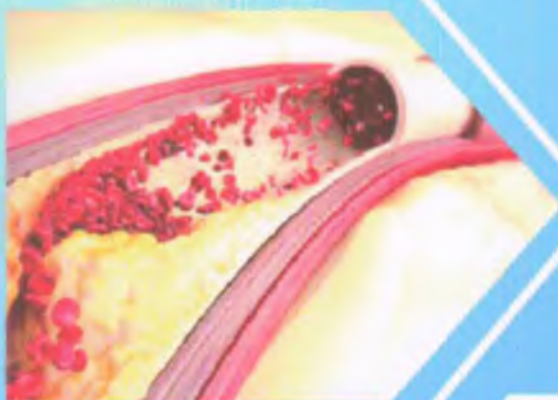


Абдуллаева Муслима Ахадовна
Лапасова Зебинисо Хидировна

НОСПЕЦИФИК АОРТОАРТЕРИИТ БИЛАН
КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА ТОМИР
ЎЗАНИНИ ЭНДОТЕЛИЙСИ ДИСФУНКЦИЯСИНИ
РИВОЖЛАНИШИ ВА ИММУН БУЗИЛИШЛАРИ



Монография

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ
ВАЗИРЛИГИ
АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ БУХОРО ДАВЛАТ
МЕДИЦИНА ИНСТИТУТИ**

**Абдуллаева Муслима Ахадовна
Лапасова Зебинисо Хидировна**

**НОСПЕЦИФИК АОРТОАРТЕРИИТ БИЛАН
КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА ТОМИР
ЎЗАНИНИ ЭНДОТЕЛИЙСИ
ДИСФУНКЦИЯСИНИ РИВОЖЛАНИШИ ВА
ИММУН БУЗИЛИШЛАРИ**

(Монография)

**“Дурдона” нашриёти
Бухоро - 2021**

УЎК 616.132

54.102

A 15

Абдуллаева М. А., Лапасова З. Х.

Носпецифик аортоартериит билан касалланган беморларда томир ўзанини эндотелийси дисфункциясини ривожланиши ва иммун бузилишлари [Матн] : монография / М.А. Абдуллаева, З.Х. Лапасова .-Бухоро: ООО "Sadriiddin Salim Buxoriy" Durдона nashriyoti,2021. -132 б.

КБК 54.102

Рецензентлар:

Файзуллаева Н.Я., д.м.н., Ўз ФА иммунология ва одам геномикаси институти

Иноятгов А.Ш., т.ф.д., профессор, Бухоро Давлат тиббиёт институти Хирургик стоматология кафедраси:

Ушбу монография носпецифик аортоартериитнинг (НАА) энг долзарб муаммоларига ва уни қон-томирларни ҳалокати сингари асоратлари туфайли ёш беморларни (36-40 ёш) тизимли васкулитдан азоб чекишига ва уларни ўлимни асосий сабаби бўлишига бағишланади. НАА фонида артериал гипертензия (АГ) кўпинча бутун занжир воқеалари сифатида «юрғизиб юборади» ва оқибатда терминал кардиал, церебрал ва қон-томир касалликлари шаклланишига олиб келади. АГ нинг бевосита асоратлари (миокард инфаркти, мия инсульти, сурункали юрак етишмовчилиги ва б.) бўлиб, НАА дан ҳалок бўлганларда кўпинча аниқланади. НАА нинг шаклланиш механизми то ҳозирги вақтгача охиригача ўрганилмаган. Охириги йилларда, юрак-қон томир касалликлари ривожланиши ва қон томирларни шикастланишига олиб келадиган эндотелийни функционал ҳолатини бузилиши ҳақидаги концепция катта қизиқиш ўйғотмоқда. Ушбу монография варақларида Ўзбекистон Республикаси ва хорижий тиббиётнинг замонавий даражадаги эришган ютуқлари, хусусий илмий тадқиқотга асосланган илмий тадқиқот материали сифатида намоён қилади. НАА беморларида АГ босқичлари ва эндотелий дисфункцияси (ЭД) ривожланиши ва у билан боғлиқ оғирлиги, НАА беморларида қон томир девори эндотелийсини функционал ҳолати имкониятлари тўлиқ ёритилган. Шунингдек, ушбу монографияда АГ билан НАА беморларида ЭД ва иммун ҳолатига клопидогрел (плавикс), ва лизиноприл (экватор), амлодипин комбинацияси таъсирини самарадорлиги баҳоланган.

Монография умумий амалиёт шифокори, терапевт, иммунолог, хирург, кардиолог, функционал диагностика шифокорларига тавсия қилинади ва яна тиббиёт олийгоҳларини даволаш, тиббий педагогика факультети талаба ва магистрлари, клиник ординаторлари учун фойдали бўлиши мумкин.

ISBN 978-9943-7080-0-6

АННОТАЦИЯ

Монографияда носпецифик аортоартериитнинг муҳим муаммолари ёритилган. Бизнинг мамлакатда ва хорижда ўтказилган эндотелиал дисфункцияни ўрганиш бўйича кўп сонли илмий тадқиқотлар юрак қон-томир патологиясини объектив тўхтовсиз ўсишини акс эттиради. Монографияда НАА беморларни даволаш ва клиник манзараси, патогенезини кўриб чиқиш, охириги маълумотларни ҳисобга олиш билан батафсил ёритилган. Эндотелиал дисфункцияни ташхислашда эндотелин-1ни аниқлаш ва бошқа замонавий усулларга катта эътибор қаратилган.

Дунё миқёсида ўтказилган илмий тадқиқотларнинг асосий аҳамияти, НАА билан оғриган беморларда АГ ривожланиш ҳавфини эрта ташхислашда даволаш профилактика усуллари тақомиллаштиришга йўналтирилган. Бунда НАА беморларда фено-генотипик ҳавф омиллари ривожланиш муносабатидан келиб чиққан ҳолда, илмий тадқиқот ўтказган авторлар тадқиқотларини биринчи ўринда касалликни кўп омилли даволаш алгоритминини ишлаб чиқиш, ЭДни иммунологик механизмлари ва АГ патогенезини ёритиш, АГ асоратларини ўз вақтида ташхислашга йўналтирилган. Бу соҳада мутахассислар олдида турган долзарб муаммо иммунологик текширишлар асосида НААни ўз вақтида ташхислаш ва ривожланиш ҳавфини эрта аниқлаш, ЭД белгиларини ёритиб бериш ва яна керакли профилактик чора-тадбирларни аниқлашдан иборатдир. Монографияга бу касалликни турли босқичларида кузатиш асосида НАА билан оғриган беморлардан классик мисоллар ва вариантлар киритилган. Афзаллиги бўйича монография хирург, терапевтлар, кардиолог, олий ўқув юрти талаба ва ўқитувчилари томонидан баҳоланган.

Ушбу монография амалий қўлланма сифатида тавсия қилиниб, бошланғич ва ҳатто тажрибали врачлар, шунингдек тиббиёт ўқув юрти талаба ва ўқитувчилари учун маълумотлар манбаъси сифатида фойдаланишлари мумкин.

МУНДАРИЖА

Қисқартмалар рўйхати.....	6
Кириш	8
I бўлим. Носпецифик аорто-артериитни даволаш ва таснифи, ташхислаш, патогенезининг замонавий мезонлари (адабиётлар шархи)	14
§1.1. Муаммонинг тарихи, носпецифик аортоартериитнинг частотаси, кечиши ва таснифи.....	14
§1.2. Носпецифик аортоартериит ривожланишида иммун тизими бузилишларининг роли	39
§1.3. Иммун ҳолатдаги ўзгаришларнинг томирлар эндотелиал дисфункциясини шакллантиришга таъсири.....	46
§1.4. Носпецифик аортоартериит ривожланишида эндотелиал дисфункциянинг иштироки	52
§1.5. Иммун ҳолатини бузилишларини ва эндотелиал дисфункцияни тузатишда иммун йўналтирилган ёндашувлар.	61
II боб. Клиник материалларнинг хусусияти ва тадқиқот усуллари	68
§ 2.1. Ўрганилаётган беморларнинг умумий хусусиятлари	68
§ 2.2. Беморларни текшириш усуллари.	70
§2.2.1. Иммун ҳолатини текшириш	70
§2.2.2. Қон томирлари эндотелиал функциясини баҳолаш.....	72
§ 2.3. Олинган материалларни статистик қайта ишлаш.....	74
III боб. Носпецифик аортоартериит билан касалланган беморларда томир ўзанини эндотелийси дисфункциясини ривожланиши ва иммун бузилишлари	75
§ 3.1. Носпецифик аортоартериит билан касалланган беморларда цитокин ҳолатининг кўрсаткичлари	75
§ 3.2. НАА бўлган беморларда эндотелиал дисфункцияни ривожланишида иммунитетнинг хужайравий таркибий қисмининг роли.....	83
§ 3.3. НАА бўлган беморларда эндотелиал дисфункцияни ривожланиши.	85
§3.3.1. АГ нинг турли босқичлари билан НАА беморларида ЭТ-1 таркибининг натижалари.	85

§3.3.2. Артериал гипертензиянинг турли босқичлари билан
НАА бўлган беморларда елка артериясининг эндотелийга
боғлиқ вазодилатацияси кўрсаткичлари. 87

§3.3.3. ИМҚ ўзгаришларининг эндотелийнинг функционал
ҳолатига таъсири ва НАА бўлган беморларда қон-томирларни
кайта қурилиши. 91

**IV боб. Комплекс даволаш натижасида наа билан
касалланган беморларда қон томир девори эндотелийсининг
функцияси ва иммун ҳолати, клиник белгилари
динамикаси 95**

§ 4.1. Комплекс терапия фонида НАА бўлган беморларда
иммун ҳолати кўрсаткичларининг динамикаси. 98

§4.2. НАА бўлган беморларда комплекс терапиянинг клиник
симптомларга ва қон томир эндотелиал дисфункциясига
таъсири натижалари. 102

Хотима 106

Хулоса 118

Амалий тавсиялар 119

Адабиётлар рўйхати 120

ҚИСҚАРТМАЛАР РҰЙХАТИ

АГ – артериал гипертония
КА – кальций антогонисти
ГКС – глюкокортикостероид
СМХ – силлик мушак хужайраси
АПФИ – АПФ ингибитори
ЭД – эндотелий дисфункцияси
Th1- Т- биринчи тур хелперлари
Th2-Т- иккинчи тур хелперлари
IL- интерлейкин
IL-1 β - интерлейкин - 1 бета
IL-4 - интерлейкин – 4
IL-6 - интерлейкин – 6
IL-8 - интерлейкин – 8
IL-10 - интерлейкин - 10
НАА - носпецифик аортоартериит
СРО - С-реактив оксил
ИМҚ - интима-медиа қалинлиги
ФНО α - фактор некроз опухолей – альфа
ИНФ- γ интерферон-гамма
ТҰО- p_1 – трансформацияловчи ўсиш омили-1 β
ЮҚС – юрак қискаришлари сони
ЭТ-1 - эндотелин -1
ЭБВД – елка ратериясини эндотелийга боғлиқ вазодилатацияси
РААС-ренин - ангиотензин - альдостерон системаси
САС-симпато-адренал система

Annotation to the monograph

AH - arterial hypertension
AK - calcium antagonists
GCS - glucocorticosteroids
GMC - smooth muscle cells
ACE inhibitors - ACE inhibitors
DE - endothelial dysfunction
Th1- T-helper of the first type
Th2-T-helpers of the second type
IL-interleukin
IL-1 β - interleukin - 1 beta
IL-4 - interleukin - 4
IL-6 - interleukin - 6
IL-8 - interleukin - 8
IL-10 - interleukin - 10
NAA - non-specific aorto-arteritis
CRP - C-reactive protein
TIM - intima-media thickness
TNF α - tumor necrosis factor - alpha
Interferon- γ interferon-gamma
TGF-p1 - transforming growth factor-1 β
HR - heart rate
ET-1 - endothelin -1
EDVD - endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery
RAAS-renin angiotensin aldersterone system
CAC-sympathetic adrenal system

КИРИШ

Мавзунинг долзарблиги. Носпецифик аортоартериит (НАА) –асосан аорта ва унинг шохларини зарарланиши билан кечадиган тизимли васкулит касаллигидир. Васкулит таснифига кўра Chapel Hill Consensus Conference (1994) бу касаллик “аорта ва унинг асосий шохларини гранулематоз яллиғланиш” касаллиги сифатида қаралади. Бу касаллик “Такаясу касаллиги”, “пульс йўклиги касаллиги”, “ёш аёллар артериити”, “аорта равоғи артериити”, “панартериит”, “аортит синдроми” номлари билан маълум. Маълумки, НАА асосан ёш аёлларда (аёл ва эркаклар ўртасида касалланиш 8:1), одатда у 20 дан то 30 ёшгача учрайди. Бу вақтда Россияда эркак ва аёллар ўртасидаги фарқ 1:2,4 дан то 1,71 гача ўзгаради [8-10]. Носпецифик аортоартериит билан касалланиш 1 млн. аҳолига [11] 2,6 ҳолатгачани ташкил қилиб кўпайиши ҳам мумкин. Бу вақтда Шарқий Осиёда уни учраши 100 мартагача юқори бўлади. Бу баъзан аутоиммун касаллик бўлиб, унга аорта ва йирик артерияларни гранулематози характерли [1]. Бу касаллик ҳақидаги биринчи маълумотлар XIX аср ўрталаридан маълум бўлган. Лекин, эрта касалланишни G.V. Morgagni ва William Savory [2, 3]лар ёзиб қолдирган. 1761 йилда G.V. Morgagni 40 ёшли аёлни ўлимигача 6 йилдан камроқ вақт оралиғида билан артериясида пульси аниқланмаганлигини ёзиб қолдирган. Аутопсияда билан артериясини ўзгармаганлиги, дистал қисм стеноздан бирлашган жойда аортани проксимал қисми кенгайганлиги аниқланган. Аортанички кавати сарик рангли ва кальцинатлардан ташкил топган бўлади [2]. 1856 йилда William Savory [3] Муқаддас Варфоломей (Лондон) шифохонасига тушган 22 ёшли аёлда касалликни ёрқин мисол қилиб таърифлаган. Пациент 5 йил давомида аниқ бўлмаган симптомлардан азият чеккан, кейин эса хуруж юзага келиб, бўйин, бош ва қўл томирларида пульс аниқланмаган. Шифохонага келган вақтдан 13 ой ўтиб, уни чап кўзи кўрмай қолган, бошини сочли қисми терисида катта яра юзага келган. Ўлим бўйича текширилганда аорта равоғи томирлари ва аортани торайганлиги ва қалинлашганлигини – томирлар ушлаб кўрилганда қаттиқ арқонга ўхшашлигини

аниқлаган. William Savory бундай ҳолатни асосий сабаби артериал деворни ички қаватини яллиғланиши деб тахмин қилган. Касаллик узок вақт давомида кучайиб бориши ва ҳаттоки, симптомсиз кечишга эга.

1908 й.да (Япония)ни Каназави шаҳри университетиде ишлаган офтальмолог профессор М. Takayasu (1860-1938), офтальмологларни Фукуока шаҳрида XXII бутун жаҳон конгрессида “A case of peculiar change in central retinal vessels” М. Takayasu 21 ёшли япон қизини синкопал хуружлардан азият чекишини ва унга тўр пардадаги томирларни ноодатий ўзгариши (артериовеноз фистула), кўрув нерви атрофияси кўшилганлиги ҳақида маълумотларни келтириб ўтган. Физикал текширишда пациентни статусида қандайдир ўзгаришлар аниқланмаган [1]. Тўр пардани қон-томирлари таърифланганда кўрув нерви диски атрофида ундан 2-3 мм узокликда ҳалқасимон анастомоз, биринчисини атрофида яна битта анастомоз борлигини эътироф этган. Булар артериола ва венулани анастомотик шунтларидир. Яна Такаясу эътибор қаратган кўрув нерви диски атрофидаги қон-томирлар енгилгина кўтарилиб турган. Бу томирлар худди “ғудда” кўринишида шохланиб, кундан-кунга ҳолатини ўзгартирган, артериолада катта миқдорда “ғудда”лар аниқланган. Катта бўлмаган геморрагия жойлари топилган. Кўпроқ яллиғланиш манзараси бўлмаган. Худди шу конгрессда профессор К. Onishi ва профессор Т. Kagoshima япон миллатига мансуб қизларда кўлида пульс аниқланмаслиги билан кўз тубидаги шунга ўхшаш яна 2 та ҳолатни кузатишганини келтириб ўтишган.

Японияда бу синдромни Такаясу номи билан номлаш қабул қилинган. Бундай касалликни морфологияси учун аортадан тармоқланувчи ва асосан тешиклари соҳасида томир деворини ҳамма қаватини шикастланиши характерли. Бунга кўпроқ жараённи клинко-морфологик моҳиятидан келиб чиққан ҳолда носпецифик аортоартериит номи кенг тарқалган. [3]. Лекин инглиз тилидаги адабиётларда “Такаясу артериити” терминидан кўпроқ фойдаланилади. Шунини эътиборга олиш керакки, ноодатий касаллик ҳақидаги биринчи маълумотлар – носпецифик аортоартериит 1908 йилгача узок вақтда пайдо бўлган. 1761 йилда G.B. Margagni “De sedibus morborum” номли ўз ишида биринчи

бўлиб кузатганини кайд қилган, у 40 ёшли аёл аутопсиясида, автор миокард гипертрофияси ва кўкрак аортасини тушувчиқисми торайиши билан деворини қалинлашганлиги, ўмров ости артерияси окклюзияси маълумотларини келтириб ўтган.

1835 йилда Schlesinger 15 ёшли қизда, носпецифик аортоартериит келтириб чиқарган тушувчи аортани стенозланувчи зарарланиш ҳолатини келтириб ўтган. 1856 йилда D. Savori патологоанатомик текшириш натижасига кўра битта кўзи кўрмаслигидан азият чекувчи ёш аёлда аорта равоғи тармоғини окклюзиясини кузатганини чоп этган. Айнан шу автор томирдаги ўзгаришлар яллиғланиш генезга эғалиги ҳақида айтиб ўтган [2].

Лекин касаллик ҳақидаги ҳамма маълумотлар ўлимдан сўнг кузатилган. 1830 йилда R. Yamamoto “Kusuo-Idan” китобини чоп этди, бу "катта апелсин дарахти остидаги шахсий клиникамнинг тиббий ёзувлари" деган маънони англатади, унда анъанавий япон тиббиёти муаллифи дастлаб юқори иситма туфайли мурожаат қилган 45 ёшли эркакни тасвирлаб берган. Бир йил ўтгач, доктор Р. Ямамото беморининг оёқ артерия томирларининг нормал пульсацияси билан ўнг кўлида пульс йўқлигини ва чап кўлида заифлашишини аниқлади. Беморни кейинги кузатув жараёнида заифлашув, сўнгра иккала томоннинг уйқу артерияларида пульсациянинг тўлиқ йўқолиши кузатилди. Кейинчалик клиник симптомларга нафас қисилиши кўшилди. Кузатувнинг 11-йилида бемор тўсатдан вафот этди. 20-асрнинг ўрталарига қадар М. Такаясу ва бошқа муаллифларнинг кузатувлари унутилган бўлиб қолди ва адабиётларда ушбу касалликнинг этиологияси, патогенези, клиник кўриниши ва морфологик ўзгаришлари тўғрисида фақат битта хабар мавжуд эди. 1948 йилда К. Шимизу ва К. Сано Японияда клиник текширув ва даволаш натижалари бўйича 39 та беморларни қўлларида пульс бўлмаган, кўзнинг ўзгариши ва каротид синусининг сезгирлигини ошиши каби биринчи муҳим статистикани эълон қилишди. Муаллифлар ушбу симптомокомплексни "пульс йўқлиги касаллиги" деб номлашган [4]. Европада М. Такаясу томонидан тавсифланган патологик ўзгаришларга кизиқиш XX асрнинг 50-йилларида пайдо бўлган эди, В. Каккамиз ва Ж. Уитман (1952), ўз кузатувлари давомида

кўлларида пульс бўлмаган беморларнинг таҳлил қилишганда, М. Такаясу ҳисоботини эсладилар [5].Швед муаллифи Е. Аск-Упмарк 1954 йилда ёзган асарида ушбу касалликни "ёш аёлларнинг артериити" деб таърифлаган [6].1962 йилда эса Р. Жудя касалликнинг этиологиясини аниқлаштиришдан олдин ушбу патологияни "Такаясу касаллиги" ёки "Такаясу артериити" деб аташни таклиф қилди [7].1969 йилда Х. Уеда Японияда носпецифик аортоартериит билан касалланган 321 бемор ҳақида хабар берди ва "аортит синдроми" деган янги номни киритди [8]. Жаҳон адабиётида ушбу патологик жараённинг яна 10 га яқин номи бор: "брахиоцефалик артериит", "Марторелл синдроми" ёки "супрааортал устун облитерация синдроми", "панаортит" ёки "панаортоартериит", "окклюзияловчи тромбоартериопатия", "атипик аорта коарктацияси", "аортанинг ўрта қисми синдроми" [14].

Сўнгги йилларда Россиянинг даврий нашрларида "носпецифик аортоартериит" атамаси ўз ўрнини топди.Чет элда, шу жумладан япон адабиётида, Япония Соғлиқни Сақлаш ва ижтимоий таъминот вазирлиги тадқиқот кўмитасининг таклифига биноан 1975 йилдан бери "Такаясу касаллиги" ёки "Такаясу артериити" атамалари асосан бу касаллик ҳақида хабар берган биринчи олим шарафига қўлланилади.

Эпидемиологик тадқиқотлар маълумотлари шуни кўрсатадики, НАА кўпинча Япония, Ҳиндистон, Хитой ва Лотин Америкасида учрайди.Турли хил локализация НАА тарқалишининг баъзи географик хусусиятларига эътибор берилмайди: Японияда кўпинча, кўтариловчи аорта ва унинг равоғи шохлари зарарланиши, Россияда брахиоцефал артерияларнинг аортити вааорта равоғи ва аортанинг торакоабдоминал қисми шохларнинг биргаликда зарарланиши кузатилади, Жануби-Шарқий Осиё мамлакатларида - буйрак артериялари ва аортанинг тушувчи қисмида кенг тарқалган. Ҳозир маълумки, НАА мултифакториал касаллик ҳисобланади. НААда дендритик ҳужайралар, Т ҳужайралари, табиий киллер ҳужайралари ва макрофаглар инфилтрацияси билан тавсифланган панартериит пайдо бўлади. Макрофаглар билан бир қаторда яллиғланишни келтириб чиқарадиган цитокинларни ишлаб чиқарадиган Т-лимфоцитларнинг кичик турлари юзага

келган. НАА бўлган беморларда эндотелиал ҳужайралар тузилмаларига қарши цитокинлар, адгезия молекулалари ва апоптоз ҳосил бўлиши орқали қон-томирларининг шикастланишига олиб келиши мумкин бўлган антитаналар аниқланади. Сўнгги йилларда НАА билан касалланган беморлар ва унинг асоратлари тобора кўпайиб бормоқда, натижада артериал гипертензия (АГ) ва юрак-қон-томир етишмовчилиги юзага келмоқда.

Касалликка оғир кечиш хос бўлиб, беморларни ҳаёт сифатининг пасайиши ва ўлим даражасининг ошиши билан тавсифланади. НАА, тарқалиш даражаси паст бўлишига қарамай, ташхис қўйишнинг қийинлиги ва хавфли касаллиги туфайли, клиницистларнинг диққатига сазовор бўлмоқда. Клиник белгилар спектри тизимли яллиғланиш туфайли иккала симптомни ва артериал стеноз ёки турли артериал бассейнларнинг окклюзияси туфайли ишемия белгиларини ўз ичига олади. Бутун жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, "артериал гипертензия дунёда юрак-қон-томир касалликлари натижасида ўлимни ўсишининг этакчи глобал хавфини юзага келтирмоқда". "Артериал гипертензия дунёда юқумли бўлмаган пандемиялардан бири бўлиб, у дунё аҳолисининг 1/3 қисмида аниқланади ва ҳар йили деярли 7 миллион кишининг ўлимига олиб келади." Қон-томирлари фалокати кўринишидаги асоратлар ушбу тизимли васкулит билан оғриган ёш беморларда (36-40 ёш) ўлимининг асосий сабаби ҳисобланади. Ўз навбатида, НАА бўлган беморларда артериал гипертензиядан ўлимининг юқори даражаси унинг асоратларини олдини олиш учун терапевтик ва профилактика чора-тадбирларини ишлаб чиқишга олиб келади. Нонспесифик аортоартериитни ташхислаш беморларнинг ярмидан кўпида касалликнинг бирламчи-сурункали кечиши ва касалликнинг кўплаб белгиларининг носпецификлиги сабабли қийин вазифа бўлиб қолмоқда ва шунинг учун кўпчилик беморларда (75%) аортоартериит ташхиси қўйишгача биринчи аломатлар пайдо бўлган пайдан бошлаб 12 ойдан кўпроқ вақт талаб этилади. Такаясу артериитида 5 йиллик яшаб қолиш даражаси 94% ни ташкил этганлиги қайд этилади [14]. Бошқа тадқиқотларда [13] Такаясу артериитида 20 йиллик ҳаёт даражаси 86% ни ташкил этади, аммо беморларнинг ярмида

ташхис қўйилган пайтдан бошлаб 15 йил ичида марказий асаб тизими ва юракни камраб олган ишемик асоратлар туфайли ногиронлик ривожланади. Тақаясу артериитини ишемик асоратларининг кўплиги ташхис қўйилган ҳолатларнинг кўпчилигида иммуносупрессив терапиянинг интенсивлиги ва давомийлигининг етарли эмаслиги билан боғлиқ, бу асосан контомир яллиғланишини динамик баҳолашнинг жуда сезгир ва специфик усулларининг етишмаслигидан келиб чиқади.

Дунё миқёсида НАА бўлган беморларда артериал гипертензия ривожланиш хавфини эрта ташхислашнинг терапевтик ва профилактик усулларини такомиллаштиришга қаратилган илмий тадқиқотларга алоҳида аҳамият берилади. Ушбу монографияда касалликнинг ривожланишига ва АГ ривожланишига олиб келадиган НААда ДЭ ривожланиш механизмлари, шунингдек иммун бузилишларини, ДЭ ва АГни фармакологик коррекциялаш усуллари келтирилган.

I БЎЛИМ. НОСПЕЦИФИК АОРТО-АРТЕРИИТНИ ДАВОЛАШ ВА ТАСНИФИ, ТАШХИСЛАШ, ПАТОГЕНЕЗИНИНГ ЗАМОНАВИЙ МЕЗОНЛАРИ (АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ)

§1.1. Муаммонинг тарихи, носпецифик аортоартериитнинг частотаси, кечиши ва таснифи

Носпецифик аортоартериит масаласини ўрганиш тарихи ўтган асрнинг ўрталарига бориб тақалади. 1856 йилда патологоанатомик аутопсияда Савори аорта аневризмаси бўлган аёлда аорта равоғи шохлари стенози ҳақида хабар берди. Деярли 20 йил ўтгач, Куссумал (1872) этиологияси номаълум бўлган аорта равоғи шохларини зарарланишини тасвирлаб берди. Бирок, носпецифик аортоартериитга бўлган кизиқиш фақат шу асрнинг бошларида пайдо бўлган, япон офталмологи М. Такаясу (1908), XIX – Бутун жаҳон офтальмологлар конгрессида биринчи марта япон кизи (21 ёш) триада симптоми хос бўлган касаллик билан кейинчалик классикка айланган (тўр парда томирларидаги ўзгариш, кўрув нерви атрофияси, билак артериясида пульсация йўқлиги) касалланганлиги ҳақида хабар берган. Кейинги 50 йил ичида ушбу касалликнинг клиникаси, патологик анатомияси ва этиологияси ҳақида бир нечта маълумот мавжуд. 1922 йилда Ҳарбитз носпецифик аортоартериит морфологиясини тасвирлаб берди ва 1944 йилда Марторелл э, Фабре эса худди шундай касалликка чалинган беморни кузатди, улар аорта ёйи синдроми деб аташни таклиф қилдилар. 1951 йилда япон тадқиқотчилари Шимизу ва Сано японларнинг пульссиз касаллиги деб номланган касалликни клиник кўринишини батафсил тавсифлаб, учта симптомкомплексини ажратдилар: кўлларда пульс йўқлиги, кўзнинг ўзгариши ва каротид синусининг сезувчанлигини ошиши. Сасамисе, Окуда (1954) нинг қон айланишининг етарли эмаслигига жавобан пайдо бўлган кўз тубининг ўзгариши ҳақидаги маърузалари ушбу кенг тарқалганмаган касалликни кенг ўрганиш учун тўртки бўлди.

Ўтган асрнинг 60-йилларидан бошлаб НААнинг турли жиҳатлари билан шуғулланадиган нашрлар сони кўпайиб борди.

К. Ишикава (1981) Японияда носпецифик аортоартериитни ўрганиш бўйича миллий кўмита маълумотларини келтиради. 1975 йилга келиб фақат шу мамлакатда носпецифик аортоартериит билан касалланган 2148 бемор рўйхатга олинган.

Такаясу артериитида қон-томирлар зарарланишининг 4 та тури мавжуд: стеноз, окклюзия, дилатация, аневризма. Бундан ташқари, айнан шу беморда ушбу касаллик учун аортада ва унинг шохларида стеноз, окклюзия, аневризма шаклланиши билан кўплаб сегментар зарарланишлар билан тавсифланади [17, 18]. Дастлаб, яллиғланиш жараёни томирнинг адвентициясида ва медиясида локализация қилинади, сўнгра паравазал клетчаткаларга ўтади. Интиманинг зарарланиши иккиламчи реактив-гиперпластик характерга эга. Қабўл қилинган клиник таснифга мувофиқ, НААда аорта зарарланишларининг 4 тури мавжуд [3].

- I тур – аорта ёйи шохларининг изоляцияланган шикастланиши;
- II тур – аортанинг фақат торакоабдоминал сегментининг висцерал шохлари ва буйрак артериялари билан, аорта ёйининг шохларисиз зарарланиши;
- III тур (ёки аралаш) бу дастлабки икки вариантнинг комбинацияси;
- IV тур – аортанинг ҳар қандай қисми зарарланиши мумкин, аммо ўпка артерияси шохларини ҳар доим қамраб олади [4].

НААда яна аорта зарарланишининг қуйидаги анатомик вариантлари фарқланади: стенозловчи, деформацияловчи (бундай зарарланишда аорта бўшлиғи сақланади ва стенозлашмайди, лекин аортанинг девори кальцинозлар ҳисобига қалинлашгани учун деформация олиб келади) ва аневризматик [5]. Касалликнинг клиник кўринишлари жуда хилма-хилдир ва улар касалликнинг кучайиши (фаоллашиши) ва патологик жараёнга турли томирлар ҳавзаларини тегишли органларнинг ишемиясининг клиник кўринишлари билан қўшилишидан келиб чиқади. XX асрнинг 50-йилларидан 70-йилларига қадар турли хил локализация томирларининг шикастланишлари билан ўзига хос бўлмаган аорто артериитини етарли миқдордаги кузатувлари тўпланган ва ушбу патологиянинг бир қатор таснифлари таклиф қилинган.

1963 йилда Х. Уеда ва бошқ. шикастланиш локализацияси бўйича қуйидаги таснифни таклиф қилди ва 3 турдаги НААни ажратди:

I тур – аорта ёйи шохларини зарарланиши,

II тур – кўкрак ва қорин аортаси ва унинг шохларининг зарарланиши,

III тур – бундан олдинги иккита турни комбинацияси.

1967 йилда Э. Лупи-Еррера ва бошқ. IV – тур ўпка артериясини зарарланишини ажратишни таклиф қилди.

Бугунги кунга келиб, Э. Лупи-Еррера ва бошқаларнинг таснифи бутун дунёда энг кенг тарқалган. С.П.Абугова 1957 йилда, сўнгра 1964 йилда ушбу касалликнинг клиник кўринишини ва аломатларини тасвирлаб берди ва 4 та клиник синдромни ажратди:

1. Ишемик синдром;
2. Коллатерал қон айланишининг ривожланиши сабабли синдром;
3. Каротид синуси синдроми;
4. Гипертония билан боғлиқ синдром.

А.Л.Мясников номидаги кардиология илмий-тадқиқот институтида 177 нафар беморда касалликнинг кечиши таҳлили асосида НАА клиник кечишининг қуйидаги вариантлари тавсифлаган: яширин, ўткир ости ва тўхтовсиз такрорланувчи. НАА бўлган 20% беморларда яллиғланиш жараёнини спонтан ремиссияси кузатилган. Бундай вариантда кечишда кўп йиллар чўзилиб, янги артериал ўзанларни кучайиб борувчи зарарланиши кузатилмайди [8]. НААни эрта ташхислаш учун касалликнинг дастлабки босқичларида ёки кучайиши пайтида кузатилиши мумкин бўлган тизимли яллиғланиш жараёни натижасида келиб чиқадиган носпецифик аломатларга эътибор бериш муҳимдир: иситма, терлаш, иштаҳанинг йўқолиши, кўнгил айниш, қорин оғриғи, вазн йўқотиш, заифлик, уйқучанлик, миалгия, артралгия. Плевритлар ва полисерозитлар кузатилганда ҳансираш ва юракни тез уриши каби шикоятлар юзага келиши мумкин. Касалликнинг ўткир босқичи учун зарарланган артериялар проекциясида, кўпинча умумий каротид артериялар бўйлаб бўйин қисмида ёки қорин аортаси бўйлаб эпигастрал соҳада тортишувчи оғриқлар пайдо бўлиши билан тавсифланади. Умумий яллиғланиш реакцияларини баҳолаш бўйича лаборатория кўрсаткичлари орасида ҳозирги кунгача энг содда ва объектив мезон – эритроцитлар чўкиш тезлигини аниқлаш: бу кўрсаткичнинг қиймати беморларнинг 70% дан кўпроғидаги яллиғланиш

жараёнининг фаоллиги билан боғлиқ. Ахборот индикатори С-реактив оксил концентрацияси. Яллиғланиш фаоллигининг турли хил ўткир фазали кўрсаткичлари ҳам таҳлил қилинади, аммо бу кўрсаткичлар НАА бўлган беморларнинг кўпчилигида касалликнинг клиник кечиши билан ўзаро боғлиқдир. Шунини таъкидлаш керакки, касалликнинг дастлабки босқичларида НАА ташхиси жуда қийин: ўзига хос бўлмаган умумий яллиғланиш аломатлари фақат 16-30% беморларда аниқланади ва НААга хос бўлган касалликнинг дастлабки босқичининг ишончли белгилари ишлаб чиқилмаган, шунинг учун НААнинг ҳар қандай намоён бўлиши эътиборга лойиқ ва динамикада кузатишни талаб қилади. Клиник симптомларнинг хилма-хиллиги ва ўзига хос бўлмаганлиги, баъзи ҳолларда шифокорлар орасида НАА нинг асосий клиник синдромлари тўғрисида аниқ тушунча йўқлиги кўпинча диагностикада хатоликларга олиб келади: ревматизм, аденовирус инфекцияси, сил касаллиги, тизимли қизил югурик, тугунчали периартериит, склеродермия, миокардит, фибромускуляр дисплази аниқланади. Дастлабки текширув пайтида нотўғри ташхис қўйиш частотаси 80,7% га етади [8]. НАА тўғри ташхиси одатда (80% ҳолларда) касалликнинг биринчи аломатлари пайдо бўлганидан 2-11 йил ўтгач амалга оширилади [8-10]. Касаллик ўсиб бориши билан НАА стеноз ва окклюзия шаклланиши билан бир вақтнинг ўзида кўп ва бир вақтнинг ўзида сегментар зарарланиш билан тавсифланади. Кўпинча аорта ва унинг тармоқларининг аниқ морфологик ўзгаришлари ва касалликнинг клиник кўринишлари ўртасида ўзаро боғлиқлик мавжуд эмас, бу ҳолат жуда кам учраши мумкин. Ушбу ҳодиса беморларнинг ёши, артерия зарарланишларининг аралаш табиати ва яллиғланиш жараёни фаол фазаларининг ўзгариши туфайли коллатерал қон айланишининг компенсацион имкониятлари билан изоҳланади. . Натижада, ифодаланган гемодинамик бузилишлар узок вақт давомида тўлиқ ёки қисман қопланиши мумкин. Ушбу клиник синдромлар орасида бош мияни, миокардни қон билан таъминланиши ва артериал гипертензия (АГ) шаклланиши билан боғлиқ клиник кўринишлар алоҳида эътиборга лойиқдир. Айнан шу синдромларнинг шаклланиши билан юрак-қон томир асоратлари ривожланиши боғлиқ бўлиб, улар ноқулай прогнозни

аниклайдилар. Аорта равоғи шохларининг зараланиш синдроми - Ўзбекистонда НАА нинг энг тез-тез намоён бўлиши бўлиб, брахиоцефал артерияларнинг шикастланиш частотаси 85% га етади [2]. Кўпинча ўмров ости артерияларни зарарланиши (чап томонида ўнгга қараганда деярли 2 баравар кўп учрайди), жараённинг локализацияси II ва III сегмент бўлиб, бу умуртка-ўмров ости ўғирлаш синдроми нисбатан кам учрайдиган ҳолатини тушунтиради. Кам ҳолларда патологик жараён уйқу артериясини ҳам камраб олади. Аорта ёйи шохлари зарарланганда бош мия ва кўл ишемияси сабабли клиник белгилар кузатилади. Беморлар кўлидаги кучсизлик ва парестезиядан шикоят қилади. Бош мия ишемиясида транзитор ишемик хуружлар бўлиши мумкин. Шу билан бирга, айнан шу зарарланиш билан аорта равоғи шохларининг ифодаланган шикастланишлари ва клиник симптомларнинг камлиги ўртасида сезиларли тафовут мавжуд [10]. Касалликнинг симптомсиз кечишини 50% ҳолларда кузатиш мумкин [8]. Носпецифик аортоартериитнинг клиник кўриниши яллиғланиш жараёнида иштирок этадиган томирлар ҳавзасига ва касалликнинг босқичига боғлиқ. Одатда, касаллик бошланганда беморларда носпецифик белгилар мавжуд бўлади: умумий заифлик, субфебрил ҳарорат, бўғинлар ва мушаклардаги кўчиб юривчи оғриқ, вазн йўқотиш. Ушбу босқичда артерия бўшлиғи тўлиқ сақланиб қолади. Касалликни бу босқичи “сақланган пульс босқичи” деб ҳам номланади. Шуниси эътиборга лойиқки, 50% ҳолларда касалликнинг симптомсиз кечиши кузатилади [18]. Кўпинча аломатлар стеноз ва артериал томирларнинг окклюзияси босқичида пайдо бўлади. Аорта ёйи шохлари шикастланиши билан клиник кўринишлар кўл ва бош миянинг ишемияси туфайли юзага келади. Беморлар кўлидаги кучсизлик ва парестезиядан шикоят қилади. Бош мия ишемиясида транзитор ишемик хуружлар бўлиши мумкин. Шу билан бирга, айнан шундай турдаги зарарланиш билан аорта равоғи шохларининг ифодаланган шикастланишлари ва клиник симптомларнинг камлиги ўртасида сезиларли фарқ бор [20]. Уйқу артерияси стенозида бош айланиши, бош оғриши, кўришни бузилиши аниқланади. Энг кўп учрайдиган шикоят каротидиния (10-20% гача) - умумий каротид артериялар проекциясидаги оғриқ [21].

