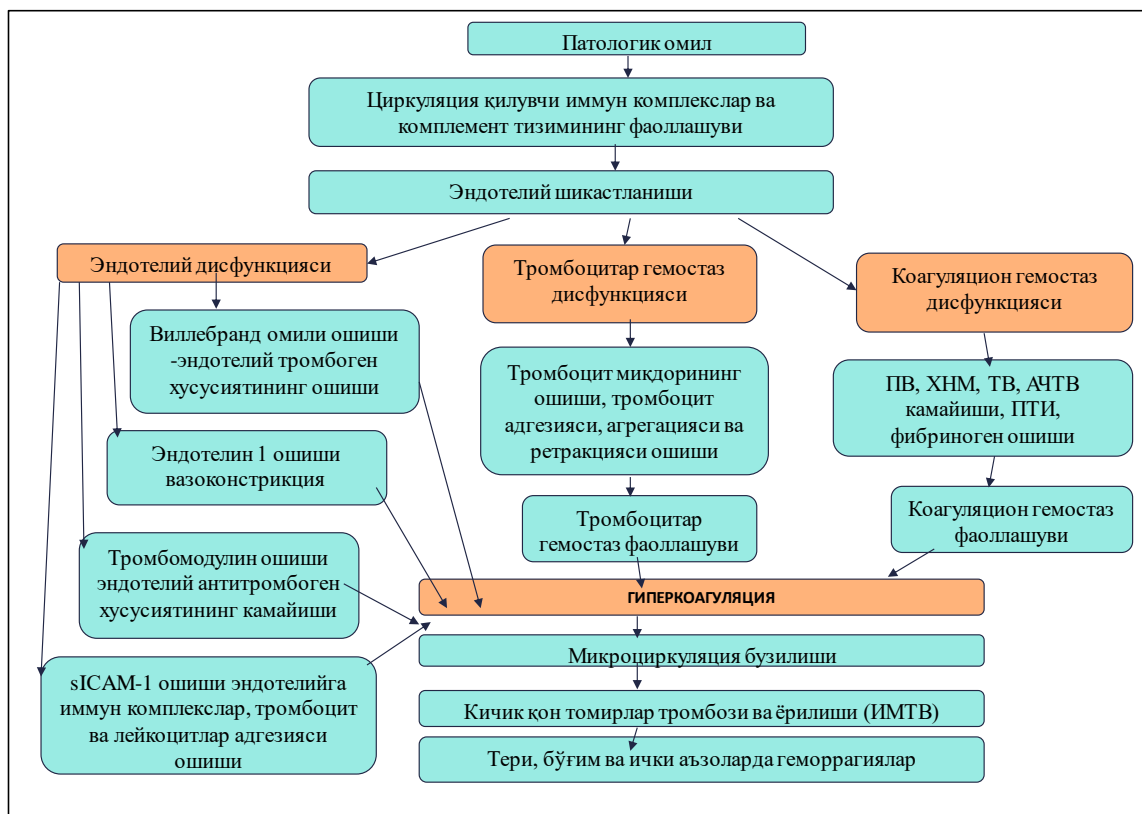
Қон коагуляциясининг уч босқичини ўрганишда ИМТВ бўлган барча гуруҳларда аниқланган гиперкоагулятивлик назорат гуруҳига нисбатан аниқланди, бу L-аргинин ва клопидогрел билан комбинацияланган терапия ёрдамида анча самарали тўхтатилди.

ИМТВни турли хилдаги даволаш усулларида фибриноген миқдорини ўзгариши, М±m

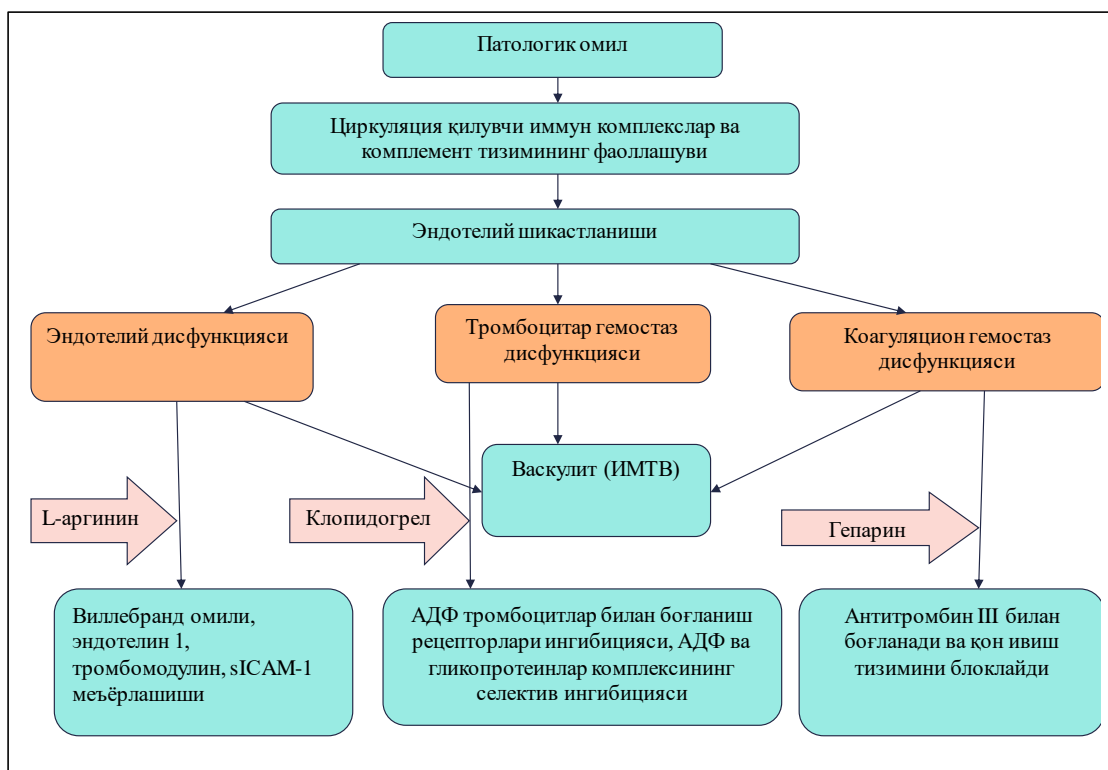
Гуруҳлар	Даволашдан олдин	АТ	АТ+L- аргинин	АТ+клопи догрел	АТ+L- аргинин + клопид.
1 гуруҳ, (n=47)	455±30	323±28**	315±32**	321±26**	232±15***
2 гуруҳ, (n=64)	538±49	356±35**	342±32**	346±31**	264±16***
3 гуруҳ, (n=26)	559±52	378±36*	355±40**	371±38*	294±12***
4 гуруҳ, (n=28)	531±40	380±34*	361±30**	374±32**	312±18***

Изоҳ: *-даволашдан олдинги кўрсаткичларга нисбатан фарқланиш ишончли (*- P<0,05; **- P<0,001; ***- P<0,001).

Шундай қилиб, анъанавий терапия самарадорлигини таҳлил қилиш, L- аргинин, Клопидогрелни даволаш режимига киритиш ва уларнинг комбинациясини ИМТВ даволашда қўллаш энг юқори самарадорлик кузатилганлигини кўрсатди. Бу гуруҳ беморларда эндотелиал дисфункция кўрсаткичлари ҳам пасайди. Юқорида келтирилганидек, анъанавий терапияни L- аргинин ва клопидогрел билан биргаликда қўллаш беморларда тромбоцитларнинг адгезия, агрегация ва ретракция хусусиятлари сезиларли яхшиланишига, бу эса касаллик клиник белгиларнинг сезиларли даражада камаишига олиб келди.



3-расм. ИМТВ патогенетик алгоритми



4-расм. ИМТВ даволаш алгоритми

ХУЛОСАЛАР

“Иммуно микротромбоваскулитларда эндотелий дисфункциясининг молекуляр механизмлари, даволаш тактикасини такомиллаштириш” мавзусидаги тиббиет фанлари буйича фалсафа доктори (PhD) диссертация тадқиқотларни ўтказиш асосида қуйидаги хулосалар шакллантирилди:

1. ИМТВ бўлган беморларда ўртача тромбоцитоз ва тромбоцитнинг ортиши кузатилади. Шу билан бирга тромбоцитларнинг адгезияси ва агрегация хусусиятларининг ошиши, қон лахтасининг ретракция вақти қисқариши билан намоён бўлади. ИМТВ бўлган асосий гуруҳларда коагуляцион гемостазнинг ҳар уччала босқичларида гиперкоагуляция мавжудлиги аниқланди (қон ивиш вақти (ҚИВ), АҚТВ, протромбин вақти, тромбин вақти ва ХММнинг қисқариши; протромбин индекси, фибриноген миқдори ва плазманинг гепаринга толерантлиги ошиши кузатилди).

2. ИМТВнинг турли шаклларида ЭТ-1 миқдорининг 15,8% дан 67,1% гача ошиши вазоконстрикция ривожланиши, Виллебранд омилининг 48,8% дан 112,9% гача ошиши, sICAM-1 нинг 26,0% дан 163,7% гача ошиши тромбоцит ва лейкоцитларнинг адгезия ва агрегация хоссаларининг ортиши, тромбомодулиннинг 53,7% дан 141,8% гача кўпайиши қон томир эндотелийнинг шикастланишидан дарак беради.

3. ИМТВда эндотелиал дисфункциянинг кескин ўзгаришлари аниқланиб, қон зардобида ЭТ-1, vWF, sICAM-1 ва тромбомодулин миқдорини ортиши кузатилди. Аниқланган ўзгаришлар касалликнинг шаклига ва давомийлигига боғлиқ бўлиб, тери шаклида минимал ўзгаришлар кузатилган бўлса, аралаш

шаклларида кескин ортиши кузатилди. Бу ўз навбатида кичик қон томирларда антикоагулянт тизим фаолиятининг сусайиши, коагуляцион жараёнларни фаоллаштирувчи омилларнинг кескин ортиши билан тавсифланади.

