

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02.
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

АБДУВАХИТОВА АСАЛ НАБИЕВНА

**СУРУНКАЛИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТНИНГ АНТИКОАГУЛЯНТ
ТЕРАПИЯСИ-ТЕРАПЕВТИК ВА ПАТОГЕНЕТИК ЖИҲАТЛАР**

14.00.05 – Ички касалликлар

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

ТОШКЕНТ – 2022

УДК: 616.611-002:616.643-085.254-036

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

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

Абдувахитова Асаль Набиевна

Сурункали гломерулонефритнинг антикоагулянт терапияси-
терапевтик ва патогенетик жиҳатлар..... 3

Абдувахитова Асаль Набиевна

Антикоагулянтная терапия хронических гломерулонефритов –
терапевтические и патогенетические аспекты..... 27

Abduvakhitova Asal Nabiyevna

Anticoagulant therapy of chronic glomerulonephritis –
therapeutic and pathogenetic aspects..... 51

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 55

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02.
РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

АБДУВАХИТОВА АСАЛ НАБИЕВНА

**СУРУНКАЛИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТНИНГ АНТИКОАГУЛЯНТ
ТЕРАПИЯСИ-ТЕРАПЕВТИК ВА ПАТОГЕНЕТИК ЖИҲАТЛАР**

14.00.05 – Ички касалликлар

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

ТОШКЕНТ – 2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2021.2.PhD/Tib1873 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Даминов Ботир Турғунпулатович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Бабаджанова Шоира Агзамовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Абдуллаев Акбар Хатамович
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

**Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини
ривожлантириш маркази**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2022 йил «15» сентябр соат 14:00 даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тошкент тиббиёт академияси 1-ўқув биноси Мажлислар зали. Тел./факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru.

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин 847 рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-14).

Диссертация автореферати 2022 йил «2» сентябр куни тарқатилди.
(2022 йил «2» сентябр даги 20 рақамли реестр баённомаси).



[Handwritten signatures in blue ink]

А.Г. Гадаев

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

Д.А. Набиева

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

А.Л. Аляви

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Сурункали гломерулонефрит (СГН) - буйрак аутоиммун яллиғланиш касаллиги бўлиб, унинг морфологик кўриниши гломерулосклероз ва сурункали буйрак касаллиги билан яқунланган гломеруляр ҳужайраларнинг кўпайиши хисобланади. СГН патогенезида иммун ва иммун бўлмаган механизмлар иштирок этади. Иммуниетет механизмлари иммуноглобулинлар ва айланма иммун комплекслари орқали амалга оширилади. Гломеруляр базал мембранада айланма иммунокомплексларнинг (АИК) тўпланиши комплемент тизимини ва тизимли яллиғланиш реакциясини фаоллаштиради. Патогенезнинг иммун бўлмаган қисми эса турли механизмларни ўз ичига олади, улардан бири коагуляциянинг X омилини фаоллаштиришдир.¹ фаоллаштирилган X (фX) омил коагуляция ва яллиғланиш каскадларининг кесишиши бўлиб хизмат қилади.

Жахонда бир қатор олимлар томонидан СГН билан оғриган беморларда илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. фX омили молекуляр тақлид механизми орқали эффектор ҳужайраларнинг протеаза билан фаоллаштирилган 2-тоифа рецепторларини (ПФР-2) фаоллаштиради, яллиғланишга қарши ситокинлар экспрессиясини келтириб чиқаради; ёпишиш молекулалари ICAM, интерлейкинлар - 6,8, ўсимта некрози омили - алфа ва бошқалар; фX омили воситачилигидаги сигнализация йўли пролифератив жараённи - гломеруларнинг мезангиал ҳужайраларининг кўпайишини ва ҳужайрадан ташқари матрицада тўпланишини фаоллаштиради; фX омил ингибиторларини (ривароксабан ва апиксабан) қўллаш тизимли яллиғланиш реакциясининг фаоллигини пасайтириши бугунги кунда алоҳида аҳамият касб этади.

Республикада аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдам сифатини тубдан яхшилаш ва турларини сезиларли кенгайтириш бўйича кенг қўламли мақсадли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, касалликларни эрта ташхислаш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизматини ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларнинг олдини олиш...² га қаратилган муҳим вазифалар қўйилди. Уларни амалга оширишда СБК олдини олиш, эрта ташхислаш ва даволаш самарадорлигини ошириш, замонавий тиббиёт хизмати кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш, илгар технологияларни қўллаш усулларини такомиллаштириш орқали касаллик асоратларини камайтириш имконини беради.

¹ Keren Borensztajn, Maikel P Peppelenbosch, C Arnold Spek. Coagulation Factor Xa Signaling: The Link Between Coagulation and Inflammatory Bowel Disease?// Trends Pharmacol Sci. 2009 Jan;30(1):8-16.

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармонлари, 2017 йил 12 июндаги ПҚ–3052-сон «Соғлиқни сақлаш органлари фаолиятини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, ПҚ–3846-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига нефрология ва гемодиализ ёрдами кўрсатиш самарадорлигини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Хорижлик олимлар томонидан олиб борилган илмий изланишлар натижалари X коагуляцион омил СГН патогенези ва ривожланишида муҳим рол ўйнашини кўрсатди (Керен Боренжтажн, Майкел П. Пепеленбош, С. Арнолд Спек, 2008). СГН билан оғриган беморларда тромбин ҳосил бўлишининг кучайиши ва фибрин чўкиши билан боғлиқ бўлган гиперкоагуляция мавжуд (М. Ж. Адамс, А.Б. Ириш, 2008). Шу билан бирга, чуқур томир тромбози хавфи ортади, бу ривароксабани даволаш мажмуасига киритиш фойдасига қўшимча далиллар бўлиб хизмат қилади (Такахико Оно, 2012). Бироқ, СГН билан оғриган беморларда узок муддатли фойдаланиш учун антикоагулянтни танлаш масаласи очик қолмоқда.

Эндотелиал дисфункция ва тромбоцитлар гиперагрегацияси эмас (М. Ж. Адамс, А.Б. Ириш, 2008) СГН мавжуд беморларда тромбин шаклланиши ва фибрин чўкишининг кучайиши билан боғлиқ бўлган гиперкоагуляцияни ҳисобга олган ҳолда бир қатор тадқиқотларда фХ омил ингибиторларини қўллаш билан тизимли яллиғланиш реакциясининг пасайиши тасдиқланган (Сирино Г, Сикала С, 1996; Шинносукэ Кикучи, Кенго Цукаҳара, 2019)

Шу билан бирга, чуқур томир тромбози хавфи ортади, бу ривароксабани СГН даволаш мажмуасига киритиш учун қўшимча далиллар бўлиб хизмат қилади (Такахико Оно, 2012).

Ўзбекистонда СГН диагностикаси ва даволаш жаҳон андозалари асосида амалга оширилмоқда. Бу борада республика олимлари Б.Т. Даминов, М.А. Собиров, Д.А. Эгамбердиева, Хатамов Э.А., Бабаджанова Н.Р., Латипова Н.С., Мирюнусов М.М. эрта ташхис қўйиш ва асоратларни олдини олишга қаратилган қатор тадқиқотлар ўтказган.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент педиатрия тиббиёт институти илмий-тадқиқот ишлари

режасининг 01980006703 рақамли «Сурункали касалликларни замонавий ташхислаш ва даволаш самарадорлигини оширишнинг истиқболли йўлларини ишлаб чиқиш» (2019–2021йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқот мақсади сурункали гломерулонефритни янги билвосита орал антикоагулянт билан даволаш патогенетик ва терапевтик самарадорлиги баҳолаш, антикоагулянт терапияни оптималлаштириш ва амбулатория босқичида беморларни даволаш алгоритмини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқот вазифалари:

СГН билан оғриган беморларнинг асосий патогенетик давонинг бир қисми сифатида ривароксабандан узоқ муддатли фойдаланишнинг самарадорлиги ва хавфсизлигини баҳолаш;

антикоагулянтдан фойдаланишга қараб, асосий терапия таъсирида СГН билан оғриган беморларда иммуногематологик ва коагуляцион-агрегация бузилишларининг хусусияти ва уларнинг динамикасини баҳолаш;

коптукчалар филтрация тезлиги (КФТ) - 60 мл/дақиқада/1,73 м² тана сатхидан юқори бўлган СГН беморларда интраренал гемодинамиканинг касалликнинг фаоллиги ва гемореологик хусусиятларига боғлиқлигини аниқлаш ва уч ва тўрт таркибли терапиянинг буйрак ичидаги қон оқимига таъсирини ўрганиш;

СГН билан оғриган беморларда касалликнинг кучайиши ва нефротик криз ривожланиши хавфининг башорат шу мезонларни ва уларнинг аҳамиятини аниқлаш ҳамда иммун бўлмаган механизмларни ҳисобга олган ҳолда даволаш схемасини танлаш алгоритмини касаллик патогенезига боғлаган ҳолда ишлаб чиқиш.

Тадқиқот объекти сифатида Тошкент Тиббиёт Академияси кўп тармоқли клиникасида сурункали гломерулонефрит билан даволанган 108 нафар бемор олинган.

Тадқиқот предмети сифатида гемограмма, иммунограмма, коагулограмма, Ха омилининг концентрацияси, Д-димер, ауторозет шаклланиши, интраренал қон оқими, касалликнинг кучайиш сони ва нефротик кризни ривожланиши кўрсаткичлари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Беморларни клиник ва функционал ўрганиш, умумий сийдик таҳлили, Д-димер ва фХ омил концентрациясини кўшимча аниқлаш билан коагулограмма, иммуногемограмма, ауторозетко шаклланиши, буйрак томирларининг Допплер ултратовуш текшируви усулларида фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк марта сурункали гломерулонефрит билан оғриган беморларда билвосита орал антикоагулянтни қўллашнинг клиник ва лаборатор самарадорлиги ва хавфсизлиги аниқланган;

фаоллаштирилган Х омилнинг бевосита ингибиторнинг антитромботик таъсири, шунингдек, ауторозет шаклланиши феномени фаоллигининг сезиларли даражада пасайиши билан боғлиқлиги асосланган;

билвосита орал антикоагулянт билан даволаш динамикасида гемостазологик кўрсаткичлар, буйрак зарарланиши белгиларининг ва яллиғланиш фаоллиги ўртасидаги узвий боғлиқлик аниқланган;

дошплер маълумотларидан тезлик ва қаршилиқ кўрсаткичларининг ортиши интраренал қон айланишининг яхшиланишига ижобий таъсир кўрсатиши асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

СГН нинг асосий терапиясига умумий қон тахлили ошганда клиник, лаборатория ва инструментал кўрсаткичларнинг диагностик, терапевтик ва прогностик аҳамиятини баҳолаган;

СГН билан оғриган беморларда фХ омил концентрациясини, Д-димер ва қон ауторозет шаклланишини кузатиш бўйича тавсиялар, шунингдек, даволанишга шахсий ёндашувни таъминлайдиган ҳамда ножўя таъсирлар ва нохуш ҳодисалар хавфини баҳолаш шкаласи ишлаб чиқилган;

терапевтик ва ихтисослаштирилган шифохоналар шароитидаги гемореологик ўзгаришларга қараб СГН беморларни кузатиш алгоритми таклиф қилиниб, касаллик объективлаштириш математик мезонлари асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқот ишида замонавий усул ва ёндашувларнинг қўлланилганлиги, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, биокимёвий, гемореологик, ультратовуш, статистик тадқиқот усуллари асосланганлиги, шунингдек, олинган тадқиқот натижалар ҳамда хулосаларни халқаро ва маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги, уларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти СГН билан оғриган беморларда иммуногематологик ўзгаришлар ва интраренал гемодинамик бузилишларининг табиатини аниқлашда, коагуляция ва яллиғланиш каскади ўртасидаги боғлиқлик ҳамда касалликнинг стандарт терапиясига қўшимча равишда қўлланиладиган ривароксабаннинг патогенетик таъсирини аниқлаш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти 3 ойлик касалликнинг кучайиши хавфи юқори бўлган СГН билан оғриган беморларни аниқлашнинг ўзига хос ва самарали мезонларини таклиф қилишда ва уни камайтиришга қаратилган юқори хавфли беморларни бошқариш тактикасини таклиф қилиш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Сурункали гломерулонефритнинг антикоагулянт даволашни такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

сурункали гломерулонефритли беморларни клиник ва патогенетик хусусиятларига кўра даволаш бўйича олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган "Клиник ва патогенетик хусусиятларига қараб сурункали гломерулонефритли беморларни даволаш алгоритми" номли услубий

тавсиянома тасдиқланган. (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 18 сентябрдаги 8н-р/797-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома сурункали буйрак касаллигининг антикоагулянтлар билан даволаш самарадорлигини, шунингдек касалликнинг ривожланишини секинлаштириш учун самарали чоралар кўриш имконини берган;

сурункали гломерулонефрит билан оғриган беморларни даволаш алгоритмини ишлаб чиқишга, шунингдек, интратенал гемодинамиканинг бузилиши ва сийдик синдромини антикоагулянт терапияни такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази ҳамда Республика ихтисослаштирилган нефрология илмий-амалий маркази амалиётига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 4 мартдаги 08-09/6974-сонли маълумотномаси). Олиб борилган тадқиқот натижалари асосида амалиётга тадбиқ этилиши сурункали гломерулонефрит билан оғриган беморларда интратенал гемодинамиканинг бузилиши ва сийдик синдромида антикоагулянт терапияни оптималлаштириш ёрдамида баҳолаш ҳамда тизимли суст яллиғланиш ва иммунологик ўзгаришларни аниқлаш орқали беморларда ташхислаш жараёнини мувофиқлаштириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Ушбу тадқиқот натижалари 2 та халқаро ва 1 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокама қилинди.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 15 та илмий мақола, икки услубий тавсиянома, шу жумладан 7 та журнал мақоласи, шундан 2 таси хорижий ва 5 таси республика журналларида Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссияси томонидан докторлик диссертацияларининг асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган илмий мақолалар чоп этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 108 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

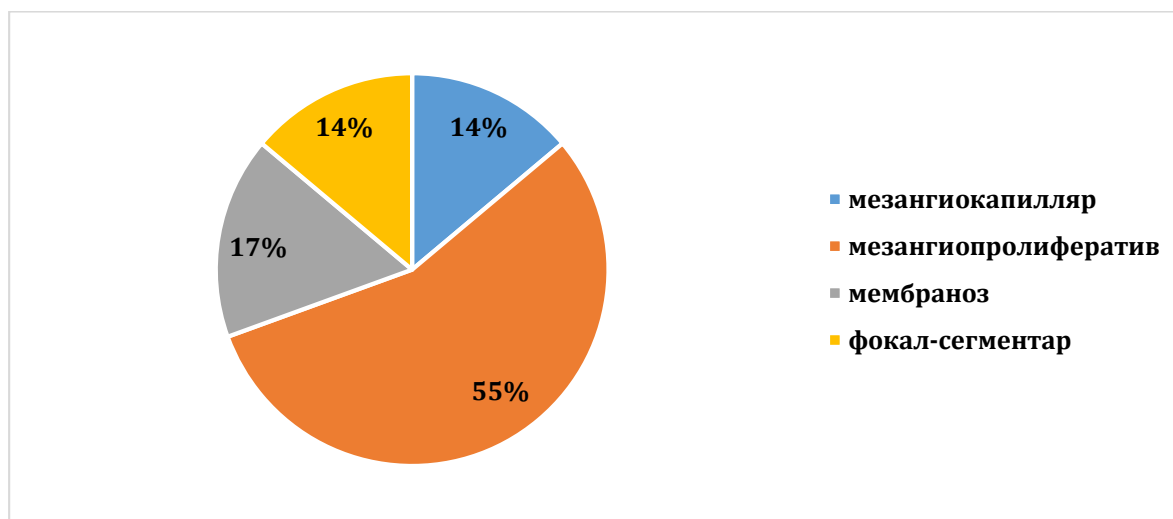
Диссертациясининг «**Сурункали гломерулонефритда протеазларнинг янги роли**» деб номланган биринчи бобида СГН билан оғриган беморларда гиперкоагуляция ва яллиғланиш реакциясининг патогенетик алоқаси

тўғрисидаги маълумотлар келтирилган, протеаза фаоллаштирилган рецепторлари (ПФР) билан боғланиш орқали яллиғланиш каскадини фаоллаштиришда коагуляцион фХ омилнинг роли тавсифланган. СГНда антикоагулянт таъсирнинг турли хил шакллариининг роли исботланган.

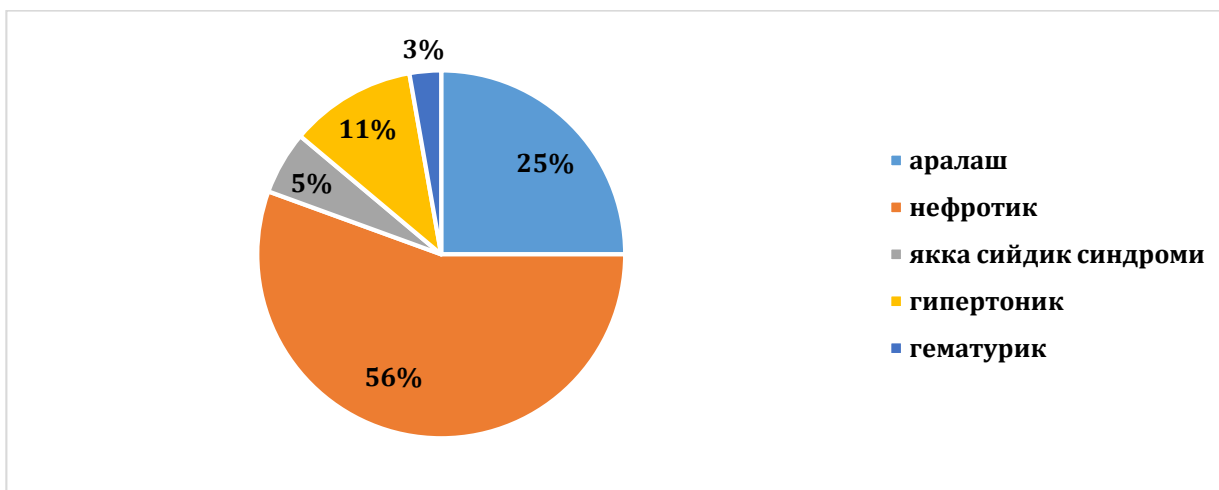
Диссертациянинг «Сурункали гломерулонефрит билан оғриган беморларда асосий терапиянинг патогенетик бўғини сифатида янги оғиз орқали қабул қилинадиган антикоагулянтлар (материаллар ва усуллар)» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот материални ташкил этган беморларнинг клиник хусусиятлари тавсифланган ва ушбу жараёнда қўлланиладиган лаборатория ҳамда инструментал усуллар ҳақида батафсил маълумот берилади.

Тадқиқотга киритилган барча бемор ва соғлом кўнгиллилар патогенетик ўзгаришларни аниқлаш учун клиник ҳамда лаборатория текширувларидан ўтдилар, шу жумладан қон босимини ўлчаш, умумий қон тахлили, хос ва хос бўлмаган иммунитет кўрсаткичларини аниқлаш билан иммунограмма, С-реактив оқсил (СРО), креатинин, умумий оқсил ва қонда албумин, гемореологик кўрсаткичлар: халқаро меёрлаштирилган нисбат (ХМН), қисман фаоллашган тромбопластин вақти (ҚФТВ), фибриноген, Д-димер ва ауторозет шакллантириш фаолияти. Буйрақларнинг ултратовуш текшируви буйрак ичидаги қон оқимини ва буйрак паренхимасининг ишемия даражасини баҳолаш билан ҳам амалга оширилди. 3 ойлик амбулатор даволанишдан сўнг барча беморлар бир хил кўрсаткичларни рўйхатга олиш билан қайта кўриқдан ўтказилди. Статистик ишлов бериш иккита қўлланиладиган терапия режимининг мутлақ ва нисбий самарадорлигини, сўнгги нуқталарнинг сонини таққослашни ўз ичига олади.

Тадқиқотга киритилган беморларда СГН нинг энг кенг тарқалган морфологик тури мезангиопролифератив (60 бемор) бўлиб, бошқа турлари тенг сонда содир бўлган (1-расм). Клиник шаклига кўра тадқиқотда энг кўп учраган тури бу нефротик, бироз камроқ - аралаш (2-расм).



