

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
PhD.04/13.05.2020.Tib.93.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

БУСТАНОВ ОЙБЕК ЯКУБОВИЧ

**БИРИКТИРУВЧИ ТЎҶИМАНИНГ ТИЗИМЛИ КАСАЛЛИКЛАРИДА
ЦЕРЕБРО-ВАСКУЛЯР БУЗИЛИШЛАРИДАГИ АНТИФОСФОЛИПИД
СИНДРОМИНИНГ ТАШХИСИ, КЛИНИК-НЕЙРОФИЗИОЛОГИК ВА
ИММУНОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.13– Неврология

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

Бухоро – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of the doctor of philosophy (PhD)

Бустанов Ойбек Якубович

Бириктирувчи тўқиманинг тизимли касалликларида церебро-вакуляр бузилишларидаги антифосфолипид синдромининг ташхиси, клиник-нейрофизиологик ва иммунологик хусусиятлари..... 3

Бустанов Ойбек Якубович

Клинико-нейрофизиологические, иммунологические особенности и диагностика антифосфолипидного синдрома при церебро-вакулярных нарушениях на фоне системных заболеваний соединительной ткани 27

Bustanov Oybek Yakubovich

Clinical-neurophysiologic, immunological features and diagnosis of antifosfolipid syndrome by cerebrovascular disorders at background systemic diseases of connective tissue 49

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 53

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
PhD.04/13.05.2020.Tib.93.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

БУСТАНОВ ОЙБЕК ЯКУБОВИЧ

**БИРИКТИРУВЧИ ТЎҚИМАНИНГ ТИЗИМЛИ КАСАЛЛИКЛАРИДА
ЦЕРЕБРО-ВАСКУЛЯР БУЗИЛИШЛАРИДАГИ АНТИФОСФОЛИПИД
СИНДРОМИНИНГ ТАШХИСИ, КЛИНИК-НЕЙРОФИЗИОЛОГИК ВА
ИММУНОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.13– Неврология

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

Бухоро – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.3.PhD/Tib.398 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Андижон давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.bsmi.uz) ва «Ziyonet» ахборот-таълим портали www.ziyonet.uz манзилларига жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Маджидова Якутхон Набиевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Юсунов Фурқат Абдулахатович
тиббиёт фанлари доктори, профессор
(Қирғизистон)

Санаева Матлюба Жаҳонкуловна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Етакчи ташкилот:

Ульяновск Давлат Университети
(Россия Федерацияси)

Диссертация * ҳимояси Бухоро давлат тиббиёт институти ҳузуридаги PhD.04/13.05.2020.Tib.93.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «3» август кuni соат 12:30 даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, Навоий шох кўчаси, 1-уй. Тел./факс: (+99865) 223-00-50).

Диссертация билан Бухоро давлат тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (029-рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, Навоий шох кўчаси, 1-уй. Тел./факс: (+99865) 223-00-50.

Диссертация автореферати 2021 йил «19» июль да тарқатилди.
(2021 йил «19» июль даги _____ рақамли реестр баённомаси)



[Handwritten signature]

Д.Т.Ходжиева
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори(DSc)

[Handwritten signature]

С.С.Пўлатов
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари номзоди

[Handwritten signature]

Г.А.Ихтиярова
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори (DSc)

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Антифосфолипид синдроми (АФС)-замонавий тиббиётнинг долзарб мултидисциплинар муаммолари қаторига кириб, аутоиммун тромботик васкулопатиянинг ноёб нусхаси сифатида текширилади. Бу синдром биринчи бўлиб тизимли қизил бўрича (ТҚБ) доирасида ёритилган ва антикардиолипид синдроми деб номланган, кейинчалик ўша муаллифлар томонидан антифосфолипид синдроми (АФС) деб қайта номланган.

Нормада антифосфолипид антитаначалар (АФЛ) синтези бўлиши мумкин, бироқ кўпинча антитаначанинг паст даражаси соғлом киши қонида кузатилади. Турли маълумотларга кўра “...популяцияда антитела кардиолипид (АКЛ) нинг тезлиги 0 дан 14%гача ўзгаради, у ўртача 2-4%ни ташкил қилади, бунда юқори кўринишдаги титр 0,2% донорда аниқланади”.¹ Асаб тизимининг шикастланиши транзитор ишемик ҳуруж, ишемик инсулт, сурункали мия ишемияси, эпилепсия, мигрен, хорая, миелит, нейросенсор эшитмаслик ва бошқа неврологик ҳамда руҳий симптомлар АФСнинг ўта оғир кўриниши ҳисобланади. АФСда турли хил неврологик кўринишлар, асосан томир шикастланиши локализацияси ва унинг ифодаланганлик даражаси билан боғлиқ бўлиб, ногиронликка олиб келиши сабабли муҳим муаммо бўлиб қолмоқда.

Жаҳонда бириктирувчи тўқиманинг тизимли касалликларида цереброваскуляр бузилишларидаги антифосфолипид синдромининг ташхиси, клиник-нейрофизиологик ва иммунологик хусусиятларини баҳолашни такомиллаштиришга қаратилган илмий-тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада бириктирувчи тўқиманинг тизимли касалликлари турли шакллари билан хасталанган беморларда ултратовуш транскраниал доплерография (УТТКДГ) ва магнит-резонанс томография (МРТ) маълумотлари атеросклеротик генезли цереброваскуляр касалликлар ва бошқа майда ўчоқли бош мия шикастланиши сингари ўхшаш клиник кўринишли касалликлар билан цереброваскуляр касалликларни келиб чиқишига сабаб бўлувчи антифосфолипид синдромини қонда волчанкали антикоагулянт, кардиолипид, бета-2-гликопротеин текширувлари орқали антифосфолипид синдроми цереброваскуляр касалликларни келиб чиқишида ўзаро боғлиқликни қиёсий баҳолаш натижасида исботлашдан иборат. Бириктирувчи тўқиманинг тизимли касалликларида цереброваскуляр бузилишларидаги антифосфолипид синдромининг ташхисини ишлаб чиқиш ва касалликни бирламчи тиббиёт бўғинида эрта ташхислаш, чора-тадбирлар комплексини ишлаб чиқиш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш, жумладан, турли неврологик касалликларни ташхислаш, даволаш ва олдини

¹Т.М.Решетняк: Антифосфолипидный синдром: Диагностика и клинические проявления (лекция) Научно-практическая ревматология. 2014;52(1) с 56-71. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2014-56-71>

олиш сифатини оширишга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда “ихтисослаштирилган тиббий хизмат кўрсатиш қулайлиги ҳамда сифатини ошириш, тез ва шошилиш тиббий ёрдам тизимини янада ислоҳ қилиш, ногиронликнинг олдини олиш”² каби вазифалар белгиланган. Шундан келиб чиққан ҳолда бириктирувчи тўқиманинг тизимли касалликларида цереброваскуляр бузилишларидаги антифосфолипид синдромини тўғри ташхислаш ва даволаш соҳанинг долзарб йўналишлардан бири бўлиб ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон “Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида”, 2017 йил 16 мартдаги ПФ–4985-сон “Шошилиш тиббий ёрдам фолляти тизимини ташкил этиш ва моддий-техник базани келгусида мустаҳкамлаш бўйича чора-тадбирлар тўғрисида”, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сон “Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида”ги фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон “Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги Қарори, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. “Тиббиёт ва фармакология” устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ҳозирги кунда дунё олимлари томонидан АФСнинг этиологик омилларини ўрганиш бўйича тадқиқотлар ўтказилган бўлиб, асаб тўқимаси хужайралари, томир эндотелияси, тромбоцитлар мембранасида қатнашувчи фосфолипид детерминантларига нисбатан аутоиммун реакцияси ривожланиши асосида муҳим синдромнинг мавжудлиги антифосфолипид синдроми бош миёда қон айланишларининг ўткир бузилишларини, юрак қон томир касалликлари миокард инфаркти ҳамда чуқур веналар тромбозларини келтириб чиқаришга сабаб бўлишини бир қанча илмий изланишларида ёритиб ўтишган (Cervera R. et al., 2017 Corban M.T. et al., 2017).

Антифосфолипид синдроми турли тромбозларда, акушерлик патологияларида, асаб ва қон-томир патологияларида волчанкали антикоагулянт ҳамда АКЛ мавжудлиги кўплаб аъзо ва тўқималарга таъсир

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

қилади ва гиперкоагуляция ҳолатини келтириб чиқиши билан изоҳланади (Sciascia S.et al., 2017).

Ўзбекистонда асаб-руҳият тизимидаги ўзгаришлар борасида қатор олимлар томонидан Ш.Ш. Шомансуров, 2010; Б.Г. Гафуров, 2015; Г.С. Рахимбаева, 2016; Р. Ж. Матмуродов, 2017; Д.Т. Хожиева, 2019 тадқиқот ишлари ўтказилган, бироқ, бириктирувчи тўқиманинг тизимли касалликларида церебро-вакуляр бузилишларидаги антифосфолипид синдромининг ташхиси, клиник-нейрофизиологик ва иммунологик хусусиятларини баҳолашни такомиллаштиришга қаратилган ишлар ўрганилмаган.

Ҳозирги вақтда дунёда антифосфолипид синдромининг диагностикаси ва даволаш-профилактикаси бўйича қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Жумладан, клиник-неврологик, нейровизуализацион ўзига хос хусусиятига эга бўлган бириктирувчи тўқиманинг тизимли касалликлари билан хасталанган беморларда асаб тизимидаги ўзгаришларни келиб чиқишида антифосфолипид синдромини эрта босқичларида аниқлаш имкониятини яратувчи текширувларни ишлаб чиқишни оптималлаштириш муҳим амалий аҳамиятига эга.

Диссертация тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Андижон давлат тиббиёт институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ “2017–2020 йилларда кексалар ва ногиронларни давлат томонидан қўллаб-қувватлаш тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари комплекси” мавзусидаги доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади антифосфолипид синдроми церебро-вакуляр кўринишларининг клиник неврологик, нейровизуал ва иммунологик хусусиятларини баҳолашни оптималлаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

бириктирувчи тўқиманинг тизимли касалликлари билан касалланган беморларда церебро-вакуляр бузилишларнинг клиник-неврологик хусусиятларининг келиб чиқишида антифосфолипид синдромининг ўрнини баҳолаш;

бириктирувчи тўқиманинг тизимли касалликлари билан касалланган беморлар церебро-вакуляр бузилишларида УТТҚДГ ва МРТ ёрдамида церебрал гемодинамика ва бошнинг магистрал томирлар ҳолатини баҳолаш;

бириктирувчи тўқиманинг тизимли касалликлари билан касалланган беморлар церебро-вакуляр касалликларида бош мия шикастланишининг нейровизуализацион хусусиятини баҳолаш;

бириктирувчи тўқиманинг тизимли касалликлари билан касалланган беморлар церебро-вакуляр касалликлари генезида антифосфолипид синдромининг маълум иммунологик маркерлари (волчанкали антикоагулянт,

кардиолипин, β 2-гликопротеинга нисбатан антитана) билан антифосфолипид синдромининг ўрнини баҳолаш;

бириктирувчи тўқиманинг тизимли касалликлари билан касалланган беморларда церебро-вазуляр бузилишларининг келиб чиқишида антифосфолипид синдромининг ўрнини баҳолаш ва ташхислаш тактикасини оптимизациялаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2017-2019 йиллар давомида Андижон вилоят кўп тармоқли тиббиёт маркази ревматология бўлимида 256 нафар (37 эркак, 219 аёл) бириктирувчи тўқиманинг тизимли касалликларини турли шакллари билан касалланган беморлар текширувга олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида беморларнинг қон зардобида антикардиолипинга IgG/IgM, анти- β 2-гликопротеинга (B2GPI) IgG/IgM ҳамда қон плазмасида волчанкали антикоагулянт миқдорларини аниқлаш учун веноз қон материали олинган клиник нейровизуализация, бош миёна ҳолатини баҳолашда МРТ текшируви ва бош миёна қон томир ҳолатини текширувида экстракраниал доплерографик натижалари таҳлил материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда клиник-неврологик, иммунологик, нейровизуализацион тадқиқотлар ва статистик усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотининг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

бириктирувчи тўқиманинг тизимли касалликларининг турли шаклларида антифосфолипид синдроми билан боғлиқ неврологик белгиларнинг клиник–иммунологик жиҳатлари, ультратовуш ва нейровизуализация текширувларининг натижалари ўзаро мос келиши аниқланган;

бириктирувчи тўқиманинг тизимли касалликларининг турли шаклларида антифосфолипид синдроми билан боғлиқ неврологик белгилар келиб чиқишида иммунологик текширув кўрсаткич натижаларини (қон зардобида IgG/IgM антикардиолипин ва IgG/IgM анти- β 2-гликопротеин ва қон плазмасида волчанкали антикоагулянт) ишончли ошганлиги исботланган;

антифосфолипид синдромининг неврологик кўринишли бириктирувчи тўқиманинг тизимли касалликларида иммунологик реакция кўрсаткичлари соғлом донорлар, ноаутоиммун генезли неврологик касалликлар мавжуд беморлар ва асаб тизими шикастланмаган бириктирувчи тўқиманинг тизимли касалликлари бор беморларга нисбатан ишончилиги юқорилиги исботланган;

неврологик кўринишли бириктирувчи тўқиманинг тизимли касалликлари кузатилган беморларда антифосфолипид синдромини эрта ташхислашда иммунологик ҳамда клиник-нейровизуализацион текширувларни қўллаш билан такомиллаштирилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

бириктирувчи тўқиманинг тизимли касалликларига чалинган беморлар церебро-вазуляр касалликлари генезида антифосфолипид синдромининг маълум иммунологик маркерлари кардиолипин IgG/IgM, бета- β 2-

гликопротеин IgG/IgM ва волчанкали антикоагулянт антитаначаларини текшириш орқали антифосфолипид синдромининг текширув усуллари ишлаб чиқилган;

бириктирувчи тўқиманинг тизимли касалликларига чалинган беморлар церебро-вакуляр касалликлари генезида антифосфолипид синдромининг хавф омиллари кўп омилли математик таҳлил асосида аниқланган;

амбулатор ва стационар шароитда шифокор невролог, ревматологлар учун бириктирувчи тўқиманинг тизимли касалликларига чалинган беморларда церебро-вакуляр касалликлар аниқланганда антифосфолипид синдромини ташхислаш алгоритми ишлаб чиқилган;

комплекс антифосфолипид синдромининг маълум иммунологик маркерлари ва нейровизуализацион тадқиқотлар асосида бириктирувчи тўқиманинг тизимли касалликларига чалинган беморлар церебро-вакуляр касалликлари аниқланганда антифосфолипид синдромни ташхислаш мезонлари такомиллаштирилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган клиник-неврологик, иммунологик, инструментал ва статистик усуллар асосида бириктирувчи тўқиманинг тизимли касалликларида церебро-вакуляр бузилишларидаги антифосфолипид синдромининг ташхиси клиник-нейрофизиологик ва иммунологик хусусиятлари халқаро ҳамда, маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти бириктирувчи тўқиманинг тизимли касалликлари билан хасталанган беморларда церебро-вакуляр касалликлар ташхисланганда антифосфолипид синдромини эрта ташхислаш ва текширув усулларининг яхшилашни назарий аҳамияти борасидаги билимларнинг такомиллаштирилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти бириктирувчи тўқиманинг тизимли касалликларига чалинган беморларда церебро-вакуляр касалликлар аниқланганда антифосфолипид синдромини ташхислашда клиник-неврологик, иммунологик, инструментал текширувларни комплекс текширув усули ишлаб чиқилганлиги ва у тўғрисидаги назарий ва амалий билимларнинг такомиллаштирилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларини жорий қилиниши. Бириктирувчи тўқиманинг тизимли касалликларида церебро-вакуляр бузилишларидаги антифосфолипид синдромининг ташхиси, клиник-нейрофизиологик ва иммунологик хусусиятларини баҳолаш бўйича олинган натижалар асосида:

цереброваскуляр бузилишларда антифосфолипид синдромни кузатиладиган беморларни текширишнинг илмий натижалари асосида ишлаб чиқилган

“Бириктирувчи тўқима тизимли касалликлари фонида церебро-васкуляр бузилишларда антифосфолипид синдроми кузатилган беморларни ташхислаш ва парваришлаш тактикаси алгоритми” номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 9 октябрдаги 8н-д/171-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома бириктирувчи тўқима тизимли касалликлари негизида церебро-васкуляр бузилишларда антифосфолипид синдроми кузатилган беморларни эрта ташхислаш ва парваришлаш тактикаси алгоритмини татбиқи натижасида касалликни камайтириш ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган;

бириктирувчи тўқиманинг тизимли касалликлари натижасида юзага келган бош мия қон томир касалликларида антифосфолипид синдроми ривожланишини текшириш илмий натижалари асосида ишлаб чиқилган “Бириктирувчи тўқима тизимли касалликлари фонидаги цереброваскуляр бузилишларида антифосфолипид синдроми ривожланишининг прогнозлаш усуллари” номли услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 9 октябрдаги 8н-д/171-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома бириктирувчи тўқима тизимли касалликлари негизида цереброваскуляр бузилишларда антифосфолипид синдроми қайд қилинган беморларни эрта ташхислаш, уларни даволашда касалликни камайтириш ва даволаш самарадорлигини ошириш имконини берган;

бириктирувчи тўқиманинг тизимли касалликларида церебро-васкуляр бузилишларидаги антифосфолипид синдромининг ташхиси, клиник-нейрофизиологик ва иммунологик хусусиятларини баҳолашни такомиллаштиришга қаратилган тадқиқот натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан Андижон вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази ва Андижон шаҳар тиббиёт бирлашмаси амалий фаолиятига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 15 февралдаги 8н-з/37-сон маълумотномаси). Олинган натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши бириктирувчи тўқиманинг тизимли касалликларида антифосфолипид синдромини ташхислаш алгоритмининг татбиқи натижалари ногиронлик ва ўлим даражасини камайтириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 2 та халқаро ва 1 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 13 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертацияларининг асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 7 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 4 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, бешта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 117 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Диссертациянинг кириш қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва заруратини асослаш, тадқиқотнинг мақсади, вазифалари, объекти ва предметини тавсифлашга бағишланган, тадқиқотнинг Республика фан ва технологияларининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган. Тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **“Антифосфолипид синдромида клиник-иммунологик кўринишларнинг замонавий ҳолати”** деб номланган биринчи боби адабиётлар шарҳига бағишланган бўлиб, дунё илмий-тиббий адабиётидаги кўп миқдордаги нашрларга қарамасдан уларда бириктирувчи тўқиманинг тизимли касалликларида антифосфолипид синдромининг келиб чиқиши бунинг оқибатида церебро-вакуляр касалликлар билан асоратланишини аниқ диагностик, клинко-неврологик белгилари келтирилмаганлиги, иммунологик текширувлар, ташхисотнинг инструментал усуллари ва неврологик маълумотлари муносабатлари кўрсатилмаганлиги, церебро-вакуляр касалликлар жадаллашган сари миянинг маълум зоналари патологик жараёнга қўшилишини хусусиятлари аниқланмаганлиги мавзунинг долзарблигини кўрсатади.