Беморларни тавсифлашига кўра бу санчувчи ёки нишонга олувчи оғриқ бўйинни олд юзасида жойлашиб , пастки жағ соҳаси ва кулоқ чиғаноғига тарқалиши мумкин. Ингичка ёки йўғон ичакнинг ишемияси билан беморлар қорин оғриғи ва диареядан шикоят қиладилар. Обьектив текширишда билак артерияда пульснинг заифлашиши аниқланади, чап ва ўнг кўлда систолик қон босими (АД) ўртасидаги фарқ 10 мм. с. устан юқори, зарарланган томирлар проекциясида аускультатив шовқин аниқланади; ретинопатия ва органлар ва тўқималарнинг ишемиясини кўрсатадиган бошқа белгилар аниқланади. Беморларнинг ярмида артериал гипертензия мавжуд. Буйрак артерияларини ҳам қамраб олиши ҳавфли артериал гипертензия ривожланишига олиб келиши мумкин. Узоқ муддатли носпецифик аортоартериит билан ушбу асорат беморларнинг 30-50 фоизида ривожланади, шундан гипертензия сабабларининг фақат ярми буйрак артерияси стенозидир. Тахминларга кўра, зарарланмаган буйрак томирлари билан қон босимининг кўтарилиши сабаби каротид синусининг барорецептор реакциясининг пасайиши, аорта коарктациясининг шаклланиши ва бош мия ишемияси ҳисобланади. А.Л. Мясников номидаги кардиология институтининг тизимли гипертензия бўлимида НАА билан касалланган 32 нафар беморда аорта ёйи шохлари шикастланишлари синдромининг клиник кўринишлари таҳлил қилинди [9]. Ультратовуш текшируви натижаларига кўра, аорта ёйи шохларининг (қабул қилинган таснифга мувофиқ I НАА тури [14]) изоляцияланган зарарланиши 24 беморнинг 6 тасида (25%), 24 беморнинг 16 тасида (66,7%) III – тури (аорта ёйи шохларининг шикастланиши, унинг торакоабдоминал қисми ва висцерал шохлари билан биргаликда), 24 нафардан 2 нафари (8,3%) беморларда IV турдаги НАА бўлган (ҳар қандай шикастланиш локализациясининг, ўпка артерияси шикастланиш билан биргаликда келиши) аниқланди. Цереброваскуляр патология бош айланиши (75%), бошдаги шовқин (59%), хотиранинг пасайиши (50%), юз ва оёқ-қўл парестезиялари (46,9%) шикоятлари билан кўрсатилади. Қон томир генезли бош оғриғи 25% ҳолларда кузатилган. 75% ҳолларда сурункали цереброваскуляр касаллик турли оғирлик даражадаги дисциркулятор энцефалопатия шаклида ташхис қўйилган. 28%

холларда вестибулопатик ва атаксик синдромлар шаклида вертебробазиляр тизимида сурункали қон айланиш етишмовчилиги белгилари кузатилган. 12,5% ҳолларда бош мияда қон айланишининг ўткир бузилиши (БМҚАЎБ) анамнезига эга эди. Брахиоцефал артерияларнинг зарарланиш табиати ва даражасини таҳлили ўтказилганда касалликнинг клиник кечиши билан таққослаганда ички каротид артерияларига зарарланиши билан беморларда бошқа локализацияга қараганда БМҚАЎБ ривожланиши ушбу тоифадаги беморларда касалликнинг оғирроқ клиник кечиши аниқланди. АГ 75% ҳолларда аниқланган. I турдаги НААда 6 та ҳолатдан 2 тасида (33,3%) АГ кузатилмаган, 3 тасига (50%) енгил ва 1 (16,7%) тасига юқори АГ ташхиси қўйилди. III турдаги НАА бўлган беморларнинг кўпчилигида (58,3%) АГ даражаси юқори бўлган. НАА бўлган беморларда артериал гипертензия синдромини аниқлашга алоҳида эътибор берилиши керак. НАА узок вақт давомида аниқ клиник симптомларсиз давом этиши мумкин ва беморни шифокорга кўрсатадиган касалликнинг ягона белгиси артериал гипертензия бўлиши мумкин. Брахиоцефал артерияларнинг кўплаб зарарланишлари бўлган беморларда, айниқса умумий каротид артерияларининг икки томонлама окклюзиялари билан, шунингдек, “кал арк” синдроми ривожланишида церебро-ишемик келиб чиқиш гипертензияси кузатилиши мумкин. НАА бўлган ушбу тоифадаги беморларда артериал гипертензия одатда ўртача характерда бўлади. Аммо бу ҳолатларда антигипертензив дори терапияси кўпинча қийин кечади. Мия ишемиясини баҳоламаслик ва артериал босимни (АД) пасайтиришга қаратилган ноадекват дори-дармонли терапия, миянинг гипоперфузион шикастланишига олиб келиши мумкин (транзитор ишемик хуружлар, ишемик инсульт). Аорта ёйи шохларининг шикастланишларини клиник диагностикасида аускультация, билан артерияларда пульсацияни аниқлаш ва иккала қўл ва оёқларда қон босимини ўлчаш муҳим ўрин тутди. Билан артерияларнинг бирида ёки иккаласида ҳам пульсациянинг йўқлиги, ўмров ости артерияси зарарланганда ўмров усти соҳасида, умумий уйқу артериялар устида систолик шовқинни борлиги. Систолик шовқин интенсивлиги ва стеноз даражаси ўртасида тўғридан-тўғри боғлиқлик йўқ [8]. Иккала қўлда АД

орасида фарқ аниқланиши мумкин. Шунингдек, аорта ёки шохларини ташхислаш унчалик қийин эмас, лекин нафақат юрак соҳасини, балки брахиоцефал артерияларни ва бошқа қон томир хавзаларини ҳам аускультация қилиш зарурлигини ҳисобга олиш зарур. Зарарланган ўмров ости ва умумий уйқу артериялар проекциясида кўпол систолик шовқин, шунингдек, бир ёки иккала қўлда пульсациянинг йўқлиги НАА бўлган беморларда ташхисни тўғри қўйишга имкон беради. А.В.Покровскийнинг сўзларига кўра, аорта шох синдроми бўлган беморларнинг атиги 3-5 фоизда тўғри дастлабки ташхисни ўрнатиш учун қўшимча инструментал тадқиқотлар талаб қилинади. Охириги ташхис қўйиш учун ва артериал зарарланишларининг табиати ва даражасини аниқлаш учун замонавий диагностика усуллари муваффақиятли қўлланилмоқда: дуплекс сканерлаш, магнит-резонанс ёки рентгеноконтрастли ангиография. НАА бўлган беморларда буйрак артерияларининг шикастланиши билан вазоренал гипертензия синдроми ҳосил бўлади. Турли муаллифларнинг фикрига кўра, вазоренал гипертензия билан касалланиш 40-88% ни ташкил қилади [8]. Шунингдек, НАА-даги аралаш характердаги шикастланиш билан нафақат юқори даражадаги АДни аниқлаш (қўллардаги қон босими аниқланмаслиги мумкин), уни қўлдаги қиймати ва балки оёқдагини ҳам ориентация учун аниқлаш мумкин. Бунда шунингдек, ҳисобга олиш керакки, сонда тизимли қон босими даражаси бу кўрсаткичдан елкада ўртача 15-20% га ошиб кетади (сонда қон босимини аниқлаш учун тегишли ўлчамдаги махсус манжет ишлатилади - 76,5 × 21 см).

НААда асосан буйрак артерияси тешик соҳаси ва I - сегментда шикастланади. Буйрак артерияларининг окклюзияси стенозга қараганда камроқ ривожланади, аммо окклюзия билан ҳам дистал қон томир ўзани кўпинча ўтказувчан бўлиб қолади. НААда буйрак артерияларини изоляцияланган шикастланиши кам кузатилади. Кўпинча аортанинг интерренал қисмини, висцерал ва буйрак артерияларининг кўп сонли зарарланиши, шунингдек, буйрак ва брахиоцефал артериялар иштирокидаги тизимли зарарланиш мавжуд. Камдан- кам холларда, иккала ўмров ости артерияси ва аортанинг торакоабдоминал сегменти

зарарланганда, ҳатто вазоренал гипертензия мавжуд бўлса ҳам, оёқда қон босими аниқланмаслиги ёки меъёр чегарасида бўлмаслиги мумкин, бу эса ташхис қўйиш ва даволашни жуда қийинлаштиради. Бундай ҳолларда қон босимининг ҳақиқий даражасини фақат аортани зондлаш орқали аниқлаш мумкин [8]. Буйрак артерияси стенози диагностикасида, шунингдек каротид артериялар патологиясини аниқлашда аускультация муҳим ўрин тутди. Буйрак артерияларининг стенози билан систолик шовқин ханжарсимон ўсимта ва киндик орасидаги масофанинг ўртасида ўнг ва чап томонда параректал чизик бўйлаб эшитилиши мумкин. Буйрак томирлари устидан систолик шовқин буйрак артерияларининг гемодинамик аҳамиятли шикастланишлари бўлган кўпгина НАА беморларида эшитилади. Аорта ва буйрак артериялари зарарланишининг моҳияти ва даражасини тасаввур қилиш учун инструментал диагностика усуллари қўлланилади: дуплекс сканерлаш, магнитрезонанс ангиографияси, мультиспирал компьютер ангиографияси. Сўнгги икки усул информативлиги жиҳатидан рентгеноконтрастли ангиография натижаларига яқин. НАА прогнозини таҳлил қилишда ушбу касалликда коронар артерия касаллиги эҳтимолини ҳисобга олиш муҳимдир. Коронар синдром (коронарит) коронар артериялар патологик жараёнга қўшилганда ва камдан-кам ҳолларда рўй берганда кузатилади: 8-10% ҳолларда [12, 13]. НАА бўлган беморларда коронар синдром ҳар қандай ёшда ривожланиши мумкин. НАА бўлган болаларда ҳам ўлимга олиб келадиган ўткир миокард инфарктининг алоҳида ҳолатлари мавжуд [8]. НААда коронар томирларнинг шикастланиши кўпинча Японияда кузатилади, аммо коронаритнинг алоҳида ҳолатлари маҳаллий муаллифлар томонидан тасвирланган. Патологоанатомик тадқиқотлар натижаларига кўра коронар артерия касаллиги жуда юқори ва кузатилган 82 ҳолатнинг 45% ни ташкил этади [14]. Коронар артерияларнинг клиник шикастланиши стенокардия хуружлари билан намоён бўлади, турғун бўлмаган стенокардия ривожланиши мумкин, айрим ҳолларда ўлимга олиб келади. Секцион маълумотлар миокард инфаркти ўтказганлиги ҳақида маълумот беради [14, 17]. Коронарит билан оғриган беморларда электрокардиограмма (ЭКГ) бўйича ифодаланган ишемик ўзгаришлар аниқланиши мумкин [1]. ЭКГда ўткир миокард

инфаркти белгиларини ҳеч қандай клиник кўринишларсиз қайд этиш бўйича кузатувлар ўтказилди ва ЭКГ ўзгаришларининг тез ижобий динамикаси қайд этилди, бу коронар қон айланишининг яхши компенсацион имкониятлари билан боғлиқ бўлиши мумкин [8]. Баъзи хабарларга кўра, НАА бўлган беморларда коронарит аниқ клиник кўринишларсиз давом этиши мумкин. Муаллифлар гуруҳи томонидан тақдим этилган НАА бўлган беморларда ўткир миокард инфаркти билан боғлиқ натижаларни таҳлил қилиш шуни кўрсатадики, аксарият ҳолларда (75%) вафот этган беморларнинг анамнезида миокард ишемияси мавжудлигини кўрсатмайди [14]. Ўтказилган тадқиқотлар натижалари миокард ҳолатини, НАА бўлган беморларда коронар қон айланишини тўлиқ таҳлил қилиш зарурлигини кўрсатади. Ушбу ўзгаришларни ташхислашда ЭКГ усуллари, эхокардиография, радиоизотопли текшириш усуллари муҳим рол ўйнайди - миокарднинг перфузион сцинтиграфияси; ташхисни яқиний тасдиқлаш ва даволаш тактикасини аниқлаш учун коронарография кўрсатилади. Кўриб чиқилаётган клиник синдромлар артериал гипертония ривожланиши, мия ва коронар қон билан таъминланишини бузилиши билан боғлиқ бўлиб, оғир юрак-қон томир асоратлари ривожланишининг прогнозини аниқлашда жуда муҳимдир. А.В.Покровскийнинг маълумотларига кўра, аорта равоғи шохлари шикастланган беморларнинг атиги 11 фоизда анамнезда ўткир мия қон томир бузилиши бўлган, бу коллатерал қон айланишининг имкониятлари яхшилигини, шунингдек, НААда атеросклеротик пиллакчалар ҳисобига атеротромбоз механизми йўқлиги билан изоҳланади. Катта клиникалардан чиққан нашрларнинг аксарият қисмида 20-30 кишидан иборат кичик гуруҳдаги беморларни текшириш ва жарроҳлик усули билан даволаш бўйича маълумотлар мавжуд. 100 ёки ундан ортиқ одамни жарроҳлик усули билан даволаш бўйича маълумотларга асосланган ҳисоботлар жаҳон адабиётида кам учрайди.

Ҳозирги вақтда А.В.Покровский НАА (600 дан ортиқ операция) билан оғриган беморларни жарроҳлик усули билан даволаш бўйича энг катта шахсий тажрибага эга ва шунга мувофиқ А.В. Покровский бўйича (1990) кечиши, морфологияси ва локализацияга кўра таснифидан фойдаланилади:

Кечиши бўйича:

1. Ўткир яллиғланиш
2. Ўткир ости яллиғланиш
3. Сурункали яллиғланиш

Морфологик ўзгаришлар бўйича:

- а) шикастланишнинг стенозловчи тури
- б) шикастланишнинг деформацияловчи тури
- в) шикастланишнинг аневризматик тури

Локализацияси бўйича:

1. аорта ёйи шохларининг турлича шикастланиши
2. торако-абдоминал аортаси ва висцерал артерияларнинг зарарланиши
3. кўшма шикастланишлар

НАА клиник кўринишига кўра, 10 та синдром ажратилади:

1. Умумий яллиғланиш реакцияси
2. Аорта равоғи шохларининг шикастланиши
3. Тушувчи кўкрак аортасининг стенози
4. Қорин аортаси проксимал қисмини шикастланиши
5. Вазоренал АГ
6. Сурункали абдоминал ишемия
7. Аорта бифуркациясининг стенози
8. Коронар артерия шикастланиши
9. Аортал клапан етишмовчилиги
10. Ўпка артериясини шикастланиши.

Физикал текширув пайтида қуйидагиларни бажариш керак [13]:

- билак артериялар соҳасидаги импульс симметриясини таққослаш;

- иккала қўл ва оёқда АДни ўлчаш;

умумий уйқу артериялари, ўмров ости артериялари, қорин аортаси аускультацияси.

Умумий симптомлар

Касаллик бошланганда иситма ёки ЭЧТ кўтарилиши кўпинча узоқ вақт давомида устунлик қилади. Баъзида вазн йўқотиш, заифлик, уйқучанлик кузатилади.

Кўриш органининг шикастланиши

Офтальмологик бузилишлар 60% беморларда қайд этилган. Улар кўриш майдонларининг торайиши, кўзнинг тез чарчаши,

кўриш ўткирлигининг аста-секин пасайиши ва диплопия билан намоён бўлади. Баъзида кўрув нерви дискининг атрофияси билан марказий тўр парда артериясининг ўткир окклюзияси натижасида бир кўзда тўсатдан кўриш йўқолади. Кўз туби томирларини ўрганиш натижасида тўр парда томирлари аневризмалари, қон қуйилишлар, камдан-кам ҳолларда – тўр парданинг кўчиши аниқланади.

Аорта ёйи синдроми

"Аорта ёйи синдроми" атамаси аорта ёйида жойлашган тешик, артерияларнинг шикастланишидан келиб чиқадиган симптомларни ўз ичига олади.

Билак артериясида пульс йўқлиги.

Мия ишемияси ёки инсульти эпизодлари

Офтальмологик белгилар.

Юз ва бўйинни қон билан таъминланишининг етишмовчилиги синдроми

Юз ва бўйинни қон билан таъминланишининг етишмовчилиги синдроми жуда камдан-кам ҳолларда кузатилади, аммо трофик бузилишлар бурун ва кулоқ учи гангренази, бурун тўсиғининг тешилиши ва юз мушакларининг атрофияси шаклида тавсифланади.

Юрак-қон томир тизимининг шикастланиши

Коронар артериялар камдан-кам ҳолларда зарарланади, аммо ривожланаётган ишемик синдром ва миокард инфаркти прогнозини сезиларли даражада ёмонлаштиради. Кўпинча юрак патологияси аортанинг кўтарилувчи қисмига зарар етказиши, аортанинг қаттиқлашиши ва кенгайиши билан бирга келади, сўнгра аорта клапани етишмовчилиги ёки унинг деворининг аневризмаси ҳосил бўлади. Юрак етишмовчилигининг ривожланиши ўпка ёки артериал гипертензия, аорта клапани етишмовчилиги фонида юзага келади. Артериал гипертензия синдроми буйрак артерияларининг жараёнга кўшилиши туфайли янгиладиган қон томир фонида эга. Қон томирларининг шикастланиши томирлардаги стеностик ёки окклюзив ўзгаришлар натижасида органларда прогрессив ишемия белгилари билан намоён бўлади.

Жисмоний куч билан кучайган, проксимал оёқ-қўлларда заифлик, чарчок, оғриқ (асосан бир томонлама) билан боғлиқ

бўлган қўлларнинг "даврий оксоклик" энг кенг тарқалган синдромдир. Аммо ўмров ости артерияларнинг оғир окклюзияси билан ҳам коллатералларнинг ривожланиши туфайли гангрена билан оёқ-қўлларнинг оғир ишемияси кузатилмайди.

Физикал маълумотлар: артерия окклюзиясидан пастда (ёки унинг заифлашиши) пульсациянинг йўқлиги, шикастланган томир устида систолик шовкин (ўмров ости артерияси, аортанинг корин қисми устида). Ўмров ости артериясининг шикастланиши билан сиз қўллардаги қон босимининг фарқини аниқлашингиз мумкин.

Буйрак шикастланиши

Буйрак шикастланиши - буйрак артерияси стенозининг натижасидир (кўпинча чап буйрак артерияси таъсир қилади). Гломерулонефрит, буйрак артерияси тромбози ривожланиши мумкин. Буйрак амилоидози жуда камдан-кам ҳолларда кузатилади.

Ўпка шикастланиши

Ўпка гипертензияси IV турдаги носпецифик аортоартериитда, одатда юқорида санаб ўтилган ҳар қандай симптомлар билан биргаликда, камдан-кам ҳолларда алоҳида учрайди.

Буғим синдроми

Кўп учрайдиган белги бу артралгия, камдан-кам ҳолларда ревматоидга ўхшаш полиартрит.

Нерв тизимининг шикастланиши

Неврологик бузилишлар чап (камрок ўнгда) умумий уйқу артерияси, вертебрал артерияларнинг шикастланиши фонида пайдо бўлади. Баъзида беморлар ҳушидан кетишади. Дисциркулятор энцефалопатиянинг оғирлиги чап уйқу артериясининг стеноз даражаси билан ўзаро боғлиқ; икки томонлама торайиш билан ишемия энг аниқ ва инсульт билан оғирлашиши мумкин. Вертебрал артерияларнинг шикастланишига хотира, эътибор ва иш-ҳаракатнинг бузилиши характерлидир.

АМЕРИКА РЕВМАТОЛОГИК АССОЦИАЦИЯСИНИНГ ДИАГНОСТИК МЕЗОНЛАРИ (1990)

Бугунги кунга келиб, жахон амалиётида НАА ташхисини кўйишда Америка ревматологлар кенгаши (1990) томонидан таклиф қилинган мезонлардан фойдаланилмоқда [51].

1. 40 ёшгача Такаясу артеритига хос бўлган клиник белгиларнинг ривожланиши.

2. Даврий оқсоқлик. Бир ёки бир нечта оёқ-қўлларда мушакларнинг заифлашиши ёки нокулайликнинг ривожланиши ёки ўсиб бориши (айниқса кўлда).

3. Елка артерияси (лар)да пульс баландлигининг пасайиши.

4. Кўлда систолик артериал босимнинг фарқи >10 мм с.уст.

5. Бир ёки иккала ўмров ости артерияси ёки қорин аортаси устида систолик шовқиннинг мавжудлиги.

6. Ангиографик ўзгаришлар: атеросклероз, фибромускуляар дисплазия ёки бошқа сабабларга кўра келиб чиқмаган, аорта, унинг проксимал шохлари ёки қўл ёки оёқларнинг проксимал қисмидаги катта артерияларнинг торайиши ва / ёки окклюзияси. Ушбу ўзгаришлар одатда фокал ёки сегментардир.

Такаясу артеритининг ҳар қандай уч ёки ундан ортиқ мезонларининг мавжудлиги 91% сезувчанлик ва 98% спецификлик билан тавсифланади [8].

Лаборатория диагностика.

Такаясу артериитидаги лаборатория тадқиқотлари натижалари одатда носпецификлик бўлиб, тезлаштирилган ЭЧТ тезлашган кўринишда (50-83% ҳолларда), ўртача анемия, тромбоцитоз шаклида намоён бўлади [2]. Яллиғланиш жараёнининг фаоллигини акс эттирувчи СРОнинг ўсиши кузатилади. Носпецифик аортоартериитни, хусусан қон зардобдаги металлопротеиназа-9 ва интерлейкин-6 миқдорини тасдиқлаш учун диагностика мақсадида қон томир яллиғланишининг юқори сезгир белгиларидан фойдаланиш имконияти тўғрисида алоҳида маълумотлар мавжуд [13].

Инструментал диагностика.

Ангиография – носпецифик аортоартериит диагностикасида "олтин стандарт". Кўкрак ва қорин аортасининг ангиографияси бутун аортани ва унинг бўлимларини кўриш учун амалга

оширилади [23, 24]. 3 та асосий ангиографик модел мавжуд: (1) аорта ва / ёки артерияларнинг турли даражадаги торайиши; (2) копсимон ва / ёки урчуқсимон аневризмалар; (3) иккаласининг комбинацияси. Ангиография билан ўпка артериясининг жараёнга кўшилганлигини ва ўмров ости артерияни ўғирлаш ҳодисасини аниқлаш мумкин, бу эндоваскуляр процедураларни етарли даражада танлаб ўтказишга имкон беради (ангиопластика, стентлаш). Усулнинг камчиликларига қуйидагилар киради: нурланишнинг муҳим дозаси ва ёдланган контрастли моддадан кўп миқдорда фойдаланиш зарурияти. Бундан ташқари, ангиография нафақат томир ичидаги патологияни баҳолаши мумкин ва ўткир томир ичидаги зарарланишни стенотик зарарланишдан ажрата олмайди [25]. Контраст моддалар миқдорини камайтириш ва кичикроқ томирларнинг тасвир сифатини яхшилаш учун рақамли субтракцион ангиография қўлланилади.

Эхосонография. Дуплекс сканерлаш носпецифик аортоартериитда қон томир шикастланишларини аниқлаш учун энг қулай усулдир. Ультратовуш текширувининг афзаллиги - бу юзаки томирлар деворларининг қалинлигини (хусусан, уйқу артерияси интима-медиа қалинлиги - жараён фаоллигининг белгиси) ўлчаш қобилиятидир [26]. Носпецифик аортоартериитнинг энг характерли ўзгариши кальцификация белгиларисиз бир ҳил концентрик томир торайишидир [18]. Ушбу тадқиқот касалликнинг дастлабки босқичида алмашинмас ҳисобланади. Агар Такаясу артеритига шубҳа қилинган бўлса, барча беморлар бўйин томирларини дуплекс сканерлаш текширувидан ўтказилиши керак [13]. Компьютер томография ангиографияси (КТ-ангиографияси). Қон томирлари деворининг қалинлигини баҳолаш, аневризмаларни, шу жумладан, қаватланиш, кальцификация жойларини, ҳосил бўлган тромбни кўришга имкон беради [27]. Кўндаланг кўриниш янада аниқликни таъминлайди. Спирал КТ контраст билан қон томирларининг икки ва уч ўлчовли тасвирларини яратишга имкон беради. КТ аорта ва ўпка артерияларидаги интрамурал ўзгаришлар динамикасини кузатиш учун керак бўлади [28]. Ушбу усулнинг камчиликларига қуйидагилар киради: нархини юқоригили , йод сақловчи контраст моддадан фойдаланиш ва радиологик юк.

Магнитн-резонанс ангиография (МРТ-ангиография) юқори сезувчанлиги туфайли ўзини ўзига хос чеклаган бўлса ҳам, марказий асаб тизимининг васкулитини скрининг усули сифатида қўлланилади. Контрастли МРТ ва контрастсиз уч ўлчовли МР - ангиография томирлар стенозини аниқлашни осонлаштиради ва артерия деворидаги нозик морфологик ва патологик ўзгаришларни аниқлайди. Тақиясу артериитининг ўткир босқичида аорта ичида ва атрофида деворнинг сезиларли даражада қалинлашиши кузатилади. Шунингдек, сурункали босқичда қон томирлари деворларининг қалинлашишини қайд этади, бу касалликнинг тўқима даражасида фаоллигини аниқлаш имкониятини кўрсатади [29, 30]. Усулнинг асосий камчиликлари - бу кўриш вақтининг кўплиги, шунингдек, қарши кўрсатмаси: беморда электрон қурилмалар, томирлардаги клипсилар, стентлар, юрак стимулятори ва бошқа жаррохлик илгаклари, штапеллар, металл тикувлар мавжудлиги [30]. Ушбу усулнинг кенг қўлланилишига нархининг юқорилиги ва кальцификацияланган томирларни ёмон визуализацияси тўсқинлик қилмоқда. Аортоартериитнинг инструментал диагностикаси марказида етакчи ролни нурланиш усулларининг комбинацияси ўйнайди - рангли дуплексли сканерлаш ва КТ / МР ангиография ёки рентген контрастли ангиография, бу артериал ўзан шикастланишларининг локализацияси ва тарқалишини аниқлаштиришга имкон беради (исботлилиқ даражаси С) [21]. Носпецифик аортоартериитнинг тасдиқланган ташхиси қўйилган беморларда яллиғланиш жараёни фаоллигини клиник ва лаборатория кузатуви талаб қилинади (исботлилиқ даражаси С) [31].

НАА клиник кўринишини ўз вақтида таҳлил қилиш ушбу мураккаб касалликни патологик жараён ривожланишининг дастлабки босқичларида аниқлашга имкон беради ва ўз вақтида инвазив бўлмаган ва инвазив тадқиқот усуллари асосли даволаш тактикаларига ёрдам беради - медикаментоз ва жаррохлик.

Шундай қилиб, носпецифик аортоартериит, унинг тарқалиш даражаси паст бўлишига қарамай, ташхис қўйишни қийинлиги ва хавфли касаллик бўлганлиги учун, клиницистларнинг диққатига сазовордир. Клиник белгилар спектри тизимли яллиғланиш туфайли симптомларни ва артериал стеноз ёки

окклюзия туфайли ишемия белгиларини ўз ичига олади. Тақаясу артериитидаги оз ва кам специфик клиник кўринишни ҳисобга олган ҳолда, бир қатор муаллифлар 50 ёшгача бўлган барча одамларга эритроцитлар чўкиш тезлиги ва / ёки С-реактив оксилларни кўпайганлиги сабабли уларнинг скринингини ошириш учун аниқ сабаблар бўлмаган ҳолда аорта равоғи ва корин аорта артерияларини дуплекс сканерлаш усулини тавсия қиладилар. [13]. Шунини таъкидлаш керакки, медикаментоз даволашни тўғри ташкил этиш, агар керак бўлса, ўз вақтида жарроҳлик аралашуви, шунингдек тиббий кузатув носпецифик аортоартериит билан оғриган беморларнинг ҳаёти прогнозини яхшилайдди.

Катталардаги носпецифик аортоартериитни даволаш ***Медикаментоз терапия***

НАА билан оғриган беморларни бошқариш жуда қийин вазифадир ва ташхис қўйиш ва даволаш босқичида турли мутахассисликдаги шифокорлар ўртасида аниқ ўзаро алоқаларни талаб қилади. Беморларга жисмоний ва психо-эмоционал ортиқча юклардан халос бўлиш, музлашдан қочиш ва тана вазнини нормал сақлаш тавсия этилади. Беморларга дори-дармонларни, шу жумладан муқобил дори-дармонларни ўз-ўзича қабул қилишдан сақланиш тўғрисида огоҳлантириш керак. НАА учун терапевтик ёндашувлар одатда кичик клиник тадқиқотлар натижаларига асосланади, чунки кенг кўламли назорат таққослаш клиник синовлари ўтказилмаган. Далилларнинг етишмаслиги, шунингдек, ревматизмга қарши Европа лигасида даволаш кўрсатмалари (ЕУЛАР, 2009) таъкидланган [52]. Даволаш клиник симптомларни яхшилашга ва томир деворидаги фаол яллиғланишни камайтиришга қаратилган. Биринчи қатор дорилар одатда глюкокортикоидлар, хусусан преднизолон ёки метилпреднизолон (исботланганлик даражаси: 3) бўлиб, улар кўп ҳолларда ремиссияга эришишни ва шу ҳолатда сақлашни таъминлаши мумкин [44]. ЭУЛАР (2009) тавсияси бўйича катта томирларнинг васкулитига оид тавсияларга мувофиқ [32], преднизолон кунига 1 мг / кг дозада буюрилади (максимал умумий доза кунига 60 мг). Касалликнинг оғир ҳолатларида глюкокортикоидларнинг дозаси кунига 60-80 мг гача кўтарилади

ёки томир ичига пульс терапия кўринишида юбориш қўлланилади, сўнгра кунига 20-30 мгдан преднизолонни ичишга ўтилади. Супрессив глюкокортикоид терапиясининг давомийлиги камида 1 ойни ташкил қилади ва кейинчалик дозани босқичма-босқич яллиғланишни назорат қилиш учун зарур бўлган даражагача камайтирилади. Ушбу даврда ножўя таъсирларни кузатишга алоҳида эътибор берилиши керак.

Глюкокортикоидлар билан даволаш пайтида НАА бўлган беморларнинг 60 фоизида артериал пульсацияни йўқлигини тиклаш билан [35, 36] клиник ремиссияга эришиш мумкинлиги аниқланди [27]. Шунини таъкидлаш керакки, айрим беморларда преднизолон билан НАА монотерапияси етарли таъсир кўрсатмайди. Бундан ташқари, аксарият ҳолларда глюкокортикоидлар дозасининг пасайиши ёки уларнинг тўхтатилиши касалликнинг қайталанишига олиб келади. Шундай қилиб, АҚШ Соғлиқни Сақлаш Миллий Институти маълумотларига кўра, НАА билан касалланган беморларнинг 50% глюкокортикоид терапиясига қарамай, цитотоксик дориларни тайинлашни талаб қиладиган касалликни кўзгашига дуч келмоқдалар [39].

Глюкокортикоидларнинг ножўя таъсирини минималлаштириш ва қон томирлари шикастланишининг ривожланишини назорат қилиш учун кўпчилик беморлар иммунодепрессантларнинг қўшимча буюршни талаб қилишади (исботланганлик даражаси 3) [44]. Шу билан бирга, ремиссия даврига эришиш ва касалликнинг ривожланишини кузатиш усуллари такомиллашганига қарамай, томирлар деворлари шикастланишининг регрессиясининг ишончли далиллари мавжуд эмас, улар кеч ташхис қўйиш ва турғун қон томирларининг шикастланиши ривожланишини акс эттириши мумкин. ЭУЛАР тавсияларига кўра [42], қўшимча терапия сифатида метотрексат (ҳафтасига 20-25 мг) ёки азатиоприн (кунига 2 мг / кг) ишлатилади. Иммунодепрессантлардан фойдаланиш глюкокортикоид терапиясининг самарадорлигини оширишга ва агар керак бўлса, охиргисининг дозасини камайтиришга қаратилган. Кичкина очик клиник текширувларнинг маълумотлари шунини кўрсатадики, метотрексат ёки азатиопринни қўшимча тайинлаш касалликнинг ремиссиясига эришишга ёрдам

беради ва томирларнинг янги ангиографик шикастланишларини ривожланишига тўсқинлик қилади ва шунинг учун танланган дори сифатида глюкокортикоидларнинг етарли самарадорлиги кўриб чиқилиши мумкин. Метотрексат самарасиз ёки кўтара олмаган тақдирда азатиоприн буюрилади.

Микофенолат мофетил (*Penicilliumstoloniferum* томонидан ишлаб чиқарилган микофенолик кислота морфолиноэтил эфири) ёрдамида [32, 33] тадқиқотларида зиддиятли натижаларга эришилди. 11 та беморни ўз ичига олган бир текширишда [24] миноциклин кортикостероидларга чидамли касаллик пайтида касаллик фаолиятини бошқариши мумкинлиги таъкидланган. Микофенолат мофетилнинг асосий ножўя таъсири ошқозон-ичак тракти томонидан кузатилади (диарея, кўнгил айниш, қусиш, трансaminaза даражасининг ошиши). Лейкопения, анемия, тромбоцитопения, беморларнинг инфекцияга мойиллигини ошириши мумкин. Доимий прогрессив ёки ўта оғир касалликларга чалинган беморларда циклофосфамид самарали бўлиши мумкин. Охиргисини кўшимча тайинлаш, шунингдек, глюкокортикоидларнинг дозасини камайтиришга имкон беради. НААда циклофосфамиддан фойдаланиш чекланган бўлиши керак ва циклофосфамидни қўллаш билан боғлиқ бепуштликнинг ошиши юқори токсиклиги ва частотаси туфайли бошқа иммунодепрессив дориларга жавоб бермайдиган беморларда қўлланилиши керак. Сўнгги йилларда НАА нинг чидамли кечишида ген-инженерлик жихатдан яратилган биологик препаратлар, хусусан, ўсма некрозининг алфа ингибиторлари - ФНО-а (этанерцепт ва инфликсимаб), шунингдек интерлейкин-6 ингибитори - тоцилизумаб ишлатилган. Бугунги кунга келиб, 120 га яқин АТ касаллиги ФНО-а антагонистлари, асосан инфликсимаб билан терапияни иккинчи ёки учинчи қатор иммунодепрессив терапия сифатида олган. Очик, истикболли тадқиқотда [33], унда НАА нинг фаол босқичи ёки касалликнинг қайталаниши бўлган 15 нафар бемор қатнашган, улардан 8 нафар беморга инфликсимаб буюрилган (хар 6-8 хафтада 3-5 мг / кг) ва қолганларга - этанер цепт (хафтасига 50 мг). 12 ойлик терапиядан сўнг беморларнинг 67% тўлиқ ремиссияга эришдилар ва глюкокортикоидларни бекор қилдилар, 27% - тўлиқ бўлмаган ремиссияни (уларнинг 50% преднизолон дозасини кунига <10 мг

гача камайтиришга муваффақ бўлишди). Белгиланган терапевтик самарадорлик бошқа тадқиқотларда тасдиқланган [46, 47]. Шу билан бирга, ремиссияга эришиш ва кейинчалик препаратни тўхтатиш кўпинча касалликнинг қайталаниши билан бирга келади [36]. Тадқиқотда [38], ўртача 7,8 ой давомида тоцилизумаб қабул қилган 10 нафар гигант хужайрали артериити, Такаясу артериити ёки ревматик полимиалгия ёки рефрактер кечиш билан бўлган беморларнинг касаллик тарихини ретроспектив таҳлил қилиш (оралиғи, 4-12 ой) амалга оширилди. Кузатув даврида барча беморларда клиник ремиссия ва серологик яхшиланиш сақланиб қолди. АТ билан оғриган беморларда клиник, биокимёвий ва инструментал параметрларнинг ижобий динамикаси бошқа муаллифлар томонидан ҳам кўрсатилган [29, 40], бу тоцилизумаб Такаясу артериитини даволаш учун жуда истикболли дори эканлигидан далолат беради.

Ритуксимаб - - бу В - хужайраларининг CD20 антигенига химерик моноклонал антитела бўлиб, у ёш ва етук В - хужайраларини сусайтиради (лекин уларнинг ўтмишдошларини эмас) ва кўпинча Хожкин бўлмаган лимфома ва В - хужайрали лейкокемияни даволашда ишлатилади. Такаясу артериитига чалинган 3 нафар беморни аввалги даволанишга чидамли фаол босқичида иштирок этган [41] клиник тадқиқотда ритуксимаб терапияси касалликнинг ремиссия босқичига ўтишига имкон берди. Даволашни яхши ўтказган. Шундай қилиб, ритуксимабнинг НАА бўлган беморларни даволашда самарадорлигини баҳолаш учун кўшимча тадқиқотлар ўтказиш керак.

Иммунодепрессив даволаш қон - томирдаги стенотик ўзгаришларнинг ривожланишини сезиларли даражада секинлаштириши мумкин. Ва терапияни эрта бошлашда, ҳатто артериал стеноз даражасини камайтириш мумкин. Касалликни назорат қилишга эришилгандан сўнг, ҳар 6 ойда 2 йил давомида МРТ - ангиографиясини ўтказиб, касалликнинг мажбурий мониторингини олиб бориш билан кортикостероидларнинг дозасини имкон қадар камайтириш ва глюкокортикоидларни тўхтатишни бошлашдан олдин касалликнинг клиник фаоллигини ва потенциал хавф рецидивини баҳолаш керак [38].

Бугунги кунга қадар ўтказилган тадқиқотларнинг аксарияти тизимли васкулитда аутоиммун яллиғланишнинг атерогенезга сезиларли таъсирини кўрсатади. Ушбу ҳақиқатни ҳисобга олган ҳолда, юрак-қон томир тизимидаги эрта субклиник ўзгаришлар диагностикасига эҳтиёж кузатилади. Периферик томирлардаги ўзгаришларни кўришини осонлаштирадиган энг қулай ва информатив усул - бу уйқу артерияларининг ультратовуш доплерографиясидир. Тизимли васкулит билан оғриган беморларда эндотелийга боғлиқ артериал томирлар кенгайишининг бузилиши [42, 43], уйқу артерияларнинг интима-медиа комплексининг қалинлашиши [24], артерия қаттиқлигининг кучайиши [25] ва томирда атеросклеротик пиллакчалар пайдо бўлишни ошиши аниқланади.

НАА билан оғриган беморларда атеросклероз, қон босими ошиши учун хавф омилларини мунтазам равишда кузатиб боришлари, ўпка гипертензиясини аниқлашлари ва ўз вақтида дори-дармонни терапия ўтказишлари керак. Кўпгина беморларга юрак-қон томир хавфини камайтириш учун липидларни камайтирувчи дорилар сифатида статинлар буюрилади. Бундан ташқари, НААда статинларнинг артериал деворнинг ишига фойдали таъсирини ҳисобга олган ҳолда, нормал холестерин даражасида ҳам тавсия этилиши мумкин. Қон босимининг кўтарилиши билан гипертензияга қарши дорилар тавсия этилади. Тадқиқот маълумотлари шуни кўрсатадики, НААда қон босимини самарали бошқаришга эришиш учун камида 2-3 гуруҳ антигипертензив дориларнинг комбинацияси талаб қилинади. Комбинирланган антигипертензив терапияга жавобнинг юқори фоизига қарамай, НАА бўлган айрим беморларда артериал гипертензияни учдан ортиқ антигипертензив дорилар комбинацияси билан ҳам даволаш мумкин эмас. Бундай ҳолларда НАА бўлган беморларда гипертензияни жарроҳлик йўли билан даволашнинг мақсадга мувофиқлигини кўриб чиқиш керак, чунки бу кўпинча буйрак артерияси стенозининг натижасидир. НАА бўлган беморларга тромб ҳосил бўлиш хавфини камайтириш учун паст дозали ацетилсалицилат кислотаси буюрилиши мумкин, аммо бу ёндашувни тасдиқловчи аниқ далиллар мавжуд эмас.

Бошқа воситалар

Артериал тромбозни олдини олиш учун баъзи тадқиқотчилар антикоагулянтлар ва антиагрегатларни буюришни таклиф қилишади, аммо бугунги кунда улардан фойдаланиш мақсадга мувофиқлигини кўрсатувчи кузатувлар етарли эмас.

Жарроҳлик аралашувлар

Клиник текширувлар маълумотларини таҳлил қилиш шунини кўрсатадики, беморларнинг 12-60% жарроҳлик даволанишга муҳтож. Тадқиқот [31] беморларнинг 40%ида реваскуляризация муолажаларини талаб қилишини кўрсатди, шулардан 25%и такрорий аралашувларни талаб қилади. Шунини алоҳида таъкидлаш керакки, агар иложи бўлса, операция клиник ремиссияга эришилгунигача қолдирилиши керак [21, 32]. Бундан ташқари, ўмров ости артерия стенози туфайли қўлда ишемия белгилари коллатераллар ривожлангандан кейин ва жарроҳлик аралашувисиз тез-тез сезиларли даражада чекиниши кўрсатилган. НААни жарроҳлик йўли билан даволаш атеросклеротик шикастланишлар билан солиштирилганда маълум хусусиятларга эга.

Бир қатор ишларда А.В. Покровский ва ҳаммуаллифлар НААни жарроҳлик усули билан даволашнинг 3 та асосий жиҳатини таъкидлайдилар.

1. Операциядан олдинги муаммолар - биринчи навбатда, яллиғланиш жараёнини тўғирлаш.

2. Операция ичидаги муаммолар. Аортоартериитда шикастланган артерия девори қаватларга фарқланишини йўқотишини ҳисобга олсак, айниқса касалликнинг ўткир ва ўткир ости йўли билан оғриган беморларда артериялардан эндартеректомия қилиш жуда қийин бўлади. Шунинг учун НАА бўлган беморларда шунтлаш ва протезлаш операциялари артериал реконструкция қилишнинг асосий тури ҳисобланади.

3. Операциядан кейинги муаммолар - яллиғланиш жараёнини барқарорлаштириш ва касалликнинг кейинги ривожланишини олдини олиш керак.