1-расм. Тадқиқотга киритилган СГН беморларининг морфологик турлари бўйича тақсимоти



2-расм. Тадқиқотга киритилган беморларнинг СГН нинг клиник шакллари бўйича тақсимоти

Ауторозет ҳосил бўлиш ҳолатлари Романовский-Гимза усули бўйича бўялган периферик капилляр қоннинг суртмасида 100 марта катталаштирган ёруғлик микроскопия ёрдамида ўрганилди. Ауторозетлар (АР) лейкоцитлар юзасига маҳкам боғланган 3 ёки ундан ортиқ эритроцитлар ёки тромбоцитларнинг агрегатлари ҳисобланади. АР сони (100 лейкоцитга) ва уларнинг морфологик тури (розет ҳосил қилувчи лейкоцитлар морфологиясига қараб) ҳар хил турдаги нисбий улушини ҳисоблаш билан қайд этилди. Улар нейтрофил ауторозетлар (НАР), лимфоцитар ауторозетлар (ЛАР), моноцитар АР (МАР), эозиновил АР (ЭАР) ва базофил АР (БАР), шунингдек тромбоцитлар агрегатлага (ТЦА) ажратилди.

Гематологик текширув SYSMEX автоматик анализаторида ўтказилди. Таҳлил эритроцитлар, тромбоцитлар, лейкоцитлар сонини ва уларнинг субпопуляциясини (мутлақ сони ва барча лейкоцитлар орасидаги нисбий нисбати) аниқлашни ўз ичига олди. Лейкоцитлар орасида етилмаган гранулоцитлар, антикор ишлаб чиқарувчи ва реактив лимфоцитларнинг субпопуляциялари аниқланди. Хужайра популяциясини таҳлил қилишдан ташқари, гемоглобин концентрацияси, шунингдек, нейтрофилларнинг грануляция даражаси ва реактивлиги қайд этилди. Эритроцитларнинг чўкиш тезлиги (ЭЧТ) Ветергрэн усули билан аниқланди. Қон намунаси эрталаб оч қоринга, жисмоний зўриқишларни истисно қилган ҳолда, стерил вакуумли найчага кубитал венадан олинди.

Иммунологик тадқиқотлар оқим цитометрияси ёрдамида автоматик SYSMEX анализаторида ўтказилди. Мембрана рецепторлари CD3+ (барча Т-лимфоцитлар), CD4+ (Т-ёрдамчилар), CD8+ (Т-бостирувчи ва Т-цитотоксик хужайралар), CD95+ (апаптоз белгиси) ташувчи хужайралар сони ва уларнинг нисбати қайд этилди. Гуморал иммунитет нуқтаи назаридан IgG ва IgM ни ўз ичига олган айланма иммунокомплексларнинг (АИК) концентрацияси ўрганилди.

Биокимёвий қон таҳлили ҳам SIMENS автоматик анализаторида ўтказилди. Креатинин, умумий оқсил, албумин, С-реактив қон оқсиллиги концентрацияси қайд этилган. ҚФТ <https://boris.bikbov.ru/2013/07/21/kalkulyator-skf-rascheta-skorosti-klubochkovoy-filtratsii/> онлайн калкулятор ёрдамида қондаги креатинин концентрациясидан ҳисоблаб чиқилган.

Коагулограмма параметрларини аниқлаш периферик қон намунасида автоматик анализаторда амалга оширилди. Қон намунаси антикоагулянт билан вакуумли найчада ўтказилди ва қуйидаги кўрсаткичлар аниқланди: фибриноген концентрацияси, Д-димер, ҚФТВ, ХНН ҳисоблаш. аХ омил фаоллигини аниқлаш Х омил танқислиги маълум бўлган назорат плазмаси билан ҚФТВ тестида ўтказилди. Қон кетиш хавфи ХАС-БЛЕД шкаласи ёрдамида баҳоланди.

Сийдик таҳлили автоматик анализаторда амалга оширилди, бунинг учун эрталабки биринчи сийдикнинг ўрта қисмида фойдаланди ва қуйидаги кўрсаткичлар аниқланди: солиштирма оғирлик, 1 литр сийдикда протеин концентрацияси, лейкоцитлар, эритроцитлар, кўриш соҳасидаги цилиндрлар сони.

Буйрак ултратовуш текшируви 3,5 МГц сектор датчик билан жиҳозланган SIMENS Acuson NX2-USG ултратовуш сканерида ўтказилди. Интраартериял қон оқими рангли Допплер харитаси ва импульсли тўлқинли Допплер ёрдамида баҳоланди. Қон оқимининг максимал систолик (максимал тезлик) ва якуний диастолик (сўнгги диастолик тезлиги) чизиқли тезлигини қайд этиш ва интерлобар (ИА) ва ёйсимон (ЁА) артериялар даражасида қаршилик индексини (ҚИ) ҳисоблаш ($ҚИ = \frac{\text{максимал тезлик} - \text{сўнг диаст тезлик}}{\text{максимал тезлик}}$) амалга оширилди. Ҳар бир индикатор иккала буйракдаги 5 та турли артерияларда қайд этилди ва кейин ўртача ҳисобланди.

Микдорий кўрсаткичлар билан бир қаторда сифат кўрсаткичлари ҳисобга олинди: рангли доплер харитаси усули билан барча соҳаларда қон оқимининг ҳолати ва унинг ёмонлашиш даражаси баҳоланди; импульсли тўлқин режимида Допплер - қон оқимининг мозаикаси - 10% дан ортиқ турли буйрак сегментларида ҚИ далгаланмалари ва артериовеноз анастомозларнинг мавжудлиги.

Тадқиқот натижаларига кўра, буйрак паренхимаси ишемиясининг балли аниқланди: 0 балл - минимал ёки ишемия йўқ (нормал буйрак қон оқими); 1 балл - мўтадил ишемия; 2 балл - оғир ишемия.

Тадқиқот давомида олинган барча маълумотлар Excell жамланма жадвалларига киритилди. Ҳар бир гуруҳ учун барча кўрсаткичлар ўртача арифметик ва унинг хатоси сифатида ҳисоблаб чиқилди. Гуруҳлараро фарқлар Стъюдент синамаси ёрдамида баҳоланди. Сонладаги фарқлар жадвалли хи-квадрат синамаси ёрдамида баҳоланди ва унинг ишончилигини жадваллардан эркинлик даражалари сонини ҳисобга олган ҳолда аниқлади. Корреляция таҳлили Пирсон синамаси ёрдамида жуфтликлар сонини ҳисобга олган ҳолда жадваллар бўйича ишончилигини аниқлаш билан амалга оширилди.

Диссертациянинг учинчи боби «Сурункали гломерулонефрит бўлган касалларда иммуногематологик хусусиятлар ва уларнинг турли асосий терапия схемалари бўйича динамикаси»га бағишланган ҳамда унинг патогенетик хусусиятларини ўрганиш бўйича лаборатория усулларига асосланган тадқиқот натижалари баён этилган. Беморларга стандарт базис патогенетик терапия ҳамда индивидуал кўрсатмаларга кўра симптоматик даволаш буюрилган. Беморларнинг клиник ҳолати ва лаборатория таҳлиллари яхшиланганидан сўнг, беморлар амбулатория шароитида даволанишни давом эттириш буюрилган. Чиқариш вақтида барча беморлар 2 гуруҳга тақсимланди. Биринчи гуруҳдаги беморларга антикоагулянтсиз базис даво тавсия қилинган (АК-). Иккинчи гуруҳдаги беморларга асосий терапиядан ташқари, кунига бир марта 15 мг/кун дозасида янги оғиз орқали қабул қилинадиган антикоагулянт ривароксабан буюрилди (АК+).

Сийдик таҳлилида СГН бўлган беморларда ушбу патологияга хос бўлган барча белгилар қайд этилган: сезиларли протеинурия ($0,01 \pm 0,004$ га нисбатан НГда $3,23 \pm 0,12$ г/л, $p < 0,001$), гематурия (кўриш майдонида $20,58 \pm 2,10$ эритроцитлар, НГда $0,75 \pm 0,25$, $p < 0,001$), лейкоцитурия (кўриш майдонида $12,25 \pm 2,80$ лейкоцитлар, НГда кўриш майдонида $1,70 \pm 0,24$, $p < 0,001$) ва цилиндрурия ($13,11 \pm 5,04$ цилиндр кўриш майдонида, НГда кўриш майдонида $0,10 \pm 0,07$ цилиндрга нисбатан, $p < 0,001$). Албуминурия сийдикнинг солиштирма оғирлиги ошишига олиб келди (НГда $1021,64 \pm 0,44$ г/л га нисбатан $1017,45 \pm 0,65$ г/л, $p < 0,001$). Касалхонага ётқизиш даврининг охирига келиб, сийдик синдромида сезиларли яхшиланиш кузатилди: сийдик синдромининг нисбий динамикаси 30% дан ортиқ. Шундай қилиб, протеинурия даражаси $1,30 \pm 0,10$ (дастлабки маълумотлар билан фарқларнинг аҳамияти $p < 0,001$), гематурия - кўриш майдонида $10,38 \pm 1,88$ хужайрагача ($p < 0,001$), лейкоцитурия - $7,24 \pm 2,68$ хужайра, ($p < 0,001$), цилиндрурия - кўриш соҳасида $6,52 \pm 0,79$ цилиндргача ($p < 0,001$) камайди. Протеинурия ва диуретик терапиянинг камайиши фонида сийдикнинг солиштирма оғирлиги 0,73% га ($1014,15 \pm 0,45$ г/л гача, дастлабки маълумотлар билан ишончлилиги - $p < 0,001$) пасайиши кузатилди.

Асосий терапиянинг бир қисми сифатида антикоагулянтни қўллашга қараб сийдик синдроми динамикасини таҳлили шуни кўрсатдики (1-жадвал), терапиянинг 3-ойи охирида иккала гуруҳда (АК+ ва АК-) сезиларли даражада яхшиланиш бўлган. Сийдик синдроми кўрсаткичларининг яхшиланиши - протеинурия, гематурия, лейкоцитурия ва цилиндруриянинг пасайиши билан ўлчанган (барча кўрсаткичлар иккала даволаш гуруҳлари учун бошланғич маълумотлар билан аҳамияти $p < 0,001$). Шу билан бирга, гематурия ва лейкоцитурия даражасининг нисбий динамикаси АК+ гуруҳида сезиларли даражада кўпроқ бўлган (гематурия бўйича АК+ ва АК- гуруҳлари ўртасидаги нисбий динамикада гуруҳлараро фарқнинг аҳамияти - $p < 0,001$, лейкоцитурия учун - $p < 0,01$). . Натижада, АК+ гуруҳидаги бу кўрсаткичлар АК- гуруҳига нисбатан анча ижобий натижага эришди (пастроқ қийматлар, гематурия учун - $p < 0,001$, лейкоцитурия учун - $p < 0,01$). Протеинурия ва цилиндрурияга келсак, нисбий динамика натижаларини қиёсий таққослаш мумкинлиги

инобатга олинган ҳолда давонинг 3-ойи охирига келиб, АК+ гуруҳида АК-га нисбатан пастроқ кўрсаткичларга эришилди ($p < 0,001$). Сийдикнинг ўзига хос оғирлиги АК+ гуруҳида сезиларли даражада камайди (бошланғич натижаларга нисбатан, $p < 0,001$) ва АК- гуруҳида ўзгармади. Натижада, гуруҳлар орасидаги нисбий динамика фарқ қилмаганига қарамасдан АК+ гуруҳида АК- гуруҳига нисбатан сезиларли даражада паст солиштирма оғирлик даражасига эришилди (3-ойнинг охирига келиб эришилган сийдикнинг солиштирма оғирлиги қийматидаги гуруҳлар ўртасидаги фарқнинг аҳамияти $p < 0,01$).

1-жадвал

Антикоагулянтни қўллашга қараб 3 ойлик терапия фонидида СБК беморларида сийдик синдроми параметрларининг динамикаси (хисобда - АК+ гуруҳи, $n=55$; махражда - АК-гуруҳи, $n=53$)

Кўрсаткичлар	Дастлаб	10 кун	3 ой	Нисбий динамика, %
Сийдикнинг нисбий зичлиги, мг/дл	<u>1021,49±0,59*</u>	<u>1014,11±0,45*</u>	<u>1019,11±0,36*^</u>	<u>0,48±0,03</u>
	1021,79±0,66*	1014,20±0,67*	1020,58±0,35#	0,52±0,03
Оқсил, г/л	<u>3,30±0,17*</u>	<u>1,32±0,10</u>	<u>0,66±0,07*^^</u>	<u>-47,8±3,04</u>
	3,16±0,17*	1,88±0,15	0,99±0,09*^##	-50,2±2,89
Эритроцитлар, кўриш майдонидаги хужайралар	<u>20,84±3,04*</u>	<u>10,49±2,04</u>	<u>3,60±0,79*^</u>	<u>-64,31±0,96</u>
	21,40±2,89*	11,30±2,02	4,74±0,69*^#	-58,74±1,29*
Лейкоцитлар, кўриш майдонидаги хужайралар	<u>11,78±0,96*</u>	<u>7,43±1,23*</u>	<u>3,40±0,84*^</u>	<u>-54,84±3,04</u>
	13,74±1,29*	8,64±1,26	4,36±1,55*#	-50,67±2,89#
Цилиндрлар, кўриш майдонидаги хужайралар	<u>12,71±1,57*</u>	<u>6,46±1,13*</u>	<u>3,15±0,57^</u>	<u>-47,96±1,71</u>
	14,49±1,36*	7,44±1,11*	5,04±0,58^#	-32,57±1,73

Изоҳ: * - НГ билан фарқларнинг аҳамияти, ^ - асосий маълумотлар билан фарқларнинг аҳамияти, # - АК+ ва АК- гуруҳлари ўртасидаги кўрсаткичлардаги фарқларнинг аҳамияти. Бир белги - $p < 0,05$, иккита белги - $p < 0,01$, учта белги - $p < 0,001$.

Периферик қондаги тромбоцитлар концентрацияси ҳам бошланғич босқичда НГ билан солиштирганда сезиларли даражада ошди (НГ билан фарқнинг аҳамияти $p < 0,001$) ва кузатиш даврининг охирига келиб - 24,83±2,14% га камайди (бошланғич маълумотлар билан кузатувлар даври охирида тромбоцитлар сонидидаги фарқ, $p < 0,001$) ва НГ характеристикаси даражасига етди. Терапиянинг тромбоцитлар концентрациясига бундай аниқ таъсири ҳам юқорида тавсифланган гемоконцентрациянинг пасайиши, ҳам асосий терапиянинг бир қисми сифатида антиромботик агентларини қўллаш билан изоҳланади.

Периферик қондаги эритроцит-тромбоцитлар таркиби динамикасини қўлланиладиган терапия режимига қараб таҳлили барча кўрсаткичларнинг нисбий динамикаси иккала терапевтик гуруҳда ҳам солиштириш мумкинлигини кўрсатди. Натижада, кузатиш даврининг охирига келиб, иккала

гуруҳда эритроцитлар, гемоглобин ва гематокрит концентрацияси бир хил бўлди. Кузатиш давридаги ижобий динамиканинг ишончлилиги ҳар иккала даволаш гуруҳидаги барча учта кўрсаткич учун 99,9% ни ташкил этди. Тромбоцитлар концентрацияси иккала гуруҳда ҳам сезиларли даражада камайди (бошланғич маълумотлардан фарқнинг аҳамияти $p < 0,001$) ва кузатиш даврининг охирига келиб гуруҳлар ўртасида таққослаш мумкин бўлди, аммо АК-гуруҳида индикатор НГ учун характерли қийматга етди. АК+ гуруҳида тромбоцитлар сони соғлом одамларга қараганда сезиларли даражада камайди ($p < 0,05$). Антитромботик агентларининг акс таъсиридан бири тромбоцитопениядир. АК- гуруҳида тромбоцитопения билан оғриган беморлар сони 53 тадан 8 тани (15,09%), АК+ гуруҳида - 55 тадан 15 тани (27,27%, хи квадрат = 2,45, $p > 0,05$) ташкил этди. Шундай қилиб, тадқиқот антитромбоцитар агенти ва оғиз орқали юбориладиган антикоагулянтларнинг комбинациясини узок муддатли қўллаш фонида тромбоцитопения ривожланиш хавфининг сезиларли даражада ошишини аниқламади.

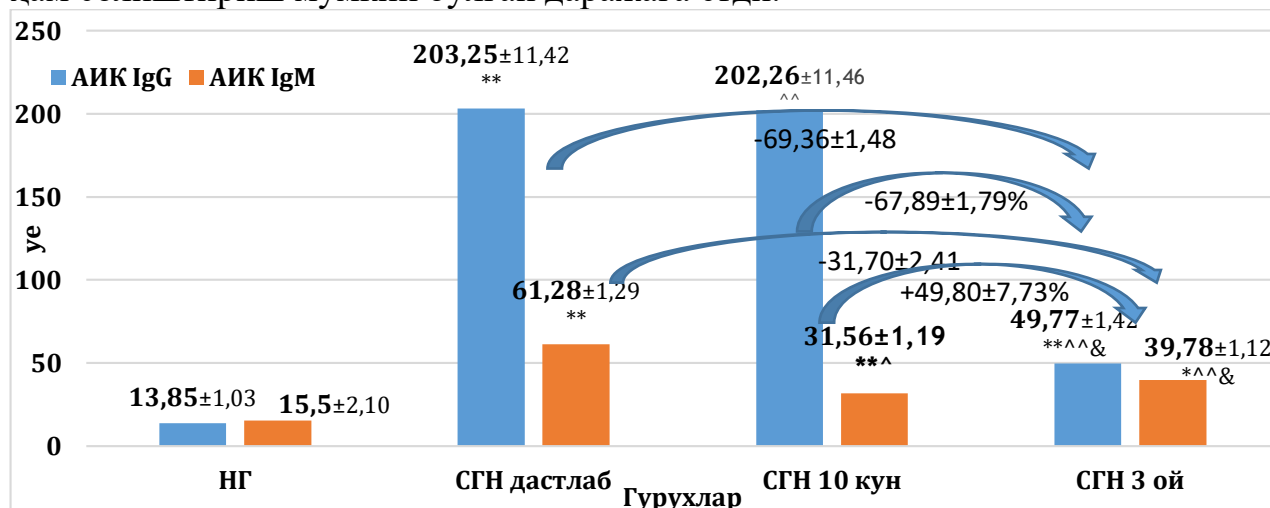
Тадқиқотга киритилган вақтда СГН билан оғриган беморларда ок қоннинг таркиби лейкоцитларнинг умумий сонининг бироз ўсишини кўрсатди (НГда $5,04 \pm 0,19 \cdot 10^9$ /л га нисбатан $7,2 \pm 0,17 \cdot 10^9$ /л $p < 0,01$). Бу ҳолат нейтрофиллар, моноцитлар, эозинофиллар ва базофиллар сонининг кўпайиши туфайли кузатилди (НГ кўрсаткичларидан барча санаб ўтилган лейкоцитлар субпопуляцияларининг мутлақ сонидagi фарқнинг аҳамияти $p < 0,001$). Лимфоцитлар сони НГ билан солиштириш мумкин бўлган даражага етти. Натижада, лейкоцитлар формуласида ўзгаришлар юз берди: нейтрофиллар, моноцитлар ва эозинофиллар нисбати ортди, лимфоцитлар улуши камайди ва базофиллар улуши НГ лейкоцитлар формуласидаги нисбат билан солиштириш мумкин бўлган даражага етди (нейтрофиллар, лимфоцитлар, моноцитлар учун аҳамиятлилик $p < 0,001$; эозинофиллар учун аҳамиятлилик $p < 0,05$).

Орал антикоагулянтларни қўллашга қараб беморларнинг тақсимланиши шуни кўрсатдики, лейкоцитларнинг барча субпопуляцияларининг мутлақ концентрациясининг нисбий динамикаси иккала терапевтик гуруҳда ҳам таққослаш имконияти бўлган. Натижада, лимфоцитлар, нейтрофиллар ва моноцитларнинг мутлақ сони сезиларли даражада камайди (ҳар иккала даволаш гуруҳидаги барча учта кўрсаткич учун бошланғич маълумотлар билан аҳамиятлилиги $p < 0,001$) ва барча лейкоцитлар субпопуляцияларининг эришилган қийматлари 3 ойнинг охирига келиб. АК+ ва АК-гуруҳларида кузатувлар солиштириш мумкин даражага етди. Шу билан бирга, кўрсаткичлар динамикасидаги баъзи статистик жиҳатдан аҳамиятсиз фарқ АК- билан солиштирганда АК+ гуруҳида терапиянинг 3-ойининг охирига келиб нейтрофилларнинг сезиларли даражада юқори нисбий улушига ва лимфоцитларнинг нисбий нисбати сезиларли даражада паст бўлишига олиб келди (иккала кўрсаткич учун фарқ аҳамиятлилиги $p < 0,05$). Натижада, ИРИ нинг нисбий динамикаси АК-гуруҳида АК+ гуруҳига нисбатан анча аниқ бўлди ($p < 0,05$). Дастлабки таққосланадиган кўрсаткичлар билан, терапиянинг 3-ойининг охирига келиб, АК-гуруҳдаги ИРИ АК+ гуруҳига қараганда анча паст эди ($p < 0,01$).

