

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ  
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**ИСЛАМОВА З.С., БАБАДЖАНОВА Ш.А., ИНОЯТОВА Ф.Х.,  
КУРБОНОВА З.Ч., ЮСУПХОДЖАЕВА Х.С.**

**ГЕМОРРАГИК ВАСКУЛИТДА ЭНДОТЕЛИЙ ДИСФУНКЦИЯСИ ВА  
ГЕМОСТАЗ ҲОЛАТИ**

**МОНОГРАФИЯ**



**Тошкент–2022**

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ  
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**“ТАСДИҚЛАЙМАН”**

Фан ва таълим бошқармаси  
бошлиғи, т.ф.д., профессор  
\_\_\_\_\_ Ў.С. Исмаилов  
“ \_\_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 2022

**ГЕМОРРАГИК ВАСКУЛИТДА ЭНДОТЕЛИЙ ДИСФУНКЦИЯСИ ВА  
ГЕМОСТАЗ ҲОЛАТИ**

**(монография)**

**Тошкент 2022**

**Муаллифлар:**

- Исламова З.С.** - Тошкент тиббиёт академияси гематология, трансфузиология ва лаборатория иши кафедраси ассистенти, PhD
- Бабаджанова Ш.А.** - Тошкент тиббиёт академияси гематология, трансфузиология ва лаборатория иши кафедраси профессори, т.ф.д.
- Иноятова Ф.Х.** - Тошкент тиббиёт академияси Тиббий ва биологик кимё кафедраси профессори, б.ф.д.
- Курбонова З.Ч.** - Тошкент тиббиёт академияси гематология, трансфузиология ва лаборатория иши кафедраси доценти, PhD
- Юсупходжаева Х.С.** - Тошкент тиббиёт академияси Тиббий ва биологик кимё кафедраси катта ўқитувчиси

**Такризчилар:**

- Саидов А.Б.** - Республика қон қуйиш маркази директори, т.ф.д.
- Набиева Д.А.** - 1 сон факультет ва госпитал терапия касб касалликлари курси билан кафедраси мудир, т.ф.д., доцент

Монография Тошкент тиббиёт академияси Илмий кенгашида муҳокама этилган ва тасдиқдан ўтказилган ( 2022 йил, №\_ сон баённома кўчирмаси)

Монографияда геморрагик васкулитда эндотелий дисфункциясининг молекуляр механизмларини ўрганиш ва аниқланган ўзгаришларни коррекция қилиш натижалари мавжуд бўлиб, бу сўнгги йилларда долзарб илмий муаммолардан бирига айланди. Монография муаллифларнинг кўп йиллик кузатишлари, тадқиқот ишлари натижаси бўлиб, унда геморрагик васкулитда эндотелий дисфункциясининг ўзгаришларни коррекция қилиш янги тамойиллари шакллантирилган. Шунингдек, ушбу масала бўйича бошқа муаллифларнинг илмий ишларининг батафсил талқини ва таҳлили берилган.

Монография Тошкент тиббиёт академиясининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ тайёрланган.

Монография ревматологлар, терапевтлар, умумий амалиёт шифокорлари ва барча тиббиёт мутахассисликлари бўйича тайёрланган магистрларга бағишланган.

## КИРИШ

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

Жаҳонда ГВ молекуляр механизмларини ўрганиш ва улар асосида даво муолажаларини такомиллаштириш бўйича қатор мақсадли илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада қон зардобиди, эндотелин 1 (ЭТ-1), тромбомодулин, Виллебранд омили, ҳамда эрувчан хужайралараро адгезия омили (sICAM-1) кўрсаткичларини гемостаз кўрсаткичлари билан боғлиқ равишда ГВнинг шакли, оғирлиги, касалликнинг давомийлигига ҳамда даво

муолажаларига кўра азот оксиди индуктори ва ангиотензин хосил килувчи фермент ингибиторини қўллаб даво муолажалари самарадорлигини оширишга алоҳида эътибор берилмоқда.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, этиологияси аниқ бўлмаган турли ирсий ва қон тизими касалликларни самарали ташхислаш орқали уларнинг тарқалишини камайтириш муҳим вазифалардан бири ҳисобланади. «...Мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усуллари жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...» каби муҳим вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда аҳоли орасида ГВ касалликларини эрта ташхислаш ва даволашда иқтисодий сарфни камайтириш усуллари такомиллаштириш орқали касалликларнинг асоратлари ва ўлим кўрсаткичини камайтириш муҳим илмий-амалий аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПФ–5590–сон Фармонлари, 2017 йил 20 июндаги «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида» ПҚ–3071–сон қарори, 2017 йил 4 апрелидаги «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикаси аҳолисига тиббий ёрдам кўрсатишни такомиллаштириш ва тиббий хизматни келгусида ривожлантириш бўйича чора-тадбирлар тўғрисида»ги ПҚ–2866 қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

## **ГЕМОРРАГИК ВАСКУЛИТ ЭНДОТЕЛИАЛ ДИСФУНКЦИЯСИНИНГ МОЛЕКУЛЯР МЕХАНИЗМЛАРИНИНГ ЗАМОНАВИЙ ТАЛҚИНИ**

### **Геморрагик васкулит тарқалиши, таснифи, этиологияси**

Геморрагик васкулит (геморрагик васкулит, Шенлейн-Генох касаллиги, капилляртоксикоз) энг кўп учрайдиган тизимли васкулитлардан биридир [8; б. 26]. Геморрагик васкулит (ГВ) асосан тери, синовиал пардалар, ичаклар ва буйрак шикастланиши билан намоён бўлади. Шунга кўра ГВ тери ёки оддий шакли, тери-бўғим, абдоминал ва буйрак шакллари фарқланади. Одатда, ГВнинг тери ва тери-бўғим шакли энг кўп учрайдиган турлари ҳисобланади [20; б. 25-32. 29; б. 209-213].

ГВ 100 000 аҳолига нисбатан 23 та ҳолатда учрайди. Касаллик учраб туриш частотаси бўйича тизимли васкулитлар орасида биринчи ўринни эгаллайди. Ушбу касаллик одатда ёшларда ривожланиб, айниқса болаларда 2-6 ёшда кўп учрайди [78; б. 1-15]. Бироқ охириги йилларда ГВ катта ёшдаги одамларда учраши кўпайган [42; б. 70]. ГВ билан аёллар эркакларга нисбатан 2 баробар кўпроқ касалланади: 67,3% ва 32,7%. Беморларнинг кўпчилиги 18-49 ёш оралиғида (87,3%). [41; б. 42-44].

Бошқа васкулитлардан фарқли ўлароқ, ГВдаги яллиғланиш жараёнида кичик калибрли томирлар (артериолалар, капиллярлар, венулалар) иштирок этади. Ҳозирги кунда касалликнинг патогенезида аутоиммун жараён асосий ўрин тутиши исботланган бўлиб, унда патологик иммун комплексларнинг кичик қон томир деворларига ёпишиши ҳисобига асептик яллиғланиш (васкулит) ривожланиши, кичик томирларда микротромблар ҳосил бўлиши ва томирларнинг ёрилиши кузатилади [55; б. 464].

Геморрагик микротромбоваскулит (ГВ) - бу иммунокомплекс характерга эга тизимли васкулит гуруҳидан энг кенг тарқалган касалликдир. ГВ билан касалланган беморларнинг сонининг юқори тарқалиши ва барқарор ўсиши, клиник кўринишининг оғирлиги, бўғимлар, ошқозон-ичак тракти ва

буйрақлар кўп шикастлаши (30-50%) бу муаммонинг муҳим ижтимоий-иқтисодий аҳамиятини ва эҳтиёжини белгилайди [24; б. 24-26. 28; 20 б.].

Биринчи марта артрит, петехиал тошмалар, қорин оғриғи, метеоризм, ахлатнинг қизил бўлиши, кўнгил айниши ва қусиш билан кузатилган касалликни немис шифокори Ёхан Шенлейн томонидан 1937 йилда таърифланган, бир неча ўн йиллардан сўнг Эдуард Генох ушбу касалликни ўзининг илмий ишида батафсил баён қилган [77; б. 100-105].

Шу пайтгача васкулит учун умумий қабул қилинган таснифи ва ҳатто келишилган терминологияси мавжуд эмас. Ҳозирда 50 га яқин нозологик шакллар тасвирланган ва уни ўрганиш осон эмас. Васкулитларнинг клиник кўринишлари хилма-хил, патогенетик механизмлари етарли даражада ўрганилмаган, турли ташхис остида фақат тери шикастланишини аниқлаш мумкинлигича қолмоқда, аслида эса бу ташхис остида васкулитнинг бошқа турлари яшириниб ётиши мумкин.

Чапел Ҳилл халқаро консенсус конференциясида (ЧСС 1994) васкулит номенклатураси бўйича энг кенг тарқалган шакллари номлари ва таърифлари таклиф қилинган. Ушбу номенклатура кенг тарқалган бўлсада, бироқ ўтган йиллар давомида номенклатурада сезиларли ўзгаришлар юз берди. Бундан ташқари, ЧСС (1994) васкулитнинг чекланган қисмига эътиборни қаратди ва шу билан васкулитнинг баъзи нисбатан кенг тарқалган шакллари, масалан, иккиламчи васкулит учун номенклатурани таклиф қилмаган. Ушбу муаммоларни ҳал қилиш учун 2012 йилда иккинчи Чапел Ҳилл халқаро консенсус конференцияси бўлиб ўтди. Конференциядан мақсад 1994 йилда Чапел Ҳилл халқаро консенсус конференцияси таркибига киритилмаган васкулитнинг муҳим тоифаларини кўшиш эди. Ушбу шарҳда Чапел Ҳилл халқаро консенсус конференцияси таклифлари умумлаштирилди [74; б. 18-27].

Тизимли васкулит клиник белгилари зарарланган томирларнинг турига, калибрига ва жойлашишига, шунингдек тизимли яллиғланиш фаолиятига боғлиқ. Артерия томирлари ёки турли хил калибрдаги томирларининг

шикастланиши кўпинча қон томирлари тикилиб қолишининг, микроциркуляциянинг бузилишини ва кейинчалик инфаркт ва некроз пайдо бўлишига, аъзолар ва тўқималарнинг ишемиясига сабаб бўлади. Тизимли васкулит билан касалланиш 100 000 аҳолига ўртача 4.2 ни ташкил қилади [81; б. 1515-1524. 110; б. 1358-1366].

Тизимли васкулит нисбатан кам учрайдиган касалликдир, аммо сўнгги йилларда унинг тарқалишининг кучайишга мойиллиги кузатилмоқда. Касаллик кўпинча эркакларда кузатилиб, асосан 40-50 ёшда ривожланиши мумкин. Касаллик кўзиши кўпинча қишда ва баҳорда бўлади [60; б. 10-16].

Чапел Хилл халқаро консенсус конференцияси катта қон томирлар васкулити бошқа васкулитларга қараганда аортага ва унинг асосий шохларига таъсир қиладиган васкулит деб таърифлайди, аммо маълумки васкулит ҳар қандай ўлчамдаги артерияда кузатилиши мумкин. Ушбу таъриф васкулит асосан катта томирларга таъсир қилади дегани эмас, чунки кўплаб беморларда зарарланган ўрта ва кичик қон томирлар сони зарарланган катта томирлар сонидан кўпдир. Масалан, каротид артерияларнинг фақат бир нечта шохлари бош ва бўйинга чўзилган кўплаб кичик шохлар, масалан, кичик окуляр ва периокуляр артериялар зарарланганда таъсир қилиши мумкин [97; б. 327-338].

Васкулитнинг иккита асосий варианты Такаясу артериити (ТА) ва улкан ҳужайрали артериитда яллиғланиш кўпинча гранулематоз тарзда кечиб, асосан аорта ва унинг йирик шохларини, каротид ва вертебрал артериялар шохларини зарарлашга мойил бўлади. Касаллик одатда 50 ёшдан кичик беморларда учрайди. Улкан ҳужайрали артериит кўпинча темпорал артерияни зарарлаб, унинг бошланиши одатда 50 ёшдан ошган беморларда кузатилади ва кўпинча полимиалгия клиникаси билан боғлиқ. Шундай қилиб, Такаясу артериити ва улкан ҳужайрали артериит ўртасидаги асосий фарқловчи беморнинг ёшидир. Бу жиддий баҳс-мунозаралардан ва мавжуд бўлган тадқиқотлар ва клиник маълумотларни синчковлик билан ўрганиб



чиқиб, бошқа фарқловчи хусусиятларни аниқлашга уринишлардан сўнг амалга оширилган [96; б. 139-160].

Ўрта қон томирлари васкулити - бу асосан ички аъзолар артериялари ва уларнинг шохлари зарарланиши сифатидаги васкулит бўлиб, ҳар қандай ўлчамдаги томирларга ҳам таъсир қилиши мумкин. Ўрта қон томирлари васкулити иккита асосий тоифага бўлинади: тугунли полиартериит ва Кавасаки касаллиги. Тугунли полиартериит - артериолалар, капиллярлар ёки венулалар зарарланиши билан кечиб, антинеитрофил цитоплазматик антитаналар (АНЦА) билан боғлиқ эмас, клиникасида гломерулонефрит ёки ўрта ёки кичик артерияларнинг васкулити кузатилмайди. АНЦА йўқлиги тугунли полиартериитни микроскопик полиангиитдан ажратиб турадиган муҳим ташхисий мезондир. Кавасаки касаллиги - бу лимфа тугунлари зарарланиши билан боғлиқ бўлган артериит бўлиб, асосан ўрта ва кичик артерияларни зарарлайди. Бунда юрак қон томирлари ҳам кўпинча шикастланади. Кавасаки касаллиги одатда чақалоқларда ва ёш болаларда учрайди [95; б. 1-11].

Кичик қон томирлар васкулити иммун комплекси ва АНЦА билан боғлиқ бўлган васкулитга бўлинади [104; б. 3452-3462]. Кичик қон томирлар васкулитида асосан кичик томирларга таъсир қиладиган аутоиммун генезга эга ва эга бўлмаган некротик васкулитга олиб келади. АНЦА фаоллигини аниқлаш уларнинг қиёсий ташхиси учун жуда муҳимдир, чунки тобора кўпроқ далиллар АНЦА-нинг ошиши касалликларнинг турли тоифаларини аниқлашини кўрсатмоқда. Аутоиммун генезга эга бўлмаган кичик қон томирлар васкулити микроскопик полиангиит, Вегенер грануломатозли полиангиит ва эозинофил грануломатозли полиангиит (Чург-Страусс) турларига бўлинади [89; б. 587-588]. Микроскопик полиангиит умуман аутоиммун бўлмаган некротик васкулит ҳисобланиб, аҳоли орасида кенг тарқалган. Шу билан бирга кичик ва ўрта калибрли артерияларни зарарловчи некротик артериит ҳам мавжуд [96; б. 139-160].

Вегенер грануломатозли полиангиит одатда юқори ва пастки нафас йўлларига таъсир қилувчи некротик грануломатоз яллиғланиш билан кечувчи, асосан кичик ва ўрта қон томирларга таъсир қилувчи некротик васкулитдир. Эозинофил грануломатозли полиангиит эозинофилли некротик грануломатоз яллиғланиши бўлиб, кўпинча нафас олиш йўллари кичик ва ўрта қон томирларга таъсир қилиб, астма ва эозинофилия билан кечувчи некротик васкулитдир [95; б. 3-11].

Аутоиммун генезли кичик қон томирлар васкулити иммуноглобулин (Ig) ва комплемент компонентларининг асосан кичик томирлар деворига таъсир қилиши натижасида юзага келадиган васкулитдир [97; б. 327-338]. Клиник кўриниши бўйича гломерулонефрит кенг тарқалган. Чапел Хилл халқаро консенсус конференциясига киритилган аутоиммун генезли кичик қон томирлар васкулитига антигломеруляр базал мембрана касаллиги, криоглобулинемик васкулит, IgA васкулит (ГВ) ва гипокомплементар уртикар васкулити киради [11; б. 4-26].

Антигломеруляр базал мембрана касаллиги - бу буйрак коптокчалари капиллярларига, ўпка капиллярларига ёки иккаласига ҳам таъсир қилувчи васкулит бўлиб, базал мембранага қарши антитаналарнинг базал мембранага ўтириши билан характерланади. У иммун комплекс васкулит сифатида киритилган, чунки патогенезида базал мембранага қарши антитаналар ва базал мембрана антигенлари ўртасида иммун комплекслар шаклланиши, сўнгра яллиғланиш медиаторлари фаоллашиши ва асептик яллиғланиш кузатилади. Криоглобулинемик васкулит - кичик томирларга таъсир қилувчи ва зардоб криоглобулин иммун бирикмалари таъсирида вужудга келган васкулитдир [95; б. 3-11].

Геморрагик васкулит IgA васкулити деб ҳам аталиб, кичик қон томирларга таъсир қилувчи IgA таъсирида ривожланган васкулитдир. Васкулитнинг бу тоифасида патологик IgA кичик қон томир деворларини зарарлайди ва геморрагик васкулит ривожланишига олиб келади [114; б. 1795-1803].

Гипокомплементар уртикар васкулит энг кам тарқалган иммун комплексли васкулитдир. Гипокомплементар уртикар васкулит - бу уртикар тошмалар ва гипокомплементемия билан кечадиган, кичик томирларга таъсир қиладиган ва С1q га қарши антитаналар таъсирида ривожланган васкулитдир. Бу турдаги васкулит гломерулонефрит, артрит, ўпканинг обструктив касаллиги ва кўзнинг яллиғланиши билан кечади [96; б. 139-160].

Шунингдек, тери томирларининг асептик яллиғланишига асосланган бирламчи васкулитдан ташқари, маълум бир юқумли касаллик (захм, сил ва бошқалар), токсик, паранеопластик фонда ривожланган иккиламчи васкулитлар ҳам мавжуд. Тизимли касаллик билан боғлиқ бўлган иккиламчи васкулитларга тизимли касалликлар, масалан, ревматоид васкулит, люпус васкулит, дерматомиозит ва бошқалар киради. Шу билан бирга, иккиламчи васкулитга гидралазин билан боғлиқ васкулит, сурункали гепатит В вирусини билан боғлиқ васкулит, сурункали гепатит С вирусини билан боғлиқ васкулит ва бошқа касалликлар натижасида ривожланган васкулитлар киради. Шунинг учун васкулит билан оғриган беморларда ҳар доим асосий сабабни излаш керак [95; б. 3-11].

Бир аъзони зарарловчи чегараланган васкулити тизимли бўлмаган васкулитдир. Ташхис қўйишда зарарланган аъзо ва томир тури, масалан, тери майда томирлари васкулити, мойк артериити, марказий асаб тизимининг васкулити деб кўрсатилиши керак. Дастлаб бир аъзони зарарловчи чегараланган васкулит ташхиси қўйилган айрим беморларда вақт ўтиши билан касалликнинг қўшимча кўринишлари пайдо бўлади ва у кейинчалик тизимли васкулитга айланади. Масалан, тери артериити, кейинчалик тугунли тизимли полиартериитга айланиши мумкин ва бошқалар [97; б. 327-338].

ГВ полиэтиологик касаллик бўлиб, кўпинча этиологияси номаълумлигича қолади [72; б. 39-43]. Одатда фокал инфекция кўзгатувчилари бўлиб стрептококклар, стафилококклар, туберкулёз микобактерияси, ачитқи кўзиқоринлари, вируслар каби омиллар хисобига ривожланади [5; б. 3-29]. Шунингдек, гиёҳванд моддалар, тамаки таркибий

қисмларига юқори сезувчанлик, бир қатор доривор моддаларга, хусусан, антибиотикларга ва сульфаниламид препаратларига юқори сезувчанлик ГВ этиологиясида маълум аҳамиятга эга ҳисобланади [8; б. 26-29. 26; б. 40-47. 49; б. 50-52]. Шу билан бирга аллергия ёки оғир аллергик анамнез ҳам касаллик патогенезида муҳим ролни ўйнайди [75; б. 74-78]. Шунини айтиш жоизки, касаллик қўзиши носпецифик омиллар бўлган инсоляция, гипотермия, эмлаш таъсирида ҳам юзага келиши мумкин. ГВ учун махсус лаборатор текширувлари бўлмаганлиги сабабли, одатда ўзига хос бўлмаган яллиғланиш параметрларининг қўпайиши ва аутоиммун реакцияларнинг фаоллашиши кузатилади [50; 761 б. 47; б. 21-25].

Диққат билан тўпланган анамнез ва текширувга қарамай, одатда этиологик омилни аниқлаб бўлмайди. Васкулит учун хавфли омиллар орасида ёш (болалар ва ёшларда кўп учраши), гипотермия, ҳаддан ташқари инсоляция, оғир жисмоний ва рухий стресс, травма, жарроҳлик, жигар касалликлари, қандли диабет, гипертония касаллиги ҳам аҳамиятли деб ҳисобланади. ГВ тери, ички аъзоларнинг шикастланиши, баъзан ҳаёт учун хавфли асоратларнинг ривожланиши билан характерланади [53; б. 36-39].

### **Геморрагик васкулит ривожланишида қон томирлар эндотелияси дисфункциясининг аҳамияти, клиник кўриниши**

Ҳар қандай шифокор амалиётида юқори нафас йўллари, тонзиллит ёки гриппдан сўнг бемор оёқларида геморрагик тошма пайдо бўлиши, шиллик қаватларидан қон кетиши, бўғимларнинг шикастланиши ва қорин оғриғига шикоят қилувчи беморларни учратади. Геморрагик васкулит ривожланишининг патогенетик механизмида айланиб юрувчи иммун комплексларининг шаклланиши, кейинчалик уларни эндотелийда фиксация қилиниши, эндотелий қаватининг асептик яллиғланиши ва ГВ ривожланиши билан боғлиқ [20; 25-32. 9; б.3-25].

ГВ патогенезнинг аниқланмаган алоқаларини очиб бериш ва ўрганиш, даволашнинг янги ёндашувларини ишлаб чиқиш ҳозирги замон талаби

хисобланади. Бугунги кунга келиб, касалликнинг иммунокомплекс табиати исботланган бўлиб, унда асептик яллиғланиш айланма иммун комплекслари ва комплемент тизимининг фаоллашиши туфайли қон томир деворларни шикастлаш, тромбоз ва турли хил локализациядаги микромирларда пурпура пайдо бўлиши билан ривожланади. ГВ ривожланишининг механизмлари тўлиқ очилмаган. Аммо, бугунги кунда ГВ ривожланишида иммунитет комплексидаги ўзгаришлар, кечиктирилган турдаги юқори сезувчанлик, аутоиммун ва аллергик жараёнлар муҳим рол ўйнаши маълум. Бироқ, кўплаб беморларда ГВнинг келиб чиқиши ноаниқ бўлиб қолмоқда, бу эса ушбу касалликни ўз вақтида ташхислаш, даволаш ва олдини олиш муаммосини долзарб қилади. Умуман олганда, ГВ ривожланиш механизми хилма-хил, ноаниқ, айрим клиник ҳолатларда қарама-қарши бўлиб, ҳали тўлиқ тушуниб етилмаган [62; 70-74].

ГВда иммун комплекслари қон томир деворига бирикишида дастлаб IgA, кейин IgG ва C3 комплемент компонентлари, сўнгра C4 ва C1q иштирок этганлиги аниқланган. Бундан ташқари, турли капиллярларнинг деворлари турли даражадаги зарарланиши ҳам аниқланган. Беморларнинг 63,5%ида C3 комплемент компонентлари ГВ иммун жараёнида иштирок этган, аммо C3 бирикмаси пешоб чиқариш функцияси бузилиши билан ўзаро боғлиқ эмас [99; б. 15-26].

Лаборатория текширувлари натижаларини таҳлил қилишда нефропатия бор бўлган гуруҳда зардоб албумини ва IgG миқдорининг сезиларли даражада пастлигини кўрсатди [86; б. 518-521]. Бунга сабаб, биринчидан, гломеруляр фильтрация мембранасининг электростатик тўсиғи ва капилляр деворининг бутунлиги бузилиши бўлиб, натижада пешобдан кўп миқдорда IgG чиқиб кетган [106; б. 437-440]. Иккинчидан, муаллифларнинг фикрича, бу Т ва В лимфоцитларининг меъёрий ишлаши билан боғлиқ бўлиши мумкин. Бундан ташқари, буйракнинг тубулоинтерстициал зарарланиши касаллик оғирлик даражаси билан боғлиқ. Нефропатия учрашининг 53,7%и касалликнинг оғир даража кечишида, 27,78%и ўрта оғир кечишида

кузатилган [85; б. 148]. Сурункали нефрит ташхиси пешоб таҳлилида протеинурия, албуминурия кузатилиши, қон таҳлилида эритроцитопения, лейкоцитоз ва ЭЧТнинг ошиши касалликни ўз вақтида аниқлаш учун катта диагностик аҳамиятга эга [103; б. 31-32].

ГВ билан касалланган беморларнинг прогнози унинг клиник кўриниши билан чамбарчас боғлиқ. Пешобдаги гематурия ёки протеинурия кузатилганда 5% ҳолларда сурункали буйрак етишмовчилиги ривожланган, нефритик синдром 40% ҳолатларда эса сурункали буйрак етишмовчилигига олиб келган [56; 136 б. 14; б. 3-25]. Муаллифларнинг фикрича, сурункали буйрак етишмовчилиги нефротик синдром ва нефритик синдром билан касалланганларнинг 50% дан ортиғида ривожланган. Бундан ташқари, пешобдаги кичик бузилишлар ҳам 10 йил ичида сурункали буйрак етишмовчилигига айланиши мумкин. Гематурия ва пешобда оқсил бўлиши билан кечган нефротик синдромли беморларнинг 46,15%да ҳамда нефрит билан оғриган барча беморлар пешобда патология мавжуд бўлган [90; б. 1400-1403]. Касаллик кечишини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, 7 ёшдан катталар, доимий пурпура, касаллик давомийлиги 14 кундан ошганлиги ва С3 комплементнинг камайиши ГВда буйрак шикастланиш хавфини оширади [122; б. 1357-1363]. Шу билан бирга семириш ГВ билан касалланган беморларда буйрак шикастланиш хавфини ошириши мумкин [19; б. 25-38].

Тизимли васкулитнинг асосий патогенетик омилларига қон томир деворида фиксация қилинган ҳолда айланма иммун комплексларининг ҳосил бўлиши, антиген-антитана реакциясида комплемент, хемотаксис ёрдамида лейкоцитларга таъсир қилиши, улар қон томир деворини шикастлайдиган лизосомал ферментларни ажратиб чиқариши ва шу билан томирлар ўтказувчанлигини ошиши киради [36; б. 5-48]. Томирларнинг иммун яллиғланиши кўпинча унинг тромбозига олиб келади. Антитана билан ўзаро таъсир натижасида сенсбилизацияланган Т-лимфоцитлар лимфокинларни чиқаради, бу эса макрофагларнинг миграциясини бўғади ва уларни антигенлар тўпланган жойга йиғади [25; б. 145-169]. Макрофаглар

фаоллашганда, томирлар деворига зарар етказадиган лизосома ферментлари ажралиб чиқади ва бу ўз навбатида грануломаларнинг ривожланишига олиб келади. Ушбу механизм Вегенер грануломатозини ривожланишида катта аҳамиятга эга. АНЦА пайдо бўлиши нейтрофиллар цитоплазмасининг турли ферментлари билан, биринчи навбатда протеиназа-3, миелопероксидаза, камроқ - лактоферин, катепсин G ва бошқа антигенлар билан реакцияга киришади. Муаллифларнинг фикрича, бундай ўзгаришлар нейтрофиллар фаоллашишига, фаол кислород радикаллари ва лизосомал ферментларнинг ҳосил бўлишига олиб келади. Буларнинг барчаси қон томир деворига зарар етказди, эндотелиал ҳужайраларнинг лизисини келтириб чиқаради [76; б. 1-15].

Ўтказилган тадқиқотлар ГВ билан оғриган беморларда қон томир эндотелийнинг дисфункцияси тасдиқлади. Ушбу ўзгаришлар касалликнинг тери шаклида кучсиз намоён бўлса, генерализациялашган шаклида кескин ошади. ГВнинг оғир шакли бўлган беморларда эндотелий дисфункцияси микромирларнинг эндотелий ҳужайраларини зарарлаши туфайли гиперкоагуляцион синдромга сабабчи бўлади. Шунинг учун ГВ билан оғриган беморларда тромбоцитлар агрегациясини, қон томир эндотелийнинг функционал фаоллиги кўрсаткичларини ўрганиш муҳимдир [102; б. 213-224].

ГВда қон ивиш тизимининг бузилишидаги асосий патогенетик механизми иммун агрессия таъсирида қон томирлар эндотелиал ҳужайраларининг зарарланиши, томир-тромбоцитар гемостазнинг фаоллашиши, натижада тромбоцитлар агрегацион ва адгезив хусусиятларининг ошиши ётади [10; б. 166]. Шу билан бирга қон плазмасида қон ивиш омилларининг, фибрин деградация маҳсулотларининг ошиши кузатилади [33: б. 108-111].

Гемостазнинг патогенетик ўзгаришлари орасида тромбоцитлар ангиотрофик, адгезия, агрегация фаолиятлари, микроциркулятор

бузилишлари билан боғлиқ бўлган томир-тромбоцитар гемостаз патологияси оғир асоратларнинг пайдо бўлишига олиб келади [43; б. 169-175].

ГВ билан оғриган беморларни томир-тромбоцитар гемостаз кўрсаткичлари шуни кўрсатдики, беморларда тромбоцитлар адгезияси ва агрегацияси ошган, бу эса томир ичида микротромблар ривожланишига олиб келади (59; б. 392-395].