4. НААда жарроҳлик аралашувига кўрсатмалар: ёрилиш хавфи билан аневризмал кенгайишлар, оғир аортал регургитация ёки коарктация, критик, клиник аҳамиятга эга (махаллий ишемия) асосий артерияларнинг стенозлари ёки окклюзиялари, юракнинг

оғир коронар касаллик белгилари билан бирга. ёки цереброваскуляр ишемия, буйрак артерияси стенози туфайли назоратсиз гипертензия ва артериал стеноз билан танадаги оёқ-кўл ишемияси. Брахиоцефал устун, умумий уйқу артерияларнинг критик стенози ёки окклизия ҳолатларида реконструктив операция қилиш мақсадга мувофиқдир. НАА билан экстраторакал шунтлаш операцияларини бажаришга устунлик қилиниши керак. Агар экстраторакал реконструкцияни амалга оширишнинг иложи бўлмаса, трансторакал аралашувни ўтказиш мақсадга мувофиқдир. Мията ва ҳаммуаллифларнинг фикрига кўра, НААга жарроҳлик аралашувининг энг катта афзалликлари жарроҳлик даволаш учун кўрсатмалар мавжудлигида ва касалликнинг оғир кучайиб кечишида бўлишини қайд этган. НАА учун реконструктив жарроҳлик амалиёти узок муддатли кузатувда ҳаёт кўрсаткичларини сезиларли даражада яхшилайдди. М.С. Парк ва ҳаммуаллифлар томонидан олиб борилган тадқиқотда НАА билан касалланган, томирларида 63 марта реконструктив операция қилинган 42 нафар беморнинг касаллик тарихини ретроспектив таҳлилини ўтказди.

Аралашувдан сўнг томирларнинг ўтказувчанлигини баҳолаш 1 йилдан кейин 90,1% ни ташкил этди; 75,5% - 2 йилдан кейин; 68,4%, 61,6% ва 49,3% - мос равишда 3, 5 ва 10 йилдан кейин. Бундан ташқари, касалликнинг барқарор босқичида ($p < 0.039$) ва ундан кейин глюкокортикоид ва иммуносупрессив терапия ($p < 0.044$) қўлланилган беморларда операция ўтказилганда рестенознинг анча паст частотаси қайд этилди. Ҳавф нисбати мос равишда 0,30 ва 0,41 ни ташкил этди. Жарроҳлик аралашувидан сўнг беморларга умрбод кузатув, шу жумладан анастомозларнинг аневризмалари борлигини текшириш керак. Операциядан кейин дарҳол ва яқин даврда трансплантатларнинг ўтказувчанлигини текшириш йилига камида 2 марта ўтказилиши керак. Аорта ёйи шохларини реконструкция қилинган беморларда узок муддатли даврда тромботик асоратлар аниқланганда такрорий реконструктив операция ўтказиш тўғрисида қарор қабул қилиш керак. Жарроҳлик аралашувлар фақат фаол яллиғланиш жараёни тўхтатилгандан сўнг амалга оширилади. Жарроҳлик аралашуви учун кўрсатмалар шикастланишнинг узунлигига (сегментар характерда афзаллик берилади) ва периферик қон томир

ўзанининг ўтказувчанлигига боғлиқ. Эндартеректомия тўғридан-тўғри аортадан чиққан асосий артерияларнинг ажратилган сегментар окклюзиялари бўлганда амалга оширилади. Тери оркали ангиопластика буйрак томирларидаги битта стеноз ўзгаришлар учун кўрсатма бўлади; кўп сонли стенозлар учун бу самарали эмас. Синтетик қон томир протезларидан фойдаланган ҳолда шунтлаш, жуда кўп узунликдаги ва кўплаб жароҳатлардаги критик окклюзияларда бажарилади. Муваффақиятли нефрэктомия, сўнгра носпецифик аортоартериит фонида симптоматик артериал гипертензия билан буйрак артерияси стенози учун буйрак трансплантацияси ҳақида бир нечта маълумотлар мавжуд.

Прогноз

Кўп ҳолларда кечиши чўзилган ва узок муддатли бўладиди. Носпецифик аортоартериитнинг тезкор прогрессив шакллари кўпинча ёшларда (20 ёшгача) кузатилади. Носпецифик аортоартериитда асоратларнинг ривожланиши (артериал гипертензия, инсульт, ретинопатия, юрак етишмовчилиги, амилоидоз) беморларни ҳаёти давомийлигини сезиларли даражада пасайтиради. Ўлимнинг энг кенг тарқалган сабаби инсульт (50%) ва миокард инфаркти (тахминан 25%), кам ҳолларда - аорта аневризмасининг ёрилиши (5%). Аломатлар пайдо бўлгандан кейинги дастлабки икки йилда коронар артерияларни зарарланиши билан ўлим даражаси 56% га етади. Касаллик ретинопатия, артериал гипертония, аорта етишмовчилиги ва аорта аневризмаси билан оғирлашган беморларда нохуш прогноз кузатилади. Ушбу синдромларнинг иккитаси ёки ундан кўпи бўлган беморларда ташхис қўйилган пайтдан бошлаб 10 йиллик яшаб қолиш 58,6% ни ташкил қилади, ўлимнинг аксарияти касалликнинг дастлабки 5 йилида содир бўлади [34]. Н.А.А., тарқалиш даражаси паст бўлишига қарамай, ташхис қўйишни қийинлиги ва клиницистларнинг эътиборига сазовор бўлган хавфли касаллик.

Клиник белгилар спектри тизимли яллиғланиш туфайли иккала симптомни ва артериал стеноз ёки окклюзия туфайли ишемия белгиларини ўз ичига олади. Тақиясу артериитидаги кам ва носпецифик клиник кўринишни ҳисобга олган ҳолда, бир қатор муаллифлар 50 ёшгача бўлган барча одамларга

эритроцитлар чўкиш тезлиги даражаси ва / ёки СРО нинг кўпайиши учун аниқ сабаблар бўлмаган тақдирда қорин аортаси ва аорта равоғи артерияларини дуплекс сканерлаш скринингини тавсия қилади [40]. Шунингдек таъкидлаш керакки, дори-дармонлар билан даволашни тўғри ташкил этиш, агар керак бўлса, ўз вақтида жарроҳлик аралашуви, шунингдек шифокорни тиббий кузатуви носпецифик аортоартериит билан оғриган беморларнинг ҳаёт прогнозини яхшилайдди.

М. Такаясуноспецифик аортоартериитни кузатишини таърифлаганидан бери 100 йил давомида ушбу патологик жараённинг этиологияси ва патогенези ҳақидаги ғоялар бир неча бор қайта кўриб чиқилди, янги назариялар тақлиф қилинди. Шу пайтгача адабиётда ушбу муаммо бўйича умумий нуқтаи назар мавжуд эмас. Ташхис қўйиш усуллари, ушбу касалликни таснифлаш бўйича ёндашувлар ҳақида тортишувлар сусайгани йўқ. Терапевтлар орасида даволаш схемалари, фаол яллиғланишни назорат қилиш усуллари ҳақида мунозаралар мавжуд. Кўпчилик учун ушбу патологияда шикастланган артерия ҳавзаларида қон оқимини жарроҳлик йўли билан коррекциялаш ва тузатиш усуллари вақти масаласи ҳал қилинмаган. Аммо тиббиётнинг ривожланиш тезлигини ҳисобга олган ҳолда, яқин келажакда япон офталмологи Микито Такаясуними билан аталган касаллик билан Ўзбекистон Республикасида аортоартериит ҳақида биринчи нашрлар 60-йилларнинг ўрталарида пайдо бўлган (В.В.Воҳидов, Л.Г. Хачиев, 1964). Кўкрак аортити (Наджимитдинов Л.Т., 1972) ва қорин аортаси (Арипов У.А., Каримов Ш.И., 1981) бўйича бир қатор илмий тадқиқотлар ўтказилди. Келгусида, Ўзбекистон Республикасида НААда аорта ва ундан чиқиб кетган стенозлаш тармоқларни жарроҳлик жиҳатларига (Абдурахманов М.М. 1988, 2000, Шарапов Н.У, 1998, 2013, Бахриддинов Ф.Ш, 1999, 2003, Каримов Ш.И., 2016, Асамов Р.Е., 2014), НАА нинг неврологик жиҳатларига ҳам (Миржўраев э., 1998) катта эътибор берилмоқда.

§1.2. Носпецифик аортоартериит ривожланишида иммун тизими бузилишларининг роли

НАА этиологияси хали ҳам аниқ эмас. Дастлаб, асосий этиологик омил сифатида юқумли агент (микобактериялар, хужайра ичидаги бактериялар ва вируслар) қабул қилинган [19, 20] ва хаттоки сил касаллиги билан алоқаси борлиги текширилган [21]. 1960-йилларда НАА патогенезида аутоиммун механизмларнинг иштироки аниқланди [22]. Қон томир зараланишларининг яллиғланиш хусусиятига қарамай, бирон бир ўзига хос инфекция билан бевосита боғлиқлик йўқлиги аниқланди [41]. Аммо аутоиммун жавобни бошлаш учун жавобгар антигенлар аниқланмаган. НАА ва бир қатор аутоиммун касалликлар, хусусан, тизимли қизил югурук, ревматоид артрит, ювенил ревматоид артрит, Стил синдроми, анкилозловчи спондилоартрит, ичакнинг яллиғланиш касаллиги, олдинги увеит, Вегенер грануломатози, саркоидоз, амилоидоз ва бошқа иммунтанқислик ҳолатлар ҳақида хабар берилган. [23].

Бир қатор муаллифлар НАА патогенезида аутоиммун реакцияларга муҳим аҳамият беришади. Сўнгги йилларда иммунохимия тараққиёти туфайли аорта ва артерияларнинг деворларидан антиген сифатида фойдаланиш учун "соф оксилларни", хусусан, I, III турдаги коллагенни олиш имконияти пайдо бўлди. Касалликнинг ўткир босқичида бўлган беморларда аниқланган, асосан адвентитияда жойлашган ва томирлар бўшлиғига қараб камаядиган I, III типдаги коллагенга сезгирлик НАА нинг Т-лимфоцитга асосланган макрофагларни воситачилик билан фаоллаштириш аутоиммун генезисини кўрсатади. Мумкин бўлган яна бир механизм сенсibiliзацияланган лимфоцитлар томонидан I, III турдаги коллаген ишлаб чиқаришни рағбатлантириш бўлиши мумкин. Бу артерия деворидаги коллаген тузилмаларининг қайта тақсимланишига ва уларнинг стенозига олиб келиши мумкин (1,42,159). Хужайра медиаторларини ўрганиш касалликнинг фаол босқичида НАА бўлган беморларда хужайралар дифференциациясида иштирок этадиган ва Т ва Б лимфоцитларнинг фаоллаштирувчиси бўлган цитокинлар таркибида ўсиш борлигини аниқлашга имкон берди. Шунингдек, лимфоцитларнинг айрим субпопуляцияларига

хужайра медиаторлари аортанинг зарарланган жойлари оркали ифодаланиши мумкинлиги аниқланди [3]. НАА ривожланишида хужайравий ва гуморал иммунитет омилларининг ролини ўрганиш жуда катта аҳамиятга эга. Бироқ, бу масалага бир нечта асарлар бағишланган [1,41]. Ушбу бир нечта асарлар асосида хужайра реакцияларининг ҳақиқий ривожланиши ва уларнинг ўзгариш хусусияти тўғрисида аниқ тасаввур ҳосил қилиш ҳали ҳам қийин. Шунинг учун НАА бўлган беморларнинг иммунитет ҳолатини баҳолаш катта амалий аҳамиятга эга. Сўнгги ўн йилликларда дунёнинг турли мамлакатларида, шу жумладан МДХда носпецифик аортоартериит (НАА) учрашининг кўпайиши кузатилмоқда. Ўтган асрнинг 30-50 - йилларида унга тааллуқли бўлган казуистик касалликдан, ҳозирги вақтда аорта равоғи шохлари шикастланишлари тез-тез НАА атеросклероздан кейин иккинчи ўринда туришини кўрсатади [1].

Ушбу касалликнинг этиологияси ва кўп жиҳатдан патогенези ҳали охиригача аниқланмаган ва муҳокама мавзуси бўлиб қолмоқда. Бир қатор муаллифлар ревматизм носпецифик аортоартериитнинг қон томир кўринишини ривожланишида этиологик омил ролини ўйнайди, деб ишонишга мойил эдилар [Асп-Упмарк, 1954; Палоҳеимо ва бошқ., 1966]. Ито (1975) касалликнинг ривожланишида сурункали стрептококк инфекциясига аҳамият беради. Носпецифик аортоартериитнинг пайдо бўлиши ва ривожланишига ирсий омилларнинг таъсири масаласи ҳали якуний қарорини топмаган. Ҳозирда маълумки, НАА мултифакториал касаллик ҳисобланади. НААда дендритик хужайралар, Т хужайралари (гамма / делта ва бошқалар), табиий киллер хужайралари ва макрофаглар билан инфилтрацияси тавсифланган панартерит пайдо бўлади. Бир қатор муаллифлар носпецифик аортоартериитнинг ривожланиш частотаси билан иммунитетга жавоб берадиган маълум гистомос келувчи антигенлар ўртасидаги муносабатлар борлигини ўрнатдилар. Макрофаглар билан бир қаторда яллиғланишни кучайтирувчи цитокинларни ишлаб чиқарадиган Т-лимфоцитларнинг кичик турлари яратилган. Бундан ташқари, гуморал иммун тизими НАА патогенезида маълум рол ўйнайди. Масалан, НАА билан касалланган беморларда эндотелиал хужайралар тузилмаларига қарши антителалар аниқланади, бу яллиғланишли цитокинлар,

адгезия молекулалари ва апоптоз ҳосил бўлиши орқали томирларнинг шикастланишига олиб келиши мумкин [24]. Актив боскичда яллиғланиш гранулёма ва гигант хужайралар шаклланиши билан кузатилади, улар асосан эластик типдаги артерияларнинг ўрта қаватида аниқланади [25]. Ўрта мембранада кўпинча гигант хужайралар билан ўралган некроз зоналарини кўриш мумкин. Шикастланишнинг дастлабки боскичларида томирнинг адвентициясида яллиғланиш инфилтратлари аниқланади, сўнгра паравазал клетчаткаларга ўтади [25]. Инфилтрат одатда лимфоцитлар, плазматик хужайралар ва турли хил гигант хужайраларга эга бўлган дендритик хужайралардан иборат. Вақт ўтиши билан сурункали ўзгаришлар юзага келади. Шундай қилиб, сурункали яллиғланишнинг оқибати - бу томирларнинг ўрта мембранасининг шикастланган жойларини фиброз тўқима билан алмашилиши, бу эса катта томирларнинг эластиклигини йўқотиши билан бирга келади [26]. Интиманинг шикастланиши иккинчи даражали реактив-гиперпластик характерга эга. Миоинтимал гиперплазия томирларнинг торайишига ёки бўшлиғининг тўлиқ окклюзиясига олиб келади. Баъзи беморларда артерия томирлардаги яллиғланиш жараёни шунчалик тез ўсадики, бириктирувчи тўқимани етарли миқдорда синтез қилишга улгурмайди ва аневризмалар ҳосил бўлади. Неоваскуляризация артерияларнинг ўрта қатламининг қалинлашувига мутаносиб равишда юзага келади ва томирнинг компенсацион мослашуви бўлиб, газ алмашинувини ва томирнинг чуқур қатламларига озуқа моддаларини етказиб беришни таъминлайди [25]. Клиник тадқиқот маълумотлари НАА патогенезида генетик омиллар муҳим рол ўйнашини кўрсатади [27]. Одамнинг лейкоцитар антигени (HLA) -B52 ва B39 Японияда Такаясу артериити билан, HLA-DRB1-1301 / 1302 - Мексикада [24] билан боғлиқлиги исботланган. Бундан ташқари, НААда яллиғланиш генезининг аортанинг қорин қисми аневризмалари билан HLA A24-B52-DR2 гаплотипларини юқори частотаси кузатилганлиги аниқланди [28]. Бундан ташқари, ўтган гаплотипли беморларда яллиғланишнинг нисбатан тезроқ ривожланиши кузатилади ва яллиғланишга қарши терапияга нисбатан рефрактерликка мойиллик тез-тез намоён бўлади [29, 30]. Нумано ва бошқ. (1979), Японияда

яшовчи 128 нафар соғлом япониялик ва носпецифик аортоартериит билан оғриган 68 нафар беморни, шунингдек, Япония аҳолисини текширган ҳолда, HLA-A10 антигенининг пайдо бўлиш частотаси деярли уч барабар кўпайганлигини аниқладилар. Носпецифик аортоартериит билан оғриган беморларда бу 35% ҳолларда, назорат гуруҳида эса фақатгина 11% ҳолларда содир бўлган. HLA-B5 пайдо бўлишининг частотаси назорат гуруҳига нисбатан 2 барабар кўпайганлиги аниқланди. HLA-A10 учун ижобий бўлган шахсларда Такаясу касаллигини юктиришнинг нисбий хавфи 4,41%, HLA-B5 учун ижобий бўлганлар эса 3,63% ни ташкил этди. Бошқа япон муаллифлари, шунингдек, HLA-B5 антигени Bw-51, Bw-52 частотаси, шунингдек DR локусининг баъзи антигенлари кўпайганлигини кўрсатмоқдалар, бу эса комплемент тизими билан боғлиқ [Исоҳиза ва бошқ., 1979; Танабе ва бошқ., 1982].

Сўнгги йилларда биринчи марта 1962 йилда Judge томонидан билдирилган носпецифик аортоартериитнинг юзага келиши ва ривожланишининг аутоиммун назариясини тарафдорлари сони тобора кўпайиб бормоқда.

Кўпгина тадқиқотчиларнинг фикрига кўра, НАА - бу аорта ва катта артерияларнинг интима ва медиа қаватларига асосан зарар етказадиган аутоиммун касалликдир [2, 3]. НАА патогенезида иммун механизмларни белгиловчи ролни ҳисобга олган ҳолда, унда HLA тизимининг баъзи аллеллик генлари иштирок этади деб топилган, улар топилганидек, одамнинг иммун ҳолати параметрларини бошқаради, аммо баъзи HLA антигенлерининг НАА билан боғлиқлиги ҳақида адабиётларда зиддиятли хабарлар [4-6] мавжуд. Ушбу тадқиқотнинг мақсади ўзбек аҳолисида НАА таркибидаги HLA антигенларининг тарқалиш хусусиятларини ўрганиш эди. Ушбу тадқиқот Бухоро шаҳридаги Бухоро вилояти кўп тармоқли марказининг ангиология бўлимида текширилган ва даволанган 15 ёшдан 36 ёшгача бўлган (ўртача 22,3 ёш) 42 нафар ўзбекистонлик НАА беморларининг маълумотларини таҳлил қилишга асосланган. Текширилганлар орасидан 18 нафари эркак ва 24 нафари аёл. Барча беморларга НАА ташхиси қўйилган: 26-тасида - доимий такрорланадиган шакл, 16-тасида - яширин кечувчи шакли. Ташхис анамнез маълумотлари, объектив кўздан кечириш, физикал ва инструментал текширув (ҳажмли

сфигмография, ультратовушли доплерография, аорта ва унинг шохларини дуплекс текшируви, МРТ, МССТ) асосида аниқланди. 42 нафар беморнинг ҳаммасига аорта ёйи синдроми, 25 нафар кишига вазоренал гипертензия синдроми билан бирга, 4 нафар кишига вазоренал гипертензия ва аорта бифуркация синдроми ташхиси қўйилган.

I ва II синфларнинг HLA - антигенлари учун териш Санкт-Петербург гематология ва қон қуйиш илмий-тадқиқот институтининг типик зардоблари панели ёрдамида стандарт икки босқичли микролимфоцитотоксик тест ёрдамида амалга оширилди. Таҳлил давомида HLA локусининг 12 та антигени ҳисобга олинди: A1, A2, A3, A9, A10, A11, Aw19, A25, A28, A32, Aw33, Aw34; 16 та локус антигени B: B5, B7, B12, B13, B14, B15, B16, B17, B18, Bw22, B27, B35, B40, B50, B51, B60; C локусининг 4 та антигени: Cw1, Cw2, Cw3, Cw4; DR локусининг 14 та антигени: DR1, DR2, DR3, DR4, DR7, DRw8, DR9, DRw10, DRw11, DRw12, DRw13, DRw14, DRw15, DRw16; DQ локусининг 5 та антигени: DQw1, DQw2, DQw3, DQw4, DQw7. Беморлар популяциясида HLA тизими антигенларининг тарқалиши худди шу антигенларнинг соғлом одамларда - Бухоро вилоятида яшовчи ўзбекларда тарқалиши билан таққослаб ўрганилган ($n = 100$). Таққосланган гуруҳларда HLA антигенларининг тарқалиш частотасидаги аҳамияти χ^2 критерия (мос келадиган критерия) ёрдамида ҳисоблаб чиқилган. Ассоциациянинг кучи нисбий хавф (RR) билан ифодаланган бўлиб, унинг қиймати маълум HLA фенотиби бўлган одамларда касаллик бўлмаганларга қараганда неча марта тез-тез ёки камроқ ривожланиб боришини кўрсатади. RR Woolf формуласи ёрдамида ҳисоблаб чиқилган:

$$RR = \frac{a \cdot b}{d \cdot c}$$

бу ерда a, b, c, d - тўрт майдонли жадвалнинг қийматлари: a - бу антиген мавжуд бўлган беморларнинг сони, b - антиген бўлмаган беморларнинг сони, c - ушбу антиген бор соғлом одамларнинг сони, d - бу антиген бўлмаган соғлом одамларнинг сони [7]. Шу билан бирга, HLA бўлган беморлар гуруҳида HLA антигенларининг бир хил тарқалиши билан бир каторда, частотаси назоратдан сезиларли даражада ошиб кетадиган бир

қатор антигенлар мавжуд: булар A11 каби антигенлардир (назоратдаги 13,7% билан солиштирганда 25,0%).), B13 (55,0 ва 19,6%), B40 (30,0 ва 5,9%). HLA II синф антигенлари орасида DR2 (45,0%, назоратдаги 21,1% га нисбатан), DRw16 (7,5 ва 1,1%).

Шу билан бирга, B13 ($\chi^2=4,08$; $p<0,05$; $RR=3,54$); B40 ($\chi^2=5,35$; $p<0,05$; $RR=6,7$); DR2 ($\chi^2 = 7,0$; $p<0,05$; $RR=3,8$), каби антигенлар учун HAA бўлган беморларда ва соғлом одамларда HLA антигенларини аниқлаш частотасида статистик ишонччилик жиҳатидан муҳим фарқ аниқланди. Бизнинг натижаларимиздан кўришиб турибдики, энг катта нисбий хавф (RR) фенотипда HLA-B40 антигенига эга бўлган ўзбек миллатига мансуб шахсларда ва HLA фенотипидаги юқоридаги антигенларнинг комбинацияси билан аниқланади (B 13, B40, DR2), нисбий хавф сезиларли даражада ошиб, эгаларида касаллик хавфини оширади. Юқоридаги маълумотлардан келиб чиқадиган бўлсак, HLA-B13, B40 ва DR2 антигенлари ўзбек популяциясида HAA га мойилликни аниқлайдиган ноқулай антигенлардир. HAA бўлган беморларда баъзи антигенларни аниқлаш частотаси соғлом аҳоли билан таққослаганда, аксинча, сезиларли даражада камайди. Булар HLA-A10 (назоратдаги 21,6% билан солиштирганда 50%), B35 (5 ва 23,5%) каби антигенлардир.

Бизнинг натижаларимиз Ўзбекистон аҳолисида HLA билан боғлиқ HAAга генетик мойиллик мавжудлигини кўрсатади. HLA-B40, B13, DR2 антигенлари ХАА га мойилликни маркери ҳисобланади. Аниқланган боғлиқлик ўзбек популяциясида HAAга мойилликнинг наслий омилларини полиген хусусиятидан далолат беради. Шунини таъкидлаш керакки, ўзбек аҳолисида HLA-DR2 ва HAA ўртасидаги муносабатлар тўғрисидаги маълумотлар япон муаллифлари томонидан олинган маълумотларга тўғри келади. DR2 антигенига эга бўлган ўзбек халқида HAAга мойиллик иммун жавобни генетик назоратини бузилган механизмларига асосланган бўлиши мумкин, бу HAA бўлган беморларда Т-лимфоцитлар ва Т-супрессорларнинг субпопуляцияси етишмовчилиги билан тасдиқланади [8, 9].

Шунини таъкидлаш керакки, HAA да аниқланган ассоциациялар (HLA-B40, B13, DR2) ўзбек аҳолисида биринчи

марта ташкил этилган. Аммо HLA-B13 антигени билан ассоциация илгари ўзбек популяциясида юкумли-аллергик бронхиал астма ва пичан иситмаси билан аниқланган ва атопик бронхиал астамада HLA-B40 антигени билан ассоциация бу касалликни асосида умумий патогенетик механизмларнинг мавжудлигини кўрсатади. Ўзбек миллатига мансуб одамларда HLA-B13 антигенининг мавжудлиги митоген томонидан келиб чиқадиган пролифератив фаолликнинг юқори даражаси билан, HLA-B40 антигенининг мавжудлиги билан - ўз-ўзидан пайдо бўлган лимфоцитларнинг кўпайиши билан боғлиқлигини кўрсатади. Бинобарин, ушбу антигенларнинг одамларда бўлиши ва лимфоцитларнинг иммунореактивлигининг ўзгариши, шунингдек, HAA билан боғлиқ бўлган аутоиммун жараён ривожланаётган нохуш бошланғич фон бўлиши мумкин. Шундай қилиб, HAAда HLA тизими билан боғлиқ касалликка мойилликнинг генетик омиллари мавжудлигини аниқ айтиш мумкин.

Аниқланган HLA маркерлари HAAга мойилликнинг ирсий омилларининг полиген хусусиятини кўрсатади. HLA-B13, B40, DR2 антигенлари ўзбек популяциясида HAA мойиллигининг генетик белгиларидир. Ш.И. Каримов ва бошқ. (1997), ўзбек популяциясида HAA касаллари гуруҳини текшириб, носпецифик аортоартериитнинг HLA-B13, B40, DR2 локус антигенлари билан касалланишига статистик жиҳатдан ишончлилигини аниқлади. HLA — A10, HLA — B35 локус антигенлари ҳимоя вазифасини бажаради ва эгаларида касалликни юзага келиш хавфини камайтиради. Такдим этилган маълумотлар популяциянинг мақсадли клиник текширувини ташкил этиш нуқтаи назаридан тўқималарнинг HLA -антиген таркибини ўрганишнинг долзарблиги ва мақсадга мувофиқлигини кўрсатади. HLA фенотипини аниқлаш касалликни ривожланиш хавфи юқори бўлган шахслар гуруҳини аниқлаш орқали HAAга мойил бўлган шахсларни аниқлашга имкон беради, бу эса патологияни ўз вақтида бирламчи олдини олишга имкон беради. Бундан ташқари, бизнинг тадқиқотларимиз HLA тизими ўртасидаги ўзаро боғлиқлик механизмларини ва ўзбек аҳолисининг аутоиммун касалликларига мойиллигини тушунишга маълум даражада ҳисса қўшади.

§1.3. Иммуно ҳолатдаги ўзгаришларнинг томирлар эндотелиал дисфункциясини шакллантиришга таъсири.

Сўнгги ўн йил ичида қон - томир биологиясидаги тадқиқотлар фавқулудда ривожланишга эришди, натижада қон - томир девор хужайраларининг яллиғланиш стимулларига реакциясини яхши тушунишга имкон берди. Қон -томир деворининг яллиғланиши циркуляциядаги лейкоцитларни ўзига тортади. Ушбу жараёнга адгезия молекулалари ва цитокинларнинг экспрессион кучайтириш ёрдам беради. Яллиғланиш шароитида интерлейкин 6 (ИЛ-6), ИЛ-1, ўсма некроз фактори, С-реактив оқсил каби яллиғланиш медиаторларининг эндотелиал фаоллашиши кузатилади, бу эса эндотелиал дисфункциясини кучайтиради, иллатли халқани ёпади [30; п .44-48.52; 678-684.86-бетлар; 1567-1569-бетлар]. Яллиғланишни кучайтирувчи цитокинлар ИЛ-1 ва ФНОα ИЛ-6 секрециясини кучайтиради. Яллиғланишни кучайтирувчи цитокинларни асосан яллиғланишни қатор хужайралари - моноцитлар, макрофаглар, лимфоцитлар, фибробластлар ишлаб чиқаради [99].

Яллиғланишни кучайтирувчи-қарши цитокинлар - иммуно тизимининг хужайралари томонидан ишлаб чиқарилган гормонга ўхшаш оқсиллардир. Цитокинларнинг клиник ва биологик функциялари 3 гуруҳга бўлинади:

1) Цитокинлар иммуно тизимининг ривожланиши ва гомеостазини бошқаради.

2) Цитокинлар қон хужайраларининг ўсишини ва дифференциациясини бошқаради (гемопоез).

3) Цитокинлар организмнинг нонспецифик ҳимоя реакцияларида иштирок этади.

4) Цитокинлар яллиғланиш, қон ивиши, қон босимига таъсир қилади.

5) Улар хужайраларнинг ўсиши, дифференциацияси ва давомийлигини тартибга солишда, шунингдек апоптозни бошқаришда қатнашадилар.

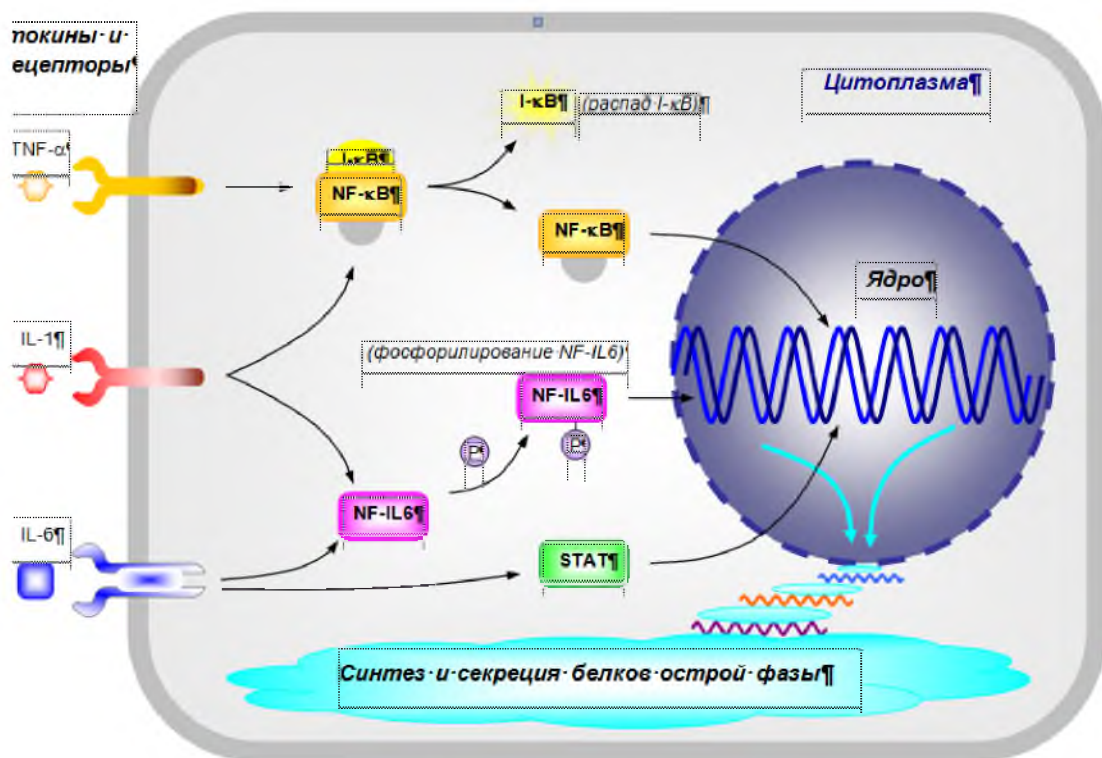
Барча яллиғланишни кучайтирувчи цитокинлар - ИЛ-1β, ФНОα ва айниқса ИЛ-6 яллиғланиш реакцияларини келтириб чиқаришда муҳим рол ўйнайди [10; 343-344.41; 27-30-бетлар]. Яллиғланишни кучайтирувчи цитокинлар ИЛ-6 иккиламчи

яллиғланиш иштирокчилари гепатоцитларида ишлаб чиқаришни рағбатлантирадиган асосий цитокин - ўткир фаза оксиллари. С - реактив оксил (СРО), амилоид А, аполипопротеин-а, фибриноген, комплемент компонентлари [42; 229-235.99-бетлар; 131-135-бетлар]. Вск бу омиллар маҳаллий ва тизимли яллиғланиш реакцияларининг каскадини келтириб чиқаради. ИЛ-6 матрикс металлопротеиназ ингибиторларининг фаоллигини тартибга солади, шунинг учун тож томирлар шикастланишларида хужайра ичи матрикс оксиллари миқдори унинг даражасига боғлиқ. ИЛ-6 нинг клиник жиҳатдан муҳим хусусияти қоннинг прокоагулянт фаоллигига таъсирдир. *In vivo* равишда лейкоцитларни ИЛ-6 билан инкубацияси муҳитда тўқима омилининг кўпайиши билан бирга кечади [19; б.121-123]. Прокоагулянт қон каскадининг баъзи муаллифлар [7, б.67-71.22; бб.72-77] фаоллашишини кузатган, аммо ИЛ-6 билан приматларга юборилганда фибринолиз жараёнларини эмас.

Хужайралар таъсирида бўлган ФНОа, ИЛ-1 юзасида Е ва Р-селектин молекулалари мавжуд. γ -интерфероннинг таъсири, худди шу цитокинлар ICAM-1, VCAM-1, шунингдек ИЛ-6 MCP-1, MCSF секрециясини келтириб чиқаради. Бу молекулаларнинг барчаси моноцитларнинг тортилиши ва трансмиграциясига ёрдам беради [109, с. 162-168,119; 416-423-бетлар].

ИЛ-6 таъсирида эндотелиоцитлар ва жигар СРО ажратади. Яллиғланишни кучайтирувчи цитокинлар ФНОа ИЛ-8 секрециясини келтириб чиқаради, бу эса нейтрофилларнинг эндотелиал шикастланиш жойига кўчишини кучайтиради [95; 223-230-бетлар]. Яллиғланишни кучайтирувчи цитокинлар - интерлейкинлар - ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, TNF α антиген такдим этувчи хужайралар ва ўзгарган томирларга инфильтрация қилинган лимфоцитлар томонидан фаол равишда ишлаб чиқарилади [19; с.121-123]. Яллиғланишни кучайтирувчи цитокинларнинг таъсири адгезив молекулаларнинг экспрессиясини кучайтиради, яллиғланиш ўчоғига умумий яллиғланиш хужайраларини ва функционал фаолликни жалб қилади ва эндотелийнинг прокоагулянт фаоллигини рағбатлантиради [74; б.568-576]. Яллиғланишни кучайтирувчи цитокинлар липопротеин метаболизмини бузиши, қон - томир деворидаги липид пероксид модификацияси жараёнларини

кучайтириши мумкин. Ушбу цитокинлар, эндотелиал дисфункцияни ривожланишидаги мумкин бўлган ролини ва НААда уларни ўрганиш бўйича адабиёт маълумотларининг етишмаслигини ҳисобга олган ҳолда, ушбу йўналишда тадқиқотлар олиб боришга ундайди.



1-расм. Гепатоцит ичида ўткир фазали реактивларни синтез қилишга қаратилган цитокин сигналларини амалга ошириш. (FlammerAJ, 2012)

Цитокинларнинг (TNF- α , IL-1, IL-6) хужайранинг юза рецепторлари билан боғланиши NF- κ B, NF-IL6, STAT, ядро омилларининг фаоллашиши билан бирга келади, кейинчалик улар ядрога кўчиб ўтади, бу ерда улар ўткир фазали оқсилларнинг тузилишини кодловчи маълум ДНК участкалари билан боғланади. Тегишли генларнинг транскрипциясини бошлаш (стимуляция) натижасида цитоплазмада ядродан кирадиган мРНКлар ҳосил бўлади. Бу ерда, рибосомаларда, генлардан мРНКгача "қайта ёзилган" маълумотлари оқсил молекуласининг аминокислота кетма-кетлигига айлантирилади.

Қисқартмалар: NF - nuclearfactor (ядро омили); STAT– signal transducer and activator of transcription (сигнал ўтказувчиси ва транскрипция фаоллаштирувчиси)

Тақдим этилган барча тадқиқот натижалари иммунологик яллиғланиш синдромининг эндотелиал дисфункцияни шакллантиришдаги муҳим ролини кўрсатади, бу эса НААда эндотелиал дисфункциянинг ривожланиши ва ривожланишининг иммун механизмларини ўрганиш истиқболларини белгилайди, чунки бу касалликнинг терапиясига, унинг ривожланишини назорат қилиш ва прогнозни яхшилаш. дифференциал ёндашувларни ишлаб чиқишга имкон беради.

Қон - томирларининг яллиғланишини қон -томир деворининг яхлитлигини ва гомеостазини сақлайдиган яллиғланишга қарши жавоб механизмлари ёрдамида камайтириш мумкин [109; 162-168,121-бетлар; 174-180-бетлар]. Яллиғланишга қарши механизмларга ташқи сигналлар ва хужайра ичидаги медиаторларнинг реакциялари киради.Ташқи сигналлар орасида яллиғланишга қарши цитокинлар, ТФР-β1, ИЛ-10, ИЛ-4, ИЛ-1β рецепторлари антагонистлари, баъзи қон -томирлари ва ўсиш омиллари: хужайраларни химоя қилувчи генлар ва ядро рецепторлари, масалан пероксис пролиферацияси фактори билан фаоллаштирилган рецепторлари, улар яллиғланиш жараёнини чегаралаш ва қон томир хужайралари деворига зарарлаш мақсадида томир хужайраларининг яллиғланиш стимулларига таъсирида ҳам иштирок этади [96б 909-916].

Экссудатив яллиғланиш реакцияси яллиғланиш хужайралари (нейтрофиллар, лимфоцитлар, моноцитлар, макрофаглар) ва қон томир хужайралар (эндотелиал хужайралар ва силлиқ мушак хужайралари) ўртасидаги ўзаро таъсирлар мажмуасини ўз ичига олади. Яллиғланиш ўчоғида кўплаб цитокинлар ва ўсиш омиллари мавжуд ва уларнинг ҳар бири потенциал равишда яллиғланиш реакциясининг табиатига таъсир кўрсатиши мумкин [121; б.174-180]. Эндотелиал ва силлиқ мушак хужайралари ушбу кўплаб омиллар воситачилигидаги сигналларни бирлаштириши керак. Яллиғланишга қарши омилларнинг аксарияти (шунингдек, яллиғланишни кучайтирувчилар) хужайраларга ўз таъсирини NF-κB га боғлиқ генларнинг транскрипциясини тартибга солиш орқали амалга оширадидлар [29; б.127-131]. Ушбу генлар ФНОα,

ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, каби цитокинларни, шунингдек, Е-селектин, VCAM-1, ICAM-1, коллагеназаларни ва яллиғланишда иштирок этадиган хужайралар учун ўсиш омилларини синтез қилиш учун ишлатилади [54; б.86-91, 65; б.132, 82; б.216-219].

Тўқималар ва қон чегарасида жойлашган эндотелий яллиғланиш жараёнлари марказида жойлашган. Қон томир яллиғланиш реакциялари яллиғланишга қарши цитокинлар билан бошқарилиши мумкин, масалан, трансформацион ўсиш омилли ТФР- β 1, ИЛ-10, ИЛ-1 β рецепторлари антагонисти ва бошқалар [59; 1005-1013.60-бетлар; 88-95-бетлар. , 92; 1057-1069-бетлар].

ИЛ-10 нинг мумкин бўлган вазопротектив ролига келсак, бу Th2 типидagi Т - хужайралари, В - хужайралари, моноцитлар ва макрофаглар томонидан ишлаб чиқарилган плеотроп цитокин бўлиб, у иммун реакцияларнинг кенг таъсирини ингибиция қилади, шу жумладан лимфоцитлар томонидан цитокин ишлаб чиқариш, антиген тақдими ва антиген - спецификлиги Т - хужайраларининг кўпайиши таъминлайди. *In vitro* тажрибалар шунини кўрсатдики, LPS томонидан стимуляция қилинган моноцитларда ИЛ-10 экспрессиясини бошқа яллиғланишни цитокинларнинг (ИЛ-1 β , TNF α) экспрессиясига нисбатан секинлаштиради ва улар билан салбий тесқари алоқа тури билан боғлиқ [68; б .2296-2304.77; 127-136-бетлар]. Бундан ташқари, *in vivo* тадқиқотлар шунини кўрсатдики, плазмадаги ФНО α даражаси ёввойи турга нисбатан LPS инъекциялари билан ИЛ-10 етишмовчилиги бўлган сичқонларда узок вақт давомида кўтарилади ва кўтарилади. Бу шунини кўрсатадики, ИЛ-10 салбий тесқари алоқа принципага кўра яллиғланишли цитокинлар ишлаб чиқаришни секинлашишига олиб келади [71; б.276-285].