Асосий терапиянинг иккала схемаси ҳам реактив лимфоцитларнинг мутлақ сонининг сезиларли даражада пасайишига ёрдам берди (ҳар иккала терапевтик гуруҳдаги реактив лимфоцитларнинг мутлақ сонининг дастлабки маълумотлари билан фарқнинг $p < 0,001$ аҳамияти). Шу билан бирга, гарчи кўрсаткичларнинг нисбий динамикасининг статистик аҳамиятига эришилмаган бўлса ҳам, АК+ гуруҳида реактив лимфоцитларнинг мутлақ сони ва нисбий нисбати АК- гуруҳига нисбатан кузатув даври охирига келиб анча паст қийматга эришилди (гуруҳлар орасидаги фарқнинг $p < 0,001$ аҳамияти, иккала кўрсаткич учун).

Антитана ишлаб чиқарувчи лимфоцитлар сонининг нисбий динамикаси антикоагулянтни қўллаш фониди сезиларли даражада яхшиланди ($p < 0,05$), бунинг натижасида кузатув даврининг охирига келиб асосий гуруҳда пастроқ қийматга эришилди ($p < 0,05$). Бироқ, гуруҳлар ўртасида антитана ишлаб чиқарувчи лимфоцитларнинг нисбий нисбати динамикаси ва эришилган қийматларида сезиларли фарқлар йўқ эди.

Гуморал иммунитетнинг кўрсаткичлари сифатида IgM ва IgG ни ўз ичига олган катта ва кичик АИК концентрацияси ўрганилди (3-расм). СГН билан оғриган беморларда НГ билан солиштирганда иккала турдаги АИК да сезиларли ўсиш кузатилди, кичик АИК концентрацияси (IgG ўз ичига олган) кўпроқ даражада ошди; Сурункали инфекциялар ва отоиммун касалликлар учун хос бўлган СГ ($p < 0,001$) га нисбатан $203,25 \pm 11,42$ уе $13,85 \pm 1,03$ уе. Терапия давомида иккала турдаги АИК да пасайиш кузатилди (кичик АИК ларнинг $69,36 \pm 1,48\%$ га ва катта $31,70 \pm 2,41$ га (ҳар икки турдаги АИК учун дастлабки маълумотлардан фарқнинг $p < 0,001$ аҳамияти). Катта ва кичик АИК концентрацияси сезиларли даражада камайди ва иккала терапевтик гуруҳда ҳам солиштириш мумкин бўлган даражага етди.

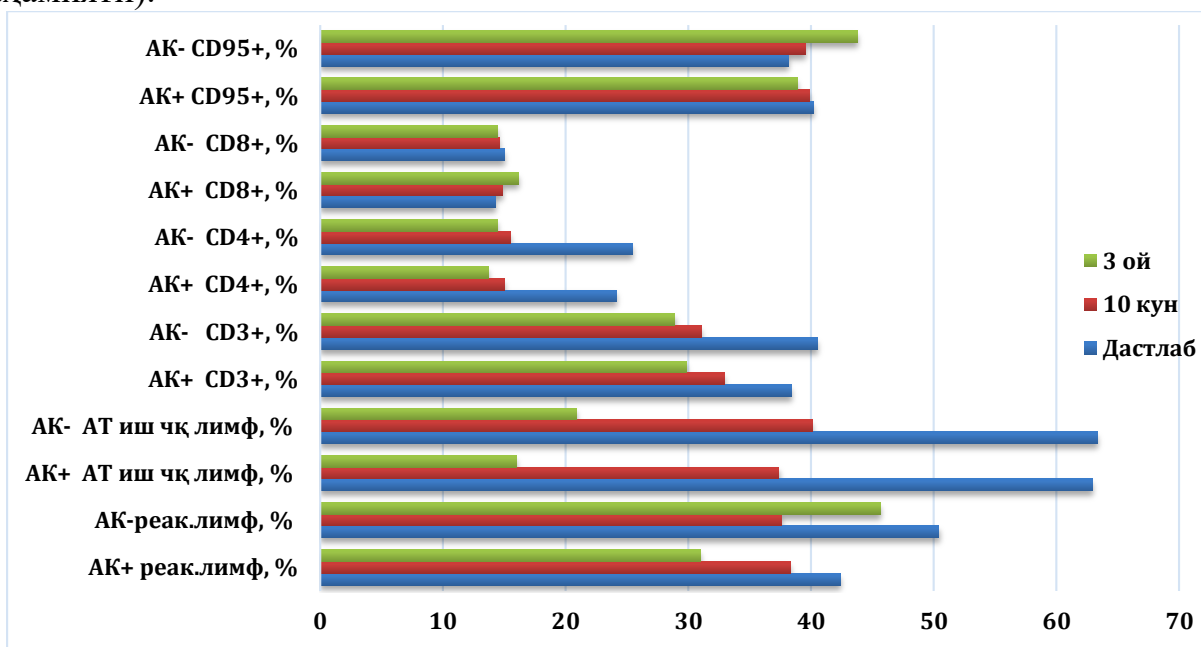


3-расм. Терапия пайтида НГда СГН билан оғриган беморларда хуруж пайтида АИК концентрацияси ўзгариши

Ҳар иккала терапевтик гуруҳда давом этаётган терапия фониди Т-лимфоцитлар ва CD4+ ҳужайралари улушида солиштирама пасайиш кузатилди. CD8+ ҳужайраларининг улуши иккала гуруҳда ҳам бироз ошди, бу эса ИРИ индексининг сезиларли ва солиштириш мумкин бўлган пасайишига олиб

келди ($p < 0,001$, ҳар иккала даволаш гуруҳидаги барча кўрсаткичлар учун бошланғич қийматдан фарқларнинг аҳамияти, 4-расм). Терапевтик гуруҳлар ўртасидаги нисбий динамика фарқ қилмади, АК+ гуруҳида 3 ойлик кузатув охирида CD4+ ҳужайралари ва ИРИ улушининг сезиларли даражада паст кўрсаткичларига эришилди ($p < 0,05$, гуруҳлараро аҳамияти, 3-ойнинг охирига келиб иккала қийматдаги фарқлар).

АК-гуруҳдаги апоптоз белгисини олиб юривчи ҳужайралар улуши сезиларли даражада ошди (дастлабки қийматларга нисбатан, $p < 0,01$), антикоагулянтни қўллаш пайтида CD95+ ҳужайралари сони сезиларли даражада ўзгармади. Натижада, АК+ гуруҳида CD95+ ҳужайраларининг улуши сезиларли даражада паст эди ($p < 0,05$ гуруҳлараро фарқларнинг аҳамияти).



4-расм. Антикоагулянтни қўллашга қараб СГН бўлган беморларда лимфоцитлар субпопуляцияси динамикаси (ҳисоблагичда - АК+ гуруҳи, n=55, махражда - АК-гуруҳи, n=53)

Нейтрофилларнинг донаторлик даражаси иккала терапевтик гуруҳда сезиларли даражада камайди ($p < 0,001$ ҳар иккала терапевтик гуруҳда бошланғич даражадан сезиларли фарқ), антикоагулянтлар фонида бу ёрқинроқ намоён бўлди (гуруҳлар орасидаги нисбий динамикада $p < 0,05$ сезиларли фарқ, $p < 0,001$). Кузатувнинг 3-ойига нисбатан нейтрофиллар донаторлиги даражасининг сезиларли фарқи, 2-жадвал). Гранулоцитлар реактивлиги ҳар иккала гуруҳда ҳам бошланғич даражага нисбатан антикоагулянтни қўллашдан қатъи назар, ҳар иккала даволаш гуруҳида бир хил даражада сезиларли камайди ($p < 0,001$). Етилмаган гранулоцитларнинг мутлақ сони иккала гуруҳда ҳам солиштириш мумкин бўладиган даражада сезиларли ошди (дастлабки кўрсаткич билан аҳамияти $p < 0,001$). Бироқ, уларнинг гранулоцитларнинг умумий ҳовузидаги нисбий улуши сезиларли даражада ўзгармади.

Тадқиқотга қўшилиш вақтида НГдаги СГН беморларида ЭЧТ индексдан сезиларли даражада ошиб кетди (НГда $38,84 \pm 1,30$ мм/соатга нисбатан $7,10 \pm 0,94$ мм/соат, $p < 0,001$). Бу ҳолат тизимли яллиғланиш ва диспротеинемиянинг юқори фаоллигини акс эттиради. Терапия фониди, 3-ойнинг охирига келиб, ЭЧТ $-22,74 \pm 2,39\%$ га пасайиб, $14,04 \pm 2,91$ мм/соат ни ташкил этди (дастлабки маълумотлар билан фарқнинг $p < 0,001$ аҳамияти), аммо НГда сезиларли даражада юқориликча қолган ($p < 0,001$). ЭЧТ нинг нисбий динамикаси ва мутлақ қийматлари тадқиқотнинг барча босқичларида даволаш гуруҳлари ўртасида солиштириш мумкин бўлган даражада бўлган.

СГН билан оғриган беморларда СРО концентрацияси сезиларли даражада ошди (ТГда $36,28 \pm 0,68$ бирлик, НГда $3,30 \pm 0,32$ бирлик, $p < 0,001$) ва даволаш пайтида $9,97 \pm 0,33$ бирликка камайди (дастлабки маълумотлар билан фарқнинг аҳамияти $p < 0,001$), аммо НГ да нормадан юқориликча сақланиб қолган ($p < 0,001$). АК+ ва АК- гуруҳлари ўртасидаги фарқлар кузатишнинг барча босқичларида мутлақ қийматлар нуктаи назаридан ҳам, нисбий динамика нуктаи назаридан ҳам аҳамиятли эмас.

2-жадвал

Антикоагулянтлардан фойдаланишга қараб СГН бўлган беморларда гранулоцитлар субпопуляцияси динамикаси (ҳисобда - АК+ гуруҳи, $n=55$; махражда - АК- гуруҳи, $n=53$)

Кўрсаткичлар	Дастлабки	3 ой	Нисбий динамика
Нейтрофиллар грануларлиги, SI	$254,91 \pm 11,15^{**}$ $268,28 \pm 10,86^{**}$	$162,67 \pm 2,65^{*\wedge}$ $202,75 \pm 5,47^{**\wedge\#}$	$-27,74 \pm 4,02$ $-12,63 \pm 5,42$
Нейтрофил реактивлиги, FI	$97,89 \pm 3,03^{**}$ $103,55 \pm 3,87^{**}$	$61,25 \pm 1,35^{*\wedge}$ $58,15 \pm 1,93^{*\wedge}$	$-15,58 \pm 4,11$ $-24,70 \pm 4,03$
Етилмаган гранулоцитлар, хужайралар/л	$0,45 \pm 0,04^{**}$ $0,41 \pm 0,04^{**}$	$0,26 \pm 0,02^{**\wedge\wedge}$ $0,24 \pm 0,02^{**\wedge\wedge}$	$-4,59 \pm 3,07$ $-11,21 \pm 2,54$
Етилмаган гранулоцитлар, %	$4,58 \pm 0,49^{**}$ $3,97 \pm 0,48^{**}$	$5,04 \pm 0,38^{**}$ $5,11 \pm 0,46^{**}$	$8,44 \pm 1,20$ $9,13 \pm 1,85$
АИК IgG, у.е.	$194,82 \pm 14,76^{**}$ $212,00 \pm 17,59^{**}$	$50,27 \pm 1,63^{**\wedge\wedge}$ $49,25 \pm 2,37^{**\wedge\wedge}$	$-69,02 \pm 1,71$ $-69,71 \pm 2,44$
АИК IgM, у.е.	$61,64 \pm 1,83^{**}$ $60,91 \pm 1,84^{**}$	$40,20 \pm 1,51^{**\wedge\wedge}$ $39,34 \pm 1,66^{**\wedge\wedge}$	$-30,92 \pm 3,40$ $-32,51 \pm 3,46$

Изоҳ: * - НГ билан фарқларнинг аҳамияти, \wedge - асосий маълумотлар билан фарқларнинг аҳамияти, # - АК+ ва АК- гуруҳлари ўртасидаги кўрсаткичлардаги фарқларнинг аҳамияти. Бир белги - $p < 0,05$, иккита белги - $p < 0,01$, учта белги - $p < 0,001$.

СГН билан оғриган беморларда қонда креатинин концентрацияси ($107,31 \pm 2,54$ мкмол/л) НГ га ($63,75 \pm 2,63$ мкмол/л, $p < 0,001$) нисбатан сезиларли даражада юқори бўлган, даволаш пайтида $4,64 \pm 0,85\%$ га камайган, лекин барибир НГ га қараганда юқорироқ бўлган ($89,38 \pm 2,19$ мкмол/л, $p < 0,001$, терапиянинг 3-ойи охирида индикатордаги фарқнинг дастлабки маълумотлар ва НГ билан аҳамияти). Тадқиқотнинг барча босқичларида қон креатинин

концентрациясининг мутлақ қийматлари ва унинг нисбий динамикаси иккала терапевтик гуруҳда ҳам солиштириш мумкин эди.

СГН билан оғриган беморларда умумий қон оксигенининг концентрацияси НГ га қараганда сезиларли паст бўлган ($56,73 \pm 0,15$ г / л $70,78 \pm 1,15$ г / л), албумин концентрацияси сезиларли даражада камайди ($28,42 \pm 0,77$ г / л га нисбатан НГ да $50,55 \pm 1,51$ г/л, $p < 0,001$), бу касалликнинг иммуно-яллиғланиш хусусиятининг намоён бўлиши сифатида диспротеинемия - албуминнинг камайиши ва глобулинларнинг кўпайишини кўрсатади. Даволаш жараёнида қон албумини сезиларли даражада $23,64 \pm 3,72\%$ га ошди ва $37,10 \pm 0,66$ г/л ни ташкил этди (дастлабки маълумотлар ва НГ кўрсаткичи билан фарқнинг $p < 0,001$ аҳамияти). Қон албуминининг кўпайиши нефротик синдромнинг зўравонлигининг пасайишини акс эттиради. Иккала терапевтик гуруҳда ҳам кузатишнинг барча босқичларида албумин концентрацияси ва унинг нисбий динамикаси антикоагулянтдан фойдаланишга қараб фарқ қилмади. Дастлаб иккала терапевтик гуруҳда умумий протеин концентрацияси НГ дан фарқ қилмади. АК+ гуруҳидаги кузатувнинг 3-ойи охирига келиб, умумий оксил концентрацияси НГ га нисбатан анча паст даражага етди ($p < 0,05$), АК-гуруҳида эса мутлақ бўлсада, НГ билан солиштириш мумкин бўлди. Қийматлари ва нисбий динамикаси умумий протеин концентрацияси даволаш гуруҳлари ўртасида сезиларли даражада фарқ қилмади.

Коагуляцион кўрсаткичларни ўрганиш СГН билан оғриган беморларда фибриноген концентрациясининг асосий гуруҳда $605,50 \pm 16,87$ г/л, НГ да $251,95 \pm 12,52$ ($p < 0,001$) гача ошиши кузатилди. ҚФТВ 30 кун давомийлиги билан солиштирганда сезиларли даражада ошиши - $44 \pm 0,85$ сек ($p < 0,001$) ва Д-димер концентрацияси $49,00 \pm 2,53$ мг/лгача ($p < 0,001$) ошганлиги аниқлади. Ушбу кўрсаткичлар тизимли яллиғланишнинг (фибриноген) фаоллигини ва ТИС кўринишларини истемол коагулопатияси ва интраваскуляр тромбоз / тромбоз сифатида акс эттиради. ХМН кўрсаткичлари СГН ва НГ бўлган беморлар ўртасида сезиларли фарқ йўқлигини кўрсатди.

Терапия пайтида ХМН $1,17 \pm 0,52$ нисбий бирликларда сезиларли ўсиш кузатилди. (Дастлабки маълумотлар билан фарқларнинг $p < 0,001$ аҳамияти ва НГ $49,00 \pm 2,53$ рел. бирликлари билан). Шунингдек, фибриноген ва қондаги Д-димер концентрациясининг хос равишда $360,00 \pm 10,81$ г/л ва $0,81 \pm 1,32$ мг/ л, даражагача пасайиши кузатилди (ҳар иккала кўрсаткичнинг НГ да ва АГдаги фарқларининг аҳамияти $p < 0,01$), аммо фибриноген ва Д-димернинг концентрацияси НГ да юқори бўлиб қолди (ҳар иккала кўрсаткич учун $p < 0,01$). Терапия пайтида ҚФТВда сезиларли ўзгаришлар кузатилмади.

Антикоагулянтни қўллашга қараб беморларни терапевтик гуруҳларга тақсимлашда 3-жадвалда кўрсатилган фарқлар аниқланди. Фибриноген концентрациясининг нисбий динамикаси антикоагулянтни қўллашга қараб фарқ қилмади, аммо терапиянинг 3-ойи охирига келиб АК+ гуруҳида АК-гуруҳига нисбатан сезиларли даражада паст концентрацияга эришилди ($p < 0,01$). АК+ гуруҳидаги ҚФТВ ва ХМН қийматлари бошланғич даражага нисбатан сезиларли даражада ошди (ХМН учун $p < 0,001$ ва ҚФТВ учун $p < 0,01$), бу антикоагулянтнинг бевосита таъсирини акс эттиради. АК+

гуруҳида ХМН кўрсаткичи сезиларли даражада ўзгармади ва ҚФТВ сезиларли даражада камайди ($p < 0,05$), бу истеъмол коагулопатиясининг оғирлигининг пасайишини акс эттиради. Натижада, АК-гуруҳда терапиянинг 3-ойининг охирига келиб ХМН ва ҚФТВ қийматлари АК+ гуруҳига қараганда сезиларли даражада пастлиги кузатилди (ҳар иккала таққослаш учун $p < 0,001$).

Д-димернинг концентрацияси ҳар иккала даволаш гуруҳида ҳам камайди, аммо таъсир АК + гуруҳида сезиларли даражада кўпроқ бўлди (гуруҳлар орасидаги нисбий динамикадаги фарқнинг $p < 0,001$ аҳамияти). Натижада, АК+ гуруҳида кузатув даврининг охирига келиб, АК- гуруҳига нисбатан Д-димернинг паст концентрациясига эришилди ($p < 0,001$), аммо ҳар иккала терапевтик гуруҳда ҳам Д-димер концентрацияси соғлом одамларга қараганда юқори бўлиб қолмоқда (ҳар иккала таққослаш учун $p < 0,001$). Ушбу кузатишлар асосий СГН терапияси фонида томир ичидаги тромбоз ходисасининг пасайишини кўрсатади, бу терапиянинг иммуносупрессив ва яллиғланишга қарши таъсири билан изоҳланади, бу тромбоцитларнинг агрегация фаоллигини камайтиради ва тромбоцитлар тромбопластинининг чиқарилишини ингибиция қилади ва коагуляция каскадини ишга туширади.