Диссертациянинг **“Бириктирувчи тўқиманинг тизимли касалликларида церебро-вакуляр бузилишларидаги антифосфолипид синдромининг ташхиси, клиник-нейрофизиологик ва иммунологик хусусиятлари баҳолаш материал ва усуллари”** деб номланган иккинчи бобида текширилган беморларнинг умумий тавсифи борасида маълумотлар, шунингдек, уларни текширишда қўлланган инструментал, лаборатор усулларнинг натижалари келтирилган. Мазкур ишда бириктирувчи тўқиманинг тизимли касалликларнинг турли шакллари билан: 35 нафар тизимли қизил бўрича (ТҚБ), 13 нафар тизимли склеродермия (ТСД), 1 нафар тизимли васкулит (ТВ), 205 нафар ревматоидли артрит (РА), 1 нафар Рейно синдроми (РС), 1 нафар юракнинг ревматик касалликлари (ЮРК) билан касалланган 256 нафар беморнинг текшириш натижалари берилган (n=256).

Ҳамма беморлар АДТИ клиникаси ички касалликлар пропедевтикаси ва вилоят кўп тармоқли марказий шифохонаси ревматология бўлимида текширувда бўлди ҳамда даволанди, кейинчалик диспансер кузатувида бўлишган.

ТҚБга ва РАга чалинган беморларда ташхиснинг ишончилиги Америка Ревматологик Ассоциацияси АРА мезонлари асосида аниқланди,

тадқиқотдан 4 та мезондан кам бўлган беморлар чиқарилди. ТСД ташҳиси АРА экспертлари томонидан тавсия қилинган мезонлар мавжуд бўлганида ишончли деб ҳисобланган.

Текширилаётганларнинг 219 нафари (85,5%) аёллар ва 37 нафари (14,5%) эркекларни ташкил қилди. ТҚБ, ТСД, ТВ ва касалликнинг бошқа шаклларида аёллар устунлик қилган (94,3%, 100% ва 100%).

Беморларнинг ўртача ёши $39 \pm 12,7$ ни ташкил қилди, ревматоид артрит кузатилган беморлар ёши ($48,5 \pm 7,8$ ёш) энг катта бўлса, тизимли қизил бўрича билан касалланган беморларнинг ёши ($33,7 \pm 11,3$ ёш) энг кичиги эканлиги кузатилган. Гуруҳда умумий ревматик жараёнда ўртача $31,1 \pm 11,2$ ёш етакчилик қилган.

Бош миянинг магнит-резонанс томографияси (МРТ) Magnetomopen Siemens аппаратида стандарт усул (T1 ва T2 тартибида, сагитал, аксиал ва фронтал кесма зичлиги, 1-10 мм кесма қалинлиги) бўйича 0,5 Т магнит индукция катталигида мия моддаси ҳолатини визуал баҳолаш мақсадида амалга оширилган.

Беморлар қон зардобида IgG/IgM антикардиолипин ва IgG/IgM анти β 2-гликопротеинларнинг умумий миқдорини аниқлашда ИФА учун Orgentec Diagnostika (Германия) томонидан ишлаб чиқилган коммерция тўпламидан фойдаланилган.

Периферик қоннинг клиник, биокимёвий параметрларини текшириш мақсадида қиёслаш гуруҳи ва бириктирувчи тўқиманинг тизимли касалликларнинг турли шакллари билан касалланган беморларда текширилаётган кўрсаткичлар (лейкоцит, эритроцит, гемоглобин, умумий оксил ва фракция, ЭЧТ) ва қонни ивиш вақти ҳолати аниқланган.

Ҳар бир беморга стандартлаштирилган карта тўлдирилди. Статистик қайта ишлаш шахсий компьютерда ҳамма дастурлар асосида яратилган маълумотлар ёрдамида олиб борилди, унга текширишнинг клиник, лаборатор ва инструментал усуллари натижалари киритилган.

Маълумотлар базасини қайта ишлашга дисперсион дастур ва ўрта ҳажмда уларнинг хатолари, ўртача квадрат оғиш, дисперсия, корреляция коэффиценти кетма-кетликда шундай статистик тавсифларни ҳисоблаш билан статистик таҳлилга қўшилган.

Диссертациянинг **“Тадқиқотнинг клиник-неврологик ва иммунологик усуллари натижалари”** деб номланган учинчи бобида, назоратимизда касаллик ривожланишининг биринчи ойларида (7 нафар бемор 6,7%) то 17 йилгача бўлган муддатдаги ТҚБ билан касалланган 35 нафар бемор бўлди. Касалликнинг асосий белгиси 23 нафар беморда аниқланди. Кўпинча у “томирли капалак” (30,6%), полиартрит (28,2%) ва иситмалаш (16,5%) кўринишида кузатилди. Мия қон айланишининг ўткир бузилиши (МҚАЎБ) касалликнинг биринчи намоёни белгиси сифатида 12,9% ҳолатда қайд этилган.

Тадқиқотимизда кардиолипинга IgG/IgM синфи антитанаси мавжудлигига қараб бириктирувчи тўқиманинг тизимли касалликларнинг турли шаклларидаги 39 нафар бемор текширилди: улардан тизимли қизил бўрича (ТҚБ) 19, тизимли склеродермия (ТСД) 11, ревматоид артрит (РА) 9 нафарни ташкил қилган.

Кардиолипинга IgG/IgM синф антитанани аниқлаш натижалари 1-жадвалда берилган.

Олинган натижалардан маълумки, тизимли қизил бўрича ташҳисидаги беморларда кардиолипинга текширалаётган ҳар иккала IgG/IgM синф антитана даражаси ишончли ошган. 2-3-гурӯҳларда беморларга тизимли склеродермия ва ревматоид артрит ташҳиси қўйилган, IgG антикардиолипинлар даражаси назорат гуруҳ референс кўрсаткичларидан фарқ қилган, IgM синф антитана концентрацияси эса аҳамиятли, соғлом кишиларнинг аналогли кўрсаткичларидан 3 марта кўп бўлган. Бу 1-жадвалда акс эттирилган.

1-жадвал

Бириктирувчи тўқима тизимли касалликлари билан касалланган беморларда кардиолипинга IgG/IgM тури антитанасини аниқлаш

Гуруҳлар	Антикардиолипин, U/мл	
	IgG	IgM
1-гуруҳ – тизимли қизил бўрича (ТҚБ), n=19	15,17±0,58*	60,5±2,47*.*.*
2-гуруҳ - тизимли склеродермия (ТСД), n=11	8,29±0,12	33,86±1,04*.*.*
3 –гуруҳ - ревматоид артрит (РА), n=9	10,35±0,25	36,59±2,19*.*.*
Назорат(соғлом кишилар) #	10,0	10,0

Изоҳ: * - $p < 0,05$ (назорат гуруҳи билан таққослаш);

** - $p < 0,05$ (IgG антитана синфи учун аналогик кўрсаткичлар билан таққослаш);

- ТҚБ ташҳиси ИФА учун тўпламга кўрсатилган кўрсатмада ўртача референс йиғиндисига мувофиқ IgM антитана синфи кўрсаткичи референс йиғиндидан 6 марта ортган.

Олинган маълумотлардан кўришиб турибдики, бириктирувчи тўқималарнинг тизимли касалликларига чалинган беморларда аутоантитаналар даражаси сезиларли даражада ўзгаради. Касаллик узок давом этадиган кўпгина беморларида IgG аутоантитаналари даражаси мос референс-суммасига тўғри келган (ТҚБ билан касалланганлар бундан мустасно). IgG синфининг аутоантитаналари синтезининг бошланиши патологик жараённинг ривожланишини кўрсатади, бу аутоантитаналарнинг кардиолипинга концентрациясининг сезиларли даражада ошишини кўрсатади.

Таъкидлаш жоизки, $\beta 2$ -гликопротеин I ($\beta 2GPI$) ёки антикардиолипин сингари плазма оксилларига боғланувчи фосфолипидга қарши йўналтирилган антифосфолипид антитананинг мавжудлиги бирламчи ёки иккиламчи

антифосфолипид синдромининг ривожланиш белгилари ҳисобланади ва тизимли қизил бўрича ёки бошқа ҳолатлар (масалан, тизимли склеродермия, ревматоид артрит) сингари аутоиммун бузилишларга тўғридан тўғри боғланади. Синдромни муваффақиятли ташҳислаш учун камида 12 ой мобайнида антифосфолипид антитана намоён бўлувчи персистенциясига (яъни волчанка антикоагулянтлари, кардиолипин ёки IgG қарши IgG ёки IgM ёки b2GPI қарши IgM) камида битта клиник ва битта лаборатор мезонлар бирикмаси талаб қилинади. Тасниф мезонлари 2000 йил АФС бўйича 8-Халқаро конгрессда қабул қилинган, у 2006 йили Саппорода антифосфолипид синдром таснифи мезонлари кўриб чиқилган ва 2012 йили тромботик ва акушерлик синдром (BCSH) сингари ташҳислаш учун гематология стандартлари бўйича Британия қўмитасида қабул қилинган.

Шундай қилиб, олинган натижалар бириктирувчи тўқима тизимли касалликларига чалинган беморларда дифференциал ташҳис ва даволаш мониторингида қимматга эга.

IgG ва IgM синфларига тааллуқли тизимли қизил бўрича билан касалланган беморларнинг периферик қонида антикардиолипиннинг аниқланган миқдорининг ошиши, ушбу патологиянинг клиник кўриниши билан бирга касалликнинг ривожланиши ва аввал олиб борилган даволаш тадбирларидан кейин организмнинг аутоиммун жавоб фаоллашиши ҳақида маълумот бўлиши мумкин.

Тизимли склеродермияга чалинган беморлар периферик қонида антикардиолипинлар миқдорини текширишда патологик жараён кечишида маркер бўлиб IgM синф аутоантитана хизмат қилиши, яъни мазкур патологияда аутоиммун жараён “ўткир” хусусиятга эга эканлиги ва нисбатан қисқа даврда ташҳисланиши мумкинлиги аниқланган (2-4 ҳафта). Бу амалий соғлиқни сақлаш шароитида тизимли склеродермияни лаборатор ташҳисини қийинлаштириши мумкин ва патологик жараён бошланишини ишончли аниқлаш ҳамда олиб борилган даволашнинг муваффақиятли мониторинги, яъни бу касалликнинг диагностик фенотипини аниқлаш учун биомаркерлар мажмуасини яратишни талаб қилади.

Ревматоид артрит билан касалланган беморлар периферик қонида антикардиолипинлар миқдорини аниқлашда, яна тизимли склеродермия ҳолатида IgG синф аутоантитанаси патологик ҳолатда ишончли биомаркер ҳисобланмади, IgM синф аутоантитана концентрацияси эса референс йиғиндига нисбатан сезиларли юқори бўлган. Мазкур касалликда аутоиммун жараён “ўткир” хусусиятга эга бўлиб, нисбатан қисқа вақтда ташҳисланиши мумкин (2-4 ҳафтагача).

Антикардиолипинлар мавжудлигига бириктирувчи тўқима тизимли касалликлари ташҳисланган беморларда олиб борилган тадқиқотлар касалликнинг патологик этиологияси ва кечишига боғлиқликда аниқланган антитананинг миқдори ва синфида динамик ўзгаришларни кўрсатди. Бу

бириктирувчи тўқима тизимли касалликлари учун хос бўлган ташҳисий фенотип аниқлашни талаб қилади.

Бириктирувчи тўқиманинг тизимли касалликларининг турли шаклларида касалланган 39 нафар беморни β 2-гликопротеинга (B2GPI) IgG/IgM синфи антитанача: тизимли қизил бўрича (ТҚБ), n=19, (ТСД), n=11 ва (РА), n=9 борлигини текширдик 2-жадвалда берилган.

2-жадвал

Бириктирувчи тўқима тизимли касалликлари билан беморларда бета-2-гликопротеинга (B2GPI) IgG/IgM туридаги антитанани аниқлаш

Гуруҳлар	β 2-гликопротеин (B2GPI), U/мл	
	IgG	IgM
1-гуруҳ – тизимли қизил бўрича (ТҚБ), n=19	17,83±1,44	35,94±1,86*.*.*
2 –гуруҳ - тизимли склеродермия (ТСД), n=11	6,29±0,28*	13,14±0,35*.*.*
3-гуруҳ- ревматоид артрит (РА), n=9	7,71±0,19*	21,82±1,62**
Назорат (соғлом кишилар) #	20,0	20,0

Изоҳ: * - $p < 0,05$ (назорат гуруҳи билан таққослаш);

** - $p < 0,05$ (IgG антитана синфи учун аналогик кўрсаткичларни таққослаш бўйича);

- маълумотлар ревматоид артрит (РА) -9 киши, тизимли склеродермия (ТСД) -11 киши, ИФА бир киши учун тўплам тавсияларида кўрсатилган ўртача референс йиғиндига мувофиқ келтирилган.

Олинган натижалардан маълумки, ҳамма текширилган гуруҳларда B2GPI га IgG синф антитаналар концентрацияси паст бўлган (2-3-гуруҳлар) ёки соғлом кишилар (1-гуруҳ) кўрсаткичларидан фарқ қилмаган. Ревматоид артрит беморларида IgM синф B2GPI антитана даражаси ҳам назорат гуруҳига таққосланганда фарқ қилмаган. 2-гуруҳда (тизимли склеродермия беморлари) антитана миқдори IgG ва IgM B синф антитаналари сингари соғлом кишилар аналогик референс йиғиндидан (20,0U/мл) сезиларли паст (6,29±0,28 U/мл ва 13,14±0,35U/мл) бўлган.

Бириктирувчи тўқима тизимли касалликларида B2GPI га аутоантитана даражасини ифодаловчи патологик фенотип аниқланиб, қуйидаги хулосага келиш мумкин. Тизимли қизил бўричада (1-гуруҳ) IgG синф анти-B2GPI концентрацияси нормадан фарқ қилади, IgM синф анти-B2GPI миқдори эса назорат гуруҳининг референс кўрсаткичларидан сезиларли даражада ошади (79,7% га). Тизимли склеродермияда (2-гуруҳ) IgG ва IgM синф анти-B2GPI концентрацияси назорат гуруҳига нисбатан аҳамиятли пасаяди. Ревматоид артритда IgG, синф анти-B2GPI миқдори камаяди, IgM антитана эса соғлом кишиларда қандай бўлса, шундай кўрсаткичга эга бўлади. Бириктирувчи тўқима тизимли касалликларида IgG ва IgM синф анти-B2GPI миқдори кардиолипинга аутоантитана концентрациясидан фарқли ўлароқ, патологик

жараёнлар ривожланишига жавобан β 2-гликопротеин ва кардиолипин бирикишида турли ролларни бажариши билан тушунтирилади.

Шундай қилиб, тизимли қизил бўрича беморларида β 2-гликопротеинга (B2GPI) IgG/IgM синф антитанасини аниқлаш диагностик муҳим бўлиб, тадқиқотимизга кўра шубҳа қилинмайди. Бошқа патологияларда, асосан тизимли склеродермия ва ревматоид артритда B2GPI га антитанани аниқлаш антикардиолипинни аниқлаш билан комплекс бўлиши мақсадга мувофиқдир.

Тадқиқотимиз бириктирувчи тўқима тизимли касалликларининг кечиши ва оғир ривожланиш патогенези ҳақида маълумотларни тасдиқлайди. Организмнинг патология ҳосил бўлиши ва адаптив жараённинг кўп омилли ривожланишига жавоби нафақат ташҳисни, балки касалликни даволаш мониторингини ҳам қийинлаштиради. Тизимли қизил бўрича, тизимли склеродермия ва ревматоид артрит сингари текширилган этиологиялар IgM синф иммуноглобулинлар кардиолипин ва бета-2-гликопротеинга антитанани аниқлаш ҳамда даволашда катта аҳамиятга эга эканлигини кўрсатди. Бунда патогенезда маркерлар сингари бир-бири билан ўзаро таъсирга эга, кўпинча уларнинг ҳаракатлари қаршиликка учрайди, шунинг учун бириктирувчи тўқима тизимли касалликларини ташҳислашда бу бирикмаларни комплекс аниқлаш муҳим ҳисобланади.