ИЛ-10 нинг адгезия молекулалари, хемокинлар, колонияни стимуляция қилувчи омиллар ва эндотелиал хужайралар томонидан ИЛ-6 ишлаб чиқарилишини ифодалашга тўғридан-тўғри яллиғланишга қарши таъсирини тасдиқлашнинг имкони бўлмади. Шунингдек, ИЛ-10 ИЛ-1 ва ФНО α га жавобан инсон аортасининг силлиқ мушак хужайралари томонидан ИЛ-8 ва МСП-1 нинг чиқарилишига таъсир қилмайди. *In vitro* қон томир хужайраларига ИЛ-10 нинг бевосита таъсирининг етишмаслигини ИЛ-10 рецепторининг йўқлиги ёки хужайрадаги ИЛ-10 таъсир механизмининг бузилиши билан изохлаш мумкин.

Бундан ташқари, ИЛ-10 нинг қон томир хужайраларига таъсири хужайраларнинг келиб чиқишига ва яллиғланиш стимуллари келтириб чиқарадиган сигнал йўлига қараб фарқ қилиши мумкин [44; 61-67, 81-бетлар; 407-416,121-бетлар; 174-180-бетлар. Бошқа тадқиқотлар шуни кўрсатдики, ИЛ-10 ИЛ-1 билан фаоллаштирилган эндотелиал хужайралардаги ICAM-1 ва VCAM-1 экспрессиясини бошқаради, нурланган эндотелиал хужайраларда ИЛ-8 ва ИЛ-6 ҳосил бўлишини пасайтиради, ГМР томонидан индукция қилинади ёки индукция қилинган фибробласт ўсиш фактор 2, силлик мушакларнинг, одам аорта хужайраларининг кўпайишини [47; с1806-1814.69; п.477-483.112; п.238-247] таъминлайди. ИЛ-4 нинг НААда ЭД ҳосил бўлишидаги аҳамиятини аниқлаш қизиқиш уйғотади, чунки ИЛ-4 яллиғланишга қарши цитокинларга тегишли, ИЛ-4 нинг асосий ишлаб чиқарувчилари иккинчи турдаги Т-хелперлар (Th2). ИЛ-4 нишон хужайраларига плейотроп таъсир кўрсатади, Т-хелперларининг Th2 йўналиши бўйича поляризациясини рағбатлантиради, В-лимфоцитлар, Т-лимфоцитлар ва Ig синтезининг кўпайишини фаоллаштиради. Яллиғланишга қарши цитокинлар яллиғланишни кучайтирувчи цитокинларнинг секрециясини бостириш ва шу билан тўқима шикастланишининг оғирлигини тартибга солиш орқали яллиғланиш реакциясини чеклашда иштирок этади [19; 121-123.84-бетлар; 1795-1801.87-бетлар; 10000-1111-бетлар]. Цитокинлар учун плейотропия, такрорланадиган ва бир-бирининг устига чиқиш эффектлари ҳосилдир. Ягона бошқариш тизимининг каскадларидаги турли хил цитокинларнинг ўзаро таъсири бўлиши мумкин. Цитокинлар таъсирининг каскадли хусусияти битта цитокинни бошқасининг ҳосил бўлишига таъсир қилиши билан изоҳланади [39; б.51-55, 75; б.198-210, 78; 20-25,]. ИЛ-4 макрофаглар томонидан ИЛ-1 β ва ФНО α ҳосил бўлишини ингибиция қилиш қобилиятига эга. Ушбу маълумотлар НААда цитокин ҳолатини ўрганишнинг долзарблигини асослайди.

§1.4. Носпецифик аортоартериит ривожланишида эндотелиал дисфункциянинг иштироки

Олдинги йилларда эндотелийнинг функционал ҳолатини қон томирларининг шикастланишига ва юрак-қон томир касалликларининг ривожланишига ёрдам берадиган омил сифатида бузилиши ғояси жуда катта қизиқиш уйғотди [18; б.5-12,114; б.3232-3245, 116; б.122; б.304-306]. Ушбу касалликда эндотелиал дисфункция (ЭД) эндотелийга боғлиқ вазодилатациянинг пасайиши ва эндотелиал хужайраларнинг адгезиясининг ошиши билан тавсифланади [48; 35-44.91-бет; 32-39,100-бетлар; 162-167-бетлар]. Ушбу касаллик билан ЭД юрак-қон томир асоратларини ривожланиши ва ривожланишининг асосий патогенетик механизмларида етакчи рол ўйнайди. ЭД қон томир тонусининг нейрогуморал регуляцияси, уларни қайта тузилиши, тромбогенез ва томирлар деворидаги яллиғланиш жараёнларини фаоллашуви билан намоён бўлади [46; б.40-48.79; 17-25.85; б.309-317]. Сўнгги йилларда эндотелиал вазомотор функцияни (ЭВФ) баҳолашда энг кўп қўлланиладиган инструментал усул юқори аниқликдаги ультратовуш ёрдамида окклюзиядан кейинги реактив гиперемия (ОРГ) билан олинган намунада елка артериясининг (ОБВД) оқимга боғлиқ кенгайишини ўрганишдир (АҚШ) [61; 2007-2018] ... Усулнинг принципи шундаки, эндотелий механорецепторлар таъсирида, агар қон томирларида қон оқими тезлашса, одатда кенгайди. Усул инвазив эмас ва турли хил тадқиқотларда яхши қабул қилинган [50; п.1111-1115.62; п.373-376]. Сўнгги йилларда реактив гиперемия билан ўтказилган тестда елка артериясининг эндотелийга боғлиқ вазодилатациясини (ЭБВД) аниқлашни ўз ичига олган эндотелийнинг вазомотор функциясини баҳолаш учун нисбатан оддий бўлмаган инвазив усулларнинг пайдо бўлиши [50; б.1111- 1115.93; б.2184-2190], юрак ишемик касаллиги (ЮИК), қандли диабет (ҚД),гиперхолестеринемия, чекиш ва артериал гипертония билан оғриган беморларда ЭД мавжудлигини исботлашга имкон берди [104; б.373-384]. НАА бўлган беморларда қон томир тонусининг гуморал эндотелиал регуляциясидаги ўзгаришлар тўғрисида амалда маълумотлар йўқ.

Қон томир силлиқ мушак хужайраларининг қисқаришини бошқаришда эндотелийнинг ҳал қилувчи роли фақат ўтган асрнинг 80-йилларида Furchgotti Zawadzkiв кашф қилингандан сўнг тўлиқ амалга оширилди, бу эса норадреналин киритилгандан кейин қисқарувчанлик ҳолатида бўлганлигини, норадреналин ацетилхолин дозасининг кўпайишига фақат эндотелий иштирокида бўшашиш билан жавоб беришини кўрсатди.. Аксинча, эндотелиал хужайралар бўлмаганда, ацетилхолинга жавобан вазоконстрикция ёки бўшашмаслик кузатилмасди. Бу эндотелиал хужайралар томонидан ажралиб чиқадиган, кейинчалик нитрат оксиди деб аниқланган вазодилатация қилувчи моддани кашф этишга олиб келди [56; 694-716.62-бет; 373-376.64-бетлар; 363-369-бетлар,].

Фаол орган сифатида қон томир эндотелийсида тўсик роли унинг инсон танасидаги асосий ролини белгилайди: қарама-қарши жараёнларнинг мувозанат ҳолатини тартибга солиш орқали ички муҳит барқарорлигини тутиб туради

а) қон томирларининг регуляцияси (вазодилатация / вазоконстрикция);

б) қон томирларининг тузилиши (кўпайиш омилларини синтези / ингибицияси); в) қон томирларининг гемокоагуляцияси (фибринолиз ва тромбоцитлар агрегацияси омилларининг синтези ва ингибицияси);

г) яллиғланиш ривожланишига олиб келадиган маҳаллий хужайраларни зарарланиши (яллиғланишни кучайтирувчи ва яллиғланишга қарши омилларни ишлаб чиқариш) [103; б.211-217,107; б.1671-1674]. Эндотелиоцитлар қон томир тонусини, яллиғланишни кучайтирувчи ва протромботик жараёнларни бошқаришда кўплаб омиллар, шу жумладан вазодилатация қилувчи омил, цитокинлар, протромботик агрегатлар ва антикоагулянт омиллар ишлаб чиқариш орқали муҳим рол ўйнайди. Қулай шароитларда ушбу моддалар секрециясида мувозанат мавжуд бўлиб, қон томир деворининг яхлитлигини таъминлайди. Вазоконстрикция ривожланиб ЭД га олиб келади, лейкоцитлар ёпишқоклигининг устунлиги, тромб ҳосил бўлишига тайёрлиги.

Қон томир эндотелийсининг асосий вазифалари.

1. Вазоактив моддаларни чиқариш:

Азот оксиди (NO). Эндотелин.

Ангиотензин I-AI (ва эхтимол ангиотензин II-AII).

Простациклин.

Тромбоксан.

2. Коагуляцияга тўсқинлик қилиш (қон ивиши) ва фибринолизда иштирок этиш: эндотелийнинг тромборезистент юзаси (эндотелий ва тромбоцитлар юзасининг бир хил манфий заряди - тромбоцитларни томир деворига ёпишиши "ёпишиб қолишни" олдини олади).

Простациклин ва NO - табиий антиагрегантларнинг t-PA ҳосил бўлиши (тўқима плазминоген фаоллаштирувчиси). Тромбинни боғлаш қобилятига эга бўлган тромбомодулин ва гепаринга ўхшаш гликозаминогликанларнинг эндотелиал хужайралар юзасида экспрессияси.

3. Иммун функциялари: антигенларни иммунокомпетент хужайраларга тақдим этиш. Интерлейкин-1 (Т-лимфоцитларни стимулятори) секрецияси.

4. Ферментатив фаоллик: ангиотензинни ўзгартирадиган фермент - АПФ (AI ни AII га айлантириш) эндотелиал хужайралар юзасида экспрессияси.

5. Силлик мушак хужайралари (СМХ) ўсишини бошқаришда иштирок этиш; эндотелиал ўсиш омилининг секрецияси (ЭЎО). Гепаринга ўхшаш ўсиш ингибиторларини секрецияси.

6. Силлик мушак хужайраларини вазоконстриктор таъсирдан ҳимоя қилиш: бир қатор вазодилатацион стимуллар учун эндотелийнинг яхлитлигини сақлаш масалан, ацетилхолин каби .

Нормада, бу оғоҳлантиришларга жавобан эндотелиал хужайралар қон томир деворининг силлик мушак хужайраларининг бўшашишини келтириб чиқарадиган моддалар ва биринчи навбатда азот оксиди (NO), эндотелиал гиперполяризация фактори, простациклин 12 (P012), натрий уретик пептид С тури, адреномодулин [103; 191-196,110-бетлар; 1842-1845-бетлар]).

NO - бу нейронал, эндокрин ёки маҳаллий келиб чиқадиган томирларнинг тоник қисқаришига қаршилик қилувчи асосий вазодилататордир [107; 1671-1674,110-бетлар; 1842-1845-бетлар].

Турли хил зарарли омиллар (гипоксия, интоксикация, яллиғланиш, гемодинамик ортиқча юк ва бошқалар) таъсирида

узоқ вақт давомида эндотелийнинг компенсатор "кенгайиш" қобилиятининг аста-секин камайиши ва бузилиши ва эндотелиал ҳужайраларнинг одатдаги огохлантирувчилар қон томирларининг торайиши ва кўпайиши ҳолатига "жавоб" беришлари кузатилади. [121; 174-180,125-бетлар; 342-347-бетлар].

Шундай қилиб, юрак-қон томир касалликлари (ЮҚТК) патогенезида эндотелийнинг ролини ўрганиш эндотелий нафақат периферик қон оқимини, балки бошқа муҳим функцияларни ҳам тартибга солади деган тушунчага олиб келди. Шунинг учун эндотелий концепцияси ЮҚТКга олиб борувчи ёки амалга оширадиган патологик жараёнларнинг олдини олиш ва даволашнинг мақсади сифатида бирлаштирилди [19; 121-123,33; б.50,122; б.1008-1011]. артериал ва ўпка гипертензияси, гиперхолестеринемия, юрак ишемик касаллиги, СЮЕ, метаболик синдром Х, қандли диабет каби қон томир зарарларининг асосий хавф омиллари коронар ва периферик қон оқимида ЭБВД бузилиши билан бирга келади. Сўнгги йиллардаги экспериментал ва клиник тадқиқотлар натижалари эндотелиал дисфункция ва артериал гипертензиянинг ривожланиши ва / ёки кучайиши ўртасидаги сабабий боғлиқлик концепциясини ниҳоят тасдиқламади [106; 323-335,113-бетлар; 191-196-бетлар]. Бугунги кунга қадар ўтказилган тадқиқотларда томирлар эндотелийсининг функционал ҳолати асосан қон томирлари эндотелийсининг фаолияти тўғрисида тўлиқ тасаввурга эга бўлмаган реактив гиперемия билан ўтказилган тестда баҳоланган вазорегуляцион фаоллик қиймати билан баҳоланди. Бундан ташқари, мавжуд адабиётларда артериал гипертензияси бор беморларда НАА фонида қон томир эндотелийнинг функционал ҳолатини аниқлайдиган тадқиқотлар мавжуд эмас. Бу ушбу йўналишдаги кейинги тадқиқотлар ваъдасини оқлайди.

Шуни таъкидлаш керакки, эндотелий механорецептор ва тўсиқ функциясидан ташқари қон томир тонуси ва гемостазни бошқаришда асосий рол ўйнайди. У қон ва экстраваскуляар тўқималар ўртасида фаол метаболик воситачилик вазифасини бажаради, нафақат миокарднинг кислородга талабига мувофиқ коронар қон оқимини адаптив бошқаришда, балки яллиғланишни кучайтирувчи ва яллиғланишга қарши омилларни ишлаб чиқаришда ҳам иштирок этади [36.44-45.95 223-230-бетлар]

.Фаоллигини ўрганиш, иммун яллиғланишда етакчи ривожланиш механизмлари бўлган НААга алоҳида қизиқиш уйғотади. Бундан ташқари, юқорида кўрсатилган функцияларнинг ҳар бири тўғридан-тўғри ёки билвосита артериал гипертензия, юрак ишемик касаллиги ва уларнинг асоратлари ривожланиши билан боғлиқ. Эндотелий бир нечта вазоактив моддаларни ишлаб чиқаришига қарамай, аксарият муаллифлар эндотелийга боғлиқ вазодилатация (ЭБВД) бузилишини NO билан боғлайдилар.

Эндотелий дисфункциясининг артериал гипертензияга нисбатан бирламчи ёки иккиламчи эканлиги ҳақидаги мунозаралар шу пайтгача тугамаган, чунки у касалликнинг дастлабки босқичларида патогенезига иштирок этиши мумкин [93; б.2184-2190,115; б. .83-93]. НААда эндотелий дисфункция патогенезининг асоси бўлиб, томирларнинг гемодинамик ортиқча юкланишининг сурункали таъсири (юқори силжиш стресси), ренин-ангиотензин-альдостерон тизимининг гиперактивацияси туфайли қон томирларнинг эрта қаришини англатади, брадикининнинг ҳосил бўлиш ёки блокада тизимларига эндотелийнинг вазодилатацион реакциясининг бузилиши билан намоён бўлади [100; б.162-167].

НАА фонида артериал гипертензиядаги ЭБВД ўзгариши ҳақида маълумотлар мавжуд эмас, бу ушбу патология кам ўрганилганлиги билан боғлиқ. НАА туфайли келиб чиққан артериал гипертензияда қон томир деворидаги қон босимининг узок вақт давомида ошиши охир-оқибат ЭДси га олиб келиши мумкин, натижада қон томир силлиқ мушаклар тонуси ошади ва томирларни қайта қуриш жараёнлари бошланади, уларнинг намоён бўлишларидан бири томирнинг мушак қатлами – медиани қалинлашуви ва шунга мувофиқ қон-томирлар бўшлиғи диаметрининг камайиши.

Артериола периферик қон томир қаршилигини сақлайдиган яхши ривожланган медиа қатламидан иборат. Артериоланинг торайиши туфайли томирларни қайта қурилишиш ривожланади, бу эса периферик қаршилик кучайишига олиб келади. Қон томирлари қаршилигининг ошиши артериал гипертензия ошишига ва ривожланишига олиб келади. Босқичма-босқич патологик жараёнларнинг ривожланиши, иллатли ҳалқани шакллантиради [23; б. 10-20].

Артериал гипертензиядаги эндотелиал дисфункция хар доим ҳам NO синтезининг пасайиши билан бирга келмайди; одамнинг эссенциал артериал гипертониясига энг яқин бўлган каламушларда ўз-ўзидан пайдо бўладиган артериал гипертензиянинг экспериментал модели бўйича олиб борилган тадқиқотларда NO ишлаб чиқаришнинг кўпайиши аниқланди. Ушбу ўсиш даражаси етарли қон томирлар кенгайиши учун етарли эмас эди, буни вазоконстриктор стимуляторларининг кўпайиши фонида ёки томирларнинг интимасини қайта қуриш жараёнларида NO фаолсизланишининг кучайиши билан изоҳлаш мумкин, бу эса NO таъсирига рецепторлар сезгирлигини бузилишига олиб келади [56; б.694-716.71; б.276 -285].

Периферик артерияларни кенгайиши учун турли хил стимулларни, шу жумладан реактив гиперемия билан ўтказилган тестни қўллаган бир қатор йирик тадқиқотларда артериал гипертония билан оғриган беморларда эндотелиал функцияларда бузилишлар аниқланмади. Шу билан бирга, ушбу мавзуга бағишланган нашр этилган ишларнинг аксариятида ЭБВДнинг бузилиши кўрсатилган [76; б.459-467].

Аммо замонавий адабиётларда эндотелийнинг артериал гипертензиядаги вазомотор функциясини НАА томонидан келиб чиқадиган ўзгаришлари хақида маълумот йўқ, бу эса ушбу йўналишда тадқиқотлар ўтказиш мақсадга мувофиқлигини асослайди, чунки патогенетик механизмларнинг аниқланиши НАА терапиясининг усуллари яхшилади. . НААда қон томир деворининг юза антигенлари таркибида сезиларли ўзгаришлар юз беради, бу атеросклеротик ўзгаришларнинг тез ривожланиши учун, айниқса артериал гипертензия мойиллик қилувчи омил ҳисобланади.

Юрак-қон томир тизимининг патологик жараёнлари, эндотелиал қаватдаги ўзгаришлар билан бирга келади, бу эса вазодилатацион функцияга эга азот оксиди ажралишини йўқ қилишга олиб келади. Яллиғланиш пайтида тўқима макрофаги фаоллашади ва азот оксиди билан катализланадиган эркин радикални ажратади бу эндоген ва экзоген қаршилиқни ўзгартиради. НААда артериал гипертензия ривожланишига олиб келадиган иммун яллиғланиш азот оксиди катаболизми туфайли ривожланади.

Эндотелиал дисфункциянинг патогенезида ренин - ангиотензин - альдостерон тизими секрециясини ошириш механизми муҳим аҳамиятга эга. Эндотелиал хужайраларда юрак-қон томир касалликларини ривожланишида иштирок этадиган АПФ мавжуд. Вазоконстриктор характеридаги РААС кўпроқ органларда, тўқималарда ва қон томирлар эндотелийсида жойлашган бўлиб, плазмада камроқ миқдори топилган [26; б. 5-10].

Шунинг учун РААСнинг гиперактивацияси, авваламбор, томирлар эндотелийсининг ҳолатига салбий таъсир қилади, бунда РААС тўқималарининг фаоллашиши эндотелиал дисфункциянинг ажралмас атрибутидир [4; б.211-217.23; б.10-20]. АПФ нинг қон томир тонусини бошқаришда иштирок этиши интима ва адвентиция хужайраларида жойлашган АТ II синтези орқали амалга оширилади, унинг фаолияти стресс шароитида кучаяди, натижада у қон томир силлиқ мушак хужайраларининг АТ I рецепторларини рағбатлантириш ва яллиғланишга қарши ўзгаришларни ривожлантириш орқали кучли вазоконстриктор таъсир кўрсатади. Эндотелиал дисфункцияси билан кўпроқ боғлиқ бўлган яна бир механизм АПФ нинг брадикининни парчаланишини тезлаштириши билан боғлиқ [11; б.62-64.25; б.67-71.26; б.5-10]. Эндотелиал хужайралар юзасида жойлашган АПФ фаоллигининг ошиши, брадикининни парчаланишини унинг нисбий етишмовчилиги билан катализлайди. Эндотелиал хужайралардаги брадикинин В2 рецепторлари етарлича стимуляциясининг йўқлиги NO синтезининг пасайишига ва қон томир силлиқ мушак хужайралари тонусининг ошишига олиб келади [49; 1383-1388.55-бетлар; 17-18.90-бетлар; 40-42-бетлар.].

Маълумки, NO ва АТ II томирлар деворида тесқари таъсирга эга. Агар NO "биологик вазопротектор" бўлса (вазодилатация қилувчи ва антипролифератив таъсир, адгезия молекулаларини ишлаб чиқарилишини тўхтатиш ва яллиғланиш хужайралари ва тромбоцитларнинг адгезияси, эндотелин синтези блокадаси ва супероксид анионларнинг инактивацияси), демак АТ II ҳаммасини "аниқ қарама-қарши бажаради"[9; б .72,75; б.198-210,119; б.416-423]. Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, шикастланган эндотелий билан NO / АТ II мувозанати йўналиши бўйича биринчисини камайтириш ва иккинчисини кўпайтириш

томонига қараб кескин бузилади. Бундай номутаносибликнинг оқибатлари кўп қиррали бўлиб, томирларни қайта куриш жараёнларини фаоллашишини, томирлар деворидаги яллиғланиш реакцияларини ўз ичига олади [81; 407-416,124-бетлар; 849-854-бетлар]. Ушбу механизмлар НАА сабабли артериал гипертензияси бор беморларда эндотелиал дисфункцияни даволашда ангиотензинни ўзгартирувчи фермент ингибиторларидан фойдаланишни таклиф қилади.

Эндотелин тизимининг фаоллашиши НАА ривожланишида муҳим рол ўйнайди. ЭТ-1, эндотелин - бу пептидлардан ташкил топган биологик регулятор-омил. Ушбу омил 1988 йилда япон олими М.Янагасова ва унинг ҳамкасблари томонидан ўрганилган ва " Nature " журналида чоп этилган асл мақола ёзилган [89; p. 191-196].

Эндотелин – бу катта полипептид молекула: 21 та аминокислота қолдиғи, сульфидрил кўприклари билан боғланган бициклик тузилма. Унинг ҳаракатсиз ўтмишдоши "катта эндотелин" бўлиб, унинг таркибида 38 та аминокислоталар мавжуд бўлиб, улардан махсус фермент эндотелиннинг ўзини "кесиб ташлайди" [109; 162-168-бетлар]. Эндотелин - бу энг кучли вазоконстриктор фаоллиги бўлган моддадир (қон босимининг ўзгаришига 1012-1014 мол дозалари, яъни миллиграммининг миллиондан бир қисми сабаб бўлади); иккинчидан, пептид энг катта эндокрин орган - эндотелийда ҳосил бўлади [70; б.32-39, б.111; б.357-363]. Беморларнинг ўлимига бевосита сабаб бўлган НАА (мия инсульти, юрак ишемик касаллиги, юрак етишмовчилиги) нинг кўплаб оғир асоратларининг пайдо бўлиши нафақат қон плазмасидаги эндотелин даражасининг кўтарилиши, балки унинг рецепторларининг периферик тўқималарда кўпайиши билан ҳам кечади. Маълумки, эндотелин ҳам вазоконстриктор таъсирига эга, ҳамда турли хил маҳаллий метаболик жараёнларга таъсир қилади. Аутопаракрин табиатидаги эндотелиннинг ажралиши азот оксиди, альдостерон, вазопрессин ва адреномедулиннинг ажралишида катта рол ўйнайди. Эндотелин тўқималарнинг ўсиши ва ривожланишини назорат қилади. Ушбу механизм апоптоз жараёнларида муҳим рол ўйнайди. [74; 568-576,108-бетлар; 203-209-бетлар]. Тромбин, адреналин, ангиотензин,

интерлейкинлар, хужайра ўсиш омиллари ушбу омиллар таъсирида эндотелин синтезини кучайтиради.

Пептид ЕТБ типдаги рецепторлари билан боғланади, азот оксиди синтезини бошқаради. Натижада вазоконстрикция ва вазодилатация механизми ривожланади. Шунинг учун томир мунтазам равишда кенгайиб ва қисқариб боради.

Эндотелин халқаро кардиологлар ҳамжамияти томонидан ЮҚТКда эндотелиал дисфункциянинг етакчи белгиларидан бири сифатида таърифланган [101; 177-183, 108-бетлар; 203-209-бетлар]. Эндотелин-1 патоген таркибига вазоконстриктор таъсирида ва эндотелин-1 томирларининг кўпайишига таъсирида иштирок этади. Бироқ, бугунги кунда ЭТ-1 ишлаб чиқаришдаги ўзгаришларнинг НАА кечиши ва натижаларига таъсири тўғрисида аниқ фикр йўқ. НАА бўлган беморларда ЭТ-1 плазма даражасида ошиши кузатилган бир нечта тадқиқотлар бўлса ҳам [111; 357-363-бетлар] . Шикастланган эндотелий дисфункцияни кучайтиради, эндотелин-1 (кучли вазоконстриктор агент) секрециясини кучайтиради ва NO ишлаб чиқаришнинг пасайиши (вазодилататор), бу ҳам тромб ҳосил бўлишига ёрдам беради [7; „67-71,22; „72-77] Шунинг учун артериал гипертензиякасалиги бўлган беморларнинг қонида ЭТ-1 даражасини баҳолаш НАА фонида шубҳасиз қизиқиш уйғотади.

Такдим этилган адабиёт маълумотлари шуни кўрсатадики, ҳозирги кунда клиницист тадқиқотчи арсеналида мавжуд бўлган усуллар юрак-қон томир касалликларида ЭД мавжудлигини ва ривожланишини амалда исботлади, бу қон томир ўзанини энг қадимги ва шунинг учун потенциал қайтарилиши мумкин бўлган бузилишидир, бу эса фармакологик тузатиш учун нишон сифатида уни ўзига жалб қилади. НАА бўлган беморларда қон томир тонусининг эндотелиал регуляциясидаги ўзгаришлари ўрганилмаган. Жуда кам адабиёт маълумотларини умумлаштириб, шундай хулосага келишимиз мумкин: эндотелийнинг бошқа гуморал тизимлар билан ўзаро таъсири ва унинг НАА ривожланишидаги ўрни жуда яхши ўрганилмаган муаммо. Ушбу саволларга жавоб эндотелийнинг НАА патогенезидаги ролини чуқурроқ тушунишга ёрдам беради ва ушбу касаллик учун терапияни оптималлаштиришга олиб келади.

Қон томирлари эндотелийси гипоксия ҳолатига жуда сезгир. Юрак-қон томир касалликларида, В-рецепторларига таъсир қилувчи, уларни блоклайдиган, қон томирларини кенгайтирадиган антиагинал, антигипоксик ва антигипертензив дориларни қўллаш. Ушбу дорилар кўплаб эндотелийга боғлиқ сигнализация молекулаларининг шаклланишини тартибга солади. Шундай қилиб, эндотелий нафақат асосий патологик жараёнлар содир бўладиган синов майдончаси, балки гомеостаздаги ўзгаришларга жавоб қайтарувчи ва жавоб берадиган фаол иштирокчи сифатида қаралади [7; 67-71, 22-бетлар; 72- бетлар-77].

§1.5. Иммун ҳолатини бузилишларини ва эндотелиал дисфункцияни тузатишда иммун йўналтирилган ёндашувлар.

Артериал гипертония клиникаси ва ривожланиш механизми ва унинг юрак ишемик касалликларида асоратлари ҳар доим кўплаб экспериментал ва клиник тадқиқотлар объекти бўлиб келган. Ушбу жараёнларда эндотелиал дисфункция етакчи рол ўйнайди.

Сўнгги тадқиқотлар ишончли тарзда томирлар эндотелиал ҳужайраларининг дисфункцияси қон томир тонусининг бузилиши ва юрак-қон томир касалликлари ривожланишида етакчи рол ўйнайди, шу билан бирга унинг ҳосил бўлишининг иммун-яллиғланиш механизмларининг бошловчи ролини таъкидлайди. НААда эндотелий иммуни шикастланишини ривожланишига қаратилган бўлиб, бу борада эндотелиал дисфункцияни тузатиш муҳим жиҳат ҳисобланади ва асосий механизмларга таъсир қилиш нуқтаи назаридан НАА терапиясининг дифференциал ёндашувларини ишлаб чиқиш зарурлигини белгилайди.. ЭД ва атеросклероз ривожланиши ўртасидаги боғлиқлигининг сўнгги далиллари бизни қон томирларининг шикастланишининг қайталанувчанлигига тизимли васкулитни патогенетик терапиясининг таъсирини баҳолашнинг аҳамияти ҳақида ўйлашга мажбур қилади. Бир қатор тадқиқотлар шуни кўрсатдики, эндотелий функциясини нормаллаштириш учун НААда фақат тизимли яллиғланиш фаоллигини бостириш етарли эмас [45; 1281-1357-бетлар]).

Беморларда артериал гипертония сақланиб қолади, артериал аневризмалар ҳосил бўлади ва юрак-қон томир тизимини қайта куриш жараёнлари ривожланади. Бугунги кунга келиб, АПФ ингибиторлари кўплаб тадқиқотлар давомида аниқланган эндотелиал функцияни яхшилаш қобилиятлари жиҳатидан энг кўп ўрганилган дорилар гуруҳидир [55; б.17-18.90; б.40-42]. Уларни парчаланишига тўсқинлик қилиб, қарам вазодилататор эндотелийси - брадикининнинг плазмадаги концентрациясини ошириши мумкин [25; б.67-71,123; б.462-473]. Бундан ташқари, ушбу гуруҳдаги дори воситаларининг таъсир қилиш механизми ангиотензин II ишлаб чиқарилишининг пасайиши билан бевосита боғлиқ бўлиб, у NO синтаза фаоллигини ингибиция қилиш ёки оксидловчи стрессни рағбатлантириш орқали ЭД ни келтириб чиқариши мумкин [72; 190-193.97-бетлар; 863-869-бетлар]. Аммо, юқоридаги қарама-қаршилиқларга қарамай, фақат АПФ ингибитори қабул қилиш фонида, антигипертензив дориларнинг турли гуруҳлари ЭД нинг қайтувчанлиги бўйича кўп марказли қиёсий тадқиқотда ЭБВД-нинг сезиларли яхшиланиши аниқланди [22; б.72-77.40; б.2007й].).

Бир неча йил олдин дигидропиридин кичик гуруҳининг турли хил кальций антагонистлари (КА) томирларининг селективлигини корпоратив тадқиқотлари шуни кўрсатдики, ушбу дориларнинг томир-бўшаштирувчи фаоллиги эндотелиал хужайралар орқали амалга оширилади [92; б.1057-1069]. Кардиомиоцитлар ва қон томир деворининг силлиқ мушак хужайраларида секин кальций каналларининг етарли даражада блокраниши туфайли кальций каналлари блокаторлари катта артериялар ва артериолаларнинг томир деворининг силлиқ мушак тонусининг турғун пасайишига олиб келади, қон томирларининг периферик қаршилигини пасайтиради, систолик ва диастолик қон босими камаяди. КА кальций ионлари оқимининг L-каналлари орқали пасайиши сабабли, тромбоцитлар агрегациясини тормозланиши, моноцитларнинг адгезиясини пасайиши ва силлиқ мушак хужайраларининг кўпайиши, эндотелиннинг инактивацияси туфайли ангиопротектив таъсирга эга. Кальций канали блокаторлари экспериментда ва клиник тадқиқотларда NO (нифедипин, амлодипин, лацидипин, пранидипин, фелодипин) ни ошириш орқали эндотелийга боғлиқ

вазодилатацияни яхшилади [27; 465-473,125-бетлар; 342-347-бетлар]). КА фонида цитозолдаги Ca^{2+} нинг ва вазодилатациянинг камайиши нафақат қон томир силлик мушак ҳужайраларига кальций ионларининг трансмембран тушишини пасайиши, балки NO-цГМФ воситачилиги механизми билан ҳам боғлиқлиги аниқланди. Эндотелиал ҳужайраларда [64; с.363-369]. Кальций антагонистлари фонида NO ни кўпайишининг бир неча механизмлари аниқланди.

STOP-2, NORDIL, INSIGHT, ALLHAT, INVEST ва VALUE, сингари тадқиқотлар тугагандан сўнг, кальций канали блокаторлари синфининг турли хил вакилларининг (ГИТС, амлодипин, верапамил, дилтиазем дори шаклидаги нифедипин) тўлиқ хавфсизлиги тўғрисида далиллар кўлга киритилди ва диуретиклар, β -адреноблокаторлар, ренин-ангиотензин-альдостерон тизимининг ингибиторлари билан таққослаганда рецепторларни блоклаш орқали артериал гипертензия билан оғриган беморларда оқибатни яхшилаш билан бирга уни самарадорлигини ҳам, метаболик бузилишларни ривожланиши нуктаи назаридан яхши ўзлаштирилиши ва хавфсизлиги аниқланди.

ALLHAT ва VALUE тадқиқотларига кўра, СВС ривожланиш хавфини камайтириш ва симптоматик артериал гипертензия прогнозини яхшилаш нуктаи назаридан АПФ ингибиторлари ва ангиотензин рецепторлари блокаторлари билан самарадорлиги таққосланган ва ҳатто баъзи ҳолатларда улардан устун бўлган .

Артериал гипертензия билан НААда яллиғланиш етакчи рол ўйнайди, бу эса эндотелиал дисфункцияга олиб келади. Ушбу касаллик учун ишлатиладиган дорилар нормотензияни келтириб чиқаради, яллиғланиш жараёнини камайтиради. Кальций антагонистлари азот оксиди парчаланишини камайтиради, супероксиддисмутазани кўпайтиради ва эндотелиал NO-синтаза экспрессиясини оширади. АПФ ингибиторлари эндотелиал дисфункцияни коррекциялашда етакчи рол ўйнайди.

Ангиотензин-II эндотелий дисфункцияси ва артериал гипертензияда юрак-қон томир тизимини қайта тузиш жараёнлари: эндотелин-I ишлаб чиқариш, қон томир девор тўқималарининг кўпайиши, қон томир деворининг мушак қатламининг кўпайиши ва қон томир деворининг силлик мушак

хужайраларини кўчиш жараёнларини, супероксид радикал шаклланиши, яллиғланиш медиаторлари ва адгезия омилларини ишлаб чиқариш, моноцитлар, тўқима макрофаглари ва тромбоцитларни фаоллашиши, плазминоген фаоллаштирувчи ингибитори синтезини рағбатлантиради. Ангиотензин-II кучли вазоконстриктор ва стрессни оксидловчи индукторидир.

АПФ ингибиторлари таъсир механизмида брадикининни парчаланишини блоклайди, эндотелиал NO-синтаза фаоллигининг ошишига олиб келади (Беленков Ю.Н. ва бошқ., 2000, 2001). Ангиотензин конверсияловчи фермент миокардни қайта тузилишини бузилишига ва чап қоринча миокард гипертрофиясининг тескари ривожланишига, қон босимининг пасайишига олиб келади, шунингдек ангиотензин-II нинг миокард хужайралари структураларининг кўпайишига, ангиотензин-II таъсирида адренергик стимуляцияни бостиришга, эндотелин-I ишлаб чиқаришнинг камайиши, брадикинин синтезининг кучайишига олиб келади [64; б.363-369].

АПФ билан даволашдан сўнг чап қоринча девор миокардининг қалинлиги, чап қоринча миокард массаси индекси камайган, артериал гипертензияси бўлган беморларда фиброз маркерлари концентрацияси нормаллашган ва чап қоринча миокардининг систолик ва диастолик фаолияти яхшиланган. Фармакологик ва фармакологик бўлмаган усулларнинг комбинацияси билан иммунологик бузилишларни коррекциялаш мумкин. Хужайранинг зарарланиши конда иммуносупрессив метаболик бирикмалар кўпайишига олиб келади (ErbsS. etal., 2003; Сисакян А.С., 2007). Иккинчидан, бу эффеқтли хужайра ва гуморал хужайраларга таъсирини тўғридан-тўғри фаоллаштиради (Конопля А.И., 2008; PrabhakarN.R. etal., 2001).

Шу сабабли, адабиётлар таҳлилини яратишда хулоса қилиш мумкинки, артериал гипертония синдроми бўлган НАА бўлган беморларни патогенетик даволаш, иммунореабилитация қилиш муаммоси қийин ва ҳал қилинмаган бўлиб қолмоқда ва натижада ҳамон долзарб бўлиб келмоқда. Сўнгги ўн йиллик тадқиқотлар қон томир касалликларида эндотелиал дисфункцияни коррекциялашнинг мумкин бўлган усулларини белгилаб берди. Нафақат кўтарилган қон босимини тартибга соладиган, балки NO мавжудлигини яхшилайдиган антигипертензив дорилар

фойдаланиш учун янада жозибадор бўлиб бормокда. Иккинчидан, АПФ ингибиторлари, улар билан боғлиқ равишда бир катор далиллар олинган бўлиб, уларнинг эндотелий функциясини яхшилаш, қон томир деворидаги иммун-яллиғланиш реакцияларининг фаоллигини камайтириш қобилияти жиҳатидан тубдан ажралиб туради.

Аггрегантлар шартли равишда, қон томирлари эндотелийси томонидан ажралиб чиқариладиган антиагрегантлар ва проагрегантларга бўлинади. Одатда, эндотелий вазодиятатор хусусиятга эга антиагрегантларни ажратиб туради. Физиологик шароитда антиагрегантлар ва вазодиятаторларнинг эндотелийга қўшма таъсири туфайли томирларда қон айланиши кечади. Эндотелий зарарланганда эндотелиоцитлар агрегация ва коагуляция механизмини вужудга келтиради, бу қон йўқотишига қарши, томир спазми келтириб чиқаради, антиагрегантлар ҳосил бўлишини тўхтатади. Тизимли васкулит билан узок муддатли эндоген омиллар таъсири остида гипертония, инсульт, инфаркт ривожланади. Ушбу патологиянинг патогенези РААС ва симпатик тизим, агрегатлар ва тромбоген омилларнинг фаоллашиши, эндотелиал биологик фаол моддалар деактивациясининг пасайиши билан изоҳланади [47; б.1806-1814].

Шу муносабат билан юқори босим таъсирида ривожланадиган асоратлар, қоида тариқасида, тромботик, антигеморрагик хусусиятга эга ("тромботик парадоксартериал гипертензия" ёки "Бирмингем парадокси" деб номланади). Антиагрегантлар ушбу асоратларни даволаш учун ишлатиладиган дориларнинг асосий гуруҳларидан биридир. Ҳозирги вақтда уларнинг нафақат гемостаз тизимига, балки эндотелийнинг функционал ҳолатига таъсири ҳақидаги маълумотлар катта қизиқиш уйғотмокда. Шу билан бирга, эндотелийнинг NO-синтаза блокадаси шароитида ҳимоя ва кардиопротектив таъсирлари тўғрисида савол хали ҳам очик қолмокда [47; б.1806-1814].

Тизимли васкулитда юрак-қон томир асоратларини ривожланишида қон томир эндотелийсининг прокоагулянт потенциалини фаоллаштириш муҳимлигини ҳисобга олсак, НАА, бошқа нарсалар катори, ушбу механизмлар бўйича дори

воситаларининг терапевтик фаоллигини ўрганишда муҳим аҳамиятга эга. Сўнгги нашрларда эндотелий функциясининг бузилиши ва унинг прокоагулянт фаоллигини коррекциялаш учун клопидогрелдан фойдаланиш самарадорлиги муҳокама қилинган.

Клопидогрел - антиагрегант воситаси бўлиб, тиенопиридин гуруҳига киради. АДФ блокаторлари, тромбоцит рецепторлари ролини пасайтиради ва шу сабабли тромбоцитлар эндотелийга ёпишмайди, агрегация механизмини бузади ва жиддий тромботик асоратлар хавфини камайтиради. Аденозин, бир томондан, қон томир силлиқ мушакларга бевосита таъсир қилади ва унинг бўшашишига олиб келади. Бошқа томондан, аденозин вазоконстриктор таъсирига эга бўлган эндоген катехоламинларнинг (норадреналин) чиқарилишига тўсқинлик қилади. Аденозин, шунингдек, фаол эндоген агрегант - АДФ нинг антагонистидир. Миокарддаги аденозин миқдорининг кўпайиши ундаги АТФ синтезига ёрдам беради, яъни. миокарднинг энергия захирасини оширади. Қон томир силлиқ мушак хужайраларида цАМФ концентрациясининг ошиши уларнинг бўшашишига сабаб бўлади. Тромбоцитларда аАМФ тўпланиши туфайли уларнинг адгезия, агрегация ва агрегация фаоллаштирувчилари, ивиш омиллари ва улардан вазоконстриктор моддалар ажралиб чиқишини олдин олинади, кальций боғланган ҳолатда сақланади. Бундан ташқари, клопидогрел ҳам тромбоцитларнинг қон томирлари эндотелийсига, субэндотелийсига ва зарарланган қон томир деворининг коллагенига ёпишишининг пасайишига, тромбоцитлар умрини узайишига, уларнинг агрегациясининг олдини олишга ва фаол моддалар ажралиб чиқарилишига олиб келади.