3-жадвал

Антикоагулянтлардан фойдаланишга қараб СГН бўлган беморларда коагулограмма параметрларининг динамикаси (ҳисоблагич - АК+ гуруҳи, $n=55$; деноминатор - АК- гуруҳи, $n=53$)

Кўрсаткичлар	Дастлабки	10 кун	3 ой	Нисбий динамика
Д-димер, мг /л	$\frac{48,24 \pm 3,60^{**}}{49,79 \pm 3,58^{**}}$	$\frac{4,92 \pm 0,39^{*}\#}{4,88 \pm 0,37\#}$	$\frac{0,56 \pm 0,05^{*}\wedge}{0,91 \pm 0,46^{*}\wedge\#}$	$\frac{-88,19 \pm 3,02\#}{-81,33 \pm 12,54\wedge}$
Фибриноген, г / л	$\frac{598,15 \pm 23,75^{**}}{613,13 \pm 24,15^{**}}$	$\frac{332,81 \pm 15,36\#}{326,70 \pm 16,47\&\#}$	$\frac{308,76 \pm 15,87^{*}\wedge}{388,26 \pm 13,72^{*}\wedge\#}$	$\frac{-8,42 \pm 7,85\#}{20,25 \pm 8,47}$
ХМН, нис.бир	$\frac{0,97 \pm 0,03}{0,98 \pm 0,03}$	$\frac{1,18 \pm 0,03\&\#}{1,11 \pm 0,04\&\#}$	$\frac{1,20 \pm 0,04^{*}\wedge}{1,00 \pm 0,02\#}$	$\frac{2,08 \pm 2,67}{-5,89 \pm 3,08\wedge}$
ҚФТВ, сек	$\frac{31,56 \pm 1,26^{**}}{29,28 \pm 1,13^{**}}$	$\frac{29,94 \pm 1,40\&\#}{27,63 \pm 1,33\#}$	$\frac{36,07 \pm 0,93^{*}\wedge}{26,04 \pm 0,95\wedge\#}$	$\frac{20,19 \pm 3,02}{1,33 \pm 12,54\wedge}$

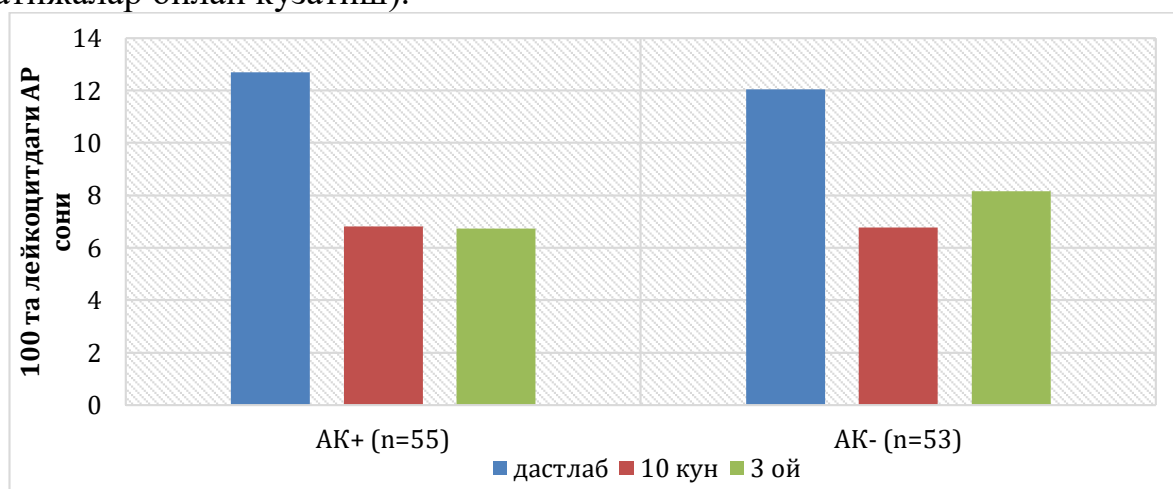
Изоҳ: * - НГ билан фарқларнинг аҳамияти, ^ - асосий маълумотлар билан фарқларнинг аҳамияти, # - АК+ ва АК- гуруҳлари ўртасидаги кўрсаткичлардаги фарқларнинг аҳамияти. Бир белги - $p < 0,05$, иккита белги - $p < 0,01$, учта белги - $p < 0,001$.

Гемореологик касалликларни акс эттирувчи асосий жараён қон хужайраларининг агрегацияси ҳисобланади. Шу мақсадда ушбу тадқиқотда ауторозет шаклланиши ўрганилди. Аниқланишича, СГН билан оғриган беморларда АР сони НГ индексидан сезиларли даражада ошиб кетган ($p < 0,001$, 5-расм), бу фаол тизимли яллиғланиш реакцияси фонида қон хужайраларининг агрегация фаоллиги ошиши билан боғлиқ. АРнинг барча турлари сони ортди (НАР, БАР, ЭАР, ЛАР, МАР учун НГ дан фарқи аҳамияти $p < 0,001$ ва ТЦА учун $p < 0,05$). АР гуруҳининг тузилиши ўрганилди: НАР нинг нисбий нисбати МАРдан ташқари АРнинг бошқа турлари туфайли камайди,

($p < 0,001$, СГН беморларда ва НГда АРнинг барча турларининг нисбий нисбатларидаги фарқнинг аҳамияти).

Терапия вақтида АР сони дастлабки маълумотларга нисбатан сезиларли даражада камайди ($-43,09 \pm 3,64\%$, $p < 0,001$), аммо НГ ($p < 0,001$) дан юқори бўлиб қолди. Барча турдаги АРларда нисбатан пасайиш кузатилди (бошланғич маълумотлар билан барча турдаги АР мутлақ сонидagi фарқнинг аҳамияти $p < 0,001$). АР миқдорининг пасайиши асосий терапиянинг антиагрегант ва яллиғланишга қарши таъсири билан боғлиқ бўлди. АР ҳовузининг улуш таркиби клиник жиҳатдан аҳамиятсиз даражада ўзгарди (нисбий динамика 3 дан -6% гача - статистик жиҳатдан аҳамиятли, аммо клиник жиҳатдан аҳамиятсиз).

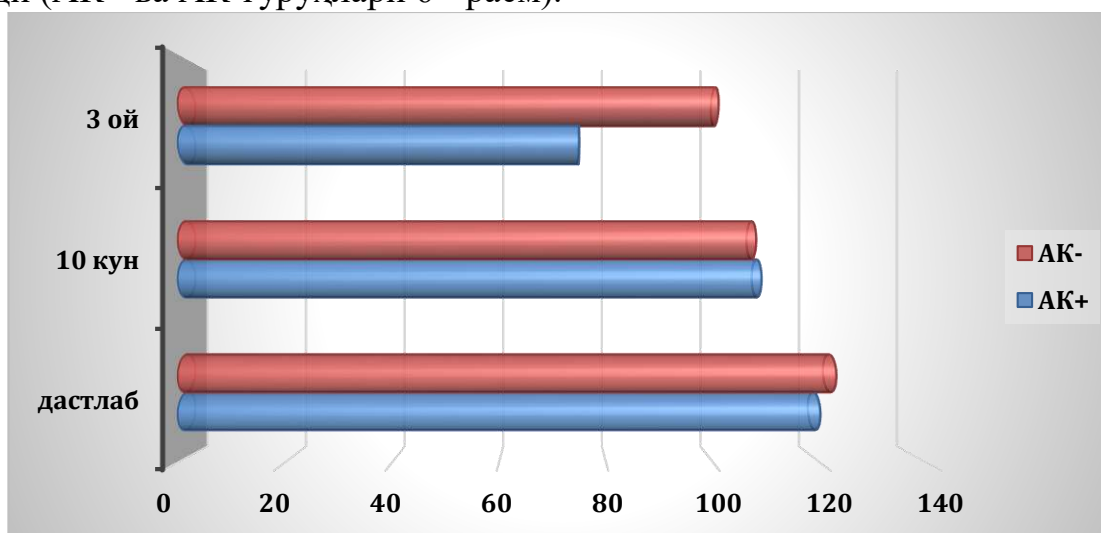
Антикоагулянтни қўллашга қараб, СГН билан касалланган беморлар гуруҳларини таққосланганда, асосий терапия АК- гуруҳида уларнинг нисбий нисбатини сақлаб қолган ҳолда АРнинг барча турлари ва НГдаги кўрсаткичларга нисбатан ($p < 0,001$, асосий маълумотлар билан фарқнинг аҳамияти) сезиларли даражада пасайишига ёрдам берганлигини аниқлади (асосий маълумотлар билан АРнинг барча турлари сонини камайтиришнинг аҳамияти учун $p < 0,001$). Асосий терапияга қўшилиши авторозет шаклланиши феноменини камайтиришда терапия самарадорлигини сезиларли даражада оширди ($p < 0,001$, АРнинг барча турлари сонидagi фарқнинг аҳамияти ва 3 ойнинг охирида АР умумий сони. АК- гуруҳидаги дастлабки маълумотлар ва натижалар билан кузатиш).



5-расм. Антикоагулянтлардан фойдаланишга қараб СГН билан оғриган беморларда АР феноменининг динамикаси

Ушбу тадқиқот давомида коагуляцион тизимнинг фХ омилининг СГН ривожланиши ва ривожланишидаги патогенетик ролини, шунингдек, ривароксабаннинг таъсир қилиш механизмини ҳисобга олган ҳолда, периферик қонда фХ омилининг концентрацияси ўрганилди. СГН билан оғриган беморларда фХ омилининг концентрацияси НГ вакилларига қараганда сезиларли даражада юқори эканлиги аниқланди (НГда $122,17 \pm 2,23\%$ га нисбатан $104,28 \pm 6,54\%$, $p < 0,05$). Антиагрегат агенти, кортикостероид гормони ва ситостатик агентни ўз ичига олган 3 ойлик терапия фониди аХ омил концентрацияси $18,82 \pm 0,64\%$ га камайди (дастлабки маълумотлардан

фарқнинг аҳамияти $p < 0,001$). Ривароксабандан фойдаланиш, кутилганидек, фХ омил даражасининг $38,76 \pm 1,40\%$ га сезиларли даражада пасайишига олиб келди (АК+ ва АК-гuruhлари 6 - расм).



6-расм. АК+ ва АК- гуруҳлари СГН бўлган беморларда фХ омил концентрацияси

Диссертациянинг тўртинчи боби «СГН билан оғриган беморларда буйрак исдаги гемодинамиканинг хусусиятлари» деб номланиб, асосан буйрак томирларининг доплерографияси натижалари ўрганиб чиқилади.

Патогенетик иммун-реологик механизмлар билан боғлиқ буйрак гемодинамик бузилишларини баҳолаш учун тадқиқот давомида буйракларнинг ИА ва ЁА қон оқимининг Допплерографияси ўтказилди. СГН билан оғриган беморларда ҳар икки даражадаги максимал систолик қон оқимининг тезлиги НГга қараганда сезиларли даражада паст эканлиги аниқланди ($p < 0,001$, ҳар иккала кўрсаткич учун НГ дан фарқнинг аҳамияти, 4-жадвал). ИА даражасида ҚИ сезиларли даражада камайди ($p < 0,001$), ва ЁА даражасида у соғлом одамларнинг ҚИ-дан фарқ қилмади.

4-жадвал

СГН билан оғриган беморларда интратенал қон оқимининг доплерографик кўрсаткичлари, касаллик авж олиш даврида, терапия пайтида ва НГда

Кўрсаткичлар	НГ (n=20)	СГН дастлабки (n=108)	10 кун	СГН 3 ой (n=108)	Нисбий динамика, СГН %
максимал тезлик ИА, м/с	$0,51 \pm 0,02$	$0,29 \pm 0,01^{**}$	$0,28 \pm 2,01\&\#$	$0,31 \pm 0,01^{**\wedge\wedge}$	$9,27 \pm 2,58$
максимал тезлик ЁА, м/с	$0,38 \pm 0,02$	$0,21 \pm 0,01^{***}$	$0,21 \pm 2,03\#$	$0,22 \pm 0,01^{**\wedge}$	$2,46 \pm 1,03$
ҚИ ИА, рел.ун.	$0,58 \pm 0,02$	$0,50 \pm 0,01^{***}$	$0,50 \pm 0,09\#$	$0,51 \pm 0,01^*$	$1,28 \pm 0,81$
ҚИ ЁА, рел.	$0,55 \pm 0,01$	$0,52 \pm 0,01$	$0,52 \pm 0,03$	$0,52 \pm 0,01$	$1,18 \pm 0,78$

Изоҳ: * - НГ дан фарқнинг аҳамияти, ^ - дастлабки маълумотлардан фарқнинг аҳамияти. Бир белги - $p < 0,05$, иккита белги - $p < 0,01$, учта белги - $p < 0,001$.

Терапия вақтида ИА даражасида систолик қон оқими тезлигида сезиларли ва клиник жиҳатдан сезиларли ўсиш кузатилди (асл маълумотлар билан фарқнинг аҳамияти $p < 0,001$) ва НГ ($p < 0,001$) дан сезиларли даражада паст бўлиб қолди. ЁА даражасидаги кўрсаткич ҳам бироз ошди (бошланғич даражадан $p < 0,05$ сезиларли фарқ), аммо статистик аҳамиятга эришилган бўлса-да, ўзгариш клиник жиҳатдан аҳамиятсиз эди ва 2,5% дан камроқни ташкил этди. ИА ва ЁА даражасида ҚИ сезиларли даражада ўзгармади.

Қон оқимининг сифат кўрсаткичлари ИА ва ЁА даражасида қон оқимининг мозаик Допплер спектрини, СГН билан оғриган беморларнинг аксариятида интрасистемик анастомозларнинг мавжудлигини аниқлади (5-жадвал). Терапиянинг 3-ойининг охирида такрорий назорат текшируви буйрак ичидаги қон оқимининг сифат кўрсаткичларида ҳеч қандай ўзгаришларни аниқламади.

5- жадвал

СГН ва НГ бўлган беморларда интратенал қон оқими бузилишининг сифат белгиларининг пайдо бўлиш сони

Белгилар	НГ (n=20)	СГН (n=108)	Хи квадрат
ИА спектрларининг мозаиклиги	1	98	66,59 ($p < 0,001$)
ЁА спектрларининг мозаиклиги	1	96	61,06 ($p < 0,001$)
интратенал АВ анастомозлари	1	99	69,65 ($p < 0,001$)
ишемия балли 0/1/2	18/2/0	0/8/100	116,51 ($p < 0,001$)

Антикоагулянтларни қўллашга қараб беморларнинг тақсимланиши, дастлаб интратенал қон оқимининг Допплер кўрсаткичлари билан таққосланадиган, терапия пайтида динамикадаги фарқлар билан аниқланган. Шундай қилиб, терапиянинг 3-ойи охирига келиб, АК+ гуруҳидаги ИА даражасида максимал систолик қон оқими тезлигининг нисбий динамикаси АК-гуруҳидаги динамикадан сезиларли даражада ошиб кетди ($16,12 \pm 4,81\%$ га нисбатан $2,17 \pm 1,01\%$, $p < 0,01$). Бироқ, нисбий динамикадаги фарқларга қарамай, кузатув даврининг охиригача ставканинг мутлақ қийматлари АК+ ва АК- гуруҳлари ўртасида фарқ қилмади. Гарчи гуруҳлар ўртасида нисбий динамикада фарқ йўқ бўлса ҳам, АК- гуруҳидаги АА даражасидаги тезлик ўзгармади ва АК+ гуруҳида дастлабки маълумотларга нисбатан сезиларли даражада ошди ($p < 0,05$). Терапия пайтида ИА ва ЁА даражасидаги орал антикоагулянтни қўллашдан қатъи назар, иккала гуруҳда ҳам ўзгармади.

«СГН билан оғриган беморларда иммуногематологик ва реологик ҳолатнинг патогенетик ўзаро боғлоқлиги» бўлими касалликнинг тажовузкорлиги нуқтаи назаридан прогностик аҳамияти касалликнинг ривожланишини олдиндан аниқлаш ва таҳлил қилиш, беморларни олиб бориш тактикасининг корреляцион анализига бағишланган. Бунда тадқиқотга киритилган СГН беморларида салбий сўнгги нуқталарнинг частотасини

ўрганиб чиқди. Тадқиқотга киритилган 16 беморда СГН ва нефротик инқирознинг кучайиши кузатилди. Охирги нуқталари бўлган беморлар ва касалликнинг асоратланмаган курси бўлган беморларни солиштириш периферик қондаги эритроцитлар концентрациясининг фарқини аниқлади – бу кўрсаткич сўнгги нуқталари бўлган беморларда пастроқ ($3,54 \pm 0,22 * 10^{12} / \text{л}$ га нисбатан $4,17 \pm 0,11 * 10^{12} / \text{л}$), $p < 0,05$) ва лимфоцитлар - сўнгги нуқталарни ривожланиш хавфи бўлган беморларда юқорироқ ($2,11 \pm 0,13 * 10^9 / \text{л}$ га нисбатан $1,77 \pm 0,07 * 10^9 / \text{л}$, $p < 0,05$) бўлган натижалар кузатилди. Шунингдек, ноқулай сўнгги нуқталарни ривожланиш хавфи авторозет шаклланиши феноменининг фаоллашиши билан боғлиқ эди (АР сони 200 лейкоцит учун $17,35 \pm 1,14$ ни ташкил этди, $11,50 \pm 0,34$, $p < 0,001$). Барча турдаги АРнинг мутлақ сони ортди (НАР: $5,68 \pm 0,52$ га қарши $4,28 \pm 0,11$, $p < 0,05$; БАР: $1,82 \pm 0,13$ га қарши $1,14 \pm 0,05$, $p < 0,001$; ЭАР: $0,16 \pm 0,02$ ва $0,10 \pm 0,046$, $p < 0,01$; МАР: $2,44 \pm 0,23$ га қарши $1,42 \pm 0,08$, $p < 0,001$; ЛАР: $6,80 \pm 0,48$ ва $4,27 \pm 0,17$, $p < 0,001$ ва ТЦА: $0,46 \pm 0,08$, $p < 0,09$), аммо НАР% нинг нисбий нисбати нохуш ҳодисалар хавфи бўлган беморларда асоратланмаган курси бўлган беморларга нисбатан пастроқ бўлган ($32,68 \pm 1,71\%$ га нисбатан $38,12 \pm 0,90\%$, $p < 0,01$).

Антикоагулянтларни қабул қилмаган беморларда салбий якуний нуқталарнинг ривожланиш хавфи юқори бўлган: АК- гуруҳдаги 53 бемордан 12 нафари (22,64%) ва АК+ гуруҳидаги 55 бемордан атиги 4 нафари (7,27%, Хи квадрат = 5,11, $p < 0,05$). Шундай қилиб, антикоагулянт қабул қилмайдиган беморларда 3 ой ичида асоратларни ривожланишининг нисбий хавфи (НХ) антикоагулянт қабул қилган беморларга нисбатан 3,11 ни ташкил этди.

Топилган қонуниятларга асосланиб, стандарт терапия фониди СГН билан оғриган беморларда нохуш ҳодисалар хавфини предикторларини қидириш ва уларнинг башоратли аҳамиятини баҳолаш амалга оширилди. Тадқиқот етук бўлмаган гранулоцитлар сони, моноцитларнинг мутлақ сони, АР орасида ЛАРнинг нисбий нисбати кўрсаткичларининг муҳим башоратли аҳамиятини аниқламади. Шундай қилиб, периферик қондаги эритроцитлар сони $4,25 * 10^{12} / \text{л}$ дан кам бўлганлиги, ноқулай сўнгги нуқталарнинг ривожланиши учун НХ нинг 3,11 марта ($p < 0,05$) ортиши билан боғлиқлиги аниқланди, периферик қондаги моноцитлар улуши қон лейкоцитлари 6% дан кам - 3,36 марта ($p < 0,05$), АР сони 200 лейкоцитда 12 ёки ундан кўп - 11,42 марта ($p < 0,001$), НАР нисбий улушининг 37% ва ундан пастгача пасайиши. - 3,91 мартага ($p < 0,05$), МАР улушининг 12% гача ёки ундан кўп ортиши - 6,52 марта ($p < 0,01$) ва ҚИ ЁА нинг 53 ёки ундан кам нисбий бирлигигача камайиши - 9,82 марта ($p < 0,01$) $< 0,01$).

Таҳлил асосида кейинги уч ой давомида нохуш ҳодисаларнинг ривожланиши учун хавф шкаласи тузилди, унда хавф баллар тизимида башорат қилувчи мавжуд бўлганда ҳодисанинг нисбий хавфини (НХ) ҳисобга олди (ҳар бир башорат қилувчининг мавжудлиги НХга муттаносиб бўлди (6-жадвал).