“Волчанкали антикоагулянт” атамаси биринчи бўлиб тизимли қизил бўрича (ТҚБ) билан касалланган беморларда узоқ вақт ивиш кузатилмаган плазма намунаси феноменини ёритишда қўлланилган. Волчанкали антикоагулянт иммуноглобулинларнинг гетероген синфи ҳисобланиб, протромбин ва β 2-гликопротеин I хужайра мембранасини оқсил билан боғлайдиган салбий зарядланган фосфолипид эпитопига махсус мўлжалланган, *invitro* фосфолипидга боғлиқ коагуляцияни ингибитлайди. Шунинг учун бундай аутоантитаналарнинг мавжудлиги қон кетиш билан эмас, балки артериал ва вена тромбозлари билан бирикади. Волчанкали антикоагулянт қатнашишидан тромбоз хавфи анти-бета-гликопротеин I ёки антикардиолипинга аутоантитанани аниқлашга нисбатан энг кучли ҳисобланади.

Тадқиқотимизда волчанкали антикоагулянт мавжудлигида бириктирувчи тўқиманинг тизимли касалликларининг турли шакллари билан касалланган 39 нафар бемор ўрганиб чиқилган: 19 нафар тизимли қизил волчанка (ТҚБ), 11 нафар тизимли склеродермия (ТСД), 9 нафар ревматоид артрит (РА).

Беморлар қон плазмасида волчанкали коагулянтнинг борлиги коагулологик усул билан текширилди, натижалари сифат жиҳатдан визуал ўрганилди, яъни беморлар қон плазмасида коагулянт борлиги фақат манфий ёки мусбат статус билан аниқланган. Волчанкали коагулянтни аниқлаш натижалари 3-жадвалда берилган, унда мазкур параметрнинг мусбат статуси аниқланган беморлар сони кўрсатилган.

Жадвалдан кўринадики, ҳамма текширилган гуруҳ беморларида волчанкали антикоагулянт бўйича мусбат натижа бўлган.

Жуда кўп ҳолатларда бу антикоагулянт тизимли қизил бўрича (1-гуруҳ-42,85±2,39%) ва ревматоид артрит (3-гуруҳ- 41,34±3,12%) беморларида аниқланган. Волчанкали антикоагулянтга ижобий тестнинг жуда кам миқдорини тизимли склеродермия беморларида 30,76±2,28% ҳолатда кузатилган (3-жадвал).

Аввал келтирилган тадқиқотлар баҳолари бўйича волчанкали антикоагулянт умумий аҳолининг 2-4% да кузатилган, аммо ҳақиқий тарқалганлиги ҳозиргача аниқ эмас. Ўртача антикоагулянт тизимли қизил бўрича билан касалланган беморларнинг 15–34% қон плазмасида мавжуд, бунда касаллик ёш ошиши билан ортиб боради ва аёллар жинси билан корреляция қилинади. Волчанкали антикоагулянтни лаборатор аниқлаш фосфолипидларда оксилга антитана ва эпитоплар гетерогенлигидан мураккаб вазифа саналади.

3-жадвал

Бириктирувчи тўқима тизимли касалликлари кузатилган беморларда волчанкали коагулянтни аниқлаш

Гуруҳлар	Қон плазмасида волчанкали коагулянт мавжуд бўлган беморлар миқдори %
1-гуруҳ – тизимли қизил бўрича (ТҚБ), n=19	42,85±2,39*
2-гуруҳ-тизимли склеродермия (ТСД), n=11	30,76±2,28*
3-гуруҳ - ревматоид артрит (РА), n=9	41,34±3,12*
назорат (соғлом кишилар) #	2,0

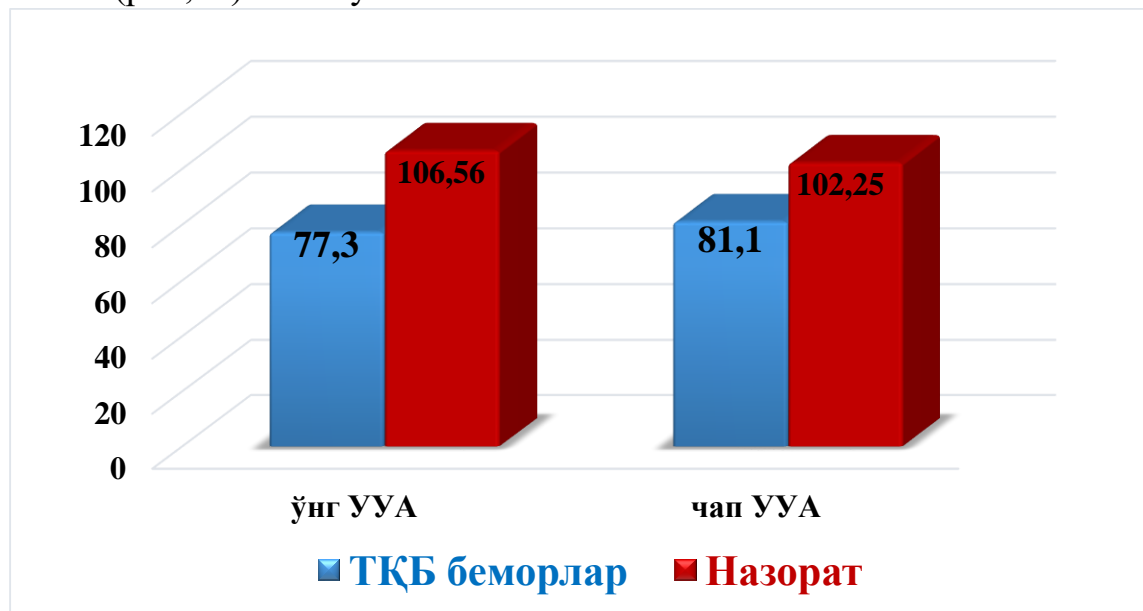
Изоҳ: * p<0,05 (назорат гуруҳи билан таққослаш бўйича);

- катта миқдордаги кишиларда волчанкали антикоагулянтнинг аниқланиши учун тўпламга кўрсатмада берилган маълумотлар ўртача референс йиғиндига мувофиқ келтирилди, идентификацияланди.

Ҳамма текширилган гуруҳ беморларида волчанкали антикоагулянт катта миқдорда аниқланди (30,0%дан ортиқ) ва фақат тизимли склеродермия беморларида антикоагулянт кам миқдорда кузатилган (30,76±2,28%).

Шундай қилиб, бириктирувчи тўқима тизимли касалликларини эрта аниқлаш ва даволаш мониторинги учун биомаркерлар комплексига, фикримизча, IgG/IgM антикардиолипидлар, IgG/IgM анти-бета-2-гликопротеинлар миқдорини ҳамда волчанкали антикоагулянтнинг сифат кўрсаткичларини (ижобий ёки салбий ҳолати) лаборатор усулда аниқлайди. Тадқиқотимиз кўрсатишича, бундай биомаркерлар мажмаусидан фойдаланиш бириктирувчи тўқима тизимли касалликларини ташхислаш ва даволаш самарадорлигини оширишга имкон беради.

Диссертациянинг “Тизимли қизил бўрича билан хасталанган беморларда мия динамикасининг ҳолати” деб номланган тўртинчи бобда ТҚБ беморларининг 30 нафарида УТТҚДГ ўтказилди. УТТҚДГ маълумотларига кўра, ТҚБ кузатилган беморларда ўнг умумий уйқу артерияси (ЎУУА) бўйлаб қон оқимининг чизиқли тезлиги $77,3 \pm 15,6$ см/с, чап умумий уйқу артерияси (ЧУУА) бўйлаб эса - $81,1 \pm 18,7$ см/с ни ташкил қилди ва қиёслаш гуруҳига нисбатан ($106,56 \pm 6,53$ см/с ва $102,25 \pm 4,203$ см/с) ишончли ($p < 0,01$) паст бўлган.



1-расм. ТҚБ беморларининг 30 нафарида УТТҚДГ ўтказилди

Ўнг ички уйқу артерияси (ЎИУА) бўйича қон оқимини чизиқли тезлиги $74,7 \pm 7,9$ см/с га тенг бўлди ва қиёслаш гуруҳига нисбатан ишончли паст бўлди ($80,3 \pm 4,3$ см/с), ТҚБ да чап ички уйқу артерияси (ЧИУА) бўйича - $73,9 \pm 11,2$ см/с га тенг эди. Ўнг ўрта мия артерияси (ЎЎМА) бўйича қон оқимини чизиқли тезлиги $88,3 \pm 22,1$ см/с, чап ўрта мия артерияси бўйича (ЧЎМА) - $100,7 \pm 32,3$ см/с га тенг бўлган. Ўнг умуртқа артерияси (ЎУА) бўйича қон оқимини чизиқли тезлиги $26,2 \pm 7,2$ см/с, ТҚБда чап умуртқа артерияси бўйича (ЧУА) - $26,8 \pm 8,3$ см/с аниқланди, ҳар иккала қон оқимини чизиқли тезлиги қиёслаш гуруҳига нисбатан ($52,2 \pm 14,8$ см/с ва $54,4 \pm 18,7$ см/с) ишончли паст ($p < 0,01$) бўлган. ТҚБ беморларида асосий артерия (АА) бўйича қон оқимини тезлиги $47,0 \pm 6,5$ см/с ни ташкил қилди. Ҳамма ҳолатларда қон оқими умуртқа артерияларида марказий ва 87,5% ҳолатларда симметрик, 12,5% ҳолатларда носимметрик бўлган.

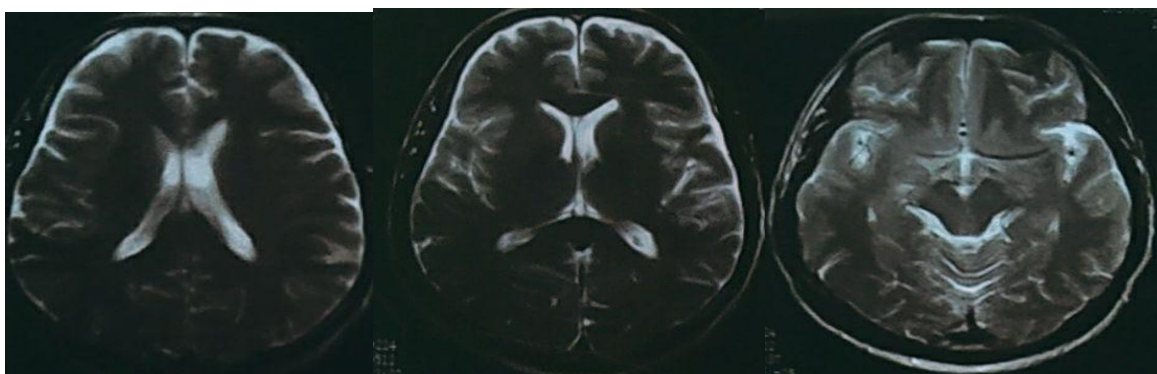
Патологик жараённинг минимал фаоллиги фонида бош миёси МРТда 55,6% ҳолатда (5 киши) субарахноидал бўшлиқ кенгайиши, 33,3% ҳолатда (3 киши) қоринча тизимининг мўътадил кенгайиши, 13,3% ҳолатда (2 киши) пўстлоқости ганглияда ўчоқлар, 11,1% ҳолатда (1 киши) кортикал ўчоқлар, 13,3% ҳолатда (2 киши) перивентрикуляр ўчоқлар, бу гуруҳдаги 20% беморда ўчоқлар “янги”, 3 беморда (33,3%) мия қобиклари қалинлашиши кузатилган.

Фаолликнинг ўртача даражасида 12 нафар бемор орасида 16,7% ҳолатда (2 нафар бемор) субарахноидал бўшлиқ кенгайиши, 25% ҳолатда (3 нафар бемор) қоринча тизими кенгайиши, 8,3% ҳолатда (1 нафар бемор) базал ганглияда кўплаб ўчоқлар, 8,3% ҳолатда (1 нафар бемор) кортикал ўчоқлар, 16,7% ҳолатда (2 нафар бемор) перивентрикуляр ўчоқлар, беморларнинг тенг ярмида “янги” ўчоқлар, 4,3% ҳолатда мия қобиклари қалинлашиши аниқланган.

Фаоллик ифодаланган даражадаги 14 нафар бемор орасида 57,1% ҳолатда (8 нафар бемор) субарахноидал бўшлиқ кенгайиши, 42,8% ҳолатда (6 нафар бемор) қоринча тизими кенгайиши, 7,1% ҳолатда (1 нафар бемор) кортикал ўчоқлар жойлашиши, 14,2% ҳолатда (2 нафар бемор) перивентрикуляр ўчоқлар, беморларнинг тенг ярмида “янги” ўчоқлар, 7,1% ҳолатда (1 нафар бемор) мия қобиғининг қалинлашиши кузатилган.

Минимал даражадаги фаоллик кузатилган беморлар ўртача фаолликдаги беморлардан субарахноидал бўшлиқнинг тез-тез кенгайиши ($p < 0,01$) ва мия қобиғининг қалинлашиши ($p < 0,01$) билан фарқ қилган. Минимал даражадаги фаоллик кузатилган беморлар юқори фаолликдаги беморлардан пўстлоқ ости ганглияларнинг тез-тез ўчоқли шикастланиши ($p < 0,01$) ва “янги” ўчоқларни жуда кам учраши ($p < 0,01$) билан фарқ қилган. Ўртача даражадаги фаоллик кузатилган беморлар юқори фаолликдаги беморлардан пўстлоқ ости ганглияларнинг тез-тез ўчоқли шикастланиши ($p < 0,01$) ва тўлиқ ифодаланган фаолликдаги 5-10 мм ўчоқларга нисбатан 5 мм гача бўлган перивентрикуляр ўчоқларнинг мавжудлиги билан тафовутланган ($p < 0,01$).

Шундай қилиб, ўртача ва тўлиқ ифодаланган фаолликда кўпинча “янги” перивентрикуляр ўчоқлар учрайди; ифодаланган фаолликда йирикрок ҳажмдаги ўчоқлар; минимал фаолликда пўстлоқ ости ўчоқлар, мия қобиғининг қалинлашиш белгилари ва субарахноидал бўшлиқ кенгайиши билан мия атрофияси белгилари кузатилган (2-расм).



2-расм. Текширилган беморларнинг МРТ ўзгаришлари.

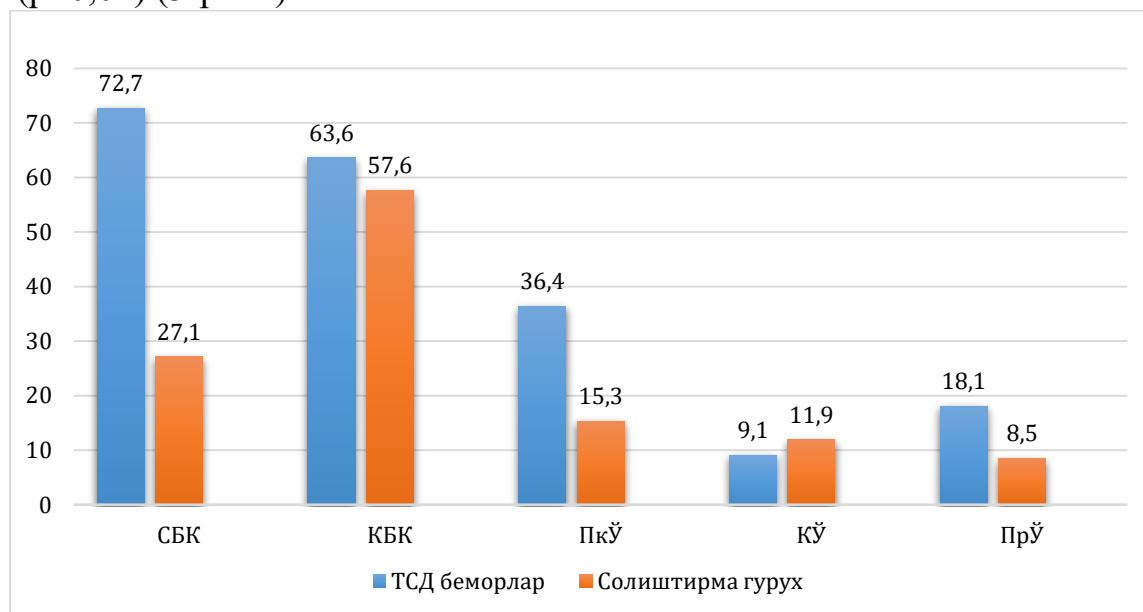
ТСД беморларининг 8 нафарида ультратовушли транскраниал доплерография ўтказилди. УТТҚДГ маълумотларига кўра, умумий уйқу артерияси (УУА) бўйича қон оқимининг чизикли тезлиги $58,4 \pm 20,4$ см/с ни ташкил қилиб, назорат гуруҳига ($90,6 \pm 15,1$ см/с) нисбатан ишончли паст бўлган ($p < 0,01$); умуртқа уйқу артерияси (УУА) бўйича - $75,2 \pm 7,3$ см/с, ўрта

мия артерияси бўйича - $92,5 \pm 29,7$ см/с ни ташкил қилиб, қиёслаш гуруҳига нисбатан ($46,3 \pm 23,1$ см/с ишончли юқори ($p < 0,01$) бўлган; умуртқа артерияси (УА) бўйича - $43,2 \pm 19,7$ см/с га тенг бўлган ва қиёслаш гуруҳига нисбатан ($54,4 \pm 18,7$ см/с) ишончли ($p < 0,01$) паст бўлган; умумий артерия (УА) бўйича - $50,9 \pm 22,4$ см/с га тенг бўлган. Ҳамма ҳолатларда умуртқа артериялардан қон оқими асосий бўлиб, 87,5% симметрик ва 12,5% ҳолатда носимметрик бўлган. ТСД беморлари нормадан фарқли УУА, қон оқимини чизиқли тезлиги бўйича жуда паст ва ўрта мия артерияси бўйича жуда юқори кўрсаткичга эга бўлган

ТСД беморлари орасидан 11 нафар бемор МРТ қилинди. Пўстлоқ ости ҳосилаларнинг кўплаб ўчоқли шикастланиши 4 беморда (36,4%), кортикал ўчоқ 1 нафар беморда (9,1%) ва кўплаб перивентрикуляр ўчоқлар 2 нафар беморда (18,1%) аниқланди. Перивентрикуляр ўчоқлар ҳажми 5 мм гача 1 нафар беморда, 5-10 мм - 2 нафар беморда ва 10 мм каттароқ - 1 нафар беморда кузатилди. 3 та кузатилган ўчоқлар “янги”. 77,8% ҳолатда ўчоқлар бош миянинг ҳар иккала ярим шарларида жойлашган.