ГВда тромбоцитлар адгезия, агрегация хусусиятлари ва ретракцияси фаоллашиши натижасида томир тромбоцитар гемостазда гиперкоагуляция томон ўзгариш кузатилади. Шу билан бирга, иммун микротромбоваскулитда коагуляцион гемостаз 3 босқичида ҳам гиперкоагуляция томон ўзгариш кузатилди. Аъъанавий терапия билан L-аргинин ва клопидогрелни биргаликда қўллаш ИМТВ бўлган беморларда тромбоцитлар фаолияти, плазма гемостази параметрларининг тикланишига, бу эса клиник белгиларнинг сезиларли яхшиланишига олиб келди, шу билан касалликнинг қайталанишини олдини олди. Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, L-аргинин ва клопидогрел комбинацияланган терапиясини қўллаш аъъанавий терапияга нисбатан ИМТВ билан оғриган беморларда плазма гемостазида гиперкоагуляциянинг самарали бартараф этилишини кўрсатди [32; б. 7-8].

Шундай қилиб, ГВ билан оғриган беморларда гиперкоагуляция фибриноген концентрациясининг ошиши, ПТИ, АҚТТ ва қон ивиш вақтининг қисқариши, ПТИ ошиши, фибрин деградация махсулотларининг пайдо бўлиши, яъни Д-димерлар даражасининг ошиши, ижобий этанол тести билан намоён бўлади [112; б. 7438-7442].

Бундан ташқари, АНЦА бевосита нейтрофиллар каби протеиназа 3 ни ўз ичига олган эндотелиал хужайралар билан ўзаро таъсир қилади. Эндотелий цитокинлар (интерлейкин (IL) IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6) билан фаоллашганда, унинг мембранасида протеиназа 3 ажралади ва унга АНСА боғланади. Натижада эндотелийнинг шикастланиши кузатилади, унинг юзасида нейтрофиллар ва лимфоцитлар ёпишади ва тўқималарга кириб



боришига ёрдам берадиган адгезия молекулалари бўлган E-селектин, адгезия молекуласи-1 пайдо бўлади [68; б. 3-28]. АНЦА Вегенер грануломатозидида (протеиназ антиген-3), микроскопик полиартериитда (миелопероксидаза антигени), аллергик (эозинофил), грануломатоз ангиитда (миелопероксидаза антигени) катта патогенетик аҳамиятга эга. Эндотелиал ҳужайраларга зарар етказадиган антиэндотелиал антитаналарнинг пайдо бўлиши каби цитокинлар эндотелиал ҳужайралардаги протеиназа 3 экспрессиясини оширади. Антиэндотелиал антитаналар цитотоксик таъсир орқали эндотелий ҳужайраларга зарар етказди. Ушбу механизм Кавасаки касаллиги, Вегенер грануломатозини ривожланишида айниқса муҳимдир [17; б. 183].

Антифосфолипид антитаналари кўпинча тизимли васкулитда учрайди. Улар эндотелиал оксиллар бўлган тромбомодулин, протеин С ва S билан ўзаро таъсирлашади, бу эса қоннинг коагуляцион хусусиятларини оширади [48; б. 9-21]. Эндотелиал ҳужайралар IL-8 ҳосил қилиб, нейтрофилларни фаоллаштиради, лизозомал ферментларни ажратади, эндотелин (ЭТ-1) эса вазоконстрикцияни келтириб чиқариб, тромбоцитлар агрегациясини оширади, тромб ҳосил бўлишини кучайтиради, IL-1 қон томир деворининг иммун яллиғланишини вужудга келтиради. Муаллифларнинг фикрича, тромбоцитлар вазоспастик, тромбоген, протеолитик хусусиятларга эга бўлган турли хил яллиғланиш медиаторларини синтез қилади [34; б. 611-617].

ГВда иммуноглобулин фракцияларини аниқлаш катта амалий аҳамиятга эга эмас. Кўпчилик беморларда IgM ва / ёки IgG нинг ўзига хос бўлмаган ўсиши аниқланади; ГВ билан касалланган беморларнинг тахминан ярмисида IgA даражаси қон зардобидида ошади [31; б. 34-38]. Васкулитнинг дифференциал диагностикасида ревматоид омилни аниқлаш муҳимроқ рол ўйнайди. Ревматоид омил ҳар доим (100% ҳолларда) криоглобулинемик ва ревматоид васкулитда, кўпинча (70% дан ортиқ) Шегрен синдромида аниқланади [16; б. 638-648].

Тизимли васкулитнинг замонавий иммунодиагностикасининг мажбурий босқичи иммунофлюоресценция усули ёрдамида антинуклеар

антитаналарни (АНА) аниқлашдир. Муаллифларнинг фикрича, ижобий натижа бўлса, иммунофермент анализ ёрдамида аутоантитаналарнинг турини аниқлаш керак: икки қаторли ДНКга қарши антителлар, анти-Smith, анти-Ro/SS-A, анти-La/SS-B, анти-Scl-70, анти-Jo-1 и анти-U1-RNP. Ушбу алгоритм, бир томондан, турли хил аутоиммун касалликлар доирасидаги иккиламчи васкулитни истисно қилади, бошқа томондан, бирламчи тизимли васкулитда ушбу аутоантитаналарнинг борлиги, қоида тариқасида, васкулитнинг янада оғир кечишини кўрсатади [18; 139 б.].

Бирламчи тизимли васкулит диагностикасида АНЦА аниқланиши катта аҳамиятга эга. Уларни қон зардобиди аниқлаш нафақат васкулитни аниқлашга ёрдам беради, балки АНЦА титрининг тўрт ва ундан ортиқ марта кўпайиши касалликнинг қайталанишини башорат қилишга ҳам ёрдам беради. АНЦА, криоглобулинлар, гломерулалар базал мембранасига ва С1q комплемент омилига қарши антитаналарнинг даражасини аниқлаш тизимли васкулитни скрининг қилиш учун клиник амалиётда кўп қўлланилади. Аммо, кўп сонли ҳолатлар, серонегатив вариантлар туфайли бу усул кенг қўлланилмайди [57; б. 76-85. 30; б. 23].

ГВга ташхис қўйишда биопсиянинг патоморфологик хусусиятларини ўрганиш долзарб бўлсада, ҳозирда замонавий ноинвазив ёки кам инвазив диагностика усулларини қўллаш зарурияти мавжуд. Масалан, улкан хужайрали артериитни, айниқса экстракраниал артерияларнинг шикастланишларини аниқлаш учун нафақат артерияларнинг доплер ултратовуш текшируви (усул сезувчанлиги - 67%, ўзига хослиги - 95%), шунингдек магнит-резонанс томография (сезгирлик - 78,4%, ўзига хослик - 90,4%) [44; 26 б.], позитрон эмиссияли томографияси ва компьютер томографик ангиография усули қўлланилади [79; б. 26-29].

Шуни ҳам таъкидлаш керакки, тахминан 10% ҳолларда иммунофлюоресценция билан аниқланмаган нейтрофиллар цитоплазмасига қарши антитаналар иммунофермент усул орқали аниқланади [31; б. 34-38]. Муаллифларни фикрича, иммунофлюоресценция иммунофермент усул

ёрдамида олинган нотўғри ижобий натижалар сонини камайтиради. Шу нуқтаи назардан, скрининг усули сифатида иммунофермент усули афзал кўрилади, ижобий натижа бўлса, цитоплазматик антитаналар турини янада аниқлаштириш учун иммунофлюоресценция таҳлили амалга оширилади. Шунинг эса тутиш керакки, АНЦА учун нотўғри ижобий натижа кўпинча антинуклеар антитаналар мавжудлигида топилиб, бу вазиятда формалдегидга бириктирилган нейтрофиллар антитаналар турини қиёсий ташхислаш учун ишлатилади [7; б. 13-20. 8; б. 26-29].

Турли тадқиқотчиларнинг фикрига кўра, тромбофилиянинг 20%да плазмадаги гомоцистеин даражасининг ошиши кузатилади. Гипергомоцистеинемиянинг етакчи патогенетик механизми бўлиб эндотелиал дисфункция ҳисобланади [40; б. 456-457]. Қон томир деворида коллаген ҳосил бўлишининг кўпайиши туфайли улар эластиклигини йўқотади ва уларнинг кенгайиш қобилияти пасаяди, бу эса антикоагулянтнинг ингибицияси ва прокоагулянт хусусиятларининг ошиши билан намоён бўлади. Гомоцистеин таъсирида бир қатор антиоксидант ферментларнинг экспрессияси камаёди [45; б. 52-61].

Кўпчилик муаллифларнинг фикрича, плазмадаги гомоцистеин оксидланишга учрайди, бу жараёнда эндотелиал хужайралар учун захарли бўлган эркин радикаллар ҳосил бўлади. Бу қон томирлар эндотелиал қопламасининг шикастланишига, силлиқ мушак хужайраларининг кўпайишига ҳамда тромбоцитлар ва лейкоцитларнинг фаоллашувига олиб келиб, цито- ва химокинларнинг (MCP-1, IL-8) қўшимча ишлаб чиқарилишига ва адгезия молекулалари VCAM-1 экспрессиясининг пайдо бўлишига олиб келади [15; б. 78-82]. Бундан ташқари, гипергомоцистеинемия антитромбин III рецепторлари (AT-III) бўлган эндотелиал хужайралардаги гепарин сульфат таркибини камайтириши исботланган. Муаллифларнинг фикрича, AT-IIIнинг эндотелиал хужайралар билан боғланиши камаёди, бу эса эндотелийнинг ички қатламининг атромбогенлигини бузади. Шу билан бирга, гипергомоцистеинемияда

протеин С (ПС) ва S (PS) фаоллиги пасаяди, тромбомодулиннинг тромбинга яқинлиги пасаяди. Буларнинг барчаси табиий антикоагулянтлар фаоллигининг кескин пасайишига олиб келади [39; 828 б.].

Гипергомоцистеинемия цитокинлар ва ўсиш омилларини ишлаб чиқаришни кучайтиради, натижада тўқима тромбопластини ажралади ва гиперкоагуляция ривожланади. Бундан ташқари, цитокинлар таъсири остида АТ-III, ПС, PS ва бошқалар каби табиий антикоагулянтларнинг синтези пасаяди. Буларнинг барчаси гиперкоагуляция, фибринолиз депрессиясининг ривожланишига олиб келади [22; 26 б.].

Адабиётларда келтирилишича, гомоцистеин миқдорининг ортиш даражаси, фибриноген концентрацияси, фон Виллебранд омили ва D-димер ўртасида ўзаро боғлиқлик мавжуд, бу қон томирлар ичида қон ивишининг фаоллашуvidан далолат беради [38; б. 66-67. 52; 26 б.]. Маълумки, тўқима плазминоген активатори ва плазминоген рецептор ёрдамида эндотелиал хужайралар юзасида бир-бири билан ўзаро таъсирлашади [62; б. 70-74].

Шундай қилиб, ГВ билан оғриган беморларда цитокинлар ва гомоцистеин концентрацияси ошади, бу эса тромбоцитлар агрегациясининг фаоллашуvi ҳамда юқори даражадаги аутоиммун яллиғланиш ривожланаётганлигидан далолат беради.

### **Геморрагик васкулит клиник кўриниши ва даволашда замонавий этиопатогенетик ёндашувлар**

ГВ энг кўп учрайдиган васкулитдир. Касалликнинг энг кўп учрайдиган мавсуми баҳор бўлиб, 31,7% да баҳорда кузатилади. ГВ клиник кечишида кўзиш ва ремиссия даври алмашилиб туради. Артрит, ошқозон ичак трактини ва буйракнинг зарарланиш даражаси мос равишда 54; 51,3 ва 29,1% ни ташкил этади [61; б. 98-102]. Эркакларда ошқозон ичак трактидан қон кетиш аёлларга қараганда кўп учрайди. Инвагинация, қайталаниш ва ошқозон ичак трактининг оғир зарарланиши билан касалланган ёки касалхонага ётқизишни

ва стероидлар билан даволанишни талаб қиладиган беморларнинг оғир буйрак етишмовчилигига мойиллиги аниқланган [113; б. 1707-1714].

Касалликнинг бошланиши кўпинча бир қатор аломатларнинг пайдо бўлиши билан кечади. Барча беморларда терисида геморрагик пурпура мавжуд бўлади. Классик ҳолатларда тошма геморрагик, макулопапуляр бўлиб, баъзида некрозгача ёки экссудатив таркибий қисмга эга. ГВнинг тери шаклидаги асосий симптом 2-5 мм диаметри петехиал геморрагик тошмалар бўлиб, қичимайди ва тери юзасидан кўтарилмайди. Геморрагик тошмалар пастдан юқорига қараб кетма-кетлик билан тошади [101; б. 27-29].

Геморрагик пурпура кўпинча оёқларда, симметрик тарзда, асосан ташқи юзасида жойлашган. Геморрагик тошма элементлари даврий ривожланиш билан тавсифланади: кўкариш, пигментация доғлари пайдо бўлиши ва уларнинг аста-секин йўқ бўлиб кетиши. Ушбу патологияда ортостатик пурпура кузатилади, яъни тик ҳолатда тошмалар кўпаяди [23; б. 24-26. 64; б. 24].

ГВ билан касалланган беморларнинг аксариятида бўғимларнинг шикастланиши артрит ёки артралгия шаклида (59-100%) учрайди. Кўпинча бўғим синдром терининг шикастланиши билан бир вақтда содир бўлади. Кўпинча оёқ бўғимлари зарарланади, билак ва тирсак бўғимлари камроқ шикастланади. Айрим беморларда абдоминал синдром мавжуд: қорин оғриғи, кўнгил айниш ва қусиш. Ушбу белгилар ичаклардан қон кетиши, йўғон ичак ва ичак тутилишининг геморрагик зарарланиши некрозли васкулит туфайли юзага келади. Одатда жараён ингичка ичакни, камроқ йўғон ичак, қизилўнгач ва ошқозонни ўз ичига олади. Гломерулонефрит ГВ билан оғриган беморларнинг 25-30%да учрайди. Нефропатиянинг 3та асосий клиник варианты мавжуд: ўртача протеинурия ва микрогематурия билан кечувчи пешоб синдроми; ўткир нефритик синдромнинг устунлиги билан кечувчи ўткир буйрак шикастланиши; нефротик ёки гипертензив, аралаш ёки яширин нефрит туридаги сурункали нефрит. Сурункали буйрак етишмовчилиги нефропатия бўлган беморларнинг 20-30%да ривожланади.

Ўпка, юрак ва марказий асаб тизимининг шикастланиши жуда кам учрайди [72; б. 39-43].

Болалардаги ГВнинг ўзига хос хусусиятлари, катталарникидан фаркли ўлароқ, касаллик ва юқори нафас йўллариининг инфекцияси ўртасидаги аниқ алоқа борлигидадир. Катталарда абдоминал синдром ва иситма камроқ учрайди, кўпинча тери ва бўғимларнинг зарарланиши кузатилади. ГВ билан оғриган беморларнинг 30-60%да буйрак шикастланиши аниқланади [67; б. 24-30]. ГВ нефропатияси ҳар 4- беморда учрайди ва касалликнинг биринчи қайталанишида бир хил частотада кузатилади [80; б. 13-17. 83; б. 106-113].

ГВ болаларнинг тахминан 30%да нефрит билан асоратланади. ГВнинг узок муддатли кечиши асосан сурункали буйрак касаллиги ривожланишига олиб келиб, одатда унинг ривожланиш хавфини дастлабки клиник белгилари асосида тахмин қилиб бўлмайди. Сурункали буйрак касаллиги ГВдан тўлик тиклангандан кейин ҳам узок муддатдан сўнг юзага келиши мумкин [12; 30 б. 55; 25 б.]. ГВ нефрити - бу гломерулаларнинг аутоиммун зарарланиши ва асептик яллиғланиши ҳисобига ривожланиб, агар ўз вақтида даволаш чоралари кўрилмаса сурункали буйрак касаллигига (СБК) олиб келади [88; б. 82-84].

Муаллифларнинг фикрича, 20 ёшгача танланган беморларнинг 20%да буйрак шикастланиши охир-оқибат СБКга олиб келади, аммо ўз вақтида ташхис қўйилгандан кейин даволаш чоралари кўрилганда бу кўрсаткич 5%гача камаяди. ГВ нефрити асосан ўз-ўзидан тузалиши ёки СБКга олиб келувчи эндокапилляр ва мезангиал пролиферация, гломеруляр асептик яллиғланишнинг ўткир эпизодлари билан тавсифланади [94; б. 563-573].

ГВда буйрак зарарланиши содир бўлганда одатда нефротик синдром билан кечувчи иккиламчи сурункали гломерулонефрит ёки ўткир гломерулонефрит ривожланади. Бунда пешобдаги оксил нафақат буйрак шикастланишининг белгиси, балки буйрак зарарланишининг ҳал қилувчи кўрсаткичи ва критик прогноз омили ҳисобланади [87; б. 765-771]. Баъзи тадқиқотларда келтирилиши бўйича буйрак зарарланиши хавфи ёшга қараб

ортади; хусусан, 10 ёшдан ошган болаларда буйрак зарарланиши эҳтимоли кўпроқ [115; б. 269-274. 93; б. 933-939]. Жиддий ҳамроҳ патологияси бор беморларда ГВ ташхиси ўз вақтида қўйилмайди ва бу кўплаб асоратлар ривожланишига олиб келади [27; б. 26-29. 46; б. 1067-1072. 65; б. 23-26. 70; б. 27-31].

Геморрагик васкулитни даволаш ҳозиргача муаммо бўлиб қолмоқда, чунки ҳозирга қадар етарлича текширувлар мавжуд эмас [108; б. 530-534]. ГВнинг бошланиши ёки қайталанишида терапевтик муолажалар касалликнинг патогенези, клиник шакли ва аҳволининг оғирлиги ва касалликнинг гистологик турига боғлиқ ҳолда тавсия этилиб, оғир ҳолатларда хаттоки интенсив терапияни қўллаш лозим бўлади. Шу билан бирга этиологик омилларни йўқ қилиш бўйича чора-тадбирларни ҳам ўз ичига олиши лозим. Муаллифларнинг фикрича, ГВ ни даволаш эрта бошланиши, фаол ва кенг қамровли бўлиши керак [69; б. 37-46].

Даволаш учун СБК пайдо бўлиш механизмини ва клиник кўринишини аниқлаштириш ва СБК учун энг мос даволаш усулини аниқлаш муҳимдир. Бир нечта тадқиқотлар шуни кўрсатадики, СБКнинг патогенезида IgA иммункомплекслари буйрак шикастланишига олиб келади. Шу сабабли иммуносупрессив терапия протеинурия ва аутоиммун жараёни камайтиришда самарали бўлган [98; б. 29-34].

ГВ нефритида энг самарали даволаш ноаниқ бўлиб қолмоқда. Дастлаб стероид терапия ва микофенолат мофетил, кейинчалик микофенолат мофетил таъсирида протеинурия кунига 5-6 г дан 12 ойда манфий протеинурия ва буйрак функцияси меъёр бўлишигача яхшиланган [123; б. 765-771].

Оути Жауҳоланинг 2011 йил ўтказган тадқиқотларида ГВ нефритини даволашда 5 мг/кг циклоспорин А ва 30 мг/кг метилпреднизолон препаратларининг самарадорлигини солиштирилганда циклоспорин А билан даволанган барча беморларда 3 ой ичида нефротик протеинурия йўқолишига эришилган, метилпреднизолон гуруҳининг жавоби секинроқ бўлган. Муаллифнинг фикрига кўра, Циклоспорин А олган беморларнинг

бирортасида қўшимча иммуносупрессив даво талаб қилинмаган, нефротик протеинуриянинг 100% йўқолиши ва 6 йиллик ўртача кузатувдан сўнг қўшимча терапия қилинмасдан буйракнинг 100% омон қолишини таъминлаган. Муаллиф, ГВни циклоспорин А билан даволаш самарали, хавфсиз ва метилпреднизолондан кам эмаслиги аниқланди [107; б. 2159-2166].

О. Жауҳоланинг тадқиқотларида нефропатияли беморларга ангиотензин ҳосил қилувчи фермент ингибиторлари (АСЕ-И) ёки  $\alpha$ -рецепторлари блокаторлари ва дипиридамолини нефротик гипертензияни олдини олиш мақсадида берилган. Нефропатия бўлган беморларнинг 72,2%и стероидлар ва микофенолат мофетил олган. 6 ойдан 5 ёшгача бўлган кузатув давридан сўнг, 38 беморда (70,4%) тўлиқ ремиссия кузатилган, фақат иккитасида фаол буйрак етишмовчилиги ривожланган ва беморларнинг бирортасида ГВ зўрайиши кузатилмаган. Муаллифларнинг маълумотларига кўра, микофенолат мофетил билан стероидлар каби комбинацияланган терапия гистологик ёки клиник жиҳатдан оғир ГВ учун самарали ҳисобланар экан. Шу билан бирга, триптериум гликозидлари ҳам ГВ да самарали бўлсада, репродуктив тизимга салбий таъсири уларни клиник амалиётида қўлланилишини чеклаб қўйди [107; б. 2159-2166].

Даволаш давомида геморрагик тошмалар йўқолгунча, камида 3-4 ҳафта ётоқ тартиби белгиланади. Унинг бузилиши геморрагик тошмаларнинг қайталанишига олиб келиши мумкин. Шу билан бирга гипоаллергенли парҳез тавсия этилади, эмлашни истисно қилиш ва бактериал қўзғатувчиларни аниқлаш ва бартараф этиш чоралари кўрилади [72; б. 39-43].

Касалликнинг тери ва бўғим шакли енгил кечишида сулфасалазин кунига 1-2 г миқдорда ўртача 6 ой давомида буюрилади, баъзида ностероид яллиғланишга қарши дори воситалар (ибупрофен, кетопрофен) тавсия этилади. Қорин синдроми учун оғиз орқали преднизолонни кунига 0,5-1,0 мг/кг дозада 2 ҳафта давомида буюрилади, сўнг аста-секин схема бўйича дозани камайтиради. Кучли абдоминал синдромда 3 кун давомида 500-



1000 мг преднизолонни томир ичига юбориш тавсия этилади (пульс терапияси). Агар буйракнинг жиддий шикастланиши бўлса, глюкокортикоид монотерапияси самарасиздир. Нефротик синдромда ёки тез суръатларда ўсиб боровчи нефропатияда глюкокортикоидлар циклофосфамид билан бирлаштирилади. Базис терапия сифатида иммуносупрессив терапия билан бирга молекуляр оғирлиги кичик гепаринлар қўшилади. Шу билан бирга плазмаферезнинг такрорий сеансларининг ижобий таъсири ҳақида хабарлар мавжуд [73; 26 б.].

Адабиётлар таҳлили шуни кўрсатдики, ГВ ҳозирги кунда кенг тарқалиб боровчи касалликлардан бири бўлиб, келиб чиқиши, патогенези, лаборатор ташхисоти ва даволаш жиҳатдан тиббиётнинг тўлиқ ечилмаган муаммолардан бири ҳисобланади. Бу полиэтиологик касаллик бўлиб, кўпинча этиологияси номаълумлигича қолмоқда, клиник кўринишлари турлича бўлиб, кўпинча жадаллашиб боровчи ва асоратларга олиб келувчи касалликдир. Васкулит учун хавфли омиллар орасида ёшни (болалар ва ёшларда кўп учраши), гипотермия, ҳаддан ташқари инсоляция, оғир жисмоний ва рухий стресс, травма, жарроҳлик, жигар касалликлари, қандли диабет, гипертония касаллиги аҳамиятлидир. ГВ тери, ички аъзоларнинг шикастланиши ва оғир, баъзан ҳаёт учун хавфли асоратларнинг ривожланиши билан характерланади.

Адабиётларда келтирилишича, бундай беморларда эндотелийни шикастланиши кузатилиб, бунга сабаб ўткир яллиғланиш оқсилларини, гомоцистеин миқдори ортиш, иммун комплексларни эндотелийга адгезияланиши бўлиши мумкин. Уларнинг бундай ўзгариши фибриноген концентрацияси, фон Виллебранд омили ва D-димер ўртасида ўзаро боғлиқлик мавжудлиги, бу қон томирлар ичида қон ивишининг фаоллашувига олиб келади. Тўқима плазминоген активатори ва плазминоген рецептор ёрдамида эндотелиал ҳужайралар юзасида бир-бири билан ўзаро таъсирлашади микротромблар ривожланишига олиб келиши мумкин. ГВ билан оғриган беморларда цитокинлар ва гомоцистеин концентрацияси

ошади, бу эса тромбоцитлар агрегациясининг фаоллашуви, ҳамда юқори даражадаги аутоиммун яллиғланиш ривожланаётганлигидан далолат беради.

ГВни даволаш тиббиётнинг муаммоларидан биридир. Уни даволашда нафақат этиологик омил, беморнинг ёши ва касалликнинг клиник кечиши аҳамиятлидир, балки патогенетик даво билан биргаликда эндотелийнинг функциясини тикловчи дори воситалар буюришни таққозо этади. Шу сабабли бизнинг асосий мақсадимиз эндотелий дисфункцияси даражасига кўра ГВни даволаш самарадорлигини ошириш бўлди.

## ТАДҚИҚОТ ОБЪЕКТИ ВА МАТЕРИАЛИ

### Клиник материалнинг умумий тавсифи

Клиник тадқиқотлар 2018-2021 йиллар давомида Тошкент Тиббиёт Академиясининг кўп тармоқли клиникаси Эндогематология бўлимида ўтказилди. Тадқиқотда 18 ёшдан 74 ёшгача бўлган геморрагик васкулит билан касалланган 64 нафар эркак ва 101 нафар аёллар, жами 165 нафар бемор қатнашди (асосий гуруҳ). Назорат гуруҳи сифатида тахминан шу ёшдаги 20 нафар соғлом волонтерлар олинди (назорат гуруҳи). Тадқиқотга барча беморлар ўз хоҳиши билан иштирок этишди.

Беморларнинг ёши ва жинси бўйича тақсимланишини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, беморлар орасида аёллар устунлик қилди ва эркаклар деярли икки баравар кам бўлди. 18-44 ёшдаги асосий гуруҳдаги беморлар орасида 79 (47,9%) аёл ва 48 (29,1%) эркак, 45-59 ёшда – 14 (8,5%) аёл ва 10 (6,1%) эркак ҳамда 60-74 ёшдаги беморлар орасида 8 (4,8%) аёл ва 6 (3,6%) нафар эркак беморлар аниқланди (2.1- жадвал).

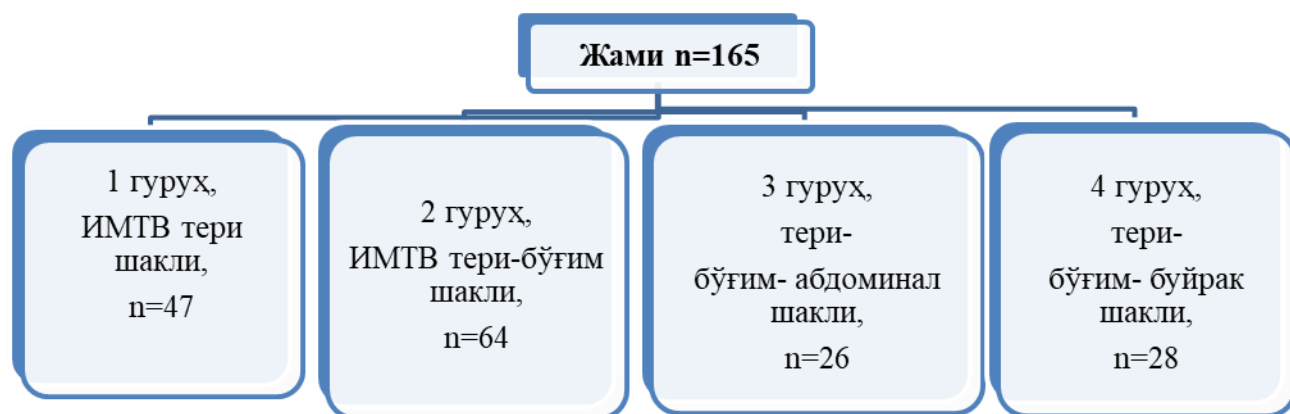
#### 2.1-жадвал

#### ГВ билан оғриган беморларни ёши ва жинси бўйича тақсимланиши

Гуруҳ	жинси	Ёши						Жами	
		18-44		45-59		60-74			
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Назорат гуруҳи, n=20	М	3	15,0	1	5,0	1	5,0	8	40
	Ж	3	15,0	1	5,0	1	5,0	12	60
Жами:		6	30	2	10	2	10	20	100
Асосий гуруҳ, n=165	М	48	29,1	10	6,1	6	3,6	64	38,8
	Ж	79	47,9	14	8,5	8	4,8	101	61,2
Жами:		127	77	24	14,6	14	8,4	165	100

2.1-жадвалдан кўриниб турибдики, беморларнинг аксарияти репродуктив ёшдагилар бўлиб, 18 ёшдан 44 ёшгача 77% ни ташкил этди. Бунда аёллар ва эркаклар орасидаги нисбат сақланиб қолди.