Бироқ, охирги хулосалар учун қўшимча клиник тадқиқотлар ўтказиш керак. Шунинг учун антигипертензив дориларнинг турли гуруҳларининг эндотелиал дисфункцияга таъсири ва НААда унинг пайдо бўлишининг иммун механизмларини самарадорлигини қиёсий баҳолаш жуда муҳимдир, бу терапияни оптималлаштиради, касалликнинг ривожланишини назорат қилади ва прогнозга ҳам таъсир қилади. Ушбу қодалар бундай йўналишдаги тадқиқотларни давом эттиришнинг долзарблиги ва истикболларини асослайди, чунки эндотелий ҳам нишон, ҳам

юрак-қон томир патологияси воситачисидир ва эндотелиал дисфункциянинг кучайишини ва ривожланишининг асосий механизмларига таъсир қилмасдан фақат НАА клиник кўринишини назорат қилмасдан туриб, муваффақиятли ҳал қилинган клиник вазифани кўриб чиқиш мумкин эмас. [47; .1806-1814].

II БОБ. КЛИНИК МАТЕРИАЛЛАРНИНГ ХУСУСИЯТИ ВА ТАДҚИҚОТ УСУЛЛАРИ

§ 2.1. Ўрганилаётган беморларнинг умумий хусусиятлари

Тадқиқотнинг клиник қисми Бухоро шаҳридаги вилоят кўп тармоқли тиббиёт маркази торако-қон томир жарроҳлиги бўлими ва ревматологик бўлим базасида олиб борилди.

Биз 24 ёшдан 39 ёшгача бўлган НАА билан оғриган 74 нафар беморни шулардан 25 нафар эркак ва 49 нафар аёлни ўрганиб чиқдик. Ўртача ёши $28,3 \pm 4,1$ Назорат гуруҳига 30 нафар соғлом донор киритилган: 22 ёшдан 38 ёшгача бўлган 12 нафар эркак ва 18 нафар аёл, ўртача ёши $24,2 \pm 6,3$ ёшни ташкил қилади.

Барча беморлар умумий клиник усуллар, аорта ва унинг асосий тармоқларини ультратовушли дуплекс сканирлаш, артериал қон босими даражасини ЖССТ тавсияларига мувофиқ аниқлаш, электрокардиография, кўкрак қафаси органлари рентгенографияси, юрак ва буйрақларни ультратовуш текшируви, кўз тубини кўздан кечириш, ўткир фаза кўрсаткичларини аниқлаш каби текширишларни ўз ичига олган текширувлардан ўтдилар.

Тадқиқотда беморларга киритилган мезонлар қуйидагилар :

- I ва II турдаги, НАА фаоллигининг II босқичи бўлган (А.В.Покровский бўйича).

- кўшилиб келган патология йўқ.

- экватор ва плавиксни индивидуал танланган дозаларда киритиш билан комплекс даволашни олган беморлар.

Беморни тадқиқотдан четлаштириш мезонлари:

- симптоматик артериал гипертензиянинг барча турлари.

- қандли диабет ёки унга қўшилган клиник ҳолатлар.

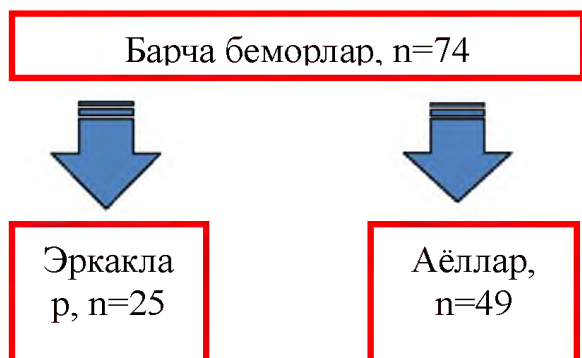
- ҳар қандай локализациядаги яллиғланиш жараёнлари.

- NYHA бўйича II фс дан юқори бўлган сурункали юрак етишмовчилиги.

- сурункалибуйрак етишмовчилиги.

Текширилган беморларнинг клиник хусусиятлари 1-расмда келтирилган

24,2±6,3



Рандомизация мезонлари қуйидагилар :

- НАА фаоллиги даражаси,
- текширилаётган беморларнинг ёши,
- артериал гипертензия босқичи,
- манжетли синама текширувида елка артериясининг кенгайиш даражаси билан белгиланадиган қон томир ўзани эндотелийсининг вазорегуляцион фаоллиги бузилишининг оғирлиги.

Барча беморлар тасодифий равишда танланган ва икки гуруҳга ажратилган: биринчи гуруҳ НАА билан касалланган 35 нафар беморни ўз ичига олган бўлиб, уларнинг терапияси экваторни кунига 10 мг / кун лизиноприл + амлодипин 5 мг/кунига дозада қабул қилишни, иккинчи гуруҳга беморлар (39 киши) киритилди, улар экваторни кунига 10 мг лизиноприл + амлодипин 5 мг / кун ва плавикс (клопидогрел) 75 мг / кун дозасида олганлар; Терапия давомийлиги 10 ойни ташкил этди.

Терапия сифатини баҳолаш учун қўлланилди:

Беморларни ҳар бир ташрифи пайтида шикоятларини динамик назорат қилиш, артериал қон босими даражасини аниқлаш, клиник ва лаборатор текширувдан ўтказиш амалга оширилди. Иммуно ҳолатини, эндотелиал функцияни аниқлаш икки марта амалга оширилди: биринчи ташриф пайтида ва 10 ойлик терапиядан кейин. Мураккаб консерватив терапиянинг самарадорлиги маълумотлар бўйича 10 ойдан сўнг, интерлейкинлар (ИЛ) даражаси - ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ўсма некрози фактор- α (ФНО- α), ИНФ- γ, ўзгарувчан ўсиш омили-1β (ТФР-1β), 10 ойдан кейин ЭД, С-реактив оқсил (СРО), тромбоцитлар ва эритроцитлар чўкиш тезлиги кўрсаткичлари (ЭЧТ), бу ерда ҳар бир беморнинг ҳолати даволашдан олдин ва кейин таққослаш ўтказилди, бу статистик мезонларнинг сезгирлигини сезиларли даражада оширди. Олинган натижаларни таҳлил қилиш ва интерпретация ишлари олиб борилди.

§ 2.2.Беморларни текшириш усуллари.

§2.2.1.Иммуно ҳолатини текшириш

24 ёшдан 39 ёшгача бўлган 74 нафар беморда (49 нафар аёл ва 25 нафар эркак) иммунологик тадқиқотлар ўтказилди. Ўртача ёши $28,3 \pm 4,1$. Назорат сифатида 22-38 ёшдаги амалда соғлом 30 кишининг периферик қони текширилди, ўртача ёши $24,2 \pm 6,3$ ёш, Бухоро шаҳрида яшаб, йиллик диспансер текширувидан ўтди. НАА билан касалланган беморлар ва назорат қилинувчи шахсларнинг иммуно ҳолатини баҳолаш Ўзбекистон Республикаси Фанлар академиясининг Иммунология ва инсон геномикаси институтида ўтказилди.

Ҳужайравий иммунитетни аниқлаш

Иммунологик таҳлил ўтказиш учун қон тирсак венасидан гепарин (10 Ед / мл) билан ишланган центрифуга найчасига 5 мл миқдорда, С.И.Задорожний ва И.М.Дозморовнинг бўёқлари ёрдамида лейкоцитлар ва лимфоцитларни ҳисоблаш учун 10 мкл олинган (1987).

Периферик қондан моноклеар ҳужайралар Воуит усули бўйича (1968) зичлиги 1,077 г / мл бўлган фиколл-

верографиннинг зичлик градиенти бўйича ажратиб олиш йўли билан олинган.

Хужайралар сони Горяев камерасида анъанавий усул ёрдамида ҳисобланган ва лимфоцитлар концентрацияси 2×10^6 / мл га соланган. Лимфоцитларнинг ҳаётийлиги трипан кўки билан ўтказилган тестда аниқланди (0,1%).

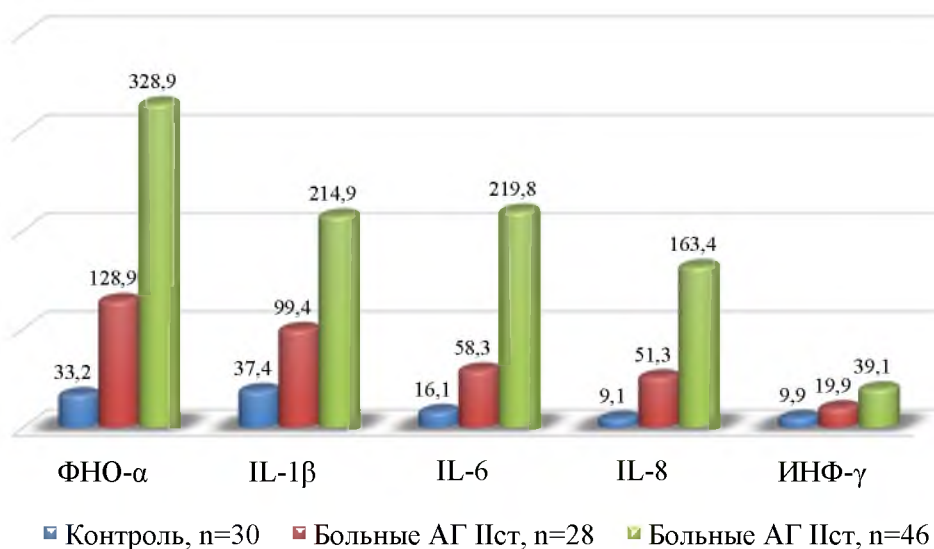
Лимфоцитларнинг субпопуляцион таркибини аниқлаш

Иммун тизимининг ҳолати CD-дифференциацияси ва фаоллашуви антигенларининг экспрессияси билан баҳоланди. Имунокомпетент хужайраларнинг куйидаги маркерлари аниқланди: CD3 + -, CD4 + -, CD8 + -, CD20 +, CD16 + -, шунингдек CD25 + -, CDHLADR + -, CD95 + - ва CD71 + - лимфоцитлар . CD рецепторлари экспрессиони М.В.Залялиева (2001) усули бўйича Россиянинг ООО “ Сорбент” томонидан ишлаб чиқарилган LT сериясининг моноклонал антителалари ёрдамида розетка ҳосил бўлиш реакциясида амалга оширилди.

Цитокин ҳолатини аниқлаш

ИЛ-1 β , ФНО- α , ИНФ- γ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 ва ТФР-1 β ишлаб чиқарувчининг кўрсатмаларига биноан ООО Протейн контурининг тест- тизимлари (Санкт-Петербург) ёрдамида каттик фазада иммунофермент таҳлиллар билан текширилди.

НАА да АГ билан беморларнинг қон зардобиди яллиғланишни кучайтирувчи цитокинлар таркиби



§2.2.2. Қон томирлари эндотелиал функциясини баҳолаш

Қонда эндотелин-1 таркибини аниқлаш.

Эндотелиал функцияларнинг хусусиятларига текшириляётган беморларнинг қонида эндотелин-1 миқдорини аниқлаш киради.

Қон плазмасидаги эндотелин-1 даражасини аниқлаш учун қон намуналари тирсак венасидан эрталаб 5 мл (7.00-8.00) миқдорида 2 мл 5% трилон Б эритмаси кўшилган совутилган силиконли найчаларга олинадил ва 3 дақиқага 1 дақиқада 6000 айланиш тезлигида доимий совутиш билан центрифуга қилинган. Шундан сўнг қон плазмаси зудлик билан музлатилиб, -35 ° С дан юқори бўлмаган ҳароратда сақландил. ЭТ-1 таркибидаги қон зардобидил иммунофермент таҳлили Biomedica Medizinprodukte GmbH Co KG (Австрия) диагностика тўпламлари ёрдамида амалга оширилди.

Реактив гиперемия юзага келтириш билан елка артериясини эндотелийга-боғлиқ вазодилатация синамасил.

19-36 ёшдаги артериал гипертензия синдроми бўлган НАА билан 74 нафар бемор кузатув остида бўлган, назорат гуруҳи 30 нафар соғлом одам томонидан тақдим этилган. Елка артериясининг (ЭБВД) эндотелийга боғлиқ вазодилатациясини аниқлаш учун ноинвазив усул билан эндотелиал функция аниқландил, елка артерияларининг қон томирни ҳаракатлантирувчи фаоллиги унинг диаметри механик стимулга жавобан ўсишини аниқлаш билан баҳоландил. Елка артериясининг нормал реакцияси унинг реактив гиперемия фонидил дастлабки диаметрининг 10% дан ортиғи билан кенгайиши деб ҳисобландил [Celermajer D.S. et al., 1992]. Камроқ қиймат ёки вазоконстрикция эндотелийнинг қон томирни ҳаракатлантирувчи функциясининг патологик реакцияси сифатида қабул қилинди. Ўнг елка артерияси диаметрини ўлчаш 5,5-7 МГц кенг полосали датчиклар (SSI 5000 SonoScape) ёрдамида баҳоландил.

Елка артерияси тирсак бурилишидан 2-15 см баландликда бўйлама кесимда жойлашган бўлиб, тасвир ЭКГнинг R тўлкини билан синхронлаштирилди. Ушбу тадқиқот триплекс режимида ўтказилди (В-режим, рангли доплер оқимини хариталаш,

спектрал таҳлил доплер частотасининг силжиши), тасвир "80пу 8УН8" видео магнитофон ёрдамида видеотасвирга туширилди. Елка артерияси диаметрини тинч ҳолатда ўлчаш амалга оширилди. Кейин елгага (елка артерияси визуаллашган жойнинг юқорисига) сфигмоманометр манжети қўйилди ва унинг босими 50 мм.рт.ст босимгача пуфланди систолик қон босимини 5 дақиқага оширди. Елка артерияси диаметри манжетдан ҳаво чиқарилгандан кейин 30, 60 ва 90 сонияларда аниқланди. Қон-томир диаметридаги 60 сониядаги ўзгаришлар дастлабки қийматдан фоиз сифатида баҳоланди. Эндотелийга боғлиқ бўлмаган вазодилатацияси беморга тил остига 500 мкг нитроглицерин қабул қилганидан 5 минут ўтгач, юқорида тавсифланган усул бўйича баҳоланди. Қуйидаги параметрлар аниқланди:

Елка артерияси диаметри d (см):

- бошланғич - d_0 ;
- компрессия билан - d_1 ;
- реактив гиперемия билан - d_2 ;
- нитроглицерин қабул қилишда - d_3 .

Елка артериясида қон оқимининг тезлиги V (см/сек):

- бошланғич - V_0 ;
- реактив гиперемия билан - V_2 .
- Қуйидаги кўрсаткичлар ҳисоблаб чиқилган:

- Елка артерияси диаметри ўзгариши даражаси Δd (%):

- компрессия билан

$$\Delta d_{01} = \frac{d_0 - d_1}{d_0} \cdot 100$$

- реактив гиперемия билан

$$\Delta d_{02} = \frac{d_0 - d_2}{d_0} \cdot 100$$

- нитроглицерин қабул қилишда

$$\Delta d_{03} = \frac{d_0 - d_3}{d_0} \cdot 100$$

Елка артериясида қон оқими тезлигининг ўзгариш даражаси ΔV (%):

- реактив гиперемия билан

$$\Delta V_{02} = \frac{V_0 - V_2}{V_0} \cdot 100$$

Эндотелийнинг силжиш кескинлиги τ (дин/см²):

- бошланғич

$$\tau_0 = 4\eta V_0 d_0;$$

реактив гиперемия билан

$$\tau_2 = 4\eta V_2 d_2, \text{ где } \eta = 0,05 \text{ Пз (қонни ёпишқоқлиги)}$$

Елка артериясини силжиш кескинлигига сезгирлиги (ед.)

$$K = ((d_0 - d_2) / cd_0) / ((\tau_0 - \tau_2) / \tau_0).$$

Медия томирлари интимасининг қалинлигини аниқлаш (ТИМ)

ТИМ аппаратда В-режимда қон томирларини ультратовушли дуплекс сканирлаш усули орқали аниқланди (SSI 5000 SonoScape). Артериал гипертензияни ўрганиш бўйича Америка ассоциациясининг тавсияларига мувофиқ 0,9 мм дан кам ТИМ норма деб ҳисобланади ва қалинлашиш учун 0,9 мм га тенг ёки ундан юқори бўлган интима қалинлиги олинади.

§ 2.3. Олинган материалларни статистик қайта ишлаш

Статистик таҳлил Microsoft® Office Excel 2013 Statistica v. 6,0; Primer of Biostatistics Version 4.03 by Stanton A. Glantz 1998 дастурий таъминот тўплами ёрдамида амалга оширилди. Популяцияларнинг нормал тарқалиши учун воситалар ўртасидаги фарқларнинг аҳамиятини аниқлаш учун Стьюдентас t-тести мустақил гуруҳлар учун дисперсияни алоҳида баҳолаган ҳолда ишлатилган. Ўзаро боғлиқ бўлмаган намуналарнинг марказий параметрлари ўртасидаги фарқни баҳолаш учун параметр бўлмаган Манн-Уитни тестидан фойдаланилган. Миқдорий параметрлар орасидаги боғлиқликни баҳолаш учун Пирсоннинг чизикли корреляция коэффициентлари ҳисобланди ва тартибли ўзгарувчилар бўлса, Спирменнинг даражадаги корреляция коэффициенти ҳисоблаб чиқилди.

Даволашдан олдин ўрганилган параметрни назорат гуруҳи билан таққослаш учун Ньюмен-Кейс тестидан фойдаланилган. Даволаш пайтида кўрсаткичларнинг ўзгаришини ишончилигини баҳолаш учун Стьюдент ва Уилкоксон мезонлари ишлатилган.

III БОБ. НОСПЕЦИФИК АОРТОАРТЕРИИТ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА ТОМИР ЎЗАНИНИ ЭНДОТЕЛИЙСИ ДИСФУНКЦИЯСИНИ РИВОЖЛАНИШИ ВА ИММУН БУЗИЛИШЛАРИ

НАА (НАА) бўлган беморларда артериал гипертензия (АГ) пайтида юрак ва қон томирларида юзага келадиган тузилиш ва функционал ўзгаришлар касаллик ривожланишининг сабаби ва ёмон прогностик омил ҳисобланади. Артериал гипертензияда юрак-қон томир асоратларини ривожланишида эндотелиал дисфункция катта аҳамиятга эга [6; б.92-93.75; б.198-210]. Эндотелий қон томир тонусини, гемостаз тизимини, аортоартериитда яллиғланиш жараёнларини бошқаришда етакчи рол ўйнайди. [21; б. 126-132]. Шу муносабат билан НАА туфайли келиб чиққан артериал гипертензияда эндотелиал дисфункция ҳосил бўлишининг цитокинли механизмларини ўрганиш бўйича тадқиқотлар долзарбдир, чунки бундай тадқиқотлар терапияни оптималлаштиради ва касаллик прогнозини яхшилайдди.

§ 3.1. Носпецифик аортоартериит билан касалланган беморларда цитокин ҳолатининг кўрсаткичлари

НААда артериал гипертония билан касалланган 74 нафар бемор текширилди. Назорат гуруҳи 30 нафар соғлом донор томонидан тақдим этилди.

Биз НАА беморлар зардобидаги яллиғланишни кучайтирувчи (ФНО α , IL-1 β , IL-6, IL-8, ИНФ- γ) ва яллиғланишга қарши таъсирли (IL-4, IL-10, ТФР- β_1) цитокинлар таркибини текшириб кўрганимизда, улар ЭД оғирлигига, касалликнинг давомийлигига, артериал гипертония босқичига, даволаш хусусиятларига боғлиқлиги аниқланди. Иммуно кўрсаткичларни ўрганиш, шу жумладан яллиғланишни кучайтирувчи (ФНО α , IL-1 β , IL-6, IL-8, ИНФ- γ) ва яллиғланишга қарши (IL-4, IL-10, ТФР- β_1) цитокинларни аниқлаш касалхонага ётқизилганидан кейин ва даволанишдан сўнг икки марта ўтказилди.

НАА ва АГ бўлган беморларда яллиғланишни кучайтирувчи таъсирли цитокинлар (ФНО α , IL-1 β , IL-6, IL-8, ИНФ- γ) таркибини баҳолаш уларнинг концентрациясининг назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада ошганлигини кўрсатди (жадвал 10). Яллиғланишни кучайтирувчи цитокинemiaнинг энг юқори даражаси АГнинг III даражали беморларда аниқланди. ФНО α , IL-1 β , IL-6, IL-8, ИНФ- γ концентрацияси АГ II босқичи бўлган беморларда мос равишда 1,6 марта, 2,5 марта, 3,6 марта, 3,2 марта ва 1,9 марта концентрациядан ошиб кетди. Яллиғланишни кучайтирувчи цитокинларнинг гиперэкспрессияси қон реологияси тизимидаги бузилишларни кучайтиради, бу периферик қон томирларини қаршилигининг ошиши билан бирга келади, қон томир ўзанида қайта қуриш жараёнлари, қон томир тонусининг бузилиши, бу артериал гипертония ҳосил бўлиши ва ривожланишини кўзғатувчи механизми ҳисобланади.

3.1 - жадвал

НАА бўлган артериал гипертензияси бор беморлар қон зардобидаги яллиғланишни кучайтирувчи цитокинларнинг таркиби

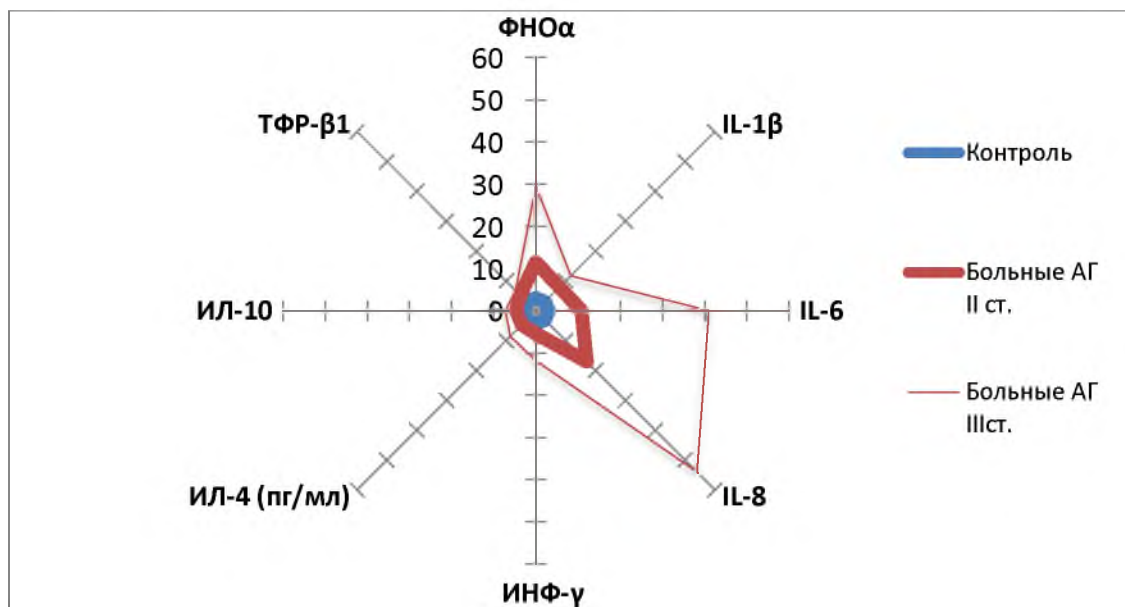
	Назорат, n=30	АГ II босқичли беморлар, n=28	АГ III босқичли беморлар, n=46
ФНО- α	33,2 \pm 3,6	128,9 \pm 7,6***	328,9 \pm 8,1***^^
IL-1 β	37,4 \pm 4,2	99,4 \pm 8,2***	2146,9 \pm 9,2***^^
IL-6	16,1 \pm 3,4	58,3 \pm 6,1***	219,8 \pm 5,9***^^
IL-8	9,1 \pm 1,1	51,3 \pm 4,3***	163,4 \pm 6,2***^^
ИНФ- γ	9,9 \pm 0,8	19,9 \pm 0,8***	39,1 \pm 4,3***^^

Изоҳ: * - назорат гуруҳи маълумотларига нисбатан фарқлар аҳамиятли (***) - P<0,001), ^ - АГ II босқичи бўлган беморлар гуруҳи маълумотларига нисбатан фарқлар аҳамиятли (^^ - P<0,001)

Цитокинларга плейотропия, такрорланадиган ва бир-бирининг устига чиқадиган таъсирлар, битта регулятор тизим каскадларидаги цитокинларнинг ўзаро таъсири характерлидир [7;6.67-71]. НАА нинг ҳар хил давомийлиги бўлган беморларнинг қон зардобидаги ИЛ-1 β таркибини баҳолаш. касалликнинг сўнгги босқичларида максимал концентрациясини кўрсатди, НАА + АГ

III босқичи бўлган беморларда IL-1 β макрофаглар ва моноцитлар, шунингдек қон томир эндотелий ҳужайралари томонидан синтезланади. IL-1 β кенг кўламли маҳаллий ва тизимли таъсирлар эга бўлиб, улар таркибига қуйидагилар киради: Т- ва В-лимфоцитларнинг фаоллашиши, адгезия молекулаларининг синтези индукцияси ва IL-8. Шунинг учун IL-1 β нинг кўпайиши эндотелиал дисфункцияни ривожланишининг ажралмас механизми ҳисобланади. Шунинг учун НААда ЭД ривожланишининг иммун механизмларини ўрганиш долзарб ва истиқболли ҳисобланади. Бу мақсад учун биз носпецифик аорта-артериит (НАА) билан оғриган беморларда яллиғланишни кучайтирувчи -, яллиғланишга қарши цитокинларнинг таркибини ва эндотелийнинг функционал ҳолатини ўргандик.

Артериал гипертензиядаги яллиғланишга қарши цитокинларнинг фаоллиги тўғрисида билимларнинг етишмаслиги уларни ўрганишни истиқболли қилади. IL-10-нинг яллиғланишга қарши фаоллигини ва унинг моноцитлар томонидан IL-1 β ва ФНО α ҳосил бўлишига таъсир қилиш хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда ушбу цитокин артериал гипертония билан касалланган беморларнинг қон зардобида аниқланди.



II босқичли АГ билан НАА бўлган беморларда эндотелиал дисфункция энг кўп намоён бўлади, биз IL-10 нинг энг юқори таркибини аниқладик ($34,8 \pm 1,2$ пг / мл, $p < 0,01$). Шунингдек, IL

-10 ва ФНО α таркибидаги тўғридан-тўғри боғлиқлик ($r = 0.63$, $p < 0.01$); IL -10 ва IL -1 β ($r = 0.69$, $p < 0.01$). Тадқиқот, шунингдек, НАА касаллари қон зардобидан ИЛ-4 кўпайишини аниқлади. Унинг энг юқори концентрацияси II босқичли АГ билан НАА бўлган беморларда ($68,9 \pm 6,2$ пг / мл) топилган. ИЛ-4 кўрсаткичи ва ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 яллиғланиш кучайтирувчи таъсирили цитокинлари ўртасида тўғридан-тўғри боғлиқлик аниқланди, корреляция коэффициентлари эса ($r = 0,53$, $p < 0.05$; $r = 0.63$, $p < 0.01$; $r = 0.47$, $p < 0.05$)га тенг. Шунга кўра, цитокинларнинг синергетик таъсири НААда намоён бўлади деган хулосага келиш мумкин. Шунинг ҳам таъкидлаш мумкинки, артериал гипертензия билан НАА да ИЛ-4 даражасининг ўсиши яллиғланиш кучайтирувчи цитокинларга нисбатан компенсацион хусусиятга эга. Тадқиқотлар турли даражадаги эндотелиал дисфункцияга эга бўлган НАА беморларида яллиғланиш кучайтирувчи цитокинлар таркибидаги сезиларли фарқларни аниқлади. Яллиғланиш кучайтирувчи цитокинларнинг энг юқори даражаси эндотелиал дисфункцияси бўлган III даражали НАА беморларида топилган. Ушбу гуруҳдаги беморларда ФНО α таркиби 78,1% ($p < 0,01$), ИЛ-1 β 71,8% ($p < 0,01$), ИЛ-6 80,1% ($p < 0,01$) ни НАА билан эндотелиал дисфункция II босқичи бўлган беморларга қараганда юқори. (2-расм). НАА беморларида ИЛ-1 β кўрсаткичини аниқланганда IL-1 β даражасининг ўртача ўсишини аниқлади. III даражали ЭД бўлган НАА беморларида қон зардобидан IL-1 β нинг энг юқори концентрацияси аниқланди. Бундан ташқари, ИЛ-6 даражасининг НАА билан оғриган беморларнинг назорати билан таққослаганда ўсишини аниқладик, бу эса ЭД нинг кучайиши билан ортди. Энг юқори кўрсаткичлар IV даражали ЭД билан НАА бўлган беморларда аниқланди. Артериал гипертензиянинг ривожланиш даражаси ҳар хил бўлган НАА бўлган беморларда ИЛ-6 концентрациясини ўрганиш НАА билан АГ III босқичи бўлган беморларда унинг юқори даражаси аниқланди.

ИЛ-6 гепатоцитларда яллиғланишнинг иккинчи даражали иштирокчилари - ўткир фазада оксилларни ишлаб чиқаришни рағбатлантирувчи асосий цитокин: С-реактив оксил (СРО), амилоид А, аполипопротеин- α , фибриноген, комплемент компонентлари [79; б.17-25]. Яллиғланиш жараёнидаги ушбу иштирокчиларнинг барчаси маҳаллий ва тизимли яллиғланиш

реакцияларини ривожлантиради. ИЛ-6 - прокоагулянт қон тизимига таъсир қилади ва қон ивишини кучайишига олиб келади [41; б. 27-30].



IL-4 α -спирал
устунлиги билан
молекулалар

TNF α да (β -сендвич)
 β -қават устунлиги
билан молекулалар

IL-8 α -спирал ва
 β -қават таркиби
молекулалари

Рис.3.1 IL-4, TNF α , IL-8 цитокинларнинг тузилиши (Л.Г. Малая. 2000.)

Артериал гипертензия ривожланишининг ҳар хил даражаларига эга бўлган НАА беморларида яллиғланишни кучайтирувчи цитокинлар концентрациясини аниқлашда НАА касалларида гипертензив синдромнинг оғирлиги билан яллиғланишни кучайтирувчи цитокинлар даражасининг ўсиши аниқланди. Яллиғланишни кучайтирувчи цитокинларнинг энг юқори кўрсаткичлари НАА ва АГ III даражали беморларда кузатилди.

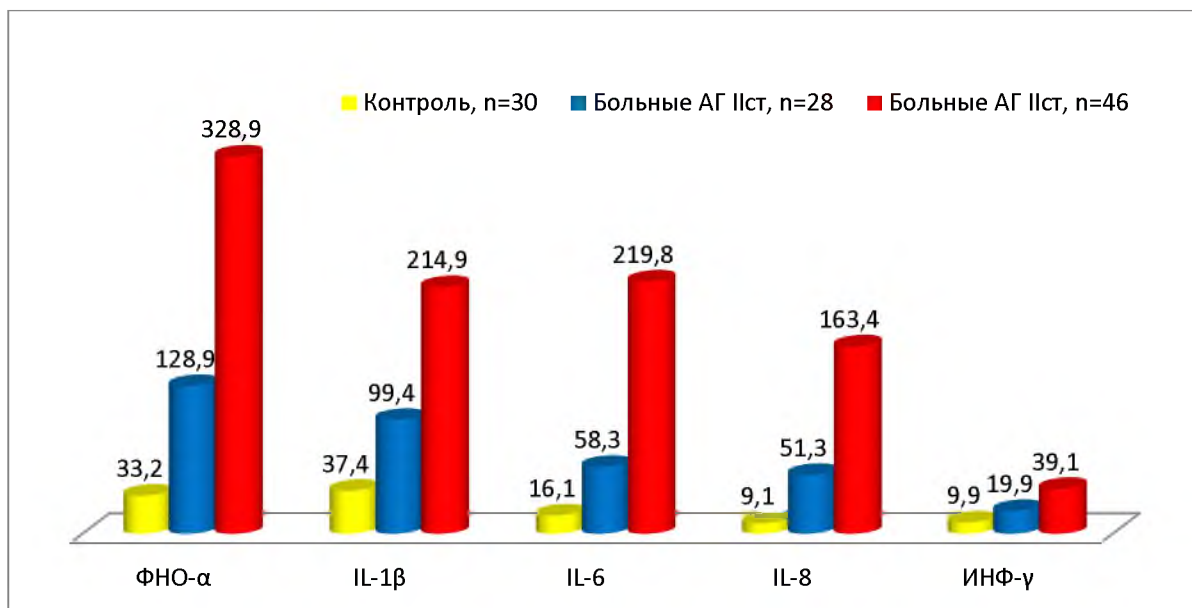
Биз АГ ва ЭД ҳар хил оғирлик даражаларига эга бўлган НАА бўлган беморларда яллиғланишни кучайтирувчи цитокинлар таркибидаги қуйидаги ўзгаришларни аниқладик. НАА беморларининг қон зардобидаги ИЛ-4 даражаси, назорат гуруҳига нисбатан, НАА гуруҳида ИЛ-4 даражасининг анча юқори эканлиги аниқланди. НАА бўлган беморларда ИЛ-4 кўрсаткичлари, ЭД даражасига қараб, ИЛ-4 нинг юқори даражаси IV даражали ЭД билан НАА бўлган беморлар гуруҳида эканлигини аниқлади. НАА бўлган беморларнинг қон зардобидаги ИЛ-4 кўрсаткичлари динамикасини ўрганиш, АГ ривожланиш даражасига қараб, АГ III босқичли беморларда .., АГ I босқичи билан НАА бўлган касалланганларга нисбатан, ИЛ-4

концентрацияси анча юқори эканлиги аниқланди. Бизни тадқиқотда ИЛ-4 ва ИЛ-1 β ($r=0,64$, $p<0,01$), ИЛ-4 ва ФНО α ($r=0,51$, $p<0,05$), ИЛ-4 ва ИЛ-6 ($r=0,47$, $p<0,05$) тарки орасида тўғридан-тўғри боғлиқлик аниқланди. III даражали ЭД ($68,9 \pm 6,2$ пг / мл, $p < 0,01$) билан НАА бўлган беморларда юқори корреляция боғланиш даражаси кайд этилди. НАА бўлган беморларда АГ ривожланиш даражасининг оғирлигига параллел равишда ИЛ-4 кўрсаткичларининг ўсиши ҳам аниқланди; АГ III босқичи билан НАА бўлган беморларида юқори кўрсаткичлар ($85,2 \pm 5,1$ пг / мл, $p < 0,01$) аниқланди.

НАА бўлган беморларнинг қон зардобидаги ТФР- β_1 параметрларини аниқлашда, шунингдек, назорат гуруҳи билан таққослаганда жуда кўп маълумотлар аниқланди. III даражали ЭД бўлган НАА беморлар гуруҳида унинг қиймати - $89,4 \pm 5,2$ пг / мл ($p < 0,01$) юқори эди. ТФР- β_1 индексларида сезиларли ўзгаришлар НАА бўлган АГнинг турли босқичларига эга беморларда кузатилиб, бунда унинг юқори даражаси III босқичли артериал гипертония билан НАА беморларда ($96,6 \pm 5,7$ пг / мл, $p < 0,01$) ўрнатилди.

НАА беморларида ИЛ-10 даражасини ўрганиш натижасида $23,1 \pm 1,2$ пг / мл кўрсаткич аниқланди, бу эса назорат гуруҳининг кўрсаткичларидан анча юқори эди (4-жадвал). АГ III босқичи билан НАА беморларда, ИЛ-10 нисбатан юқори даражала эканлиги аниқланди. НААда ИЛ-10, ФНО α ва ИЛ-1 β индекслари ўртасида тўғридан-тўғри боғлиқлик аниқланди, бунда корреляция коэффициентлари қуйидагига: $r=0,63$, $p<0,01$, $r=0,69$, $p<0,01$ мос келади.

Бизнинг тадқиқотларимиз натижасида, НАА бўлган беморларда ИЛ-10 ва ТФР- β_1 концентрациясининг ўсишини, шунингдек, яллиғланишга қарши таъсирли цитокинлар ва ЭД кўрсаткичлари ортиши ўртасида ўзаро боғлиқлик аниқланди. Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, ЭД III даражаси билан НАА касалларида яллиғланишга қарши цитокинлар нисбатан юқори кўрсаткичдалиги топилди (3.2-жадвал).



3.1.расм. АГ II ва АГ III босқичларида носпецифик аортоартериит билан касалланган беморларда цитокин ҳолатининг кўрсаткичлари

НАА беморларининг қон зардобида ТФР-β₁ кўпайиб, ЭДнинг оғирлиги ва АГ даражаси билан ортганини текширишлар кўрсатди. НАА билан оғриган беморларда биз томонидан ўрнатилган ИЛ-10, ТФР-β₁ нинг ортиқча ишлаб чиқарилиши яллиғланишнинг фаоллашишига жавобан компенсатор механизм ҳисобланади. Олинган маълумотлар НАА фонида АГ бўлган беморларда иммун ҳолат ва эндотелиал дисфункцияга тузатувчи таъсир кўрсатадиган дори-дармонларни қўллаш мақсадга мувофиқлигини тасдиқлади.

3.2-жадвал

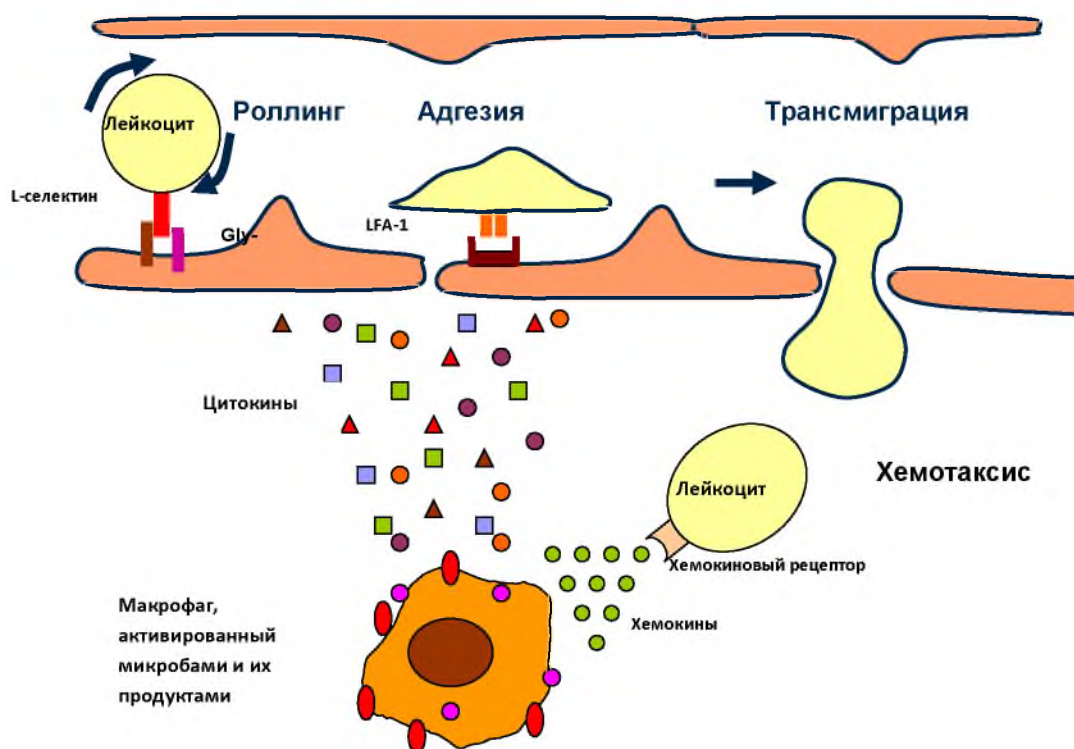
НАА беморларининг қон зардобида яллиғланишга қарши таъсирли цитокинларнинг таркиби

	Назорат, n=30	АГ II босқич билан НАА беморлар, n=28	АГ II босқичли беморлар, n=46
ИЛ-4 (пг/мл)	24,2±4,5	38,4±2,4**	68,9±6,2***^^^
ИЛ-10 (пг/мл)	14,4±3,6	23,1±1,2*	34,8±1,2***^^^
ТФР-β ₁	38,9±6,9	68,8±2,2***	89,4±5,2***^^^

Изоҳ: * - назорат гуруҳи маълумотларига нисбатан фарқлар аҳамиятли (* - P<0.05, ** - P<0,01, *** - P<0,001), ^ - НАА АГII

босқичи беморлар гуруҳи маълумотларига нисбатан фарқлар аҳамиятли ($^{^^} - P < 0,001$)

АГ билан оғриган НАА беморларида ўтказилган иммунологик тадқиқотларимиз АГ ривожланиш босқичи, ЭД нинг оғирлик даражаси билан ўзаро боғлиқ бўлган яллиғланишни куча сйтирувчи таъсирли цитокинлар даражасининг ошишини, бунинг оқибатида ЭД нинг ривожланиши ва кучайишини аниқлади. Шунингдек, компенсатор характерга эга бўлган яллиғланишга қарши цитокинлар (ИЛ-4, ИЛ-10,) кўрсаткичларининг ўсишини аниқладик, уларнинг мақсади яллиғланишни кучайтирувчи таъсирли цитокинларнинг фаоллигини бостириш билан артериал гипертония билан оғриган НАА беморларида қон томирлар эндотелиал зарарланишида яллиғланиш жараёнини кучайишини чегаралашдан иборат.