“Бўш” турк эгари белгиси 1 нафар ТСД беморида ва 1 нафар беморда эса гипофизнинг оҳакланганлиги аниқланди.

ТСД да қиёслаш гуруҳига нисбатан кўпроқ субарахноидал бўшлиқ кенгайиши, пўстлоқ ости ва перивентрикуляр ўчоқлар аниқланди, ҳатто мазкур ўзгаришлар субарахноидал бўшлиқдан ташқари ишончли хусусиятга эга ($p < 0,01$) (3-расм).



3-расм. Тизимли склеродермия ва қиёслаш гуруҳларида МРТ маълумотларига кўра бош мияни асосий таркибий бузилишлар частотаси (% да).

Изоҳ: СБК - субарахноидал бўшлиқ кенгайиши, ҚБК- қоринча бўшлиғи кенгайиши, ПоЎ- пўстлоқ ости ўчоқлар, КЎ – кортикал ўчоқлар, ПрЎ - перивентрикуляр ўчоқлар.

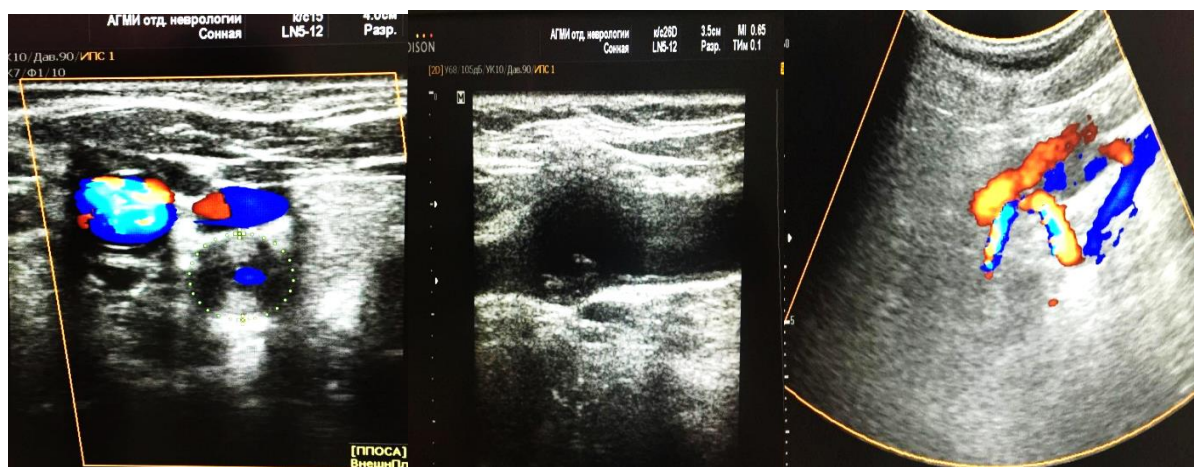
Яна ТСД беморларида кўпроқ қоринча тизими кенгайишининг ўртача даражаси ($p < 0,01$) ва перифокал шиш билан ўчоқлар ($p < 0,01$) қиёслаш

гуруҳидан фарқли кузатилди, ТСД да бўлмаган оқ модда зичлигининг камайиши қайд қилинди ($p < 0,001$). Фаолликнинг ўртача даражасида ($n=9$) 63,6% ҳолатда субарахноидал бўшлиқ кенгайиши, 45,57% ҳолатда қоринча тизими кенгайиши, 18,2% ҳолатда базал ганглияда кўплаб ўчоқлар, 9,1% ҳолатда кортикал ўчоқлар, 27,3% ҳолатда перивентрикуляр ўчоқлар кузатилди, 4 нафар беморда “янги” ўчоқлар, 18,2% ҳолатда мия қобиғининг кенгайиши аниқланди.

Фаоллик ифодаланган беморлар орасида ($n=3$) 66,7% ҳолатда субарахноидал бўшлиқ кенгайиши, 33,3% ҳолатда “янги” пўстлоқ ости ганглиясида ўчоқлар, 33,3% ҳолатда мия қобиғининг кенгайиши кузатилди.

Ўртача фаолликдаги беморларда кўпроқ ($p < 0,01$) ифодаланган фаоллик гуруҳига нисбатан бош мия қоринчасининг кенгайиши аниқланди, бу касалликнинг катта муддатдаги давомийлигига боғлиқ бўлиши мумкин.

Ультратовушли транскраниал доплерография РА беморларининг 39 нафарида ўтказилди. УТТКДГ маълумотларига кўра, ЎУУА бўйича қон оқшининг чизикли тезлиги беморларда СВ $78,4 \pm 44,2$ см/с, ЧУУА бўйича $68,3 \pm 41,7$ см/с; ЎИУА бўйича $62,3 \pm 9,9$ см/с, ЧИУА бўйича $61,8 \pm 9,3$ см/с ни ташкил қилди ва қиёслаш гуруҳига нисбатан ишончли паст бўлди ($p < 0,01$) ($80,3 \pm 4,3$ см/с и $83,3 \pm 9,1$ см/с); ЎЎМА бўйича $80,4 \pm 29,2$ см/с, ЧЎМА $69,6 \pm 16,8$ см/с ни ташкил қилди ва қиёслаш гуруҳига нисбатан юқори ($46,3 \pm 23,1$ см/с ва ЧЎМА $52,2 \pm 24,5$ см/с) бўлди; ўнг умуртқа артерияси бўйича $34,1 \pm 15,6$ см/с, чап умуртқа артерияси бўйича $30,6 \pm 9,1$ см/с га тенг бўлди ва қиёслаш гуруҳига нисбатан ишончли бўлди ($p < 0,01$), ($52,2 \pm 14,8$ см/с ва чап умуртқа артерияси — $54,4 \pm 18,7$ см/с). РА беморларида ўрта мия артерияси бўйича қон оқимини чизикли тезлиги кўрсаткичининг юқорилиги, ВУА ва УУА бўйича жуда пастлиги аниқланди. Берилган ўзгаришлар РА беморларида экстрацеребрал артериянинг ангиоспастик реакциясига катта мойилликда намоён бўлди (4-расм).

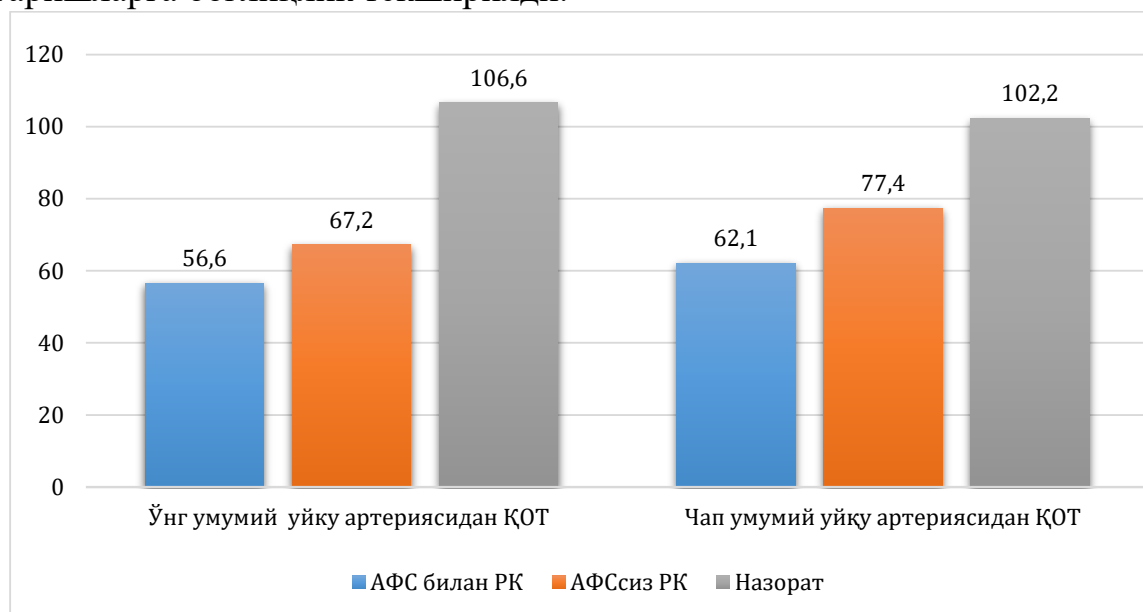


4-расм. БТТК нинг турли шаклларида УТТКДГ ўзгаришлари

Бош мия МРТ томографияси ревматоид артритга чалинган 52 нафар беморда ўтказилди. 26,9% кузатувда (14 нафар бемор) бош миянинг “янги” ўчоқли шикастланиши аниқланди. РАли беморларида МРТ маълумотларига

кўра, кўпроқ ташки (46,2%) ва ички (40,4%) гидроцефалия, перивентрикуляр (19,2%), кортикал (15,4%) ва пўстлоқ ости (13,5%) ўчоқ белгилари аниқланди.

Диссертациянинг “**Антифосфолипид синдроми белгилари мавжуд ва ва мавжуд бўлмаган бириктирувчи тўқманинг тизимли касалликлари билан касалланган беморларнинг натижаларни қиёсий таҳлили**” деб номланган бешинчи бобида қиёслаш гуруҳларида мия гемодинамикасини текшириш шуни кўрсатдики, АФС белгилари билан бириктирувчи тўқиманинг тизимли касалликларида гуруҳида назорат гуруҳи ва АФСсиз бириктирувчи тўқиманинг тизимли касалликларда гуруҳига нисбатан сезиларли паст эди. Агар АФСсиз бириктирувчи тўқиманинг тизимли касалликлари гуруҳида бу тафовут етарлича бўлмаса, назорат гуруҳида бу статистик аҳамиятли бўлди. Бу АФС билан бириктирувчи тўқиманинг тизимли касалликларда магистрал томирларда сезиларли ўзгаришларга олиб келишини УТТҚДГ маълумотлари тасдиқлайди. УТТҚДГ текширишларига мувофиқ ўзгарилган маълумотлар 5-расмда берилган. Антифосфолипид синдром (АФС)да МРТ текширувлари бош мия шикастланишининг ҳамма тури, улар жойлашиш аниқлаш ва ривожланишини кузатиш, тикланишга даволанишнинг таъсирини баҳолаш: ишемияда қайталанувчи шикастланиш соҳасини қисқартириш, шишнинг қайта ривожланишини, томир тромблари реканализациясини тўхтатиш имконини беради. Бироқ АФСда бош мия шикастланишидаги маълумот тарқоқ, турли тадқиқотларда ҳар хил гуруҳдаги беморлар бўлиб, МРТ натижаларини баҳолашга турлича ёндашдилар. Ундан ташқари МРТ қўлланилган текширишларда бир хил мақсад қўйилмади: бошқа касалликлар билан дифференциал диагностика қилиш, клиникада АФС кузатилмаганда антифосфолипид антитана мавжудлигидаги ўзгаришларга боғлиқлик текширилди.



5-расм. Қиёслаш гуруҳида бош мия тузилишининг ҳолати

Тадқиқотлар кўрсатишича, АФС белгилари билан ревматик касалликлар гуруҳида АФС белгиларисиз ревматик касалликлар гуруҳига нисбатан жуда кўпол тузилишли ўзгаришлар аниқланган. Бу яна бир бор АФСда тузилма бузилишлари шаклланишида гемостатик (васкулопатия), ишемик ўзгаришлар ва иммунологик фоннинг муҳим аҳамиятга эгаллиги ҳақидаги адабиёт маълумотларини кўрсатади.

АФС намоён бўлган бириктирувчи тўқиманинг тизимли касалликлар билан хасталанган беморларни аксариятида ПТИ кўрсаткичи 100% дан юқори бўлиб тромб ҳосил бўлишига хавф баланд бўлиб қон айланишнинг бузилишларига сабаб бўлиши мумкин. АФС намоён бўлмаган ревматик касалликлар билан хасталанган беморларда эса ПТИ кўрсаткичлари 60% дан 100% гача бўлган кўрсаткичларда кўп кузатилган. Бу сонлар нормал кўрсаткичларда бўлсада гуруҳдаги неврологик ўзгаришлар функционал характерда кузатилиб қон айланиш ўзгаришлари белгилари аниқланмаган. Демак АФС билан кечган бириктирувчи тўқиманинг тизимли касалликларида қондаги ПТИ кўрсаткичлари нормадан юқори бўлиб булар ҳам неврологик асоратлар асосида ётишини кўриш мумкин (4-жадвал).

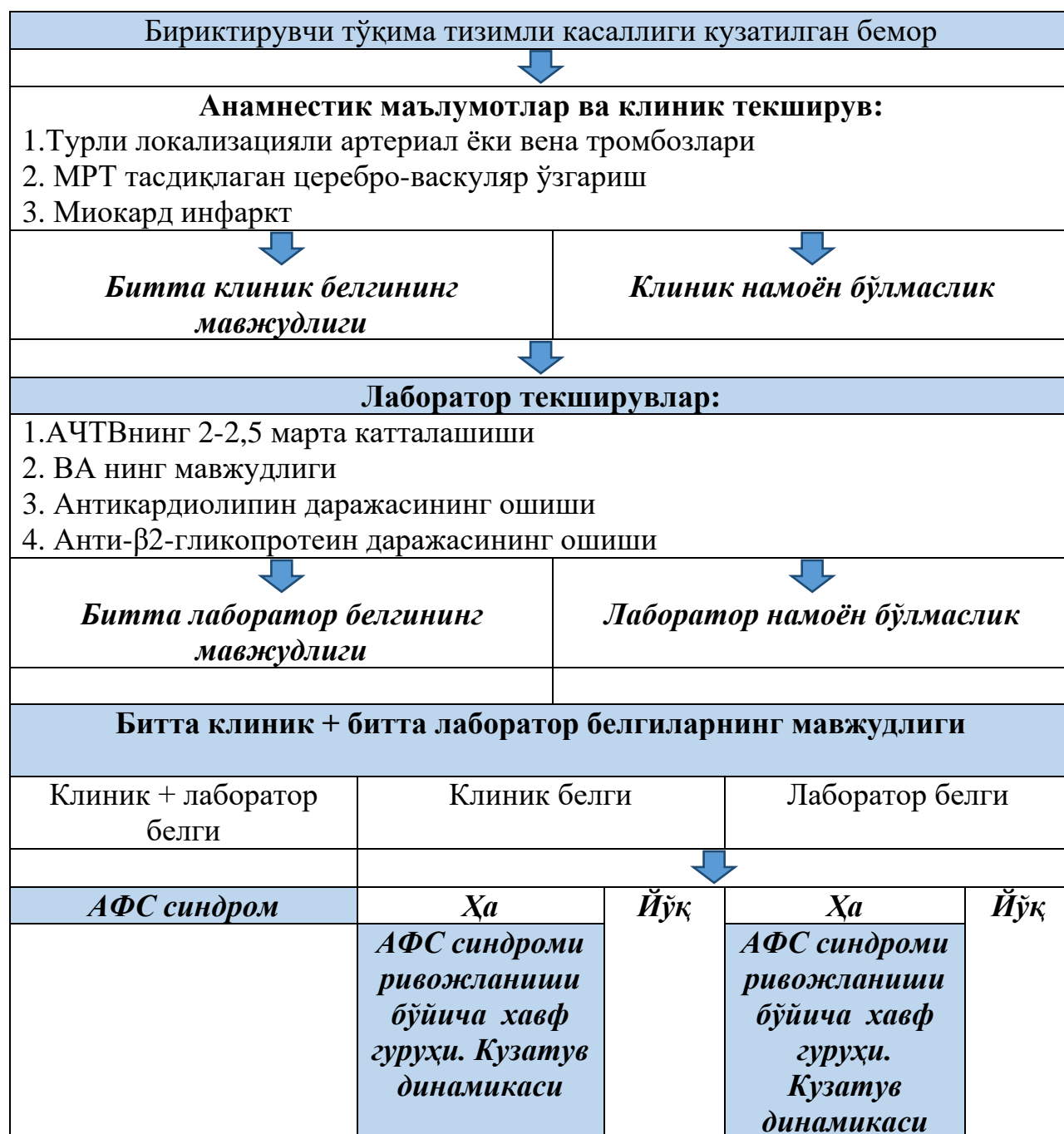
4-жадвал

АФС мавжуд ва аниқланмаган БТТК гуруҳларида ПТИ кўрсаткичлари

№	АФС намоён бўлиши билан БТТК	ПТИ (60% гача)	ПТИ (60 - 100% гача)	ПТИ (100%дан ошган)
1	ТҚБ	15,4	21,8	62,8
2	ТСД	10,5	38	51,5
3	РА	25,7	25,1	49,2
АФС намоёнисиз БТТК				
1	ТҚБ	27,1	61,5	11,4
2	ТСД	34,5	56,3	9,2
3	РА	38,5	49,4	12,1

АФСда миянинг ўчоқли шикастланиш патогенези охиригача аниқланмаган. АФС томонидан келиб чиққан васкулопатия ва микротромбоз ҳисобига унинг ишемик шикастланиши сингари миелин ёки миелинсиз маҳсулотли тузилишларга бирламчи иммунологик таъсир кўрсатишга йўл қўйилади. АФСда бош мия ўчоқли шикастланиш генезини аниқлашда экспериментал ва морфологик текширишлар ҳал қилувчи аҳамиятга эга. Бироқ айрим клиник ва инструментал маълумотлар бирламчи иммунологик шикастланиш маълум аҳамият касб этишини тахмин қилиш имконини беради. Бу бошқа тадқиқотчилар кўрсатишича, одатий инфарктлар нейровизуализацияси маълумотлари кўра, унда бош мия оқ моддасининг амалий шикастланиши кузатилмаганлиги, айрим АФС беморларида демиелинизацияга тахмин қилинган ишемия билан боғланмаган периферик

невропатиянинг мавжудлиги, шунингдек доимий, аммо инсултга хос айрим белгиларнинг ривожланиши ҳақида бевосита маълумот беради. Нима учун айрим ҳолатда АФС беморларида одатий мия қон айланишининг бузилиши ривожланади, бошқа ҳолатда эса имитирловчи демиелинизацияланувчи касаллик, периферик невропатия – сингари неврологик намоён бўлиш кейинчалик текширишни талаб қилади, деган савол туғилади. Кўринишидан, гетероген гуруҳ деб номланувчи АФЛ профилидаги фарқ катта аҳамият касб этади.