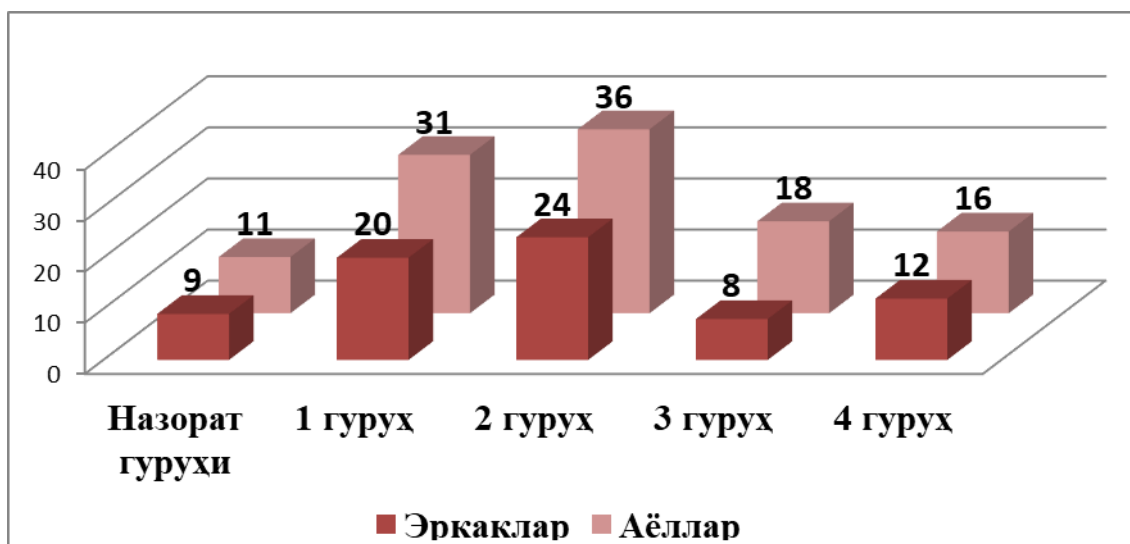
ГВ тери, бўғимлар, ошқозон-ичак тракти ва буйрак капиллярларини зарарлайди. Шунинг учун биз Чапел Ҳилл иккинчи халқаро консенсус конференциясида таклиф этилган таснифи бўйича ГВли беморларни юқорида келтирилган шаклларга бўлдик [95; б. 1-11]. Ташхис шикоятлар, ҳаёт ва касаллик анамнези, касалликнинг клиник белгилари ва лаборатор маълумотлар асосида аниқланди. Касалликнинг объектив маълумотлари ва анамнезига алоҳида эътибор берилди: вақти-вақти билан терида майда нуқтасимон қон қуйилиши пайдо бўлиши, тошмадан сўнг гиперпигментация қолиши, бўғимларда оғриқ, шиш, пешобнинг қизариши, қорин оғриши ва б. Булар қуйидаги шаклларига бўлинган: 47 (28,5%) беморда тери шакли (1-гурух), 64 (38,8%) беморларда тери-бўғим шакли (2-гурух), 26 (15,8%) беморда тери-бўғим ва абдоминал шакли (3-гурух) ҳамда 28 (16,9%) беморда тери-бўғим ва буйрак шакли (4-гурух) кузатилди (2.1-расм).



Назорат гуруҳи - 20 соғлом одамлар

### 2.1-расм. Тадқиқот дизайни.

Беморларни ёши ва жинси бўйича гуруҳларга тақсимланишини таҳлил қиладиган бўлсак, биринчи ва иккинчи гуруҳларда аёлларнинг кўп учраши аниқланган бўлса, тўртинчи гуруҳда эркаклар сони бироз ортганлигини кузатдик (2.2-расм). Юқоридаги маълумотлардан кўришиб турибдики, текширилаётган беморлар орасида 101 аёл (61,2%) устунлик қилди ва ёш жиҳатидан 30-49 ёшдаги беморлар 44,9%ни ташкил этди.



**2.2-расм. ГВ беморларни гуруҳларда жинсга мос тақсимланиши.**

93 (56,4%) беморда ГВ ривожланиши юқори нафас йўлларида инфекциялари (тонзиллит, ўткир респиратор вирусли инфекциялар (ОРВИ) ва б.) фониди, 37 (22,4%) беморда ГВ дори-дармонларни қабул қилганидан кейин содир бўлди ва 35 (21,2%) беморда ГВ ривожланиш сабабини аниқлашнинг имкони бўлмади. Шу билан бирга, 75 (45,4%) беморда анамнезида аллергия касалликлар бўлганлиги аниқланди. Ҳаёт анамнезини таҳлил қилишда 27 (16,4%) беморда қон ивиш тизимининг бузилишлари кузатилганлиги аниқланди.

Беморларни физик текширувдан ўтказиш ва шикоятларни йиғиш билан бир қаторда тери остига қон қўйилишининг пайдо бўлиш давомийлиги, бўғимлар ва қорин оғриғининг давомийлиги, ГВ аралаш турида касаллик тарихини ўрганишда пешоб ва нажасдаги қон, қоринда оғриқ ва бошқа белгиларнинг пайдо бўлиш вақти алоҳида аҳамиятга эга. Текширувга киритилган ГВ билан касалланган беморларда касаллик давомийлиги ўртача  $1,25 \pm 0,24$  йилни ташкил этди (2.2-жадвал).

Шундай қилиб, 1 ойгача ГВ билан оғриган беморлар 41 (24,8%), 1 йилгача касалланган беморлар 66 (40,1%), 2-4 йил давомида касалланган беморлар 38 (23,0%) ва 5 йилдан ортиқ касалланган беморлар 21 (12,7%) нафарни ташкил этди. Агар 1- ва 2- гуруҳларда касалликнинг давомийлиги

асосан 1 йилгача бўлган бўлса (76,6 ва 65,6%), касалликнинг оғир шаклларида кечиши 5 йил ва ундан ортиқ бўлди (1-гурухда – 4,3%, 2-гурухда – 7,8%, 3-гурухда – 30,8% ва 4-гурухда – 32,1% беморларда аниқланди).

## 2.2 жадвал

### ГВ билан касалланган беморларнинг касаллик давомийлиги бўйича тақсимланиши

Гуруҳлар	Касаллик давомийлиги							
	1 ойгача		1 йилгача		2-4 йил		5 йилдан ортиқ	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
биринчи, n=47	15	31,9	21	44,7	9	19,1	2	4,3
тўртинчи, n=64	19	29,7	23	35,9	17	26,6	5	7,8
учинчи, n=26	3	15,4	8	26,9	7	26,9	8	30,8
тўртинчи, n=28	4	14,3	7	25,0	8	28,6	9	32,1
Жами, n=165	41	24,8	59	35,8	41	24,8	24	14,6

## Тадқиқот усуллари

### Умумий клиник тадқиқотлар

Қонни текшириш натижаларини таҳлил қилиш лаборатор ташхисот ва доимий терапия мониторингининг ажралмас қисмидир. Тромбоцитлар сони билан умумий қон таҳлили MINDRAY 5000 (Хитой) гематологик анализаторида ўтказилди. Қонни текшириш учун замонавий автоматлаштирилган анализаторлардан фойдаланиш гемопозитик тизимнинг ҳолати ҳамда унинг турли ташқи ва ички омилларга таъсири ҳақида етарли даражада клиник маълумот олиш имконини беради. MINDRAY 5000 юқори технологияли гематологик анализатори 23 та параметр, 3 та гистограммани

ўлчаш имкониятига эга. Ушбу анализатор қуйидаги ўлчов усулларидан фойдаланади: қизил қон ҳужайралар (RBC) ва тромбоцитлар (PLT) сонини аниқлаш учун импеданс усули; гемоглобинни (Hb) аниқлаш учун колориметрик усул; оқ қон ҳужайралар сони (WBC) ва лейкоформулани аниқлаш учун оқим лазерцитометрияси. Қолган параметрлар бўйича натижалар ҳисобланди.

Клиник таҳлил учун қон оч қоринга беморнинг бармоғидан ёки томиридан, К-ЭДТА антикоагулянтли пробиркага олинди. Қон намуналарини 5 дақиқадан 1 соатгача текширилиши мумкин. Таҳлил қон намунасини олгандан кейин 6-8 соатдан кейин ўтказилганда, натижаларнинг ишончилиги пасайди. Умумий қон таҳлили учун анализатор 15 мкл (CBC+ДИФФ режими) ёки 11,7 мкл (CBCҳолати) қонни олди.

Аспирацияланган намуна RBC камерасида М-52Д эритроувчиси билан тез ва аниқ равишда суюлтирилди. Қон намуналарини суюлтириш қон ҳужайраларини ҳисоблаш ва ўлчамларини аниқлаш учун барқарор муҳитни таъминлаш учун зарур. Кейинчалик, намуна икки қисмга бўлинади: бири яна суюлтирилади ва турли хил реагентлар билан ишлов берилди. Лейкоцитлар каналида, эритроцитлар лизиси ва лейкоцитлар стабиллашгандан сўнг, цитокимёвий реакция пайдо бўлади, сўнгра лейкоцитлар иккита белгига кўра фарқланди: ҳужайра катталиги, лазер нурларини сочилиши, ёруғликнинг ютилишига кўра. Базофилларни бошқа гранулоцитлардан фарқлаш базоканалда амалга оширилди. Базофиллардан ташқари барча лейкоцитларнинг цитоплазмаси намунани ўзига хос лизат билан қайта ишлагандан сўнг лизисга учради. Кейин каналда лазер нурларининг тарқалиши 2 даража бурчак остида ўлчанди. -3даража ва 5даража, -15 даража, бу ҳужайраларни ядро шаклига қараб ажратишга имкон берди. Шундай қилиб, қон элементларини тўлиқ дифференциал ҳисоблаш билан ишлайдиган асбоблардан фойдаланиш таҳлилнинг аниқлигини оширишга, меъёр ва патологияни текширишга, ҳамда қон ўзгаришини динамик равишда кузатишга имкон берди.

## **Гемостазиологик тадқиқотлар**

**Гемостаз** – бу биологик тизим бўлиб, бир томондан қоннинг суяқлигини, иккинчи томондан қон кетишнинг олдини олиш ва қон тўхтатишни таъминлайди.

**Гемостаз шартли равишда 2 га бўлинади:**

1. бирламчи томир-тромбоцитар гемостаз.
2. Иккиламчи коагуляцион гемостаз.

**Гемостаз тизими қуйидаги компонентлардан иборат:**

- 1. Қон томир компоненти**
- 2. Қон ивиш хужайра омиллари**
- 3. Қон ивиш плазма омиллари**

### **1. Қон томир компоненти**

Қон томирлар деворининг жароҳатланиши фаол тромбопластин ажралишига олиб келади. У эса коагуляцион гемостаз бошланиши учун тўртки ҳисобланади. Шу билан бирга қон томир деворидан ажралувчи Виллебранд омилли тромбоцитар гемостаз фаоллашишига олиб келади.

Қон ивиш жараёнида дастлаб серотонин таъсирида жароҳатланган қон томир қисқаради ва қон кетиш соҳасини кичрайтиради. Гепарин эса бевосита таъсир қиливчи антикоагулянт бўлиб, қон ивишига қарши таъсирга эга. Эндотелий юзасидаги гепарин эса қонни суяқ ҳолда сақлаб туриш ва қон томир юзасига қон ивиш омиллари ёпишиб қолишидан асраб туради. Шунингдек, қон томир эндотелий хужайраларидаги антитромбин I, II ва III омиллари қон зардобиди тромбин ва унинг фаоллиги кўпайиб кетишининг олдини олади.

### **2. Қон ивиш хужайра омиллари**

Тромбоцитлар гемостатик жараённинг барча фазаларида иштирок этади. Тромбоцит қон хужайраси бўлиб, унда 60 дан ортиқ биологик фаол моддалар мавжуд. Улардан 12 таси бевосита қон ивиш жараёнига таъсир қилувчи омиллардир.



Тромбоцитлар қуйидаги жараёнларда иштирок этади:

1. Микротомирлар бутунлиги, резистентлиги ва ўтказувчанлигини таъминлайди.
2. Адгезия ва агрегация фаолияти орқали бирламчи тромбоцитар пробка шаклланишида қатнашади.
3. Қон кетиш жойига плазма ивиш омилларини олиб келади.
4. Қон лахтаси ретракциясини таъминлайди.

Тромбоцитларнинг адгезия, агрегация ва ретракция фаолиятлари маълум. Адгезия тромбоцитларнинг қон томирининг зарарланган жойига ёпишишидир. Зарарланган қон томир деворидан ажралувчи Виллебранд омили тромбоцитлар фаоллашиши ва томир деворига адгезиясига олиб келади. Адгезия бўлган тромбоцитлар ҳам ўз таркибидаги Виллебранд омилини ажратади ва тромбоцитлар агрегациясига олиб келади. Агрегация – тромбоцитларнинг бир бирига ёпишишидир. Ҳосил бўлган тромб қисқаришини тромбоцитлар ретракцияси таъминлайди. Ретракция лахта ҳосил бўлгандан 15 – 30 дақиқадан кейин бошланиб, 30 дақиқадан 3 соатгача давом этади. Ҳосил бўлган оқ тромбга лейкоцитлар ва эритроцитлар ҳам ёпишади ва қизил тромб ҳосил бўлади. Лекин бу тромб суюқ ва оқувчан бўлиб, кичик калибрли томирлардан қон кетишини тўхтата олади холос. Тромбоцитлар тромбопластини ва плазма тромбопластини қўшилиб, фаол тромбопластин ҳосил қилади, унинг таъсирида эса коагуляцион гемостаз фаоллашади.

Қон ивиши мураккаб жараён бўлиб, қуйидаги босқичлардан иборат:

- I босқич - фаол тромбопластин ҳосил бўлиши;
- II босқич - протромбиннинг тромбинга айланиши;
- III босқич - фибриногеннинг фибринга айланиши;
- IV босқич - қон лахтаси ретракцияси;
- V босқич - фибринолиз.

### 3. Қон ивиш плазма омиллари

Қон плазмасида 13та қон ивиш омиллари мавжуд:

Омиллар	Омиллар таркиби
I омил	Фибриноген
II омил	Протромбин
III омил	Қон зардобидаги тромбопластин
IV омил	Кальций ионлари
V омил	Проакцелери
VI омил	Акцелерин
VII омил	Проконвертин ва конвертин
VIII омил	Антигемофил глобулин А
IX омил	Антигемофил глобулин В
X омил	Стюарт - Прауэр омили
XI омил	Антигемофил глобулин С
XII омил	Хагеман омили
XIII омил	фибринни мустахкамловчи омил

Соғлом одамнинг қонида қон зардобии омиллари нофаол шаклда бўлиб, улар фақат одам организми учун хавф туғилганда, яъни қон томир шикастланганда фаол шаклга ўтади ва тромб ҳосил бўлишини таъминлайди.

Редрактозим - қон томири жароҳатланган жойда қон кетишини тўхта-тиш учун ҳосил бўлган тромб қисқариши, яъни ретракциясини таъминлайди.

Фибринолизин антикоагулянтлар қаторига тегишли бўлиб, қон тўхтагандан сўнг тромбни эритади.

Фаол тромбопластин таъсирида протромбинтромбинга айланади, ўз навбатида тромбин эса фибриногенни фибринга айлантиради. Фибрин ислари тромбни мустахкамлайди.

Қон кетиши тўхтагандан сўнг, қон томир девори тикланиб, фибринолизин ёки плазмин таъсирида тромб эритилади.

### **Гемостаз шартли равишда 2 га бўлинади:**

3. бирламчи томир-тромбоцитар гемостаз.
4. Иккиламчи коагуляцион гемостаз.

## **Гемостаз тизимини текшириш**

### **Текширишга тайёрлаш.**

Қон эрталаб, оч қоринда олинади. Қон олганда томирни узоқ қисилиб қолиши ёки қўлни кўп ҳаракатлантириш плазма омилларининг ошишига олиб келади.

### **Текшириш учун материал.**

3,2% натрий цитратга олинган веноз қон.

Агрегация учун 3,2% натрий цитратга олинган қоннинг тромбоцитларга бой плазмаси.

### **Талаблар:**

1. Гемостазни текшириш асосий материали веноз қон.

Капилляр қон қуйидаги ҳолатларда ишлатилиши мумкин:

- тромбоцитлар миқдорини аниқлаш;
- қон кетиш вақтини аниқлаш;
- қон ивиш вақтини текшириш;
- чақалоқларда экспресс-диагностика учун.

2. Қон олишда веноз стаз(жгут қўйиш) давомийлиги 1 минутдан ошмаслиги лозим.

3. Қон билан венасидан кенг тирқишли нина ёрдамида олинади.

4. Қон 3,2%натрий цитратли пластик пробиркага олинади. Шиша пробиркага олиш мумкин эмас.

5. Қон ва 3,2%натрий цитрат нисбати 9:1 бўлиши керак.

6. Олинган қон лабораторияга 45 минутда етказиб берилиши керак.

### **Томир тромбоцитар гемостазни текшириш усуллари.**

#### **1. Тромбоцитлар миқдорини аниқлаш.**

Нормада тромбоцитлар  $180 - 320 \times 10^9/\text{л}$ . Амалиётда икки хил усул қўлланилади:

- бевосита қон таркибида санаш (Горяев камераси ёки анализатор ёрдамида).
- Фолио усулида қон суртмасида 1000 та эритроцитга нисбатан санаш ва 1л қондаги эритроцитларга кўпайтириш.

#### **2. Қон кетиш вақтини аниқлаш (Дьюке бўйича).**

Дьюке бўйича юза қон томирларнинг бутунлиги бузилгандан кейин қон кетиш вақти аниқланади. Нормада 2 – 4 дақиқа. Тромбоцитопенияларда ва тромбоцитопатияларда узаяди.

#### **3. Тромбоцитлар адгезияси.**

Тромбоцитлар адгезияси шиша толалардан стандарт тезликда маълум хажмдаги қонни ўтказгандан кейин, толаларда ушланиб қолинган тромбоцитлар сони билан аниқланади. Нормада тромбоцитлар адгезияси 20 – 40% ташкил этади. Тромбоцитлар адгезияси камайиши тромбоцитопатияларга хос.

#### **4. Тромбоцитлар агрегацияси.**

Тромбоцитлар агрегацияси фотометрик усулда агрегометр ёрдамида аниқланади. Бунда тромбоцитга бой плазмага агрегат ҳосил қилувчи модда (АДФ, коллаген, адреналин, ристомин) қўшилади ва агрегометрда эгри чизик ҳосил бўлади. Тромбоцитлар агрегацияси нормада 55 - 145% бўлиб, камайиши тромбоцитопатияларга хос.

#### **5. Қон лахтаси ретракцияси.**

Пробиргака стабилизаторлар қўшилмаган қон олинади ва 37°C ли сув хаммомига қуйилади ва қон лахтаси ретракцияси мавжудлиги текширилади. Нормада қон лахтаси 30 - 60 дақиқадан сўнг ретракция бўлади. Оғир тромбоцитопения ва тромбоцитопатияларда ретракция кузатилмайди.

### **Коагуляцион гемостазни текшириш усуллари.**

#### **1. Қон ивиш вақти (Моравиц бўйича).**

Қон ивиш вақти нормада бошланиши 2-3 минут, яқунланиши 4-5 минутни ташкил этади. Қон ивиш вақти узайиши коагулопатияларда кузатилади.

#### **2. Плазманинг рекальцификация вақти (Bergerhof ва Рока бўйича).**

Тромбоцитар плазмага оптимал миқдор кальций хлорид қўшилади ва ивиш вақти ўлчанади. Нормада кўрсаткич 60-120 секунд. Рекальцификация вақти узайиши плазма омилларининг танқислиги, плазмада гепарин кўплиги билан боғлиқ.

#### **3. Плазманинг гепаринга толерантлиги.**

Цитрат ёки оксалатли плазманинг рекальцификация вақтига гепариннинг таъсири. Нормада 6-9 минут. Қисқариши антитромбин III танқислигига, узайиши гепаринга юқори сезгирликдан далолат беради. Гипокоагуляцияси бор беморларда қўлланмайди.

#### **4. Протромбин вақти (ПВ).**

ПВ VII омил фаоллиги, бевосита антикоагулянтлар билан даволаш мониторингини аниқлашда аҳамиятли. Нормада 9-12 секунд. ПВ қисқариши гиперкоагуляцияга, қисқариши эса гипокоагуляцияга хос.

#### **5. Актив қисман тромбопластин вақти.**

АҚТВ гепаринотерапия назорати, қон ивиш ички омилларини аниқлашда аҳамиятли. АҚТВ нормада 21-35 секунд. АҚТВ қисқариши тромбоз ва тромбоэмболияларга хос. АҚТВ узайиши плазма омиллари дефицитига (VIII - гемофилия А, IX – гемофилия В, XI, XII) хос.

## **6. VIII, IX ва XI омиллар - антигемофил глобулин А, В ва С.**

Антигемофил глобулин А, В ва С туғма танқислиги гемофилия касаллиги сабабчиси дир. VIII омил нормада 70-150%. IX омил нормада 60-140%.

## **7. V омил**

Нормада 70 - 140%. V омил туғма танқислиги парагемофилия касаллигининг сабабчиси дир.

## **8. Тромбин вақти (ТВ).**

ТВ қон ивишининг якуний босқичини – тромбин таъсирида фибриногеннинг фибринга айланишини баҳолайди. Нормада ТВ 15-18 секунд. ТВ узайиши гепаринотерапия, гипофибриногенемияга (фибриноген 1,0 г/л дан кам) хос. ТВ қисқариши гиперфибриногенемия (фибриноген 6,0 г/л дан кўп) ва ДВС-синдром гиперкоагуляция босқичига хос.

## **9. Фибриноген.**

Фибриноген тромбин ва XIIIа омил таъсирида фибринга айланади. Нормада фибриноген 2,0-4,0 г/л.

Фибриноген ўткир фаза оксигли бўлганлиги учун унинг миқдори оғир бактериал инфекциялар, травма ва тромбозда 10 г/л дан ошиб кетиши мумкин. Шу билан бирга фибриноген миқдори буйрак касалликлари (пиелонефрит, гломерулонефрит, гемолитик-уремик синдром), коллагенозлар (ревматоидли артрит, тугунчали периартериит), тунги пароксизмал гемоглобинурия, ўсмалар ва б. ошади. Фибриноген миқдори камайиши туғма фибриноген танқислиги, жигар етишмовчилиги, ДВС-синдром гипокоагуляция босқичи, ўткир фибринолитик тхололар, инфекцион мононуклеозда учрайди. Медикаментоз гипофибриногенемия натрия вальпроат, фибратлар, фенобарбитал, стрептокиназа, урокиназа, L-аспарагиназа қабул қилганда учраши мумкин.

## **10. Этанол ва протамин сульфат тестлари.**

Плазмага 50% этанол эритмаси ёки 1% протамин сульфат эритмаси кўшилади. Эрувчан фибрин мономер комплекслар бўлганда гель ҳосил бўлади ва натижа мусбат деб баҳоланади. Мусбат натижа ДВС-синдром

гиперкоагуляция босқичида, массив тромбозлар ва тромбоэмболияларда кузатилади.

### **Тромбоцитопоз. Тромбоцитларни санаш усуллари.**

#### **Тромбоцитозлар. Тромбоцитопениялар. Тромбоцит қатор патологиясида қон ва суяк кўмиги цитологик диагностикаси.**

Организмда тромбоцитлар шаклланиш жараёни тромбоцитопоз деб аталади. Тромбоцитларнинг она хужайраси мегакариоцитар хужайра ҳисобланади.

Мегакариоцитар хужайра элементлари суяк кўмигидаги миелоид олди хужайраларидан ҳосил бўлади, дифференциалланади ва етилади. Мегакариоцитопоз асосий стимуляторлари: ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-11, коллония стимулловчи омиллар, эритропоэтин, тромбопоэтин.

Тромбоцитопоз тескари боғ принцига асосланган: қондаги тромбоцитлар кўпайиши тромбоцитопозни тўхтатади, тромбоцитопения тромбоцитларнинг ҳосил бўлишини стимуллади. Суяк кўмигида мегакариоцит хужайра бир қанча морфологик дифференциация босқичларидан ўтади: мегакариобластлар, промегакариоцитлар ва мегакариоцитлар. Мегакариоцитар қатор хужайраларининг 75-85% ини мегакариоцитлар, 10% ини мегакариобластлар, 15% ини промегакариоцитлар ташкил этади.

Мегакариоцит - гигант полиплоид хужайра бўлиб, диаметри 60-120 мкм. Мегакариоцит полиморф ядроли, кенг, пушти рангли цитоплазмали, тромбоцитларни сақловчи катта хужайрадир.

Мегакариоцитларнинг асосий вазифаси тромбоцитларни ҳосил қилиш ва уларнинг сонини доимий сақлашдир. Битта мегакариоцитдан 5000 гача тромбоцитлар ажралади. Нормада 60-70% Мегакариоцитлар фаол, яъни тромбоцитларни ҳосил қилади. Тромбоцитларнинг тахминан 80% қонда, 20 % эса талокда бўлади. Тромбоцитлар 7-8 кун яшайди.

**Тромбоцит** ядросиз, 2-4 мкм диаметрли хужайра бўлиб, гемостаз ва қон ивишда иштирок этади. Соғлом одамда тромбоцитлар сони  $180-320 \times 10^9 / \text{л}$ .

Тромбоцитлар йўмалоқва овал шаклда, цитоплазмаси оч бинафша рангга бўялган гиаломер ва марказий пушти - бинафша рангли грануломер қисмлардан ташкил топган.

### **Тромбоцитнинг вазифалари:**

1. Ангиотрофик: қон-томир деворини озиклантиради ва мустаҳкамлигини таъминлайди.

2. Адгезия: бирламчи гемостазда ҳосил бўлувчи тромбоцитлар шикастланган қон томир деворига ёпишади.

3. Агрегация тромбоцитлар бир-бирига ёпишади.

4. Лахта ретракцияси: тромбоцитлар бир-бири билан бириккади, натижада қон лахтаси қисқаради ва тромб ҳосил бўлади.

5. Қон кетишини камайтириш учун вазоконстрикторларни ишлаб чиқаради.

**Тромбоцитоз** қонда тромбоцитлар сонининг кўпайиши, **тромбоцитопения** эса тромбоцитлар сонининг камайишидир.

Тромбоцитоз ва тромбоцитопения турлари:

1. **Бирламчи (абсолют) тромбоцитозда** тромбоцитлар сони  $400 \times 10^9/\text{л}$  дан ошади, суяк кўмигида мегакариоцитар қатор хужайраларининг фаоллиги ошади. Бирламчи (абсолют) тромбоцитоз қуйидаги ҳолларда учрайди:

- a. Мегакариоцитар лейкозда (эссенциал тромбоцитемия)
- b. Эритремияда
- c. Сурункали миелолейкозда
- d. Миелофиброзда

2. **Иккиламчи (абсолют) тромбоцитоз** келиб чиқиши мумкин:

- a. Овқат еганда
- b. Толиқишда
- c. Қон кетишдан сўнг
- d. Асфиксияда
- e. Гемолизда
- f. Куйишда



- g. Саркоидозда
- h. Жаррохлик амалиётидан сўнг
- i. Спленектомиядан сўнг
- j. Кортикостероидлар билан даволашдан сўнг
- k. Сурункали яллиғланиш касалликларида (ревматоидли артрит, носпесифик ярали колит, сил, остеомиелит)
- l. Ёмон сифатли ўсмалар

### 3. Нисбий тромбоцитоз сабаблари:

- a. Дегидратация
- b. Қон қуйилиши

Тромбоцитоз хавфли клиник белгилари тромбоцитлар концентрациясининг  $700-900 \times 10^9/\text{л}$  даражасида ҳосил бўлади. Тромбоцитозларда тромбоз пайдо бўлиши, тромбоэмболиялар келиб чиқиши мумкин.

**Абсолют тромбоцитопения** тромбоцитлар сонинг  $150 \times 10^9/\text{л}$  дан кам бўлишидир. Тромбоцитопения клиник намоён бўлиши  $70 \times 10^9/\text{л}$  дан камайганда кузатилади. Абсолют тромбоцитопения қуйидаги ҳолларда учрайди:

1. Тромбоцитопоз наследий патологияси
2. Иммун тромбоцитопения (аутоиммун)
3. Қон касалликлари (апластик, мегалобласт анемиялар, лейкозлар, пароксизмал тунги гемоглобинурия)
4. Кучли қон кетиши
5. Суяк кўмигининг шикастланиши (метастазларда, силда, радиацияда)
6. гемалитик - уремик синдром
7. буйрак етишовчилиги
8. жигар касалликлари
9. қон томир, талоқ, ўсмалари
10. еклампсия
11. гипертериоз, гипотиреоз

12. Юқумли касалликлар (вирус, бактерия, риккетсиоз, безгак, токсоплазмоз, одам иммун танқислик синдроми)
13. Ҳомиладорликда эклампсия
14. Ҳайз кўриш
15. Дори воситалари таъсири (цитостатиклар, аналгетиклар, антигистамин воситалари, антибиотиклар ва б.)
16. Спиртли ичимликлар, оғир металллар билан заҳарланиш
17. Гиперспленизм, диссиминипланган томир ичи ивиш синдроми, гемодиализдан сўнг.

### **Тромбоцитларнинг морфологияси**

Соғлом одам қонида Романовский-Гимза усулида бўялганда асосан 4 хил тромбоцитлар фарқланади:

1. Етилган тромбоцитлар 90-95% бўлиб, юмалоқ ёки овал шаклида, диаметри 3-4 мкм, гиаломер ва грануломерлари аниқ ажралиб туради.
2. Ёш етилмаган тромбоцитлар 0-1% бўлиб, ўлчами 4-6 мкм.
3. Қари тромбоцитлар 2-6% бўлиб, олчами 2-3 мкм, думолоқ, овал, тишсимон шаклида ингичка цитоплазмага эга.
4. Шикастланган, дегенератив тромбоцитлар 0-1%, катта ўлчамда, узунчоқ, кўк ёки пушти цитоплазмали, азурофил доначали, вакуолизацияланган хужайрадир.