4. ИМТВни анъанавий терапияда даволаш самарадорлиги 50,0-57,2% бўлса, анъанавий терапия ва L-аргинин таъсирида бу кўрсаткич 61,5-73,4% ни, анъанавий терапия ва клопидогрел фонида эса 64,3-72,2% ни ва комбинирланган анъанавий терапия билан бирга L-аргинин ва клопидогрел билан комплекс даволаш фонида самарадорлик 85,8-88,8% ни ташкил этди.

5. Таклиф этилган комплекс терапия эндотелий дисфункцияси кўрсаткичларини анъанавий давога нисбатан тўлиқ меъёрлашувига олиб келди; эндотелий тромбоген хусусиятининг ошиши бартараф этилди, томир тромбоцитар гемостазда тромбоцитлар сони ва уларнинг адгезия, агрегация, ретракция фаолияти меъёрлашди, коагуляцион гемостазда плазма омиллари фаоллиги меъёрлашди.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ИСЛАМОВА ЗУЛФИЯХОН САИДГАНИХУЖА КИЗИ

**МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ
ПРИ ИММУННЫХ МИКРОТРОМБОВАСКУЛИТАХ,
СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ**

**14.00.29–Гематология и трансфузиология
03.00.01–Биохимия (медицинские науки)**

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам**

Ташкент -2022

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за В2019.2.PhD/Tib995.

Диссертация выполнена в Ташкентском медицинском академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.tma.uz) и информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziynet.uz).

Научные руководители:

Бабаджанова Шаира Агзамовна
доктор медицинских наук, профессор

Иноятова Феруза Хидоятовна
доктор биологических наук, профессор

Официальные оппоненты:

Махмудова Азиза Джумановна
доктор медицинских наук

Хайбуллина Зарина Руслановна
доктор медицинских наук

Ведущая организация:

**Ташкентский педиатрический
медицинский институт**

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2022 г. в _____ часов на заседании Разового Научного совета 04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел./Факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована, № ____). (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фаробий, 2. Тел./Факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2022 год.

(Протокол рассылки № ____ от « ____ » _____ 2022 года)

А.Г. Гадаев

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

Д.А. Набиева

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

А.А. Каюмов

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Иммуноный микротромбоваскулит (геморрагический васкулит, болезнь Шенлейна Геноха) является наиболее часто встречающимся заболеванием из группы системных васкулитов иммунокомплексной природы. В отличие от других васкулитов при иммуноном микротромбоваскулите (ИМТВ) в воспалительный процесс вовлекаются сосуды мелкого калибра (артериолы, капилляры, вены). По данным Всемирной организации здравоохранения, распространенность этих заболеваний составляет 140 случаев на 1 миллион населения, занимая первое место среди системных васкулитов по заболеваемости, «... среди детей в европейском регионе 24 на 100 000 населения в год, в Северной Америке и стран Азии - 21,1, Тайвань - 12,9, в Великобритании - 20,4, России - 19 случаев ... »¹. ИМТВ широко распространен в разных популяциях, характеризуется клиническим полиморфизмом, частым развитием тяжелых геморрагических и тромбогеморрагических осложнений, приводящих к летальному исходу. Несмотря на успехи в изучении патогенетических механизмов ИМТВ, данных предоставлено недостаточно. Большая распространенность и неуклонный рост числа больных ИМТВ, тяжесть клинического течения, определяют важное социально-экономическое значение этой проблемы и необходимость дальнейшего раскрытия и изучения неуточненных звеньев патогенеза с разработкой новых подходов к лечению.

Во всем мире проводятся ряд целевых научных исследований по изучению молекулярных механизмов дисфункции эндотелия при ИМТВ, и совершенствованию методов лечения на их основе. В связи с этим определение связи показателей эндотелина¹ сыворотки (ЭТ-1), тромбомодулина, фактора Виллебранда и растворимых молекул адгезии (sICAM-1) с показателями гемостаза имеет важное значение для диагностики формы, тяжести течения и продолжительности заболевания. Особое внимание уделяется повышению эффективности лечебных мероприятий с применением индуктора оксида азота и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.

Одной из важнейших задач в нашей стране является приведение медицинской сферы в соответствие с требованиями мировых стандартов, снижением распространенности различных наследственных и кроветворных заболеваний неясной этиологии повышением эффективности диагностики. Определены важные задачи, такие как «...Повышение эффективности, качества и популярности медицинской помощи, оказываемой населению в нашей стране, а также поддержка здорового образа жизни и профилактика заболеваний путем формирования системы медицинской стандартизации, внедрения высокотехнологичных методов диагностики и лечения, создания эффективных моделей патронажной службы и диспансеризации...»². Исходя

¹ «Глобальный отчет Всемирной организации здравоохранения 2017 год»

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

из этих задач, важное научно-практическое значение приобретает снижение осложнений заболевания и смертности, экономических затрат путем совершенствования методов ранней диагностики и лечения больных ИМТВ среди населения.

Данное диссертационное исследование в определенной степени соответствует задачам предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года № УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», указы Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», постановление Президента Республики Узбекистан от 20 июня 2017 года № УП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан, Реализация задач, определенных постановлением ПП-2866 от 4 апреля 2017 года «О мерах по совершенствованию оказания медицинской помощи населению Республики Узбекистан и дальнейшему развитию медицинских услуг в 2017-2021 годах» и других нормативно-правовых документах, относящихся к данной деятельности.

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

Степень изученности проблемы.

В развитии ИМТВ эндотелий имеет большое значение, он не только контролирует сосудистый тонус, но и обеспечивает образование тромба и целостность сосудистой стенки. Когда заболевание прогрессирует, эндотелиальные клетки в поврежденных сосудах продуцируют провоспалительные цитокины, такие как факторы некроза опухоли (TNF- α) и интерлейкин-6 (IL-6). (Topaloglu R., Sungur A., Baskin E.).

Исследования в этой области проводились зарубежными учеными: Chapel Hill, J. Charles Jennette. Классификация геморрагических васкулитов (США), Pamela F. Weiss, Andrew J. Klink, Xianqun Luan, Chris Feudtner - Этиологические факторы (США), Hyun Ho Hwang In Seok Lim, Byung-Sun Choi, Dae Yong Yi; Jung Ok Shim, Kyoungdo Han, Sangyun Park, Gun-Ha Kim, Jae Sung Ko, Ju-Young Chung - механизмы развития (Корея), Pamela F. Weiss - патогенез (США); Maryam Piram, Carla Maldini, Sandra Biscardi, Nathalie De Suremain, Christine Orzechowski, Emilie Georget, Delphine Regnard, Isabelle Kone'-Paut, Alfred Mahr (Франция) и Vanesa Calvo-Río, José Luis Hernández, Francisco Ortiz-Sanjuán (Испания) Xuehong Wang, Yongmei Zhu, Laiqiang Gao, Shuyue Wei, Youyou Zhen and Qiang Ma (Китай) - распространенность, клиническое течение и лечение, Chan Ho Kim, Beom Jin Lim, Yoon Sung Bae - патогенез нефротической формы ИМТВ (Корея) и другие.

В странах СНГ Третьякова О.С. (Россия), Моисеев С.В. (Россия) - по классификации ИМТВ, Ходош Е., Крутько В., Ефремова О.А. - распространение, патогенез (Украина), Синченко О.В., Герасименко В.В.,

Егудина О.Е., Помазан Д.В. - клиника (Украина), Раимджанов А.Р., Джакыпбаев О.А. - изменения гемостаза и иммунной системы в ИМТВ (Кыргызстан), Берман Ю.О., Давыдкин И.Л., Кривова С.П. - роль гомоцистеина в сосудистом повреждении и усовершенствование методов лечения, (Россия), Фазлыев М.М. - клинико-патогенетические и диагностические особенности геморрагического васкулита, Новиков И.П. - обосновал методы лечения в зависимости типа ИМТВ (Россия).

В нашей стране Маткаримова Д.С. «Клинико-биохимические и молекулярно-генетические особенности некоторых геморрагических диатезов», ... изучены механизмы нарушений, систематизированы вопросы генетической предрасположенности к возникновению геморрагических заболеваний, распространенности, факторов развития, клинического течения ИМТВ и его зависимости от гемостаза. Однако по ИМТВ было проведено немного исследований молекулярных механизмов повреждения эндотелиальных клеток, их связи с параметрами гемостаза, использования индукторов оксида азота и ингибиторов ангиотензин-продуцирующего фермента для восстановления болезни и возможности уменьшения осложнений. По этой причине необходимо провести это научное исследование.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Исследование диссертации проводилось в рамках научно-исследовательского плана №006.01.03.002 Ташкентской медицинской академии по теме «Новый подход к лечению гиперкоагуляционного синдрома при различных заболеваниях» (2018-2021 гг.).

Целью исследования было изучение молекулярных механизмов эндотелиальной дисфункции при иммунном микротромбоваскулите и коррекция выявленных изменений.

Задачи исследования:

оценка сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у пациентов с иммунным микротромбоваскулитом;

изучение молекулярных механизмов эндотелиальной дисфункции при иммунном микротромбоваскулите;

совершенствование методов лечения больных иммунным микротромбоваскулитом;

оценка эффективности совершенствованного метода лечения ИМТВ.

Объектом исследования были 165 пациентов ИМТВ, находившихся на лечении в гематологическом отделении 1-й клиники Ташкентской медицинской академии в 2018-2021 годах.

Предметом исследования были клинические проявления заболевания у пациентов, материалы венозной крови.

Методы исследования. Для решения исследовательских задач использовались клинические, гематологические, гемостазиологические, биохимические, иммуноферментные и статистические методы.