6-расм. Бириктирувчи тўқима тизимли касалликлари билан церебро-вакуляр касалликларда беморларни парваришlash тактикаси ва ташхис алгоритми

Шундай қилиб, АФС белгилари мавжуд ва АФС белгиларини кузатилмаган беморларни таққосланганда гемодинамик бузилишлар биринчи гуруҳ беморларда яққол намоён бўлганлиги ва бу неврологик бузилишларга сабаб бўлиши мумкинлигини кўрсатиб берди. АФС билан ва АФСсиз бириктирувчи тўқиманинг тизимли касалликларида мияда шикастланиш ўчоқларининг жойлашишида айрим тафовутлар кузатилади. АФС билан ва АФС сиз бириктирувчи тўқиманинг тизимли касалликларида мия ярим шарлари оқ моддасининг ўчоқли шикастланишларидаги ўхшашликда биринчи навбатда ўчоқлар бош мия устунда, миячанинг марказий бўлимларида кам кузатилади, қадокли танада унданда кам учрайди. Иккинчи томондан, АФС билан бириктирувчи тўқиманинг тизимли касалликларида ўчоқлар АФСсиз бириктирувчи тўқиманинг тизимли касалликларга нисбатан кўпроқ пўстлоқ ости ганглия ва ярим шарларнинг периферик бўлимларида кузатилади.

Антифосфолипид синдром мавжуд беморларда барча ўтказилган текширувларда чуқур ўзгаришлар - нейровизуализацион, УТТҚДГ ва имунологик таҳлиллар билан биргаликда бу ташхисни асослашга ва даволаш тактикасини тузишга имкон яратади.

Бириктирувчи тўқима тизимли касалликларида асаб тизимида зарарланиш белгилари намоён бўлган ҳолатда АФС ташхисини асослаш учун иммунологик таҳлиллар ўтказиш мақсадга мувофиқдир. Тадқиқотимиз натижасида алгоритмни ишлаб чиқиши эрта ташхислаш ва ўз вақтида даволашни бошлашга имкон беради.

Биз томонимиздан бириктирувчи тўқима тизимли касалликлари фонидаги церебро-вакуляр бузилишлардан олинган натижалар асосида АФС ташхис алгоритми ишлаб чиқилди (6-расм).

ХУЛОСАЛАР

“Бириктирувчи тўқиманинг тизимли касалликларида цереброваскуляр бузилишларидаги антифосфолипид синдромининг ташхиси, клиник-нейрофизиологик ва иммунологик хусусиятлари” мавзусидаги тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертация бўйича тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосалар берилди:

1. АФС – бириктирувчи тўқиманинг тизимли касалликларининг неврологик кўринишларидан бири бўлиб, узоқ вақт давом этади ва асаб тизимида кўпол бузилишларга олиб келади. АФС ташхислаш мезонлари бемор ёши, неврологик бузилишларнинг қайталаниши, МРТ маълумоти бўйича бош мия оқ моддаси ўчоқли шикастланишининг мавжудлиги билан аниқланади.

2. АФС мавжуд бириктирувчи тўқиманинг тизимли касалликларида цереброваскуляр патологияни УТТҚДГ текширувига кўра жадаллашиб бориши жараёнга қўшилиб боровчи мия қон томирлар сонини ортиши ва улардаги қон оқимини қийинлашувини кучайиши билан кузатилади.

3. МРТда олинган маълумотларга кўра бириктирувчи тўқиманинг тизимли касалликларининг турли шаклларида фаоллик ифодаланган беморлар орасида 66,7% ҳолатда субарахноидал бўшлиқ кенгайиши, 33,3% ҳолатда “янги” пўстлоқости ганглиясида ўчоқлар, 33,3% ҳолатда мия қобиғининг кенгайиши кузатилди. Бириктирувчи тўқиманинг тизимли касалликларида бош мия ўчоқли ўзгаришлари генези қуйидагича фарқланади: пўстлоқ ва пўстлоқ ости ўчоқлар кўпинча гемодинамик ҳамда гиперкоагуляцион бузилишлар билан: перивентрикуляр ўчоқлар аутоиммун яллиғланиш ва микроциркулятор ўзанда гипоксик ҳолатнинг мавжудлиги билан бирлашади.

4. Барча АФСи мавжуд бириктирувчи тўқиманинг тизимли касалликларида волчанкали коагулянт ва анти-кордиолипин ҳамда анти- β 2-гликопротеин (IgG)га нисбатан (IgM) миқдори назорат гуруҳига солиштирилганда ишончлилиги $p < 0,05$ юқори бўлганлиги аниқланди. АФСсиз бириктирувчи тўқиманинг тизимли касалликларида бу кўрсаткичлар аниқланмади ёки титри паст бўлди.

5. АФС ташхисини асослашда церебро-васкуляр касалликни нисбатан ёшларда учраши, УТТҚДГ ва МРТ текширув натижаларига кўра ўчоқли ўзгаришларни мавжудлиги, лаборатор текширувда иммунологик кўрсаткичларнинг титрлари ортиши катта аҳамиятга эга. Бириктирувчи тўқиманинг тизимли касалликларининг турли шаклларида бу ўзгаришларнинг пайдо бўлиши АФСга шубҳа қилишга ва иммунологик текширувлар ўтказилишига асос бўлади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
PhD.04/13.05.2020.Tib.93.02 ПРИ БУХАРСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ
МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

**АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

БУСТАНОВ ОЙБЕК ЯКУБОВИЧ

**КЛИНИКО-НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ И ДИАГНОСТИКА АНТИФОСФОЛИПИДНОГО
СИНДРОМА ПРИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ НАРУШЕНИЯХ НА
ФОНЕ СИСТЕМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**

14.00.13 – Неврология

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

Бухара – 2021

Тема докторской диссертации (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за В2017.3.PhD/Tib398.

Диссертация выполнена в Андижанском государственном медицинском институте.

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

Научный руководитель: Маджидова Якутхон Набиевна
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: Юсупов Фуркат Абдулахатович (Киргизистан)
доктор медицинских наук, профессор

Санаева Матлюба Жахонкуловна
доктор медицинских наук, доцент

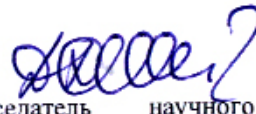
Ведущая организация: Ульяновский государственный университет
(Российская Федерация)

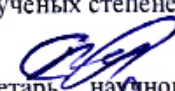
Защита диссертации состоится «3» августа 2021 г. в 12³⁰ часов на заседании научного совета PhD 04/13.05.2020.Tib.93.02 при Бухарском государственном медицинском институте (адрес: 200118, Бухара, ул. Навоий-Шох, 1. Тел./факс: (+99865) 223-00-50.


С докторской диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Бухарского государственного медицинского института (зарегистрирована за № 029). Адрес: 200118, Бухара, ул. Навоий-Шох, 1. Тел./факс: (+99865) 223-00-50.

Автореферат диссертации разослан «19» июля 2021 года.
(Реестр протокола рассылки № от «19» июля 2021 года).




Д.Т. Ходжиева
председатель научного совета по
присуждению учёных степеней, д.м.н.(DSc)


С.С. Пулатов
ученый секретарь научного совета по
присуждению учёных степеней, к.м.н.


Г.А. Ихтиярова
председатель научного семинара при
научном совете по присуждению учёных
степеней, д.м.н. (DSc)

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Антифосфолипидный синдром (АФС) – одна из самых актуальных междисциплинарных проблем современной медицины, которая исследуется как уникальный пример аутоиммунной тромботической васкулопатии. Этот синдром, впервые описанный в контексте системной красной волчанки (СКВ), был назван антикардиолипидным синдромом, а позже теми же авторами переименован в антифосфолипидный синдром.

Распространенность АФС среди популяции до сих пор неизвестна. Не исключено, что синтез антифосфолипидных антител может быть нормальным, но часто в крови здорового человека наблюдается низкий уровень антител. По разным данным, уровень антител к кардиолипину (АКЛ) в популяции колеблется от 0 до 14%, в среднем составляя 2-4%, при этом высокие титры выявляются примерно у 0,2% доноров¹. Поражение нервной системы, транзиторный ишемический приступ, ишемический инсульт, хроническая ишемия мозга, эпилепсия, мигрень, хорей, миелит, нейросенсорная глухота, другие неврологические и психические симптомы представляют собой крайне тяжелый вариант АФС. Различные неврологические проявления при АФС в основном связаны с локализацией поражения сосудов и степенью его выраженности, что может привести к потере зрения или инвалидности.

В мире ведутся исследования, направленные на усовершенствование оценки диагноза, клинико-нейрофизиологических и иммунологических особенностей антифосфолипидного синдрома цереброваскулярных нарушений при системных заболеваниях соединительной ткани. В связи с этим используются данные ультразвуковой транскраниальной доплерографии (УТТКДГ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) у пациентов с различными формами системного заболевания соединительной ткани с цереброваскулярными заболеваниями атеросклеротического происхождения и другими клинически подобными заболеваниями, такими как антифосфолипидный синдром повреждения спинномозговой жидкости, вызывающий появление антифосфолипидного синдрома в крови с помощью тестов на вулканический антикоагулянт, кардиолипин, бета-2-гликопротеин для подтверждения антифосфолипидного синдрома в результате сравнительной оценки корреляции в происхождении цереброваскулярных заболеваний. Особое значение имеет разработка диагностики антифосфолипидного синдрома при цереброваскулярных нарушениях при системных заболеваниях соединительной ткани и ранняя диагностика заболевания в первичном звене оказания медицинской помощи, разработка комплекса мероприятий.

В нашей стране особое внимание уделяется совершенствованию системы здравоохранения, в том числе качеству диагностики, лечения и профилактики

¹Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром: Диагностика и клинические проявления: лекция // Науч.-практ. ревматол. – 2014. – Т. 52, №1. – С. 56-71. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2014-56-71>

различных неврологических заболеваний. В связи с этим по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 гг. в соответствии со Стратегией действий, повышение уровня медицинских услуг на новый уровень ставит такие задачи, как «повышение удобства и качества специализированных медицинских услуг, дальнейшее реформирование системы экстренной помощи, профилактика инвалидности»². Поэтому правильная диагностика и лечение антифосфолипидного синдрома при цереброваскулярных нарушениях при системных заболеваниях соединительной ткани - одно из актуальных направлений в отрасли.

Данное диссертационное исследование будет служить выполнению задач, намеченных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», № УП-4985 от 16 марта 2017 года «О мерах по организации деятельности и укреплению материально-технической базы системы неотложной медицинской помощи», № УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по кардинальной модернизации системы здравоохранения Республики Узбекистан», Постановлении Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан в 2017-2021 годах», а также других нормативно-правовых актах, касающихся данной деятельности.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование проводилось в соответствии с VI приоритетным направлением развития науки и технологий республики «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. В настоящее время учеными мира проведены исследования по изучению этиологических факторов АФС, в ряде научных исследований освещены, что наличие важного синдрома на основе развития аутоиммунной реакции в отношении фосфолипидных детерминантов, участвующих в мембранах клеток нервной ткани, сосудистого эндотелия и тромбоцитов является причиной острого нарушения кровообращения головного мозга, сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда и глубоких венозных тромбозов (Servera R. et al., 2017 Corban M.T. et al., 2017).

Наличие волчаночного антикоагулянта, также АКЛ при антифосфолипидном синдроме при различных тромбозах, акушерской, нервной и сосудистой патологиях влияет на большинство органов и тканей и объясняется возникновением гиперкоагуляционного состояния (Sciascia S. et al., 2017).

В Узбекистане исследования в области изменений в нервно-психической системе проводились учеными Шомансуровым Ш.Ш., 2010; Гофуровым Б.Г., 2015; Рахимбаевой Г.С., 2016; Матмуродовым Р.Ж., 2017; Хожиевой Д.Т., 2019, однако мы не нашли работы, направленные на усовершенствование оценки диагностирования и лечения антифосфолипидного синдрома при

² Указ Президента Республики Узбекистан № УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан».

цереброваскулярных нарушениях у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани.

В настоящее время в мире ведутся ряд научных исследований по диагностике, профилактике и лечению антифосфолипидного синдрома. В том числе, имеет важное практическое значение оптимизация разработки исследований, создающих возможность раннего обнаружения антифосфолипидного синдрома при возникновении изменений в нервной системе у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, имеющими клинико-неврологические и нейровизуализационные особенности.

Взаимосвязь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ вуза, где выполнена диссертация.

Исследование диссертации проводилось в соответствии с планом НИР Андиганского государственного медицинского института в рамках темы «Комплекс мер по дальнейшему совершенствованию системы государственной поддержки пожилых людей и инвалидов в 2017-2020 годах».

Цель исследования – оптимизация оценки клинических, неврологических, нейровизуальных и иммунологических особенностей цереброваскулярных проявлений антифосфолипидного синдрома.

Задачи исследования

оценить роль АФС в формировании клинико-неврологических особенностей цереброваскулярных нарушений у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани;

оценить церебральную гемодинамику и состояние магистральных сосудов головы с помощью УЗТКДГи МРТ при цереброваскулярных нарушениях у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани;

оценить нейровизуализационные особенности поражения головного мозга при цереброваскулярных заболеваниях у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани;

оценить роль известных иммунологических маркеров АФС (ВА, кардиолипид, антитела к β 2-гликопротеину) в генезе цереброваскулярных заболеваний у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани;

оценить роль АФС в возникновении цереброваскулярных нарушений у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани и оптимизировать диагностическую тактику.

В качестве объекта исследования были обследованы 256 пациентов (37 мужчин и 219 женщин), в 2017-2019 гг. заболевших различными системными заболеваниями соединительной ткани, находившихся на лечении в отделении ревматологии Андиганской областной многопрофильной центральной больницы и на кафедре пропедевтики внутренних болезней Андиганского государственного медицинского института.

В качестве предмета исследования были взяты клиническая нейровизуализация, венозная кровь для определения волчаночного антикоагулянта в плазме крови, а также IgG/IgM на кардиолипин, IgG/IgM на анти- β 2-гликопротеин (B2GPI) в сыворотке крови пациентов, результаты МРТ головного мозга и экстракраниального доплерографического исследования кровеносных сосудов головного мозга.

Методы исследования. В исследовании использованы клиничко-неврологические, иммунологические, нейровизуализационные исследования и статистические методы.

Новизна исследования заключается в следующем:

обнаружена корреляция результатов ультразвукового и нейровизуализационного исследований, клиничко-иммунологических аспектов неврологических симптомов, связанных с АФС при различных формах системных заболеваний соединительной ткани;

доказано достоверное увеличение показателей иммунологического исследования (IgG/IgM антикардиолипин и IgG/IgM анти- β 2-гликопротеин в сыворотке крови и волчаночный антикоагулянт в плазме крови) при возникновении неврологических симптомов, связанных с АФС при различных формах системных заболеваний соединительной ткани;

доказана высокая достоверность показателей иммунологической реакции при системных заболеваниях соединительной ткани с неврологическим проявлением АФС в отношении здоровых доноров, пациентов с неврологическими заболеваниями с неаутоиммунным генезом и пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани без повреждения нервной системы;

усовершенствована ранняя диагностика АФС у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани с неврологическим проявлением с применением иммунологических и клиничко-нейровизуализационных исследований;

Практические результаты исследования:

в генезе церебро-васкулярных заболеваний у больных с системными заболеваниями соединительной ткани путем определения иммунологических маркеров АФС кардиолипина IgG/IgM, β 2-гликопротеина IgG/IgM, антител волчаночного антикоагулянта оценена роль АФС;

на основе многофакторного математического анализа выявлены факторы риска АФС в генезе церебро-васкулярных заболеваний у больных с системными заболеваниями соединительной ткани;

для врачей-неврологов и врачей-ревматологов разработан алгоритм диагностики антифосфолипидного синдрома при обнаружении церебро-васкулярных заболеваний у пациентов, заболевших системными заболеваниями соединительной ткани, в амбулаторных и стационарных условиях;

на основе известных иммунологических маркеров комплексного АФС и данных нейровизуализационных исследований разработаны критерии

диагностики АФС при обнаружении церебро-васкулярных заболеваний у пациентов, заболевших системными заболеваниями соединительной ткани.

Достоверность результатов исследования обусловлена методической корректностью проведенных исследований, теоретическими подходами и методами, достаточным числом больных, использованием современных методов, сравнением клиничко-нейрофизиологических и иммунологических особенностей диагноза антифосфолипидного синдрома на основе взаимодополняющих иммунологических, клиничко-неврологических, инструментальных статистических методов при церебро-васкулярных нарушениях системных заболеваниях соединительной ткани с международным и отечественным опытом, подтверждением выводов полученных результатов компетентными инстанциями.