3.2.расм. Лейкоцитларнинг трансвакуляр миграцияси схемаси (Чихладзе Н.М. 2008)

НАА билан касалланган беморларда артериал гипертензия ривожланиши касалликнинг прогнози ва натижасини аниқлайдиган юрак-қон томирлари учун кераксиз ўлимларни ривожланишининг асосий синдроми ва хавф омилига айланади.

НАА билан оғриган беморларда артериал гипертензия ривожланишининг асосий омиллари қон томир деворининг эластиклигини пасайиши, буйрак артерияларининг стенози, мия ишемияси ва тизимли гемодинамик бузилишлардир [108; б.203-209].

§ 3.2. НАА бўлган беморларда эндотелиал дисфункцияни ривожланишида иммунитетнинг хужайравий таркибий қисмининг роли.

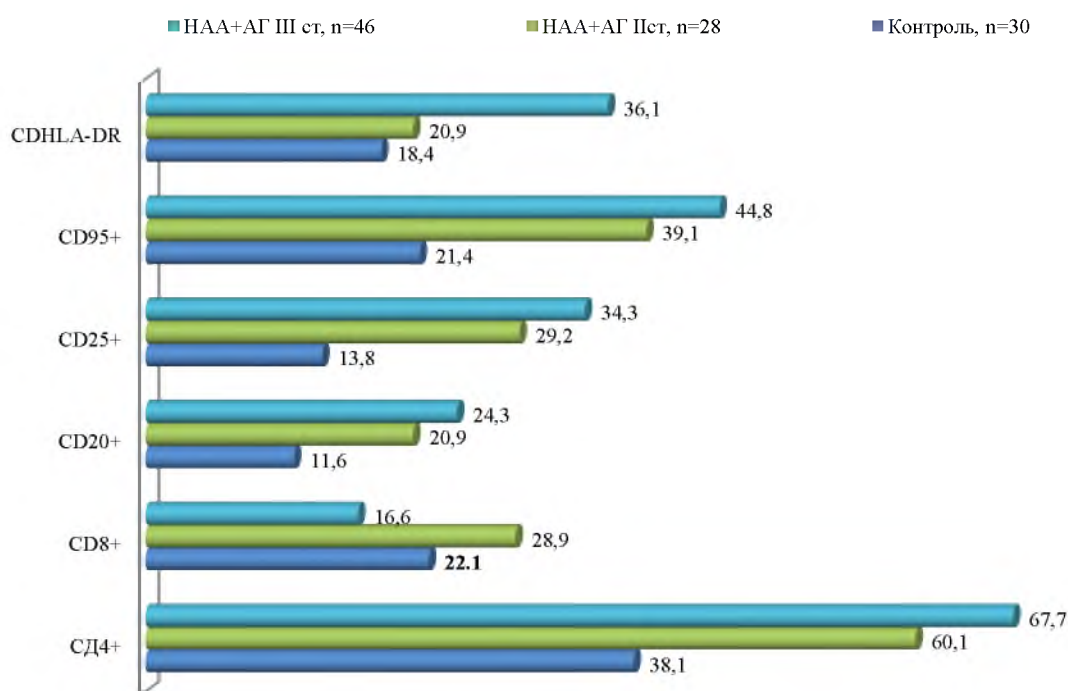
Замонавий қарашларга кўра, томирлар девори ҳолатининг динамикасида асосий рол эндотелий - қон томирларининг ички қатламига тегишли. Эндотелий НАА нинг асосий “нишон-органи” ҳисобланади. Зарар етказувчи омиллар (гипоксия, яллиғланиш) таъсири остида эндотелийнинг компенсатор (кенгайтирувчи) қобилиятининг аста-секин камайиши ва бузилиши, вазоконстрикторларнинг эндотелий томонидан ишлаб чиқарилишининг кучайиши, силлиқ мушак хужайраларининг ўсиши ва кўпайиши, прокоагулянт омиллар ва эркин радикаллар, кислород ҳосилалари миқдорини ошиши кузатилади. [22; б.72-77].

Биз юрак-қон томир касалликларида эндотелиал дисфункцияни ривожланишида сурункали иммун яллиғланишининг ролини инобатга олган ҳолда НАА бўлган беморларда хужайравий иммунитет ва қон томирлари эндотелийсининг функционал ҳолати ўртасидаги корреляцион боғлиқликни ўргандик.

Хужайравий иммунитетни ва қон томир эндотелийсининг функционал ҳолатини ўрганиш НАА фаоллигининг ўртача даражаси бўлган 74 нафар беморда ўтказилди. Барча беморларда артериал гипертензия (АГ) бўлган (28 киши II босқич, 46 киши III босқич).

2-расм

Показатели клеточного звена иммунитета в периферической крови у больных НАА

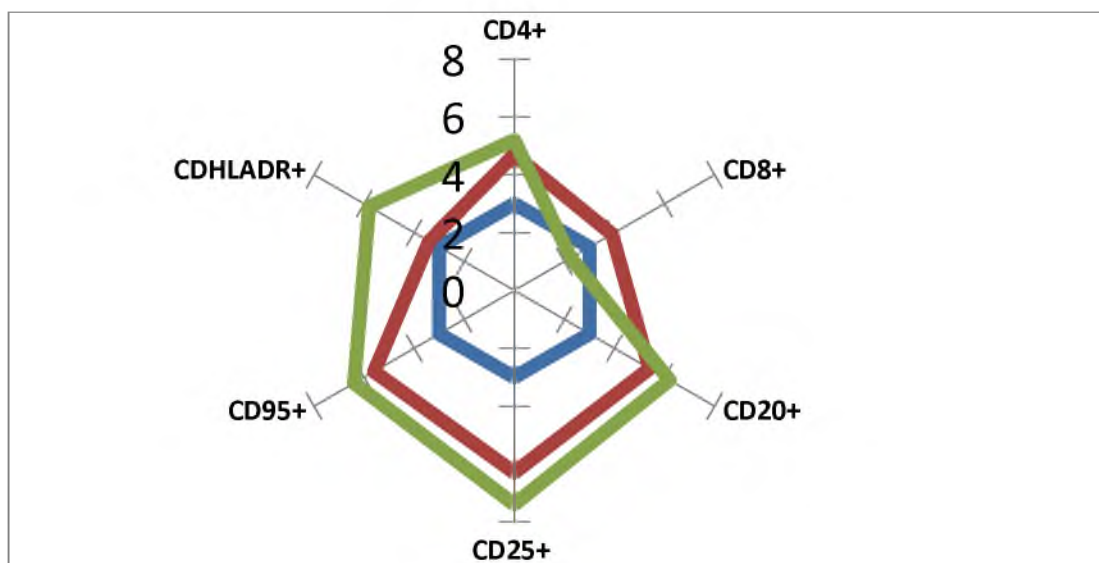


Эндотелиал функцияларининг хусусиятларига контекштирилганда эндотелин-1 (ЭТ-1) микдорини аниқлаш ва елка артериясининг эндотелийга боғлиқ вазодилатация (ЭВД) сини аниқлаш киради.

НАА бўлган беморларда иммунитетнинг хужайравий компонентини ўрганиш натижалари 3.3-жадвалда келтирилган. Олинган маълумотлар шуни кўрсатадики, НАА бўлган беморларда периферик кон лимфоцитларининг субпопуляция таркибининг назорат гуруҳига нисбатан нисбати бузилган. АГ II босқичи бўлган НАА касалларида CD4 + ва CD8 + хужайралари сонининг кўпайиши кузатилади. АГ III босқичли НАА бўлган беморлар гуруҳида, АГда CD4 + ва CD8 + лимфоцитлари таркибида НАА ва АГII босқичи бўлган беморларда тегишли кўрсаткичларга нисбатан ўсиш тенденцияси кузатилди. Иммунитетнинг В-хужайралар звеносини ўрганиш натижасида НАА бўлган беморларнинг қонида CD20 + лимфоцитлари микдори кўпайганлиги аниқланди, бу эса АГ оғирлиги билан ортди. Лимфоцитлар фаоллашувининг эрта маркери - АГ босқичи билан такосланадиган НАА беморларида интерлейкин-2

рецепторлари альфа занжири (CD25 +) ва кеч фаоллашув белгиларининг (HLA-DR+) экспрессиясининг кўпайиши аниқланди. Апоптоз CD95 + индуктор омилининг лимфоцитларга таъсирини баҳолашда НАА бўлган беморларда CD95 + нинг кўпайиши аниқланди, бу эса АГ босқичига параллел равишда ошди. Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, артериал гипертензия босқичи билан боғлиқ бўлган НАА бўлган беморларда хужайравий иммунитет бузилиши чуқурлашди.

CD4 + ($67,7 \pm 3,3\%$), CD8 + ($16,6 \pm 2,5\%$) фенотипи таркибидаги максимал ифодаланган ўзгаришлар, CD20 + таркибидаги ўсиш ($24,3 \pm 1,4\%$), шунингдек уларнинг экспрессиясини бузилиши эрта CD25 + ($34,3 \pm 1,4\%$), кеч HLA - DR + ($36,1 \pm 1,9\%$) маркерлар фаоллашуви ва апоптозни индуктор факторлари CD95 + ($44,8 \pm 2,9\%$) НАА ва АГ III босқичи бўлган беморларда пайдо бўлди.



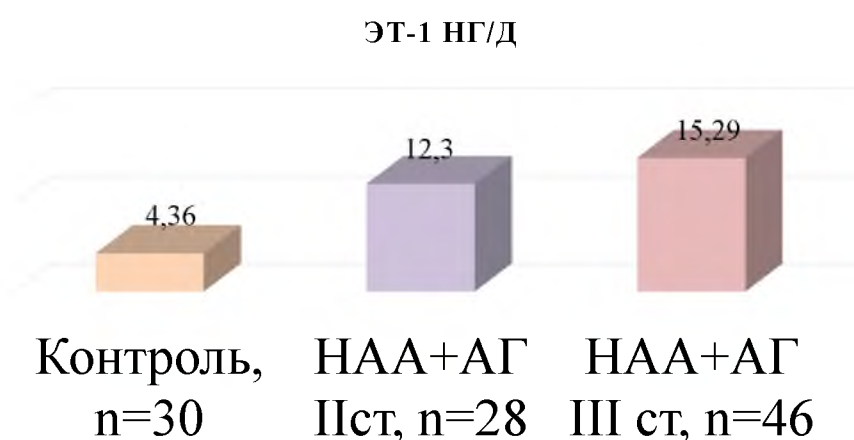
§ 3.3. НАА бўлган беморларда эндотелиал дисфункцияни ривожланиши.

§3.3.1. АГ нинг турли босқичлари билан НАА беморларида ЭТ-1 таркибининг натижалари.

НАА да иммун яллиғланишнинг ривожланиши натижасида зарар кўрган эндотелий дисфункцияси юзага келганда эндотелин-1 секрециясининг кўпайиши ва NO ҳосил бўлишининг пасайиши

кўринишида намоён бўлади, бу эса томирларнинг торайиши, тромб ҳосил бўлиши ва қон томирлар деворларини қайта қуриш жараёнларини фаоллашувига ёрдам беради. Артериал гипертензиянинг турли босқичлари бўлган НАА беморларида ЭТ-1 таркибини аниқлашда артериал гипертензия босқичига параллел равишда ЭТ-1 концентрациясининг ошганлиги аниқланди. ЭТ-1нинг максимал даражаси ($15,29 \pm 1,2$ нг / л, $p < 0,01$) НАА ва АГ III босқичи бўлган беморларда кузатилди.

АГ босқичига боғлиқ ҳолда наа беморлар қонида ЭТ-1 таркиби



3 - расм

Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, ЭТ-1 концентрациясининг носпецифик аортоартериит билан оғриган беморларда соғломлар ($4,36 \pm 0,58$ нг / л) билан таққослаганда ошган. НАА беморларида ЭТ-1 таркибини таҳлил қилиш АГ ривожланишининг оғирлигига параллел равишда ЭТ-1 концентрациясининг ошганлигини аниқлади. ЭТ-1нинг максимал даражаси ($15,29 \pm 1,2$ нг / л, $p < 0,01$) НАА ва АГ III босқич билан оғриган беморларда кузатилган, бу ушбу гуруҳга асосан оғир ЭД билан оғриган НАА касаллари киритилганлиги билан боғлиқ.

Шундай қилиб, бизнинг тадқиқотимиз маълумотлари шуни кўрсатадики, текширилган беморлар орасида 36 нафар (51,3%) бемор II даражали, 38 нафари (48,7%) бемор III даражали ДЕ бўлган. Гемодинамик зўриқишнинг ривожланиши билан яллиғланиш, АГнинг юқори кўрсаткичлари каби зарар етказувчи омилларнинг доимий ва узокроқ таъсири томирларнинг қисқарувчи ва кенгаювчи функцияларининг бузилишига,

эластиклигининг ёмонлашишига ва шунга мос равишда эндотелийнинг "кенгайиш" қобилиятига олиб келади. Натижада, вазоконстриктор медиаторлар, шу жумладан ЭТ-1 ишлаб чиқаришнинг кўпайишига, эндотелиал дисфункциянинг (ЭД) ривожланишига сабаб бўлади [111; б. 357-363].

Артериал гипертензия билан оғриган беморларда ЭБВД ва эндотелиал функцияларнинг лаборатор маркерлари (ЭТ-1) ўртасидаги ўзаро боғлиқликни аниқлаш, ушбу кўрсаткичлар ва ЭБВД ўртасида тесқари корреляция аниқланди ($r=-0,83$, $p<0,001$; $r=-0,56$, $p<0,01$ мос равишда). Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, эндотелийнинг вазорегуляция функцияси бузилиши билан артериал гипертензия бўлган беморларда эндотелиал дисфункция, ЭТ-1 гиперпродукцияси, артериал гипертензия оғирлиги билан ривожланиб боради. Эндотелиал хужайралар қон томир тонусини, қоннинг реологик хусусиятларини ва қон томирларининг ўтказувчанлигини ва яллиғланиш жараёнларини бошқаришда фаол иштирок этади [31; б.148-151.40; б.2009]. Корреляцион таҳлил натижалари активатсиянинг муҳим ролини кўрсатади. Корреляцион таҳлил натижалари, НАА бўлган беморларда эндотелиал дисфункция синдромини шакллантиришда иммунитетнинг хужайравий қисмининг фаоллашишининг роли аҳамиятли эканлигидан гувоҳлик беради.

§3.3.2. Артериал гипертензиянинг турли босқичлари билан НАА бўлган беморларда елка артериясининг эндотелийга боғлиқ вазодилатацияси кўрсаткичлари.

Сўнгги йилларда тадқиқотчиларнинг эътиборини қон томир деворининг ҳолати, унинг эластиклиги, артериал гипертензия билан оғриган беморларда касалликнинг шаклланиш механизмларини тушунтириш, юрак-қон томир асоратларини олдини олиш нуқтаи назаридан ҳам жалб қилмоқда. Шу муносабат билан, артерияларнинг қаттиқлигидан турли хил клиник ҳолатларда кузатилган гемодинамик ўзгаришларни таҳлил қилиш, ушбу касалликнинг патогенезини яхшироқ тушуниш учун дори воситаларининг таъсир механизмини тушунтириш учун фойдаланилади.

Ушбу тадқиқотда эндотелиал функция ҳолати елка артериясининг ЭБВД даражасини аниқлаш орқали баҳоланди.

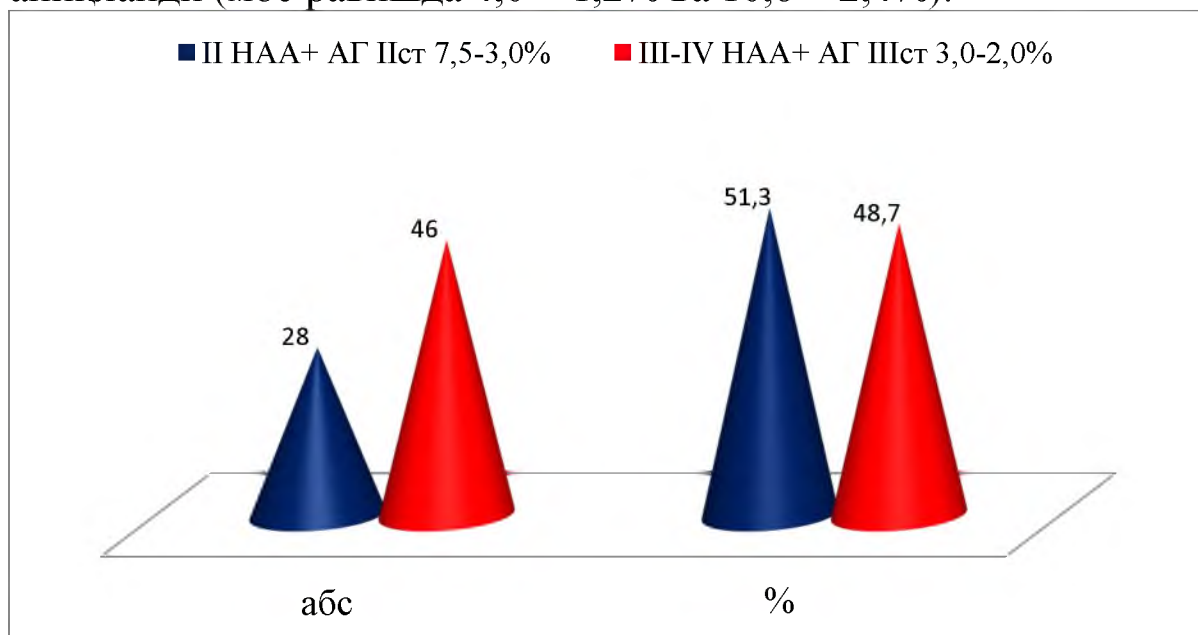
Барча беморлар манжетли синама параметрларига қараб 2 гуруҳга рандомизация қилинган. Елка артериясининг эндотелийга боғлиқ вазодилатацияси катталиги бўйича аниқланган вазорегуляцион эндотелиал дисфункциянинг оғирлиги тасодифийликнинг мезонидир (3.5-жадвал).

3.5-жадвал

НАА билан касалланган беморларни вазорегуляцион дисфункция оғирлиги даражасига қараб манжетли синама натижаларига кўра тақсимланиши.

ЭД оғирлиги	АГ даражаси	Манжетли синамада елка артериясини дилатация даражаси	абс	%
II	НАА+ АГ II б	7,5-3,0%	28	51,3
III-IV	НАА+ АГ III б	3,0-2,0%	46	48,7

Носпецифик аортоартериит билан текширилган барча беморларда реактив гиперемия билан ўтказилган синама пайтида ЭБВД нинг назорат гуруҳига нисбатан сезиларли пасайиши аниқланди (мос равишда $4,0 \pm 1,2\%$ ва $10,6 \pm 2,4\%$).



3.3-расм. НАА билан касалланган беморларни вазорегуляцион дисфункция оғирлиги даражасига боғлиқ ҳолда манжетли синама натижаларига кўра тақсимланиши.

Шунингдек, реактив гиперемия билан ўтказилган синама пайтида елка артерияси диаметрини ўзгаришига кўра, НАА бўлган беморларда қон томир эндотелий дисфункциясини аниқлаш бўйича тадқиқотлар ўтказдик (3.6-жадвал).

Артериал гипертензив беморларда реактив гиперемия билан ўтказилган синама пайтида қон томир девори эндотелийсининг вазорегуляцион фаоллигини аниқлаш унинг назорат гуруҳига нисбатан бузилганлигини кўрсатди. Артериал гипертензив беморларда реактив гиперемия билан ўтказилган синамада елка артериясининг нисбий кенгайиши назорат гуруҳидаги $10,6 \pm 2,1\%$ га нисбатан $6,4 \pm 1,4\%$ дан сезиларли даражада камлиги аниқланди. Реактив гиперемияда артериал гипертензия билан касалланган беморларда қон оқими тезлигининг унчалик сезиларли бўлмаган ўзгариши аниқланди (назорат даражасидан 31% га паст), оқим туфайли юзага келадиган ўртача дилатация кўрсаткичи артериал гипертензив беморларда 1,5 баравар паст бўлди. Артериал гипертензия II босқичи билан оғриган беморларда, эндотелийга боғлиқ вазодилатация қиймати ($6,1 \pm 0,3\%$) АГ I босқичли беморлар гуруҳига караганда сезиларли даражада камлиги ($7,6 \pm 0,4\%$) аниқланди.

НАА бўлган беморларда реактив гиперемия билан ўтказилган синама пайтида елка артериясининг нисбий кенгайиши назорат гуруҳига караганда сезиларли даражада кам - мос равишда $6,2 \pm 1,3\%$ ва $10,5 \pm 2,3\%$. АГ III босқичли НАА беморлар гуруҳида, реактив гиперемияда қон айланиши тезлигининг сезиларли ўзгариши аниқланди (назорат даражасидан ўртача 35% га паст), оқим натижасида келиб чиқадиган ўртача кенгайиш даражаси НАА бўлган беморларда назорат билан таққослаганда 1,5 га кам.

Биз олиб борган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, АГ билан оғриган НАА беморларида елка артерияси диаметри, реактив гиперемия ҳосил бўлиши билан елка артериясининг эндотелийга боғлиқ вазодилатация синамаси ўтказилганда 10% дан кам ошган, бу эса шуни кўрсатадики АГ билан НАА бўлган беморларда ҳар хил даражали ЭД мавжудлигини. АГ билан оғриган НАА билан касалланган беморларнинг учдан бирида, реактив гиперемия ҳосил бўлиши билан елка артериясининг эндотелийга боғлиқ

вазодилатацияси пайтида биз парадоксал вазоконстрикцияни аниқладик.

Артериал гипертензия билан оғриган НАА беморларини ўрганиш натижалари парадоксал вазоконстрикцияни 33% ҳолларида ва вазодилатация етишмовчилиги ҳар хил даражаларини ҳамма ҳолатларида аниқланди. Иккинчиси нисбатан оғирроқ ЭД ни кўрсатди.

3.6-жадвал

АГ даражасига боғлиқ ҳолда НАА билан касалланган беморларни елка артериясида қон оқими кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Текширилувчилар гуруҳи		
	Назорат (n=30)	НАА+АГ II б (n=28)	НАА+АГ III б (n=46)
Дастлабки диаметри ммда	4,2±0,1	3,8±0,1**	3,6±0,1***
Реактив гиперемия билан 30 с учун артерия диаметри,мм	5,1±0,2	4,4±0,**	4,2±0,1***
Реактив гиперемия билан 60 с учун артерия диаметри,мм	4,8±0,1	4,1±0,1***	3,9±0,1***
Реактив гиперемия билан 90 с учун артерия диаметри,мм	4,5±0,1	3,9±0,1***	3,7±0,1***
Оқим туфайли дилатация, %	10,5±2,3	6,2±1,3	6,0±4,3
Нитроглицерин туфайли дилатация, %	18,4±2,5	15,7±2,4	15,2±2,4
Дастлабки қон оқими тезлиги, мл /с	1,14±0,29	1,06±0,19	1,02±0,9
Реактив гиперемия пайтида қон оқими тезлигини ўлчаш, %	209,1±36,4	128,2±32,1	120±32,1*

Изоҳ: * - назорат гуруҳи маълумотларига нисбатан фарқлар аҳамиятли (** - P<0,01, *** - P<0,001), НАА АГ II б бўлган беморлар гуруҳига нисбатан фарқлар. аҳамиятсиз (P>0,05)

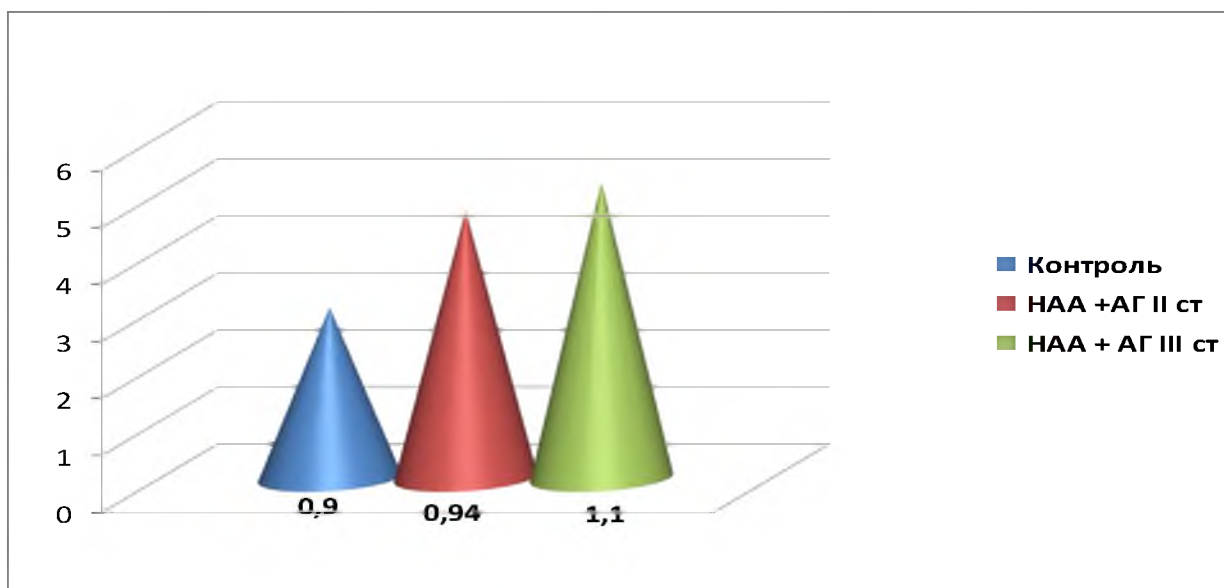
§3.3.3. ИМҚ ўзгаришларининг эндотелийнинг функционал ҳолатига таъсири ва НАА бўлган беморларда кон-томирларни қайта қурилиши.

Эндотелийнинг функционал ҳолатини кон томир тизимини қайта қурилиши жараёнларига таъсирини баҳолаш учун эндотелиал дисфункциянинг ҳар хил оғирлиги билан НАА бўлган беморларда ИМҚни аниқладик. ИМҚ аппаратда В-режимда кон томирларини ультратовушли дуплекс сканерлаш усули орқали аниқланди (SSI 5000 SonoScape). Америка Артериал гипертензияни ўрганиш бўйича ассоциациясининг тавсияларига биноан, ИМҚ 0,9 мм дан кам бўлса норма деб, интима қалинлашган деб қабўл қилиш учун эса, интиманинг қалинлиги 0,9 мм га тенг ёки ундан катта бўлиши керак.

ЭД II босқичли НАА бўлган беморларда ўртача ИМҚ қиймати, ЭД III-IV босқичли НАА бўлган беморларда $0,94 \pm 0,02$ мм бўлган ва назорат гуруҳининг кўрсаткичларидан ($0,65 \pm 0,03$ мм) сезиларли даражада фарқ қилади. ДЕ ТИМ ўртача $1,1 \pm 0,03$ мм ни ташкил этди ва назорат гуруҳидаги ва ЭД II босқичли НАА бўлган беморларнинг кўрсаткичларидан сезиларли даражада ошиб кетди. ЭБВД ва уйқу артерияларининг ИМҚ қиймати ўртасида юқори даражадаги тесқари боғлиқлик аниқланди ($r = -0.89$, $p < 0.01$). НАА бўлган беморларнинг барча гуруҳларида, эндотелиал функция бузилишининг оғирлигидан қатъи назар, ИМҚ кўрсаткичлари назорат гуруҳидаги кўрсаткичлардан юқори эди ($p < 0.05$). Энг юқори ИМҚ қиймати III-IV босқичли беморлар гуруҳида кузатилди. ЭД ва мос равишда $1,1 \pm 0,03$ мм., $1,26 \pm 0,02$ ва $1,19 \pm 0,02$ см ни ташкил этди, назорат гуруҳида эса бу кўрсаткичлар $0,65 \pm 0,09$ мм, $0,86 \pm 0,07$ см ва $0,85 \pm 0,07$ с ни ташкил этди.

Ўтказилган тадқиқотлар НАА бўлган беморларда эндотелиал функция кўрсаткичлари ва цитокин ҳолати ўртасида юқори даражадаги корреляция мавжудлигини кўрсатди. ЭТ-1 даражаси, кон зардобидаги яллиғланишни кучайтирувчи цитокинлар миқдори ўртасида тўғридан-тўғри боғлиқлик аниқланди, ЭБВД қиймати ва ушбу цитокинлар концентрацияси ўртасида тесқари боғлиқлик ўрнатилди, бу ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 ИЛ-8, ИНФ- γ

хусусиятлирига боғлиқ эндотелиал дисфункцияни ривожланишига ва кучайишига туртки берди.



3.4-расм. НАА бўлган беморларда интима медиа қалинлиги ўзгаришининг қон томир эндотелийсининг функционал ҳолатига таъсири (%)

Хулоса қилиб шуни таъкидлаш мумкинки, НАА бўлган беморларда эндотелиал дисфункциянинг ривожланиши моноцитлар, макрофагларнинг фаоллашиши, яллиғланишни кучайтирувчи (ИЛ-1; ИЛ-6; ТНФа ИЛ-8, ИНФ-б) ва яллиғланишга қарши таъсирли цитокинларни гиперпродукцияси билан боғлиқ.

НАА бўлган беморларда артериал гипертензия бу катта ва ўрта калибрдаги томирларнинг иммун яллиғланиши натижасидир. Юрак-қон томир касалликларини шаклланиши вақтида қон томир деворининг эндотелиал катламининг зарарланиши патогенезнинг дастлабки боскичларида содир бўлади [36; б.64-68].

Ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, қон томир ўзанининг эндотелиал дисфункциясининг оғирлиги чап қоринча миокардининг структуравий ва функционал ҳолатидаги ўзгаришлар билан тўғридан-тўғри боғлиқдир; чап қоринча миокардини қайта тикланишининг энг ифодаланган белгилари

эндотелиал дисфункциянинг оғир даражасига эга НАА беморларида кузатилган.

Шундай қилиб, бизнинг ўтказган тадқиқотларимиз НАА бўлган беморларда эндотелиал дисфункциянинг мавжудлигини кўрсатди, бу эса артериал гипертензия ривожланиши ва ўсиб бориши билан ривожланади.

Шунингдек, тадқиқотлар яллиғланишни кучайтирадиган цитокинларнинг фаоллашувини аниқлади, бу эса артериал гипертензия билан ва НААда ЭДнинг ифодаланган даражаси билан ўзаро боғлиқ. Яллиғланишни кучайтирувчи цитокинемия билан бир қаторда, яллиғланишга қарши цитокинларнинг фаоллиги ошади, бу компенсацион характерга эга ва яллиғланишни чеклаш ва НАА бўлган беморларда АГдаги қон томир ўзанига етказилган зарарнинг оғирлигини камайтириш учун яллиғланишни кучайтирувчи цитокинлар ишлаб чиқарилишини бостиришга қаратилган. ЭД ҳосил бўлишининг цитокин механизмларини аниқлаш АГ бўлган беморларда терапияни такомиллаштиришнинг янги йўналишларини очиб беради.

Ушбу бобда биз қуйидагиларни асосладик:

1. Яллиғланишни кучайтирувчи цитокинларни ортиқча ишлаб чиқарилиши (ФНО α , IL-1 β , IL-6, IL-8, ИНФ- γ).
2. Энг ифодаланган ошиши НАА АГ III даражасида кузатилди.
3. Яллиғланишга қарши цитокинларнинг кўпайиши аниқланди: **ИЛ-4, ИЛ-10, ТФР- β_1 энг ифодаланган НАА АГIII даража.**
4. Яллиғланишни кучайтирувчи ва яллиғланишга қарши цитокинларнинг ортиқча ишлаб чиқарилиши НАА патогенезининг мультифакториал хусусияти билан боғлиқ бўлган синергетик таъсир ўтказиш тўғрисида далолат беради.
5. НАА бўлган беморларда иммунитетнинг хужайравий қисмини кўрсаткичларининг сезиларли силжиши III даражали АГ бўлган беморларда кучлироқ ифодаланганлиги аниқланди.
6. Эндотелин-1 концентрациясининг ошиши АГнинг ифодаланган босқичига параллел равишда ўрнатилди.
7. Эндотелин-1 ва ЭБВД ўртасида тескари ўзаро боғлиқлик аниқланди ($r=-0,83$, $P<0,01$; $r=-0,56$, $P<0,01$, мос равишда .

8. Томирларнинг эндотелиал дисфункцияси елка артериясини кенгайиши, қон оқими тезлигининг ўзгариши, елка артерияси диаметрини 10%дан камроғига ошганлиги аниқланди.

IV БОБ. КОМПЛЕКС ДАВОЛАШ НАТИЖАСИДА НАА БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА ҚОН ТОМИР ДЕВОРИ ЭНДОТЕЛИЙСИНИНГ ФУНКЦИЯСИ ВА ИММУН ҲОЛАТИ, КЛИНИК БЕЛГИЛАРИ ДИНАМИКАСИ

НАА патогенезида, клиник белгилар ва асоратларни ривожланишида муҳим жихатлардан бири бу эндотелийнинг тузилиши ва функциясининг бузилишидир. НААда у асосий нишон орган сифатида намоён бўлади, чунки қон томирларининг эндотелиал қопламаси қон томир тонусини, гемостазни, иммун жавобни бошқаришни, қон ҳужайраларининг қон томир деворига кўчишини, яллиғланиш омиллари ва уларнинг ингибиторларини синтез қилишда ва барьер функцияларни амалга оширади [42; б.229- 235.90; 40-42-бетлар].

НАА нинг энг кенг тарқалган клиник синдромларидан бири бу артериал гипертензия (АГ) бўлиб, у беморларнинг 60-70 фоизида учрайди.

Яқинда ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, юрак-қон томир касалликларини шаклланиши пайтида қон томир деворининг эндотелиал катламида зарарланиш НАА патогенезининг дастлабки босқичларида содир бўлади [2; б.160, 7; б.67-71.9; б.72]. Ҳозирги вақтда артериал гипертензияни даволаш, қон босимини бир марталик дозада назорат қилишни таъминлайдиган комбинацияланган препаратларни кун давомида қўллаш тавсия этилади. Комбинацияланган дори-дармонларнинг афзалликлари - бу беморларнинг даволаниши учун юқори комплекслиги ва мувофиқлиги, қон босимини янада аниқ назорат қилиш. Келажақда артериал гипертензия касаллигини даволашда турли хил таъсир кўрсатадиган икки ёки учта дори комбинациясида дори воситаларидан фойдаланиш юрак-қон томир асоратлари (ЮҚТ) ривожланиш хавфини самарали камайтириш учун асос бўлади.

Яқинда яқунланган кенг кўламли тадқиқотлар натижалари антигипертензив дориларнинг алоҳида синфларидан фойдаланиш чегараларини кенгайтди. Кальций антагонистлари (КА) уйқу артерияларининг интима-медиа қалинлигига фойдали таъсир

кўрсатади. Адабиёт маълумотларига кўра, кальций антагонистлари ва АПФ ингибиторлари вазопротектив таъсирга эга, қон томирларини қайта тикланишининг регрессиясини [24; б.16-18], ангиотензин II ҳосил бўлишини камайтириш орқали эндотелиал дисфункцияни тузатишга ёрдам беради [40; б.2009], моноцитлар-макрофаглар фаоллигини пасайтиради, адгезив молекулалар ва яллиғланиш медиаторларининг фаоллашувини бостиради, силлик мушак хужайраларининг зарарланган яллиғланиш ўчоғига ўтишини, қон томир деворининг силлик мушак хужайраларининг ўсишини келтириб чиқаради [67; б.28.74; б.568-576].

Шуни таъкидлаш керакки, экватор молекуласи таркибида сульфидрил гуруҳи мавжудлиги модданинг оксидланиш стрессига қарши туриш қобилиятини, кислородни фаол шакли ва бошқаларни, қон томир деворида ЭД шаклланишида иммун яллиғланиш жараёнларини ривожланишини бошлайдиган эркин радикалларни йўқ қилишни белгилайди. [26; б.5-10].

Кальций антагонистлари ва АПФ ингибиторлари вазопротектив таъсирга эга, қон томирларини қайта тикланишининг регрессиясини келтириб чиқаради [2; б.160.3; б.44-45.5; б.9-14], ангиотензин II ҳосил бўлишини камайтириш орқали эндотелиал дисфункциясини тузатишга ёрдам беради, моноцитлар-макрофаглар фаоллигини камайтиради, адгезия молекулалари ва яллиғланиш медиаторларининг фаоллашишини, силлик мушак хужайраларининг зараланган яллиғланиш ўчоғига ўтишини, қон томир деворининг силлик мушак хужайраларининг ўсишини ингибиция қилади [10; б.343-344.11; 62-64-бетлар].

Юқорида кўрсатилган жараёнлар ангиотензинни ўзгартирувчи фермент ингибитори лизиноприл (10 мг) кальций антагонисти амлодипин (5 мг) билан комбинациясини ўз ичига олган комбинирланган препарат экваторига яллиғланишга қарши ва ангиопротектив таъсир кўрсатишга имкон беради. Бундай турғун комбинация патофизиологик ва клиник жиҳатдан асосли, юқори самарадорликка эга, артериал гипертензия натижаларига ижобий таъсир кўрсатадиган далиллар базасига эга. Бундай комбинацияланган дориларни қунига бир марта қўллаш

беморнинг даволанишга содиклигини оширади ва даволанишнинг якуний натижаларини яхшилади [25; 67-61-бетлар].

Лизиноприлнинг амлодипин билан турғун комбинацияси Ўзбекистоннинг клиник амалиётида ушбу комбинациядан биринчиси сифатида пайдо бўлди ва бир неча йил ичида АГ ва юрак ишемик касаллиги (ЮИК) бўйича замонавий терапевтик ёндошувлар орасида жуда кучли ўрин эгаллади [4; б. 211-217.25; б.67 -71]. Иккала компонент ҳам юрак-қон томир прогнозига ижобий таъсир кўрсатадиган артериал гипертензияни даволашнинг биринчи даражали дориларига киради [18; б.5-12.52; б. 678-684.53; б.973- 981].

Ўзбекистонда бу комбинация 2008 йилда Экватор савдо номи билан рўйхатдан ўтган.

Сўнгги вақтда антиагрегант клопидогрел ҳам потенциал эндотелиопротектор сифатида фаол ўрганилди. Ҳозирги вақтда клопидогрелнинг қон томирлари эндотелийси томонидан азот оксиди ишлаб чиқаришни кўпайтириш қобилияти исботланган, бу унинг эндотелиопротектив таъсирининг муҳим исботидир (MoleroL., 2005). Шунинг учун НАА бўлган беморларда экватор ва антиагрегант клопидогрел (Плавикс) дан фойдаланишнинг клиник самарадорлигини қиёсий баҳолаш ўтказилиши шубҳасиз қизиқиш уйғотди.

Плавикс (клопидогрел) - замонавий антиагрегант восита, тиенопиридин синфининг вакили. У аденозиндифосфат учун тромбоцит рецепторларини блоклайди ва уларнинг фаоллигини ва агрегация қобилиятини пасайтиради. Оқибатда аорта ва артерияларнинг стенозлаш касалликларининг турли кўринишларида тромботик асоратлар хавфини камайтиради [22; б.72-77].

Далилларга асосланган тиббиёт нуқтаи назаридан клопидогрел антитромбоцитар дориларнинг бири ҳисобланади. Назарий ва лаборатор қарашлар асосида клиник фойдаланиш учун таклиф қилинган кўплаб дори-дармонлардан фаркли ўларок, клопидогрелнинг самарадорлиги ва хавфсизлиги жуда катта, тасодифий, назорат остида ўтказилган синовларда тасдиқланган [26; 5-10,49-бетлар; 1383-1388-бетлар].

§ 4.1. Комплекс терапия фонида НАА бўлган беморларда иммун ҳолати кўрсаткичларининг динамикаси.

Тадқиқотимизда биз артериал гипертензия билан оғриган НАА бўлган беморларда комплекс терапия фонида иммунологик кўрсаткичларнинг ўзгариши динамикасини ўргандик. Артериал гипертензия билан оғриган НАА беморларида ЭД ривожланишида иммунологик ўзгаришларнинг ролини ҳисобга олиб, биз экватор билан монотерапиядан сўнг беморлар гуруҳининг иммун ҳолати кўрсаткичларини ва плавикс билан экватор комбинацияланган беморларнинг иккинчи гуруҳини ўргандик. Шунга кўра, экватор ва антиагрегант плавиксининг иммунологик кўрсаткичларга ва эндотелиал дисфункцияга таъсири самарадорлиги баҳоланди.