Научная новизна исследования состоит в следующем:

определено, что ослабление активности антикоагулянтной системы в мелких кровеносных сосудах при повышении уровня ЭТ-1, vWF, sICAM-1 и тромбомодулина в сыворотке крови у больных с иммунным микротромбоваскулитом может привести к резкому увеличению факторов, активирующих процессы коагуляции;

при иммунном микротромбоваскулите выявлена связь между резкими изменениями показателей эндотелиальной дисфункции с формой и длительностью заболевания;

обосновано положительное влияние комплексного лечения на клинической картине, дисфункции эндотелия сосудов, количестве тромбоцитов в сосудистом тромбоцитарном гемостазе и на их адгезионную, агрегационную, ретракционную активность, коагуляционный гемостаз у больных с иммунным микротромбоваскулитом;

на основании полученных результатов разработан алгоритм лечения дисфункции эндотелия сосудов и доказана его эффективность.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

алгоритм выявления дисфункции эндотелия у пациентов с иммунным микротромбоваскулитом позволяет проводить раннюю диагностику поражения эндотелия сосудов и предотвращает прогрессирование патологического процесса;

корреляционно-регрессионный анализ показателей эндотелиальной дисфункции, определяет основную позицию развития патологического процесса, его клиническое течение и прогрессирование, позволяет на его основе путем балльной оценки определять стадию заболевания;

алгоритм лечения дисфункции эндотелия сосудов снижает количество рецидивов, продлевает ремиссию и повышает эффективность лечения.

Достоверность результатов исследования обосновывается применением в исследовательской работе современных методов и подходов, соответствие теоретических данных полученным результатам, методологическая правильность проводимых обследований, достаточность числа больных, основанных на клинических, гематологических, гемостазиологических, биохимических и статистических методах исследования, а также новых подходов к диагностике и лечению нарушений системы гемостаза при ИМТВ, обоснованностью сопоставлением результатов с международными и местными данными, подтверждением сделанных выводов и полученных результатов компетентными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования:

Научная значимость результатов исследования обусловлена тем, что выявлен механизм развития эндотелиальной дисфункции у больных иммунным микротромбоваскулитом, выявлена патология свертывающей и сосудисто-тромбоцитарной звеньев гемостаза, рекомендовано включение в стандартное лечение препаратов, улучшающих функциональные свойства тромбоцитов и нормализующих активность плазменных факторов свертывания крови.

Практическая значимость результатов исследования обусловлена тем, что у больных иммунным микротромбоваскулитом предотвращена и снижена эндотелиальная дисфункция, снижены затраты на лечение, улучшилось качество жизни пациента, что связано внедрением практических рекомендаций, полученных на основании результатов исследования,

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов об особенностях нарушения системы гемостаза при иммунном микротромбоваскулите:

разработан на основе научных результатов исследований по современному лечению иммунных микротромбоваскулитов «Современная тактика лечения иммунного микротромбоваскулита» (справка Минздрава от 11 октября 2021 г. № 8н-д/871). Данная методическая рекомендация позволила диагностировать эндотелиальную дисфункцию при иммунном микротромбоваскулите, предотвратить тяжелые осложнения и своевременно провести эффективное лечение;

полученные научные результаты по диагностике эндотелиальной дисфункции при иммунном микротромбоваскулите, профилактике тяжелых осложнений и повышению эффективности своевременного лечения внедрены в клиническую практику Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии и клиники Сурхандарьинского областного многопрофильного медицинского центра (справка Минздрава от 9 декабря 2021 года № 8н-з/530). Внедрение полученных результатов в практику позволило предупреждать и снижать эндотелиальную дисфункцию у больных иммунным микротромбоваскулитом, повысить качество диагностики, снизить затраты на лечение, сократить сроки лечения заболевания и улучшать качество жизни пациентов.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования обсуждались на 4 научно-практических конференциях, в том числе на 1 международной и 3 республиканских.

Публикация результатов исследования: Всего по теме диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 5 статьи в том числе 2 в республиканских и 3 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссии Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертации состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 118 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цели и задачи исследований, описывается объект и предмет исследования, указывается соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и техники в республике, излагаются научная новизна и практические результаты работы,

раскрывается научно-практическая значимость полученных результатов. Приводятся данные по внедрению результатов исследования в практику здравоохранения, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации под названием «**Современная интерпретация молекулярных механизмов дисфункции эндотелия иммунных микротромбоваскулитов (обзор литературы)**» представлен анализ литературы: современные данные по классификации и диагностике, клинико-патогенетическим аспектам иммунных микротромбоваскулитов. Проанализированы теоретические аспекты роли дисфункции эндотелия сосудов в развитии иммунного микротромбоваскулита, клиническая картина и современные этиопатогенетические подходы к лечению. На основе данных литературы по изучаемой проблеме был уточнен ряд вопросов, требующих детального изучения, обоснована актуальность работы и необходимость дальнейшего изучения выбранной темы.

Во второй главе диссертации «**Материал и методы исследования**» представлена информация, содержащая общую характеристику клинического материала, лабораторных и инструментальных методов исследования и статистическую обработку полученных результатов.

Клинические исследование проводились в отделении гематологии многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии в 2018-2021 годах. В исследовании приняли участие 64 мужчины и 101 женщина в возрасте от 18 до 74 лет с иммунным микротромбоваскулитом, в общей сложности 165 пациентов (основная группа). В качестве контрольной группы были взяты 20 здоровых добровольцев примерно того же возраста. Анализ распределения больных по возрасту и полу показал, что среди больных преобладали женщины, а мужчин было почти в два раза меньше.

Таблица 1

Распределение пациентов с ИМТВ по возрасту и полу

Группа	пол	Возраст								Всего	
		18-29		30-49		50-69		≥70			
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Контрольная группа, n=20	Э	3	15,0	3	15,0	1	5,0	1	5,0	8	40
	А	3	15,0	7	35,0	1	5,0	1	5,0	12	60
Всего:		6	30	10	50	2	10	2	10	20	100
Основная группа, n=165	Э	22	13,3	26	15,8	10	6,1	6	3,6	64	38,8
	А	31	18,8	48	29,1	14	8,5	8	4,8	101	61,2
Всего:		53	32,1	74	44,9	24	14,6	14	8,4	165	100

Общий анализ крови является неотъемлемой частью лабораторной диагностики и постоянного терапевтического контроля. Общий анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов проводился на гематологическом

анализаторе MINDRAY 5000 (Китай). Применение современных автоматизированных анализаторов для анализа крови позволяет получить достаточную клиническую информацию о состоянии системы кроветворения и ее влиянии на различные внешние и внутренние факторы. Высокотехнологичный гематологический анализатор MINDRAY 5000 способен измерять 23 параметра, 3 гистограммы. Этот анализатор использует следующие методы измерения: импедансный метод для определения количества эритроцитов (RBC) и тромбоцитов (PLT); колориметрический метод для определения гемоглобина (Hb); проточная лазерцитометрия для определения количества лейкоцитов (WBC) и лейкоформулы.

Состояние системы гемостаза оценивается по следующим параметрам: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), протромбиновое время (ПТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), международное нормализованное отношение (МНО), толерантность плазмы к гепарину (ТПГ), фибриноген, гематокрит, Д-димеры и тромботест.

Гематокрит определяют микроцентрифугированием или автоматически с помощью современных гематологических анализаторов. В нашем исследовании гематокрит определяли с помощью гематологического анализатора MINDRAY BC5000.

Все иммуноферментные исследования были проведены на договорной основе в научной лаборатории “Генотехнология” при Республиканском перинатальном центре.

Статистическая обработка материала осуществлялась на персональном компьютере с использованием комплекса программ статистического анализа с вычислением среднего арифметического измерения (M), среднего отклонения (σ), относительных значений (частоты) (m). Статистическая значимость измерений, полученных при сравнении средних величин, определялась по критерию статистической достоверности. Уровень значимости $P < 0,5$ был принят в качестве статистически значимого изменения.

В третьей главе диссертации **«Клинико-лабораторная характеристика иммунного микротромбоваскулита»** описаны клинические особенности больных, эндотелиальная дисфункция при иммунном микротромбоваскулите, особенности сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза при иммунном микротромбоваскулите.

По локализации поражения сосудов ИМТВ подразделяют на кожную, кожно-суставную, кожно-суставно-абдоминальную и кожно-суставно-почечную формы. У 15 (31,9%) пациентов с кожной формой ИМТВ 1-й группы исследования отмечались симметричные петехиальные геморрагические высыпания на ногах до колен, у 11 (23,4%) больных-петехиальные высыпания на ногах до бедер, у 11 (23,4%) больных-сыпь на всей поверхности ног и ягодичной области, и у 10 (21,3%) больных-петехиальные высыпания наблюдались по всему телу (см. рис.1).

У больных 2 группы наряду с симметричными геморрагическими высыпаниями на коже могут отмечаться и поражения суставов: суставной синдром сопровождается болью и периартикулярным отеком, покраснением,

нарушением функций суставов, причем эти изменения могут проявляться преимущественно в крупных суставах.



Рис.1. Локализация петехиальной сыпи на коже при ИМТВ

У 32 (50,0%) больных поражены голеностопные, у 19 (29,7%) больных повреждены голеностопные и коленные суставы, а у 13 (20,3%) больных поражены и другие суставы. Продолжительность заболевания у больных кожно-суставной формой в среднем составляет $8,7 \pm 1,8$ месяца. Повреждения коленного, голеностопного, локтевого и запястного суставов были симметричными. В суставах, функция которых нарушена, деформационных изменений не наблюдалось.

У больных 3 группы со смешанной кожно-суставной и абдоминальной формой заболевания, кроме поражения кожи и суставов, наблюдаются поражение желудочно-кишечного тракта, при которых геморрагические высыпания локализуются преимущественно на стенке кишечника и кишечной брыжейке.