Научное и практическое значение результатов исследования. Научное значение результатов исследования объясняется совершенствованием теоретических знаний для раннего диагностирования и оптимизации методов обследования антифосфолипидного синдрома при диагностировании церебро-васкулярных заболеваний у пациентов системными заболеваниями соединительной ткани.

Практическое значение исследования объясняется использованием клиничко-неврологических, иммунологических и инструментальных методов при диагностировании антифосфолипидного синдрома с целью обнаружения церебро-васкулярных заболеваний у пациентов, заболевших системными заболеваниями соединительной ткани, и совершенствованием теоретических и практических знаний о нем.

Внедрение результатов исследования. На основе результатов диагностики, изучения клиничко-нейрофизиологических и иммунологических особенностей АФС при цереброваскулярных нарушениях системных заболеваний соединительной ткани:

утверждена методическая рекомендация «Алгоритм тактики, диагностики и ухода за больными с антифосфолипидным синдромом при цереброваскулярных нарушениях на фоне системных заболеваний соединительной ткани» (справка Министерства здравоохранения № 8н-д/17от 9 октября 2020 г.). Методическая рекомендация позволила снизить заболеваемость и улучшить качество жизни пациентов в результате внедрения алгоритма раннего диагностирования и ухода за больными с антифосфолипидным синдромом при цереброваскулярных нарушениях на фоне системных заболеваний соединительной ткани;

утверждена методическая рекомендация «Методы прогнозирования развития антифосфолипидного синдрома при цереброваскулярных нарушениях на фоне системных заболеваний соединительной ткани» (справка Министерства здравоохранения № 8н-д/171 от 9 октября 2020 г.). Методическая рекомендация позволила снизить заболеваемость и повысить эффективность лечения при раннем диагностировании и лечении больных с антифосфолипидным синдромом при цереброваскулярных нарушениях на фоне системных заболеваний соединительной ткани;

результаты исследования, направленные на совершенствование диагностики, определение клинико-нейрофизиологических особенностей АФС при цереброваскулярных нарушениях на фоне системных заболеваний соединительной ткани, внедрены в практику здравоохранения, в том числе используются в практической деятельности отделения неврологии Андижанского областного многопрофильного медицинского центра и отделения неврологии Андижанского городского медицинского объединения (справка Министерства здравоохранения № 8н-з/37 от 15 февраля 2021 г.). Внедрение полученных результатов дало возможность снизить уровень инвалидности и смертности благодаря внедрению алгоритма диагностики АФС при системных заболеваниях соединительной ткани.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования обсуждены на 2-х международных и 1 республиканских конференциях.

Публикация результатов исследований. По теме диссертации опубликовано 13 работ, в том числе в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссии Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций, 7 статей, из них 3 в республиканских и 4 в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практические рекомендации и списка использованных источников. Объем диссертации составляет 117 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Вводная часть посвящена обоснованию актуальности и востребованности проведенных исследований, характеристике цели, задач, объекта и предмета исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и техники республики. Изложены научная новизна и практические результаты исследования, раскрыто научное и практическое значение полученных результатов, приведены данные об опубликованных работах и структуре диссертации.

Первая глава диссертации «**Современное состояние клинико-иммунологических проявлений при антифосфолипидном синдроме**» посвящена анализу литературы. Несмотря на многочисленные публикации в мировой научно-медицинской литературе, в них не указано происхождение АФС при системных заболеваниях соединительной ткани, не приведены точные диагностические, клинико-неврологические симптомы осложнения при этих цереброваскулярных заболеваниях, не указаны данные об эффективности иммунологических методов, инструментального диагностирования и неврологических показателей, не обозначены особенности примыкания определённых зон мозга к патологическому процессу при интенсификации цереброваскулярных заболеваний, что свидетельствует об актуальности данной темы.

Во второй главе диссертации «**Диагностика, материалы и методы оценки клинико-нейрофизиологических и иммунологических**

особенностей АФС при цереброваскулярных нарушениях системных заболеваний соединительной ткани» представлена общая характеристика обследованных пациентов, а также приведены результаты инструментальных и лабораторных методов, использованных при их обследовании. Под наблюдением были 256 пациентов, заболевших различными формами системных заболеваний соединительной ткани: у 35 была системная красная волчанка, у 13 – системная склеродермия (ССД), у 1 – системный васкулит (СВ), у 205 – ревматоидный артрит (РА), у 1 – синдром Рейно (СР), у 1 – ревматические заболевания сердца. Все пациенты находились на обследовании и лечении на кафедре пропедевтики внутренних болезней АГМИ и в отделении ревматологии областной многопрофильной центральной больницы, а затем переходили под диспансерное наблюдение.

Диагноз СКВ и РА установлены на основе критериев Американской ревматологической Ассоциации АРА, больные менее чем с 4-мя критериями были исключены из исследования. Диагнозы ССД были признаны достоверными при наличии критериев, рекомендованных экспертами АРА.

Из общего числа обследованных женщин было 219 (85,5%), мужчин 37 (14,5%). При СКВ, ССД, СВ и других формах заболевания преобладали женщины, которые составили соответственно 94,3, 100 и 100%.

Средний возраст пациентов $39 \pm 12,7$ года. Самыми старшими были пациенты с ревматоидным артритом ($48,5 \pm 7,8$ года), самый младшими – больные СКВ ($3,7 \pm 11,3$ года). Возраст больных с ревматическим процессом в среднем был равен $31,1 \pm 11,2$ года.

С целью визуальной оценки вещества мозга магнитно-резонансная томография мозга у 187 пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани проводилась по стандартной методике на аппарате Magnetom open Simens (T1 и T2, сагиттальная, аксиальная и фронтальная плоскость разреза, толщина разреза 1-10 мм), величина магнитной индукции 0,5 Т.

Для определения общего количества IgG/IgM антикардиолипина и IgG/IgM анти- β 2-гликопротеинов в сыворотке крови применялся коммерционный сборник, разработанный Orgentec Diagnostika (Германия) для ИФА.

Для оценки клинических и биохимических параметров периферийной крови у пациентов с различными формами системных заболеваний соединительной ткани определяли количество лейкоцитов, эритроцитов, уровень гемоглобина, общего белка и его фракций, СОЭ), а также время свертывания крови.

На каждого пациента заполняли стандартизованную карту. Статистическая обработка проводилась с использованием данных, сформированных на основе всех программ, на персональном компьютере, которые включали результаты клинических, лабораторных и инструментальных методов тестирования.

Программа дисперсии для обработки баз данных и их ошибок в среде, стандартное отклонение, дисперсия, коэффициент корреляции были

добавлены к статистическому анализу путем последовательного вычисления таких статистических характеристик

В третьей главе диссертации «Результаты клинико-неврологических и иммунологических методов исследования» проанализированы данные 35 пациентов с СКВ продолжительностью от 1-го месяца до 17 лет (7 пациентов, или 6,7%). Основные симптомы заболевания обнаружены у 23 пациентов. Чаще это были “сосудистая бабочка” (30,6%), полиартрит (28,2%) и повышение температуры тела (16,5%). Острое нарушение мозгового кровообращения в качестве манифестного признака заболевания зафиксировано у 12,9% обследованных.

В нашем исследовании было 39 пациентов с различными формами системных заболеваний соединительной ткани, у которых были выявлены антитела класса IgG/IgM к кардиолипину, из них 19 больных СКВ, 11 ССД и 9 РА.

Результаты определения антител класса IgG/IgM к кардиолипину представлены в таблице 1. Из полученных данных видно, что у пациентов с диагнозом системной красной волчанки достоверно возрастает титр обоих антител класса IgG/IgM, исследуемых на кардиолипин. Во 2-й и 3-й группах у пациентов с диагнозом системной склеродермии и ревматоидного артрита уровень IgG антикардиолипинов отличался от референсных показателей контрольной группы, концентрация антител класса IgG/IgM была значительной, в 3 раза больше, чем у здоровых.

Таблица 1

Обнаружение антитела класса IgG/IgM к кардиолипину у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани

Группы	Анти-кардиолипин, U/мл	
	IgG	IgM
1-группа – системная красная волчанка (СКВ), n=19	15,17±0,58*	60,5±2,47*.**
2-группа - системная склеродермия (ССД), n=11	8,29±0,12	33,86±1,04*.**
3 –группа – ревматоидный артрит (РА), n=9	10,35±0,25	36,59±2,19***
Контроль (здоровые лица) #	10,0	10,0

Примечание: p<0,05: * – по сравнению с контролем;

** – по сравнению с антителами класса IgG;

–диагностика СКВ. Индекс класса антител IgM был в 6 раз выше контрольной суммы по средней контрольной сумме в наборе инструкций для ИФА.

Как видно из полученных данных, уровень аутоантител у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани значительно меняется. У большинства больных при более продолжительном течении заболевания уровень аутоантител класса IgG был в пределах референс-суммы (кроме пациентов с СКВ). Запуск синтеза аутоантител класса IgG указывает на прогрессирование патологического процесса, показывает значительное повышение концентрации этого аутоантитела к кардиолипину.

Необходимо подчеркнуть, что наличие антифосфолипидных антител, направленных против фосфолипида, соединяющегося с белками плазмы, таких как β 2-гликопротеин I (b2GPI) или антикардиолипин являются первичными и вторичными признаками развития АФС и напрямую связываются системной красной волчанкой или аутоиммунными нарушениями (например, ССД, РА). Для успешного диагностирования синдрома требуется сочетание как минимум одного клинического и одного лабораторного признака персистенции, когда проявляется антифосфолипидное антитело (т.е. антикоагулянты волчанки, кардиолипин или IgG против IgG или IgM или b2GPI против IgM) в течение как минимум 12 месяцев.

Критерии оценки тяжести АФС приняты в 2000 г. на 8-м Международном конгрессе по АФС, рассмотрены в 2006 г. в Саппоро и приняты в Британском комитете по стандартам гематологии для тромботического и акушерского синдрома (BCSH) в 2012 г.

Таким образом, полученные результаты имеют диагностическую ценность при дифференциальном диагнозе и мониторинге лечения пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани.

Может иметь место информация о повышении уровня антикардиолипина в периферической крови у пациентов, заболевших системной красной волчанкой, клинических проявлениях данной патологии ответной аутоиммунной активации организма после предварительно проведенного лечения.

Установлено, что при определении содержания антикардиолипинов в периферической крови у пациентов, заболевших системной склеродермией, маркером течения патологического процесса служит аутоантитело класса IgM, т.е. при данной патологии аутоиммунный процесс имеет “острый” характер и может быть диагностирован за короткий период (2-4 нед.). Это может усложнить лабораторную диагностику системной склеродермии в условиях практического здравоохранения и требует достоверного установления начала патологического процесса, а также успешного мониторинга проведенного лечения, т.е. создания комплекса биомаркеров для установления диагностического фенотипа данного заболевания. При установлении количества антикардиолипинов в крови пациентов, заболевших ревматоидным артритом, т.е. в состоянии системной склеродермии, аутоантитело класса IgG оказалось ненадежным биомаркером, а концентрация аутоантитела класса IgG была значительно больше референс суммы. При данном заболевании аутоиммунный процесс имеет “острый” характер и может быть диагностирован за короткое время (до 2-4 нед.).

Исследования, проведенные у больных с диагнозом системных заболеваний соединительной ткани на наличие антикардиолипинов, выявили динамические изменения в количестве и классе антитела, обнаруженного во взаимосвязи с этиологией и течением заболевания. Это требует установления диагностического фенотипа, свойственного системным заболеваниям соединительной ткани.

β 2-гликопротеин (B2GPI), антитела класса IgG/IgM определяли у 39 пациентов, заболевших различными системными заболеваниями соединительной ткани, в том числе 19 с СКВ, 11 с ССД и 9 с РА (табл. 2).

Таблица 2

Обнаружение антитела класса IgG/IgM к бета-2-гликопротеину (B2GPI) у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани

Группы	бета-2-гликопротеин (B2GPI), U/мл	
	IgG	IgM
1-группа – системная красная волчанка (СКВ), n=19	17,83±1,44	35,94±1,86*,**
2 –группа-системная склеродермия (ССД), n=11	6,29±0,28*	13,14±0,35*,**
3-группа- ревматоидный артрит (РА), n=9	7,71±0,19*	21,82±1,62**
Контроль (здоровые люди) #	20,0	20,0

Примечание: $p < 0,05$: * – по сравнению с контролем;

** – по сравнению с антителами класса IgG;

– данные были предоставлены в соответствии со средней контрольной суммой, указанной в рекомендациях набора для РА – 9 человек, ССД – 11 человек, ИФА на человека

Как видно из полученных результатов, у пациентов всех трех групп концентрация антител класса IgG к B2GPI была низкой (2, 3-ягр.) или не отличалась от показателей здоровых лиц (1-я гр.). У пациентов с ревматоидным артритом уровень антител класса IgM к B2GPI не отличался от контроля. Во 2-й группе (пациенты с ССД) уровень антител класса IgG и IgM был значительно меньше (6,29±0,28 и 13,14±0,35U/мл) референс суммы здоровых лиц (20,0U/мл).

Установив патологический фенотип, выражающий уровень аутоантитела к B2GPI при системных заболеваниях соединительной ткани, можно прийти к следующему выводу. При системной красной волчанке (1-я гр.) концентрация антител класса IgG к анти-B2GPI отличается от нормы, уровень антител класса IgM к анти-B2GPI значительно выше референс показателей контрольной группы (на 79,7%). При системной склеродермии (2-я гр.) концентрация IgG и IgM анти-B2GPI значительно ниже контроля. При ревматоидном артрите уровень IgG, класса анти-B2GPI снижается, а количество антител IgM такое же, как у здоровых лиц. При системных заболеваниях соединительной ткани уровень антител анти-B2GPI класса IgG и IgM, в отличие от концентрации аутоантитела к кардиолипину, объясняется выполнением разных ролей при соединении β 2-гликопротеина и кардиолипина в ответ на развитие патологических процессов.

Таким образом, у пациентов с системной красной волчанкой диагностически важно обнаружение антитела класса IgG/IgM к β 2-гликопротеину (B2GPI). При других патологиях, в основном при системной

склеродермии ревматоидном артрите, целесообразно определение антител к V2GPI с обнаружением антикардиолипина.

Наше исследование подтверждает данные о тяжелом течении системных заболеваний соединительной ткани. Ответ организма на возникновение патологии многофакторное течение адаптивного процесса усложняют не только диагностику, но и затрудняют мониторинг лечения заболевания. При изученных заболеваниях, таких как системная красная волчанка, системная склеродермия и ревматоидный артрит, огромное значение имеют антитела класса IgM к иммуноглобулинам, кардиолипину и β 2-гликопротеину. В качестве маркеров они взаимодействуют друг с другом, часто их действие встречают антагонизм, поэтому важно обнаружение этих соединений при диагностике системных заболеваний соединительной ткани.

Впервые термин «волчаночный антикоагулянт» был употреблен при описании феномена длительно несвертывавшегося образца плазмы у пациентов с системной красной волчанкой. ВА является гетерогенным классом иммуноглобулинов, специально предназначен для отрицательно заряженного фосфолипидного эпитопа, связывающего мембрану клетки β 2-гликопротеина I и протромбина с белком, *in vitro* ингибирует коагуляцию, связанную с фосфолипидом. Поэтому наличие таких аутоантител обуславливает не кровотечение, а формирование артериальных и венозных тромбозов. Риск тромбоза вследствие участия волчаночного антикоагулянта является самым сильным в отношении обнаружения аутоантитела к анти β -гликопротеину I или антикардиолипину.

Таблица 3

Обнаружение волчаночного коагулянта у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани

Группы	Число пациентов с наличием волчаночного коагулянта в плазме крови, в %
1-группа – системная красная волчанка (СКВ), n=19	42,85±2,39*
2 – группа - системная склеродермия (ССД), n=11	30,76±2,28*
3- группа - ревматоидный артрит (РА), n=9	41,34±3,12*
Контроль (здоровые лица) #	2,0

Примечание. *— $p < 0,05$ по сравнению с контролем;

#– для обнаружения ВА у большого числа людей данные, приведенные в инструкциях к набору, были идентифицированы и сопоставлены со средним эталонным набором.

Под нашим наблюдением были 39 пациентов с различными системными заболеваниями соединительной ткани, у которых обнаружен волчаночный антикоагулянт: 19 –с СКВ), 11 –с ССД и 9–с РА. ВА в плазме крови пациентов определяли коагулологическим методом. Как видно из таблицы 3,

тест на волчаночный антикоагулянт был положительным у 42,85±2,39% пациентов с СКВ, у 41,34±3,12% с РА и только у 30,76±2,28% с ССД.

Не некоторым данным, волчаночный антикоагулянт присутствует у 2-4% общего населения, однако его истинное распространение до сих пор неизвестно. В среднем антикоагулянт в плазме крови выявлялся у 15-34% пациентов с СКВ, при этом частота заболевания увеличивается с возрастом и коррелирует с женским полом. Из-за антител у фосфолипидов к белку и гетерогенности эпитопов лабораторное обнаружение волчаночного антикоагулянта является сложной задачей.

У всех пациентов волчаночный антикоагулянт обнаруживался в большом количестве (более 30,0%) и только у больных ССД выявлялся незначительный его уровень (30,76±2,28%).

Таким образом, для раннего обнаружения и мониторинга лечения системных заболеваний соединительной ткани у пациентов необходимо проведение лабораторных методов по определению количества IgG/IgM антикардиолипинов, IgG/IgM анти-β2-гликопротеинов, а также качественных показателей ВА. Как показывает наше исследование, использование комплексов таких биомаркеров увеличивает эффективность диагностики и лечения системных заболеваний соединительной ткани.

В четвертой главе диссертации «Состояние динамики мозга у пациентов с системной красной волчанкой» УЗТКДГ проводилось у 30 пациентов с СКВ. Согласно полученным данным, у пациентов с СКВ линейная скорость тока крови по правой общей сонной артерии (ПОСА) составила 77,3±15,6 см/с, по левой общей сонной артерии (ЛОСА) – 81,1±18,7 см/с, причем эти показатели были достоверно ниже контрольных значений (соответственно 106,56±6,53 и 102,25±4,203 см/с, p<0,01) (рис. 1).