74 нафар НАА билан касалланган беморлар текширилди, шулардан 25 нафари эркаклар (33,8%) ва 49 нафари (66,2%) аёллардир. Ёши 24 дан 39 ёшгача бўлган. Ўртача ёши $28,3 \pm 4,1$ эди. Назорат гуруҳига 30 нафар соғлом: 22 ёшдан 38 ёшгача бўлган 12 нафар эркак ва 18 нафар аёл, ўртача ёши $24,2 \pm 6,3$ ёш эди. Барча беморлар икки гуруҳга бўлинган: биринчи гуруҳга НАА билан касалланган 35 нафар бемор экваторни лизиноприл 10 мг / кун + амлодипин 5 мг / кун дозасида қабул қилиш учун тайинланган, иккинчи гуруҳга беморлар (39 киши) кирган, улар экваторга лизиноприл 10 мг/кун + амлодипин 5 мг / кун ва плавикс (клопидогрел) 75 мг / кун дозасида буюрилган; Терапия давомийлиги 10 ойни ташкил этди.

Тадқиқот шуни кўрсатдики, биринчи гуруҳда 10 ойлик терапиядан сўнг, ЭД II даражаси билан НАА бўлган беморларга экватор қўшилиши билан яллиғланишни кучайтирувчи таъсирли цитокинларида сезиларли пасайиш кузатилди: (кўрсаткичлар ФНО α $83,1 \pm 8,2$ пг / мл; ИЛ-1 β - $81,4 \pm 9,2$ пг / мл, ИЛ-6 - $74,8 \pm 4,1$ пг / мл ИЛ-8 - $84,1 \pm 3,6$ пг / мл; ИНФ- γ $24,1 \pm 3,6$ пг / мл).

Экватор + Плавикс комбинацияси тавсия этилган беморлар гуруҳида препарат комбинациясидан фойдаланилганлиги учун самарали яллиғланишга қарши фаоллиги қайд этилди, бу эса қон зардобида цитокин кўрсаткичларининг янада пасайиши билан бирга кечди.

Факатгина экватор билан даволаш кўлланилган ЭД III-IV даражали бўлган биринчи НАА беморлар гуруҳида преднизолон билан асосий терапия фонида яллиғланишни кучайтируви цитокинлар кўрсаткичларининг пасайиши, ФНО α нинг таркиби 38,7% га, ИЛ-1 β 36,4% га, ИЛ-6 39,1% га, ИЛ-8 36,8% га, ИНФ- γ - 41,2% га камайганлиги кузатилди.

4.1-жадвал

Терапия фонида ЭД III-IV даражали бўлган НАА беморларнинг қон зардобидаги яллиғланишни кучайтирувчи таъсирли цитокинлари таркибининг динамикаси

Кўрсаткич	Группы обследованных(n=74)			
	Назорат (n=30)	Даволанишга ча (n=74)	Экватор терапия (n=35)	Экватор +плавикс терапия (n=39)
ФНО α пг/мл	33,2 \pm 3,6	128,9 \pm 7,6***	99,1 \pm 8,2***^^	50,3 \pm 5,4***^^^
ИЛ-1 β пг/мл	37,4 \pm 4,2	99,4 \pm 8,22***	63,4 \pm 9,2*^^	39,3 \pm 3,1^^^
ИЛ-6 пг/мл	16,1 \pm 3,4	58,3 \pm 6,1***	35,8 \pm 4,1***^^	24,1 \pm 3,6^^^
ИЛ-8	9,1 \pm 1,1	51,3 \pm 4,3***	32,1 \pm 3,6***^^^	22,1 \pm 3,6***^^^
ИНФ- γ	9,9 \pm 0,8	19,9 \pm 0,8***	12,1 \pm 3,6^	11,1 \pm 2,6^

Изох: * - назорат гуруҳи маълумотларига нисбатан фарқлар аҳамиятли (** - P<0,01, *** - P<0,001), даволашдан олдин гуруҳ маълумотларига нисбатан фарқлар аҳамиятли (^ - P<0,05, ^^ - P<0,01, ^^ - P<0,001)

Экватор + плавикс терапияси билан даволанган беморларнинг иккинчи гуруҳида яллиғланишни кучайтирувчи таъсирли цитокинлар даражасининг янада самарали пасайиши аниқланди. Экватор ва плавикс билан биргаликда даволаш натижасида ФНО α кўрсаткичлари 61,1% га, ИЛ-1 β - 60,4% га, ИЛ-6 - 61,7% га, ИЛ-8 - 56,8% га ИНФ- γ - 44,2% га камайди. Артериал гипертензия оғирлиги ҳар хил бўлган беморларда экватор ва плавикс яллиғланишни кучайтирувчи таъсирли

цитокинлар динамикасига таъсирини комбинациялашган терапияни баҳолаб, экваторни ўзи, экватор ва плавикс комбинациясига нисбатан III босқичли артериал гипертензия бўлган НАА беморларида ўрганилган цитокинларнинг динамикасига камроқ таъсир кўрсатди. III босқичли артериал гипертензия бўлган НАА беморларида экватор + плавикс ёрдамида терапия яллиғланишни кучайтирувчи таъсирли цитокинлар индексларининг назорат даражасигача пасайишига олиб келди; фақат экватордан фойдаланиш ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ- 6, ИЛ-8, ИНФ- γ таркибида сезиларли пасайиши билан бирга келди . НАА билан АГ III босқичи бўлган беморларда, комбинацияланган терапия (экватор + плавикс) яллиғланишни кучайтируви таъсирли цитокинларни бошқаришда ижобий натижалар берди, ammo НАА билан АГ III босқичи бўлган беморларда яллиғланишни кучайтируви таъсирли цитокинлар даражасини нормаллаштиришга эришилмади.

Биз ИЛ-4, ИЛ-10 ва ТГФ β 1 ($48,1 \pm 4,8$ пг/мл; $26,5 \pm 1,8$ пг/мл и $68,6 \pm 4,2$ пг/мл гача мос равишда) концентрациясининг сезиларли даражада пасайиши билан тавсифланган ЭД II даражаси бўлган НАА беморларида яллиғланишга қарши цитокинларни камайтириш учун экватор ва асосий терапиянинг самарали таъсирини аниқладик. Артериал гипертензия билан оғриган НАА беморларида экватор + плавикс кўллаш, қон босимини пасайтириш учун терапевтик фаолликнинг сезиларли даражада ошиши, яллиғланишга қарши цитокинлар кўрсаткичининг пасайиши (ИЛ-4- $36,2 \pm 3,1$ пг / мл, ИЛ-10 - $17,1 \pm 2,3$ пг / мл, ТГФ- β 1- $58,6 \pm 4,1$ пг / мл.) билан бирга келди.

ЭД III-IV оғирлик даражаси билан оғриган НАА беморлари гуруҳида экватор ва экватор + плавикс комбинациясидан фойдаланиш ушбу кўрсаткичларнинг унчалик муҳим бўлмаган ижобий динамикасини берди. Комбинацияланган терапия (экватор + плавикс + преднизолон) ёрдамида 10 ой давомида даволашдан сўнг ИЛ-4, ИЛ-10 ва ТФР- β 1 нинг таркиби мос равишда $61,2 \pm 3,8$ пг / мл ($p < 0,05$), $26,2 \pm 3,1$ пг / мл ($p < 0,05$) ва $74,9 \pm 4,8$ пг / мл ($p < 0,05$) ни ташкил этди.. Преднизолонни қабул фонида фақат экватор ишлатилган беморлар гуруҳида цитокин кўрсаткичларига сезиларли даражада пастроқ тузатувчи таъсир кўрсатди.

4.2-жадвал

Терапия фонида ЭД III-IV даражаси билан НАА бўлган беморлар қон зардобида яллиғланишга қарши таъсирли цитокинлар таркиби динамикаси

Кўрсаткич	Текширилувчилар гурухи (n =74)			
	Назорат (n=30)	Даволаниш гача(n=74)	Экватор терапия (n=35)	Экватор +плавикс терапия (n=39)
ИЛ-4пг/мл	24,2±4,5	68,9±6,2***	48,1±4,8***^^	36,2±3,1*^^^
ИЛ-10пг/мл	14,4±3,6	34,8±1,2***	26,5±1,8***^^	17,1±2,3^^^
ТФР-β ₁ пг/мл	38,9±6,9	89,4±5,2***	68,6±4,2***^^	58,6±4,1*^^^

Изох: * - назорат гурухи маълумотларига нисбатан фарқлар аҳамиятли (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001), даволашдан олдин гуруҳ маълумотларига нисбатан фарқлар аҳамиятли (^ - P<0,05, ^^ - P<0,01, ^^^ - P<0,001)

Экватор ва экватор билан плавикс комбинациясидан фойдаланиш самарадорлиги ИЛ-4, ИЛ-10 ва ТФР-β₁ кўрсаткичлари динамикаси ҳам АГ даражасига боғлиқ. II босқичли артериал гипертензия бўлган НАА беморларида экватор терапияси ушбу цитокинлар даражасининг сезиларли пасайишига олиб келди, экватор + плавикс терапия комбинацияси яллиғланишга қарши цитокин кўрсаткичларининг нормаллашишига олиб келди, III босқичли артериал гипертензия бўлган НАА беморларида комбинациялашган даволаш (экватор + плавикс) ИЛ-4, ИЛ-10 ва ТФР-- β₁ қийматларини сезиларли даражада пасайтирди (мос равишда 34,2%, 18,3% ва 44,6% га).

Шундай қилиб, ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, плавикс билан экваторни буюриш. асосий глюкокортикостероид ва иммунитетга йўналтирилган терапия фонида НАА бўлган беморлар учун фақат экватордан фойдаланиш билан таққослаганда иммун ҳолати кўрсаткичларига тузатувчи таъсирининг самарадорлиги катта бўлади, даволашнинг самарадорлиги эса ЭД оғирлигига ва НАА анамнезининг давомийлигига боғлиқ; терапиянинг энг катта фаоллиги НАА

бўлган ЭД II даражали ва II босқичли АГ белгиларига эга бўлган беморларда қайд этилган. НАА бўлган ушбу беморлар гуруҳида экватор билан монотерапийадан сўнг иммун ҳолати кўрсаткичлари миёрдан фарқ қилмади. АГ III босқичи бўлган беморларда ЭД II даражаси бўлса, экватордан фойдаланиш фонида иммун бузилишларини тузатишга эришилди. Комплекс моддаларни биргаликда қўллаш билан терапиянинг яллиғланишга қарши таъсирини кучайиши қайд этилди, бу иммунитетнинг моноцит-макрофаг звеноси фаоллигининг пасайиши, ЭД III-IV даражали НАА бўлган беморларда цитокин профилининг бузилишини тузатиш билан ва ЭД II даражали белгилар билан НАА бўлган беморларда иммунитет бузилишларини бартараф этиш намоён бўлди.

Бизнинг тадқиқотларимиз натижалари экватор + плавикс билан комбинацияланган терапиянинг самарадорлиги ва афзаллигини кўрсатади ва бу биргаликда буюрилган дорилар самарадорлигини механик қўшилиши билан эмас, балки уларнинг биргаликдаги таъсирини кучайтириш орқали содир бўлади. Бунинг сабаби шундаки, турли хил қўлланилиш нуқталари бўлган дорилар НАА ривожланишида турли хил патогенетик алоқаларга таъсир қилади ва уларнинг ўзаро таъсирини кучайтиради. Экватор ва плавиксдан биргаликда фойдаланиш уларнинг самарадорлигини сезиларли даражада яхшилаши мумкин. Шундай қилиб, кальций антагонистлари, АПФ ингибиторлари ва антиагрегантлар билан биргаликда терапия НАА патогенезининг асосий бўғинларига - РААС, САС фаоллашувига, эндотелиал дисфункцияни, иммунологик ўзгаришларни ва қон томир деворларини қайта тикланишига дарҳол таъсир қилишига имкон беради. Ушбу комбинацияланган терапия артериал гипертензия билан оғриган НАА беморларида антигипертензив даволаш натижаларини яхшилашга ёрдам беради.

§4.2. НАА бўлган беморларда комплекс терапиянинг клиник симптомларга ва қон томир эндотелиал дисфункциясига таъсири натижалари.

Кучсиз лаборатор иммунологик текширишлар билан бир каторда биз комбинацияланган терапия натижасида клиник

белгилар динамикасини баҳоладик. Артериал гипертензия билан оғриган НАА бўлган беморларда ўтказилган комбинирланган терапия фонида ижобий клиник эффе́кт қайд этилди. Умумий ҳолатнинг яхшиланиши, бош айланиши, бош оғриғининг пасайиши кузатилди. 33,2% ҳолларда қон босими мақсад даражасига (130/90 мм с.уст.) эришилди, АГ II босқичи билан барча НАА беморларининг 66,2% и ва НАА + АГ III беморларидан 25,7% беморларда қон босимининг дастлабки даражадан 20% дан кўпроққа пасайишига эришилди.

4.3-жадвал

Терапия фонида НАА беморларининг қон зардобидаги ЭТ-1 таркибининг динамикаси

	ЭД II даража НАА беморлар терапияси			
	Назорат	Даволашгача, n=36	Экватор, n=16	экватор+ плавикс, n=20
ЭТ-1 нг/л	4,36±0,58	12,3±0,93***	9,8±0,9***	5,1±0,9^^^
	ЭД III-IV даража НАА беморлар терапияси			
	Назорат	Даволашгача, n=36	Экватор, n=16	экватор+ плавикс, n=20
ЭТ-1 нг/л	4,36±0,58	15,29±0,98***	9,4±0,7***^^^	7,7±0,7***^^^

Изоҳ: * - назорат гуруҳи маълумотларига нисбатан фарқлар аҳамиятли (***) - $P < 0,001$), даволашдан олдин гуруҳ маълумотларига нисбатан фарқлар аҳамиятли (^^^ - $P < 0,001$)

Биз экватор ва плавиксининг ЭТ-1 таркибига таъсирини ўргандик, унинг даражасининг ошиши эндотелиал дисфункция ривожланишининг белгиси бўлиб хизмат қилади. Ўтказилган тадқиқот натижалари 1-жадвалда келтирилган. Экватор билан 10 ойлик даволашдан сўнг, ЭД II даражаси билан НАА бўлган беморларнинг қон зардобида ЭТ-1 даражасининг экватор ва плавикс қўлланилишида нисбатан аҳамиятлироқ сезиларли даражада пасайиши аниқланди. Экваторни плавикс билан биргаликда ишлатиш ЭДнинг II оғирлик даражаси билан НАА

беморлар қон зардобидаги ЭТ-1 концентрациясининг нормаллашиши билан бирга кечди.

ЭДнинг III-IV оғирлик даражасидаги НАА беморларида ЭТ-1 кўрсаткичларининг ўзгариши ўхшаш эди. Шу билан бирга, экваторни олган АГ билан оғриган НАА беморларида ЭТ-1 даражасида сезиларли пасайишга эришилмаслиги аниқланди. Экватор ва плавиксдан биргаликда фойдаланиш ЭТ-1 миқдорини сезиларли даражада пасайтирди ($7,7 \pm 0,7$ нг / л гача). ЭД III-IV даражаси билан НАА беморларида экватордан фойдаланиш ЭТ-1 даражасини таққосланган гуруҳлардан сезиларли фарқ қилмасдан, экватор ва плавикс ёрдамида ўтказилган комбинирланган терапия гуруҳида ЭТ-1 даражасини сезиларли даражада пасайишига эришилди.

Шундай қилиб, олинган натижалар НАА бўлган беморларда ЭТ-1 даражасига, экватор, шунингдек экватор ва плавикс комбинациясининг таъсирини самарадорлигини кўрсатиб, экватор ва плавикс билан комплекс терапия эса эндотелинемияга кўпроқ самарали тузатувчи таъсир қилишидан гувоҳлик берди.

Шунингдек, терапиянинг ЭТ-1ни ишлаб чиқарилишига ва НААнинг турли давомийлиги бўлган беморларга таъсирининг самарадорлигини баҳоладик. Тадқиқотлар АГ II босқич билан НАА бўлган беморларда даволаниш фонида ЭТ-1 концентрациясининг паст даражаларига эришилишини кўрсатди. Ушбу беморлар гуруҳида экватор билан даволаш ЭТ-1 даражасининг сезиларли пасайишига олиб келди ($9,8 \pm 0,93$ нг / л, $p < 0,01$ гача) ва экватор ва плавикс билан ўтказилган комплекс терапия текширилаётган беморларнинг қон зардобида ЭТ миқдорини нормаллашишига олиб келди.

ЭТ-1 таркибининг энг кичик динамикаси III босқичли артериал гипертензия билан оғриган НАА бўлган беморларда содир бўлиб, ушбу гуруҳдаги беморларда эндотелинемия даражасида сезиларли ўзгаришлар фақат комплекс терапия фонида қайд этилди: бунда экватор + плавикс артериал гипертензия III босқичли беморлар гуруҳини асосан ЭД III ва IV даражаси билан бўлган беморлар ташкил этди.

Шундай қилиб, тадқиқотлар шуни кўрсатдики, экватор ва экватор + плавикс комбинацияси яллиғланишга қарши фаоллик билан бирга НАА бўлган беморларда ЭД га тузатувчи таъсир кўрсатади, унинг самарадорлиги тўғридан-тўғри ЭД ва АГнинг

оғирлик даражасига боғлиқ. ЭД III-IV даражаси билан НАА касалларида экваторни Плавикс билан биргаликда қўллаш терапиянинг вазопротектив таъсирини самарадорлигини сезиларли даражада оширди, бу эндотелийнинг функционал ҳолатини тавсифловчи кўрсаткичларни тузатиш билан намоён бўлди. Шунинг таъкидлаш керакки, дориларнинг вазопротектив фаоллиги уларнинг яллиғланишга қарши таъсири билан боғлиқ.

Анамнез маълумотларига кўра, беморлар касалхонага йилига 3-4 марта НАА касаллиги билан мурожаат қилишган. Экваторо + плавикс билан даволанишдан сўнг ремиссия 8-10 ойга чўзилган. Беморлар касалхонага йилига 1 марта даволаниш учун ётқизилган ва касаллик туфайли мурожаатлар сони камайган. Бу бемор ва давлат учун ижтимоий-иқтисодий самарадир. Шунинг учун бизнинг комплексли даволашимиз беморларнинг умумий аҳволини яхшилашга ва шифокорларга мурожаатлар сонини камайтиришга ёрдам берди.

Иммунобузилишларига ва эндотелиал дисфункцияга тузатувчи таъсир кўрсатадиган кальций антагонисти амлодипин ва ангиотензинни ўзгартирувчи фермент ингибитори лизиноприл (экватор) ва антиагрегант клопидогрел (плавикс) бирикмасидан НАА бўлган беморларнинг комплекс асосий терапиясида фойдаланишнинг мақсадга мувофиқлиги ва самарадорлиги исботланган. Кальций антагонисти амлодипин ва ангиотензинни ўзгартирувчи фермент ингибитори лизиноприл (экватор) нинг антиагрегантли клопидогрел (плавикс) билан бирикмасидан фойдаланган ҳолда терапиянинг иммунокоррективловчи, вазопротектив ва органопротектив фаоллигини қиёсий баҳолаш кўрсатилди ва препаратларни комплекс қўллаш самарадорлиги аниқланди.

Кальций антагонисти амлодипин ва ангиотензинни ўзгартирувчи фермент ингибитори лизиноприл (экватор) ва антиагрегант вакили клопидогрел (плавикс) бирикмаси билан НАА бўлган беморларнинг комплекс асосий терапиясининг натижалари юракда артериал гипертензия ривожланишини 80 фоизга, асоратларни даволашдан кейин 13-25% га камайтириш имконини яратди, тиббий ёрдам сифатини ва беморларнинг ҳаётини яхшилаш, шунингдек касалларни касалхонада ётиш кунларини қисқартириш орқали иқтисодий самарадорликка эришишга имкон берди.

ХОТИМА

Артериал гипертензия ривожланишининг турли хил сабаблари орасида носпецифик аортоартериит алоҳида ўрин тутади [1; 6.9-12.31; 148-151,108 бетлар; 203-209 бетлар]. Шу билан бирга, ушбу касалликнинг моҳияти, турли хил қон томирлари бассейнинг бир вақтнинг ўзида зарар етказилиши сабабли клиник белгиларнинг полиморфизми ва натижада, даволаниш натижаларини баҳоламаслик ҳақида етарли маълумотга эга эмаслик шошилинич ечимларни талаб қиладиган муҳим таркибий қисмлардир [45; 6.1281-1357]. Сўнги ўн йилликлар НАА диагностикаси ва даволаш муаммолари бўйича катта ҳажмдаги билимларнинг тўпланиши билан ажралиб турди. НАА мультифакториал патология сифатида қаралади, артериал гипертензиянинг патогенези эса юрак ва қон томирларининг прогрессив қайта тикланиши билан чамбарчас боғлиқ бўлиб, унда қон томир ўзанининг эндотелиал дисфункцияси муҳим рол ўйнайди. НАА патогенезида етакчи ўринда юрак-қон томир ўзанини қайта қурилишини иммун механизмлари ётади. Маълумки, прогнозни яхшилаш ва юрак-қон томир асоратлари, шу жумладан АГ ривожланиш хавфини камайтиришга ҳар доим ҳам эришиб бўлмайди, чунки фармакотерапия кўпинча симптоматик характерда бўлиб, ЭД ҳосил бўлиш механизмларига таъсир қилмайди ва шунинг учун нормал эндотелийга боғлиқ реакцияларни тикланишига олиб келмайди. [24; 16-18, 45; 1281-1357-бетлар]. Шунинг учун НАА да ЭД прогрессиясининг иммун механизмларини ўрганиш, шунингдек, НАА ни даволашда ишлатиладиган кальций антагонистлари, АПФ ингибиторлари ва антиагрегант воситаларининг яллиғланишга қарши ва вазопротектив фаоллигини ўрганиш истикболли ҳисобланади, бу эса энг самарали дори-дармонларни танлаш, беморни қўшимча дори зўриқишидан сақлаш, даволаш ва касалликнинг прогнозига таъсир қилиш, беморга содиқликни оширишга ёрдам беришни амалга оширишга имкон беради. Юқорида айтилганларнинг барчаси тадқиқотнинг мақсади ва вазифаларини белгилаб берди.

Тадқиқотнинг мақсади - носпецифик аортоартериит билан оғриган беморларда даволанишдан олдин ва кейин эндотелиал дисфункцияни ва иммунологик кўрсаткичларини аниқлаш.

Тадқиқот объекти қилиб, артериал гипертензия билан носпецифик аортоартериит ташхиси қўйилган 74 нафар бемор ва Бухоро вилоят кўп тармоқли тиббиёт марказида кузатилаётган 30 нафар амалий соғлом одам олинди. Беморлар 2 гуруҳга бўлинган. Аёллар 49 нафар бемор, эркеклар 25 нафар бемор. Ўртача ёши $27,5 \pm 4,1$. Назорат гуруҳи 30 нафар соғлом одам, 22 ёшдан 38 ёшгача бўлган 12 нафар эркек ва 18 нафар аёлдан иборат бўлиб, ўртача ёши $24,2 \pm 6,3$ ёшни ташкил этди. Ушбу касалликда барча беморларда яллиғланишни кучайтирувчи (ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ- γ) ва яллиғланишга қарши цитокинлар (ИЛ-4, ИЛ-10, ТФР- β 1) даволашдан олдин ва кейин текширилди.

Эндотелиал функциянинг ҳолати қонда ЭТ-1 концентрацияси билан баҳоланиб, елка артериясининг ЭБВД даражаси аниқланди.

Маълумки, эндотелий бир вақтнинг ўзида ҳам нишон, ҳам юрак-қон томир касалликлари медиаторидир, унинг функцияларидаги ўзгаришлар касалликнинг дастлабки босқичларида кузатилади [20; б.22-27.39; б.51-55]. Бинобарин, эрта қон томир ўзгаришларини аниқлай оладиган диагностик тестлардан фойдаланиш қон томир касалликлари ривожланиш хавфи юқори бўлган беморларни аниқлаш ва терапияни кузатиш имконини беради. Бундай тадқиқотларни ўтказиш НАА терапиясида дифференциал ёндашувларни ишлаб чиқишга, прогнозни яхшилашга имкон берди. Ҳозирги вақтда эндотелиал функцияни баҳолашнинг энг кенг тарқалган усули ультратовуш ёрдамида елка артериясининг томирни ҳаракатланувчи реакциясини ўрганишдир [34; б.22.44; б. .61-67]. Ушбу усулнинг афзаллиги процедура ўтказишнинг мавжудлиги ва инвазив бўлмаганлигидир.

ЭДСининг оғирлик даражасини аниқлаш реактив гиперемия синамаси билан амалга оширилди. Елка артериясида реактив гиперемия синамаси билан артериал гиперемия натижасида юзага келган. НАА назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада кам - мос равишда $6,3 \pm 1,3\%$ ва $10,6 \pm 2,1\%$. Реактив гиперемия келтириб чиқарадиган НАА беморлари қон оқими тезлигидаги

озгина сезиларлилик (назорат даражасидан паст, ўртача ўзгариш 35%) аниқланди. НАА касалларида, назорат гуруҳи билан таққослаганда, қон оқимининг тезлиги 1,5 барабар кам ўзгарган.

Адабиётга маълумотларига кўра [50; б.1111-1115,71; б.276-285], елка артериясининг реактив гиперемия билан синамадаги нормал реакцияси вазодилататор жавоб 10% дан юқори деб ҳисобланади; вазодилатация 10% дан кам, шунингдек парадоксал вазоконстрикция эндотелийнинг қон томирни ҳаракатлантирувчи функциясининг бузилишини кўрсатади. Бизнинг тадқиқотимизда ЭБВД 10% дан кўпроғи НАА бўлган бирон бир беморда рўйхатдан ўтмаган, бу текширилаётган беморларда ЭД мавжудлигини кўрсатади. Барча беморлар, манжетли синама параметрларига қараб, 3 гуруҳга бўлинган. Елка артериянинг эндотелийга боғлиқ вазодилатацияси катталиги бўйича аниқланган ЭД нинг оғирлик даражаси рандомизациянинг мезонидир [91; 32-39-бетлар]. Текширувдан сўнг беморлардан олинган натижалар II даражали вазорегуляцион дисфункцияни, ўртача оғирлик даражасини (42%) ва оғир III даражадаги вазорегуляцион дисфункцияни (58%) кўрсатди.

Қон плазмасидаги эндотелиал пептидларнинг даражаси юрак-қон томир патологиясида эндотелиал функциясининг маркёри сифатида қабул қилинган. Эндотелиал пептидлар - эндотелиннинг энг кучли вазоактив моддаларидан биридир [93; б.2184-2190]. Ушбу оиланинг вакилларида бири ЭТ-1 бўлиб, у қон томир ўзанининг эндотелийси томонидан ишлаб чиқарилади, у хужайралар кўпайиши, қон томир тонусининг модулятори сифатида мавжуддир [94; б.335-341.96; б.909- 916].

Маълумки, эндотелин ҳам вазоконстриктор таъсирни кўрсатишга қодир, ҳам турли хил маҳаллий метаболик жараёнларга таъсир кўрсатиши мумкин [56;б.614-796]. Эндотелийнинг хусусиятлари механик бузилган ҳолда эндотелин эндотелийга боғлиқ бўлмаган вазоконстрикцияни бошқаришга катта аҳамият беради. [56; б.694-716] .

ЭТ-1 даражасидаги тадқиқотлар НАА беморларида унинг концентрацияси соғлом бўлганларга нисбатан ошганлигини кўрсатди. ЭТ-1 НАА таркибидаги АГ III босқичида анча юқори даражани кўрсатиб (15.29 ± 1.2 нг / л; $p < 0.01$), бу гуруҳ ЭД оғир

даражаси билан касалланган беморларни ўз ичига олганлиги билан боғлиқ.

Яллиғланиш, гемодинамик зўриқиш каби зарар етказувчи омиллар узок вақт таъсир қилиш билан эндотелийнинг компенсаторли "кенгайиш" қобилиятининг аста-секин камайиши ва бузилишини келтириб иқаради ва анъанавий стимулларга эндотелиал хужайраларнинг устун "жавоб" бериши вазоконстриктор медиаторларни ишлаб чиқариш, шу жумладан эндотелин-1, унинг ортикча ишлаб чиқарилиши вазоконстрикция ва пролиферацияни ривожланишини белгилайди ва эндотелиал дисфункциянинг ривожланишига сабаб бўлади [23; 10-20,107-бетлар; 1671-1674-бетлар]. Шунинг таъкидлаш керакки, препроэндотелин экспрессиясини ва фаол пептиднинг ажралиб чиқишини ошири турли хил гуморал омиллар, хусусан ангиотензин II, ИЛ-1, ФНО α томонидан рағбатлантирилиши мумкин. Шунинг учун яллиғланишни куайтирувчи цитокинлар ва ЭТ-1 экспрессияси ўртасидаги параллелликни ўрганиш қизиқарли бўлди.

Ўзаро боғлиқлик эндотелийнинг функционал ҳолатини баҳолаш, интима медиа қалинлигини аниқлаб, турли юқори оғирлик даражасидаги ЭД билан томирлар деворини қайта тикланишига олиб келиб, назорат гуруҳи ($p < 0.01$)да ИМҚ қийматлари юқоридаги кўрсаткичга мос келади. III даражали ЭД билан оғриган беморлар гуруҳида юқори даражадаги ИМҚ қиймати аниқланди ва кўрсаткичи $1,1 \pm 0,03$ мм га, назорат гуруҳида кўрсаткичлар $0,65 \pm 0,09$ мм га тенг.

Ўтказилган тадқиқотлар шунинг кўрсатдики, қон томир ўзанининг эндотелиал дисфункциясининг оғирлиги ИМҚ ўзгариши билан тўғридан-тўғри боғлиқдир, қон томирларини қайта тикланишининг энг аниқ белгилари НАА бўлган оғир даражали эндотелиал дисфункцияли беморларда кузатилган.

Шундай қилиб, бизнинг ўтказган тадқиқотларимиз НАА бўлган беморларда эндотелиал дисфункциянинг мавжудлигини кўрсатди ва артериал гипертензия оғирлиги билан кучайиб борди.

Эндотелийнинг асосий функцияларидан бири иммунитет бўлиб, иммунокомпетент хужайраларга антигенларни тақдим этиш, цитокинлар, адгезия молекулалари ва бошқаларни ишлаб чиқаришни ўз ичига олади. [16; б.114-118] қон томир деворида

НАА бўлган беморларда иммунитет ҳолати ва эндотелиал функциялар кўрсаткичлари ўртасидаги боғлиқликни ўргандик.

Сўнгги йилларда тадқиқотчилар диққатини НААдаги цитокин ҳолатини ўрганишга қаратмоқдалар. Цитокинлар эндотелийнинг протромбоген ва вазоконстриктив фаоллигини кучайтириши, фаоллашган лейкоцитлар ва тромбоцитлар учун адгезия молекулаларининг экспрессиясини рағбатлантириши, қон томир деворининг яллиғланиш ҳужайралари билан инфилтратсиясини келтириб чиқариши аниқланди [13; 478-486.19-бетлар; б.121- 123.31; б.148- 151]. Яллиғланиш медиаторлари - цитокинлар эндотелиал дисфункциянинг маркёрлари эканлиги тўғрисида ишончли далиллар топилди [117; б.1015-1023].

Бундай муаммони ўрганувчилар ушбу жараёнда яллиғланишни кучайтирувчи-ва яллиғланишга қарши цитокинларнинг ролига катта аҳамият беришади, бу айниқса қон томир ўзанининг тизимли характерда шикастланиши НААда жуда муҳимдир. Биз тадқиқотда ЭД ва АГ оғирлигига боғлиқ ҳолда, НАА беморлар қон зардобида яллиғланишни кучайтируви - (ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ- γ) ва яллиғланишга қарши таъсирли (ИЛ-4, ИЛ-10, ТФР- β_1) кенг спектрли цитокинлар таркибини ўрганиб чиқдик. Тадқиқот натижасига кўра НАА билан касалланган беморларнинг қон зардобида АГ босқичи ва ЭД оғирлиги ортиб бориши билан ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ- γ миқдорини ошиб бориши аниқланди. Маълумки, ФНО α қон томирлар деворига маҳаллий таъсир кўрсатиш хусусиятига эга, шу жумладан қон томирлар эндотелиал ҳужайралари юзасида адгезия молекулаларининг экспрессиясини, бунинг натижасида қон томир деворида яллиғланиш инфилтратсияси ривожланиши билан нейтрофиллар, моноцитлар, лимфоцитлар адгезиясини [22 ; б.72-77] келиб чиқади. НАА бўлган беморларда ИЛ-1 β даражасини ўрганишда қуйидаги натижалар олинди. НАА бўлган беморларда ИЛ-1 β даражасида ўртача ўсиш кузатилди. НАА билан оғирлиги хар хил бўлган АГ беморларнинг қон зардобидаги ИЛ-1 β таркибини баҳолаш АГ III босқичи билан НАА беморлар гуруҳида унинг максимал концентрацияда бўлишини кўрсатди. Ил-1 β макрофаглар ва моноцитлар, шунингдек қон томир эндотелиал ҳужайралари томонидан

синтезланади. ИЛ-1 β маҳаллий ва тизимли кенг спектрли эффектни юзага келтиради, улар таркибига куйидагилар киради: фаоллашган Т- ва В-лимфоцитлар, ИЛ-8 ва адгезия молекуласи синтезини индукцияси. Шунинг учун ИЛ-1 β нинг кўпайиши эндотелиал дисфункцияни ривожланишининг ажралмас механизми ҳисобланади [62; б.373-376].

НАА беморларида биз ИЛ-6 даражасининг назоратга нисбатан ўсишини аниқладик. АГнинг ҳар хил оғирлик босқичли НАА бўлган беморларда ИЛ-6 концентрациясини ўрганиш НАА ва АГ III босқичли беморларда энг юқори миқдорни кўрсатди. ИЛ-6 гепатоцитларда яллиғланишнинг иккинчи даражали иштирокчиларини ишлаб чиқаришни рағбатлантирадиган асосий цитокин - ўткир фазали оксиллар: С-реактив оксил (СРО), амилоид А, аполипопротеин- α , фибриноген, комплемент компонентлари [68; с.2296-2304] ҳисобланади. Ушбу омиллар маҳаллий ва тизимли яллиғланиш реакцияларининг каскадини келтириб чиқаради. ИЛ-6 нинг муҳим хусусияти у қоннинг прокоагулянт фаоллигига таъсирдир.

НАА бўлган беморлар қон зардобада эндотелий функцияси кўрсаткичлари ва яллиғланишни кучайтирувчи цитокинлар ўртасида юқори корреляция кузатилди. ЭТ-1 даражаси ва яллиғланишни келтириб чиқарадиган цитокинлар ўртасидаги тўғридан-тўғри боғлиқлик аниқланди, ЭБВД қиймати ва ушбу цитокинларнинг концентрацияси ўртасида тесқари боғлиқлик ўрнатилди, бу ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 ИЛ-8, ИНФ- γ - хусусиятларига боғлиқ ҳолда эндотелиал дисфункциянинг ривожланиши ва кучайишини келтириб чиқаради.

Адабиётларда НАА бўлган беморларда яллиғланишга қарши цитокинларнинг таркибини баҳолаш бўйича жуда кам маълумотлар мавжуд. Шунинг учун биз НАА билан касалланган беморларнинг қон зардобадаги яллиғланишга қарши ИЛ-4, ИЛ-10, ТФР- β_1 цитокинларнинг таркибини ўргандик.

АГ III босқичи билан НАА бўлган беморларда клиник симптомларига қараб, ИЛ-4 нинг энг юқори даражаси топилганлиги аниқланди. ИЛ-4 ва ИЛ-1 β ($r=0,64$, $p<0,01$), ИЛ-4 ва ФНО α ($r=0,51$, $p<0,05$), ИЛ-4 в ИЛ-6 ($r=0,47$, $p<0,05$) тўғридан-тўғри цитокин кўрсаткичлари ўртасида ўзаро боғлиқлик аниқланди.

Цитокинлар учун хос: плейотропия, такрорланиш ва бири бири билан кесишиш эффектлари, ягона регулятор тизим каскадларидаги турли цитокинларнинг ўзаро таъсири билан ажралиб туради. Цитокинлар таъсирининг каскадли хусусияти битта цитокиннинг бошқасини ҳосил бўлишига таъсир қилиши билан изоҳланади [23; 6.10-20.53; 6.973-981]. ИЛ-4 макрофаглар томонидан ИЛ-1 β ва ФНО α секрециясини ингибиция қилишга кодир. Бу НАА бўлган беморларда ЭД нинг ривожланиши ИЛ-1 β ва ФНО α гиперпродукциясига жавобан ИЛ-4 даражасининг ошишига олиб келади.

НАА бўлган беморларда яллиғланишга қарши цитокинлар миқдори ошади, НААда қон зардобида яллиғланишга қарши цитокинлар миқдори ва эндотелиал функция кўрсаткичлари ўртасида юқори даражали корреляцион боғланиш аниқланади. НАА беморлар қон зардобида ЭБВД ва ИЛ-4 ўртасида тескари боғланиш, ЭТ-1 даражаси, ИЛ-4 концентрацияси ўртасида тўғри корреляцион боғланиш ўрнатилади.

Амалий адабиётларда, НААда ЭД шаклланиши ва яллиғланишга қарши цитокинлар (ИЛ-10, ТФР- β_1) булар фаоллиги ҳақида маълумотлар келтирилмаган. Биз НАА беморларда ИЛ-10 ва ТФР- β_1 концентрацияси ошишини кузатдик. Эндотелийнинг функционал ҳолати кўрсаткичлари ва яллиғланишга қарши цитокинлар ўртасида ўзаро боғлиқлик кузатилади. Текшириш натижалари АГ III босқичи билан НАА беморларида ушбу цитокинларни жуда юқори миқдорини кўрсатди.

Бизнинг текширишимиз АГ ва ЭД оғирлиги ўсиши билан НАА беморлар қон зардобида ТФР- β_1 ни ошишини кўрсатди. Биз НАА бўлган беморларда яллиғланиш фаоллашишига жавобан компенсатор ҳолда ИЛ-10, ТФР- β_1 кўп ишлаб чиқарилиши ўрнатилди. Бунда ТФР- β_1 ни плейотропия хусусияти туфайли, агар касалликни эрта босқичларида яллиғланишни чегаралашга йўналтирилган ва химоявий характерга эга уни кўп ишлаб чиқарилиши, НАА фонида АГ бўлган беморларда, кардиоваскуляр асоратлар ривожланиш ҳавфини қон томирлар тизимини қайта тикланиш жараёнини индуцирлашини кучайиши шунингдек, силлик мушак хужайралари гипертрофияси, уни профибриноген эффекти сабабли кўп ишлаб чиқарилишини

персистирланишига олиб келади.

Биз юрак-қон томир касалликларида эндотелий дисфункцияси ривожланишида, сурункали иммун яллиғланиш ролини ҳисобга олган ҳолда НАА бўлган беморларда қон томир эндотелийсини функционал ҳолати ва ҳужайравий иммунитетда корреляцион боғланишни ўргандик. Олинган маълумотлар кўрсатишича, НАА бўлган беморларда назорат гуруҳи билан таққосланганда, периферик қон лимфоцитларини субпопуляцион таркиби муносабатини бузилиши алоҳида ўринга эга. АГ II босқичи билан НАА бўлган беморларда, CD4+ ва CD8+ ҳужайралар сонини ошиши аниқланди. АГ III босқичи билан НАА билан оғриган беморлар гуруҳида, АГ II босқичи ва НАА билан беморларга мос келадиган кўрсаткичлар билан таққосланганда, CD4+ ва CD8+ лимфоцитлари таркибини ошиш тенденцияси аниқланди. Иммунитетни В-ҳужайравий звеносини ўрганиш, НАА билан оғриган беморлар қонида CD20+ лимфоцитлар миқдорини ошиши, АГ оғирлашиши билан ўсиши аниқланди. НАА билан оғриган беморларда, кечки фаоллаштирувчи маркёрлар (HLA-DR+) экспрессияси ва эрта фаоллаштирувчи лимфоцит – интерлейкин - 2 альфа занжири рецептори (CD25+) экспрессиясини АГ босқичига мос равишда ошиши кузатилди. НАА билан оғриган беморларда, лимфоцитдан CD95+ апоптоз индуктор омили экспрессиясини баҳолаш CD95+ ошиши АГ босқичига параллел равишда ўсиб бориши ўрнатилди. Текширишлар НАА беморларда ҳужайравий иммунитет бузилишини чуқурлашиши АГ босқичи билан ўзаро боғлиқлигини кўрсатади.