У больных 4 группы со смешанной кожно-суставной и почечной формой ИМТВ отмечались различные степени поражения почек: у 13 (46,4%) больных отмечалась кратковременная нестойкая гематурия продолжительностью до 2-3 дней, у 10 (35,7%) больных стойкая, сохраняющаяся до 5-7 дней гематурия, у 5 (17,8%) больных-макрогематурия продолжительностью более $10 \pm 0,7$ дней. Поражение почек происходило в основном тогда, когда заболевание протекало продолжительно с рецидивами, что приводило к развитию у 4 (14,3%) больных хронической почечной недостаточности, являющейся опасным осложнением заболевания. Продолжительность кожно-суставной и почечной формы ИМТВ составила около 2,5 лет.

Наблюдения показали, что у 46 (27,9%) больных наблюдалось острое начало заболевания, повышение температуры до субфебрильной или лихорадочной, у 39 (23,6%) - острое течение заболевания, а у 80 (48,5%) - длительное рецидивирующее течение хронического заболевания. При хроническом течении ИМТВ не отмечались сильные проявления рецидива заболевания, беспокоила слабость, петехиальные геморрагические высыпания на коже, боли в суставах, а иногда субфебрильная температура.

В настоящее время доказана иммунокомплексная природа ИМТВ, при которой вследствие поражения стенок мелкокалиберных сосудов циркулирующими иммунными комплексами и компонентами активированной системы комплемента в них возникает асептическое воспаление. Эти процессы, активизируя процесс свертывания крови, приводят к тромбозу и образованию мелких точечных геморрагических высыпаний на коже из-за разрыва сосудистых стенок различной локализации. В результате, когда болезнь прогрессирует, эндотелиальные клетки в стенках пораженных сосудов вырабатывают противовоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли (TNF-А) и интерлейкин-6 (IL-6), что приводит к усилению синтеза фактора роста сосудов (VEGF). В связи с этим нами были изучены показатели функциональной активности эндотелия и развития его дисфункции (табл.2).

Таблица 2

Показатели дисфункции эндотелия при ИМТВ да, М±m

Группы	Фактор Виллебранда, %	Эндотелин-1, пг/мл	Тромбомодулин, пг/мл	sICAM-1, пг/мл
Контрольная группа, n=20	89,89±2,56	4,10 ± 0,24	3,54±0,28	55,69±4,44
ИМТВ				
1 группа, n=6	133,75±7,46***	4,75±0,54	5,44±0,42**	69,95±4,94*
2 группа, n=18	145,17±5,60***	5,27±0,36*	5,88±0,12***	86,00±7,04**
3 группа, n=5	188,00±3,29***	5,34±0,53*	6,30±0,77**	110,80±11,66***
4 группа, n=4	191,41±5,52***	6,85±0,52***	8,56±0,32***	146,83±12,86***

Примечание: * - разница в показателях контрольной группы достоверна (*-P<0,05; **-P<0,01; *** - P<0,001).

Нарушение регуляции сосудистого тонуса при обострении ИМТВ связано с повышенной выработкой эндотелиальных пептидов, в частности эндотелина-1 (ЭТ-1), который статистически достоверно увеличивается в сыворотке крови больных в соответствии с формой заболевания. Если при кожной форме заболевания содержание ЭТ-1 превышает нормальный уровень на 15,8% (P>0,05), то при кожно-суставной, абдоминальной и почечной формах этот показатель увеличивается до 28,5 (P<0,05), 30,2 (P<0,05) и 67,1% (P<0,01) соответственно, что указывает на то, что у больных развивается вазоконстрикция.

При этом исследование фактора Виллебранда (vWF) показало, что при кожной форме заболевания отмечается превышение фактора Виллебранда над

стандартными значениями на 48,8% ($p < 0,01$), при кожно-суставной-на 61,5% ($p < 0,01$), при кожно-суставной-абдоминальной на 109,1% ($p < 0,001$) и при кожно-суставной- почечной на 112,9% ($p < 0,001$).

С учетом вышеизложенного нами было изучено содержание в сыворотке крови межклеточного адгезионного фактора sICAM-1. Исследования показали, что уровни sICAM-1 в кожных и суставных формах ИМТВ увеличились на 26,0% ($p < 0,05$) и 54,4% ($p < 0,001$) соответственно по сравнению с практически здоровыми людьми. При абдоминальной форме ИМТВ наблюдалось увеличение до 99,89% ($p < 0,01$), при кожно-суставно – почечной-до 163,7% ($p < 0,001$).

Благодаря этому мы также исследовали содержание тромбомодулина в плазме крови пациентов с ИМТВ. Исследования показали, что тромбомодулин повышался на 53,7% ($p < 0,01$) в 1 группе, на 66,1% ($p < 0,001$) во 2 группе; на 78% ($p < 0,001$) в 3 группе и на 141,8% ($p < 0,001$) в 4 группе. Следует сказать, что концентрация тромбомодулина увеличивается с увеличением отношения поверхности сосудов к объему крови. Этот коэффициент изменяется в мелких сосудах более 1000 раз по сравнению с крупными сосудами. Так, проведенные исследования показали дисфункцию эндотелия сосудов у больных ИМТВ. Выраженность этих изменений минимальна при кожной форме заболевания и резко возрастает при абдоминальной и почечной формах.

Исследование сосудисто-тромбоцитарного гемостаза показало, что в основных группах с ИМТВ наблюдается умеренный тромбоцитоз и характерно также повышение тромбокрита. При этом у таких больных отмечались нарушения функциональных свойств тромбоцитов с повышением активности тромбоцитов, что проявлялось в увеличении адгезивных и агрегационных свойств тромбоцитов с уменьшением времени отрыва тромба. У пациентов основных групп с ИМТВ наблюдалось увеличение времени свертывания крови, АЧТВ, ПТВ, ТВ, снижение МНО, ПТИ, содержания фибриногена и толерантности плазмы к гепарину. Установлено наличие гиперкоагуляции во всех трех стадиях коагуляционного гемостаза.

В четвертой главе диссертации **«Совершенствование эффективности лечения у больных с иммунным микротромбоваскулитом»** пациенты для лечения ИМТВ подразделяются на следующие группы:

1 группа-40 больных с ИМТВ, прошедших традиционную терапию. Из них у 14 пациентов была диагностирована кожная форма ИМТВ, у 14 пациентов-кожно-суставная форма, у 12 пациентов-кожно-суставно-брюшная и кожно-суставно-почечная формы.

Традиционная терапия состояла из следующих компонентов:

1. Гепарин 5000 Е. 4-6 раза в день (в зависимости от типа ИМТВ и веса пациента) вводили подкожно. Гепариновая терапия в кожной форме при схеме в среднем составляет 20000 Е в сутки в течение 4 дней., 15000 Е в день в течение 3 дней., 10000 Е в день в течение 2 дней. Лечение следует продолжить. Снижение дозы гепарина проводилось под контролем ПТИ.

2. Аллергон рекомендовано принимать по 1 таблетке в течение 10 дней.

3. Аскорбиновая кислота 5% -6,0 внутривенно, 10 дней

4. Реополиглюкин 200,0 мл внутривенно капельно 1 раз в день №5

5. Трентал 5 мл + 200 мл физиологического раствора внутривенно капельно 1 раз в день №5. При поражении суставов назначали диклофенак 3 мл. внутримышечно 1 раз в течение 5 дней.

Во 2 группе 40 пациентов с ИМТВ получили L-аргинин на фоне традиционной терапии. Из них у 13 пациентов была диагностирована кожная форма, у 15-кожно-суставная форма, у 12-кожно-суставная-абдоминальная и кожно-суставная-почечная форма .

Препарат активирует гуанилатциклазу и повышает содержание циклического гуанидинмонофосфата (цГМФ) в эндотелии сосудов, снижает активацию и адгезию лейкоцитов и тромбоцитов к эндотелию сосудов, снижает синтез белков адгезии VCAM-1 и MCP-1. Это предотвращает повреждение эндотелиального слоя сосудов, снижает синтез ЭТ-1, который считается мощным сосудосуживающим средством, стимулятором роста и миграции гладкомышечных волокон сосудов.

В 3-ю группу входили 42 больных ИМТВ, которые на фоне традиционной терапии принимали по 75 мг клопидогрела 1 раз в день после еды. По клинической форме ИМТВ у 14 больных диагностирована кожная форма, у 18-кожно-суставная форма, у 14 больных кожно-суставно-абдоминальная и кожно-суставно-почечная форма.

Активные метаболиты клопидогрела являются ингибиторами агрегации тромбоцитов, снижают связывание АДФ с тромбоцитарными P2Y₁₂-рецепторами, селективно ингибируют активацию глюкопротеинового комплекса Пб/Ша с помощью АДФ, что приводит к снижению агрегации тромбоцитов.

4 группа получала комбинированную терапию с L-аргинином, клопидогрелом и традиционной терапией. В 4-ю группу были отобраны 43 пациента с ИМТВ, у 12 из них диагностирована кожная, у 18-суставная, у 13-кожно-суставно-абдоминальная и кожно-суставно-почечная формы.

При традиционной терапии у 14 больных 1 группы с ИМТВ-формой кожи у 7 (50,0%) больных полностью исчезли петехиальные геморрагические высыпания, у 3 (21,4%) больных геморрагические высыпания уменьшились и остались на ногах до колен, у 2 (14,3%) больных петехии появились выше колен, а у 2 (14,3%) больных сыпь уменьшилась и осталась на ногах и животе.

13 пациентов с диагнозом кожная форма ИМТВ получили 100 мг L-аргинина вместе с традиционной терапией. Анализ результатов лечения в этой группе по сравнению с традиционной терапией показал более эффективное улучшение клинической картины. Так, у 8 (61,5%) больных полностью исчезли характерные геморрагические высыпания, у 2 (15,4%) больных остались геморрагические высыпания на ногах до колен, а у 2 (15,4%) больных геморрагические высыпания на ногах выше колен, у 1 (7,7%) больных геморрагические высыпания на ногах и животе (рис.2).