По правой внутренней сонной артерии (ПВСА) линейная скорость тока крови составляла 74,7±7,9 см/с и была ниже, чем в группе сравнения – 80,3±4,3 см/с), при СКВ по левой внутренней сонной артерии (ЛВСА) – 73,9±11,2 см/с. По правой средней артерии мозга (ПСАМ) линейная скорость тока крови равнялась 88,3±22,1 см/с, по левой средней артерии мозга (ЛСАМ) – 100,7±32,3 см/с. По правой позвоночной артерии (ППА) линейная скорость тока крови составляла 26,2±7,2 см/с, по левой позвоночной артерии (ЛПА) – 26,8±8,3 см/с. То есть линейная скорость кровотока по обеим артериям была ниже контрольных значений, которые были равны соответственно 52,2±14,8 и 54,4±18,7 см/с (p<0,01). У пациентов с СКВ линейная скорость тока крови по основной артерии (ОА) составила 47,0±6,5 см/с. Во всех случаях кровотока был центральным в позвоночных артериях, в 87,5% случаев был симметричным, а в 12,5% – несимметричным.

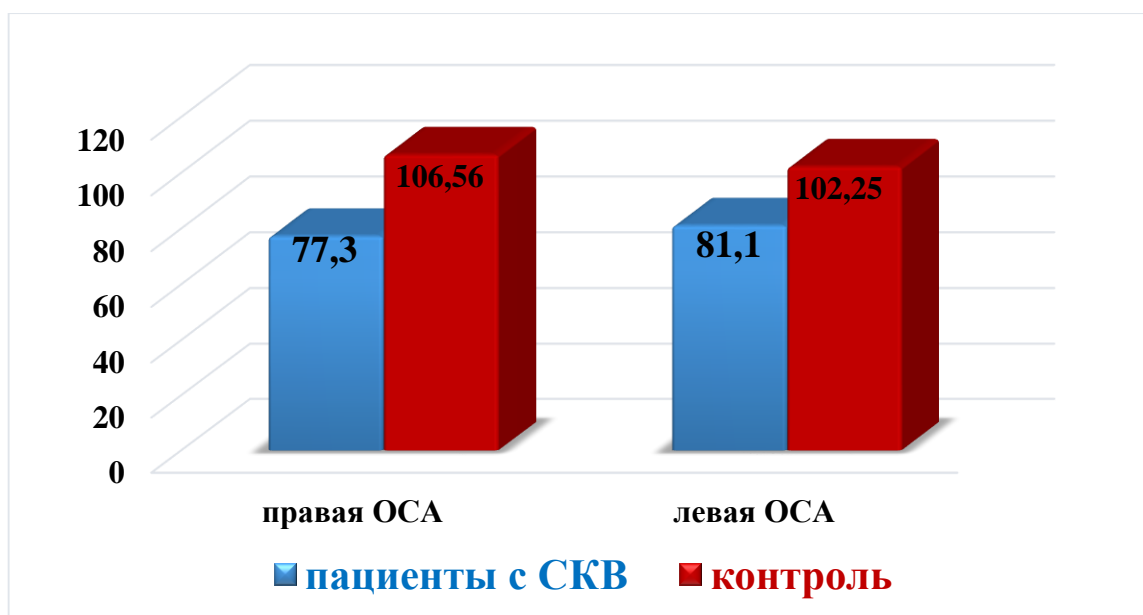


Рис. 1. Скорость тока крови по общим сонным артериям у пациентов с СКВ.

На фоне минимальной активности патологического процесса в головном мозге на МРТ у 5 (55,6%) обнаружено расширение субарахноидальной полости, у 3 (33,3%) стабильное расширение системы желудочков, у 2 (13,3%) очаги в подкорковом ганглии, у 1 (11,1%) кортикальные очаги, у 2 (13,3%) перивентрикулярные очаги, у 20% пациентов этой группы были очаги «новые», у 3 (33,3%) выявлено утолщение коры мозга.

При средней степени активности у 12 (16,7%) пациентов обнаружено расширение субарахноидальной полости, у 3 (25%), расширение системы желудочков, у 1 (8,3%) множественные очаги в базальном ганглии, у 1 (8,3%) кортикальные очаги, у 2 (16,7%) перивентрикулярные очаги, у половины пациентов «новые» очаги, у 4,3% – утолщение коры мозга.

При высокой степени активности у 14 пациентов наблюдалось 57,1% расширение субарахноидальной полости, у 6 (42,8%) расширение системы желудочков, у 1 (7,1%) кортикальное расположение очагов, у 2 (14,2%), перивентрикулярные очаги, у половины пациентов имелись «новые» очаги, у 1 пациента (7,1%) было утолщение коры мозга.

Пациенты с минимальной активностью отличаются от пациентов со средней активностью частым расширением субарахноидальной полости ($p < 0,01$) и утолщением коры мозга ($p < 0,01$). Пациенты с минимальной активностью отличаются от пациентов с высокой активностью частым очаговым поражением подкорковых ганглий ($p < 0,01$) и крайне редкой встречаемостью «новых» очагов ($p < 0,01$). Пациенты со средней активностью отличаются от пациентов с высокой активностью частым очаговым поражением подкорковых ганглий ($p < 0,01$) и по отношению к полностью выраженной активности и очагам в 5-10 мм наличием перивентрикулярных очагов до 5 мм ($p < 0,01$).

Таким образом, при средне- и полностью выраженной активности чаще встречаются «новые» перивентрикулярные очаги; при выраженной активности – очаги более крупного объема; при минимальной активности –

подкорковые очаги, признаки утолщения коры мозга и расширение субарахноидальной полости вместе с атрофией мозга (рис. 2).

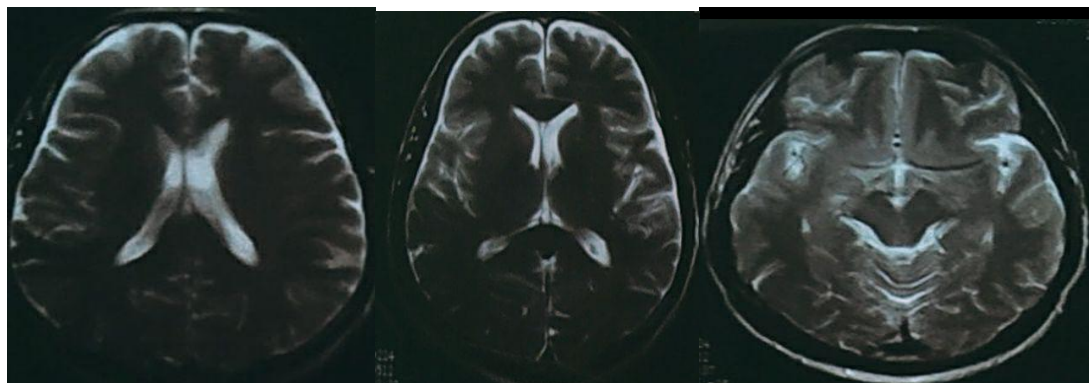


Рис. 2. МРТ у обследованных пациентов.

Ультразвуковая транскраниальная доплерография была проведена у 8 пациентов с ССД. По данным УЗТКДГ, линейная скорость тока крови по общей сонной артерии (ОСА) составила $58,4 \pm 20,4$ см/с, была достоверно ниже контрольных значений ($90,6 \pm 15,1$ см/с; $p < 0,01$); по вертебральной сонной артерии (ВСА) – $75,2 \pm 7,3$ см/с, средней мозговой артерии – $92,5 \pm 29,7$ см/с. Эти показатели были достоверно ниже, чем в контроле ($p < 0,01$). По позвоночной артерии (ПА) – $43,2 \pm 19,7$ см/с, то есть ниже, чем в группе сравнения ($54,4 \pm 18,7$ см/с; $p < 0,01$); по общей артерии (ОА) – $50,9 \pm 22,4$ см/с. Во всех случаях кровотоков в вертебральных артериях был основным, в 87,5% случаев симметричным, в 12,5% – несимметричным. При ССД, в отличие от нормы, в ПОА линейная скорость кровотока была очень низкой, а по средней мозговой артерии – очень высокой.

Из пациентов с ССД МРТ проведена у 11. У 4 (36,4%) из них обнаружены множественные очаговые поражения подкорковых образований, у 1 (9,1%) кортикальный очаг, у 2 (18,1%) – множественные перивентрикулярные очаги. Объем перивентрикулярных очагов у 1 пациента достигал 5 мм, у 2 – 5-10 мм, у 1 превышал 10 мм. 3 выявленных очага были «новыми». В 77,8% случаев очаги располагались в обеих гемисферах головного мозга.

Симптом «свободного» турецкого седла обнаружен у 1 пациента с ССД, у 1 больного выявлено обызвествление гипофиза.

При ССД чаще, чем в группе сравнения обнаруживались расширение субарахноидальной полости, подкорковые и перивентрикулярные очаги, эти изменения даже имеют достоверный характер, кроме субарахноидальной полости ($p < 0,01$) (рис. 3).

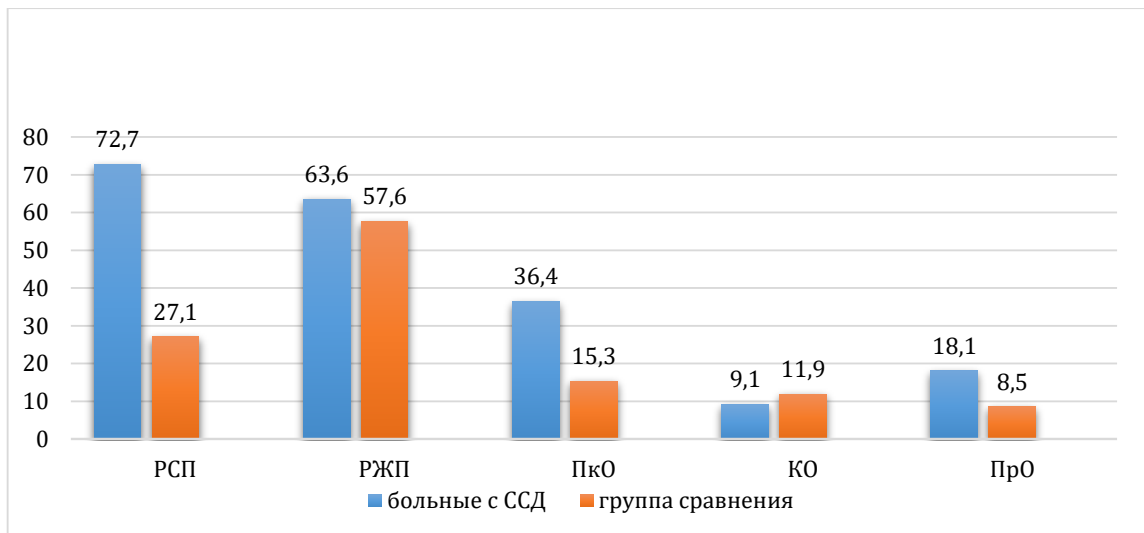


Рис. 3. Частота основных структурных нарушений головного мозга при системной склеродермии по данным МРТ, %.

Примечание: РСП – расширение субарахноидальной полости, РПЖ – расширение полости желудочка, ПО – подкорковые очаги, КО – кортикальные очаги, ПрО – перивентрикулярные очаги.

Кроме того, у пациентов с ССД чаще, чем в группе сравнения наблюдались средняя степень расширения системы желудочка ($p < 0,01$) и перифокальные опухоли и очаги ($p < 0,01$), у них зафиксировано также уменьшение плотности белого вещества, отсутствовавшего при ССД ($p < 0,001$). При средней степени активности ($n=9$) в 63,6% случаев наблюдалось расширение субарахноидальной полости, в 45,57% расширение системы желудочка, в 18,2% множественные очаги в базальном ганглии, в 9,1% кортикальные очаги, в 27,3% перивентрикулярные очаги, у 4-х пациентов «новые» очаги, в 18,2% расширение коры мозга.

У 66,7% пациентов с выраженной активностью ($n=3$) имело место расширение субарахноидальной полости, у 33,3% выявлялись «новые» очаги в подкорковой ганглии, у 33,3% расширение коры мозга.

У пациентов со средней активностью обнаружено расширение желудочка головного мозга ($p < 0,01$), что, возможно, связано с длительным течением заболевания.

Ультразвуковая транскраниальная доплерография проводилась у 39 пациентов с РА. Согласно данным УЗТКДГ, линейная скорость тока крови по ПОСА составила СВ $78,4 \pm 44,2$ см/с, по ЛОСА – $68,3 \pm 41,7$ см/с; по ПВСА – $62,3 \pm 9,9$ см/с, по ЛВСА – $61,8 \pm 9,3$ см/с и была достоверно ниже, чем в группе сравнения (соответственно $80,3 \pm 4,3$ и $83,3 \pm 9,1$ см/с; $p < 0,01$); по ПОМА – $80,4 \pm 29,2$ см/с, по ЛОМА – $69,6 \pm 16,8$ см/с, то есть выше, чем в группе сравнения ($46,3 \pm 23,1$ и $52,2 \pm 24,5$ см/с); по правой позвоночной артерии – $34,1 \pm 15,6$ см/с, по левой позвоночной артерии – $30,6 \pm 9,1$ см/с, то есть достоверно ниже, чем в группе сравнения ($52,2 \pm 14,8$ и $54,4 \pm 18,7$ см/с; $p < 0,01$). У пациентов с РА обнаружен высокий показатель линейной скорости кровотока по правой мозговой артерии и очень низкий по ОВА и ОСА.

Выявленные изменения больше указывали на ангиоспастическую реакцию экстрацеребральной артерии у пациентов с РА (рис. 4).

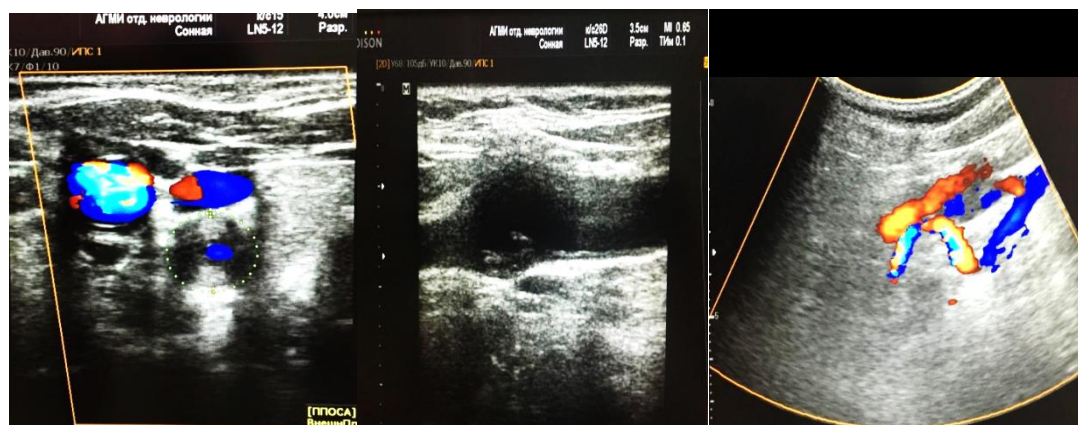


Рис. 4. УЗТКДГ при разных формах РА.

МРТ головного мозга осуществлена у 52 пациентов с ревматоидным артритом. У 14 (26,9%) из них обнаружено “новое” очаговое поражение головного мозга. У пациентов с РА по данным МРТ чаще имелась наружная (46,2%) и внутренняя (40,4%) гидроцефалия, признаки перивентрикулярного (19,2%), кортикального (15,4%) и подкоркового очагов (13,5%).

В пятой главе «Сравнительный анализ результатов пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани с наличием симптомов антифосфолипидного синдрома и без таковых» исследование гемодинамики мозга показало, что у пациентов, заболевших системными заболеваниями соединительной ткани, с симптомами антифосфолипидного синдрома, показатели были ощутимо ниже контрольных значений и данных больных без симптомов АФС. Если у больных с системными заболеваниями соединительной ткани без симптомов антифосфолипидного синдрома эта разница была недостаточной, то в контрольной группе она достигала значений достоверности. УЗТКДГ подтверждает, что при системных заболеваниях соединительной ткани с симптомами антифосфолипидного синдрома в магистральных сосудах происходят значительные изменения (рис. 5). МРТ дает возможность обнаружить все виды повреждений головного мозга при АФС, их локализацию и развитие, оценить влияние лечения на восстановление, уменьшить область рецидивирующих поражений при ишемии, остановить повторное развитие опухоли, реканализацию тромбов сосудов. Однако данные о поражении мозга при АФС разрозненные, в разных исследованиях группы пациентов неоднородные, результаты МРТ интерпретируются по-разному. Кроме того, при проведении МРТ не ставилась единая цель: дифференциальная диагностика с другими заболеваниями, зависимость от изменений при наличии антифосфолипидного антитела и при отсутствии АФС (рис. 5).