**Стандарт терапия фонида 3 ой ичида СГН билан оғриган беморларда
нохуш ҳодисалар хавфини ҳисоблаш**

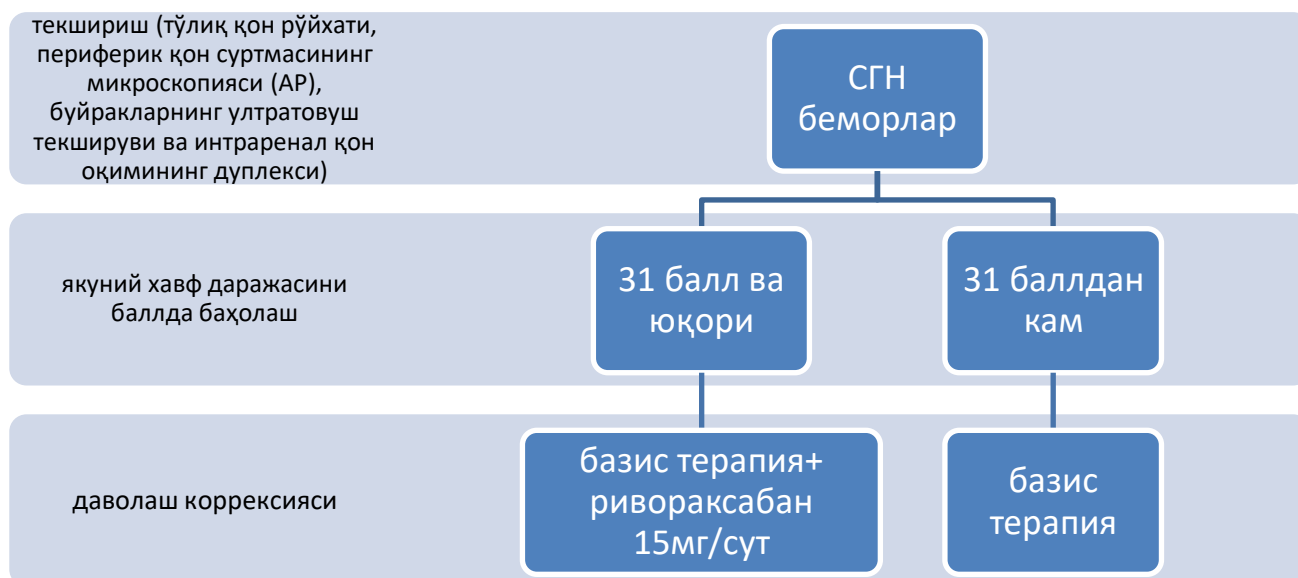
Кўрсаткичлар	Предиктор	Балл
Эритроцитлар, абс сони	4,25*10 ¹² /л дан кам	3 б
Моноцитлар, нисбий пропорция	6,31% дан кам	3 б
АР, мутлак рақам	100 лейкоцитга 12 ёки ундан кўп	11 б
НАР, нисбий миқдор	37,1% ёки ундан кам	4 б
МАР, нисбий миқдор	12% ёки ундан кўп	7 б
ҚИ ЁА	0,53 нис. бирлик ва ундан кам	10 б
Максимал		38 б

Антикоагулянтсиз гуруҳида хавф даражаси 31 ёки ундан ортиқ балл бўлган беморларда (13 бемор) салбий якуний нукталар 11 беморда (84,62%), 31 баллдан кам бўлган беморларда - 40 бемордан 1 тасида кузатилган (2,5%). Шундай қилиб, 31 ва ундан юқори балл билан нохуш ҳодисалар ривожланишининг НХ 33,85 марта ортади (Хи квадрат=36,61, $p < 0,001$).

Тадқиқот давомида кунига 15 мг дозада ривароксабан билан сурункали антикоагулянт терапияни киритишнинг нохуш ҳодисалар хавфига таъсири ўрганилди. АК+ гуруҳида бирламчи текширув 20 беморда 31 балл ёки ундан юқори хавф даражасини аниқлади, улардан фақат 4 нафар бемор (20%) нохуш ҳодисаларни ривожлантирди. Шундай қилиб, ривароксабанни СГНнинг асосий терапиясининг бир қисми сифатида қўллаш НХни 4,23 баравар камайтиришга ёрдам беради (хавф даражаси 31 балл ва ундан юқори бўлган беморларда АК+ ва АК- гуруҳларидаги нохуш ҳодисаларнинг Хи-квадрат частотаси = 13,35). $p < 0,001$).

Тадқиқотда олинган натижаларга асосланиб, хусусан, салбий якуний нукталарнинг ривожланиши учун хавф белгиларини аниқлаш ва асосий терапиянинг бир қисми сифатида ривароксабанни киритишнинг ижобий патогенетик таъсирини исботлаш, СГН билан касалланган беморларни даволаш алгоритми ишлаб чиқилди. (7-расм).

Ишлаб чиқилган алгоритмга кўра, СГН билан оғриган беморларни текшириш АР шаклланишининг оғирлиги учун периферик қон суртмаларининг микроскопияси билан гематологик текширувни, шунингдек, буйрак ичидаги қон оқимининг хусусиятларини ўрганиш билан буйракларнинг ултратовуш текширувини ўз ичига олиши керак. Тадқиқот давомида салбий сўнгги нукталарни ривожланиш хавфи тавсия этилган шкала бўйича баҳоланади ва 31 балл ва ундан юқори хавф балли бўлса, тизимли антикоагулянт терапия сифатида ривароксабанни режимга киритиш тавсия этилади.



7-расм. СГН билан касалланган беморларни олиб бориш алгоритми

ХУЛОСАЛАР

1. СГН беморларнинг асосий даволаш таркиби риварохабан киритиш даволаш 3-ой охирида протеинурия, гематурия ва цилинрдурия камайтириш сийдик синдроми янада қулай натижаларга эришиш билан боғлиқ (барча уч кўрсаткичлар учун $p < 0,001$). Антикоагулянтлардан фойдаланиш лимфоцитлар, СД4+ ва СД 95+ ҳужайралари ва нейтрофиллар гранулярлиги даражасини ишлаб чиқарувчи реактив ва антикорларнинг камроқ концентрациясига эришишга ёрдам берди.

2. СГН билан беморларнинг комплекс даволашда ривароксабан фойдаланиш нафақат яхшироқ антикоагулянт таъсир кўрсатади, балки ауторозет шаклланиши феноменининг $-60,19 \pm 4,19\%$, ($p < 0,001$) фаолияти сезиларли даражада пасайишига олиб келди. Асосий терапия фонида ривароксабани қўллаш $-38,76 = 1,40$ ($p < 0,001$) бўйича касалликларида фХ омилининг концентрациясининг пасайди.

3. Антикоагулянтнинг асосий терапияга киритилиши туфайли интерлобар артериялар даражасида қон оқимининг максимал тезлиги $16,12 \pm 4,81$ см/сек га, ($p < 0,01$) ортиши кузатилди.

4. Уч компонентли терапия фонида СГН бўлган беморларда нохуш ҳодисаларнинг кучайиши (СГН/нефротик инқирознинг кучайиши) хавфи 22,64% ни ташкил қилади. Ривароксабандан фойдаланиш нохуш ҳодисалар хавфини 7,27% гача камайтиришига (Хи-квадрат = 5,11, $p < 0,05$), 31 балл ва ундан юқори балл билан баҳолаган беморлар орасида (нохуш ҳодисалар хавфи юқори бўлган беморларда) – хавфни 4,23 мартага тушишига олиб келди (чи квадрат=13,35, $p < 0,001$).

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

ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

АБДУВАХИТОВА АСАЛЬ НАБИЕВНА

**АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКИХ
ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОВ – ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ И
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ**

14.00.05 – Внутренние болезни

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

ТАШКЕНТ – 2022

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №В2021.2.PhD/Tib1873.

Диссертация выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте.

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

Научный руководитель:

Даминов Ботир Тургурулатович
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Бабаджанова Шоира Агзамовна
доктор медицинских наук, профессор

Абдуллаев Акбар Хатамович
доктор медицинских наук

Ведущая организация:

**Центр развития профессиональной квалификации
медицинских работников**

Защита диссертации состоится «15» апреля 2022 г. в 14:00 часов на заседании Научного совета 04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Зал заседания 1-го учебного корпуса Ташкентской медицинской академии. Тел./Факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована, № 847) (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фаробий, 2. Тел./Факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан «2» апреля 2022 год.
(Протокол рассылки № 20 от «2» апреля 2022 года)



А.Г. Гадаев

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

Д.А. Набиева

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

А.Л. Аляви

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Хронический гломерулонефрит (ХГН) – гломерулярное аутоиммунное заболевание, морфологическим проявлением которого является пролиферация клеток клубочков с исходом в гломерулосклероз и хроническую болезнь почек. В патогенезе ХГН участвуют иммунные и неиммунные механизмы, Иммунные механизмы опосредуются иммуноглобулинами и циркулирующими иммунными комплексами (ЦИК). Накопление ЦИК на базальной мембране клубочков активирует систему комплемента и системную воспалительную реакцию. Неиммунное звено патогенеза включает различные механизмы, одним из которых является активация X-го фактора коагуляции. Ха фактор служит центром пересечения коагуляционного и воспалительного каскадов.¹

Исследования в мире показали, что Ха фактор посредством механизма молекулярной мимикрии активирует протеаза-активируемые рецепторы 2-го типа (ПАР-2) эффекторных клеток, индуцируя экспрессию провоспалительных цитокинов: молекулы адгезии ICAM, интерлейкинов-6,8, ФНО-альфа и др. Установлено, что активация Ха фактора, дополнительно способствующая тромбообразованию, и применение ингибиторов Ха фактора (ривароксабана и аписабана) снижает активность системной воспалительной реакции. Сигнальный путь, опосредованный Ха фактором активирует пролиферативный процесс – пролиферацию мезангиальных клеток гломерул и накопление экстрацеллюлярного матрикса.

В настоящее время в нашей стране принимаются беспрецедентные меры по совершенствованию качества медицинских услуг, оказываемых населению, применяются современные модели эффективного лечения заболеваний, соответствующие международным стандартам. Как можно более раннее выявление больных с ХГН и осуществление профилактических и лечебных мероприятий среди населения способствовало бы улучшению качества диагностики; оптимизации патогенетического лечения и профилактики прогрессирования ХГН с учетом отдельных патогенетических сдвигов. Так, в последние годы, в целях снижения показателей заболеваемости и повышения продолжительности жизни населения в республике, принята стратегия действий Республики Узбекистан на 2017-2021 гг. по пяти приоритетным направлениям, с целью «дальнейшего реформирования сферы здравоохранения, прежде всего первичного звена, скорой и экстренной медицинской помощи, направленное на повышение доступности и качества медицинского и социально-медицинского обслуживания населения, формирование здорового образа жизни населения, укрепление материально-технической базы медицинских учреждений, обеспечение снижения показателей заболеваемости населения и повышения продолжительности жизни населения»² .

¹ Keren Borensztajn I, Maikel P Peppelenbosch, C Arnold Spek. Coagulation Factor Xa Signaling: The Link Between Coagulation and Inflammatory Bowel Disease?// Trends Pharmacol Sci. 2009 Jan;30(1):8-16.

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

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан №УП–4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года, №УП–5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП–3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 года, №ПП–3846 «О мерах по повышению эффективности нефрологической и гемодиализной службы населению Республики Узбекистан», а также в других нормативно–правовых документах, принятых в данном направлении.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан. Данное диссертационное исследование проработано согласно с приоритетными направленностями развития науки и технологий Республики Узбекистан. VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. В работах исследователей продемонстрировано, что X фактор свертывания крови играет значительную роль в патогенезе и прогрессировании ХГН (Keren Borensztajn, Maikel P Reppelenbosch, C Arnold Spek, 2008). У больных ХГН отмечается гиперкоагуляция, ассоциированная с повышенным образованием тромбина и отложением фибрина (M J Adams, A B Irish, 2008). При этом увеличивается риск тромбозов глубоких вен, что служит дополнительным аргументом в пользу введения в схему терапии ривароксабана (Takahiko Ono, 2012). Однако, остается открытым вопрос о выборе антикоагулянта для длительного применения у больных ХГН.

В ряде исследований подтверждено снижение системной воспалительной реакции при применении ингибиторов Ха фактора (Cirino G, Cicala C, 1996; Shinnosuke Kikuchi, Kengo Tsukahara, 2019). Учитывая гиперкоагуляцию у больных ХГН, ассоциированную с повышенным образованием тромбина и отложением фибрина, но не эндотелиальной дисфункцией и гиперагрегацией тромбоцитов (M J Adams, A B Irish, 2008). При этом увеличивается риск тромбозов глубоких вен, что служит дополнительным аргументом в пользу введения в схему терапии ривароксабана (Takahiko Ono, 2012).

Диагностика и лечение ХГН в Узбекистане проводится по мировым стандартам. В связи с этим ученые республики Б.Т. Даминов, М.А. Сабиров, Д.А. Эгамбердиева, Хатамов Э.А., Бабаджанова Н.Р., Латипова Н.С., Мирюнусов М.М. проводили ряд исследований, направленных на раннюю диагностику и профилактику осложнений.

Связь темы диссертации с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в рамках плана научно-исследовательских работ Ташкентского педиатрического медицинского института № 01980006703 «Разработка перспективных путей повышения

эффективности современной диагностики и лечения хронических заболеваний» (2019-2021 гг.).

Цель исследования: Изучить патогенетическую и терапевтическую эффективность и оптимизировать антикоагулянтную терапию ривароксбаном, а также разработать алгоритм тактики ведения у больных хроническим гломерулонефритом (ХГН) на амбулаторном этапе.

Задачи исследования:

Изучить эффективность и безопасность длительного применения ривароксбана в составе базисной патогенетической терапии больных ХГН;

оценить характер иммуногематологических и коагуляционно-агрегационных нарушений у больных ХГН и их динамика под влиянием базисной терапии в зависимости от применения антикоагулянта;

определить особенности внутривисочечной гемодинамики у больных ХГН с рСКФ более 60мл/мин/1,73 м² во взаимосвязи с активностью заболевания и гемореологическими характеристиками, а также изучить влияние трех- и четырехкомпонентной терапии на особенности внутривисочечного кровотока;

выявить у больных ХГН предикторы риска обострения заболевания и развития нефротического криза, определить их предикторную значимость и разработать алгоритм выбора схему терапии больных ХГН с учетом неиммунного звена патогенеза ХГН.

Объект исследования: В исследование были включены 108 больных ХГН, поступивших в отделение нефрологии многопрофильной клиники Ташкентской Медицинской Академии в связи с обострением заболевания.

Предмет исследования: гемограмма, иммунограмма, коагулограмма, концентрация Ха фактора, Д-димера, ауторозеткообразование, внутривисочечный кровоток, частота обострений заболевания и развития нефротического криза.

Методы исследования. Клинико-функциональное исследование пациентов, общий анализ мочи, коагулограмма с дополнительным определением концентрации Д-димера и Ха фактора, иммуногемограмма, ауторозеткообразование, ультразвуковое доплер-исследование сосудов почек.

Научная новизна результатов диссертации:

впервые показана клинико-лабораторная эффективность и безопасность приема НОАК у больных ХГН;

проведено исследование антиромботического действия прямого ингибитора активированного фактора X, а также ассоциация со значительным снижением активности феномена ауторозеткообразования;

установлены корреляционные взаимосвязи между гемостазиологическими параметрами и воспалительной активностью в динамике на фоне применения НОАК, а также выявлено улучшение маркеров почечного повреждения;

при изучении доплерографических данных отмечено повышение скоростных параметров и ИР, что отражается в виде улучшения внутривисочечного кровообращения;

Практическая значимость результатов диссертации:

разработанный нами комплексный подход, внедрен в клиническую практику для оценки диагностической, терапевтической и прогностической значимости клинико-лабораторных и инструментальных показателей при добавлении НОАК в базисную терапию ХГН;

выработаны рекомендации для мониторинга концентрации Ха фактора, показателей Д-димера и ауторозеткообразования крови пациентов ХГН, а также шкала оценки риска неблагоприятных событий, что обеспечивает персонализированный подход к лечению и уменьшает риск возникновения побочных эффектов;

предложен и апробирован алгоритм ведения больных ХГН в зависимости от гемореологический сдвигов в условиях терапевтического и специализированного стационаров, а также научно обоснованы математические критерии объективизации диагностики ХГН;

Достоверность полученных результатов обоснована использованными в работе теоретическим подходом и методами, методологически верно проведенными исследованиями, достаточным количеством пациентов, клиническим и лабораторно-инструментальным материалом и применением в исследованиях современных, взаимодополняющих клинико-лабораторных, функциональных и статистических методов, а также сравнением полученных результатов с данными отечественных и зарубежных исследований, в заключении подтверждёнными уполномоченными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования охватывается в определении характера иммуногематологических сдвигов и нарушения внутриспочечной гемодинамики у больных ХГН, выявлении взаимосвязей коагуляционного и воспалительного каскада и патогенетического эффекта ривароксабана, применяемого дополнительно к стандартной базисной терапии заболевания.

Практическая значимость результатов исследований заключается в предложении конкретных и эффективных критериев выделения больных ХГН с высоким 3-х месячным риском развития обострения заболевания, определена тактика ведения больных высокого риска, направленная на его снижение.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов при разработке оптимизации антикоагулянтной терапии и алгоритма ведения больных хроническим гломерулонефритом, созданы материалы для внедрения в практическое здравоохранение:

разработаны и внедрены в практику здравоохранения методические рекомендации «Алгоритм тактики ведения больных хроническим гломерулонефритом в зависимости от клинико-патогенетических особенностей» (заключение МЗ РУз № 8н-р/797 от 18 сентября 2021 года). В результате практического внедрения методических пособий лечение больных

с хроническим гломерулонефритом на основе передовых технологий, выведено на новый уровень.

Полученные результаты исследования направлены на разработку алгоритма тактики ведения больных хроническим гломерулонефритом, а также оценку нарушений внутривисочечной гемодинамики и мочевого синдрома с оптимизацией антикоагулянтной терапии (клиника обострения хронического гломерулонефрита, повышенный уровень Д-димера и Ха фактора свертываемости, повышенная активность ауторозеткообразования, доплерографические показатели ишемии почечной паренхимы). Результаты работы внедрены в практику работы Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации и Республиканского Научно-практического Специализированного Центра нефрологии (заключение МЗ РУз № 08–09/6974 от 4 марта 2022 года).

Апробации результатов исследования. Результаты диссертационной работы были обсуждены на 2 международных и 1 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация полученных результатов. По теме диссертации было опубликовано 15 научных работ изложенных печатно, из них две методические рекомендации, 7 журнальных статей в научно-практических журналах, из которых - 2 в зарубежных и 5 - в республиканских журналах, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации актуальных научных результатов диссертационных докторских работ.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы, содержит 108 страниц текста компьютерного набора.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** обоснована актуальность и востребованность диссертационной работы, сформулированы цель, задачи, объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и техники Республики Узбекистан, излагается научная новизна и практические результаты работы, раскрываются научная и практическая значимость, внедрение в практику результатов исследования, сведения об опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Новая роль протеаз коагуляции при хроническом гломерулонефрите»**, приведены данные о патогенетической связи гиперкоагуляционной и воспалительной реакции у больных ХГН, описана роль Ха фактора свертывания в активации воспалительного каскада посредством связывания с протеаз активируемыми рецепторами (ПАР). Обоснована роль различных вариантов антикоагулянтных воздействий при ХГН.

Во второй главе диссертации «**Новые оральные антикоагулянты как патогенетическое звено базисной терапии у больных хроническим гломерулонефритом (материалы и методы)**», описаны клиническая характеристика больных, составивших материал исследования, и подробно приведены сведения о лабораторных и инструментальных методах, использованных в ходе настоящей работы.

Всем больным и здоровым добровольцам при включении в исследование для определения патогенетических сдвигов проводились клиничко - лабораторные анализы, включающие измерение АД, общий анализ крови, иммунограмму с определением показателей специфического и неспецифического иммунитета, концентрация С-реактивного белка (СРБ), креатинина, общего белка и альбумина крови, показатели гемореологии: международное нормализованное отношение (МНО), АЧТВ, фибриногена, Д-димера и активность ауторозеткообразования. Также проводилось УЗИ почек с оценкой внутривисочечного кровотока и степени ишемии почечной паренхимы.

Через 3 месяца амбулаторного лечения всем больным проводилось повторное обследование с регистрацией тех же показателей. Статистическая обработка включала сравнение абсолютной и относительной эффективности двух применяемой схем терапии, частоту развития конечных точек. Наиболее частым морфологическим типом ХГН у больных, включенных в исследование, являлся мезангиопролиферативный (60 больных), остальные типы встречались с равной частотой (рис.1). Наиболее часто, встречающаяся в исследовании клиническая форма – нефротическая, несколько реже – смешанная (рис.2).