### **Тромбоцитларни санаш усуллари**

1. Фолио усули
2. Горяев камерасида санаш
3. Электрон автоматик гематологик анализаторида санаш

### **Фолио усули билан тромбоцитлар сонини аниқлаш**

1. Панченков капиллярига “25 чизигигача” 14% магний сульфат эритмаси ёки 6% этилендиаминтетраацетат (ЕДТА) олинади ва пробиркага қуйилади.
2. Бармоқдан олинган қон Панченков капиллярнинг К чизигигача олинади ва пробиркага солинади.

3. Пробирка яхшилаб аралаштирилади ва ундан суртма тайёрланади, фиксацияланади ва Романовский - Гимза усулида бўялади.

4. 1000 марта катталаштирилган майдонда тромбоцитлар сони 1000 эритроцитга нисбатан саналади (%).

5. 1 мкл қонда эритроцитлар сонини билган ҳолда ва мингта эритроцитлар сонига нисбатан, формулага асосланиб 1мкл ли қондаги тромбоцитлар сони ҳисобланади.

$$\text{Тромбоцит (x10}^9\text{/л)} = \text{Эритроцит} \times \text{тромбоцит (\%)} / 100$$

Нормада Фолио усули бўйича тромбоцитлар сони мингта эритроцитга нисбатан 45-70%.

### **Горьев камерасида тромбоцитлар сонини аниқлаш**

1. Пробиракага 1% - 4 мл аммоний ацетат эритмаси солинади
2. Пробиркага 20 мкл қон солинади, яхшилаб аралаштирилади ва эритроцит гемолизи учун 25-30 минут қўйилади
3. Қайта аралаштирилгандан сўнг эритма Горьев камерасига қўйилади
4. 25 катта квадратларда тромбоцитлар сони саналади
5. Тромбоцитлар сони формула билан ҳисобланади  
ҳисобланган тромбоцитлар сони x 2000

### **Автоматик анализаторда тромбоцитлар сонини санаш**

Замонавий гематологик анализаторларда тромбоцитлар 2-30 фл диапазонли олчамларда кўрилади. Автоматик анализаторлар хужайраларнинг ўлчамлари, структуралари, цитокимёвий ва бошқа хусусиятларини баҳолайди, битта намунада тахминан 10000 хужайраларни таҳлил қилади.

### **Гемостатик тизимни ўрганиш қуйидагиларни ўз ичига олади:**

1. Томир-тромбоцитар гемостази тавсифловчи тестларга веноз қонда тромбоцитлар сонини аниқлаш, тромбоцитларнинг адгезияси ва агрегациясини ўрганиш, қон лахтасининг ретракциясини аниқлаш кирди.

2. Гемостазнинг плазма-коагуляцион босқичини тавсифловчи тестлар: қон ивиш вақти, тромбин вақти, протромбин индекси, МНО, фибриноген, АҚТВ, плазманинг гепаринга толерантлиги, тромботест, гематокрит.

Қон плазмаси ивиш тизимини ўрганиш плазма ҳолатини ва гемостазнинг қон томир-тромбоцитар боғланишини тавсифловчи бир нечта параметрларга мувофиқ амалга оширилди. Қон коагуляция тизимини ўрганиш Humaclot Junior коагулометрида (Германия) ўтказилди.

Humaclot Junior – invitro диагностика учун ярим автоматик коагулометрдир. Қурилма барча коагуляцион таҳлиллар учун мўлжалланган. Humaclot Junior ярим автоматик коагулометри протромбин вақтини, актив қисман тромбопластин вақтини, фибриноген концентрациясини аниқлаш учун мўлжалланган. Асбобда сифат ва миқдорий ўлчовларни амалга ошириш мумкин. Намуна ва реактивларни қўшиш қўлда амалга оширилди ва таҳлил натижаси автоматик равишда қайд этилди. Керакли параметрларни киритганингизда протромбин вақтини ўлчашда протромбин нисбати ва халқаро меъёрашган муносабат автоматик равишда ҳисоблаб чиқилди. Фибриноген ва Д-димер концентрациясини аниқлаш учун асбобнинг хотирасида уч нуқтали калибрлаш сақланди.

Humaclot Junior анализатори оптик детекторидан фойдаланди ва махсус пластик кюветаларда бажарилади. Намуна кюветага қўшилди. Инкубациядан сўнг кювета ўлчов камерасига жойлаштирилди. Тўлқин узунлиги 400 нм бўлган ёруғлик нурлари ўлчов камерасидан ўтди. Реактив қўшилганда таймеришга туширилди. Таҳлил пайтида реакция аралашмасида фибрин иплари ҳосил бўлди, бу унинг оптик зичлиги ўзгаришига олиб келди. Оптик зичликнинг ўзгариши тезлиги детектор томонидан қайд этилди ва таймер тўхтади.

Коагулограммани коагулометрда ўтказиш учун эрталаб оч қоринга билан венасидан қон олинди ва 9:1 нисбатда 3,8% натрий цитрат эритмаси солинган полиэтилен (пластмасса) пробиркага қуйилди, дарҳол қон антикоагулянт билан мулойимлик билан аралаштирилди. Намуналар 3000

айланма/дақиқада 10 минут давомида центрифуга қилинди. Плазма пластик учли пипетка ёрдамида ажратилди.

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

1. АҚТВ синов гемостазнинг ички йўли омиллари (VIII, IX, XI, XII омиллар, прекалликреин, юқори молекуляр оғирликдаги кининоген) фаоллигининг ўзгариши ҳақида маълумот берди. Синов контактли (каолин) ва фосфолипид (кефалин) фаоллашуви шароитида қайта ҳисобланган плазманинг ивиш вақтини аниқлашга асосланган. Нормада АҚТВ 25-36 сонияни ташкил қилади.

АҚТВни аниқлаш учун 50 мкл 1 реактивни олиб, анализаторнинг олд панелидаги реактив бўлинмасида қиздирилди. Кюветаларни инкубация ячейкаларига жойлаштирилди. 50 мл плазмани кюветаларга қуйиб, 3 дақиқа давомида инкубация қилинди. Ўлчовларни амалга ошириш учун ўлчов камерасига иситилган плазмаси бўлган кювета ўрнатилди. "Ўлчовни бошлаш" тугмачаси босилди ва дисплейда WAIT ёзуви чиқиб, бир неча сониядан сўнг ACTIVEга ўзгарди. Ўлчов кюветасига 50 мк бошланғич реактив қўшилганда ўлчов автоматик равишда бошланди. Лахта пайдо бўлганда АҚТВ ўлчови дисплейнинг биринчи сатрида кўрсатилди. Принтер улангач, натижа чоп этилди.

2. *Тромбин вақти.* Синов ивиш жараёнининг якуний босқичини-тромбин таъсирида фибриногеннинг фибринга айланишини тавсифлайди. Нормада тромбин вақти 30 сониягача.

Тромбин вақтини аниқлаш учун 50 мкг плазма олиниб, коагулометрнинг олд панелидаги реактив бўлинмасида қиздирилди. Ўлчовларни амалга ошириш учун ўлчаш камерасига иситилган плазмаси бўлган кювета ўрнатилган. "Ўлчовни бошлаш" тугмачасини босилади ва

дисплейда WAIT ёзуви кўринди ва у бир неча сониядан сўнг ACTIVEга ўзгарди. Ўлчов кюветасига 50 мкл бошланғич реактив қўшилди, ўлчаш автоматик равишда бошланди. Лахта пайдо бўлганда тромбин вақти ўлчаш дисплейнинг биринчи қаторида кўрсатилди. Принтер улангач, натижа чоп этилди.

#### *1. Протромбин вақти, протромбин индекси, ХММ.*

ПВ қоннинг коагуляциясининг биринчи протромбин ҳосил бўлиши ва иккинчи босқичида тромбин ҳосил бўлиш босқичларини тавсифлаб, протромбин комплексининг фаоллигини акс эттирди (VII, V, X плазма омиллари ва протромбин-II омил). Одатда ПВ 10-14 сонияни ташкил қилади. Протромбин индекси нормада 75-110%ни ташкил қилди.

Энг яхши терапевтик таъсирга эришиш учун ЖССТ одатда ХММ ни 0,8-1,25 бўлишини тавсия қилади.

ПВ, ПТИ ва ХММни ўлчаш учун ўлчов кюветасига 50 мкл плазма қўшилди ва анализаторнинг олд панелидаги реактив бўлинмасида 1 дақиқа давомида қиздирилди. Кюветаларни инкубация ячейкаларига жойлаштирилди. Ўлчовларни бажариш учун кюветани иситилган плазма билан ўлчаш камерасига жойлаштирилди ва "Ўлчовларни бошлаш" тугмаси босилди. Дисплейда бир неча сониядан сўнг ACTIVE хабарига ўтадиган WAIT хабари кўрсатилди. Кюветага 50 мкл қиздирилган реактив-тромбопластин қўшилди. Лахта ҳосил бўлганда, ПВ, ПТИ ва ХММ учун ўлчов натижалари дисплейнинг биринчи сатрида кўрсатилди. Принтер улангач, натижа чоп этилди.

#### *4. Фибриноген.*

Қонда фибриноген эриган ҳолатда бўлади. Тромбин ва XIII а омил таъсирида у фибринга айланади. Оддий плазмадаги фибриноген миқдори 2,0-4,0 г/лни ташкил қилади.

Фибриногенни аниқлаш учун 95 мл реактив 1мл.га 5 мкл плазма кюветаларга қуйилди ва уни анализаторнинг олд панелидаги реактив бўлинмасида қиздирилди. Кюветаларни инкубация ячейкаларига жойлаштириб, 3 дақиқа давомида инкубация қилинди. Ўлчовларни амалга

ошириш учун ўлчаш камерасига иситилган плазмаси бўлган кювета ўрнатилди. "Ўлчовни бошлаш" тугмачасини босилганда дисплейда WAIT ёзуви кўринди, у бир неча сониядан сўнг ACTIVE га ўзгарди. Ўлчов кюветасига 50 мк бошланғич реактивини қўшилганда ўлчаш автоматик равишда бошланди. Лахта пайдо бўлганда, фибриноген ўлчови дисплейнинг биринчи қаторида кўрсатилди. Принтер улангач, натижа чоп этилди.

## 2. *Плазманинг гепаринга чидамлилиги (ПГЧ).*

Усулнинг принципи кичик дозаларда гепарин қўшилиши билан плазмадаги қайта ҳисоблаш вақтини аниқлашдан иборат. Веноз қон 9:1 нисбатда стабилизатор билан аралаштирилди; 1500 айланма/дақиқа тезликда 5 минут центрифуга қилинди ва тромбоцитларга бой плазма ажратилди. Сув ҳаммомида (37°C) 0,2 мл плазма ва гепарин-кальций аралашмасининг ишчи эритмаси бўлган пробиркалар ўрнатилди. 2 дақиқадан сўнг тест плазмасига 0,2мл CaCl<sub>2</sub> қўшилди ва секундомер ишга туширилди. Найча сув ҳаммомида қолдирилди. 2 дақиқадан сўнг пробиркани ҳар 30 сонияда 50-60°Cга қийшайтириб лахта содир бўлганлигини текширилди, лахта ҳосил бўлганда секундомер тўхтатилди ва вақт белгиланди. Оддий шароитларда гепаринизацияланган инсон плазмасининг ивиш муддати куруқ гепариндан фойдаланганда 6-9 минут, инъекцион гепариндан фойдаланганда 6 дан 13 минутгача давом этди.

5. *Гематокрит.* Бошқа баъзи эритроцитлар индексларини ҳисоблаш учун эритроцитларнинг қондаги умумий ҳажмини (гематокрит) аниқлаш керак. Гематокрит кўрсаткичи плазма ва қон хужайралари (биринчи навбатда эритроцитлар) ҳажми нисбатини кўрсатди. Гематокрит қиймати махсус центрифуга капилляри ёрдамида аниқланди. Одатда, эритроцитлар массасининг ҳажми плазма ҳажмидан кам. Аёлларда гематокрит 36-42%, эркакларда 40-48%га тенг.

Гематокрит микроцентрифугалаш йўли билан ёки автоматик равишда замонавий гематологик анализаторлар ёрдамида аниқланди. Бизнинг

тадқиқотимиздаги гематокрит MINDRAY BC 5000 гематологик анализатори ёрдамида аниқланди.

### *Қон томирларда қон ивишининг маркерларини аниқлаш*

1. *Этанол тести.* Этанол тести эрийдиган фибрин-мономер комплексларни аниқлашга имкон беради. Бу фибрин парчаланиши натижасида ҳосил бўлган эрувчан фибрин-мономерлар комплекслар (ЭФМК). ЭФМК плазмада миқдорининг ошиши қондаги тромбин даражаси ва қон томирлар ичида қон ивишининг ошганлигидан далолат беради.

2. *Тромботест.* 0,1 мл оксалат плазмаси 5 мл 0,5% кальций хлорид эритмасига жойлаштирилди. Қоннинг ивиш қобилятига қараб, 37<sup>0</sup>С хароратда 30 дақиқалик инкубациядан сўнг фибрин тушди. Тромботестнинг 7 даражаси мавжуд, улардан I, II, III – гипокоагуляцияга, IV, V – нормокоагуляцияга, VI, VII – гиперкоагуляцияга тўғри келади.

*Гемостазнинг томир-тромбоцитлар босқичини тавсифлаш учун тромбоцитларнинг адгезияси ва агрегацияси ўрганилди.*

### *1. Тромбоцитлар адгезияси.*

Тромбоцитларнинг асосий функциялари – адгезия ва кейинчалик бирлашиш натижасида томирлар шикастланиши соҳасида бирламчи тромбоцит тиқинини ҳосил қилишдир. Тромбоцитларнинг адгезияси тромбоцитларни қон томир деворининг шикастланган жойига ёпишишидир. Соғлом одам учун тромбоцитларнинг адгезия даражаси 20-40% ни ташкил қилади.

Тромбоцитларнинг адгезиясини аниқлаш учун 2 та пробиркага 4 мл аммоний оксалат қуйилди. 10 мкл қон аммоний цитрат билан бир пробиркага қуйилди ва у Т1 найчаси деб белгиланди. 350 мкг шиша толаси орқали цитратли қон 18-20 сония давомида ўтказилади ва шиша слайдга тушди. Шиша слайддан 10 мкл қон олинди ва Т2 деб номланган аммоний цитрат билан иккинчи пробиркага қуйилди. Намуналар яхшилаб аралаштирилди ва Горяев камерасининг алоҳида камераларида кўрилди. 125 та катта квадратларда тромбоцитлар сонининг фарқи ҳисобланади, бу одатда 20-40%



ни ташкил қилади. Агар иккала пробиркадаги тромбоцитлар сони бир хил бўлса, натижа салбий ҳисобланади.

## *2. Тромбоцитларни агрегацияси.*

Тромбоцитлар агрегацияси-тромбоцитларнинг бир-бирига ёпишиб, агрегатлар ҳосил қилиш хусусиятидир. Тромбоцитопатияларни дифференциал диагностикасида тромбоцитлар агрегациясини аниқлаш муҳим аҳамиятга эга. Тромбоцитлар агрегацияси З.С.Баркаган, Б.Ф. Архипов ва В.М.Кучерский (1980) бўйича гемолизат-агрегация тести ёрдамида аниқланди.

Синов пробиркасида гемоглобин 120 г/л бўлган одамдан 9 мл қон ва 1 мл 3,8% натрий цитрат аралаштирилди. Қон физиологик эритмада 3 марта ювилди: тенг миқдорда 5,0 мл қон ва 5,0 мл физиологик эритма қўшилди, яхшилаб аралаштирилди ва 15 минут давомида 1000 айланиш тезлигида центрифуга қилинди. Юқори қатлам олиб ташланди, эритроцитар масса қолдирилди. Бу жараён 3 марта такрорланди. Ювилган эритроцитар масса пробиркада музлатгичда 1 ойгача сақланди.

6 та тоза пробирка 1000 мкл дистилланган сув билан тўлдирилди. Биринчи пробиркага 100 мкл ювилган эритроцит массани қўшиб аралаштирилди, натижада барча қизил қон ҳужайралари гемолизга учради ва ҳужайра ичидан АДФ ажралиб чиқди. Қолган пробиркаларда 100 мл қон олдинги пробиркадан титрланди. 6 та пробиркада гемолизат концентрацияси  $10^{-1}$ ,  $10^{-2}$ ,  $10^{-3}$ ,  $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$  ва  $10^{-6}$  ҳосил бўлди.  $10^{-2}$  ва  $10^{-6}$  гемолизатлар бўлган 2 ва 6 пробиркаларни қолдирилди.

Беморнинг 4,5мл қони 0,5мл 3,8% натрий цитрат билан пробиркага аралаштирилди ва тромбоцитларга бой плазма тайёрланди: 7минут давомида 1000 айланиш тезлигида центрифуга қилинди.Тромбоцитларга бой плазма алоҳида пробиркада тўпланди.100мкл тромбоцитларга бой плазма ва 100мкл гемолизат $10^{-2}$ слайдга туширилди ва дархол секундомерни ёқилиб, ёруғ майдонга аралаштирилиб кўрилди. Одатда, 15-17сониядан кейин

тромбоцитлар агрегацияси содир бўлди ва кўринадиган тромбоцитлар агрегатлари "қор ёғиши" шаклида оқ лахталар шаклида кўринди.

100 мкл тромбоцитларга бой плазма ва 100мкл гемолизат $10^{-6}$  шиша слайдга туширилди, секундомер дарҳол ёқилиб ,ёруғ майдонга қўйилди. 32-35 сониядан сўнг тромбоцитлар агрегацияси пайдо бўлди ва кўринадиган тромбоцитлар агрегатлари "қор ёғиши" шаклида оқ доналар шаклида кўрилди.

Агрегация вақти узайганда тромбоцитларнинг агрегация қилиш функцияси бузилиши гипокоагуляция деб ҳисобланди. Агрегация вақтининг қисқариши тромбоцитлар агрегация функциясининг ошиши ва гиперкоагуляция билан характерланди.

### **Биокимёвий тадқиқотлар**

Эндотелий томирларнинг ички қавтини ҳосил қилади ва тахминан  $1-6 \times 10^{13}$  хужайралардан ташкил топган. Томирлар интимасининг эндотелий қавати барьер, секретор, гемостатик, вазотоник функцияларни бажаради, ҳамда яллиғланиш жараёнларида ва томирлар деворининг ремоделланиш жараёнларида муҳим вазифаларни бажаради. Эндотелийнинг асосий функцияларини бузилиши эндотелиал дисфункциясига олиб келади. Эндотелиал дисфункцияни аниқлашнинг асосий кўрсаткичларига унда ишлаб чиқариладиган моддалар миқдорини аниқлашдир: гомоцистеин (ГЦ), эндотелин 1 (ЭТ1), ван Виллебранд омили (vWF), тромбомодулин ва адгезия молекулалари (sICAM-1)) киради. Тадқиқотларимизда биз қон зардобиди иммунофермент усулида ELIZA анализаторида маҳсус тест тизимлардан фойдаланган холда юқорида қайд этилган моддалар кўрсаткичини аниқладик. Бунда ишлаб чиқарувчилар тавсия этган протоколдан фойдаландик. Тест тизимларнинг сезувчанлиги пг/мл миқдорда бўлди. Барча иммунофермент текширувларни шартнома асосида Республика перинатал маркази қошидаги “Генотехнология” илмий лабораториясида аниқланди.

Усулда Санкт-Петербург Ўта Соф Биопрепаратлар Илмий Тадқиқот Институти МЧЖ "Цитокин" компанияси реактивлари ишлатилган. Жамланмада каттиқ фазали иммунофермент анализининг "сендвич"-варианти қўлланилган. Бу вариантни амалга ошириш учун юқорида қайд этилган моддаларга хар хил ўзига хос эпитопли икки моноклонал антитаналар ишлатилган. Уларнинг бири каттиқ фазада иммобилланган (чуқурчанинг ички юзаси), иккинчиси эса биотин билан конъюгирланган. Таҳлилнинг биринчи босқичида калибровка қилинган ва текширилувчи синамалардаги моддалар чуқурчанинг ички юзасида иммобилланган антитаналар билан боғланган. Таҳлилнинг иккинчи босқичида эса, иммобилланган моддалар биотин ёрдамида нишонланган иккинчи антитаналар билан ўзаро боғланди. Боғланган конъюгатлар миқдори текширилувчи синамалардаги моддалар миқдорига тўғри пропорционал бўлди. Сўнгги босқичда чуқурчаларга стрептовидин-пероксидаза конъюгати қўйилди. Инкубация даврида чуқурчалардаги субстрат аралашмасида эритманинг бўялиши кузатилди. Бўялиш даражаси нишонланган антитаналар миқдорига тўғри пропорционал бўлди. Чуқурчадаги эритманинг оптик зичлиги аниқлангандан сўнг, калибровка эгри чизиғи асосида текширилаётган намунадаги модданинг концентрацияси ҳисобланади.

### **Олинган натижаларни статистик қайта ишлаш**

Материални статистик ишлов бериш шахсий компьютерда статистик таҳлил дастурлари тўплами ёрдамида ўртача арифметик ўлчов ( $M$ ), ўртача оғиш ( $\sigma$ ), нисбий қийматлар (частота) ( $m$ ) ни ҳисоблаш билан амалга оширилди. Ўртача қийматларни таққослашда олинган ўлчовларнинг статистик аҳамияти Стюдент ишончилилик мезонига кўра аниқланди.  $P < 0.5$  аҳамиятлилиқ даражаси статистик жиҳатдан муҳим ўзгаришлар сифатида қабул қилинди. Клиник ва лаборатор таҳлил маълумотларини статистик қайта ишлаш бўйича кўрсатмалар ҳисобга олинди.

Ушбу бобда клиник материалнинг умумий тавсифи, лаборатория ва инструментал тадқиқот усуллари ва олинган натижаларни статистик қайта ишлаш маълумотларини ўз ичига олган маълумотлар келтирилган.

Клиник тадқиқотлар 2018-2021 йиллар давомида Тошкент Тиббиёт Академиясининг кўп тармоқли клиникаси гематология бўлимида ўтказилди. Беморларнинг ёши ва жинси бўйича тақсимланишини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, беморлар орасида аёллар устунлик қилган ва эркаклар деярли икки баравар кам бўлган.

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

Гемостазнинг коагуляцион босқичининг ҳолати қуйидаги параметрларга мувофиқ баҳоланади: актив қисман тромбопластин вақти (АҚТВ), тромбин вақти (ТВ), протромбин вақти (ПВ), протромбин индекси (ПТИ), халқаро меъёрашган муносабат (ХММ), плазманинг гепаринга толерантлиги (ПГТ), фибриноген, гематокрит, этанол тести ва тромботест.

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

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

Материални статистик ишлов бериш шахсий компютерида статистик таҳлил дастурлари тўплами ёрдамида ўртача арифметик ўлчов ( $M$ ), ўртача оғиш ( $\sigma$ ), нисбий қийматлар (частота) ( $m$ )ни ҳисоблаш билан амалга оширилди. Ўртача қийматларни таққослашда олинган ўлчовларнинг статистик аҳамияти Стъюдент ишончилилик мезонига кўра аниқланди.  $P < 0.5$  аҳамиятлилик даражаси статистик жиҳатдан муҳим ўзгаришлар сифатида қабул қилинди.

# ГЕМОРРАГИК ВАСКУЛИТ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРНИНГ КЛИНИК ВА ЛАБОРАТОР ТАҲЛИЛЛАРИ ТАВСИФИ

## Беморларнинг клиник хусусиятлари

ГВ қон томирлар зарарланиш локализациясига кўра тери, тери-бўғим, тери-бўғим-абдоминал ва тери-бўғим-буйрак шаклларига ажратилади. Тадқиқот 1-гурухига кирувчи ГВ тери шаклида 15 (31,9%) беморларда тиззагача оёқларда симметрик петехиал геморрагик тошмалар, 11 (23,4%) нафар беморларда оёқларда пастки қисмдан сонларгача петехия тошиши, 11 (23,4%) беморларда бутун оёқ юзалари ва думғазаларида тошма тошиши, 10 нафар (21,3%) беморда эса бутун танада петехиал тошмалар кузатилди (3.1-расмга қаранг).



**3.1-расм. ГВ да теридаги петехиал тошмалар локализацияси.**

ГВнинг тери шакли билан фақатгина оғир кечувчи шакли кузатилган беморлар госпитализация қилинган. Оғир ҳолатларда 5 (16,1%) нафар беморларда теридаги геморрагик тошмаларнинг марказида некротик ўзгаришлар ва майда яралар пайдо бўлган макуло-папуляр тошмалар

кузатилди.

ГВ тери шаклининг энг характерли белгиси бу терини босиб кўрилгандан кейин йўқолмайдиган, тери юзасидан юқорига кўтарилмайдиган, 2-5 мм ўлчамга эга петехиал геморрагик тошмалар бўлиб, тошма сохаси тез-тез қичишиши ва бирлашишига мойиллик борлигидир. Петехиал тошмалар йўқолгандан сўнг ўрнида гиперпигментация доғлари қолади, шу туфайли беморларда янги геморрагик тошмалар билан бир қаторда йўқолган петехиялар ўрнида қолган доғлар ҳам кузатилди. Геморрагик тошма тошиши даврийликка эга: дастлаб тошма оёқларда, кейинчалик юқорига тарқалди. Петехиал геморрагик тошмаларнинг кўплиги ГВ оғирлиги билан боғлиқ бўлди. ГВ тери шакли бўлган беморларда касалликнинг давомийлиги энг қисқа ва ўртача  $20 \pm 2,3$  кунни ташкил этди.

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

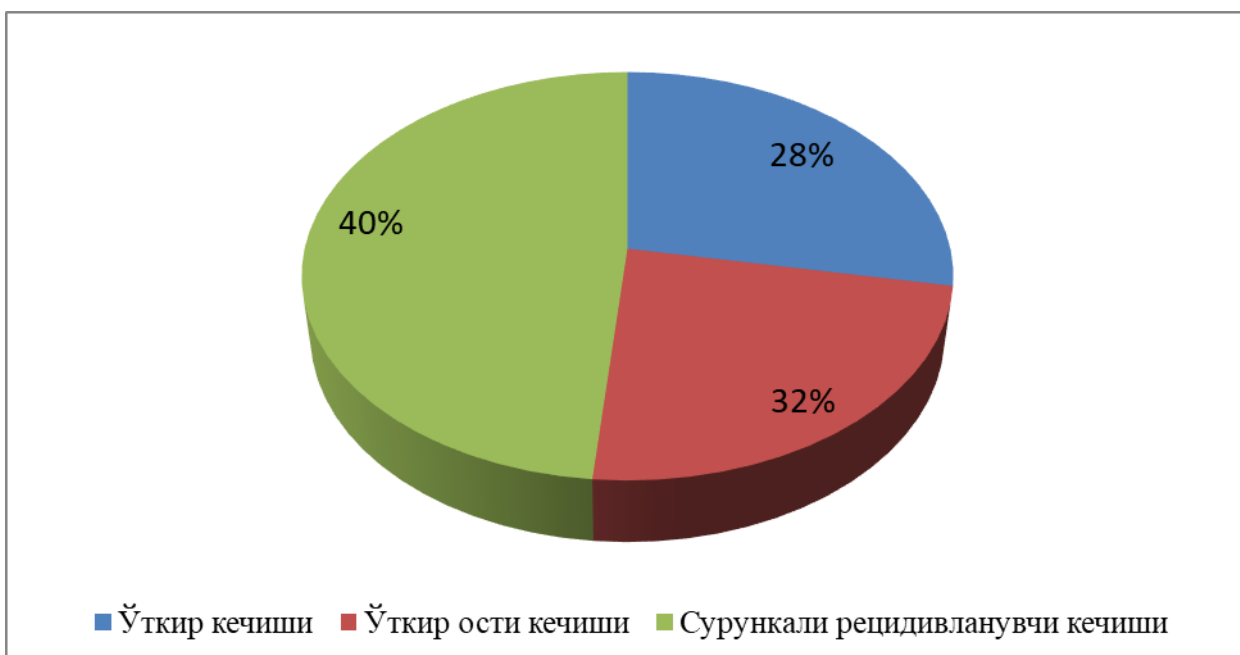
Касалликнинг аралаш тери-бўғим ва абдоминал шакли бўлган 3-гурухдаги беморларда тери ва бўғимларнинг шикастланишидан ташқари ошқозон-ичак трактининг зарарланиши кузатилиб, бунда геморрагик тошмалар асосан ичак девори ва ичак тутқичида тошди. Беморларда терининг ва бўғимларнинг шикастланишлари билан бирга қуйидаги аломатлар кузатилди: қусиш, киндик атрофида кузатилувчи кучли қорин оғриғи, пайпаслаганда қориннинг таранглиги, айрим беморларда нажаснинг

қон аралаш келиши. Шуниси муҳимки, бемор оғриқ локализациясини аниқ кўрсата олмади. 7 (26,9%) нафар беморда қусиш, қориндаги оғриқ тери-бўғим симптомлардан олдин бўлган, бу эса ташхис қўйишни қийинлаштирган. Ушбу тоифадаги беморларда эзофагодуоденоскопия пайтида ошқозон ва ўн икки бармоқли ичак шиллиқ пардаларида петехиал тошмалар кузатилди. 5 (19,2%) беморда тери-бўғим-абдоминал шакли қорин бўшлиғи ўткир жарроҳлик касалликларини қўзғатиб, ичак қон кетиши билан асоратланди. ГВ тери-бўғим ва абдоминал шаклида касалликнинг давомийлиги 2 йилдан ошди. Шу билан бирга, бу турдаги ГВда парҳез бузилганида беморларда касалликнинг тезда қайталаниши кузатилди.