У 12 больных со смешанной кожно-суставно-абдоминальной и кожно-суставно-почечной формами заболевания применение клопидогрела в сочетании с традиционной терапией приводило к полному устранению

кожных и суставных поражений, однако у 2 (14,3%) больных наблюдалась периодическая тошнота и боли в животе, у 2 (14,3%) больных сохранялась микрогематурия.

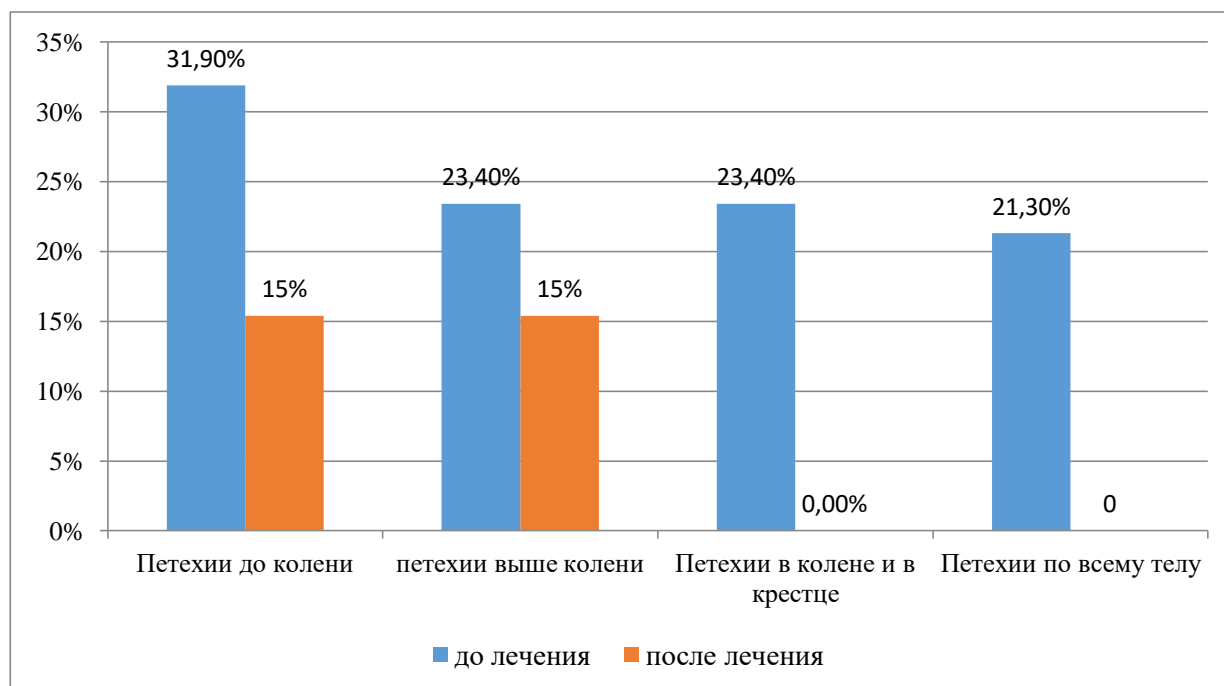


Рис. 2. Локализация петехиальной сыпи на коже до и после лечения при ИМТВ

В 4-й группе изучалась эффективность комбинированной терапии, при которой L-аргинин 100мг, Клопидогрел 75мг использовались в сочетании с традиционной терапией. Эта процедура лечения использовалась у 12 пациентов с кожным ИМТВ. Установлено, что у 10 (85,8%) больных с кожной формой ИМТВ наблюдается полная утрата кожной симптоматики, у 1 (7,1%) больных-до колен, у 1 (7,1%) больных-геморрагическая сыпь на ногах выше колен.

Комбинированное лечение L-аргинином и клопидогрелом привело к улучшению поражения кожи и суставов у 15 (88,8%) из 18 пациентов с кожно-суставной формой ИМТВ. При этом у 1 (5,6%) больных полностью исчезли поражения кожи, но остались отеки и боли в голеностопных суставах ног, у 1 (5,6%) больных появились признаки воспаления как голеностопных, так и коленных суставов.

Исследования показали, что анализ эффективности традиционной терапии показал наибольшую эффективность при использовании комбинации L-аргинина и клопидогрела для лечения ИМТВ.

Как видно из данных таблицы, в 1 группе эффективность лечения при традиционной терапии составляла 50%, во 2 группе при традиционной терапии и воздействии L-аргинина этот показатель составлял 61,5%, в 3 группе на фоне традиционной терапии и клопидогрела-64,3%, в 4 группе на фоне комбинированной терапии эффективность терапии составляла 85,8%. Оценка

эффективности лечения кожно-суставной формы ИМТВ показала аналогичные результаты.

Исследования показали, что анализ эффективности традиционной терапии показал наибольшую эффективность при применении комбинации L-аргинина и клопидогрела для лечения ИМТВ (см. таблицу 3).

Таблица 3

Оценка эффективности лечения кожной формы ИМТВ

Группы	Петехии до голени	Петехии выше голени	Петехии на животе и на ногах	Полностью исчезновения петехий
1-группа, n=14	3 (21,4%)	2 (14,3%)	2 (14,3%)	7 (50,0%)
2 группа, n=13	2 (15,4%)	2 (15,4%)	1 (7,7%)	8 (61,5%)
3 группа, n=14	2 (14,3%)	2 (14,3%)	1 (7,1%)	9 (64,3%)
4 группа, n=12	1 (7,1%)	1 (7,1%)	-	10 (85,8%)

Оценка эффективности лечения кожно-суставной формы ИМТВ показала, что в 1 группе эффективность составила 57,2%, во 2-73,4%, в 3 - 72,2% и в 4-88,8%.

Применение L-аргинина и клопидогрела у 13 больных со смешанной кожно-суставно-абдоминальной и кожно-суставно-почечной формами заболевания привело к улучшению кожной симптоматики у всех больных, полному исчезновению суставных синдромов. Несмотря на то, что применение комбинированного лечения L-аргинином и клопидогрелом позволило полностью устранить повреждения кожи и суставов, у 1 (7,7%) пациентов наблюдались периодические боли в животе, а у 1 (7,7%) пациентов сохранялась микрогематурия (см. таблицу 4)

Таблица 4

Оценка эффективности лечения генерализованной формы ИМТВ

Группы	Абдоминальный синдром	Гематурия	Исчезновения признаков
1-группа, n=14	3 (25,0%)	2 (16,7%)	7 (58,3%)
2 группа, n=13	1 (8,3%)	2 (16,7%)	9 (75,0%)
3 группа, n=14	2 (14,3%)	2 (14,3%)	10 (71,4%)
4 группа, n=12	1 (7,7%)	1 (7,7%)	11 (84,6%)

Даже при лечении смешанных форм заболевания эффективность комбинированной терапии L-аргинином и клопидогрелом была самой высокой.

Исследования диссертации в главе «Оценка эффективности лечения эндотелиальной дисфункции при иммунном микротромбоваскулите» показали, что при традиционном лечении ИМТВ наблюдалось некоторое снижение показателей эндотелиальной дисфункции (таблица 5). В частности, у пациентов с ИМТВ при обращении в клинику количество vWF

статистически достоверно превышало показатели контрольной группы в 1,78 ($P<0,01$) раза, а после проведения традиционных лечебных процедур наблюдалось его снижение в 1,24 ($P<0,05$) раза. Однако этот показатель сохранился на уровне статистически достоверных 1,44 ($P<0,01$) раз выше нормативных показателей, что, на наш взгляд, свидетельствует о том, что у больных сохраняется гиперкоагуляционный синдром. У этой группы больных наблюдалась тенденция к снижению повышенного содержания ЭТ-1 в сыворотке крови, сохранявшаяся на уровне 1,2 ($P<0,05$) раз выше нормативных показателей. Традиционное лечение ИМТВ привело к снижению высокого уровня тромбомодулина в 1,35 ($P<0,05$) раза. Однако, несмотря на такие положительные изменения, содержание тромбомодулина в сыворотке крови оставалось в 1,29 ($P<0,05$) раза выше нормативных показателей. Аналогичные изменения были обнаружены в количестве секреторного sICAM-1 в сыворотке крови. В частности, при обращении в клинику пациентов с ИМТВ этот показатель статистически достоверно в 1,73 ($P<0,01$) раза превышал нормативные показатели, после традиционного лечения количество sICAM-1 снизилось в статистически достоверно в 1,27 ($P<0,05$) раза. Тем не менее, эти показатели оставались в 1,36 ($P<0,05$) раза выше, чем в норме.

Введение L-аргинина в традиционные методы лечения показало более сильную склонность к нормализации показателей эндотелиальной дисфункции (таблица 4). В частности, у пациентов с ИМТВ при обращении в клинику количество vWF превышало показатели контрольной группы статистически достоверно в 1,8 ($P<0,01$) раза, а после рекомендованного лечения наблюдалось снижение его количества в 1,32 ($P<0,05$) раза. Однако этот показатель сохранился на уровне статистически достоверного 1,37 ($P<0,05$) раза выше нормативных показателей, что свидетельствует о сохранении у больных гиперкоагуляционного синдрома. Высокие уровни ЭТ-1 в сыворотке крови этой группы пациентов снизились в 1,24 раза после предлагаемого лечения, сохраняя при этом статистически недостоверно высокое значение по сравнению с нормативными показателями. Введение L-аргинина в традиционные методы лечения ИМТВ привело к снижению высокого уровня тромбомодулина в 1,51 ($P<0,05$) раза. Однако, несмотря на такие положительные изменения, содержание тромбомодулина в сыворотке крови оставалось в 1,19 ($P<0,05$) раза выше нормативных показателей. При обращении в клинику пациентов с ИМТВ содержание sICAM-1 в сыворотке крови было в статистически достоверно 1,79 ($P<0,01$) раза выше, нормативных показателей, а после предложенного лечения sICAM-1 снизилось в статистически достоверных 1,32 ($P<0,05$) раза. Тем не менее, эти показатели оставались в 1,36 ($P<0,05$) раза выше, чем в норме.