АГ III босқичи ва НАА билан оғриган беморларда, CD4+ (67,7±3,3%), CD8+ (16,6±2,5%) фенотиби таркибини энг кўп ўзгариши ва CD20+ (24,3±1,4%) шунингдек эрта CD25+ (34,3±1,4%), кечки HLA-DR+ (36,1±1,9%) ва апоптоз омили индуктори CD95+ (44,8±2,9%) таркибини ўзгариши, маркёрлари фаоллашуви муҳим аҳамиятга эга. НАА билан оғриган беморларда, АГ ҳар хил босқичи билан ЭТ-1 таркиби аниқланганда АГ босқичига параллел равишда ЭТ-1 концентрациясини ўсиши кузатилди. АГ III босқичи билан НАА беморларда ЭТ-1нинг (15,29±1,2 нг/л, p<0,01) юқори даражаси аниқланди. Олинган натижалар НААда АГ беморларнинг

эндотелиал дисфункция ва иммун ҳолатини тўғрилашга таъсир қиладиган медикаментоз препаратлардан фойдаланиш мақсадли эканлигини асослайди. Клиник истиқболли текширишлар НААни патогенетик терапияси сифатида фойдаланиладиган асосий гуруҳ препаратларини яллиғланишга қарши ва вазопротектив эффекти ушбу патологияни даволашни оптималлаштиришга имкон яратади.

Маълумки, ГКС воситалари билан патогенетик терапия тизимли васкулит фаоллиги белгиларини бартараф қилса ҳам, ҳар доим ҳам юрак-қон томир асоратлари ривожланиш ҳавфини камайтириш ва прогнозни яхшилашга олиб келмайди.

Адабиёт маълумотларига кўра маълумки, кальций антагонистлари ва АПФ ингибиторлари вазопротектив таъсирга эга бўлиб, қон томирларни қайта тикланишини регрессини [6;б.92-93] келтириб чиқариб, эндотелин ишлаб чиқарилишини камайиши [125;б.342-347], NO ҳосил бўлишини ошиши, фибринолиз ва тромбоцитар гемостазга яхши таъсир кўрсатади. АПФ ингибиторлари орқали ангиотензин II ҳосил бўлишини камайиши, моноцит-макрофаг фаоллигини пасайиши, яллиғланиш медиаторлари ва адгезия молекулалари фаоллигини бостириш, зарарланган яллиғланиш ўчоғига силлиқ мушак хужайралари миграцияси, қон томир девори силлиқ мушак хужайраларини ўсишига [80;б.999-1008,83;б.312] эришилади. Амлодипин ва лизиноприл препаратлари, карама-қарши таъсирли оксидловчи стресс воситалари туфайли, кислородни фаол шакли ва бошқаэркин радикаллари элиминацияси, тузилишида сульфгидрил гуруҳни борлиги, эндотелиал дисфункция шаклланиши, қон томир деворида иммун яллиғланиш жараёнлари ривожланишини иницирлайди. Кальций антагонисти амлодипин билан, ангиотензинни ўзгартирувчи фермент ингибитори лизиноприлни фиксацияланган комбинацияси бўлган экватор препарати яллиғланишга қарши ва ангиопротектив характерли таъсирни намоён қилади. Амлодипин билан лизиноприл комбинациясидан тузилган экватор препаратидан Ўзбекистон клиник амалиётда биринчи марта қўлланилди ва бор йўғ-и бир неча йил ичида АГ га замонавий терапевтик ёндошувлар орасида мустаҳкам ўринни эгаллади. Экватор препарати юрак-қон томир прогнозига позитив эффекти

туфайли, исботланган базада яхши ўринни эгаллаш билан АГни даволашни биринчи чизик препаратига киради. Плавикс (клопидогрел) – замонавий антиагрегант восита бўлиб, тиенопиридин синфи вакилидир. У агрегация хусусияти ва фаоллигини камайтириш ва аденозиндифосфатга тромбоцит рецепторини блоклайди. Оқибатда, аорта ва артерияни стенозловчи касалликларни турли белгиларида тромботик асоратлар ҳавфини камайтиради. Ўрганилган маълумотлар механизми, касалликлар кучайишини назорат қилишни таъминлайди.

Ушбу муаммони долзарблиги НАА билан оғриган беморларни текширишлар кўрсатишича, антиагрегант ва ангиотензинни ўзгартирувчи фермент ингибиторлари, кальций антагонистлари таъсири бўйича хулосаловчи адабиёт маълумотлари йўқ. Сўнгги йилги текширишлар кўрсатишича вазопротектив хусусиятга эга бўлган гуруҳ препаратлар бор. [22;б.72-77,124;б.849-854].

Ўтказилган тадқиқот натижалари НАА билан оғриган беморларда клиник белгилар ва эндотелиал функция, иммун ҳолат кўрсаткичларига қараб, АПФ лизиноприл ва кальций антагонисти амлодипинни фиксирланган комбинацияси (Экватор) ва антиагрегант клопидогрел (Плавикс) таъсири баҳоланади. Биз тадқиқотга 74 нафар НАА беморларни, назорат гуруҳига эса 30 нафар соғлом шахсларни киритдик. Барча беморлар иккита гуруҳга ажратилди: биринчи гуруҳ 35 нафар НАА беморлардан ташкил топиб, даволашга экваторни лизиноприл 10 мг/кун + амлодипин 5 мг/кун дозадан, иккинчи гуруҳга (39 киши) миждоз киритилиб улар экваторни лизиноприл 10 мг/кун + амлодипин 5 мг/кун ва плавикс (клопидогрель) 75 мг/кун дозадан қабул қилган; Комбинирланган препаратлар билан даволаш давомийлиги 10 ойни ташкил этади.

Тадқиқот натижалари, плавикс билан экватор фортенинг биргаликдаги даволаш фониди эндотелиал хужайралардан ЭТ-1 ишлаб чиқарилиши, даражасини камайишини кўрсатиб, ўз ўрнида катехоламин ва бошқа нейрогормонлар (аргинин, вазопрессин, ангиотензин II) секрецияси ЭТ-1ни назорат қилишни камайишига олиб келади, юрак - қон томир касалликларида эндотелиал дисфункциясини ривожланиши ва

кучайишида асосий рол ўйнайди [40;б.2009й]. ЭД га энг кучли тузатувчи таъсирга эга бўлган плавикс билан экваторни биргаликда қўллаш характерли.

Эндотелиал дисфункция гемостаз тизимидаги бузилишларга бевосита таъсир қилади, чунки эндотелий гемостазни тромбоцитар ва коагуляцион бугинига таъсир қиладиган кўпгина моддалар (NO, простациклин, тромбоксан, юза адгезив молекулалар, фВ, тўкима омили, тромбомодулин, плазминогенни тўкима активатори, плазминоген активатори ингибитори, юза протеогликанлар) ишлаб чиқариш хусусиятига эга [7;б.67-71]. НАА беморлар гуруҳига 10 ойлик даволашдан сўнг, ЭБВД фоизини ошиши эндотелиал дисфункцияга ушбу препаратларни эффектив таъсири билан тушунтирилади. АГ II босқичи ва ЭД II даражаси билан НАА беморларда экватор билан монотерапия фонида эндотелийни функционал ҳолати кўрсаткичларини нисбатан ифодаланган ўзгаришларига эришилди. ЭД III босқичида ушбу препаратни монотерапияси ўрганилган параметрларга етарлича таъсир кўрсатмайди. Экватор ва плавиксни комбинацияда қўллаш терапияси вазопротектив таъсирни ошириш билан бирга, ЭД III даражасида эндотелийни функционал бузилишини камайишига ва ЭД II даражали НАА беморларда кон томир ўзанини эндотелиал дисфункцияси белгиларини бартараф қилишга эришилади.

Ушбу касалликда экватор+ плавикс комбинациясида даволаш ва экватор препарати қабул қилиш билан даволашгача ва ундан сўнг иммун ҳолат кўрсаткичларини назоратли текшириш ўтказилганда эндотелий дисфункциясини кучайишида иммун бузилишларни роли ҳисобга олинади. АГ III босқичи билан ЭД II даражали НАА беморларда, лизиноприл билан амлодипин комбинациясидан сўнг иммун ҳолат кўрсаткичлари нормадан фарқ қилмайди. ЭД II даражаси, АГ III босқичи билан НАА беморларда экватор қўллаш фонида иммун бузилишларни коррекциялашга эришиш мумкин. Ушбу касалликда ЭД II даражаси белгилари билан НАА беморларда иммун бузилишларни бартараф қилиш ва ЭД III даражаси билан НАА беморларда цитокин профили бузилишини коррекциялаш, гуморал иммунитет звеноси фаоллигини камайириш учун яллиғланишга қарши таъсирли препаратлардан фойдаланилади.

Ўтказилган тадқиқот кўрсатишича, НАА беморларида цитокин ҳолати ва эндотелиал функция кўрсаткичлари ўртасида юқори даражали корреляцион боғлиқлик бор. Қон зардобида яллиғланишни кучайтирувчи цитокин таркиби, ЭТ-1 даражаси ўртасида тўғри корреляцион боғланиш аниқланиб, эндотелиал дисфункция ривожланиши ва кучайиб боришини индуцирловчи хусусияти туфайли, ушбу цитокинлар ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 ИЛ-8, ИНФ- γ концентрацияси ва ЭБВД катталиги орасида тескари боғлиқлик ўрнатилди.

Бизда олинган маълумотлар плавикс билан экваторни биргаликда комбинирланган антигипертензив терапияси шакл-шубҳасиз афзал эканлигидан гувоҳлик бермоқда, препаратни биргаликда қўллаш эффективлигини механик бўлмаган мураккаблиги сабабли, иккала таъсирни потенцирлаш бу билан боғлиқ НАА патогенезини турли буғинларида препаратлар синфи бўйича турлича таъсири бир-бирини тўлдиради. Плавикс ва экваторни биргаликда қўллаш, препарат эффективлигини камайишини, контррегулятор механизм фаоллигини нейтраллашни чақиради. Шунингдек, дезагрегантлар ва АПФ ингибитори, кальций антогонистлари билан комбинирланган терапия НАА патогенезини турли буғинларида катта миқдорда тезда таъсирини – қон-томир девори ва миокард гипертрофияси, иммун яллиғланиш фаоллиги, эндотелий функциясини бузилиши, САС, РААС фаоллигини чақиради, бунда айнан комбинирланган терапия мультифакториал НАА муаммосини ҳал қилади.

ХУЛОСА

1. АГ ривожланиш оғирлигига параллел равишда, эндотелин-1 концентрациясини ошиб боришини аниқлаш.

2. Экватор+плавикс комбинациясида ва экватор киритилиши билан НАА бўлган беморларда юқори самарали комплекс терапияни аниқлаш. Бунда ЭД ва иммун бузилишларни коррекциялаш кузатилади.

3. Дезагрегант (Плавикс) ва АПФ ингибитори (Экватор), кальций антогонисти билан комбинирланган терапия НАА патогенезининг турли буғинларига таъсир қилиб, мультифакториал НАА муаммосини хал қилишга имкон беради.

АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР

1. НАА беморларга ЭД ва иммун яллиғланиш механизмларига коррекцияловчи таъсирга эга бўлган антиагрегант ва ангиотензинни ўзгартирувчи фермент ингибитори, кальций антагонисти киритиш билан даволаш тавсия этилади.

2. ЭД II- III даражаси ва АГ II ва III босқичи билан НАА билан оғриган беморларга даволашни вазопротектив самараси натижавийлигини ошириш учун, экватор ва плавикс тавсия қилишга кўрсатма бўлади.

3. НАА беморларни комплекс консерватив даволаш самарадорлигини баҳолашда қон-томир эндотелийси дисфункцияси ва иммун ҳолат кўрсаткичлари тадқиқотни мақсадига мувофиқдир.

4. Антиагрегант клопидогрел (плавикс) ва ангиотензинни ўзгартирувчи фермент ингибитори лизиноприл (экватор) ва кальций антагонисти амлодипинни фиксирланган комбинацияси НАА беморларни комплекс асосий даволаш натижаларига яъни юрак томонидан артериал гипертензия ривожланишини ва даволашдан сўнг асоратларни 13-25% га камайишига, беморлар ҳаёти ва тиббий ёрдам сифатини ошириш, ва яна беморларни стационарда даволаниш ётоқ кунларини қисқартириш ҳисобига иқтисодий самарадорликка эришиш имкониятига эга бўлади.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Абдурахманов М.М. Неспецифический аорто-артериит и вазоренальная гипертензия // Вестник врача общей практики. - 1998. -№ 4. -С. 9-12.
2. Абдурахманов М.М. Распределения HLA - антигенов у больных с неспецифическим аорто-артериитом в Узбекской популяции // Симпозиум Хирургическое лечение и диагностика сосудистых заболеваний. – Москва, 17-18 октября 2001.-С.160.
3. Абдурахманов М.М., Рузыбакиев Р.М., Яздовский В.В. Экспрессия дифференцированных CD и HLA - антигенов I-II класса на иммунокомпетентных клетках больных неспецифическим аорто- артериитом // Доклады Академии наук РУз. - 1997. -№ 5. -С. 44-45.
4. Автандилов А. Г., Киселев М.В., Либов И. А. и др. Прогностическая роль эндотелина - 1 и возможности его коррекции у больных с нестабильной стенокардией //РМЖ. -2008. -№ 4. -С. 211-217.
5. Александров С.С., Редников А.А., Доманин А.А., Александров С.А. О многообразии клинических проявлений болезни Такаюсу // Верхневолжский медицинский журнал. – 2013. - №11 (1). – С. 9-14.
6. Амирова А.Р. Иммунная система как предиктор эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии с метаболическими нарушениями / А.Р. Амирова, Л.Р. Искандарова, Л.Н. Мингазетдинова // Фундаментальные исследования. - 2006. - № 5. - С. 92-93.
7. Багрий А.Э. Антитромбиновые препараты и варфарин в кардиологической практике //Кардиология Узбекистана. – 2011. - №1–2. – С. 67-71.
8. Бахтияров Р.З. Современные методы исследования функции эндотелия //Российский кардиологический журнал. - 2004. -№ 2. -С. 76-79.
9. Бокерия Л.А., Покровский А.В., Сокурено Г.Ю. и др. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий // Российский согласительный документ. - Москва, 2013.- 72 с.

10. Бурмистрова, А. Л. HLA и цитокины у больных эссенциальной артериальной гипертензией / А.Л. Бурмистрова, И.В. Шмунк, Т.А. Сулова, Е.А. Григоричева // Аллергология и иммунология, - 2006, - Том 7, № 3. - С. 343-344.

11. Влияние ингибиторов АПФ на цитокиновую активацию и дисфункцию эндотелия у больных с хронической сердечной недостаточностью / М.Ю. Ситникова, К.А. Хмельницкая, Т.А. Максимова и др. // Гедион Рихтер в СНГ. - 2001. – Том 4, №8. - С. 62-64.

12. Глезер, М.Г. Артериальная гипертензия: особенности течения и лечения у женщин // Лечебное дело. - 2013. - № 1. - С. 3340.

13. Гончарова Н.С., Самохвалова М.В., Пахомов А.В., Зверев Д.А., Моисеева О.М. Артериит Такаясу. Обзор литературы // Артериальная гипертензия. – 2013. - №6. – С. 478-486.

14. Дисфункция сосудистого эндотелия при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (обзор литературы) / Л.Б. Корякина, Ю.И. Пивоваров, Т.Е. Курильская и др. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - 2013. - № 2 (90), часть 1. - С. 165-170.

15. Дядык А.И., Зборовский С.Р. Артериит Такаясу // Здоровья Украши. - 2012.- Тематический выпуск Кардиология. - С.60-61.

16. Зотиков А.Е., Сулов А.П., Минкина А.Е. с соавт. Иммунологические механизмы развития НАА// Тер. Архив. - 1990.- № 4.-С. 114-118.

17. Камалов З.С., Алимова М.Т., Арипова Т.У., Мирзаханова М.И. Продукция цитокинов при системных аутоиммунных заболеваниях человека // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2001. - № 4. - С. 15-18

18. Курбанов Р.Д. Пути снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в республике// Кардиология Узбекистана.- 2011.- № 3. –С.5-12

19. Корочкин И.М. Динамика уровня провоспалительных цитокинов у больных ХСН в зависимости от проводимой терапии / И.М. Корочкин, И.У. Облокулов, Ю.Н. Федулаев // Сердечная недостаточность. - 2006. - Том 7, №3. - С. 121-123.

20. Лыскина Г.А., Костина Ю.О. Неспецифический аортоартериит: проблемы проведения комплексной терапии и оценки ее эффективности // Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского. – 2012. – Том 91, №5. – С. 22-27.

21. Марчук В. Л., Соболюк Н. В., Бочанцев С. В. Ревматические заболевания и эндотелиальная функция // Вопросы современной педиатрии. – 2018. – Том 17, №2. – С. 126-132.

22. Маслова Н. Ф., Суховецкая Л. Ф., Бомко Т. В. Клопидогрель (плавикс) – современное антиагрегантное средство: доказанная фармакологическая эффективность // Кардиология Узбекистана. – 2011. - №3–4. - С. 72-77

23. Малая, Л.Г. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечнососудистой системы / Л.Г. Малая. Киев, 2000. - С. 10-20.

24. Марцинкевич, Г.И. Сопоставление результатов функциональных проб, использующихся в неинвазивной оценке функции эндотелия/Г.И. Марцинкевич, И.А. Коваленко, А.А. Соколов // Терапевт, арх. - 2002. - № 4. - С. 16-18.

25. Машарипов Ш.М., Елисеева М.Р., Хамидуллаева Г.А., Зияева А.В., Ходиметова Ш.А. Динамика активности ангиотензин-превращающего фермента под влиянием амлодипина у больных эссенциальной гипертонией // Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2007.- №4.- С. 67-71.

26. Моисеев, С.В. Новые рекомендации Европейского общества по артериальной гипертонии и Европейского общества кардиологов по лечению артериальной гипертонии / С.В. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. - 2013. - № 22 (4). - С. 5-10.

27. Насонов Е.Л., Попкова Т.В. Противовоспалительная терапия атеросклероза — вклад и уроки ревматологии // Научно-практическая ревматология. — 2017. — Том 55, № 5. — С. 465-473.

28. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П. Васкулиты и васкулопатии. - Ярославль; Верхняя Волга. – 1999. - 616 с.

29. Небиеридзе, Д.В. Дисфункции эндотелия и ее коррекции при артериальной гипертонии / Д. В. Небиеридзе // Русский медицинский журнал. - 2006. – Том14, №2. - С. 127-131.

30. Новиков П.И., Смитиенко И.О., Моисеев С.В. Эффективность продолжительного лечения ингибиторами фактора некроза опухоли-альфа при артериите Такаясу, рефрактерном к стандартной иммуносупрессивной терапии // Клиническая фармакология и терапия. – 2013. – Том 22, №2. – С. 44-48.

Покровский А.В., Зотиков А.Е., Бурцева Е.А., Кульбак В.А. Современная концепция НАА// Журнал «Врач скорой медицинской помощи», 2009. - №1

31. Покровский А.В., Кунцевич Г.И., Зотиков А.Е., Бурцева Е.А. Сопоставление структурно-функциональных свойств артериальной стенки с клиническими проявлениями неспецифического аортоартериита// Ангиология и сосудистая хирургия, - 2009.- №1. - С. 148-151.

32. Рутковская Н. В. и др. Роль иммунного воспаления в развитии гипертонической болезни // Гипертоническая болезнь и вторичные артериальные гипертензии: мат-лы IV Всерос. науч.-практ. конф. - М., 2008.

33. Семенова Е.Н., Генералова С.Ю. Некоторые клинические проблемы НАА// Тер. арх.- 1998.-№ 11.- С. 50.

34. Смитиенко И.О. Клинические варианты органических поражений, оценка активности и прогноза артериита Такаясу: Автореф... канд.мед.наук, - 2010, - 22 с.

35. Система иммунитета и структурнофункциональные изменения сосудов при артериальной гипертензии / Л.Н. Мингазетдинова, А.Р. Амирова, Н.Г. Хайбуллина и др. // Успехи современного естествознания. - 2006. - № 2. - С. 55-36.

36. Чихладзе Н.М., Сивакова О.А., Гаман С.А., Андреевская М.В., Харлап Г.В., Кульбак В.А., Бурцева Е.А., Зотиков А.Е., Покровский А.В., Синицин В.Е., Чазов И.Е. Артериальная гипертензия у больных НААс поражением почечных артерий // Журнал «Системные гипертензии». – 2008. - №2. – С. 64-66.

37. Хамидуллаева Г.А., Дисфункция эндотелия при эссенциальной гипертензии: Клинико-генетические и фармакотерапевтические аспекты: Автореф. ... д-ра мед.наук. – Ташкент, 2010.- С. 47.

38. Толщина комплекса интима-медиа сонных артерий у больных АГ - возможности фиксированной комбинации

Логимакс / О.Д. Остроумова, О.В. Жукова, А.Г. Ерофеева, А.В. Отделенов // Русский медицинский журнал. - 2009.

39. Фармакологическая модуляция синтеза NO у больных с артериальной гипертонией и эндотелиальной дисфункцией / В.И. Бувальцев, М.Б. Спасская, Д.В. Небиеридзе и др. // Клиническая медицина. - 2003. - № 7. - С. 51-55.

40. Черкашин, Д.В. Клиническое значение и коррекция эндотелиальной дисфункции [Электронный ресурс] / Д.В. Черкашин // Режим доступа: www.cardiosite.ru, свободный (27 октября 2009).

41. Экспрессия цитокиновой сети у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / Л.Н. Хусаинова, З.М. Исламгалеева, И.Г. Беляева и др. // Успехи современного естествознания. - 2013. - № 3. - С. 27-30.

42. Эссенциальная гипертензия и воспаление. / А.В. Барсуков, М.С. Та-ланцева, А.Е. Коровин и др. // Вестник российской военномедицинской академии. - 2013. - № 4 (44). - С. 229-235.

43. Alibaz-Oner F., Aydin S.Z., Direskeneli H. Advances in the diagnosis, assessment and outcome of Takayasu's arteritis // ClinRheumatol. – 2013, May. – Vol. 32, №5. – P. 541-546.

44. Arnaud L., Haroche J., Mathian A., Gorochov G., Amoura Z. Pathogenesis of Takayasu's arteritis: a 2011 update // Autoimmun. Rev. - 2011.– Vol. 11, №1. - P. 61-67.

45. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension / G. Mancia et al. // Hypertension. - 2013. - P. 1281-1357.

46. Behrendt D., Ganz P. Endothelial function: from vascular biology to clinical applications // Am. J. Cardiol. - 2002. - Vol. 90. - P. 40-48.

47. Brunner J., Feldman B.M., Tyrrell P.N., Kuemmerle-Deschner J.B., Zimmerhackl L.B., Gassner I. et al. Takayasu arteritis in children and adolescents. Rheumatology (Oxford).– 2010, Oct; – Vol. 49, №10. – P. 1806-1814.

48. Boulanger, C.M. The role of the endothelium in the regulation of vasomotor activity/ C.M. Boulanger, P.M. Vanhoutte// Arch. Mai. Coeur.Vaiss. 1991. - Vol. 84, Spec, № 1.-P. 35-44.

49. Brilla, C.G. The effects of losartan and enalapril therapies on the levels of nitric oxide in patients with essential hypertension/ C.G. Brilla, R.C. Funck, II. Rupp// *Circulation*. -2000.-Vol. 102, № 12.-P. 1383-1388.

50. Celermajer, D.S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis/ D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch// *Lancet*. - 1992. – Vol. 340. - P. 1111-1115.

51. Chowienczyk, P.J. Impaired endothelium dependent vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolaemia/ P.J. Chowienczyk, G.F. Watts, J.R. Cockcroft// *Lancet*. - 1992. – Vol. 340. - P. 1430-1432.

52. Comarmond C., Plaisier E., Dahan K., Mirault T., Emmerich J., Amoura Z., Cacoub P., Saadoun D. Anti TNF-a in refractory Takayasu's arteritis: Cases series and review of the literature // *Autoimmun Rev*. – 2012, Jul; – Vol. 11, №9. – P. 678-684.

53. Cong X.L., Dai S.M., Feng X., Wang Z.W., Lu Q.S., Yuan L.X., et al. Takayasu's arteritis: clinical features and outcomes of 125 patients in China // *ClinRheumatol*. – 2010, Sep. – Vol. 29, №9. – P. 973-981.

54. Direskeneli H., Aydin S.Z., Merkel P.A. Assessment of disease activity and progression in Takayasu's arteritis // *ClinExpRheumatol*. - 2011 Jan-Feb, – Vol. 29, №1. – P. 86-91.

55. Effect of lisinopril on endothelial function in hypertensive patients (abstract). / A. Viridis, P. Mattel, L. Ghiadoni et al. // *Am. J. Hypertens*. - 1995. - Vol. 8. - P. 17-18.

56. Feletou M, Kohler R, Vanhoutte PM. Nitric oxide: orchestrator of endothelium-dependent responses // *Ann Med*. – 2012. – Vol. 44, №7. – P. 694-716.

57. Filocamo G., Buoncompagni A., Viola S., Loy A., Malattia C., Ravelli A., Martini A. Treatment of Takayasu's arteritis with tumor necrosis factor antagonists // *JPediatr*. – 2008, Sep. – Vol. 153, №3. – P. 432-435.

58. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, et al. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice // *Circulation*. – 2012. – Vol. 126, №6. – P. 753-767.

59. Flammer AJ, Luscher TF. Human endothelial dysfunction: EDRFs. // *Pflugers Arch*. – 2010. – Vol. 459, №6. – P. 1005-1013.

60. Fornoni A., Raij L. Metabolic syndrome and endothelial dysfunction // *Current Hypertension Reports*. -2005. -Vol. 7. -P. 88-95.
61. Furchgott, R.F. Endothelium-derived relaxing and contracting factors/ R.F. Furchgott, P.M. Vanhoutte// *FASEB J*. - 1989. - № 3. - P. 2007-2018.
62. Furchgott, RF. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine/ R.F.Furchgott, J.V.Zawadzki//*Nature*. - 1980. -Vol. 288.-P. 373-376 .
63. Green DJ, Dawson EA, Groenewoud HM, et al. Is flow-mediated dilation nitric oxide mediated? a meta-analysis // *Hypertension*. – 2014. – Vol. 63, №2. – P. 376-382.
64. Green DJ, Jones H, Thijssen D, et al. Flow-mediated dilation and cardiovascular event prediction: does nitric oxide matter? // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 57, №3. – P. 363-369.
65. Hedna VS, Patel A, Bidari S, Elder M, Hoh BL, Yachnis A, Waters MF: Takayasu's Arteritis: is it a reversible disease? Case report and literature review // *SurgNeurolInt*. – 2012. - №3. – P. 132
66. Hladovec, J. / Circulating endothelial cell as a sign of vessel wall lesion / J. Hladovec // *Physiol. Bohemoslov*. - 1978. - Vol. 27. - P. 140-144.
67. Hossain M, Qadri SM, Liu L. Inhibition of nitric oxide synthesis enhances leukocyte rolling and adhesion in human microvasculature // *J Inflamm (Lond)*. – 2012. – Vol. 9, №1. – P. 28.
68. Hoffman G.S., Merkel P.A., Brasington R.D, Lenschow D.J., Liang P. Antitumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis // *Arthritis Rheum*. – 2004. – Vol. 50. – P. 2296-2304.
69. Ishihara T., Haraguchi G., Tezuka D., Kamiishi T., Inagaki H., Isobe M. Diagnosis and assessment of Takayasu arteritis by multiple biomarkers // *Circ J*. – 2013. – Vol. 77, №2. – P. 477-483.
70. Kaasjager, K.A. Role of endothelin receptor subtypes in the systemic and renal responses to endothelin-1 in humans/ K.A.Kaasjager, P.L.Koomans, C.Sartir// *J.Am.Soc.Nephrol*. - 1997. - №8 - P.32-39.
71. Kataoka H. The role of nitric oxide and the renin-angiotensin system in salt-restricted Dahl rats/ H. Kataoka, F.Otsuka, T.Ogura// *Am. J. Hypertens*. 2001. -Vol. 14, №3.-P. 276-285.

72. Kim J., Oh M. FDG PET-CT in the diagnosis of Takayasu Arteritis presenting as fever of unknown origin: a case report // *Infect. Chemother.* - 2015. – Vol. 47, №3. - P. 190-193.

73. Kleemann R., Zadelaar S., Kooistra T. Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice // *Cardiovasc. Res.* - 2008.- № 79.- P. 360-376.

74. Li, D. Ox-LDL induce apoptosis in human coronary artery endothelial cells: role of PKC, PTK, bcl-2 and Fas. / D. Li, B. Yang, J.L. Mehta // *Am. J. Physiol.* -1998. - Vol. 275. - P. 568-576.

75. Lin, P.J. Endothelium dysfunction in cardiovascular diseases/ P.J.Lin, C.H.Chang // *Hypertension.* 1994. - Vol. 17, № 3. - P. 198-210.

76. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation.* – 2007. – Vol. 115, №4. – P. 459-467.

77. Lv N., Dang A., Zhu X., Liu Y., Liu Y., Zheng D., Hui R., Liu G. The Role of Tumor Necrosis Factor- {alpha} Promoter Genetic Variation in Takayasu Arteritis Susceptibility and Medical Treatment // *J Rheumatol.* – 2011, Oct 1. – Vol. 35, №5. – P. 127-136.

78. Luscher, T.F. Endothelial dysfunction as a therapeutic target. The ENCORE trials/ T.F.Luscher// *Euuropean Heart J. Supplements.* - 2000. - №2. - Suppl. D. -P.20-25.

79. Luscher, T.F. The endothelium: modulator of cardiovascular function/ T.F.Luscher, P.M.Vanhoutte// Boca Raton, FL - 1990. - CRC Press. - P. 17-25.

80. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective // *Lancet.* – 2014. – Vol. 383. – P. 999-1008.

81. Mason J. C. Takayasu arteritis-advances in diagnosis and management // *Nature reviews Rheumatology.*- 2010.– Vol. 6.- P.407-416

82. MendiolaRamTrez K., Portillo Rivera A.C., Galicia Reyes A., GarcTa Montes J.A., Maldonado Vel3zquez Mdel R., Faugier Fuentes E. Type III Takayasu's arteritis in a pediatric patient // Case report and review of the literature. *Reumatol Clin.* – 2012, Jul-Aug. – Vol. 8, №4. – P. 216-219.

83. Melo N.C., Sette LH, Coelho F.O., Lima-Verde E.M., Santana A.N., Praxedes J.N. Clinical images: Hypertension due to otherwise asymptomatic, complete aortic occlusion in Takayasu arteritis // *Arthritis Rheum.* - 2009.- №1.- P.312.

84. Misra R., Danda D., Rajappa S.M., Ghosh A., Gupta R, et al. Development and initial validation of the Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010) // *Rheumatology (Oxford).* – 2013, Oct. – Vol. 52, №10. – P. 1795-1801.

85. Murdaca G, Colombo BM, Cagnati P et al. Endothelial dysfunction in rheumatic autoimmune diseases // *Atherosclerosis.* – 2012. – Vol. 224, №2. – P. 309-317.

86. Molloy E.S., Langford C.A., Clark T.M., Gota C.E., Hoffman G.S. Anti-tumour necrosis factor therapy in patients with refractory Takayasu arteritis: long-term follow-up // *Ann Rheum Dis.* – 2008, Nov; – Vol. 67, №11. – P. 1567-1569.

87. Ohigashi H., Haraguchi G., Konishi M., Tezuka D., Kamiishi T., Ishihara T. et al. Improved prognosis of Takayasu arteritis over the past decade — comprehensive analysis of 106 patients // *Circ J.* – 2012. – Vol. 76, №4 – P. 1004-1011.

88. Perera A.H., Mason J.C., Wolfe J.H. Takayasu Arteritis: Criteria for Surgical Intervention Should Not Be Ignored // *International Journal of Vascular Medicine.* - 2013.- Vol.2013.- 8 p.

89. Perticone F., Ceravolo R., Pujia A., Ventura G., et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients // *Circulation.* -2001. -Vol. 104. -P. 191-196.

90. Pitzalis, M.V. Beneficial effect of valsartan but not enalapril on sympathetic system activation in heart failure/ M.V. Pitzalis, E. De Tommasi, B. Rizzon// *Eur. Heart. J.* - 2001.- № 22. - P. 40-42.

91. Quyyumi, A.A. Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease/ A.A. Quyyumi// *Am, J. Med.* 1998. – Vol. 105. -P. 32-39.

92. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, et al. The vascular endothelium and human diseases // *Int J Biol Sci.* – 2013. – Vol. 9. №10. – P. 1057-1069.

93. Rich S., McLaughlin V.V. Endothelial receptors blockers in cardiovascular disease // *Circulation.* -2003. -Vol. 108. -P. 2184-2190.

94. Rizzoni, D. Endothelial dysfunction in hypertension is independent from the etiology and from vascular structure/ D.Rizzoni, E.Porteri, M.Castellano// Hypertension. - 1998. - № 31. - P. 335-341.

95. Roebuck, K.A. Oxidant stress regulation of IL-8 and ICAM-1 gene expression: differential activation and binding of the transcription factors AP-1 and NF- κ B / K.A. Roebuck // Int. J. Mol. Med. - 1999. - № 4. - P. 223-230.

96. Rongen GA, van Ingen I, Kok M, et al. Vasodilator function worsens after cessation of tumour necrosis factor inhibitor therapy in patients with rheumatoid arthritis only if a flare occurs // ClinRheumatol. – 2018. – Vol. 37, №4. – P. 909-916.

97. Sadurska E, Jawniak R, Majewski M, Czekajska-Chehab E: Takayasu arteritis as a cause of arterial hypertension. Case report and literature review // Eur J Pediatr.– 2012. – Vol. 171. – P. 863-869

98. Salvarani C., Magnani L., Catanoso M.G., Pipitone N., Versari A., Dardani L. et al. Rescue treatment with tocilizumab for Takayasu arteritis resistant to TNF- α blockers // ClinExpRheumatol. Jan-Feb.– 2012. – Vol. 30, №1. – P. 90-93.

99.Seitz M., Reichenbach S., Bonel H.M., Adler S., Wermelinger F., Villiger P.M. Rapid induction of remission in large vessel vasculitis by IL-6 blockade. A case series // Swiss Med Wkly. – 2011. Jan 17. – Vol. 141. –P. 13156.

100. Shechter M, Shechter A, Koren-Morag N, et al. Usefulness of brachial artery flow-mediated dilation to predict long-term cardiovascular events in subjects without heart disease // Am J Cardiol. – 2014. – Vol. 113, №1. – P. 162-167.

101. Schurgers M, Dujardin K, Crevits I, Mortelmans L, Blockmans D. Takayasu's arteritis in a young Caucasian female: case report and review // ActaClin Belg.- 2007.- Vol.62, №3.-P.177-83.

102. Shimokawa, H. Endothelial dysfunction in hypertension/ H.Shimokawa// J. Atheroscler. Thromb.- 1998. - Vol. 4, №3. - P. 118-127.

103. Simon, A. Assessment of endothelial dysfunction and its clinical usefulness/ A.Simon, A.Castro, J.C.Kaski// Rev. Esp. Cardiol. - 2001. - Vol. 54, № 2. - P. 211217.

104. Sorensen, K.E. Vascular Endotelium: Physiology. Patology and Therapeutic opportunities / K.E. Sorensen, I. Dorup, D.S.

Celemajer; ed. V.R. Born, C.J. Shwartz // Stuttgart. - 1997. - P. 373-384.

105. Soto ME, Melendez-Ramirez G, Kimura-Hayama E. et al. Coronary CT angiography in Takayasu arteritis // JACC Cardiovasc Imaging.- 2011.- Vol.4, № 9.-P.958-66

106. Taddei, S. Pathogenetic factors in hypertension. Endothelial factors/ S.Taddei, A.Salveti// Clin. Exp. Hypertens. - 1996. - Vol. 18, № 4. - P. 323-335.

107. Taddei, S. Endothelial dysfunction in essential hypertension: clinical implications / S. Taddei, A. Salvetti // J. Hypertens. 2002. - Vol. 20. - P. 1671— 1674.

108.Taddei, S. The role of endothelium in human hypertension/ S. Taddei, A.Virdis, L.Ghiadoni// Curr.Opin.Nephrol.Hypertens.- 1998. - Vol. 7?, №2. - P. 203-209.

109. Takamura C., Ohhigashi H., Ebana Y., Isobe M. New Human Leukocyte Antigen Risk Allele in Japanese Patients With Takayasu Arteritis // J ClinRheumatol. – 2012. – Vol. 8, №4. – P. 162-168.

110.Tripathy N.K., Chandran V., Garg N.K., Sinha N., Nityanand S. Soluble endothelial cell adhesion molecules and their relationship to disease activity in Takayasu'sarteritis // Rheumatol. – 2008. – Vol. 35, №9. – P. 1842-1845.

111.The endothelin-1 receptor antagonist bosentan protects against ischaemia/reperfusion-induced endothelial dysfunction in humans / F. Bohm, M. Settergren, A.T. Gonon, J. Pernow // Clin. Sci. - 2005. - Vol. 108 (4). - P. 357-363.

112.Terao C., Yoshifuji H., Mimori T. Recent advances in Takayasu arteritis // Int J Rheum Dis. 2014 Mar. – Vol. 17, №3. – P. 238-247.

113.Tullus K. Renovascular hypertension - is it fibromuscular dysplasia or Takayasu arteritis // PediatrNephrol. – 2013, Feb. – Vol. 28, №2. – P. 191-196.

114. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016 // Eur Heart J. – 2016. – Vol. 37, №42. – P. 3232-3245.

115. Vanhoutte, P.M. Endothelial dysfunction in hypertension/ P.M.Vanhoutte// J. Hypertens. Suppl. - 1996. - Vol. 14, № 5. - P. 83-93.

116. Vidhate M, Garg RK, Yadav R, Kohli N, Naphade P, Anuradha HK. An unusual case of Takayasu's arteritis: Evaluation by CT angiography // *Ann Indian Acad Neurol.* - 2011. – Vol, 14, №4.- P.304-6.

117. Viridis A, Ghiadoni L, Taddei S. Human endothelial dysfunction: EDCFs // *Pflugers Arch.* – 2010. – Vol. 459, №6. – P. 1015-1023.

118. www.who.int [Internet]. WHO. Cardiovascular diseases (CVDs) [cited 2018 Mar 12]. Available from:<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>.

119. Van Timmeren M.M., Heeringa P., Kallenberg C.G. Infectious triggers for vasculitis // *Curr Opin Rheumatol.* – 2014, Jul. – Vol. 26, №4. – P. 416-423.

120. Vanoli, M. et al. Takayasu's arteritis: A study of 104 Italian patients // *Arthritis Rheum.* - 2005.- Vol. 53.-P.100-107.

121. Wang H., Ma J., Wu Q., Luo X., Chen Z., Kou L. J. Circulating B lymphocytes producing autoantibodies to endothelial cells play a role in the pathogenesis of Takayasu arteritis // *Vase Surg.* – 2011, Jan. – Vol. 53, №1. – P. 174-180.

122. Watts R, Al-Taiar A, Mooney J, Scott D, Macgregor A. The epidemiology of Takayasu arteritis in the UK // *Rheumatol.* - 2009.- Vol.48, №8. -P.1008-1011.

123. Wen D., Du X., Ma C.S. Takayasu arteritis diagnosis, treatment and prognosis // *Int Rev Immunol.* – 2012, Dec. – Vol. 31, №6. – P. 462-473.

124. Zelichowski G. Problems with therapy for renovascular hypertension in Takayasu's arteritis~on the basis of two cases // *Pol Merkuriusz Lek.* - 2000. -Vol.9. - P. 849-854.

125. Zhu W.H., Shen L.G., Neubauer H. Clinical characteristics, interdisciplinary treatment and follow-up of 14 children with Takayasu arteritis. // *World J Pediatr.* – 2010. – Vol. 6, №4. – P. 342-3.

**Абдуллаева Муслима Ахадовна
Лапасова Зебинисо Хидировна**

**НОСПЕЦИФИК АОРТОАРТЕРИИТ БИЛАН
КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА ТОМИР ЎЗАНИНИ
ЭНДОТЕЛИЙСИ ДИСФУНКЦИЯСИНИ РИВОЖЛАНИШИ
ВА ИММУН БУЗИЛИШЛАРИ**

(Монография)

<i>Muharrir:</i>	<i>A. Qalandarov</i>
<i>Texnik muharrir:</i>	<i>G. Samiyeva</i>
<i>Musahhih:</i>	<i>Sh. Qahhorov</i>
<i>Sahifalovchi:</i>	<i>M. Ortiqova</i>

Nashriyot litsenziyasi AI № 178. 08.12.2010. Original-maketdan bosishga ruxsat etildi: 30.03.2021. Bichimi 60x84. Kegli 16 shponli. «Times New Roman» garn. Ofset bosma usulida bosildi. Ofset bosma qog`ozi. Bosma tobog`i 8,2. Adadi 100. Buyurtma №85.

Buxoro viloyat Matbuot va axborot boshqarmasi
“Durdona” nashriyoti: Buxoro shahri Muhammad Iqbol ko`chasi, 11-uy.
Bahosi kelishilgan narxda.

“Sadriddin Salim Buxoriy” MCHJ bosmaxonasida chop etildi.
Buxoro shahri Muhammad Iqbol ko`chasi, 11-uy. Tel.: 0(365) 221-26-45