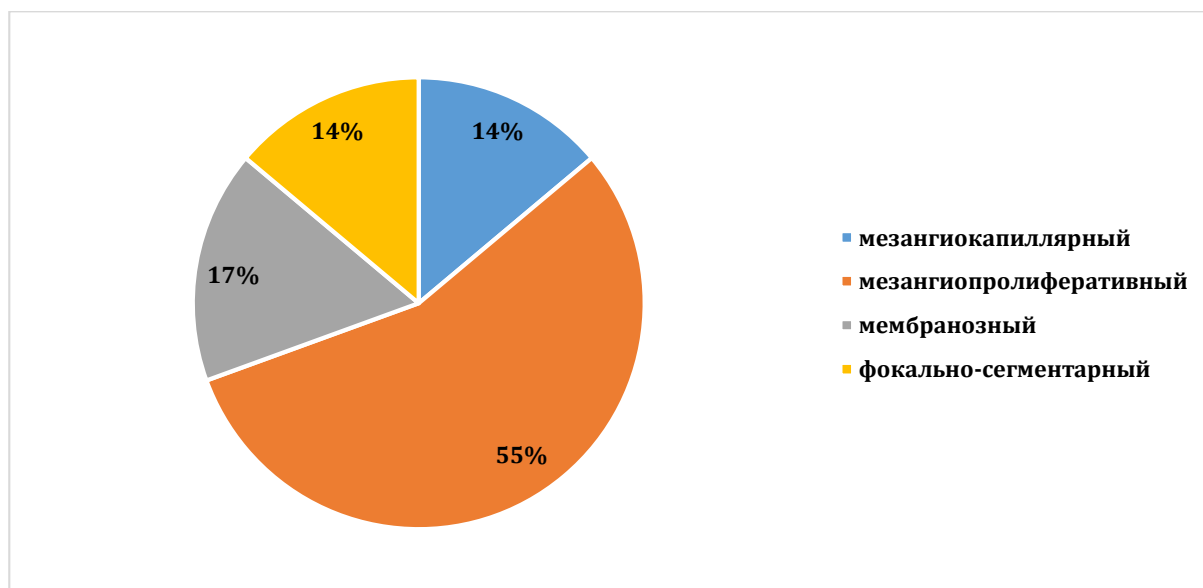


Рисунок 1. Частотное распределение больных ХГН, включенных в исследование, по морфологическим типам

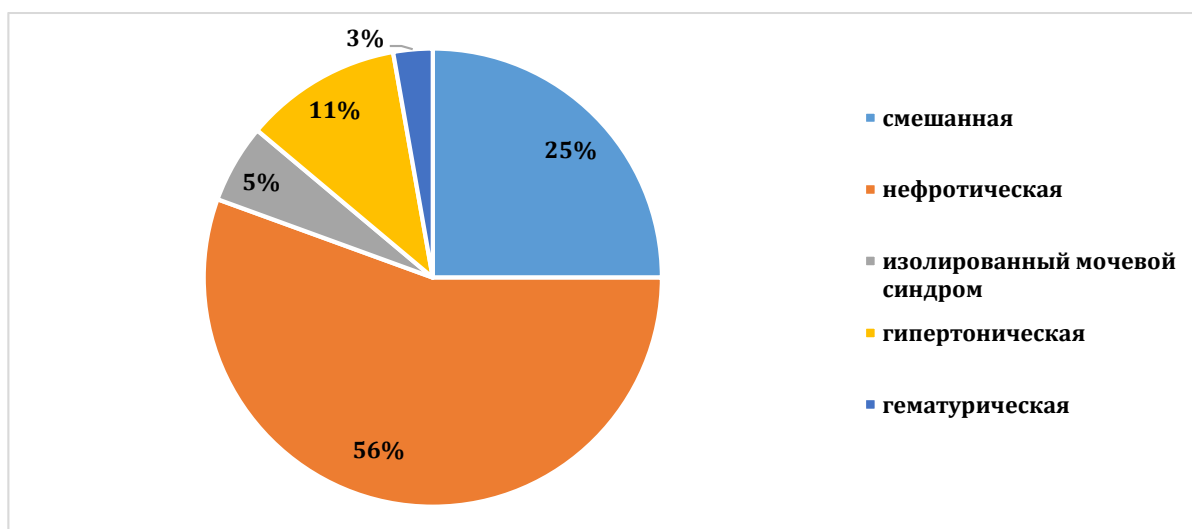


Рисунок 2. Частотное распределение больных, включенных в исследование по клиническим формам ХГН

При выписке все больные были оценены по шкале риска кровотечения HAS-BLED. Больные распределены на 2 две группы. Распределение проводилось методом случайной выборки. Больные группы первой группы при выписке получали рекомендации по лечению, в которых в составе базисной терапии включены циклоспорин А, преднизолон и дипиридамоп (без добавления антикоагулянта, группа АК-, 53 больных). Больным второй группы в состав базисной терапии дополнительно включался пероральный антикоагулянт ривароксабан 15 мг/сутки, однократно (группа АК+, 55 больных). Группы были сопоставимы по возрасту, длительности ХГН и клиничко-морфологическим особенностям заболевания. Больные наблюдались в течение 3-х месяцев.

Феномен ауторозеткообразования изучался в мазке периферической капиллярной крови, окрашенном по методу Романовского-Гимза, световой микроскопией с увеличением 100 раз. Ауторозетками (АР) считались агрегаты из 3-х и более эритроцитов или тромбоцитов, плотно прикрепленных к поверхности лейкоцита. Регистрировалось количество АР (на 100лейкоцитов) и их морфологический тип (в зависимости от морфологии розеткообразующего лейкоцита) с расчетом относительной доли АР различных типов. Выделялись нейтрофильные ауторозетки (НАР), лимфоцитарные ауторозетки (ЛАР), моноцитарные АР (МАР), эозиновильные АР (ЭАР) и базофильные АР (БАР), а также тробоцитарные агрегаты (ТЦА).

Гематологическое исследование проводилось на автоматическом анализаторе SYSMEX. Анализ включал определение количества эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов и их субпопуляций (абсолютное количество и относительная доля среди всех лейкоцитов). Среди лейкоцитов определялись субпопуляции незрелых гранулоцитов, антитело продуцирующих и реактивных лимфоцитов. Помимо анализа клеточный популяций, регистрировалась концентрация гемоглобина, а также степень грануляции и реактивности нейтрофилов. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) определялась методом Ветергрена. Использовалась венозная кровь из

кубитальной вены. Забор крови осуществлялась в утренние часы, натощак, в условиях исключения физических нагрузок, в стерильную вакуумную пробирку.

В ходе иммунологического исследования, проводимом на автоматическом анализаторе SYSMEX методом проточной цитометрии. Регистрировалось количество и относительная доля клеток, несущих мембранные рецепторы CD3+ (все Т-лимфоциты), CD4+ (Т-хелперы), CD8+ (Т-супрессор и Т-цитотоксические клетки), CD95+ (маркер апаптоза). В аспекте гуморального иммунитета изучалась концентрация ЦИК, содержащих IgG и IgM.

Биохимический анализ крови проводился на автоматическом анализаторе SIMENS. Забор крови осуществлялась в утренние часы, натощак, в условиях исключения физических нагрузок, в стерильную вакуумную пробирку. Регистрировались концентрация креатинина, общего белка, альбумина, С-реактивного белка крови. рСКФ рассчитывалась по концентрации креатинина крови с использованием он-лайн калькулятора <https://boris.bikbov.ru/2013/07/21/kalkulyator-skf-rascheta-skorosti-klubochkovoy-filtratsii/>.

Определение параметров коагулограммы проводилось на автоматическом анализаторе в периферической крови. Забор крови осуществлялся в вакуумную пробирку с антикоагулянтом. Регистрировались показатели: концентрация фибриногена, Д-димера, АЧТВ, тромбиновое время с последующим расчетом МНО. Определение активности X фактора проводилось в тесте АЧТВ с контрольной плазмой с заранее известным дефицитом X фактора. Оценка риска кровотечения проводилась по шкале HAS-BLED

Анализ мочи проводился на автоматическом анализаторе. Исследовалась средняя порция первой утренней мочи. Регистрировались показатели: удельный вес, концентрация белка в пересчете на 1 литр мочи, количество лейкоцитов, эритроцитов, цилиндров в поле зрения.

УЗИ почек проводилось на ультразвуковом сканере SIEMENS Acuson NX2-USG, оснащенный секторным датчиком 3,5МГц. Допплерография почечных сосудов проводилась в горизонтальном положении, утром, в условиях наполненного мочевого пузыря. Внутрпочечный кровоток оценивался в режиме цветового доплеровского картирования и импульсно-волновой доплерографии. Проводилась регистрация максимальной систолической (макс.скор.) и конечной диастолической (кон.диаст.скор.) линейных скоростей кровотока и расчет индекса резистивности (ИР) на уровне междолевых (МА) и дуговых (ДА) артерий ($ИР = \frac{\text{макс.скор.} - \text{кон.диаст.скор.}}{\text{макс.скор.}}$). Каждый показатель регистрировался в 5 различных артериях в обеих почках с последующим расчетом средней.

Кроме количественных показателей учитывались качественные: методом цветового доплеровского картирования оценивалась состояние кровотока на всех участках и степень обеднения кровотока; в режиме импульсно-волнового доплера – мозаичность кровотока – колебания ИР в различных почечных сегментах более 10%, а наличие артерио-венозных анастомозов.

По результатам исследования определялся балл ишемии почечной паренхимы: 0 баллов - ишемия минимальная или; 1 балл – умеренная ишемия; 2 балла – выраженная ишемия.

Все данные, полученные в ходе исследования заносились в сводные таблицы Excel. Все показатели для каждой группы рассчитывались в виде средней арифметической и ее ошибки. Межгрупповые различия оценивались с использованием критерия Стьюдента. Частотные различия оценивались с использованием табличного критерия хи квадрат и определением его достоверности по таблицам с учетом количества степеней свободы. Корреляционный анализ проводился с использованием критерия Пирсона с определением его достоверности по таблицам с учетом количества коррелируемых пар.

В третьей главе диссертации **«Иммуногематологические особенности у больных ХГН и их динамика на фоне различных схем базисной терапии»** описаны результаты исследования, основанные на лабораторных методах изучения патогенетических характеристик ХГН.

У больных ХГН в анализе мочи отмечались все признаки, характерные для этой патологии: значительная протеинурия ($3,23 \pm 0,12$ г/л против $0,01 \pm 0,004$ в КГ, $p < 0,001$), гематурия ($20,58 \pm 2,10$ эритроцитов в поле зрения, против $0,75 \pm 0,25$ клеток в поле зрения, $p < 0,001$), лейкоцитурия ($12,25 \pm 2,80$ лейкоцитов в поле зрения, против $1,70 \pm 0,24$ клеток в поле зрения в КГ, $p < 0,001$) и цилиндрурия ($13,11 \pm 5,04$ цилиндров в поле зрения, против $0,10 \pm 0,07$ цилиндров в поле зрения в КГ, $p < 0,001$). Альбуминурия способствовала увеличению удельного веса мочи ($1021,64 \pm 0,44$ г/л против $1017,45 \pm 0,65$ г/л в КГ, $p < 0,001$).

Анализ динамики мочевого синдрома в зависимости от применения антикоагулянта в составе базисной терапии (табл. 1) обнаружил, что к концу 3-го месяца терапии в обеих группах (АК+ и АК-) отмечалось достоверное улучшение показателей мочевого синдрома – снижение протеинурии, гематурии, лейкоцитурии и цилиндрурии ($p < 0,001$ достоверность с исходными данными для всех показателей и обеих терапевтических групп). Однако относительная динамика степени гематурии и лейкоцитурии была достоверно большей в группе АК+ (достоверность межгруппового различия относительной динамики между группами АК+ и АК- для гематурии - $p < 0,001$, для лейкоцитурии - $p < 0,01$). В результате по этим показателям в группе АК+ достигнут значительно более благоприятный результат (более низкие значения) по сравнению с группой АК- (для гематурии - $p < 0,001$, для лейкоцитурии - $p < 0,01$). В отношении протеинурии и цилиндрурии к концу 3-го месяца терапии также достигнуты более низкие значения в группе АК+ по сравнению с АК- ($p < 0,001$), хотя величина относительной динамики были сопоставимы. Удельный вес мочи достоверно снизился в группе АК+ ($p < 0,001$ с исходными данными) и не изменился в группе АК-. В результате в группе АК+ достигнут достоверно меньший удельный вес по сравнению с группой АК- ($p < 0,01$ достоверность различия между группами значения удельного веса мочи, достигнутого к концу 3-го месяца), несмотря на то, что относительная динамика между группами не различалась.

Таблица 1

Динамика параметров мочевого синдрома у больных ХБП на фоне 3-х месячной терапии в зависимости от применения антикоагулянта (в числителе – группа АК+, n=55, в знаменателе – АК-, n=53)

Показатель	Исходно	10 дней	3 месяца	Относительная динамика, %
уд плотность мочи, мг/дл	<u>1021,49±0,59*</u>	<u>1014,11±0,45*</u>	<u>1019,11±0,36*[^]</u>	<u>0,48±0,03</u>
	1021,79±0,66*	1014,20±0,67*	1020,58±0,35#	0,52±0,03
Белок, г/л	<u>3,30±0,17*</u>	<u>1,32±0,10</u>	<u>0,66±0,07*^{^^}</u>	<u>-47,8±3,04</u>
	3,16±0,17*	1,88±0,15	0,99±0,09* ^{^##}	-50,2±2,89
Эритроциты, клеток в поле зрения	<u>20,84±3,04*</u>	<u>10,49±2,04</u>	<u>3,60±0,79*[^]</u>	<u>-64,31±0,96</u>
	21,40±2,89*	11,30±2,02	4,74±0,69* ^{^#}	-58,74±1,29*
Лейкоциты, клеток в поле зрения	<u>11,78±0,96*</u>	<u>7,43±1,23*</u>	<u>3,40±0,84*[^]</u>	<u>-54,84±3,04</u>
	13,74±1,29*	8,64±1,26	4,36±1,55*#	-50,67±2,89#
Цилиндры, цилиндров в поле зрения	<u>12,71±1,57*</u>	<u>6,46±1,13*</u>	<u>3,15±0,57[^]</u>	<u>-47,96±1,71</u>
	14,49±1,36*	7,44±1,11*	5,04±0,58 ^{^#}	-32,57±1,73

Примечание: * - достоверность различия с КГ, ^ - достоверность различия с исходными данными, # - достоверность различия показателей между группами АК+ и АК-. Один знак – $p < 0,05$, два знака – $p < 0,01$, три знака – $p < 0,001$.

Анализ динамики клеточного эритроцитарно-тромбоцитарного состава периферической крови в зависимости от применяемой схемы терапии обнаружил, что относительная динамика всех показателей была сопоставима в обеих терапевтических группах. В результате к концу периода наблюдения концентрация эритроцитов, гемоглобина и гематокрит в обеих группах оставались сопоставимыми. Достоверность положительной динамики в течение периода наблюдения составила 99,9% по всем трем показателям в обеих терапевтических группах. Концентрация тромбоцитов также достоверно снижалась в обеих группах ($p < 0,001$ достоверность различия с исходными данными) и оставалась сопоставимой между группами к концу периода наблюдения, однако в группе АК- показатель достиг показателя, характерного для КГ, в то время как в группе АК+ количество тромбоцитов снизилось достоверно ниже, чем у здоровых лиц ($p < 0,05$). Одним из побочных эффектов применения антиагрегантов является тромбоцитопения. количество больных с тромбоцитопенией в группе АК- составило 8 из 53 (15,09%), в группе АК+ - 15 из 55 (27,27%, хи квадрат=2,45, $p > 0,05$). Таким образом, исследование не выявило значимого увеличения риска развития тромбоцитопении на фоне длительного применения комбинации антиагреганта и перорального антикоагулянта по сравнению с применением только антиагреганта.

В гранулоцитарном пуле изучались показатели гранулярности и реактивности нейтрофилов, а также количество и относительную долю незрелых гранулоцитов. Эти параметры отражают активность неспецифического иммунитета и воспалительной реакции. Все указанные показатели у больных

ХГН в периоде обострения достоверно превышали уровни, характерные для здоровых лиц ($p < 0,001$ достоверность различия с КГ для всех четырех показателей). На фоне применяемой терапии отмечалось достоверное уменьшение показателей реактивности и гранулярности нейтрофилов на $37,64 \pm 1,73\%$ и $23,92 \pm 2,61\%$, соответственно ($p < 0,001$ достоверность различия обоих показателей с исходными данными). Количество незрелых гранулоцитов на фоне терапии увеличилось ($p < 0,001$), их относительная доля не изменилась.

Распределение больных в зависимости от применения перорального антикоагулянта показало, что относительная динамика абсолютной концентрации всех субпопуляций лейкоцитов была сопоставимой в обеих терапевтических группах. В результате абсолютного количества лимфоцитов, нейтрофилов и моноцитов достоверно снизилось ($p < 0,001$ достоверность с исходными данными для всех трех показателей в обеих терапевтических группах) и достигнутые значения всех субпопуляций лейкоцитов к концу 3-го месяца наблюдения оказались сопоставимы в группах АК+ и АК-. Однако, некоторое статистически недостоверное различие динамики показателей привело к достоверно большей относительной доле нейтрофилов и достоверно меньшей относительной доле лимфоцитов к концу 3-го месяца терапии в группе АК+ по сравнению с АК- ($p < 0,05$ достоверность различия для обоих показателей). В результате относительная динамика ИРИ была более выраженной в группе АК- по сравнению с группой АК+ ($p < 0,05$). При исходно сопоставимых показателях к концу 3-го месяца терапии ИРИ в группе АК- оказался достоверно меньшим по сравнению с группой АК+ ($p < 0,01$).

Обе схемы базисной терапии способствовали достоверному уменьшению абсолютного количества реактивных лимфоцитов ($p < 0,001$ достоверность различия с исходными данными абсолютного количества реактивных лимфоцитов в обеих терапевтических группах, табл.6). При этом в группе АК+ достигнуто достоверно меньшее значение абсолютного количества и относительной доли реактивных лимфоцитов к концу периода наблюдения по сравнению с группой АК- ($p < 0,001$ достоверность различия между группами для обоих показателей), хотя статистической достоверности относительной динамики показателей достигнуто не было.

Относительная динамика количества антитело-продуцирующих лимфоцитов была достоверно более выраженной на фоне применения антикоагулянта ($p < 0,05$), в результате в этой группе достигнуто более низкое значение показателя к концу периода наблюдения ($p < 0,05$). Однако различий динамики и достигнутых значений относительной доли антитело-продуцирующих лимфоцитов между группами не было.

В качестве показателей гуморального иммунитета изучалась концентрация ЦИК – крупных и мелких (рис.3), содержащих IgM и IgG. У больных ХГН отмечалось значительное увеличение обоих типов ЦИК по сравнению с КГ, в большей степени была повышена концентрация мелких ЦИК (содержащих IgG); $203,25 \pm 11,42$ уе против $13,85 \pm 1,03$ уе в КГ ($p < 0,001$), что характерно для хронических инфекций и аутоиммунных заболеваний. На фоне терапии отмечалось снижение обоих типов ЦИК (на $69,36 \pm 1,48\%$ мелких

ЦИК и на $31,70 \pm 2,41$ крупных ($p < 0,001$ достоверность различия с исходными данными для обоих типов ЦИК).

Концентрация крупных и мелких ЦИК снижалась достоверно и сопоставимо в обеих терапевтических группах.

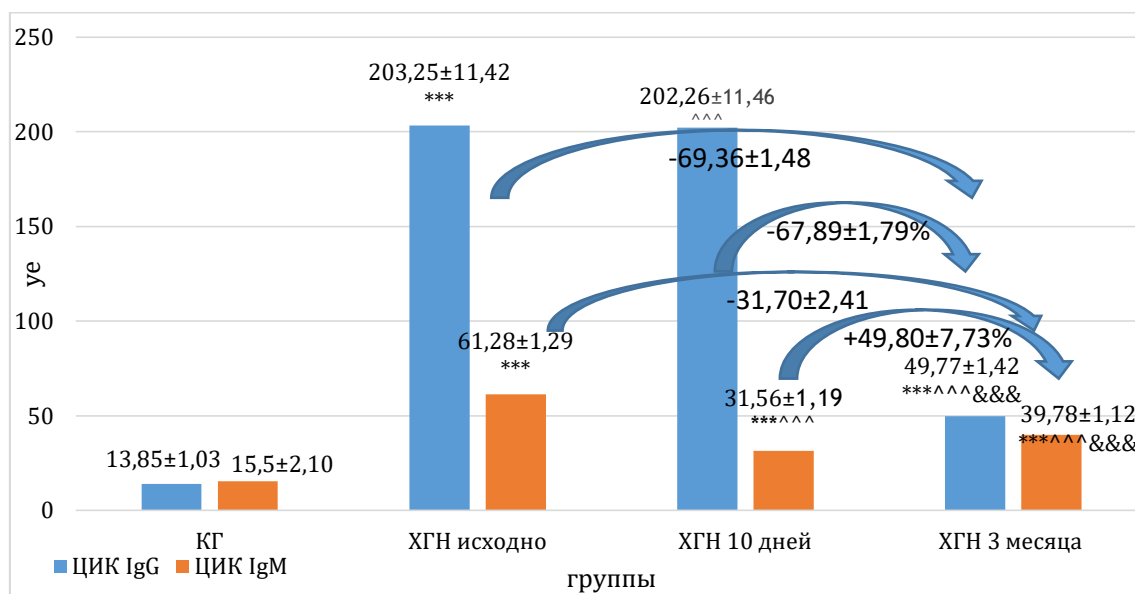


Рисунок 3. Концентрация ЦИК у больных ХГН в периоде обострения и на фоне терапии и в КГ

На фоне проводимой терапии в обеих терапевтических группах отмечалось сопоставимой уменьшение доли Т-лимфоцитов и CD4+ клеток. Доля CD8+ клеток незначительно увеличилась в обеих группах, что в результате привело к достоверному и сопоставимому снижению индекса ИРИ ($p < 0,001$ достоверность различий с исходными значениями для всех показателей в обеих терапевтических группах (рис.4).