Введение клопидогрела вместо обычного антикоагулянта в традиционные методы лечения ИМТВ привело к снижению высокого уровня vWF в сыворотке крови в статистически достоверных 1,63 ($P<0,01$) раза (таблица 5). Этот показатель оказался несколько выше нормативных. Высокое содержание ЭТ-1 в сыворотке крови пациентов этой группы после введения клопидогрела в традиционную терапию снизилось в 1,18 раза, сохранив

статистически недостоверно высокое значение нормативных показателей. При этом у этой группы больных повышенное содержание тромбомодулина снижалось в 1,7 ($P<0,05$) раза и было несколько выше нормативных показателей. При введении клопидогрела пациентам с ИМТВ содержание sICAM-1 в сыворотке крови снизилось в 1,45 раза ($P<0,01$) и сохранялось на уровне 1,23 ($P<0,05$) выше нормативных показателей.

Таблица-5

Изменение показателей эндотелиальной дисфункции в различных группах лечения больных ИМТВ, $M\pm m$

Группы	Фактор Виллебранда %	Эндотелин-1, пг/мл	Тромбомодулин, пг/мл	sICAM-1, пг/мл
Контрольная группа, n=20	89,89±2,56	4,10±0,24	3,54±0,28	55,69±4,44
ИМТВ				
1- группа, n=10	$\frac{160,36\pm 10,14^{***}}{128,98\pm 11,25^{*,\wedge}}$	$\frac{5,34\pm 0,45^*}{4,91\pm 0,40}$	$\frac{6,17\pm 0,44^{***}}{4,58\pm 0,39^{*,\wedge}}$	$\frac{96,31\pm 8,49^{***}}{75,56\pm 6,78^{*,\wedge}}$
2- группа, n=11	$\frac{161,74\pm 11,56^{***}}{122,89\pm 12,11^{*,\wedge}}$	$\frac{5,47\pm 0,63^*}{4,41\pm 0,34}$	$\frac{6,38\pm 0,51^{***}}{4,22\pm 0,32^{\wedge\wedge}}$	$\frac{99,66\pm 8,70^{***}}{75,69\pm 6,44^{*,\wedge}}$
3- группа, n=12	$\frac{161,88\pm 13,02^{***}}{98,98\pm 7,25^{\wedge\wedge\wedge}}$	$\frac{5,46\pm 0,41^*}{4,61\pm 0,38}$	$\frac{6,36\pm 0,47^{***}}{3,74\pm 0,2^{\wedge\wedge\wedge}}$	$\frac{99,68\pm 8,11^{***}}{68,55\pm 4,94^{*,\wedge\wedge}}$
4- группа, n=12	$\frac{163,18\pm 11,55^{***}}{93,22\pm 7,52^{\wedge\wedge\wedge}}$	$\frac{5,48\pm 0,45^*}{4,21\pm 0,33^{\wedge}}$	$\frac{6,40\pm 0,53^{***}}{3,41\pm 0,24^{\wedge\wedge\wedge}}$	$\frac{127,60\pm 10,28^{***}}{61,69\pm 5,67^{\wedge\wedge\wedge}}$

Примечание: *-разница в показателях контрольной группы достоверна (*- $P<0,05$; **- $P<0,01$; $P<0,001$), ^- разница с показателями до лечения достоверна (^- $P<0,05$; ^^- $P<0,01$; ^^^- $P<0,001$)

Результаты показали, что в то время как введение L-аргинина в традиционные методы лечения ИМТВ привело к значительному снижению уровня ЭТ-1 в сыворотке крови пациентов, использование Клопидогрела снизило уровень фактора Виллебранда, тромбомодулина и sICAM-1. Вот почему мы включили как L-аргинин, так и Клопидогрел в традиционное лечение другой группы пациентов. Результаты показали, что данный комплекс оказывает положительное действие. В частности, высокое содержание VWF в сыворотке крови после такого прохождения привело к статистически убедительному снижению в 1,76 ($p<0,01$) раза. Этот показатель оказался несколько выше нормативных. У этой группы больных повышенное содержание ЭТ-1 в сыворотке крови составило 1,3 ($p<0,05$), тромбомодулина-1,88 ($p<0,01$), количество sICAM-1 снизилось в 2,07 раза ($p<0,001$) и не отличалось от нормативных показателей.

Следовательно, совместное введение L-аргинина и клопидогрела целесообразно для устранения дисфункции эндотелия при ИМТВ. Исследовано влияние устранения дисфункции эндотелия на систему гемостаза.

Для определения эффективности лечения ИМТВ исследовали количество тромбоцитов, адгезию, агрегацию и ретракцию тромбоцитов. Исследование активности тромбоцитов на фоне традиционной терапии показало, что адгезивные и агрегационные свойства тромбоцитов в основных группах

ИМТВ были изменены во всех четырех группах ИМТВ на фоне традиционной терапии. В исследованиях установлено, что после традиционной терапии адгезивная характеристика тромбоцитов в 1 группе составляла $39,2 \pm 4,9\%$, во 2 группе - $46,3 \pm 4,4\%$, в 3 группе - $60,2 \pm 4,9\%$ и в 4 группе - $59,9 \pm 5,1\%$.

Результаты исследования агрегации и ретракции тромбоцитов приведены в таблице 6.

Таблица 6

Агрегация тромбоцитов при комбинированной терапии L-аргинином и клопидогрелом, $M \pm m$

Группы	ГАТ 10^{-2} сек	ГАТ 10^{-6} сек	Ретракция
Контрольная группа (n=20)	15,5±0,8	32,8±1,4	0,32±0,02
1 группа, (n=47)	18,9±1,1*	33,1±1,5	0,36±0,02
2 группа, (n=64)	17,5±1,1	32,3±1,4	0,35±0,02
3 группа, (n=26)	15,2±1,3	31,3±1,4	0,34±0,02
4 группа, (n=28)	15,3±1,3	31,6±1,7	0,34±0,02

Примечание: * - разница в показателях контрольной группы достоверна (*-P <0,05)

Наибольший эффект наблюдался при комбинированной терапии-традиционной с L-аргинином и клопидогрелом. Показатель агрегации в ГАТ 10^{-2} в 1 группе составил $18,9 \pm 1,1$ с, в ГАТ 10^{-6} - $33,1 \pm 1,5$ с, во 2 группе гемолизат-агрегационная проба при разведении до 10^{-2} составила $17,5 \pm 1,1$ с, в ГАТ 10^{-6} - $32,3 \pm 1,4$ с, в ГАТ 10^{-2} - $15,2 \pm 1,3$ с, в ГАТ 10^{-6} - $31,3 \pm 1,4$ с. В 4-й группе агрегация после обработки в разведении ГАТ 10^{-2} составила $15,3 \pm 1,3$ с, в ГАТ 10^{-6} - $31,6 \pm 1,7$ с.

Применение комбинации L-аргинина и клопидогрела дало хороший результат в свойстве ретракции тромбоцитов: время ретракции увеличивается с $0,34 \pm 0,02$ секунды до $0,36 \pm 0,02$ секунды .

Таким образом, увеличение адгезивной, агрегационной и ретракционной активности тромбоцитов при применении традиционной терапии свидетельствует об активации тромбоцитов. Вышеизложенные результаты показали, что применение традиционной терапии в сочетании с L-аргинином и клопидогрелом привело к значительному улучшению адгезивных, агрегационных и ретракционных свойств тромбоцитов и клинических признаков в группе больных ИМТВ, во время наблюдения в динамике отмечалось снижение частоты рецидивов заболевания.

Применение традиционной и комбинированной терапии ИМТВ в основных группах привело к значительному улучшению параметров гемостаза (см. табл.7).

Протромбиновый индекс (ПТИ) рассчитывается по формуле и имеет значение при назначении традиционной терапии. При проведении традиционной терапии ИМТВ ПТИ был равен $65,0 \pm 3,6\%$ в группе 1, $65,7 \pm 3,2\%$ в группе 2, $68,0 \pm 4,2\%$ в группе 3 и $69,5 \pm 2,9\%$ в группе 4. При комбинированном лечении L-аргинином ПТИ составляет $58,8 \pm 3,1\%$ в 1-й

группе, $61,0 \pm 2,9\%$ во 2-й группе, $65,3 \pm 4,2\%$ в 3-й группе и $68,1 \pm 3,6\%$ в 4-й группе. Совместное применение клопидогрела с традиционной терапией дало следующие результаты: ПТИ в группе 1 составил $64,3 \pm 3,2\%$, во группе 2- $65,0 \pm 2,9\%$, в группе 3- $67,7 \pm 3,8\%$ и в группе 4- $68,9 \pm 3,3\%$, что свидетельствовало о развитии гипокоагуляции. Применение L-аргинина и клопидогрела привело более лучшим результатам.

Таблица 7

Изменение протромбинового индекса при различных методах лечения ИМТВ, $M \pm m$

Группы	До лечения	АТ	АТ+L-аргинин	АТ+клопидогрел	АТ+L-аргинин + клопидогрел
1 группа, (n=47)	130,0±5,5	65,0±3,6***	58,8±3,1***	64,3±3,2***	49,4±4,2***
2 группа, (n=64)	141,3±6,2	65,7±3,2***	61,0±2,9***	65,0±2,9***	51,2±3,6***
3 группа, (n=26)	149,0±7,3	68,0±4,2***	65,3±4,2***	67,7±3,8***	53,9±3,3***
4 группа, (n=28)	154,8±10,3	69,5±2,9***	68,1±3,6***	68,9±3,3***	57,3±4,0***

Примечание: * - разница в параметрах до лечения достоверна (***- $P < 0,001$).