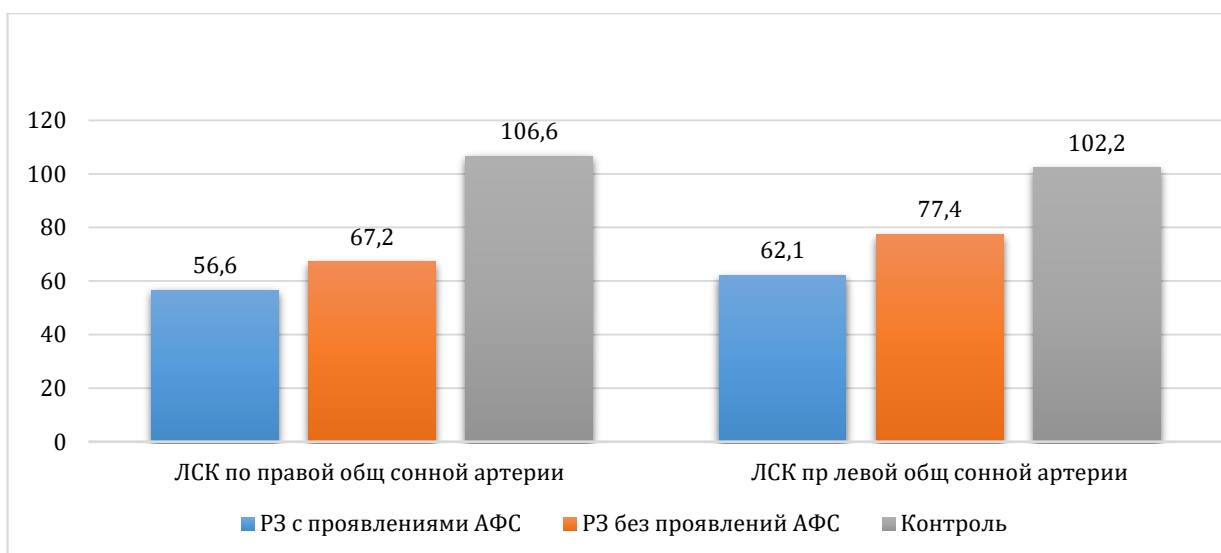


Рис. 5. Состояние головного мозга у пациентов по данным УЗТКДГ.

Как показывают исследования, у больных с ревматическими заболеваниями и симптомами АФС имелись более грубые изменения структуры головного мозга, чем у пациентов без симптомов АФС. Это лишь раз доказывает важное значение гемостатики (васкулопатии), ишемических изменений и иммунологического фона при формировании структурных нарушений при АФС.

У большинства пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани с проявлением АФС ПТИ был выше 100%, высока опасность тромбообразования, которое может стать причиной нарушения кровообращения. У многих пациентов с ревматическими заболеваниями без проявлений АФС ПТИ варьировал от 60 до 100%. Хотя эти цифры и находятся в пределах нормы, неврологические изменения в группе имели функциональный характер, симптомов изменения кровообращения не обнаружено. Следовательно, при системных заболеваниях соединительной ткани с АФС показатель ПТИ в крови был выше нормы, что также указывает на наличие неврологических осложнений (Таблица 4).

Таблица 4

ПТИ в группах больных с системными заболеваниями соединительной ткани с АФС и без такового

Показатель	ПТИ (до 60%)	ПТИ (от 60 до 100%)	ПТИ (свыше 100%)
БТТК с проявлениями АФС			
СКВ	15,4	21,8	62,8
ССД	10,5	38	51,5
РА	25,7	25,1	49,2
БТТК без проявления АФС			
СКВ	27,1	61,5	11,4
ССД	34,5	56,3	9,2
РА	38,5	49,4	12,1

Патогенез очагового поражения мозга при АФС до конца не установлен. За счет васкулопатии и микротромбоза, возникшего вследствие АФС, допускается его первичное иммунологическое воздействие на структуры с миелиновым продуктом и без него, подобно ишемическим поражениям. При установлении генеза очагового поражения головного мозга при АФС экспериментальные и морфологические исследования имеют решающее значение. Однако некоторые клинические и инструментальные данные дают возможность предполагать, что определенное значение первичное приобретает иммунологическое поражение. Это, как показывают другие исследователи, согласно данным нейровизуализации при обычных инфарктах, дает непосредственную информацию о поражении белого вещества головного мозга. Так, у некоторых пациентов с АФС имеется периферическая невропатия, несвязанная с ишемией, предполагающей демиелинизацию, а также постоянные, но свойственные инсульту некоторые признаки. Возникает вопрос: почему в некоторых случаях у пациентов с АФС развивается нарушение обычного кровообращения мозга, а в других случаях такие неврологические проявления, как имитирующее демиелинизирующее заболевание периферическая невропатия требуют дальнейшего исследования, видимо, разница в профиле АФЛ, именующийся “гетерогенной группой”, приобретает большое значение.

Таким образом, при сравнении результатов обследования пациентов с симптомами АФС и без таковых можно видеть, что гемодинамические нарушения четко проявляются у первых, что может служить причиной неврологических нарушений. Наблюдаются некоторые различия в локализации очагов поражения мозга при системных заболеваниях соединительной ткани с АФС и без такового. При очаговом поражении белого вещества полушарий мозга при системных заболеваниях соединительной ткани с АФС и без такового в первую очередь очаги редко наблюдаются в стволе головного мозга и центральных отделах мозжечка, а в мозолистом теле – еще реже. С другой стороны, при системных заболеваниях соединительной ткани с АФС очаги чаще встречаются в подкорковом ганглии и в периферических отделах. Исследования, проведенные у пациентов с АФС, вместе с нейровизуализационными, УЗТКДГ и иммунологическими анализами позволяют обосновать диагноз и выбрать тактику лечения.

В случае проявления признаков повреждения в нервной системе при системных заболеваниях соединительной ткани целесообразно проведение иммунологических анализов для обоснования диагноза АФС.

Разработанный нами алгоритм дает возможность диагностировать заболевание на ранней стадии и своевременно начать лечение (Рис.6).



Рис.6. Алгоритм диагностики и тактики ведения больных при цереброваскулярных заболеваниях с системными заболеваниями соединительной ткани.

ВЫВОДЫ

На основе исследований по диссертации доктора философии (PhD) медицинских наук по теме «клинико-нейрофизиологические, иммунологические особенности и диагностика антифосфолипидного синдрома при цереброваскулярных нарушениях на фоне системных заболеваний соединительной ткани» даны следующие заключения:

1. АФС – один из неврологических видов системных заболеваний соединительной ткани, имеет длительное течение и приводит к грубым нарушениям в нервной системе. Критерии диагностики определяются

возрастом, рецидивом неврологических нарушений, наличием очагового поражения белого вещества головного мозга по данным МРТ.

2. Прогрессирование цереброваскулярной патологии по данным УЗТКДГ при системных заболеваниях соединительной ткани наблюдается вместе с увеличением количества кровеносных сосудов и затруднением в них кровотока, примыкающего к патологическому процессу.

3. Согласно данным МРТ, среди пациентов с выраженной активностью при различных системных заболеваниях соединительной ткани у 66,7% наблюдалось расширение субарахноидальной полости, у 33,3% “новые” очаги в подкорковых ганглиях и у 33,3% расширение коры мозга. Генез очаговых изменений головного мозга при системных заболеваниях соединительной ткани различается следующим образом: корковые и подкорковые очаги чаще протекают с гемодинамическими, также гиперкоагуляционными нарушениями; перивентрикулярные очаги характеризуются аутоиммунным воспалением и наличием гипоксического состояния в микроциркуляторном русле.

4. При всех системных заболеваниях соединительной ткани с АФС установлено, что достоверность количества (IgG) по отношению к волчаночному коагулянту, антикардиолипину, а также анти- β 2-гликопротеину (IgM) была выше контроля $p < 0,05$. При системных заболеваниях соединительной ткани без АФС эти показатели не обнаружены, либо выявлялись в низких титрах.

5. В обосновании диагноза АФС огромное значение имеет встречаемость цереброваскулярных заболеваний у больных молодого возраста, а наличие очаговых изменений по данным УЗТКДГ и МРТ, увеличение титра иммунологических показателей при лабораторном исследовании. Появление этих изменений при различных формах системных заболеваний соединительной ткани дает основание подозревать АФС и провести иммунологические исследования.

**SCIENTIFIC COUNCIL PhD.04/13.05.2020.Tib.93.02 ON AWARD OF
SCIENTIFIC DEGREES AT BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE**

ANDIJAN STATE MEDICAL INSTITUTE

BUSTANOV OYBEK YAKUBOVICH

**CLINICAL-NEUROPHYSIOLOGIC, IMMUNOLOGICAL FEATURES
AND DIAGNOSIS OF ANTIFOSFOLIPID SYNDROME BY
CEREBROVASCULAR DISORDERS AT BACKGROUND SYSTEMIC
DISEASES OF CONNECTIVE TISSUE**

14.00.13 –Neurology

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

Bukhara – 2021

The topic of the doctoral dissertation (PhD) was registered at the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under №B2017.3.PhD/Tib398

The doctoral (PhD) dissertation was carried out at Andijan State Medical Institute.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at www.bsmi.uz and on the website of «ZiyoNet» Information and Educational Portal at www.ziynet.uz.

Scientific leader: **Madjidova Yakuthon Nabiyevna**
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents: **Yusupov Furkat Abdulhatovich (Kirgizistan)**
Doctor of Medical Sciences, Professor

Sanaeva Matluba Jahonkulovna
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

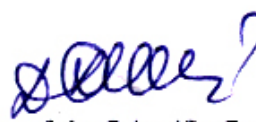
The leading organization: **Ulyanovsk State Universite (Russian Federation)**


The defense of the doctoral dissertation will be held on «3» avgust 2021, at 12³⁰ at the meeting of the Scientific Council PhD 04/13.05.2020.Tib.93.02 at Bukhara State Medical Institute (Address: 1 Navoiy-Shoh str, 200118, Bukhara. Tel./fax: (+99865) 223-00-50).


The doctoral dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Bukhara State Medical Institute (registered under No. 028). Address: 1 Navoiy-Shoh str, 200118, Bukhara. Tel./fax: (+99865) 223-00-50.

The abstract of the dissertation was distributed on «19» July 2021.
(Registry record No. _____ dated «19» July 2021.)




D.T. Khodjueva
Chairman of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences (DSc)


S.S. Pulatov
Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, PhD


G.A. Ikhtiyarova
Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences (DSc)

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the study is to optimize the assessment of clinical, neurological, neurovisual and immunological features of cerebrovascular manifestations of antiphospholipid syndrome.

The object of the study is 256 patients (37 men and 219 women) were examined, in 2017-2019 patients with various systemic diseases of the connective tissue, who were treated at the Department of Rheumatology of the Andijan Regional Multidisciplinary Central Hospital and at the Department of Propedeutics of Internal Diseases of the Andijan State Medical Institute.

The scientific novelty of the research is as follows:

clinical-immunological aspects of neurological symptoms associated with antiphospholipid syndrome in various forms of systemic diseases of connective tissue, the results of ultrasound and neurovisualization studies have been found to be mutually compatible;

it is proved that the results of immunological examination (IgG/IgM anticardiolipin in the blood serum and IgG/IgM anti- β 2-glycoprotein and lupus anticoagulant in the blood plasma) reliably increase in the origin of neurological signs associated with antiphospholipid syndrome in various forms of systemic diseases of connective tissue;

the high reliability of indicators of the immunological response in systemic connective tissue diseases with neurological manifestation of APS in relation to healthy donors, patients with neurological diseases with non-autoimmune genesis and patients with systemic connective tissue diseases without damage to the nervous system was proved;

in the early diagnosis of antiphospholipid syndrome in patients with systemic diseases of the connective tissue with a neurological appearance, the use of immunological and clinical-neurovisualization studies has been improved;

Implementation of the research results. Based on the results of diagnostics, the study of the clinical, neurophysiological and immunological features of APS in cerebrovascular disorders of systemic connective tissue diseases:

approved the methodological recommendation "Algorithm of tactics, diagnosis and care of patients with antiphospholipid syndrome in cerebrovascular disorders associated with systemic connective tissue diseases" (certificate of the Ministry of Health No. 8n-d / 17 dated October 9, 2020). The methodological recommendation made it possible to reduce morbidity and improve the quality of life of patients because of the introduction of an algorithm for early diagnosis and care of patients with antiphospholipid syndrome in cerebrovascular disorders against the background of systemic connective tissue diseases;

approved the methodological recommendation "Methods for predicting the development of antiphospholipid syndrome in cerebrovascular disorders against the background of systemic connective tissue diseases" (certificate of the Ministry of Health No. 8n-d / 171 of October 9, 2020). The methodological recommendation made it possible to reduce the incidence and increase the effectiveness of treatment in the early diagnosis and treatment of patients with

antiphospholipid syndrome in cerebrovascular disorders against the background of systemic connective tissue diseases;

the results of the study aimed at improving diagnostics, determining the clinical and neurophysiological features of APS in cerebrovascular disorders against the background of systemic diseases of the connective tissue, have been introduced into public health practice, including used in the practical activities of the neurology department of the Andijan Regional Multidisciplinary Medical Center and the Department of Neurology of the Andijan City Medical associations (certificate of the Ministry of Health No. 8n-z / 37 dated February 15, 2021). The implementation of the results obtained made it possible to reduce the level of disability and mortality due to the introduction of an algorithm for the diagnosis of APS in systemic diseases of the connective tissue.

The structure and volume of the dissertation. The content of the dissertation consists of an introduction, five chapters, conclusion, practical recommendations and list of references. The volume of the dissertation consists of 117 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; Part I)

1. Маджидова Ё.Н., Бустанов О.Я., Самиев Д. Клинические проявления антифосфолипидного синдрома у ревматологических пациентов// Медицина и наука: Научно-практический журнал имени А.Алиева. – Баку, 2016. –№1 (3). – С. 60-62.

2. Бустанов О.Я. Антифосфолипидный синдром: клинические проявления неврологических синдромов и особенности доплерографический исследований// Тиббиётда янги кун: Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал. – Тошкент, 2016. – №3-4 (15-16). – С. 93-95.(14.00.00; 22)

3. Бустанов О.Я., Маджидова Ё.Н., Насридинова Н.А. Клинический случай антифосфолипидного синдрома особенности течения // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. – Ташкент, 2019. – №4(97).– С. 125-129. (14.00.00; 17)

4. Bustanov O.Y., Madjidova Y.N., Nasirdinova N.A., Kuchkarova O.B., Mamatov M.A. Antifosfolipid syndrome and the relationship with cerebrovascular disease // International Journal of Multidisciplinary Research. –India, 2020. – №6. – P. 188-192. (14.00.00; (23) SJIF: 7,032)

5. Bustanov O., Nasirdinova N., Kuchkarova O. Clinical-Neurophysiologic, Immunological Features And Diagnosis Of Antifosfolipid Syndrome By Cerebrovascular Disorders At Background Systemic Diseases Of Connective Tissue // European Journal of Molecular & Clinical Medicine. –London, 2020. – Vol. 07, Issue 07. – P. 5768-5775. (14.00.00; (3) Scopus)

6. Bustanov O.Ya., Madzhidova Y.N., Nasirdinova N.A., Kuchkarova O. B., Bustanov Sh.Ya. Features of the Course of Antiphospholipid syndrome on the Background of Rheumatological Diseases with Nervous System Damage//American Journal of Medicine and Medical Sciences. – USA, 2021. – Vol. 11, №1. – P. 15-18.

7. Bustanov O.Ya., Madzhidova Y.N., Nasirdinova N.A., Kuchkarova O.B., Bustanov Sh.Ya. The importance of Antiphospholipid syndrome in developed Cerebrovascular diseases on the background of systematic connective tissue diseases//Uzbek Medical Journal. – Tashkent, 2021. – Vol. 1, Issue 2, №1. – P. 9-13.

II бўлим (II часть; Part II)

8. Бустанов О.Я., Маджидова Ё.Н. Антифосфолипид синдроминаинг клиник-неврологик, иммунологик таснифи ва даво усуллари // Замонавий тиббиётда иқтидорли ёшларнинг ўрни мавзусида “Ёш олимлар форуми”. – Андижон, 2015.– 53-54б.

9. Бустанов О.Я., Маджидова Ё.Н., Насирдинова Н.А., Хамидова Н.А. Ретроспективный клинический анализ неврологических расстройств у ревматологических пациентов. Возможности диагностики

антифосфолипидного синдрома // Молодежь и медицинская наука в XXI веке: Сборник трудов 17-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием. – Киров, 2016. – С.163-164.

10. Бустанов О.Я., Маджидова Ё.Н., Насирдинова Н.А. Особенности течения цереброваскулярной патологии на фоне антифосфолипидного синдрома // Интеграция в мир и связь наук: Сборник тезисов международной научно-практической конференции. –Баку, 2020. – С. 46.

11. Bustanov O.Ya., Madzhidova Y.N., Kuchkarova O.B., Bustanov Sh.Ya. Antiphospholipid syndrome and the relationship of the rheumatic process with neurological disorders // Science and practice implementation to modern society: Proceedings of the 8th International scientific and practical conference. – Manchester (Great Britain). – 2020. –№3(39). – P. 1226-1229.

12. Бустанов О.Я., Маджидова Ё.Н. Бириктирувчи тўқима тизимли касалликлари фондаги цереброваскуляр бузилишларида антифосфолипид синдроми ривожланишининг прогнозлаш усуллари: Услубий тавсиянома. – Тошкент, 2020.–28 б.

13. Бустанов О.Я., Маджидова Ё.Н. Бириктирувчи тўқима тизимли касалликлари фонда цереброваскуляр бузилишларда антифосфолипид синдроми кузатилган беморларни ташхислаш ва парваришлаш тактикаси алгоритми: Услубий тавсиянома. –Тошкент, 2020. – 26 б.

Автореферат “Дурдона” нашриётида тахрирдан ўтказилди ва ўзбек, рус
хамда инглиз тилларидаги матнларнинг мослиги текширилди.



Босишга рухсат этилди: 16.07.2021. Бичими 60x84 1/16. Рақамли босма
усулида босилди. Times New Roman гарнитураси. Шартли босма тобоғи: 3.5.
Адади 100 нусха. Буюртма №232.

Гувоҳнома АІ № 178. 08.12.2010.
“Sadriiddin Salim Buxoriy” МЧЖ босмаҳонасида чоп этилди.
Бухоро шаҳри, М.Иқбол кўчаси, 11-уй. Тел.: 0(365) 221-26-45.