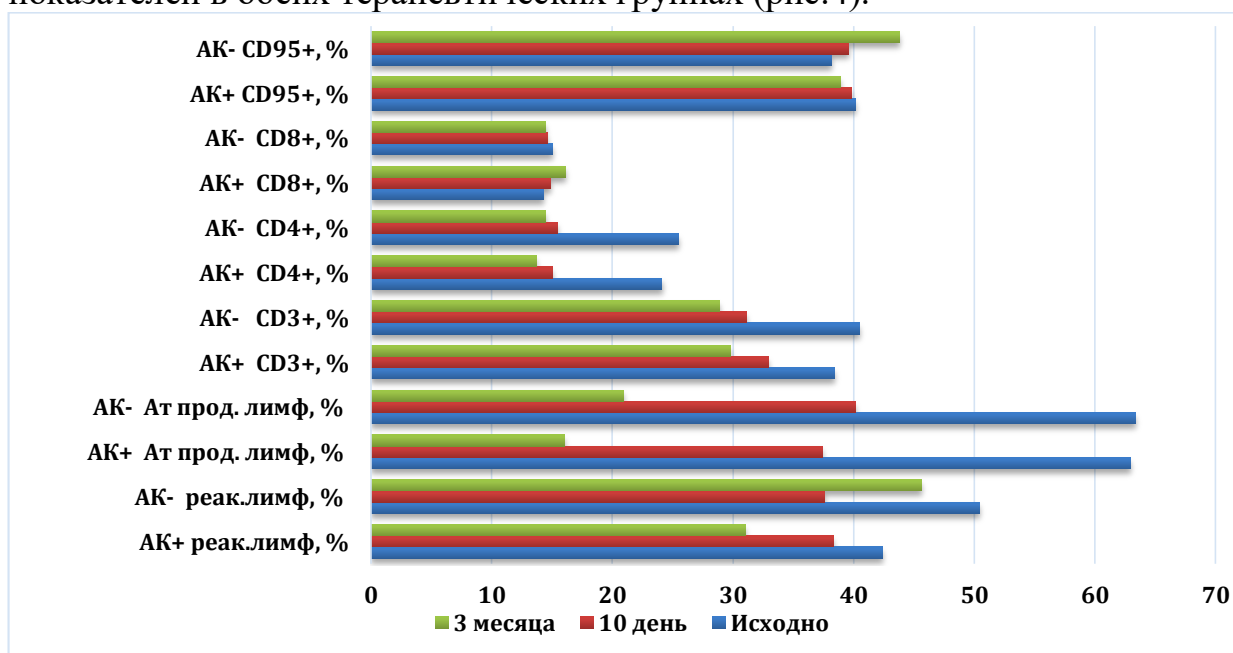


Рисунок 4. Динамика субпопуляций лимфоцитов у больных ХГН в зависимости от применения антикоагулянта (в числителе – группа АК+, n=55, в знаменателе – группа АК-, n=53)

Несмотря на то, что относительная динамик между терапевтическими группами не отличалась, к концу 3-х месячного наблюдения в группе АК+ достигнуты достоверно более низкие значения доли CD4+ клеток и ИРИ ($p < 0,05$ достоверность межгрупповых различий обоих значений к концу 3-го месяца).

Доля клеток-носителей маркера апоптоза в группе АК- достоверно ($p < 0,01$ с исходными значениями) увеличилась, в то время как на фоне применения антикоагулянта количество клеток CD95+ достоверно не изменилось. В результате к группе АК+ оказалось достоверно меньшая доля CD95+ клеток ($p < 0,05$ достоверность межгрупповых различий).

Степень гранулярности нейтрофилов достоверно снижалась в обеих терапевтических группах ($p < 0,001$ достоверность различия с исходными данными в обеих терапевтических группах), с большим эффектом на фоне применения антикоагулянтов ($p < 0,05$ достоверность различия относительной динамики между группами, $p < 0,001$ – достоверность различия степени гранулярности нейтрофилов к 3-му месяцу наблюдения, табл.2). Реактивность гранулоцитов снижалась достоверно в обеих группах по отношению к исходным данным ($p < 0,001$), в одинаковой степени в обеих терапевтических группах, независимо от применения антикоагулянта. Абсолютное количество незрелых гранулоцитов достоверно увеличивалось ($p < 0,001$ достоверность с исходными значениями), сопоставимо в обеих группах. Однако, их относительная доля в общем пуле гранулоцитов достоверно не изменилась.

Таблица 2

Динамика субпопуляций гранулоцитов у больных ХГН в зависимости от применения антикоагулянтов (в числителе – группа АК+, n=55; в знаменателе – группа АК-, n=53)

Показатель	Исходно	3 месяца	Относительная динамика
Гранулярность нейтрофилов, SI	<u>254,91±11,15**</u>	<u>162,67±2,65*^</u>	<u>-27,74±4,02</u>
	268,28±10,86**	202,75±5,47**^#	-12,63±5,42
Реактивность нейтрофилов, FI	<u>97,89±3,03**</u>	<u>61,25±1,35*^</u>	<u>-15,58±4,11</u>
	103,55±3,87**	58,15±1,93*^	-24,70±4,03
Незрелые гранулоциты, клеток/л	<u>0,45±0,04**</u>	<u>0,26±0,02**^^</u>	<u>-4,59±3,07</u>
	0,41±0,04**	0,24±0,02**^^	-11,21±2,54
Незрелые гранулоциты, %	<u>4,58±0,49**</u>	<u>5,04±0,38**</u>	<u>8,44±1,20</u>
	3,97±0,48**	5,11±0,46**	9,13±1,85
ЦИК IgG, у.е.	<u>194,82±14,76**</u>	<u>50,27±1,63**^^</u>	<u>-69,02±1,71</u>
	212,00±17,59**	49,25±2,37**^^	-69,71±2,44
ЦИК IgM, у.е.	<u>61,64±1,83**</u>	<u>40,20±1,51**^^</u>	<u>-30,92±3,40</u>
	60,91±1,84**	39,34±1,66**^^	-32,51±3,46

Примечание: * - достоверность различия с КГ, ^ - достоверность различия с исходными данными, # - достоверность различия показателей между гркпмами АК+ и АК-. Один знак – $p < 0,05$, два знака – $p < 0,01$, три знака – $p < 0,001$.

СОЭ у больных ХГН в момент включения в исследование достоверно превышала показатель КГ ($38,84 \pm 1,30$ мм/час против $7,10 \pm 0,94$ мм/час в КГ, $p < 0,001$), отражая высокую активность системного воспаления и диспротеинемию. На фоне терапии к концу 3-го месяца СОЭ снизилась на $-22,74 \pm 2,39\%$, достигнув $14,04 \pm 2,91$ мм/час ($p < 0,001$ достоверность различия с исходными данными), однако оставаясь достоверно выше, чем в КГ ($p < 0,001$). Относительная динамика и абсолютные значения СОЭ были сопоставимы между терапевтическими группами на всех этапах исследования.

Концентрация СРБ была достоверно повышена у больных ХГН ($36,28 \pm 0,68$ ед против $3,30 \pm 0,32$ ед в КГ, $p < 0,001$) и снижалась на фоне лечения до $9,97 \pm 0,33$ ед ($p < 0,001$ достоверность различия с исходными данными), однако оставаясь выше, чем в КГ ($p < 0,001$). Различия между группами АК+ и АК- недостоверны как в отношении абсолютных значений на всех этапах наблюдения, так и в отношении относительной динамики.

Концентрация креатинина крови у больных ХГН ($107,31 \pm 2,54$ мкмоль/л) была достоверно выше, чем в КГ ($63,75 \pm 2,63$ мкмоль/л, $p < 0,001$) и снижалась на фоне лечения на $4,64 \pm 0,85\%$, оставаясь выше, чем в КГ ($89,38 \pm 2,19$ мкмоль/л, $p < 0,001$ достоверность различия показателя в конце 3-го месяца терапии с исходными данными и с КГ). Абсолютные значения концентрации креатинина крови на всех этапах исследования и его относительная динамика были сопоставимы в обеих терапевтических группах.

Концентрация общего белка крови у больных ХГН была достоверно ниже, чем в КГ ($56,73 \pm 0,15$ г/л против $70,78 \pm 1,15$ г/л), а также концентрация альбумина была достоверно снижена ($28,42 \pm 0,77$ г/л против $50,55 \pm 1,51$ г/л в КГ, $p < 0,001$), что свидетельствует о наличии диспротеинемии – снижение альбумина и увеличение глобулинов как проявление иммуно-воспалительного характера заболевания. В процесс лечения альбумин крови достоверно увеличился на $23,64 \pm 3,72\%$ и составил $37,10 \pm 0,66$ г/л ($p < 0,001$ достоверность различия с исходными данными и с показателем КГ). Увеличение альбумина крови отражает уменьшение выраженности нефротического синдрома. В обеих терапевтических группах концентрация альбумина на всех этапах наблюдения и ее относительная динамика не отличалась в зависимости от применения антикоагулянта. Концентрация общего белка исходно в обеих терапевтических группах не отличалась от КГ. К концу 3-го месяца наблюдения в группе АК+ концентрация общего белка достигла достоверно более низкого уровня, чем в КГ ($p < 0,05$), в то время как в группе АК- оставалась сопоставимой с КГ, хотя абсолютные значения и относительная динамика концентрации общего белка между терапевтическими группами достоверно не отличались.

Изучение показателей коагуляции выявило (табл.7), что у больных ХГН отмечается значительное по сравнению с КГ ($251,95 \pm 12,52$) увеличение концентрации фибриногена $605,50 \pm 16,87$ г/л ($p < 0,001$), длительности АЧТВ $30,44 \pm 0,85$ сек ($p < 0,001$) и концентрации Д-димера $49,00 \pm 2,53$ мг/л ($p < 0,001$). Эти закономерности отражают активность системного воспаления (фибриноген) и проявления ДВС-синдрома – коагулопатии потребления и

внутрисосудистого тромбообразования/тромболизиса. Значимого отличия больных ХГН и КГ по величине МНО не отмечалось.

В процессе терапии отмечалось достоверное увеличение МНО $1,17 \pm 0,52$ относ.ед. ($p < 0,001$ достоверность различия с исходными данными и с КГ $49,00 \pm 2,53$ отно.ед.), а также снижение концентрации фибриногена и Д димера крови $360,00 \pm 10,81$ г/л и $0,81 \pm 1,32$ мг/л соответственно ($p < 0,01$ достоверность различия с КГ обоих показателей), однако концентрация фибриногена и Д димера сохранялась выше, чем в КГ ($p < 0,01$ для обоих показателей). Достоверной динамики АЧТВ на фоне терапии не отмечалось.

Распределение больных на терапевтические группы в зависимости от применения антикоагулянта выявило следующие различия (табл.3). Относительная динамика концентрации фибриногена не различалась в зависимости от применения антикоагулянта, однако, к концу 3-го месяца терапии в группе АК+ достигнуты достоверно более низкие значения концентрации по сравнению с группой АК- ($p < 0,01$). Показатели АЧТВ и МНО в группе АК+ достоверно увеличивались по сравнению с исходными данными ($p < 0,001$ для МНО и $p < 0,01$ для АЧТВ), что отражает прямой эффект антикоагулянта. В группе АК- показатель МНО достоверно не изменился, а АЧТВ достоверно уменьшился ($p < 0,05$), отражая уменьшение выраженности коагулопатии потребления. В результате в группе АК- показатели МНО и АЧТВ к концу 3-го месяца терапии оказались значительно меньше, чем в группе АК+ ($p < 0,001$ для обоих сравнений).

Таблица 3

Динамика показателей коагулограммы у больных ХГН в зависимости от применения антикоагулянтов (в числителе – группа АК+, n=55; в знаменателе – группа АК-, n=53)

Показатель	Исходно	10 дней	3 месяца	Относительная динамика
Д димер, мг/л	$\frac{48,24 \pm 3,60^{**}}{49,79 \pm 3,58^{**}}$	$\frac{4,92 \pm 0,39^{*}\#}{4,88 \pm 0,37\#}$	$\frac{0,56 \pm 0,05^{*\wedge}}{0,91 \pm 0,46^{*\wedge}\#}$	$\frac{-88,19 \pm 3,02\#}{-81,33 \pm 12,54^{\wedge}}$
Фибриноген, г/л	$\frac{598,15 \pm 23,75^{**}}{613,13 \pm 24,15^{**}}$	$\frac{332,81 \pm 15,36\#}{326,70 \pm 16,47\#}$	$\frac{308,76 \pm 15,87^{*\wedge}}{388,26 \pm 13,72^{*\wedge}\#}$	$\frac{-8,42 \pm 7,85\#}{20,25 \pm 8,47}$
МНО, отн.ед	$\frac{0,97 \pm 0,03}{0,98 \pm 0,03}$	$\frac{1,18 \pm 0,03\#}{1,11 \pm 0,04\#}$	$\frac{1,20 \pm 0,04^{*\wedge}}{1,00 \pm 0,02\#}$	$\frac{2,08 \pm 2,67}{-5,89 \pm 3,08^{\wedge}}$
АЧТВ, сек	$\frac{31,56 \pm 1,26^{**}}{29,28 \pm 1,13^{**}}$	$\frac{29,94 \pm 1,40\#}{27,63 \pm 1,33\#}$	$\frac{36,07 \pm 0,93^{*\wedge}}{26,04 \pm 0,95^{\wedge}\#}$	$\frac{20,19 \pm 3,02}{1,33 \pm 12,54^{\wedge}}$

Примечание: * - достоверность различия с КГ, ^ - достоверность различия с исходными данными, # - достоверность различия показателей между группами АК+ и АК-. Один знак – $p < 0,05$, два знака – $p < 0,01$, три знака – $p < 0,001$.

Концентрация Д-димера снижалась в обеих группах терапии, однако эффект был достоверно большим в группе АК+ ($p < 0,001$ достоверность различия относительной динамики между группами). В результате в группе АК+ к концу периода наблюдения достигнут более низкая концентрация Д-димера по сравнению с группой АК- ($p < 0,001$), однако в обеих

терапевтических группах концентрация Д-димера остается выше, чем у здоровых лиц ($p < 0,001$ для обоих сравнений). Эти наблюдения свидетельствуют об уменьшении феномена внутрисосудистого тромбообразования на фоне базисной терапии ХГН, объяснением чего является иммуносупрессивный и противовоспалительный эффект терапии, что снижает агрегационную активность тромбоцитов и торможение высвобождения тромбоцитарного тромбопластина, запускающего коагуляционный каскад.

Ключевым процессом, отражающим гемореологические нарушения является агрегация клеток крови. С этой целью в настоящем исследовании изучалось ауторозеткообразование. Обнаружено, что у больных ХГН количество АР достоверно превышало показатель КГ ($p < 0,001$, рис.5), что связано с повышением агрегационной активности клеток крови на фоне активной системной воспалительной реакции, а также, вероятно, с образованием аутоантител к мембранам эритроцитов, тромбоцитов и клеток лимфоцитарного ряда (в настоящем исследовании не изучалось). Было увеличено количество всех типов АР ($p < 0,001$ достоверность различия с КГ для НАР, БАР, ЭАР, ЛАР, МАР и $p < 0,05$ для ТЦА). Изучалась структура пула АР: относительная доля НАР была снижена за счет остальных типов АР, кроме МАР ($p < 0,001$ достоверность различия относительных долей всех типов АР у больных ХГН и в КГ).

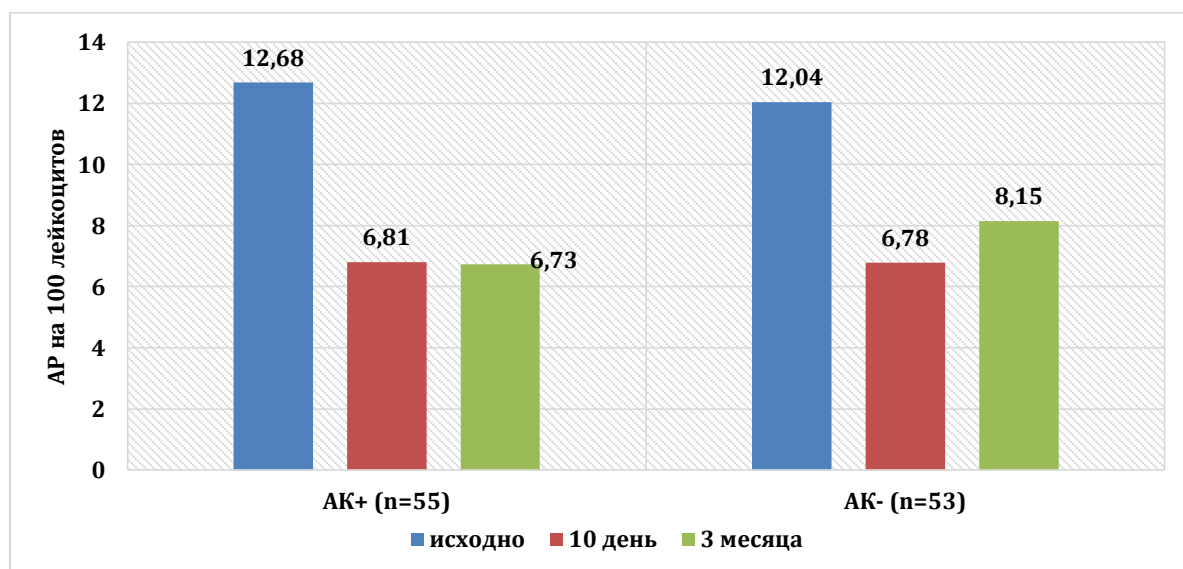


Рисунок 5. Динамика феномена АР у больных ХГН в зависимости от применения антикоагулянтов

На фоне терапии количество АР достоверно снизилось по сравнению с исходными данными ($-43,09 \pm 3,64\%$, $p < 0,001$), однако оставалось большим, чем в КГ ($p < 0,001$). Снижение наблюдалось в отношении АР всех типов ($p < 0,001$ достоверность различия абсолютного количества АР всех типов с исходными данными). Уменьшение количества АР связано с антиагрегантным и противовоспалительным эффектом базисной терапии. Долевая структура

пула АР изменилась клинически незначимо (относительная динамика от 3 до -6% - статистически достоверная, но клинически незначимая).

Сравнение групп больных ХГН в зависимости от применения антикоагулянта обнаружило, что базисная терапия способствовала достоверно снижению всех типов АР ($p < 0,001$ достоверность снижения количества всех типов АР с исходными данными) и общего количества АР ($p < 0,001$ достоверность различия с исходными данными) с сохранением их относительного соотношения в группе АК-. Включение в состав базисной терапии значительно увеличивало эффективность терапии по уменьшению феномена ауторозеткообразования ($p < 0,001$ достоверность различия количества всех типов АР и общего количества АР в конце 3-го месяца наблюдения с исходными данными и с результатами в группе АК-).

Учитывая патогенетическую роль Ха фактора коагуляционной системы в становлении и прогрессировании ХГН, а также механизм действия ривароксабана, в ходе настоящего исследования изучалась концентрация Ха фактора свертывая в периферической крови. Обнаружено, что у больных ХГН концентрация Ха фактора была достоверно выше, чем у представителей КГ ($122,17 \pm 2,23\%$ против $104,28 \pm 6,54\%$ в КГ, $p < 0,05$). На фоне 3-х месячной терапии, включающей антиагрегант, кортикостероидный гормон и цитостатик, концентрация Ха фактора снизилась на $18,82 \pm 0,64\%$ ($p < 0,001$ достоверность различия с исходными данными). Применение ривароксабана, как и ожидалось, ассоциировалось с более выраженным снижением уровня Ха фактора – на $38,76 \pm 1,40\%$ (рис.6, $p < 0,001$ достоверность различия с исходными данными, $p < 0,001$ достоверность различия относительной динамики концентрации Ха фактора между группами АК+ и АК-).