Исследование показателей второй фазы свертывания крови при ИМТВ привело к изменениям, сходным с гиперкоагуляцией. Применение традиционной терапии привело к значительному снижению количества фибриногена. Содержание фибриногена в группе 1 составляет 323 ± 28 мг/дл, группе 2- 356 ± 35 мг/дл, группе 3- 378 ± 36 мг/дл и группе 4- 380 ± 34 мг/дл.

Более лучшие результаты показала комбинированная терапия L-аргинином и клопидогрелом: в 1-й группе наблюдалось снижение содержания фибриногена до 232 ± 15 мг/дл, во 2-й группе – 264 ± 16 мг/дл, в 3-й группе – 294 ± 12 мг/дл и в 4-й группе – 312 ± 18 мг/дл. (табл. 8).

Таблица 8

Изменение уровня фибриногена при различных методах лечения ИМТВ, $M \pm m$

Группы	До лечения	АТ	АТ+L-аргинин	АТ+клопидогрел	АТ+L-аргинин + клопид.
1 группа, (n=47)	455±30	323±28**	315±32**	321±26**	232±15***
2 группа, (n=64)	538±49	356±35**	342±32**	346±31**	264±16***
3 группа, (n=26)	559±52	378±36*	355±40**	371±38*	294±12***
4 группа, (n=28)	531±40	380±34*	361±30**	374±32**	312±18***

Примечание: * - различия в показателях больных ИМТВ до и на фоне лечения достоверны ($P < 0,05$), ** - $P < 0,01$ и *** - $P < 0,001$.

При исследовании трех стадий свертывания крови во всех группах с ИМТВ была выявлена выраженная гиперкоагуляция по сравнению с контрольной группой, которая была значительно эффективнее купирована комбинированной терапией L-аргинином и клопидогрелом.

Таким образом, анализ эффективности терапии ИМТВ показал, что наибольшая эффективность наблюдается при введении в схему традиционного лечения ИМТВ комбинация L-аргинина и клопидогрела. Показатели эндотелиальной дисфункции у этой группы пациентов также улучшились. Как указывалось выше, применение традиционной терапии в сочетании с L-аргинином и клопидогрелом привело к значительному улучшению адгезивных, агрегационных и ретракционных свойств тромбоцитов у больных, что привело к значительному снижению клинических признаков заболевания.

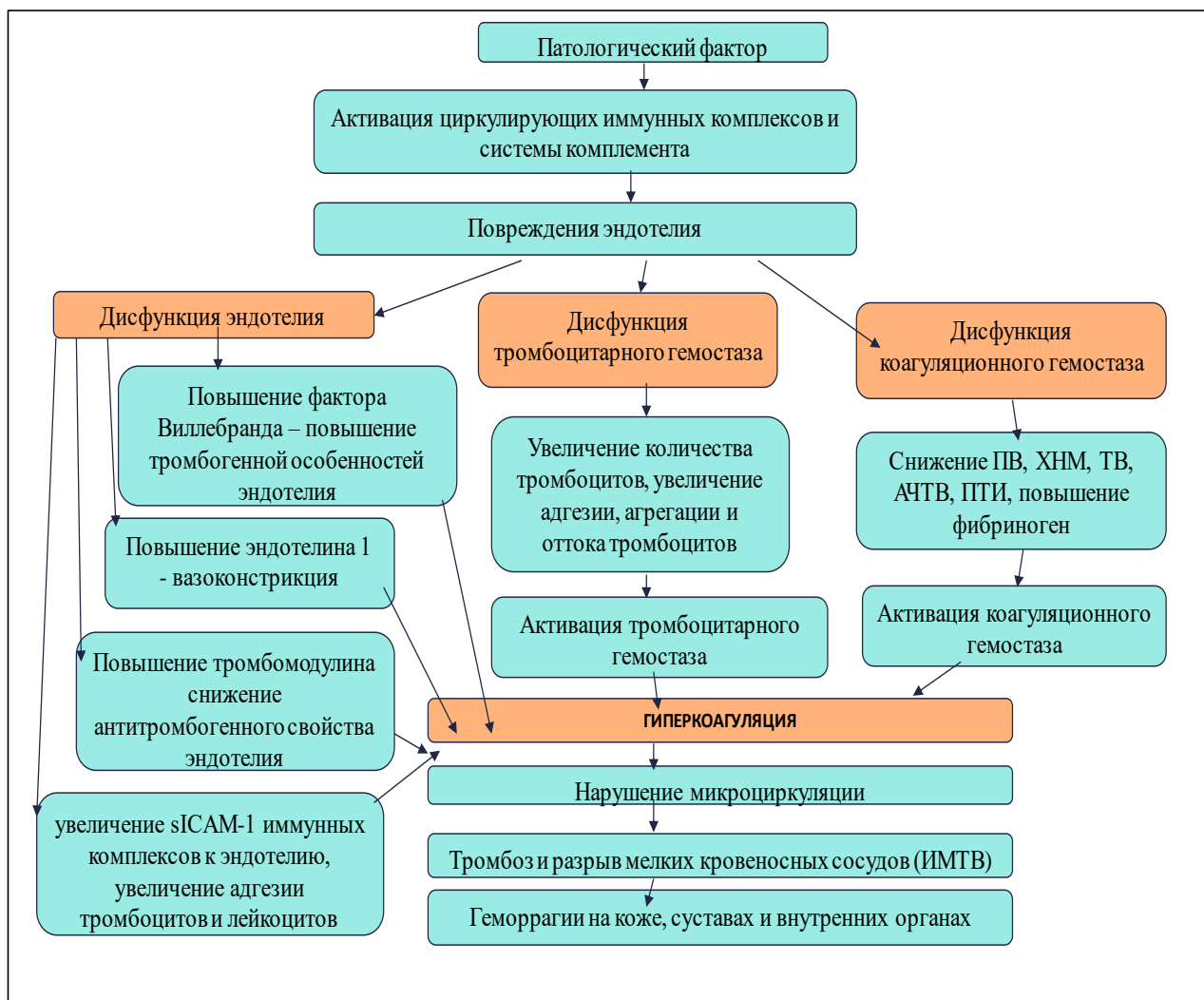


Рис.3. Патогенез ИМТВ.

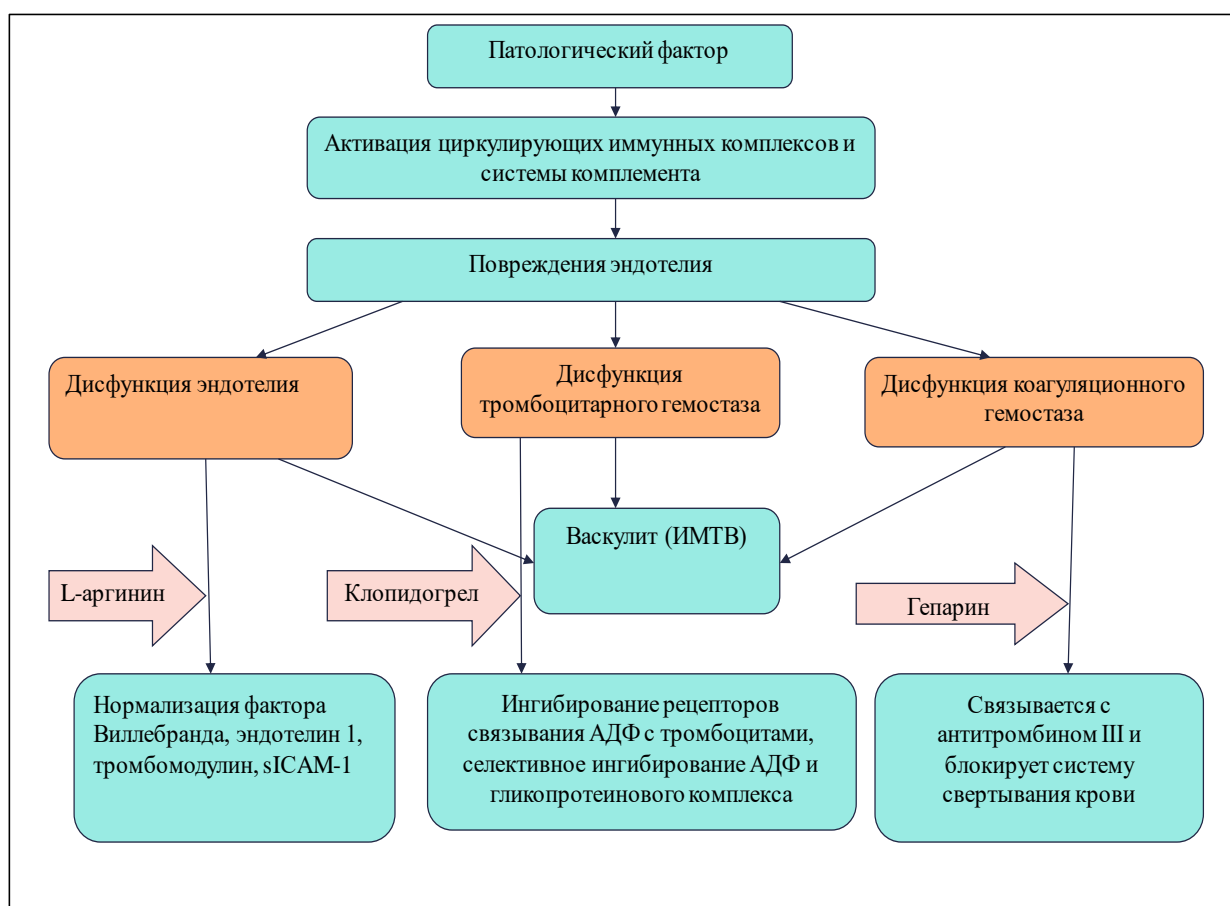


Рис.3. Алгоритм лечения ИМТВ.

ВЫВОДЫ

На основании исследования доктора философии (PhD) по медицинским наукам на тему «Молекулярные механизмы дисфункции эндотелия при иммунных микротромбоваскулитах, совершенствование тактики лечения» были сформулированы следующие выводы:

1. У больных ИМТВ отмечалась активация тромбоцитарного гемостаза, что выражалось умеренным тромбоцитозом и повышением тромбокрита, усилением адгезивных и агрегационных свойств тромбоцитов и укорочением времени ретракции. Установлено также наличие гиперкоагуляции во всех трех фазах коагуляционного гемостаза при ИМТВ (укорочение времени свертывания крови, АЧТВ, протромбинового времени, снижение МНО, повышение протромбинового индекса, концентрации фибриногена и толерантности плазмы к гепарину).

2. При различных формах ИМТВ увеличение количества ЭТ-1 с 15,8% до 67,1% свидетельствует о развитии вазоконстрикции, повышение фактора Виллебранда с 48,8% до 112,9%, увеличение с 26,0% до 163,7%-о повышении адгезионных и агрегационных свойств тромбоцитов и лейкоцитов, повышение

тромбомодулина с 53,7% до 141,8% - о повреждении сосудистого эндотелия.дает.

3. При ИМТВ были выявлены резкие изменения эндотелиальной дисфункции, а в сыворотке крови наблюдалось повышение уровня ЭТ-1, фактора Виллебранда, sICAM-1 и тромбомодулина. Выявленные изменения зависят от формы и продолжительности заболевания, при этом в кожных формах наблюдались минимальные изменения, при смешанных-резкое увеличение. Это, в свою очередь, характеризуется ослаблением активности антикоагулянтной системы в мелких сосудах, резким усилением факторов, активизирующих процессы коагуляции.

4. Эффективность лечения ИМТВ при традиционной терапии составляла 50,0-57,2%, при традиционной терапии и воздействии L-аргинина этот показатель составлял 61,5-73,4%, на фоне традиционной терапии и клопидогрела-64,3-72,2%, а на фоне комбинированной традиционной терапии с L-аргинином и клопидогрелом эффективность составила 85,8-88,8%.

5. Предложенная комплексная терапия привела к полной нормализации показателей эндотелиальной дисфункции по сравнению с традиционным лечением; устранена повышенная тромбогенность эндотелия, нормализовано количество тромбоцитов в сосудистом тромбоцитарном гемостазе и их адгезивная, агрегационная, ретракционная активность, нормализована активность плазматических факторов в коагуляционном гемостазе.

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING
THE SCIENTIFIC DEGREE DSc. 04/30.12.2019.Tib.30.02. AT
THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

ISLAMOVA ZULFIYAXON SAIDGANIXUJA QIZI

**MOLECULAR MECHANISMS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN
IMMUNE MICROTHROMBOVASCULITIS, IMPROVEMENT OF
TREATMENT TACTICS**

**14.00.29 – Hematology and transfusiology
03.00.01–Biochemistry (medical sciences)**

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

Tashkent – 2022

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2019.2.PhD/Tib995.

The dissertation was prepared at the Tashkent Medical Academy.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at (www.tma.uz) and on the website of “ZiyoNet” information-educational portal at (www.ziynet.uz).

Scientific advisers:

Babadjanova Shaira Agzamovna

Doctor of Medical Sciences, Professor

Inoyatova Feruza Khidoyatovna

Doctor of Biological Sciences, Professor

Official opponents:

Makhmudova Aziza Jumanovna

Doctor of Medical Sciences

Khaibullina Zarina Ruslanovna

Doctor of Medical Sciences

Leading organization:

Tashkent Pediatric Medical Institute

The defense of the dissertation will take place on « ____ » _____ 2022, at ____ at the meeting of the One-time Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel/fax: (+99878)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

The dissertation can be reviewed in the Information Resource Centre of the Tashkent Medical Academy, (registered No. ____), (Address: 100109. Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel fax: (+99878) 150-78-14).

Abstract of the dissertation sent out on « ____ » _____ 2022 year.

(mailing report №. ____ on « ____ » _____ 2022 year).

A.G. Gadaev

Chairman of the One time Scientific Council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

D.A. Nabieva

Scientific Secretary of the One time Scientific Council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences, associate professor

A.A. Kayumov

Chairman of the Scientific Seminar under the One time Scientific Council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the research: study of the molecular mechanisms of endothelial dysfunction in immune microthrombovasculitis and correction of the revealed changes.

The object of the study was 140 patients treated by ИМТБ in the hematology department of the 1st clinic of the Tashkent Medical Academy in 2018-2021.

The scientific novelty of the study is as follows:

it was determined that the weakening of the activity of the anticoagulant system in small blood vessels with an increase in the level of ET-1, vWF, sICAM-1 and thrombomodulin in the blood serum of patients with immune microthrombovasculitis can lead to a sharp increase in factors activating coagulation processes;

with immune microthrombovasculitis, a relationship was found between abrupt changes in endothelial dysfunction indicators with the form and duration of the disease;

the positive effect of complex treatment on the clinical picture, dysfunction of the vascular endothelium, the number of platelets in vascular platelet hemostasis and their adhesive, aggregation, retraction activity, coagulation hemostasis in patients with immune microthrombovasculitis is substantiated;

based on the results obtained, an algorithm for the treatment of vascular endothelial dysfunction has been developed and its effectiveness has been proven.

Implementation of the research results. Based on the obtained scientific results on the features of the violation of the hemostasis system in immune microthrombovasculitis:

developed on the basis of scientific results of research on the modern treatment of immune microthrombovasculitis "Modern tactics for the treatment of immune microthrombovasculitis" (certificate of the Ministry of Health of October 11, 2021 No. 8n-d/871). This methodological recommendation made it possible to diagnose endothelial dysfunction in immune microthrombovasculitis, prevent severe complications and provide effective treatment in a timely manner;

the obtained scientific results on the diagnosis of endothelial dysfunction in immune microthrombovasculitis, the prevention of severe complications and the improvement of the effectiveness of timely treatment have been introduced into clinical practice of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Hematology and the clinic of the Surkhandarya Regional Multidisciplinary Medical Center (certificate of the Ministry of Health dated December 9, 2021 No. 8n-z /530). Implementation of the obtained results into practice made it possible to prevent and reduce endothelial dysfunction in patients with immune microthrombovasculitis, improve the quality of diagnosis, reduce treatment costs, reduce the duration of treatment of the disease and improve the quality of life of patients.

The structure and volume of the dissertation. The content of the dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, practical recommendations and a list of references. The volume of the thesis is 118 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Исламова З.С., Бабаджанова Ш.А., Курбонова З.Ч. Клиническое течение и особенности нарушения гемостаза у больных с иммунным микротромбоваскулитом // Вестник Ташкентской медицинской академии, Ташкент, Узбекистан, №1, 2020, стр. 108-112. (14.00.00; №13)

2. Islamova Z.S., Babadjanova Sh.A., Yusufkhujayeva Kh.S., Inoyatova F.Kh., Kurbonova Z.Ch. // Art of Medicine. International Medical Scientific Journal, USA, №2, – 2021. – стр. 213-224. (14.00.00; №3)

3. Исламова З.С., Бабаджанова Ш.А., Курбонова З.Ч. Нарушение коагуля-ционнного гемостаза у больных с микро-тромбоваскулитом // Теоретическая и практическая медицина, Ташкент, Узбекистан, №2, 2020, стр. 42-44. (14.00.00; №3)

4. Islamova Z.S., Babadjanova Sh.A., Yusufkhujayeva Kh.S., Inoyatova F.Kh., Kurbonova Z.Ch. Disturbance of coagulative hemostasis in patients with henoch-schonlein purpura // Journal of Biomimetics, Biomaterials and Biomedical Engineering, Switzerland. – Vol.8, – Iss.12, – 2018, – P. 32-40. (IF-6.049)

5. Islamova Z.S., Babadjanova Sh.A., Kurbonova Z.Ch. Clinical characteristics of immune microtrombovasculitis // Medicine and health sciences venice. - Vol.8, – Iss.12, – 2018, – P. 32-40. (IF-6.049)

II бўлим (II часть; II part)

6. Исламова З.С., Бабаджанова Ш.А., Курбонова З.Ч. Некоторые аспекты патологии сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных с иммунным микротромбоваскулитом // «Инновационный прогресс в исследованиях внутренней медицины. Материалы международной научно-практической конференции», Самарканд, 2021. – С. 166.

7. Исламова З.С., Бабаджанова Ш.А., Курбонова З.Ч. Оценка эффективности лечения иммунного микротромбоваскулита // Материалы научной конференции «Проблемы биофизики и биохимии», Ташкент, Узбекистан, 2021, – С. 70.

8. Исламова З.С., Бабаджанова Ш.А., Курбонов З.Ч., Олимжонов Ж.Т., Азимов Э.Р. Клиническая характеристика иммунного микротромбоваскулита Материалы научной конференции. Ташкент, Узбекистан, 2021, – С. 69.

9. Исламова З.С., Бабаджанова Ш.А., Юсуфхожаева Х.С. Нарушение коагуляционного звена гемостаза у больных иммунным микротромбоваскулитом // Российская наука в современном мире. XXVI Международная научно-практическая конференция. Москва, Р.Ф., 2019, –С. 39-40.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали
таҳририятида таҳрирдан ўтказилди.



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: 11 апреля 2022 года
Объем – 2,6 уч. изд. л. Тираж – 50. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 1477-2022. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru