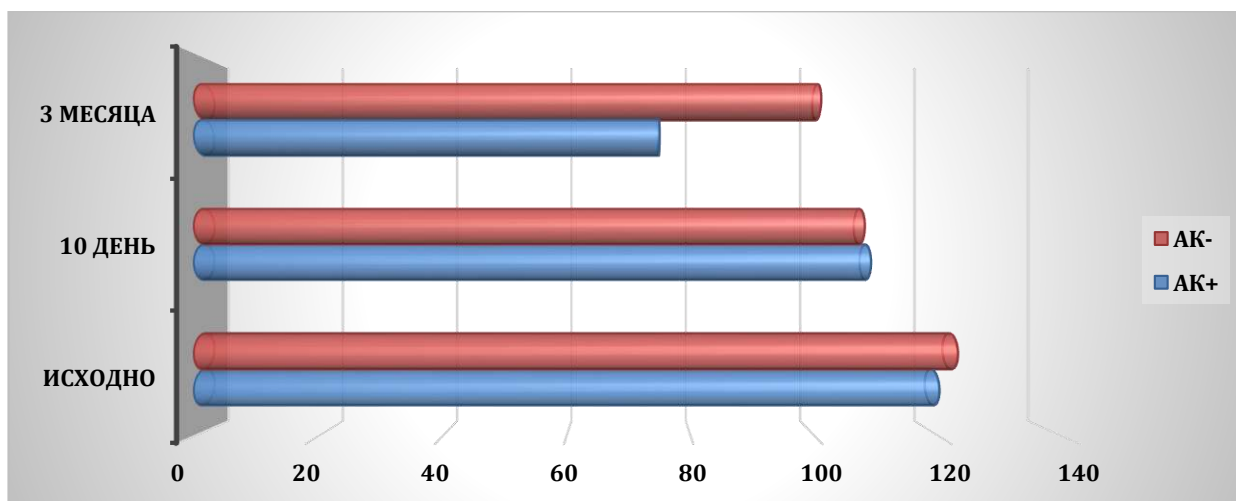


Рисунок 6. Концентрация Ха фактора у больных ХГН групп АК+ и АК-

В четвертой главе диссертации «**Особенности внутривисочечной гемодинамики у больных ХГН**» рассмотрены результаты доплерографии почечных сосудов

Для оценки почечных гемодинамических нарушений, ассоциированные с патогенетическими иммуно-реологическими механизмами в ходе

исследования проводилась доплерография кровотока в МА и ДА почек. Обнаружено, что максимальная систолическая скорость кровотока на обоих уровнях у больных ХГН была достоверно ниже, чем в КГ ($p < 0,001$ достоверность различия с КГ по обоим показателям, табл.4). ИР на уровне МА был достоверно снижен ($p < 0,001$), а на уровне ДА не отличался от ИР здоровых лиц.

На фоне терапии отмечалось достоверное и клинически значимое увеличение систолической скорости кровотока на уровне МА ($p < 0,001$ достоверность различия с исходными данными), оставаясь достоверно ниже, чем в КГ ($p < 0,001$). Скорость на уровне ДА также несколько увеличилась ($p < 0,05$ достоверность различия с исходными данными), однако хотя статистическая достоверность была достигнута, динамика была клинически незначимой и составила менее 2,5%. ИР на уровне как МА, так и ДА достоверно не изменились.

Таблица 4

Допплерографические показатели внутрипочечного кровотока у больных ХГН в периоде обострения и на фоне терапии и в КГ

Показатель	КГ	ХГН исходно	10 дней	ХГН 3 мес	Относительная динамика, %
макс скорость МА, м/сек	0,51±0,02	0,29±0,01**	0,28±2,01&#	0,31±0,01**^^	9,27±2,58
макс скорость ДА, м/сек	0,38±0,02	0,21±0,01**	0,21±2,03#	0,22±0,01**^	2,46±1,03
ИР МА, отн.ед	0,58±0,02	0,50±0,01**	0,50±0,09#	0,51±0,01*	1,28±0,81
ИР ДА, отн.ед	0,55±0,01	0,52±0,01	0,52±0,03	0,52±0,01	1,18±0,78

Примечание: * - достоверность различия с КГ, ^ - достоверность различия с исходными данными. Один знак – $p < 0,05$, два знака – $p < 0,01$, три знака – $p < 0,001$.

Качественные характеристики кровотока выявили мозаичность доплерографического спектра кровотока на уровне МА и ДА, наличие внутрисистемных анастомозов у подавляющего большинства больных ХГН (табл.5). Повторное контрольное исследование в конце 3-го месяца терапии не выявило динамики качественных параметров внутрипочечного кровотока.

Таблица 5

Частота встречаемости качественных признаков нарушения внутрипочечного кровотока у больных ХГН и КГ

Признаки	КГ (n=20)	ХГН (n=108)	Chi квадрат
мозаичность спектров МА	1	98	66,59 ($p < 0,001$)
мозаичность спектров ДА	1	96	61,06 ($p < 0,001$)
внутрипочечные АВ анастомозы	1	99	69,65 ($p < 0,001$)
балл ишемии 0/1/2	18/2/0	0/8/100	116,51 ($p < 0,001$)

Распределение больных в зависимости от применения антикоагулянтов обнаружило при исходно сопоставимых доплерографических характеристиках внутривисочечного кровотока, различия в динамике на фоне терапии. Так, к концу 3-го месяца терапии относительная динамика максимальной систолической скорости кровотока на уровне МА в группе АК+ значительно превышала динамику в группе АК- ($16,12 \pm 4,81\%$ против $2,17 \pm 1,01\%$, $p < 0,01$). Однако, несмотря на различия в относительной динамике, абсолютные значения скорости к концу периода наблюдения не отличались между группами АК+ и АК-. Скорость на уровне ДА в группе АК- не изменилась, а в группе АК+ - достоверно увеличилась по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$), хотя различия относительной динамики между группами не обнаружено. ИР на уровне МА и ДА в процессе терапии не изменились в обеих группах, независимо от применения антикоагулянта.

В пятой главе «**Патогенетические взаимосвязи иммуногематологического и реологического статуса у больных ХГН и их прогностическое значение в аспекте обострения заболевания**» посвящена корреляционному анализу, поиску предикторов неблагоприятного прогноза и разработке алгоритма выбора тактики ведения больных. В ходе исследования изучалась частота развития неблагоприятных конечных точек у больных ХГН, включенных в исследование. Обострение ХГН и нефротический криз отмечались у 16 больных, включенных в исследование. Сравнение больных, у которых отмечались конечные точки и больных с неосложненным течением заболевания выявило различие по концентрации эритроцитов в периферической крови – ниже у больных, у которых отмечались конечные точки ($3,54 \pm 0,22 \cdot 10^{12}/л$ против $4,17 \pm 0,11 \cdot 10^{12}/л$, $p < 0,05$) и лимфоцитов - выше у больных с риском развития конечных точек ($2,11 \pm 0,13 \cdot 10^9/л$ против $1,77 \pm 0,07 \cdot 10^9/л$, $p < 0,05$). Также риск развития неблагоприятных конечных точек ассоциировался с активацией феномена ауторозеткообразования (количество АР составило $17,35 \pm 1,14$ на 100 лейкоцитов против $11,50 \pm 0,34$, $p < 0,001$). Было увеличено абсолютное количество всех видов АР (НАР: $5,68 \pm 0,52$ против $4,28 \pm 0,11$, $p < 0,05$; БАР: $1,82 \pm 0,13$ против $1,14 \pm 0,05$, $p < 0,001$; ЭАР: $0,16 \pm 0,02$ против $0,10 \pm 0,046$, $p < 0,01$; МАР: $2,44 \pm 0,23$ против $1,42 \pm 0,08$, $p < 0,001$; ЛАР: $6,80 \pm 0,48$ против $4,27 \pm 0,17$, $p < 0,001$ и ТЦА: $0,46 \pm 0,08$ против $0,29 \pm 0,02$, $p < 0,05$), однако относительная доля НАР% была меньшей у больных с риском развития неблагоприятных событий по сравнению с больными с неосложненным течением ($32,68 \pm 1,71\%$ против $38,12 \pm 0,90\%$, $p < 0,01$).

Риск развития неблагоприятных конечных точек был выше у больных, которые не принимали антикоагулянт: 12 больных из 53 в группе АК- ($22,64\%$) и только у 4 больных из 55 в группе АК+ ($7,27\%$, Хи квадрат= $5,11$, $p < 0,05$). Таким образом относительный риск (ОР) развития осложнений в течение 3-х месяцев у больных, не принимающих АК по сравнению с больными, принимающими АК составил 3,11.

Исходя из обнаруженных закономерностей, был проведен поиск предикторов риска развития неблагоприятных событий у больных ХГН на

фоне стандартной терапии, и оценка их предикторной значимости. В ходе исследования не выявлено достоверной предикторной значимости показателей количества незрелых гранулоцитов, абсолютного количества моноцитов, относительной доли ЛАР среди АР. Таким образом, выявлено, что количество эритроцитов в периферической крови менее $4,25 \cdot 10^{12}/л$ ассоциируется с увеличением ОР развития неблагоприятных конечных точек в 3,11 раз ($p < 0,05$), доля моноцитов среди лейкоцитов периферической крови менее 6% - в 3,36 раз ($p < 0,05$), количество АР 12 и более на 100 лейкоцитов – в 11,42 раз ($p < 0,001$), снижение относительной доли НАР до 37% и ниже – в 3,91 раз ($p < 0,05$), увеличение доли МАР до 12% и более – в 6,52 раза ($p < 0,01$) и снижение ИР ДА до 53 и менее отн ед – в 9,82 раз ($p < 0,01$).

На основании проведенного анализа была составлена шкала риска развития неблагоприятных событий в течение ближайших трех месяцев, в которой балльная оценка риска учитывала ОР события при наличии предиктора (наличие каждого предиктора соответствовало ОР (табл.6).

Таблица 6

Расчет риска развития неблагоприятных событий у больных ХГН в течение 3-х месяцев на фоне стандартной терапии

Показатель	Предиктор	балл
Эритроциты, абс количество	Менее $4,25 \cdot 10^{12}/л$	3 б
Моноциты, отн доля	Менее 6,31%	3 б
АР, абсолютное количество	12 и более на 100 лейкоцитов	11 б
НАР, относительное количество	37,1% и менее	4 б
МАР, относительное количество	12 и более %	7 б
ИР ДА	0,53отн ед и менее	10 б
Максимально		38 б

В группе АК- среди больных с балльной оценкой риска 31 и более баллов (13 больных), неблагоприятные конечные точки отмечались у 11 больных (84,62%), у больных с баллом менее 31 – у 1 больного из 40 (2,5%), таким образом ОР развития неблагоприятных событий при балльной оценке 31 и выше увеличивается в 33,85раз (хи квадрат=36,61, $p < 0,001$).

В ходе исследования было изучено влияние введение хронической антикоагулянтной терапии ривароксабаном в дозе 15 мг/сутки на риск развития неблагоприятных событий. В группе АК+ первичное обследование выявило балльную оценку риска 31 балл и выше у 20 больных, из которых неблагоприятные события развились только у 4 больных (20%).

Таким образом, применение ривароксабана в составе базисной терапии ХГН способствует снижению ОР в 4,23 раза (хи квадрат частоты развития неблагоприятных событий в группе АК+ и АК- среди больных с балльной оценкой риска 31 балл и выше=13,35, $p < 0,001$).

На основании результатов, полученных в исследовании, в частности определении маркеров риска развития неблагоприятных конечных точек и

доказательствах положительного патогенетического эффекта введения ривароксабана в состав базисной терапии, был разработан алгоритм тактики ведения больных ХГН (рис. 7).

Согласно разработанному алгоритму, обследование больных ХГН должно включать гематологическое исследование с микроскопией мазка периферической крови для выраженности АР-образования, а также УЗИ почек с исследованием характеристик внутривисочечного кровотока. В процессе исследования проводится оценка риска развития неблагоприятных конечных точек с использованием предлагаемой шкалы и в случае оценки риска 31 балл и выше рекомендуется введение в схему ривароксабана в качестве хронической антикоагулянтной терапии.



Рисунок 7. Алгоритм тактики ведения больных ХГН

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Включение ривароксабана в состав базисной терапии больных ХГН ассоциируется с достижением более благоприятных значений мочевого синдрома снижение протеинурии, гематурии и цилиндрдурии к концу 3-го месяца терапии ($p < 0,001$ для всех трех показателей). Применение антикоагулянта способствовало достижению меньшей концентрации реактивных и антител продуцирующих лимфоцитов, CD4+ и CD 95+ клеток и степени гранулярности нейтрофилов.

2. Применение ривароксабана в комплексной терапии больных ХГН оказывает не только более выраженный антикоагулянтный эффект, но и ассоциируется со значительным снижением активности феномена ауторозеткообразования на $-60,19 \pm 4,19\%$, ($p < 0,001$). Применение ривароксабана на фоне базисной терапии увеличивает выраженность снижения концентрации Ха фактора у больных ХГН на $-38,76 \pm 1,40$, ($p < 0,001$).

3. Введение АК в состав базисной терапии ХГН ассоциируется с увеличением максимальной скорости кровотока на уровне МА на $16,12 \pm 4,81$ см/сек ($p < 0,01$)

4. Риск развития обострения неблагоприятных события (обострение ХГН/нефротический криз) у больных ХГН на фоне трехкомпонентной терапии составляет 22,64%. Применение ривароксабана ассоциируется со снижением риска развития неблагоприятных событий до 7,27% (хи квадрат=5,11, $p < 0,05$), а в группе больных с высоким риском неблагоприятных событий – со снижением риска в 4,23 раза (хи квадрат=13,35, $p < 0,001$ среди больных с бальной оценкой риска 31 балл и выше).

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

TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE

ABDUVAKHITOVA ASAL NABIYEVNA

**ANTICOAGULANT THERAPY OF CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS
- THERAPEUTIC AND PATHOGENETIC ASPECTS**

14.00.05 – Internal disease

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

TASHKENT-2022

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2021.2.PhD/Tib1873.

The dissertation was prepared at the Tashkent Pediatric 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.tma.uz) and on the website of "ZiyoNet" information educational portal at (www.ziynet.uz).

Scientific adviser: **Daminov Botir Turgunpulatovich**
Doctor of Medical Sciences, professor

Official opponents: **Babadjanova Shoirra Agzamovna**
Doctor of Medical Sciences, professor

Abdullaev Akbar Khatamovich
Doctor of Medical Sciences

Leading organization: **Center for the development of professional qualification of medical workers**

The defense of the dissertation will take place on « 15 » april 2022 y., at 14:00 at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel/fax: (+99878)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

The dissertation can be reviewed in the Information Resource Centre of the Tashkent Medical Academy, (registered No. 847), (Address: 100109, Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel fax: (+99878) 150-78-14).

Abstract of the dissertation sent out on « 2 » april 2022 year.
(mailing report No. 20 on « 2 » april 2022 year).



A.G. Gadaev
Chairman of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

D.A. Nabieva
Scientific Secretary of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Docent

A.L. Alyavi
Chairman of the Scientific Seminar under the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The purpose of research work. To study the pathogenetic and therapeutic efficacy and optimize anticoagulant therapy with rivaroxaban, as well as to develop an algorithm for managing patients with chronic glomerulonephritis (CGN) at the outpatient stage.

The object of the research work. The study included 108 patients with CGN who were admitted to the Nephrology Department of the multidisciplinary clinic of the Tashkent Medical Academy due to an exacerbation of the disease.

Scientific novelty of the study:

For the first time, the clinical and laboratory efficacy and safety of NOACs in patients with CGN was shown;

A study was made of the antithrombotic effect of a direct inhibitor of activated factor X, as well as an association with a significant decrease in the activity of the phenomenon of autorosete formation;

Correlations between hemostasiological parameters and inflammatory activity in the dynamics of therapy of indirect oral anticoagulants have been established;

Improvement of markers of renal damage, reduction of such indicators as proteinuria, erythrocyturia and cylindruria against the background of the use of indirect oral anticoagulants was revealed;

When studying Dopplerographic data, an increase in speed parameters and IR was noted, which is reflected in the form of an improvement in intrarenal blood circulation;

The effectiveness of rivaroxaban in the aspect of prevention of exacerbation of CGN in high-risk patients has been determined.

Implementation of the research results. Based on the obtained scientific results, when developing the optimization of anticoagulant therapy and the algorithm for managing patients with chronic glomerulonephritis, materials were created for implementation in practical healthcare:

methodological recommendations "Algorithm of tactics for managing patients with chronic glomerulonephritis depending on clinical and pathogenetic features" were developed and implemented in healthcare practice (conclusion of the Ministry of Health No. 8/797 dated September 18, 2021). As a result of the practical implementation of methodological manuals, the treatment of patients with chronic glomerulonephritis based on advanced technologies has been brought to a new level.

The obtained results of the study are aimed at developing an algorithm for the management of patients with chronic glomerulonephritis, as well as assessing violations of intrarenal hemodynamics and urinary syndrome with optimization of anticoagulant therapy (clinic of exacerbation of chronic glomerulonephritis, increased levels of D-dimer and Xa coagulability factor, increased activity of autoregulation, dopplerographic indicators of renal parenchyma ischemia). The results of the work have been implemented in the practice of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation and the Republican Scientific and Practical Specialized Center for Nephrology (conclusion of the Ministry of Health No. 08-09/6974 dated March 4, 2022).

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, 5 chapters, conclusion, list of used literature. The volume of the dissertation is 108 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Даминов Б.Т., Абдувахитова А.Н. New oral anticoagulants (rivaroxaban) in the treatment of patients with chronic glomerulonephritis// Инфекция, иммунитет ва фармакология. Тошкент, 2020. -№4– С.45-50 (14.00.00; №15)
2. Даминов Б.Т., Абдувахитова А.Н. Ривароксабан как патогенетическая терапия больных хроническим гломерулонефритом// Проблемы биологии и медицины. Тошкент, 2020. -№5 (122)- С.38-41(14.00.00; №19)
3. Даминов Б.Т., Абдувахитова А.Н. Коагуляционный статус больных хроническим гломерулонефритом// Терапевтический Вестник Узбекистана. Тошкент, 2021. -№2– С.100-106 (14.00.00; №7)
4. Даминов Б.Т., Абдувахитова А.Н., Дударев М.В. The phenomenon of autoroset formation In patients with chronic glomerulonephritis// Евразийский вестник педиатрии. – 2021. – № 2 (9). С. 26-33. (14.00.00; №2)
5. Даминов Б.Т., Абдувахитова А.Н. Реактивность иммунного ответа и показателей крови у больных хроническим гломерулонефритом// Проблемы биологии и медицины. Тошкент, 2021. -№4 (129)- С.33-41 (14.00.00; №19)
6. Даминов Б.Т., Абдувахитова А.Н., Дударев М.В. Characteristics of hemodynamic intrarenal parameters in patients with chronic glomerulonephritis// Евразийский вестник педиатрии. – 2021. – № 3 (10). С. 53-58. (14.00.00; №2)
7. Даминов Б.Т., Абдувахитова А.Н. Влияние длительного применения антикоагулянта на течение мочевого синдрома у больных хроническим гломерулонефритом// Терапевтический Вестник Узбекистана. Тошкент, 2021. -№2– С.121-126 (14.00.00; №7)

II бўлим (II часть; II part)

8. Абдувахитова А.Н. Обзор профилактической антикоагуляции при нефротическом синдроме// Международная научно-практическая онлайн конференция Актуальные проблемы фундаментальной, клинической медицины и возможности дистанционного обучения. Самарканд, 2020. С.181-182.
9. Даминов Б.Т., Абдувахитова А.Н. Modern view on nephrotic syndrome and anticoagulation therapy// Международная научно-практическая онлайн конференция Инновационное развитие науки и образования. Казахстан, 2020. С.190-191.
10. Даминов Б.Т., Абдувахитова А.Н. Особенность процессов агрегации при хроническом гломерулонефрите// Международная научно-практическая онлайн конференция Актуальные аспекты Медицинской деятельности. Киров-Самарканд,2021. С.249-254.

11. Абдувахитова А.Н., Даминов Б.Т. Взаимосвязь длительного применения антикоагулянта и мочевого осадка у больных хроническим гломерулонефритом// Евразийский конгресс внутренней медицины Евразийская Ассоциация Терапевтов, Министерство Здравоохранения Российской Федерации. – 2021. С.21-23.

12. Абдувахитова А.Н. Характеристика иммунного ответа и гематологической картины у больных хроническим гломерулонефритом// I Конгресс фармацевтов Таджикистана с международным участием, Таджикистан, г.Душанбе, 17 ноября 2021года.

13. Абдувахитова А.Н. Динамика мочевого синдрома у больных хроническим гломерулонефритом в зависимости от применения антикоагулянта// Наука и образование: Актуальные вопросы, достижения и инновации в медицине» Международная онлайн-конференция, г.Ташкент, Узбекистан 16 апреля 2021года.

14. Абдувахитова А.Н., Даминов Б.Т. Алгоритм тактики ведения больных хроническим гломерулонефритом в зависимости от клинко-патогенетических особенностей. Методические рекомендации. – Издательство “Фундаментальная библиотека Академии наук РУз”. –Ташкент. - 2021 – 24 с.

15. Абдувахитова А.Н., Даминов Б.Т. Оценка нарушений внутрпочечной гемодинамики и мочевого синдрома у больных хроническим гломерулонефритом. Методические рекомендации. – Издательство “Фундаментальная библиотека Академии наук РУз”. –Ташкент. - 2021 – 24 с.

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



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: 30 марта 2022 года
Объем – 3,0 уч. изд. л. Тираж – 50. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 1452-2022. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru