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

Кузатувлар шуни кўрсатдики, 46 (27,9%) нафар беморда касалликнинг ўткир бошланиши, ҳароратнинг субфебрил ёки фебрил даражагача кўтарилиши кузатилди, 39 (23,6%) та ҳолатда касаллик ўткир ости кечди ва 80 (48,5%)та ҳолатда касаллик сурункали кечди ва касалликнинг узок рецидивланувчи кечиши билан намоён бўлди. ГВ сурункали кечганда касалликнинг қайталаниши кучли намоён бўлмасдан, балки ҳолсизлик, терида петехиал геморрагик тошмалар тошиши, бўғимларда оғриқ ва баъзида субфебрил иситма аломатлари кузатилди (3.2-расмга қаранг).





**3.2-расм. ГВнинг клиник кечиши.**

Шундай қилиб, тадқиқотда қатнашган 165 нафар ГВ беморларнинг асосий қисмини тери ва тери-бўғим шакли кузатилиб, клиник белгилар касалликнинг шаклига, оғирлик даражасига ва қайталанишига боғлиқ бўлди.

### **Геморрагик васкулитда эндотелиал дисфункция**

Ҳозирги вақтда ГВнинг иммунокомплекс табиати исботланган бўлиб, унда айланиб юрувчи иммун комплекслар ва фаоллашган комплемент тизимининг таркибий қисмлари кичик калибрдаги қон томир деворларини зарарлаши туфайли уларда асептик яллиғланиш вужудга келади. Бу жараёнлар эса қон ивиш жараёнини фаоллаштириб, тромбоз ва турли хил локализацияда қон томир деворларининг ёрилиши туфайли терида кичик нуқтасимон геморрагик тошмалар тошишига олиб келади. Натижада касаллик авж олганда зарарланган қон томир деворларидаги эндотелиал хужайралар ўсма некрози фактори (TNF-а) ва интерлейкин-6 (IL-6) каби яллиғланишга қарши цитокинларни ишлаб чиқишига, томирларнинг ўсиш фактори (VEGF) синтезининг кучайишига олиб келади [99; б. 2269–2273.].

Шу туфайли биз эндотелийнинг функционал фаоллиги кўрсаткичлари ва унинг дисфункцияси ривожланишини ўрганиб чиқдик (3.1-жадвал).

### 3.1- жадвал

#### ГВ да эндотелий дисфункцияси кўрсаткичлари, $M \pm m$

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

Изох: \* - назорат гурухи кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли (\*- $P < 0,05$ ; \*\*- $P < 0,01$ ; \*\*\* -  $P < 0,001$ )

Шундай қилиб, ГВ қўзиш пайтида қон томир тонусининг регуляцияси бузилиши эндотелиал пептидлар, хусусан ЭТ-1 ишлаб чиқаришининг кўпайиши билан боғлиқ бўлиб, беморларнинг қон зардобадаги ЭТ-1 касаллик шаклига мос равишда статистик жиҳатдан ишончли даражада ошади. Агар ГВнинг тери шаклида ЭТ-1 миқдори меъёр даражадан 15,8% га ошса ( $P > 0,05$ ), тери-бўғим, абдоминал ва буйрак шакларида бу кўрсаткич мос равишда 28,5 ( $P < 0,05$ ), 30,2 ( $P < 0,05$ ) ва 67,1% ( $P < 0,01$ ) гача ошиши беморларда вазоконстрикция ривожланишига олиб келишидан далолат беради. Шунини таъкидлаб ўтиш керакки, паст физиологик концентрацияларда ЭТ-1 эндотелиал рецепторларига таъсир қилиб, релаксация омиллари ажралишига олиб келади. Шу билан бирга, юқори концентрацияларда у силлиқ мушак ҳужайралари рецепторларини фаоллаштиради ва турғун вазоконстрикцияни келтириб чиқаради.

Шу билан бирга, Виллебранд омилини ўрганганда касалликнинг тери шаклида Виллебранд омилини стандарт қийматлардан 48,8% га ( $P < 0,01$ ) ошган, тери-бўғим шаклида 61,5% га ( $P < 0,01$ ), тери-бўғим абдоминал шаклида 109,1% га ( $P < 0,001$ ) ва тери-бўғим-абдоминал шаклида 112,9% гача ( $P < 0,001$ ) ошиб кетиши кузатилди. Ушбу омил ноковалент боғланган комплекс шаклида зардобда айланиб юрадиган FVIII:C прокоагулянт оксиленинг ташувчиси-стабилизатори бўлиб, қон ивиш жараёнларида адгезия оксили бўлиб хизмат қилади. Шунинг учун Виллебранд омили даражасининг кўтарилиши эндотелиал шикастланиш кўрсаткичи бўлиб хизмат қилади.

Юқорида келтирилганларни ҳисобга олган ҳолда биз sICAM-1 нинг зардобдаги миқдорини ўрганиб чиқдик. Тадқиқотлар ГВ нинг тери ва бўғим шаклларида sICAM-1 нинг миқдори амалда соғлом одамларга нисбатан 26,0 ( $P < 0,05$ ) ва 54,4% га ( $P < 0,001$ ) ўсганлигини кўрсатди. ГВнинг абдоминал шаклида 99,89% га ( $P < 0,01$ ), тери-бўғим –буйрак шаклида 163,7% гача ( $P < 0,001$ ) ошиши кузатилди. Ушбу кўрсаткичлар ГВнинг терига ва тери-бўғим шаклларида эга гуруҳларнинг қийматларидан сезиларли даражада юқори бўлди. Шунинг учун лейкоцит ва тромбоцитларнинг адгезия хоссалари ортган дейишимиз мумкин.

Биз ГВ билан оғриган беморларнинг қон плазмасидаги тромбомодулин таркибини ҳам ўрганиб чиқдик. Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, тромбомодулин 1 гуруҳда 53,7% га ( $P < 0,01$ ), 2 гуруҳда 66,1% га ( $P < 0,001$ ); 3 гуруҳда 78% га ( $P < 0,001$ ) ва 4 гуруҳда 141,8% га ( $P < 0,001$ ) ошди. Ушбу коэффициент катта томирларга нисбатан кичик томирларда 1000 мартадан кўпроқ ўзгаради. Микроциркуляцияда деярли тромбиннинг ҳаммаси СД141 билан боғланган, унинг ивиш фаоллиги суст. Плазмадаги тромбомодулин концентрациясининг ортиши қон томир эндотелийининг шикастланишидан дарак беради.

Шундай қилиб, олиб борилган тадқиқотлар ГВ билан оғриган беморларда қон томирлар эндотелийсининг дисфункциясини кўрсатди.

Келтирилган маълумотлардан маълум бўлдики, тромбоцитлар адгезиясини кучайтирувчи махсус адгезия индукторларини, ялиғланиш цитокинлари ва гомоцистеин миқдорини текшириш ГВ билан касалланган беморларда муҳим ҳисобланади.

### **Геморрагик васкулитда томир-тромбоцитар ва коагуляцион гемостаз хусусиятлари**

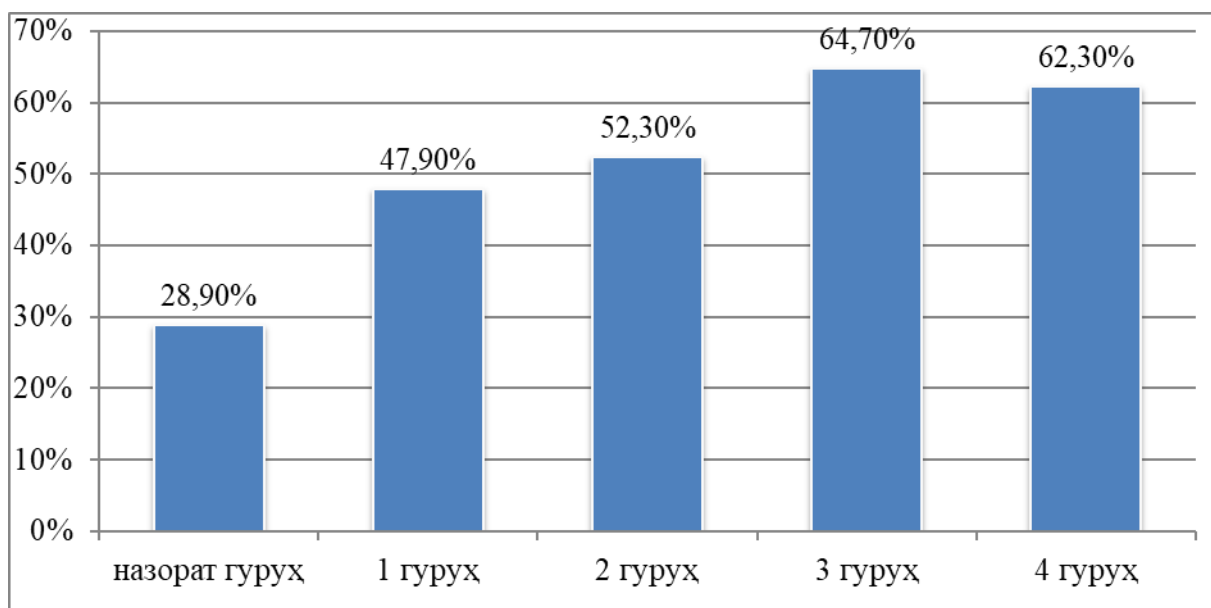
Гемостазнинг томир-тромбоцитлар босқичини ўрганиш учун умумий қон таҳлилида тромбоцитлар сонини ҳисоблаш, тромбоцитларнинг адгезия ва агрегация фаолиятлари ўрганилди. Тадқиқот шуни кўрсатдики, 1-гурухдаги беморларда тромбоцитларнинг ўртача миқдори  $308 \pm 32,3 \times 10^9 / \text{л}$ , 2-гурухдаги беморларда бу кўрсаткич  $346 \pm 41,5 \times 10^9 / \text{л}$ , 3 ва 4-гурухдаги беморларда эса тромбоцитлар сони сезиларли даражада кўпайган ва мос равишда  $396 \pm 47,7 \times 10^9 / \text{л}$  ва  $453 \pm 56,1 \times 10^9 / \text{л}$  ни ташкил этди. Назорат гуруҳида ушбу кўрсаткич  $244 \pm 38,9 \times 10^9 / \text{л}$  ни ташкил қилди.

ГВ бўлган беморлар гуруҳидаги тромбокрит миқдорини ўрганиш шуни кўрсатдики, 1-гурухда тромбокрит  $0,26 \pm 0,02\%$ , 2-гурухдаги беморларда бу кўрсаткич  $0,34 \pm 0,03\%$ , 3 ва 4-гурухларда тромбокрит миқдори мос равишда  $0,41 \pm 0,03\%$  ва  $0,45 \pm 0,02\%$  ни ташкил этди. Назорат гуруҳидаги тромбокрит миқдори  $0,24 \pm 0,01\%$  ни ташкил этди.

Тромбоцитлар функциясини ўрганиш шуни кўрсатдики, ГВ асосий гуруҳларидаги беморларнинг кўрсаткичларини назорат гуруҳи билан таққослаганда, тромбоцитларнинг адгезия ва агрегация хусусиятлари сезиларли даражада ошиши кузатилди. Тромбоцитларнинг адгезия қобилиятини ўрганиш шуни кўрсатдики, ГВ бўлган барча тўрт гуруҳ беморларида ушбу кўрсаткичнинг сезиларли даражада ошганлигини аниқлади. Тадқиқотга кўра, 1 гуруҳдаги беморларнинг тромбоцитлари адгезия хусусияти  $47,9 \pm 5,1\%$ , 2 гуруҳда  $52,3 \pm 4,3\%$ , 3 гуруҳда  $64,7 \pm 5,4\%$ , 4

гурухда  $62,3 \pm 5,3\%$  бўлди, назорат гуруҳида эса тромбоцитлар адгезия кўрсаткичи  $28,9 \pm 4,1\%$  ни ташкил этди (3.3-расмга қаранг).

Тромбоцитлар агрегацияси гемолizat-агрегация тестининг иккита эритмасида ўрганилди:  $10^{-2}$  (ГАТ $10^{-2}$ ) ва  $10^{-6}$  (ГАТ  $10^{-6}$ ). Тромбоцитларнинг иккита эритмасида агрегация хусусиятларини ўрганиш шуни кўрсатдики, ГВ бўлган асосий гуруҳларда тромбоцитларнинг агрегация қобилияти сезиларли даражада ошди, бу эса гиперкоагуляция устунлигини намоён этади.



**3.3-расм. ГВ билан беморларда тромбоцитлар адгезияси.**

1-гурухда ушбу кўрсаткичлар биринчи ва иккинчи суолтирилишларда мос равишда  $12,2 \pm 1,3$ сек ва  $23,0 \pm 1,7$ сек., 2-гурухда тромбоцитларнинг агрегация хусусиятлари ГАТ  $10^{-2}$  суолтирилишида  $10,8 \pm 2,3$ сек, ГАТ $10^{-6}$ да эса  $16,3 \pm 2,6$ секундни ташкил этди. 3-гурухда ушбу кўрсаткичларга кўра гиперкоагуляция томон сезиларли ўзгаришлар юз берди: ГАТ $10^{-2}$   $8,9 \pm 1,3$ сек, ГАТ $10^{-6}$   $13,1 \pm 1,6$ сек. 4-гурухда ГАТ $10^{-2}$   $8,6 \pm 1,5$ сек, ГАТ $10^{-6}$   $13,3 \pm 1,4$ сек. Назорат гуруҳида гемолizat-агрегация тестининг параметрлари қуйидагича эди: ГАТ $10^{-2}$   $15,5 \pm 0,8$  сек ва ГАТ $10^{-6}$   $32,8 \pm 1,4$  сек. (3.2- жадвал)

## ГВ бўлган беморларда тромбоцитар гемостаз ҳолати

Гемостаз кўрсаткичлари	ГАТ10 <sup>-2</sup> ,сек	ГАТ10 <sup>-6</sup> ,сек	Ретракция
Назорат гуруҳи (n=20)	15,5±0,8	32,8±1,4	0,32±0,02
1 гуруҳ (n=47)	12,2±1,3*	23,0±1,7***	0,28±0,01
2 гуруҳ (n=64)	10,8±2,3*	16,3±2,6***	0,26±0,02*
3 гуруҳ (n=26)	8,9±1,3***	13,1±1,6***	0,24±0,02*
4 гуруҳ (n=28)	8,6±1,2***	13,3±1,4***	0,24±0,02*

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

Юқорида кўрсатилгандек, тадқиқот натижалари ГВ билан оғриган беморлар гуруҳидаги тромбоцитларнинг адгезияси ва агрегация қобилияти назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада ошганлигини кўрсатди, бу эса тромбоцитлар функциясининг ошиши ва бу беморларда гиперкоагуляцияга мойиллик мавжудлигини кўрсатди.

Бундан ташқари, қон лахтасининг ретракциясини аниқлаш ҳам тромбоцитар гемостазнинг параметрларига тегишли. Тромбоцитларнинг ретракция вақтини ўрганиш шуни кўрсатдики, ГВ асосий гуруҳлари беморларида ретракция дастлабки кўрсаткичлари қисқарганлиги аниқланди, бу ҳам гиперкоагуляция ҳолатига хосдир. Асосий гуруҳларда тромбоцитлар ретракция вақти 0,24±0,02 секунддан 0,28±0,02 секундгача сезиларли ошиши кузатилган, назорат гуруҳида эса бу кўрсаткич 0,32±0,02 сек. (3.2-жадвал).

Шундай қилиб, ГВ билан оғриган беморларда тромбоцитлар фаоллигининг ошиши билан тромбоцитларнинг функционал хусусиятларининг бузилиши кузатилади, бу тромбоцитларнинг адгезия ва агрегация хусусиятларининг 18,6-42,7%га ошиши ва қон лахтасининг ретракция вақти 12,5-25,0%га қисқариши билан характерланди.

Коагуляцион гемостаз плазма омиллари иштирокидаги реакциялар каскадидан иборат. Коагуляцион гемостаз қон ивишининг уч босқичида ҳам ўрганилган:

1. Моравиц усули бўйича қон ивиш вақти (ҚИВ) ва актив қисман тромбопластин вақти (АҚТВ) (қон ивишининг 1 босқичи).

2. Протромбин вақти (ПТ), протромбин индекси (ПТИ) ва халқаро меъёрлашган муносабат (ХММ) (қон ивишининг 2 босқичи).

3. Фибриноген, тромбин вақти (ТВ), плазманинг гепаринга толерантлиги, тромботест (қон ивишининг 3 босқичи).

Қон ивишининг биринчи босқичини баҳолаш учун Моравиц бўйича қон ивиш вақти ва АҚТВ ўрганилди.

ГВ асосий гуруҳларидаги беморларда қон ивиш вақтининг аниқ қисқариши кузатилди. Шундай қилиб, 1-гуруҳда қон ивишининг бошланиши  $96,3 \pm 24,9$ с, коагуляциянинг охири  $160,3 \pm 30,7$ с, 2-гуруҳда ивиш бошланиши  $73,5 \pm 16,3$ с ни ташкил этди, тугалланиши  $125,8 \pm 26,7$ с. 3 ва 4-гуруҳларда қон ивиш вақтининг сезиларли даражада бузилиши кузатилди (3.3-жадвал).

### 3.3-жадвал.

#### ГВда қон коагуляциясининг биринчи босқичини баҳолаш

Гуруҳлар	ҚИВ бошланиши,сек	ҚИВ тугалланиши,сек	АҚТВ,сек
Назорат гуруҳи (n=20)	$125,3 \pm 14,2$	$248,0 \pm 16,6$	$29,1 \pm 3,39$
1 гуруҳ, (n=47)	$96,3 \pm 24,9$	$160,3 \pm 30,7^*$	$20,4 \pm 1,2^*$
2 гуруҳ, (n=64)	$73,5 \pm 16,3^{**}$	$125,8 \pm 26,7^{**}$	$18,0 \pm 2,1^*$
3 гуруҳ, (n=26)	$66,7 \pm 12,2^{**}$	$115,7 \pm 18,9^{***}$	$16,8 \pm 1,6^{**}$
4 гуруҳ, (n=28)	$56,5 \pm 9,7^{***}$	$107,2 \pm 16,8^{***}$	$15,9 \pm 1,5^{**}$

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

Жадвалдан кўриниб турибдики, 3-гурухда қон ивишининг бошланиши  $66,7 \pm 12,2$ с, охири  $115,7 \pm 18,9$ с, 4-гурухда эса қон ивишининг бошланиши  $56,5 \pm 9,7$ с, охири  $107,2 \pm 16,8$ с ни ташкил этди. Назорат гуруҳида ушбу кўрсаткичлар куйидагича эди: қон ивишининг бошланиши  $125,3 \pm 14,2$ с, якунланиши  $248,0 \pm 16,6$  с. ГВ билан оғриган беморларда назорат гуруҳига нисбатан қон ивиш вақтининг қисқариши плазма гемостазида кучли гиперкоагуляция борлигини кўрсатди.

ГВ асосий гуруҳларидаги беморларда плазмадаги АҚТВ қисқарган: 1-гурухда АҚТВ  $20,4 \pm 1,2$ с, 2-гурухда  $18,0 \pm 2,1$ с, 3-гурухда  $16,8 \pm 1,6$  ва 4-гурухда  $15,9 \pm 1,5$ с. Назорат гуруҳида АҚТВ  $29,1 \pm 3,39$  с ни ташкил этди. ГВ бўлган беморларда назорат гуруҳига нисбатан қон ивиш вақтининг қисқариши плазма гемостазида аниқ гиперкоагуляцион силжиш борлигини кўрсатди.

Қоннинг ивиш вақти ва қисман тромбопластин вақтининг жиддий равишда бузилиши шуни кўрсатдики, ГВ билан оғриган беморларда коагуляцион гемостаз биринчи босқичида гиперкоагуляция томон ўзгариш борлиги аниқланди.

Плазма гемостазининг иккинчи босқичини тавсифлаш учун протромбин вақти, протромбин индекси ва ХММ ўрганилди.

Протромбин вақтини ўрганиш шуни кўрсатдики, назорат гуруҳига нисбатан ГВ асосий гуруҳларидаги беморларида гемостаз тизимини гиперкоагуляция томон сезиларли даражада силжишини кўрсатди. Шундай қилиб, 1-гурухда ПВ  $10,0 \pm 0,9$ с, 2-гурухда  $9,2 \pm 0,7$ с, 3-гурухда  $8,7 \pm 1,9$ с, 4-гурухда бу кўрсаткич  $8,4 \pm 1,9$  секундни ташкил этди (3.4 жадвалга қаралсин). Назорат гуруҳининг ПВ  $12,8 \pm 1,1$  секундни ташкил этди.

Протромбин индекси махсус формуладан фойдаланиб ҳисобланди ва 1-гурухда  $130,0 \pm 5,5\%$ , 2-гурухда  $141,3 \pm 6,2\%$ , 3-гурухда  $149,0 \pm 7,3\%$  ва 4-гурухда  $154,8 \pm 10,3\%$ ни ташкил этди. Бу эса ГВ билан касалланган беморларда оғир гиперкоагуляция мавжудлигини кўрсатди (3.4-жадвал).



## ГВда қон коагуляциясининг иккинчи босқичини баҳолаш

Гуруҳлар	ПВ,сек	ПТИ,%	ХММ
Назорат гуруҳи (n=20)	12,8±1,1	98,5±7,2	1,0±0,09
1 гуруҳ, (n=47)	10,0±0,9*	130,0±5,5**	0,77±0,09
2 гуруҳ, (n=64)	9,2±0,7*	141,3±6,2***	0,71±0,08*
3 гуруҳ, (n=26)	8,7±1,9*	149,0±7,3***	0,67±0,07*
4 гуруҳ, (n=28)	8,4±1,9*	154,8±10,3***	0,65±0,07**

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

Жадвалдан кўриниб турибдики, барча ГВ гуруҳларида халқаро меъёрлашган муносабат қисқарган. 1-гуруҳда ХММ 0,77±0,09, 2-гуруҳда 0,71±0,08, 3-гуруҳда 0,67±0,07 ва 4-гуруҳда 0,65±0,07ни ташкил этди. Назорат гуруҳида ушбу кўрсаткич 1,0±0,09ни ташкил этди.

Қон ивишининг иккинчи босқичи кўрсаткичларини ўрганиш ГВ асосий гуруҳларидаги беморларда қоннинг гиперкоагуляция томон сезиларли даражада силжишини кўрсатди.

Қон ивишининг учинчи босқичини тавсифлаш учун фибриноген миқдори, плазманинг гепарингатолерантлиги, тромботест ва тромбин вақти аниқланди. Фибриноген, тромбин вақти, плазманинг гепаринга толерантлиги, тромботест кўрсаткичлари 3.5-жадвалда келтирилган.

Фибриноген миқдорини ўрганиш фибриноген концентрациясининг сезиларли даражада ошганлиги, бу эса кучли гиперкоагуляцион силжиш мавжудлигини кўрсатди (3.5 жадвалга қаралсин). 1гуруҳда фибриноген миқдори 455,0±30,0мг%, 2гуруҳда 538,0±31,3мг%, 3 гуруҳда 559,0±36,7мг% ва 4гуруҳда 530,6±36,7мг% бўлди. Назорат гуруҳида ушбу кўрсаткич 290,4±60,5мг%ни ташкил этди.

### 3.5-жадвал.

#### ГВда плазма гемостазининг учинчи босқичининг кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Фибриноген (мг%)	ТВ(сек)	ПГТ (сек)	ТТ
Назорат гуруҳи (n=20)	290,4±60,5	15,7±1,0	310,0±57,6	4,8±0,41
1 гуруҳ, (n=47)	455,0±30,0*	11,6±1,2*	218,5±38,7	6,0±0,47*
2 гуруҳ, (n=64)	538,0±31,3**	11,2±1,2*	202,0±29,3	6,5±0,43*
3 гуруҳ, (n=26)	559,0±36,7**	10,7±1,4*	199,6±34,8	6,9±0,56*
4 гуруҳ, (n=28)	530,6±36,7**	10,6±1,3**	190,1±32,1	6,8±0,54*

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

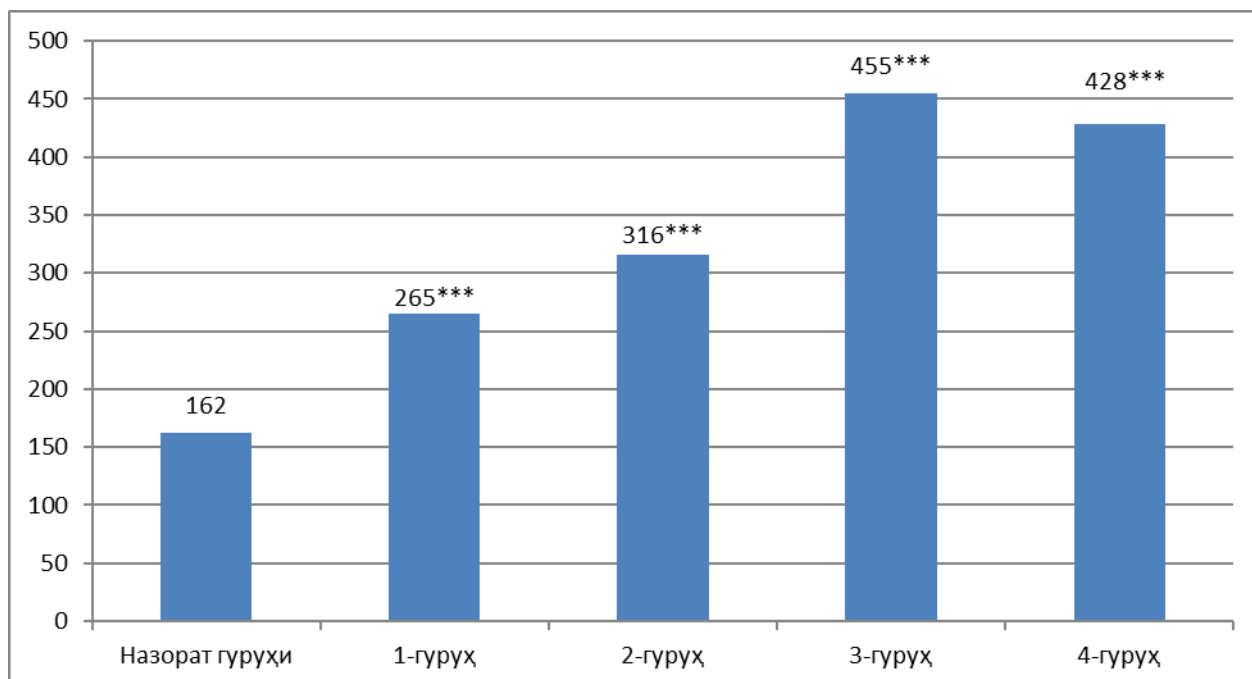
Гемостазининг плазма-коагуляцион боғланишининг учинчи босқичини ўрганишда ГВ асосий гуруҳлари беморларида назорат гуруҳига нисбатан тромбин вақтининг кескин қисқариши аниқланди (3.5-жадвалга қаралсин). Шундай қилиб, 1 гуруҳнинг ТВ 11,6±1,2 с, 2 гуруҳ 11,2±1,2с, 3 гуруҳ 10,7±1,4 ва 4 гуруҳ 10,6±1,3 ни ташкил этди. Назорат гуруҳининг тромбин вақти 15,7±1,0 ни ташкил этди.

Назорат гуруҳига нисбатан ГВ 1, 2, 3 ва 4 гуруҳдаги беморларда плазманинг гепаринга нисбатан толерантлигининг ҳам ўсиши аниқланди. Плазманинг гепаринга нисбатан толерантлиги кўрсаткичи 1 гуруҳда 218,5±38,7 с, 2 гуруҳда 202,0±29,3 с, 3 гуруҳда 199,6±34,8 ва 4 гуруҳда 190,1±32,1 ни ташкил этди, назорат гуруҳида эса бу кўрсаткич 310,0±57,6 с ни ташкил этди (3.5 жадвал).

Тромботест фибрин лахтасининг шаклланиш интенсивлиги билан белгиланди. 3 даража бўш лахта ҳосил бўлиши билан ажралиб турди, 4 даража лахта текширилаётган пробирканинг деворига ёпишиб ҳосил бўлди, 5 даража лахта пробирканинг бутун ҳажмини тўлдирди. Тромботест

кўрсаткичларининг асосий қисми ГВ бўлган асосий гуруҳ беморларида 6,0-6,8 даражани ташкил этди.

Д-димер тромб деградация махсулоти бўлиб, ГВда ошиши кузатилди. 1-гуруҳ беморларда Д димер миқдори  $265 \pm 21$  нг/мл\*\*\*, 2 гуруҳда  $316 \pm 29$  нг/мл\*\*\*, 3 гуруҳ беморларда  $455 \pm 38$  нг/мл\*\*\*, 4 гуруҳда эса  $428 \pm 35$  нг/мл\*\*\*ни ташкил этди. Назорат гуруҳида бу кўрсаткич  $162 \pm 14$  нг/мл бўлиши кузатилди.



**3.4-расм. ГВ билан беморларда Д димер миқдори, нг/мл.**

Эслатма: \*-назорат гуруҳи кўрсаткичига нисбатан фарқланиш ишончли (\*\*\*- $P < 0,001$ )

Диаграммадан кўришиб турибдики, ГВда Д димер касаллик прогрессивланиши билан ошиб боради.

Хулоса қилиб айтганда, қон ивишининг учинчи босқичини ўрганиш ГВ бўлган барча гуруҳлардан назорат гуруҳига нисбатан аниқ гиперкоагуляция мавжудлигини кўрсатди.

Клиник материални таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, клиник кўринишга қараб, ГВнинг қуйидаги шакллари учраган: 22,8% беморда тери, 60,0% беморда тери-бўғим, 8,6% тери-бўғим ва қорин бўшлиғи, ГВнинг 8,6% тери-бўғим ва буйрак шакллари аниқланди. Беморларнинг аксарияти ёшлар эди, аёллар эркакларга қараганда икки баробар кўпроқ эди. ГВнинг асосий

кўзгатувчилари бўлиб юқори нафас йўлларида инфекциялари, доридармонларни қабул қилганидан кейин, лекин 20,7% беморларда сабаб бўлганлиги аниқланмади. Ҳаёт анамнезини таҳлил қилишда 16,4% беморда қон ивиш тизимининг ирсий касалликлари борлиги аниқланди.

ГВ беморларда эндотелиал дисфункциянинг кескин ўзгаришлари аниқланиб, бу қон зардобиди ЭТ-1, vWF, sICAM-1 ва тромбомодулин миқдорини ортиши билан тафсифланди. Аниқланган ўзгаришлар касалликнинг шаклига ва давомийлигига боғлиқ бўлиб, тери шаклида минимал ўзгаришлар кузатишган бўлса, аралаш шаклларида кескин ортишларни кузатдик.

Тадақиқот шуни кўрсатдики, ГВ бўлган асосий гуруҳларда ўртача тромбоцитоз кузатилиб тромбоцитни ортиши, шу билан бирга бундай беморларда тромбоцитлар фаоллигининг ошиши билан тромбоцитларнинг функционал хусусиятларининг бузилиши аниқланган, бу тромбоцитларнинг адгезияси ва агрегация хусусиятларининг ошиши қон лахтазининг ретракция вақти қисқариши билан намоён бўлди. ГВ бўлган асосий гуруҳларнинг беморларида қон ивиш вақти, АҚТВ, протромбин вақти, тромбин вақти, ХММнинг қисқариши, протромбин индекси, фибриноген миқдори, плазманинг гепаринга толерантлиги, Д димер ошиши кузатилди. Коагуляцион гемостазнинг ҳар уччала босқичларида гиперкоагуляция мавжудлиги аниқланди.

## **ГЕМОРРАГИК ВАСКУЛИТ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА ДАВОЛАШ САМАРАДОРЛИГИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

### **Геморрагик васкулитни даволашда клиник самарадорликни баҳолаш**

ГВни даволаш учун беморлар қуйидаги гуруҳларга бўлинган:

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

Анъанавий терапия қуйидаги таркибий қисмлардан иборат бўлди:

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

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

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

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

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

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

**2 гуруҳда** 40 нафар ГВ билан касалланган беморлар анъанавий терапия фонида L-аргинин қабул қилди. Улардан 13нафар беморга тери шакли, 15 нафарига тери-бўғим шакли, 12 нафарига тери-бўғим-қорин ва тери-бўғим-буйрак шакли ташхиси қўйилган. Кунлик доза 100мл эритмадан иборат. Даволаш курси кунига 1марта 10кун.

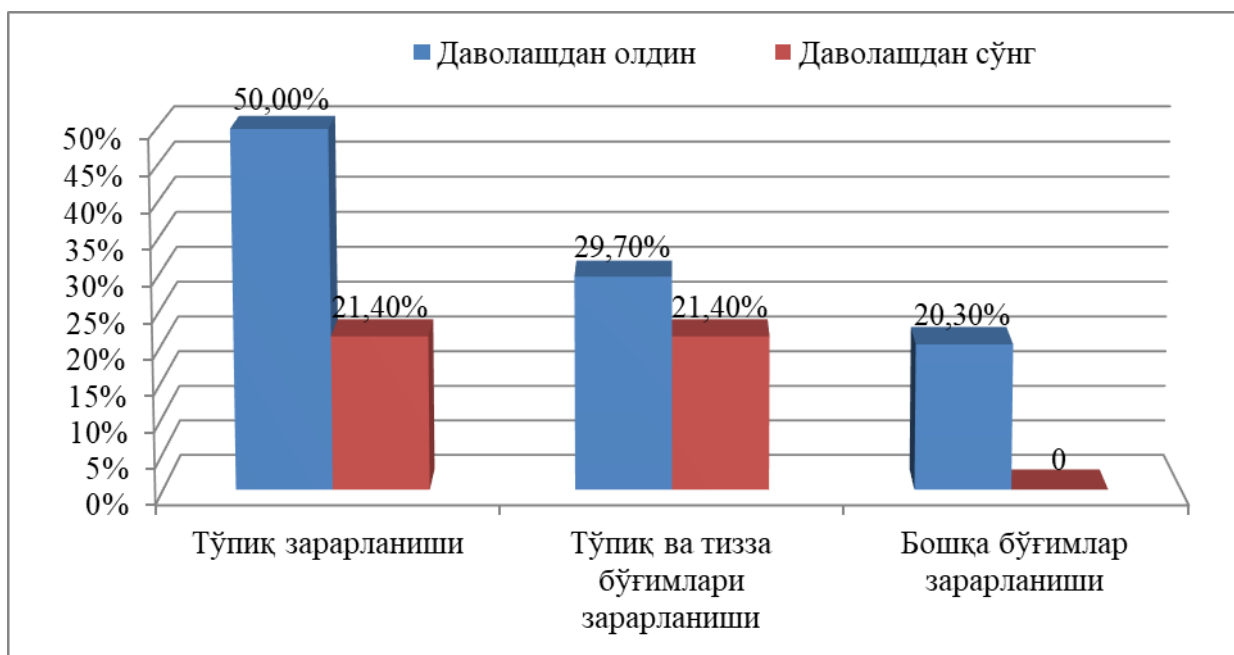
**3-гурухга** ГВ билан касалланган 42 нафар бемор кириб, улар анъанавий терапия фонидан овқатдан сўнг кунига 1 марта 75 мг клопидогрел қабул қилдилар.

**4-гурух** L-аргинин, клопидогрел ва анъанавий терапия таркибли. ГВ тери шакли билан касалланган 1-гурухдаги 14 бемор анъанавий терапия олганда 7 (50,0%) нафар беморда петехиал геморрагик, 3 (21,4%) нафар беморларда геморрагик тошмалар камайди ва оёқларида тиззагача қолди, 2 (14,3%) нафар беморда петехия тиззадан юқорида ва 2 (14,3%) нафар беморда тошма камайиб, оёқ ва қоринда қолди (4. 1-расм).



**4.1-расм. Анъанавий терапия фонидан теридаги ўзгаришлар динамикаси.**

Анъанавий терапияни, шунингдек, ГВ тери-бўғим шакли билан касалланган 14 нафар бемор қабул қилди. Даволаш пайтида 8 (57,2%) нафар беморда бўғим синдроми бутунлай йўқолди, 3 (21,4%) нафар беморда тўпиқ бўғими зарарланиши ва 3 (21,4%) беморда тўпиқ ва тизза бўғими зарарланиши қолди (4.2-расм).



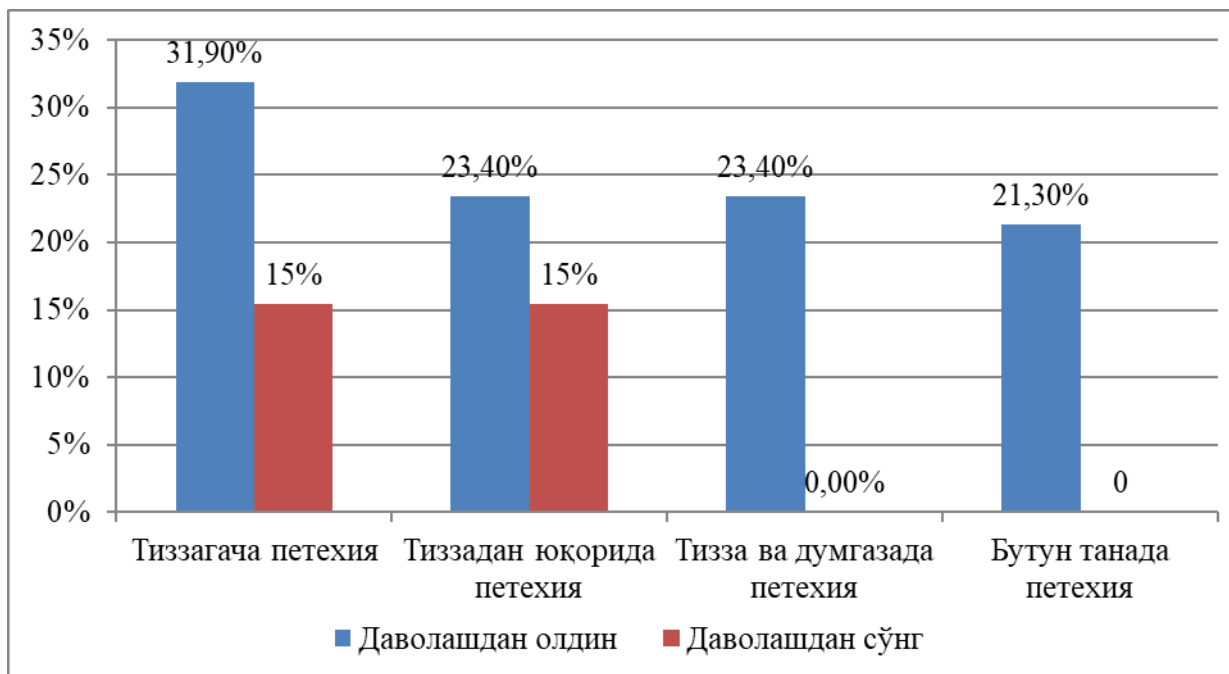
**4. 2-расм. Анъанавий терапия фонида ГВ бўғим шакли клиник динамикаси.**

Касалликнинг аралаш тери-бўғим-абдоминал ва буйрак шаклида бўлган 12 нафар беморда анъанавий терапияни қўллаш беморнинг аҳволини яхшилашга олиб келди, аммо 3 (25,0%) беморда тери-бўғим ва қорин синдроми сақланиб қолди, 2 (16,7%) нафар беморда тери-бўғим синдроми ва микрогематурия давом этди.

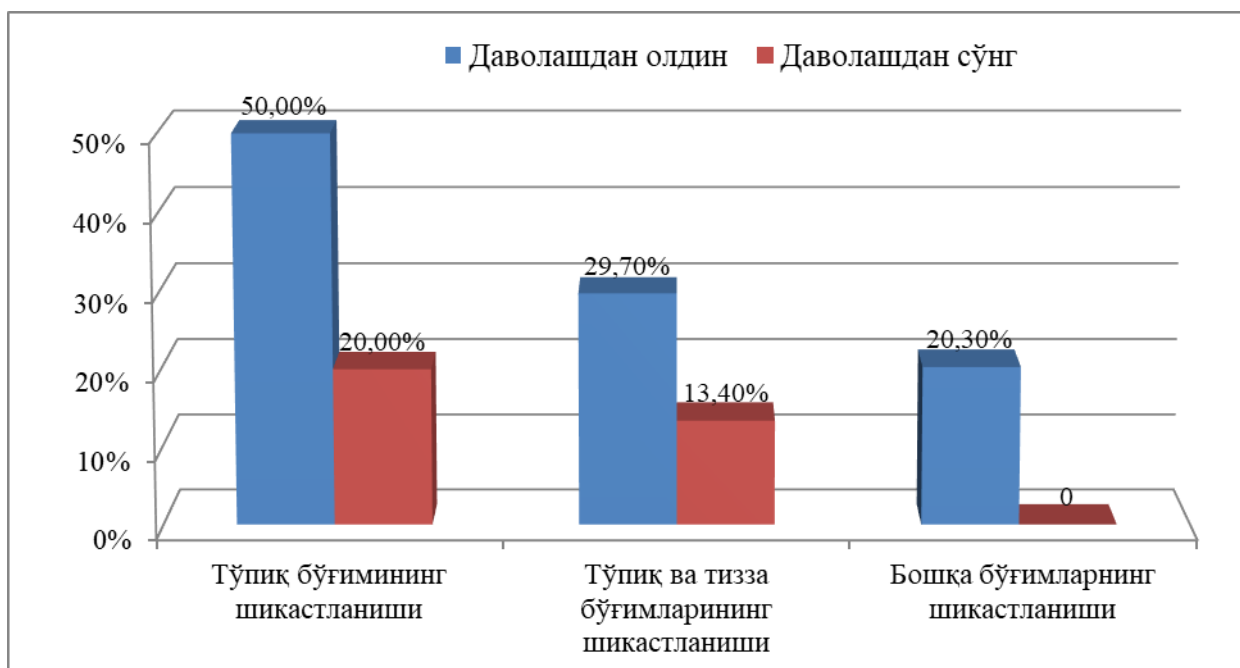
ГВнинг тери шакли ташхиси қўйилган 13 бемор анъанавий терапия билан бир қаторда 100мг L-аргининни ҳам қабул қилди. Анъанавий терапияга нисбатан ушбу гуруҳда даволаш натижаларини таҳлил қилиш клиник кўринишининг самаралироқ яхшиланишини кўрсатди. Шундай қилиб, 8 (61,5%) нафар беморда характерли геморрагик тошмалар тўлик йўқолди, 2 (15,4%) нафар бемор оёқларида тиззагача геморрагик тошмалар қолди ва 2 (15,4%) нафар беморда оёқларда тиззадан юқорида, 1 (7,7%) нафар беморда оёқларда ва қоринда геморрагик тошмалар қолди (4.3-расмга қarang).

ГВнинг тери-бўғим шаклини даволаш L-аргинин билан комбинацияланган терапиянинг самарадорлиги юқори эканлигини кўрсатди. Шу билан бирга, 15 нафар беморнинг 11 (73,4%) тасида теридаги

тошмалар, оёқ тўпиқ, тизза ва бошқа бўғимларининг зарарланиши тўлик йўқолди, 2 (13,3%)нафар беморда оёқ тўпиқ бўғимлари ва 2 (13,3%)нафар беморда тўпиқ ва тизза бўғимларининг шикастланиши сақланиб қолди (4.4-расмга қаранг).



**4. 3-расм. L-аргинин билан комбинацияланган даволашда ГВ тери кўринишининг динамикаси.**

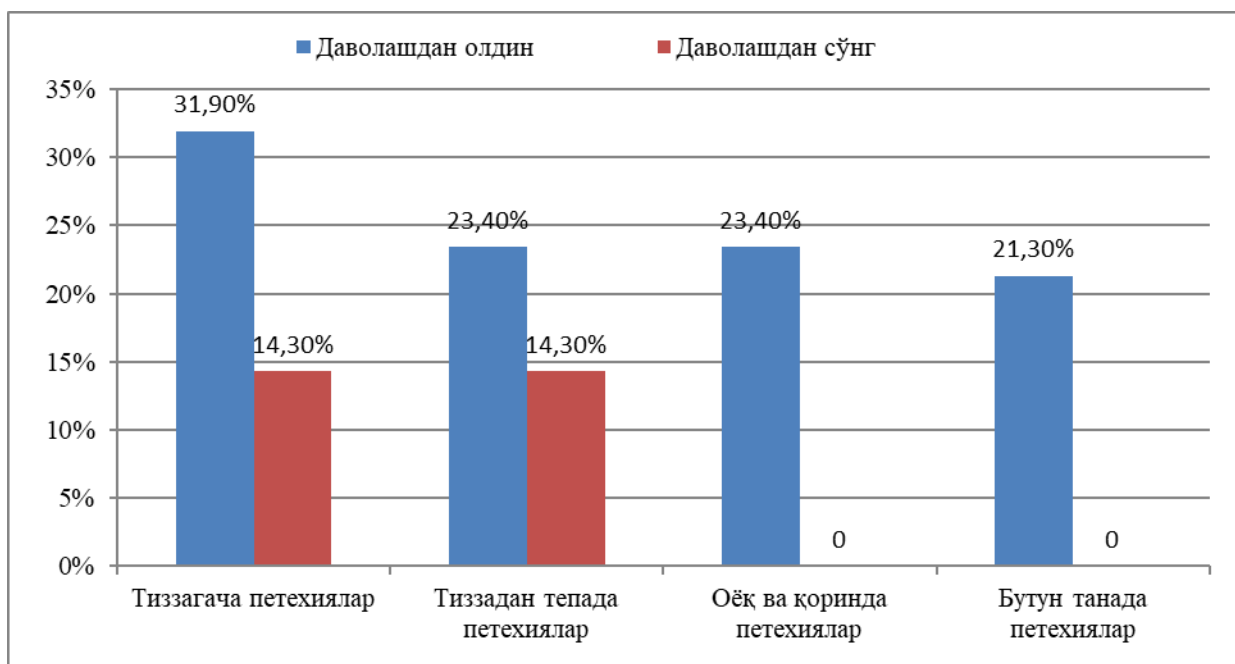


**4.4-расм. L-аргинин билан комбинацияланган даволашда ГВ бўғим шикастланишининг динамикаси.**



L-аргинин қўлланилган комбинациялашган даволаш усули ишлатилиши шуни кўрсатдики, касалликнинг тери-бўғим-абдоминал ва тери-бўғим-буйрак шакли бўлган 12 нафар беморда тери ва бўғимларнинг шикастланишлари тўлиқ йўқолган, аммо 1(8,3%) беморда вақти-вақти билан қорин оғриғи бўлган, 2 (16,7%) нафар беморда микрогематурия сақланиб қолган.

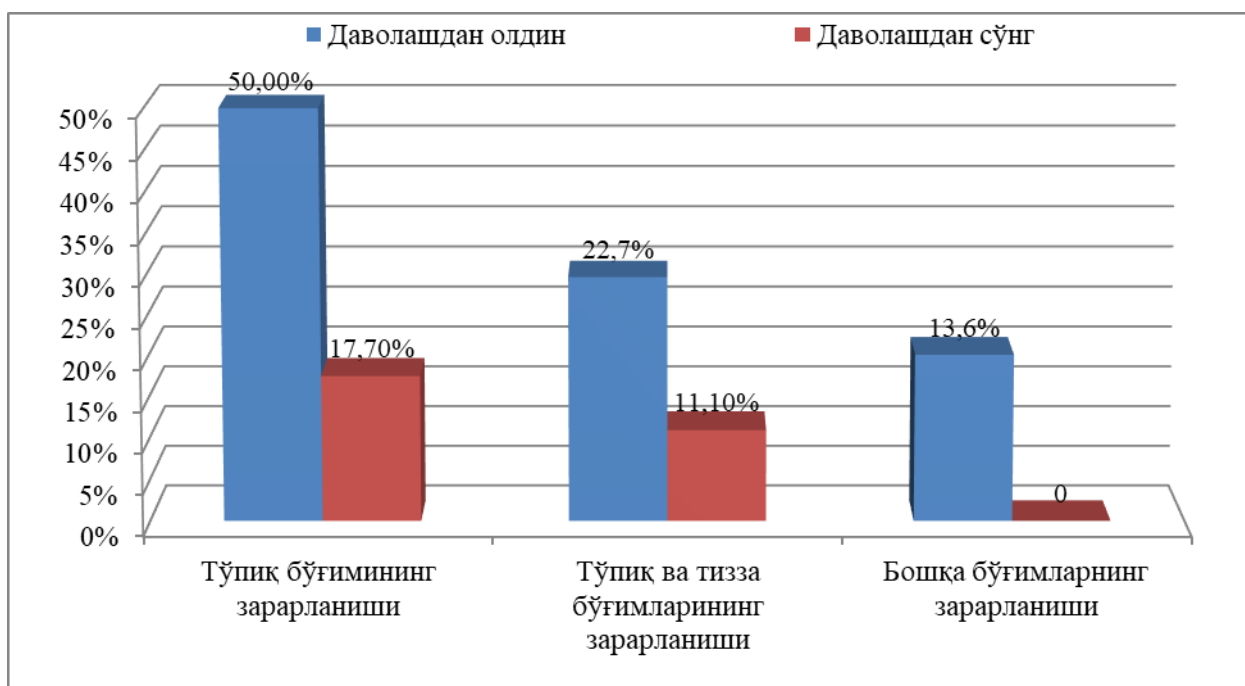
3 қиёсий гуруҳда анъанавий терапия билан биргаликда 75 мг Клопидогрел ишлатилган. Клиник кўринишларнинг тўлиқ регрессияси ГВ 14 нафар тери шакли бўлган бемордан 9(64,3%) нафарида кузатилди, 2 (14,3%) нафар беморда геморрагик тошмалар тиззагача оёқларда қолди ва 2 (14,3%) беморда геморрагик тошмалар оёқларда тиззадан юқорида, 1 (7,1%) беморда геморрагик тошмалар оёқлар ва қоринда қолди (4.5-расмга қаранг).



**4.5-расм. Клопидогрел билан комбинацияланган даволашда ГВ тери шаклининг динамикаси.**

Клопидогрел билан комбинацияланган терапия ГВ тери-бўғим шакли бўлган 18 нафар беморнинг 13(72,2%) тасида тери ва бўғим симптоматикасининг яхшиланишига олиб келди. Шу билан бирга, 3(16,7%) нафар беморда терининг зарарланиши бутунлай йўқолди, аммо оёқ тўпик

бўғимида шиш ва оғриқ сақланиб қолди, 2(11,1%) нафар беморда эса тўпик ва тизза бўғимларининг яллиғланиш белгилари мавжуд эди (4.6.расмга қаранг).

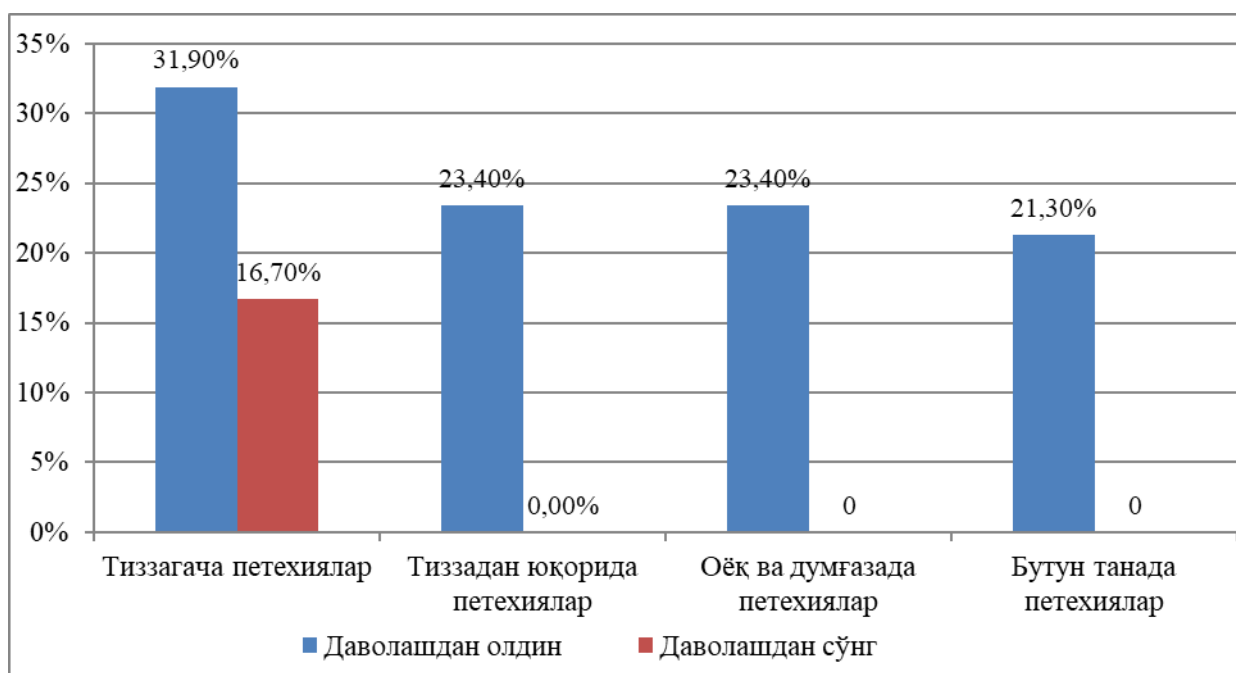


**4.6-расм. Клопидогрел билан комбинацияланган даволашда ГВ бўғим симптоматикасининг динамикаси.**

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

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

(7,1%) нафар беморда тиззадан юқорида оёқларда геморрагик тошмалар қолганлиги аниқланди (4.7-расмга қаранг).



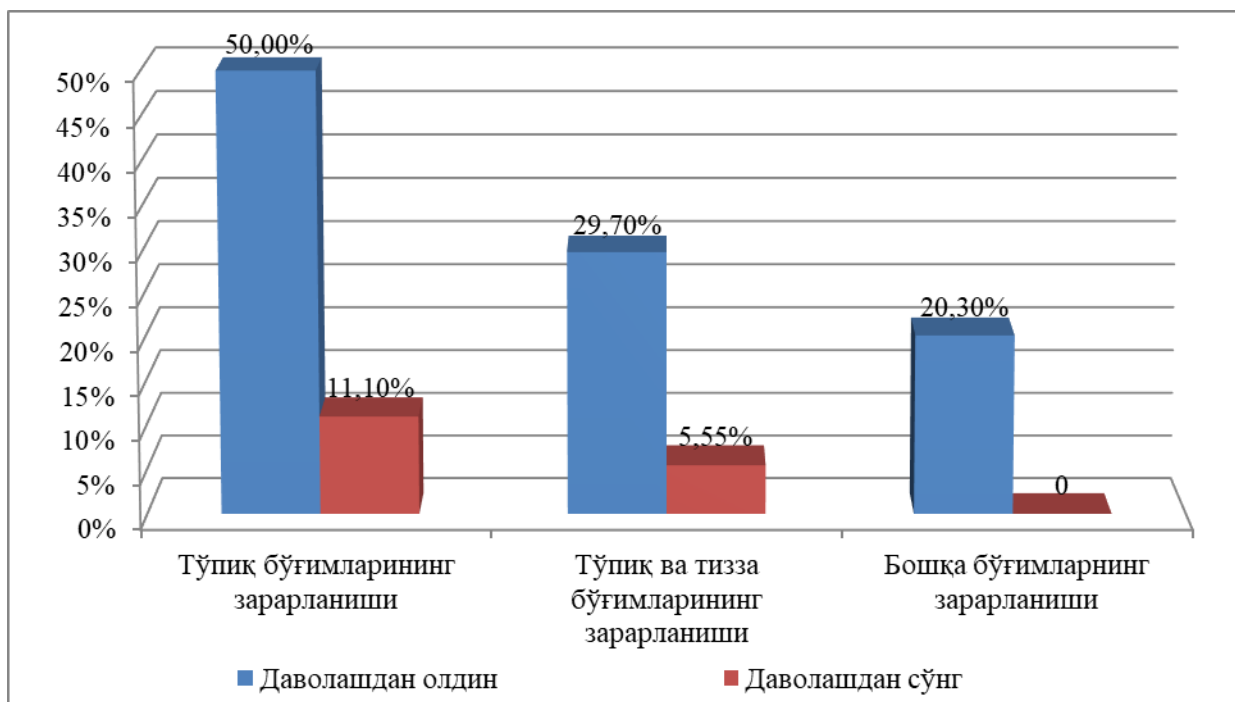
**4.7-расм. L-аргинин ва клопидогрел билан комбинацияланган даволашда ГВ тери симптоматикасининг динамикаси.**

L-аргинин ва клопидогрел билан комбинацияланган даволаш ГВнинг тери-бўғим шакли билан оғриган 18 нафар бемордан 15 (88,8%) нафариди тери ва бўғим зарарланишининг яхшиланишига олиб келди. Шу билан бирга, 1 (5,6%) нафар беморда терининг шикастланиши бутунлай йўқ бўлиб кетди, ammo оёқ тўпиқ бўғимларида шиш ва оғриқ сақланиб қолди, 1 (5,6%) нафар беморда ҳам тўпиқ, ҳам тизза бўғимларининг яллиғланиш белгилари бор эди (4.8-расмга қаранг).

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

беморда вақти-вақти билан қоринда оғриқ кузатилиши ва 1 (7,7%) нафар беморда микрогематурия сақланиб қолиши кузатилди.

Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, анъанавий терапия самарадорлигини таҳлил қилиш, ГВни даволаш учун L-аргинин ва Клопидогрел комбинациясини қўллаганда энг юқори самарадорликка эга бўлганини кўрсатди (4.1-жадвал).



**4.8. расм. L-аргинин ва клопидогрел билан комбинацияланган даволашда ГВ бўғим симптоматикасининг динамикаси.**

**4.1- жадвал**

**ГВ тери шаклини даволаш самарадорлигини баҳолаш**

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

Жадвалдаги маълумотлардан кўриниб турибдики, 1 гуруҳда анъанавий терапияда даволаш самарадорлиги 50% бўлса, 2 гуруҳда анъанавий терапия ва L-аргинин таъсирида бу кўрсаткич 61,5%, 3 гуруҳда анъанавий терапия ва клопидогрел фонида 64,3% ва комбинирланган терапия фонида 4 гуруҳда терапия самарадорлиги 85,8% ни ташкил этди. ГВ тери-бўғим шаклини даволаш самарадорлигини баҳолаш аналогик натижаларни кўрсатди (4.2-жадвал).

#### 4. 2-жадвал

##### ГВ тери-бўғим шаклини даволаш самарадорлигини баҳолаш

Гуруҳлар	Тўпиқ бўғими зарарланиши	Тўпиқ ва тизза бўғими зарарланиши	Бўғим синдроми йўқолиши
1-гуруҳ, n=14	3 (21,4%)	3 (21,4%)	8 (57,2%)
2 гуруҳ, n=15	2 (13,3%)	2 (13,3%)	11 (73,4%)
3 гуруҳ, n=18	3 (16,7%)	2 (11,1%)	13 (72,2%)
4 гуруҳ, n=18	1 (5,6%)	1 (5,6%)	15 (88,8%)

ГВ тери-бўғим шаклини даволаш самарадорлигини баҳолаш шуни кўрсатдики, 1 гуруҳда самарадорлик 57.2%, 2-гуруҳда 73,4%, 3- гуруҳда 72,2% ва 4-гуруҳда 88,8% ни ташкил этди.

Касалликнинг аралаш шакллари даволашда ҳам L-аргинин ва Клопидогрел билан комбинирланган терапия самарадорлиги энг юқори бўлганлигини кўрсатди (4. 3-жадвал).

Ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, ГВни анъанавий даволашда эндотелий дисфункцияси кўрсаткичларини маълум даражада пасайиши кузатилди (4.4-жадвал). Жумладан, ГВли беморларда клиникага мурожат қилганда vWF миқдори назорат гуруҳи кўрсаткичларини статистик ишонарли 1,78 ( $P<0,01$ ) маротаба юқори бўлган бўлса, анъанавий даво муолажалари ўтказилгандан сўнг унинг миқдори 1,24 ( $P<0,05$ ) маротаба пасайиши

кузатилди. Аммо, бу кўрсаткич меъерий кўрсаткичлардан статистик ишонarli 1,44 ( $P<0,01$ ) мартаба юқорилигича сақланиб қолди, ва бу, бизнинг фикримизча, беморларда гиперкоагуляцион синдром сақланиб қолганлигидан далолат беради.

#### 4.3-жадвал

##### ГВ генерализациялашган шаклини даволаш самарадорлигини баҳолаш

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

#### 4.4- жадвал

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

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

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

Бу гуруҳ беморларнинг қон зардобида ЭТ-1нинг юқори миқдорини пасайишига мойиллик кузатилиб, меъерий кўрсаткичлардан 1,2 ( $P<0,05$ ) мартаба юқорилигича сақланиб қолди. ГВни анъанавий усулда даволаш тромбомодулинни юқори кўрсаткичини 1,35 ( $P<0,05$ ) мартаба пасайишига олиб келди. Аммо бундай ижобий ўзгаришларга қарамасдан қон зардобида тромбомодулин миқдори меъерий кўрсаткичлардан 1,29 ( $P<0,05$ ) мартаба юқорилигича сақланиб қолди. Шунга ўхшаш ўзгаришлар қон зардобидаги секретор sICAM-1 миқдорида ҳам аниқланди. Жумладан, ГВли беморлар клиникага мурожат қилганида бу кўрсаткич меъерий кўрсаткичлардан 1,73 ( $P<0,01$ ) мартаба юқори бўлиб, анъанавий даводан сўнг sICAM-1 миқдори эса 1,27 ( $P<0,05$ ) мартаба камайди. Аммо, бу кўрсаткичлар меъёрдан 1,36 ( $P<0,05$ ) мартаба юқорилигича сақланиб қолди.

Анъанавий даво муолажаларига L-аргининни киритилиши эндотелий дисфункцияси кўрсаткичларини меъёрлашишига мойиллик кучлироқ намоён бўлди (4.4-жадвал). Жумладан, ГВли беморларда клиникага мурожат қилганда vWF миқдори назорат гуруҳи кўрсаткичларини статистик ишонарли 1,8 ( $P<0,01$ ) мартаба юқори бўлган бўлса, тавсия этилаётган даводан сўнг унинг миқдори 1,32 ( $P<0,05$ ) мартаба пасайиши кузатилди. Аммо, бу кўрсаткич меъерий кўрсаткичлардан статистик ишонарли 1,37 ( $P<0,05$ ) мартаба юқорилигича сақланиб қолди, ва беморларда гиперкоагуляцион синдром сақланиб қолганлигидан далолат беради. Бу гуруҳ беморларнинг қон зардобида ЭТ-1нинг юқори миқдори таклиф этилаётган даводан сўнг 1,24 мартаба пасайиб, меъерий кўрсаткичлардан статистик ишонарсиз юқорилигича сақланиб қолди. ГВни анъанавий усулда даволаш муолажаларига L-аргининни киритилиши тромбомодулиннинг юқори кўрсаткичини 1,51 ( $P<0,05$ ) мартаба пасайишига олиб келди. Аммо бундай ижобий ўзгаришларга қарамасдан қон зардобида тромбомодулин миқдори меъерий кўрсаткичлардан 1,19 ( $P<0,05$ ) мартаба юқорилигича сақланиб қолди. ГВли беморлар клиникага мурожат қилганида қон зардобида sICAM-1 миқдори меъерий кўрсаткичлардан статистик ишонарли 1,79 ( $P<0,01$ )

маротаба юқори бўлиб, таклиф этилган даводан сўнг sICAM-1 миқдори статистик ишонарли 1,32 ( $P<0,05$ ) маротаба камайди. Аммо, бу кўрсаткичлар меъёрдан 1,36 ( $P<0,05$ ) маротаба юқорилигича сақланиб қолди.

ГВнинг анъанавий даво муолажаларига одатий антикоагулянт ўрнига клопидогрелни киритилиши қон зардобидида vWF юқори миқдорини статистик ишонарли 1,63 ( $P<0,01$ ) маротаба камайишига олиб келди (4.4 жадвал). Бу кўрсаткич меъёрий кўрсаткичлардан бир оз юқори бўлди. Бу гуруҳ беморларнинг қон зардобидида ЭТ-1нинг юқори миқдори анъанавий давога клопидогрел киритилганида даводан сўнг 1,18 маротаба пасайиб, меъёрий кўрсаткичлардан статистик ишонарсиз юқорилигича сақланиб қолди. Шу билан бирга бу гуруҳ беморларда тромбомодулиннинг юқори миқдори 1,7 ( $P<0,05$ ) маротаба пасайди ва меъёрий кўрсаткичлардан бир оз юқори бўлди. ГВли беморлар даво муолажаларига клопидогрел киритилганида қон зардобидида sICAM-1 миқдори 1,45 маротаба пасайиб ( $P<0,01$ ) меъёрий кўрсаткичлардан 1,23 ( $P<0,05$ ) маротаба юқорилигича сақланиб қолди.

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

Демак, ГВда эндотелий дисфункциясини бартараф этишда L-аргинин ва клопидогрелни биргаликда киритилиши мақсадга мувофиқдир.



## **Анъанавий ва комбинациялашган даволашда томир-тромбоцитар ва коагуляцион гемостаз кўрсаткичларининг тавсифи**

ГВ даволаш самарадорлигини аниқлаш учун умумий қон тахлилида тромбоцитлар сони, тромбоцитлар адгезияси, агрегацияси ва ретракцияси текширилди. Клиник тадқиқотлар шуни кўрсатдики, анъанавий терапиядан фойдаланганда ГВ 1 гуруҳ бўлган тери шакли билан касалланган беморларда тромбоцитлар сони ўртача  $272 \pm 31,2 \times 10^9/\text{л}$  бўлди, 2 гуруҳдаги беморларда  $312 \pm 38,3 \times 10^9/\text{л}$ , 3 гуруҳдаги беморларда  $328 \pm 41,2 \times 10^9/\text{л}$  ва 4 гуруҳда даволанишдан кейин тромбоцитлар сони  $343 \pm 39,2 \times 10^9/\text{л}$  ни ташкил этди (4.5-жадвал). Даволашдан олдин ушбу кўрсаткич 1-гуруҳдаги беморларда  $308 \pm 32,3 \times 10^9/\text{л}$ , 2-гуруҳда  $346 \pm 41,5 \times 10^9/\text{л}$ , 3 ва 4-гуруҳдаги беморларда эса мос равишда  $396 \pm 47,7 \times 10^9/\text{л}^{**}$  ва  $453 \pm 56,1 \times 10^9/\text{л}^{***}$  ни ташкил этди.

### **4.5-жадвал**

#### **ГВни даволашда тромбоцитлар сони ўзгариши, $M \pm m$**

Гуруҳлар	Даволашдан олдин	АТ	АТ +L- аргинин	АТ +Клопидогрел	АТ +L- аргинин + клопидогрел
1 гуруҳ, (n=47)	$308 \pm 32,3$	$272 \pm 31,2$	$264 \pm 36,5$	$258 \pm 40,1$	$213,1 \pm 25,4^*$
2 гуруҳ, (n=64)	$346 \pm 41,5$	$312 \pm 38,3$	$299,4 \pm 41,2$	$306 \pm 31,5$	$229,7 \pm 30,8^*$
3 гуруҳ, (n=26)	$396 \pm 47,7$	$328 \pm 41,2$	$303,1 \pm 32,1$	$312 \pm 42,8$	$278,3 \pm 22,7^*$
4 гуруҳ, (n=28)	$453 \pm 56,1$	$343 \pm 39,2$	$315,4 \pm 44,7$	$323 \pm 45,2$	$269,8 \pm 22,4^{**}$

Изоҳ: \* - даволашдан олдинги кўрсаткичларга нисбатан фарқланиш ишончли (\*-P <0,05; \*\* - P <0,01)

L-аргининни даволаш схемасига киритиш тромбоцитлар сонининг биров ўзгаришига олиб келди. Даволанишдан кейин 1-гуруҳда тромбоцитлар сони  $264 \pm 36,5 \times 10^9/\text{л}$ , 2-гуруҳда –  $299,4 \pm 41,2 \times 10^9/\text{л}$ , 3- ва 4-гуруҳларда мос равишда  $303,1 \pm 32,1 \times 10^9/\text{л}$  ва  $315,4 \pm 44,7 \times 10^9/\text{л}$ ни ташкил этди.

Клопидогрел билан комбинацияланган терапиядан фойдаланганда сезиларли фарқ топилмади. Шундай қилиб, ГВнинг тери шаклида даволашдан сўнг тромбоцитларнинг ўртача сони  $258 \pm 40,1 \times 10^9/\text{л}$ , 2-гурухда –  $306 \pm 31,5 \times 10^9/\text{л}$ , 3- ва 4-гурухларда  $312 \pm 42,8 \times 10^9/\text{л}$  ва  $323 \pm 45,2 \times 10^9/\text{л}$ ни ташкил этди.

L-аргинин ва клопидогрелни анъанавий даволаш тартибига киритиш терапия самарадорлигини оширишга олиб келди. Шундай қилиб, даволашдан сўнг 1-гурухдаги тромбоцитлар ўртача сони  $213 \pm 25,4 \times 10^9/\text{л}$ , 2-гурухда –  $229,7 \pm 30,8 \times 10^9/\text{л}$ , 3- ва 4-гурухларда мос равишда  $278,3 \pm 22,7 \times 10^9/\text{л}$  ва  $269,8 \pm 22,4 \times 10^9/\text{л}$  ни ташкил этди (4.6-жадвал).

Тромбоцит микдорини ўрганиш ҳам шунга ўхшаш ўзгаришларни кўрсатди (4.6-жадвал).

#### 4.6-жадвал

#### ГВ терапияси фониди тромбоцит кўрсаткичи ўзгариши, $M \pm m$

Гурухлар	Даволашдан олдин	АТ	АТ +L- аргинин	АТ + Клопидогрел	АТ+L-аргинин + Клопидогрел
1 гурух, (n=47)	$0,26 \pm 0,02$	$0,24 \pm 0,02$	$0,22 \pm 0,02$	$0,23 \pm 0,02$	$0,20 \pm 0,02^*$
2 гурух, (n=64)	$0,34 \pm 0,03$	$0,28 \pm 0,03$	$0,26 \pm 0,03^*$	$0,27 \pm 0,03$	$0,23 \pm 0,03^*$
3 гурух, (n=26)	$0,41 \pm 0,03$	$0,34 \pm 0,03$	$0,32 \pm 0,04$	$0,30 \pm 0,03^*$	$0,28 \pm 0,03^{**}$
4 гурух, (n=28)	$0,45 \pm 0,04$	$0,38 \pm 0,04$	$0,34 \pm 0,04^*$	$0,32 \pm 0,03^*$	$0,30 \pm 0,03^{**}$

Изоҳ: \* - даволашдан олдинги кўрсаткичларга нисбатан фарқланиш ишончли (\*-P <0,05; \*\* - P <0,01)

ГВда беморларнинг тромбоцити 1-чи гурухда анъанавий даволанишдан кейин  $0,24 \pm 0,02\%$ , 2-чи гурухда –  $0,28 \pm 0,03\%$ , 3-чи ва 4-чи гурухларда – мос равишда  $0,29 \pm 0,02\%$  ва  $0,32 \pm 0,02\%$  ни ташкил этди. Назорат гурухида тромбоцит  $0,24 \pm 0,01\%$ ни ташкил этди. L-аргинин даволаш схемасига киритилганида, даволанишдан кейин тромбоцит 1-чи гурухда –  $0,22 \pm 0,02\%$ , 2-чи гурухда –  $0,26 \pm 0,03\%$ , 3-чи ва 4-чи гурухларда –  $0,27 \pm 0,02\%$  ва  $0,29 \pm 0,02\%$  ни ташкил этди. Клопидогрел билан

комбинацияланган терапиядан фойдаланиш шуни кўрсатдики, даволанишдан кейин тромбокрит 1-чи гуруҳда –  $0,34 \pm 0,03\%$ , 2 гуруҳда –  $0,32 \pm 0,04\%$ , 3-чи ва 4-чи гуруҳларда –  $0,30 \pm 0,03\%$  ва  $0,28 \pm 0,03\%$  ни ташкил этди.

Анъанавий терапия билан бирга L-аргинин ва клопидогрелни даволаш схемасига киритиш даволаш самарадорлигини оширди ва тромбокрит кўрсаткичининг камайишига олиб келди.

Анъанавий терапия фонида тромбоцитлар фаолиятини ўрганиш шуни кўрсатдики, ГВнинг асосий гуруҳларида тромбоцитларнинг адгезия ва агрегация хусусиятлари анъанавий даволаш фонида ГВнинг барча тўрт гуруҳда ҳам ўзгарди. Тадқиқотларда аниқланишича, анъанавий терапиядан сўнг 1 гуруҳдаги тромбоцитларнинг адгезия хусусияти  $39,2 \pm 4,9\%$ , 2 гуруҳда  $46,3 \pm 4,4\%$ , 3 гуруҳда  $60,2 \pm 4,9\%$  ва 4 гуруҳда  $59,9 \pm 5,1\%$  ни ташкил этди.

L-аргинин билан комбинациялашган терапияни қўллаш тромбоцитларнинг адгезия хусусиятларини сезиларли даражада яхшиланишига олиб келди: терапиядан сўнг 1 гуруҳдаги тромбоцитларнинг адгезия хусусияти  $35,3 \pm 3,1\%$ , 2 гуруҳда  $40,0 \pm 3,9\%$ , 3 гуруҳда  $50,2 \pm 3,6\%$  ва 4-гуруҳда  $49,2 \pm 3,2\%$  ни ташкил этди.

Клопидогрел билан комбинацияланган терапияни қўллаш ҳам тромбоцитлар адгезия хусусиятларининг сезиларли даражада яхшилаганлигини кўрсатди: терапиядан сўнг 1 гуруҳдаги беморлар тромбоцитларнинг адгезияси  $30,2 \pm 2,8\%$ , 2 гуруҳда  $35,7 \pm 3,1\%$ , 3 гуруҳда  $45,0 \pm 3,9\%$  ва 4-гуруҳда  $41,8 \pm 3,8\%$  ни ташкил этди.

Энг юқори самарадорлик L-аргинин ва клопидогрел билан биргаликда даволашда кузатилди: 1 гуруҳда тромбоцитларнинг адгезия хусусияти  $20,2 \pm 2,0\%$ , 2 гуруҳда  $25,6 \pm 2,3\%$ , 3 гуруҳда  $28,9 \pm 2,2\%$  ва 4 гуруҳда  $30,1 \pm 2,1\%$  кузатилди. Даволашдан олдин адгезия кўрсаткичи қуйидагича эди: 1 гуруҳда  $47,9 \pm 5,1\%$ , 2 гуруҳда  $52,3 \pm 4,3\%$ , 3 гуруҳда  $64,7 \pm 5,4\%$  ва 4 гуруҳда  $62,3 \pm 5,3\%$  (4.7-жадвал).

#### 4.7-жадвал

##### ГВни даволашда тромбоцитларнинг адгезияси хусусиятлари

Гуруҳлар	Даволашдан олдин	АТ	АТ+L-аргинин	АТ +Клопидогрел	АТ +L-аргинин+ Клопидогрел
1 гуруҳ, (n=47)	47,9±5,1%	39,2±4,9%	35,3±3,1%*	30,2±2,8%**	20,2±2,0%***
2 гуруҳ, (n=64)	52,3±4,3%	46,3±4,4%	40,0±3,9%*	35,7±3,1%**	25,6±2,3%***
3 гуруҳ, (n=26)	64,7±5,4%	60,2±4,9%	50,2±3,6%*	45,0±3,9%**	28,9±2,2%***
4 гуруҳ, n=28	62,3±5,3	59,9±5,1%	49,2±3,2%*	41,8±3,8%**	30,1±2,1%***

Изоҳ: \* - даволашдан олдинги кўрсаткичларга нисбатан фарқланиш ишончли (\*-P <0,05; \*\* - P <0,01; \*\*\* - P <0,001)

Тромбоцитлар агрегацияси ҳам шунга мос ўзгаришларни кўрсатди (4.8-жадвал). Аънанавий терапиядан сўнг 1 гуруҳда ушбу кўрсаткичлар биринчи ва иккинчи суялтирилишларда мос равишда 13,4±1,7с ва 25,3±1,9с, 2 гуруҳда тромбоцитларининг агрегация хусусиятлари ГАТ 10<sup>-2</sup> суялтирилишда 12,2±1,4с, ГАТ 10<sup>-6</sup> суялтирилишда 20,7±2,1 с.ни ташкил этди. 3 ва 4 гуруҳда гиперкоагуляция йўналишидаги аниқ ўзгаришлар сақланиб қолди: 3 гуруҳда ГАТ 10<sup>-2</sup> суялтирилишда 11,3±1,4с, ГАТ 10<sup>-6</sup> суялтирилишда 15,9±1,9 с, 4-гуруҳда ГАТ10<sup>-2</sup> суялтирилишда 10,2±1,2с, ГАТ10<sup>-6</sup> суялтирилишда 15,1±1,3с. Назорат гуруҳида гемоллизат-агрегация тестининг параметрлари қуйидагича бўлди: ГАТ 10<sup>-2</sup> суялтирилишда 15,5±0,8 с ва ГАТ 10<sup>-6</sup> суялтирилишда эса 32,8±1,4с.

#### 4.8-жадвал

##### ГВ аънанавий терапияси фонида тромбоцитларни агрегацияси

Гуруҳлар	Даволашдан олдин	АТ	АТ +L-аргинин	АТ +Клопидогрел	АТ+L-аргинин+ Клопидогрел
1 гуруҳ, (n=47)	12,2±1,3	13,4±1,7	14,5±0,8	17,2±1,9*	18,9±1,1**
2 гуруҳ, (n=64)	10,8±2,3	12,2±1,4	13,9±1,5	15,9±1,2*	17,5±1,1*
3 гуруҳ, (n=26)	8,9±1,3	11,3±1,4	12,1±1,2	14,3±1,2**	15,2±1,3**
4 гуруҳ, (n=28)	8,6±1,2	10,2±1,2	11,2±1,1	13,2±1,2*	15,3±1,3**

Изоҳ: \* - даволашдан олдинги кўрсаткичларга нисбатан фарқланиш ишончли (\*-P <0,05; \*\* - P <0,01)

Анъанавий терапиядан сўнг, тромбоцитларнинг ретракция вақтини ўрганиш шуни кўрсатдики, ГВ асосий гуруҳларидаги беморларда гиперкоагуляция ҳолатини сақланиб қолган. Асосий гуруҳларда тромбоцитларни ретракция хусусияти сезиларли даражада қисқарган бўлиб,  $0,24 \pm 0,02$  секунддан  $0,28 \pm 0,02$  секундгача бўлди, назорат гуруҳида эса  $0,32 \pm 0,02$  секундни ташкил этди.

L-аргинин препаратини анъанавий терапия билан биргаликда қўллаш тромбоцитларни агрегация қилиш хусусиятларини яхшилади (4.9-жадвал).

Шундай қилиб, 1 гуруҳда ГАТ  $10^{-2}$  кўрсаткичлари  $14,5 \pm 0,8$  с, ГАТ  $10^{-6}$  да  $27,2 \pm 1,1$ с, 2 гуруҳда ГАТ  $10^{-2}$  да  $13,9 \pm 1,5$  с, ГАТ  $10^{-6}$ да  $25,6 \pm 1,6$ с, 3 гуруҳда ГАТ  $10^{-2}$ да  $12,1 \pm 1,2$ с, ГАТ  $10^{-6}$ да  $24,4 \pm 1,4$ с ва 4 гуруҳда ГАТ  $10^{-2}$ да  $11,2 \pm 1,1$ с, ГАТ  $10^{-6}$ да  $24,8 \pm 1,3$ с. L-аргинин ва анъанавий даволаниш комбинациясидан фойдаланганда тромбоцитларнинг ретракциясида ҳам сезиларли ўзгариш аниқланмади:  $0,27 \pm 0,02$  с дан  $0,29 \pm 0,02$  с гача.

#### 4.9-жадвал

#### L-аргинин билан комбинацияланган терапияда тромбоцитлар агрегацияси, $M \pm m$

Гуруҳлар	ГАТ $10^{-2}$ сек	ГАТ $10^{-6}$ сек	Ретракция
Назорат гуруҳи (n=20)	$15,5 \pm 0,8$	$32,8 \pm 1,4$	$0,32 \pm 0,02$
1 гуруҳ, (n=47)	$14,5 \pm 0,8$	$27,2 \pm 1,1^{**}$	$0,29 \pm 0,02$
2 гуруҳ, (n=64)	$13,9 \pm 1,5$	$25,6 \pm 1,6^{**}$	$0,28 \pm 0,02$
3 гуруҳ, (n=26)	$12,1 \pm 1,2^*$	$24,4 \pm 1,4^{***}$	$0,27 \pm 0,02$
4 гуруҳ, (n=28)	$11,2 \pm 1,1^{**}$	$24,8 \pm 1,3^{***}$	$0,27 \pm 0,02$

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

Клопидогрелни комбинациялашган терапияда қўллаш тромбоцитларнинг агрегация хусусиятларини сезиларли даражада яхшиланишига олиб келди (4.10-жадвал). Терапиядан сўнг 1 гуруҳда гемоллизат-агрегация

тестининг кўрсаткичлари биринчи ва иккинчи суюлтиришларда мос равишда  $17,2 \pm 1,9$  с ва  $30,8 \pm 1,2$  с, 2 гуруҳда гемоллизат-агрегация тести  $10^{-2}$  да  $15,9 \pm 1,2$  с, ГАТ  $10^{-6}$  да  $30,4 \pm 1,8$  с, 3 гуруҳда ГАТ  $10^{-2}$  да  $14,3 \pm 1,2$  с, ГАТ  $10^{-6}$  да  $29,2 \pm 1,4$  с ва 4 гуруҳда ГАТ  $10^{-2}$  да  $13,2 \pm 1,2$  с, ГАТ  $10^{-6}$  да  $29,3 \pm 1,5$  с. Асосий гуруҳларда Клопидогрел билан анъанавий терапияни бирга қўллаш тромбоцитлар ретракциясини  $0,30 \pm 0,02$  сониядан сезиларли даражада узайтиришга олиб келди ва  $0,32 \pm 0,02$  секундни ташкил этди.

#### 4.10-жадвал

#### ГВ Клопидогрел билан комбинацияланган терапиясида тромбоцитлар агрегацияси, $M \pm m$

Гуруҳлар	ГАТ $10^{-2}$ сек	ГАТ $10^{-6}$ сек	Ретракция
Назорат гуруҳи (n=20)	$15,5 \pm 0,8$	$32,8 \pm 1,4$	$0,32 \pm 0,02$
1 гуруҳ, (n=47)	$17,2 \pm 1,9$	$30,8 \pm 1,2$	$0,32 \pm 0,02$
2 гуруҳ, (n=64)	$15,9 \pm 1,2$	$30,4 \pm 1,8$	$0,31 \pm 0,02$
3 гуруҳ, (n=26)	$14,3 \pm 1,2$	$29,2 \pm 1,4$	$0,30 \pm 0,02$
4 гуруҳ, (n=28)	$13,2 \pm 1,2$	$29,3 \pm 1,5$	$0,30 \pm 0,02$

Энг юқори таъсир L-аргинин ва клопидогрел билан анъанавий даволашнинг комбинациялашган терапиясида кузатилди. 1 гуруҳда ГАТ  $10^{-2}$  да агрегация кўрсаткичи  $18,9 \pm 1,1$  с, ГАТ  $10^{-6}$  да эса  $33,1 \pm 1,5$  с, 2 гуруҳда гемоллизат-агрегация тести  $10^{-2}$  гача суюлтирилганда  $17,5 \pm 1,1$  с, ГАТ  $10^{-6}$  да  $32,3 \pm 1,4$  с, 3 гуруҳда ГАТ  $10^{-2}$  да  $15,2 \pm 1,3$  с, ГАТ  $10^{-6}$  да  $31,3 \pm 1,4$  секундни ташкил этди. 4-гуруҳда ГАТ  $10^{-2}$  суюлтиришда даволашдан кейин агрегация  $15,3 \pm 1,3$  с, ГАТ  $10^{-6}$  да  $31,6 \pm 1,7$  секундни ташкил этди. L-аргинин ва клопидогрел комбинациясидан фойдаланиш яхши натижа берди: ретракция вақти  $0,34 \pm 0,02$  секунддан  $0,36 \pm 0,02$  секундгача узайди (4.11-жадвал).

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

агрегация ва ретракция хусусиятларини ва клиник белгиларнинг сезиларли яхшиланишига олиб келди, динамикада кузатувлар эса касалликнинг тез-тез қайталаниши камайганлигини кўрсатди.

#### 4.11-жадвал

#### **L-аргинин ва клопидогрел билан комбинацияланган даволашда тромбоцитлар агрегацияси, M±m**

Гуруҳлар	ГАТ10 <sup>-2</sup> ,сек	ГАТ10 <sup>-6</sup> ,сек	Ретракция
Назорат гуруҳи(n=20)	15,5±0,8	32,8±1,4	0,32±0,02
1 гуруҳ, (n=47)	18,9±1,1*	33,1±1,5	0,36±0,02
2 гуруҳ, (n=64)	17,5±1,1	32,3±1,4	0,35±0,02
3 гуруҳ, (n=26)	15,2±1,3	31,3±1,4	0,34±0,02
4 гуруҳ, (n=28)	15,3±1,3	31,6±1,7	0,34±0,02

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

ГВ нинг асосий гуруҳларда анъанавий терапияни қўллаш плазма гемостазининг параметрларини сезиларли яхшиланишига олиб келди. Шундай қилиб, анъанавий терапиядан сўнг 1 гуруҳда қон ивиш вақти 188,9±15,8секундда бошланди ва 339,1±17,8секундда яқунланди, 2 гуруҳда ҚИВ бошланиши 172,7±14,8с, охири 315,2±18,2с. 3 ва 4 гуруҳларда ҳам қон ивиш вақтининг сезиларли яхшиланиши кузатилди: 3гуруҳда ҚИВ бошланиши 160,6±15,6с, охири 298,3±17,9с, 4-гуруҳда қон ивишининг бошланиши 159,4±11,8с, ҚИВ охири 287,2±16,8с. Назорат гуруҳида ушбу кўрсаткичлар қуйидагича бўлди :коагуляциянинг бошланиши 125,3±14,2с, охири 248,0±16,6с.

ГВ ни L-аргинин билан комбинацияланган даволаш қон ивиш вақтининг узайишига олиб келганлиги аниқланди 1гуруҳда даволаниш фонида қон ивиш вақти бошланиши 236,5±19,2с. қон ивиши тугаши эса 372,1±18,1с, 2 гуруҳда қон ивиш вақти бошланди. 219,5±16,2с, коагуляция охири 362,3±14,8с., 3гуруҳда ҚИВ бошланиши 202,4±13,9с, охири

332,7±16,6с., 4-гурухда эса ҚИВ бошланиши 198,6±13,5с,тугаши 328,3±14,1секундни ташкил этди.

Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, клопидогрел билан комбинацияланган терапияни қўллаш анъанавий терапия билан солиштирилганда плазма гемостазининг параметрларида ўхшаш натижаларни берди. Шундай қилиб, 1-гурухда қон ивиш вақти бошланиши 195,3±17,8с, коагуляция охири 347,2±16,4с, 2-гурухда ҚИВ бошланиши 188,5±13,6с, охири 336,5±15,8с, 3-гурухда ҚИВ бошланиши 163,1±14,1с,охири 304,7±15,5с., 4-гурухда ҚИВ бошланиши 162,6±11,3с, коагуляциянинг охири 278,3±12,3с ни ташкил этди.

Клопидогрел ва L-аргинин билан комбинацияланган терапияни қўллаш энг яхши натижани берди: 1-гурухда қон ивиш вақти 245,3±11,4с, охири 396,5±17,2с, 2-гурухда ҚИВ бошланиши 234,6±16,6с, қон ивишининг охири 375,1±18,1с, 3-гурухда ҚИВ бошланиши 223,3±18,4с, охири 354,7±13,3с, ва 4-гурухда қон ивишининг бошланиши 219,8±13,5с, коагуляция тугаши 322,5±12,7секундни ташкил этди (4.12-жадвал).

Клопидогрел ва L-аргинин билан комбинацияланган терапияни қўллаш қон коагуляцияси вақтининг қисқариши ГВ билан оғриган беморларда плазма гемостазида гиперкоагуляциянинг йўқ қилинишини кўрсатди.

#### 4.12-жадвал

#### ГВ даволашда қон ивиш вақти, М±m

Терапия	ҚИВ	1 гуруҳ, (n=47)	2 гуруҳ, (n=64)	3 гуруҳ, (n=26)	4 гуруҳ, (n=28)
Дав.олд.	Боши	96,3±24,9	73,5±16,3	66,7±12,2	56,5±9,7
	Охири	160,3±30,7	125,8±26,7	115,7±18,9	107,2±16,8
АТ	Боши	188,9±15,8**	172,7±14,8***	160,6±15,6***	159,4±11,8***
	Охири	339,1±17,8***	315,2±18,2***	298,3±17,9***	287,2±16,8***
АТ + L- аргинин	Боши	236,5±19,2***	219,5±16,2***	202,4 ± 13,9***	198,6±13,5***
	Охири	372,1±18,1***	362,3±14,8***	332,7±16,6***	328,3±14,1***
АТ+Клопи догрел	Боши	195,3±17,8**	188,5±13,6***	163,1 ± 14,1***	162,6±11,3***
	Охири	347,2±16,4***	336,5±15,8***	304,7±15,5***	278,3±12,3***
АТ+ LA+К	Боши	245,3±11,4***	234,6±16,6***	223,3 ± 18,4***	219,8±13,5***
	Охири	396,5±17,2***	375,1±18,1***	354,7±13,3***	322,5±12,7***

Изоҳ: \* - даволашдан олдинги кўрсаткичларга нисбатан фарқланиш ишончли (\*-P<0,05; \*\*- P<0,01; \*\*\* - P<0,001)



Асосий ГВ гуруҳлари беморларида плазмадаги АҚТВ кўрсаткичи анъанавий ва комбинацияланган терапияни қўллаш билан узайтирилди. Шундай қилиб, анъанавий терапия билан даволашдан кейин 1-гуруҳда АҚТВ  $51,3 \pm 1,7$ с, 2-гуруҳда  $50,8 \pm 2,3$ с, 3-гуруҳда  $41,6 \pm 2,4$  ва 4-гуруҳда  $32,8 \pm 1,7$ с. L-аргинин билан комбинацияланган терапия қўлланилгандан сўнг, бу кўрсаткич қуйидагича бўлди: 1-гуруҳда комбинацияланган даволашдан сўнг, АҚТВ  $54,6 \pm 1,8$ с, 2-гуруҳда  $48,8 \pm 1,9$ с, гуруҳда  $3.42,3 \pm 1,5$  ва 4-гуруҳда  $36,5 \pm 2,0$ с. Клопидогрел билан комбинацияланган даволаш фониди АҚТВ анъанавий терапия билан ўхшаш ўзгаришларни кўрсатди: 1-гуруҳда  $52,4 \pm 1,6$ с, 2-гуруҳда  $50,9 \pm 2,0$ с, 3-гуруҳда  $42,1 \pm 1,9$  ва 4-гуруҳда  $33,9 \pm 1,8$ с. Энг яхши натижа L-аргинин ва клопидогрел билан комбинацияланган терапия орқали намоён бўлди: 1-гуруҳда АҚТВ  $59,9 \pm 1,5$ с, 2-гуруҳда  $54,7 \pm 1,6$ с, 3-гуруҳда  $50,4 \pm 1,3$  ва 4-гуруҳда  $42,4 \pm 1,9$ с. Назорат гуруҳида АҚТВ  $29,1 \pm 3,39$ с ни ташкил этди. Анъанавий ёки комбинацияланган терапия ёрдамида ГВ билан оғриган беморларда плазмадаги гемостаз алоқасида аниқ гиперкоагуляцияни кўрсатадиган қон коагуляцияси вақти ва АҚТВ қисқартирилди (4.13-жадвал).

#### 4.13-жадвал.

### ГВни турли хилдаги даволаш усулларида АҚТВ кўрсаткичини ўзгариши, $M \pm m$

Гуруҳлар	Даволашдан олдин	АТ	АТ+L-аргинином	АТ+клопидогрел	АТ+L-аргинин + клопидогрел
1 гуруҳ, (n=47)	$20,4 \pm 1,2$	$41,3 \pm 1,7^{***}$	$54,6 \pm 1,8^{***}$	$52,4 \pm 1,6^{***}$	$59,9 \pm 1,5^{***}$
2 гуруҳ, (n=64)	$18,0 \pm 2,1$	$50,8 \pm 2,3^{***}$	$48,8 \pm 1,9^{***}$	$50,9 \pm 2,0^{***}$	$54,7 \pm 1,6^{***}$
3 гуруҳ, (n=26)	$16,8 \pm 1,6$	$41,6 \pm 2,4^{***}$	$42,3 \pm 1,5^{***}$	$42,1 \pm 1,9^{***}$	$50,4 \pm 1,3^{***}$
4 гуруҳ, (n=28)	$15,9 \pm 1,5$	$32,8 \pm 1,7^{***}$	$36,5 \pm 2,0^{***}$	$33,9 \pm 1,8^{***}$	$42,4 \pm 1,9^{***}$

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

Анъанавий терапиядан кейин протромбин вақтининг узайиши, гемостазнинг гипокоагуляцияга томон ўзгариши кузатилди. Шундай қилиб, 1-

гурухда ПВ  $20,0 \pm 0,9$  с, 2-гурухда  $19,8 \pm 0,7$ с, 3-гурухда  $19,1 \pm 1,5$ с, 4-гурухда бу кўрсаткич  $18,7 \pm 1,2$ с.ни ташкил этди. Текшириш гуруҳининг ПТ даражаси  $12,8 \pm 1,1$  секундни ташкил этди.

L-аргинин билан комбинацияланган терапияни қўллаш янада самарали ўзгаришларга олиб келди: 1-гурухда ПТ  $22,1 \pm 1,1$ с, 2-гурухда  $21,3 \pm 0,9$ с, 3-гурухда  $19,9 \pm 1,3$ с, 4-гурухда эса бу кўрсаткич  $19,1 \pm 1,1$ с ни ташкил этди. Клопидогрел билан комбинацияланган терапия анъанавий терапияда шунга ўхшаш ўзгаришларга олиб келди: 1-гурухда ПВ  $20,2 \pm 0,9$ с, 2-гурухда  $20,0 \pm 0,8$ с, 3-гурухда  $19,2 \pm 1,1$ с. ва 4-гурухда  $18,9 \pm 1,1$ с. L-аргинин ва клопидогрелни комбинацияланган даволаш билан биргаликда қўллаганида, у энг яхши даволаш самарасини берди: 1-гурухда ПВ  $26,3 \pm 1,1$ с, 2-гурухда  $25,4 \pm 1,2$ с, 3-гурухда  $24,1 \pm 0,9$ с ва 4-гурухда ПТ  $22,7 \pm 1,0$ ни ташкил этди. Текшириш гуруҳининг ПТ даражаси  $12,8 \pm 1,1$  секундни ташкил этди (4.14-жадвал).

#### 4.14-жадвал

### ГВни турли хилдаги даволаш усулларида протромбин вақтини ўзгариши, $M \pm m$

Гуруҳлар	Даволашдан олдин	АТ	АТ+ L-аргинином	АТ+ клопидогрел	АТ+ L-аргинин + клопидогрел
1 гуруҳ, (n=47)	$10,0 \pm 0,9$	$20,0 \pm 0,9^{***}$	$22,1 \pm 1,1^{***}$	$20,2 \pm 0,9^{***}$	$26,3 \pm 1,1^{***}$
2 гуруҳ, (n=64)	$9,2 \pm 0,7$	$19,8 \pm 0,7^{***}$	$21,3 \pm 0,9^{***}$	$20,0 \pm 0,8^{***}$	$25,4 \pm 1,2^{***}$
3 гуруҳ, (n=26)	$8,7 \pm 1,9$	$19,1 \pm 1,5^{***}$	$19,9 \pm 1,3^{***}$	$19,2 \pm 1,1^{***}$	$24,1 \pm 0,9^{***}$
4 гуруҳ, (n=28)	$8,4 \pm 1,9$	$18,7 \pm 1,2^{***}$	$19,1 \pm 1,1^{***}$	$18,9 \pm 1,1^{***}$	$22,7 \pm 1,0^{***}$

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

Протромбин индекси формула бўйича ҳисоблаб чиқилади ва анъанавий терапияни буюришда аҳамиятли. ГВ анъанавий терапиясида ПТИ 1-гурухда  $65,0 \pm 3,6\%$ , 2-гурухда  $65,7 \pm 3,2\%$ , 3-гурухда  $68,0 \pm 4,2\%$  ва 4-гурухда  $69,5 \pm 2,9\%$ . L-аргинин билан комбинацияланган даволашда ПТИ 1-гурухда  $58,8 \pm 3,1\%$ , 2-

гурухда  $61,0 \pm 2,9\%$ , 3-гурухда  $65,3 \pm 4,2$  ва 4-гурухда  $68,1 \pm 3,6\%$ . Клопидогрелни анъанавий терапия билан биргаликда қўллаш қуйидаги натижаларни берди: 1-гурухда ПТИ  $64,3 \pm 3,2\%$ , 2-гурухда  $65,0 \pm 2,9\%$ , 3-гурухда  $67,7 \pm 3,8\%$  ва 4-гурухда  $68,9 \pm 3,3\%$ , бу гипокоагуляция ривожланганлигини кўрсатди. L-аргинин ва клопидогрелдан фойдаланиш энг яхши натижаларни берди (4.15-жадвал).

#### 4.15-жадвал

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

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

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

Анъанавий терапия билан барча ГВ гуруҳларида ХММ оширилди. Даволашдан кейин 1-чи гуруҳда ХММ  $1,54 \pm 0,02$ , 2-чи гуруҳда -  $1,52 \pm 0,03$ , 3-чи гуруҳда -  $1,47 \pm 0,01$  ва 4-чи гуруҳда -  $1,44 \pm 0,02$ ни ташкил этди (4.16-жадвал). L-аргининни комбинацияланган даволашда қўллаш ХММнинг ошишига олиб келди. Шундай қилиб, даволанишдан кейин 1-чи гуруҳда ХММ  $1,70 \pm 0,02^{***}$ , 2-чи гуруҳда -  $1,64 \pm 0,03^{***}$ , 3-чи гуруҳда -  $1,53 \pm 0,05^{***}$  ва 4-чи гуруҳда -  $1,47 \pm 0,08^{***}$  ни ташкил этди. Комбинацияланган терапияни қўллаш, шунингдек, ХММнинг ошишига олиб келди. Даволашдан кейин 1-чи гуруҳда ХММ  $1,7 \pm 0,05^{***}$ , 2-чи гуруҳда -  $1,64 \pm 0,06^{***}$ , 3-чи гуруҳда -  $1,53 \pm 0,02^{***}$  ва 4-чи гуруҳда  $1,47 \pm 0,08^{***}$  бўлган. Клопидогрел билан даволашда қуйидаги ХММ натижалари олинган: даволашдан сўнг 1-чи гуруҳда ХММ -  $1,55 \pm 0,02^{***}$ , 2-чи гуруҳда -  $1,54 \pm 0,03^{***}$ , 3-чи гуруҳда

1,48±0,02\*\*\* ва 4-чи гуруҳда – 1.45±0.01\*\*\* гача ўзгарди. L-аргинин ва клопидогрел билан комбинацияланган терапияда бу кўрсаткич 1-чи гуруҳда – 2,02±0,03\*\*\*, 2-чи гуруҳда – 1,95±0,02\*\*\*, 3-чи гуруҳда 1,85±0,03\*\*\* ва 4-чи гуруҳда – 1.75±0.04\*\*\* гача ортди. Назорат гуруҳида ушбу кўрсаткич 1,0±0,09ни ташкил этди.

#### 4.16-жадвал

### ГВни турли хилдаги даволаш усулларида ХММ кўрсаткичининг ўзгариши, М±m

Гуруҳлар	Даволашдан олдин	АТ	АТ+L-аргинином	АТ+клопидогрел	АТ+L-аргинин + клопидогрел
1 гуруҳ, (n=47)	0,77±0,09	1,54±0,02***	1,70±0,02***	1,55±0,02***	2,02±0,03***
2 гуруҳ, (n=64)	0,71±0,08	1,52±0,03***	1,64±0,03***	1,54±0,03***	1,95±0,02***
3 гуруҳ, (n=26)	0,67±0,07	1,47±0,01***	1,53±0,05***	1,48±0,02***	1,85±0,03***
4 гуруҳ, (n=28)	0,65±0,07	1,44±0,02***	1,53±0,02***	1,45±0,01***	1,75±0,04***

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

ГВни даволашда анъанавий терапияни қўллаш қон коагуляциясининг иккинчи босқичида гипокоагуляцияга ўхшаш ўзгаришларга олиб келди (4.17-жадвал). Анъанавий терапияни қўллаш фибриноген миқдорининг сезиларли даражада пасайишига олиб келди. 1-гуруҳда фибриноген миқдори 323±28мг/дл, 2-гуруҳда 356±35мг/дл, 3-гуруҳда 378±36мг/дл ва 4-гуруҳда 380±34 мг/дл.

L-аргинин билан комбинацияланган даволанишни қўллаш ҳам фибриноген миқдорини меъёрлашишига олиб келди: 1-гуруҳда фибриноген 315±32мг/дл, 2-гуруҳда 342±32мг/дл, 3-гуруҳда 355±40мг/дл ва 4-гуруҳда 361±30мг/дл.

**ГВни турли хилдаги даволаш усулларида фибриноген миқдорини  
ўзгариши, М±m**

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

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

Комбинацияланган терапияда клопидогрел тайинланиши анъанавий терапияга нисбатан шунга ўхшаш натижаларни берди: 1-гуруҳда фибриноген миқдори 321±26мг/дл, 2-гуруҳда 346±31мг/дл, гуруҳда 371±38мг/дл ва 4-гуруҳда 374±32мг/дл. L-аргинин ва клопидогрел билан комбинациялашган даволаш энг яхши натижаларни кўрсатди: 1-чи гуруҳда фибриноген миқдори – 232±15 мг/дл, 2-чи гуруҳда – 264±16 мг/дл, 3-чи гуруҳда – 294±12 мг/дл ва 4-чи гуруҳда – 312±18 мг/длгача пасайиши кузатилди. Даволашдан олдин ушбу кўрсаткич 1-чи гуруҳда 455±30 мг/дл, 2-чи гуруҳда – 538±49 мг/дл, 3-чи гуруҳда – 559±52 мг/дл ва 4-чи гуруҳда – 531±40 мг/дл ни ташкил этди.

Анъанавий терапияни қўллаш билан тромбин вақтининг аниқ узайиши кузатилди (4.18-жадвал). Шундай қилиб, 1-чи гуруҳнинг тромбин вақти 41,2±1,5 с, 2-чи гуруҳда 39,9±1,3 с, 3-чи гуруҳда 38,6±1,2 с ва 4-чи гуруҳда 37,9±1,4 с ни ташкил этди. L-аргинин комбинациясидан фойдаланиш ҳам тромбин вақтини узайишига олиб келди: 1-чи гуруҳда – 45,4±1,5 с, 2-чи гуруҳда – 43,9±1,3 с, 3-чи гуруҳда – 40,8±1,4 с ва 4-чи гуруҳда – 39,9±1,1 с га узайди. Клопидогрелдан фойдаланганда қуйидаги ўзгаришлар аниқланди: 1-чи гуруҳнинг тромбин вақти 41,9±1,3 с ни, 2-чи гуруҳда – 41,4±1,4 с ни, 3-чи

гурухда – 38,9±1,5 сни ва 4-чи гурухда – 38,8±1.2 сни ташкил этди. L-аргинин ва клопидогрел бирикмалари билан даволаш тромбин вақтини сезиларли даражада узайтиришга олиб келди: 1-чи гурухда – 51,3±1,6 с, 2-чи гурухда – 49,8±1,8 с, 3-чи гурухда – 46,5±1,5 с ва 4-чи гурухда – 43,6±1.7 сга узайди. Назорат гурухининг тромбин вақти 15,7±1,0 сни ташкил этди.

#### 4.18-жадвал

**ГВни турли хилдаги даволаш усулларида тромбин вақтини ўзгариши,**

**M±m**

Гуруҳлар	Даволашдан олдин	АТ	АТ+L- аргинином	АТ+клопидогрел	АТ+LA + клопидогрел
1 гуруҳ, (n=47)	11,6±1,2	41,2±1,5***	45,4±1,5***	41,9±1,3***	51,3±1,6***
2 гуруҳ, (n=64)	11,2±1,2	39,9±1,3***	43,9±1,3***	41,4±1,4***	49,8±1,8***
3 гуруҳ, (n=26)	10,7±1,4	38,6±1,2***	40,8±1,4***	38,9±1,5***	46,5±1,5***
4 гуруҳ, (n=28)	10,6±1,3	37,9±1,4***	39,9±1,1***	38,8±1,2***	43,6±1,7***

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

Тромботест анъанавий терапия билан даволаш фонида 3.6-4.0 даражани, L-аргинин билан даволаш фонида 3.8-4.2 даражани, клопидогрел билан даволаш фонида 3.5-4.0 ва L-аргинин билан биргаликда даволаниш фонида аргинин ва клопидогрел 4.3-5.0 даража (4.19-жадвал).

#### 4.19-жадвал

**ГВни турли хилдаги даволаш усулларида тромботест кўрсаткичини**

**ўзгариши, M±m**

Гуруҳлар	Даволашдан олдин	АТ	АТ+L- аргинином	АТ+ клопидогрел	АТ+LA + клопидогрел
1 гуруҳ, (n=47)	6,0±0,47	4,0±0,08***	4,2±0,07**	4,0±0,06***	5,0±0,08*
2 гуруҳ, (n=64)	6,5±0,43	3,8±0,09***	4,0±0,09***	3,9±0,07***	4,8±0,07**
3 гуруҳ, (n=26)	6,9±0,56	3,6±0,05***	3,8±0,08***	3,6±0,08***	4,4±0,06***
4 гуруҳ, (n=28)	6,8±0,54	3,7±0,07***	3,8±0,06***	3,5±0,05***	4,3±0,08***

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

\*\* - P<0,001; \*\*\* - P<0,001).

ГВда анъанавий терапияни қўллаш гиперкоагуляцияни қисман бартараф этишга (4.17-жадвал) ва Д димер миқдорининг камайишига сабаб бўлди. 1-гурухда Д димер миқдори  $188 \pm 16$  нг/мл, 2-гурухда  $356 \pm 35$  нг/мл, 3-гурухда  $378 \pm 36$  нг/мл ва 4-гурухда  $360 \pm 34$  нг/мл гача камайди. Олинган натижалардан кўришиб турибдики, анъанавий терапия олган 1-гурух беморларда Д димер меёрлашган, қолган гурухларда Д димер камайган, бироқ нормагача тушмади.

L-аргинин билан комбинацияланган давода Д димер миқдорининг сезиларли камайиши кузатилди: 1-гурухда Д димер миқдори  $165 \pm 15$  нг/мл, 2-гурухда  $280 \pm 25$  нг/мл, 3-гурухда  $304 \pm 31$  нг/мл ва 4-гурухда  $295 \pm 30$  нг/мл.

Клопидогрел ва анъанавий терапия комбинацияси қўлланилганда шунга ўхшаш натижалар олинди: 1-гурухда Д димер миқдори  $188 \pm 17$  нг/мл, 2-гурухда  $294 \pm 27$  нг/мл, 3-гурухда  $312 \pm 30$  нг/мл ва 4-гурухда  $302 \pm 31$  нг/мл бўлди.

L-аргинин ва клопидогрел билан комбинациялашган даволаш эса кўйидаги натижаларни кўрсатди: 1-чи гурухда Д-димер миқдори  $115 \pm 12$  нг/мл, 2-чи гурухда  $220 \pm 19$  нг/мл, 3-чи гурухда –  $236 \pm 23$  нг/мл ва 4-чи гурухда  $219 \pm 20$  нг/мл гача пасайиши кузатилди (4.20-жадвалга қараган)

#### 4.20-жадвал

#### ГВни турли хилдаги даволаш усулларида Д димер миқдорининг ўзгариши (нг/мл), $M \pm m$

Гурухлар	Даволашдан олдин	АТ	АТ+L-аргинин	АТ+клопи догрел	АТ+L-аргинин + клопид.
1гурух, (n=47)	$265 \pm 21$	$188 \pm 16^*$	$165 \pm 15^{**}$	$188 \pm 17^*$	$115 \pm 12^{***}$
2гурух, (n=64)	$316 \pm 29$	$356 \pm 35$	$280 \pm 25$	$294 \pm 27$	$220 \pm 19^*$
3гурух, (n=26)	$455 \pm 38$	$378 \pm 36$	$304 \pm 31^{**}$	$312 \pm 30^*$	$236 \pm 23^{***}$
4гурух, (n=28)	$428 \pm 35$	$360 \pm 34$	$295 \pm 30^*$	$302 \pm 31^*$	$219 \pm 20^{***}$

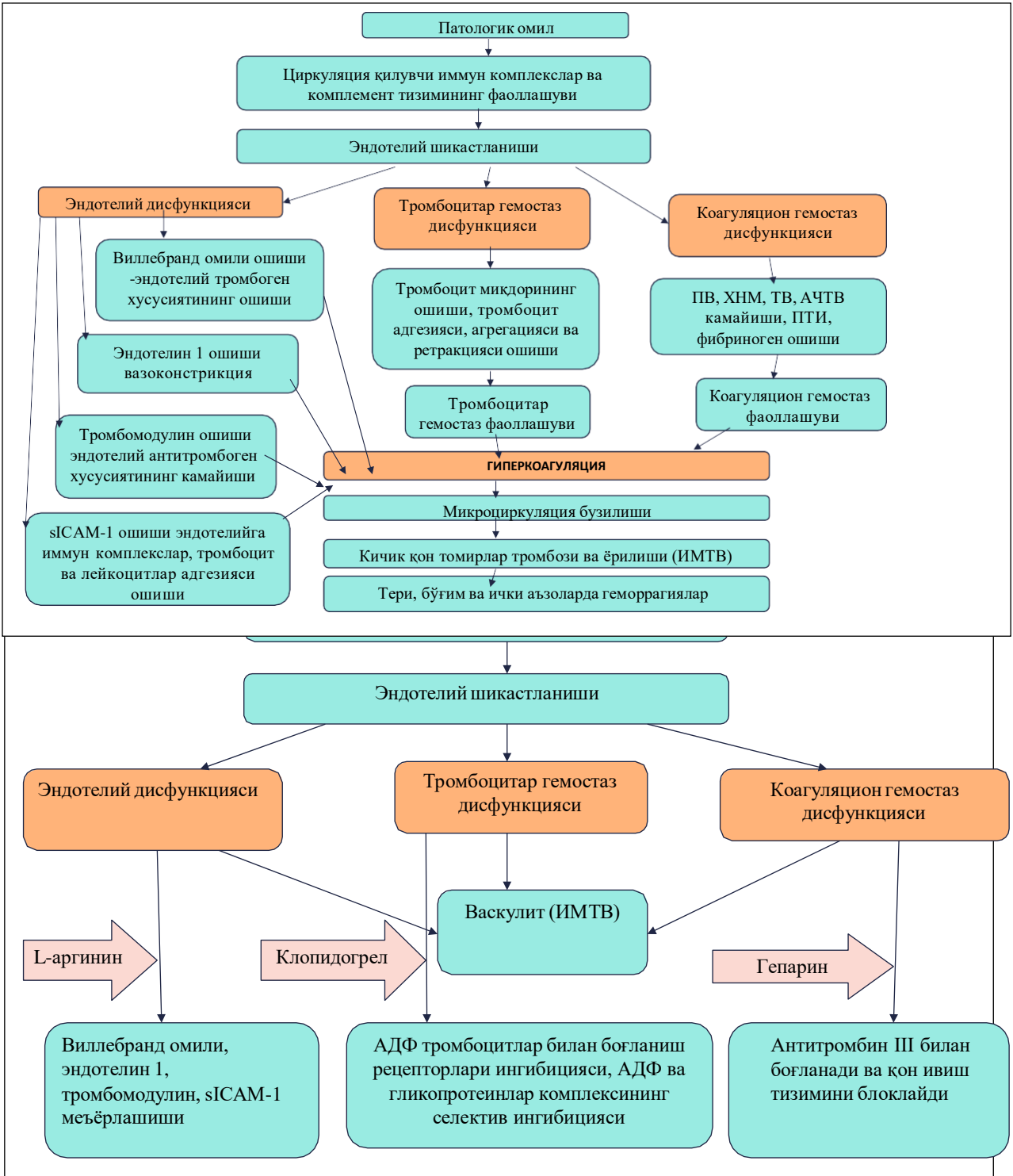
Изох: \*-даволашдан олдинги кўрсаткичларга нисбатан фаркланиш ишончли (\*- $P < 0,05$ ; \*\*- $P < 0,001$ ; \*\*\*-  $P < 0,001$ ).

Жадвалдан кўришиб турибдики, L-аргинин ва клопидогрел билан комбинациялашган давода энг самарали натижалар олинди.

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

ГВни даволаш учун беморлар куйидаги гуруҳларга бўлинган: 1-гуруҳда анъанавий терапия ўтказган 40та ГВ билан касалланганлар, 2-гуруҳда анъанавий терапия фонида L-аргининни олган 40 беморлар, 3-гуруҳда 46та ГВ бўлган беморлар бор эди ва улар анъанавий терапия фонида 75 мг клопидогрел, 4-гуруҳда 43 беморлар L-аргинин ҳамда клопидогрелни анъанавий терапия билан комбинацияланган даволан. L-аргинин ва клопидогрел билан комбинацияланган терапия билан даволаш беморларнинг 86,9% да тери ва артикуляр зарарланишларнинг бартараф этилишига олиб келди. Касалликнинг тери-бўғим ва қорин шакллари аралашган 3 беморда L-аргинин ва клопидогрелдан фойдаланиш барча беморларда терининг шикастланиши, бўғимлари ва қорин синдромининг тўлиқ йўқолишига олиб келди. ГВнинг тери-бўғим ва буйрак шакллари аралашган 3 беморда ушбу даволаш режимини қўллашда шунга ўхшаш ўзгаришлар аниқланди. Даволанишдан сўнг барча беморларда петехиялар, артикуляр ва қорин синдромлари, микро- ва макрогематурия йўқ бўлиб кетганлиги аниқланди. Шундай қилиб, анъанавий терапия самарадорлигини таҳлил қилиш, L-аргинин, клопидогрелни даволаш режимига киритиш ва уларнинг комбинациясини ГВ даволашда қўллаш энг юқори самарадорлик кузатилганлигини кўрсатди. Бу гуруҳ беморларда эндотелиал дисфункция кўрсаткичлари ҳам пасайди. Юқорида келтирилганидек, анъанавий терапияни L-аргинин ва клопидогрел билан биргаликда қўллаш беморларда тромбоцитларнинг адгезия, агрегация ва ретракция хусусиятлари сезиларли яхшиланишига олиб келди, бу эса клиник белгиларнинг сезиларли яхшиланишига олиб келди.





4.10-расм. ГВ даволаш алгоритми

## Х О Т И М А

Хозирги кунда аҳоли орасида геморрагик диатезлар билан касалланиш ортиб бормоқда. Бу касалликлар жуда кенг тарқалган бўлиб, турли хилдаги клиник кўринишлар, оғир геморрагик ва тромбогеморрагик асоратларнинг кўплаб кузатилиши, оғир ҳолатларда ўлим билан яқунланиши кузатилади. ГВли касалликлар орасида ГВ жуда кенг тарқалган бўлиб аҳолининг барча популяцияси ва ёшида кузатилиб, клиник кечишининг полиморфизми ва оғирлик даражасига кўра бирламчи гемостаз тизимининг орттирилган касалликлари орасида алоҳида ўрин тутади [11; 23 б. 42; б. 76-85. 92; 1-6] ГВ билан йиллик касалланиш 10000 аҳоли орасида 2тага тўғри келади ва борган сайин касалланиш ортиб бормоқда [23; б. 109-114]. Касалликнинг асосий патогенетик механизмлари асосида айланиб юрувчи кичик молекулали иммун комплекслар кўплаб ишлаб чиқилиши ва грануляр IgA-депозитларини қон томир деворига ўтириб қолиши хисобланади [18; б. 1384-1388. 60; 579-585. 71; б. 441-445]. Бундай ўзгаришлар комплемент тизимининг фаоллашуви, микроциркулятор ўзани томирларининг ўтказувчанлигини ошишига ва патологик жараёнга гемостаз тизимини жалб этилишига олиб келади. Бунинг натижасида қоннинг реологик хусусиятлари бузилиши, тромбоцитлар агрегациясини жадаллашишига ва фибринолитик тизимнинг депрессияси билан кечувчи гиперкоагуляцион синдромни ривожланишига олиб келади [46; б. 70-74. 60; б. 579-585]. Адабиётлардаги маълумотларга кўра, бу касаллик ривожланишига мойиллиги негизида яллиғланишга олиб келувчи цитокинлар, ангиотензин ва эндотелиал тизимлари генларининг полиморфизми ётади [23; б. 109-114. 80; 301-315]. ГВ ривожланиш механизмларини етарли даражада ўрганилганлигига қарамасдан, бу касалликни патогенезини ўрганиш, ташхислаш ва даволаш самарадорлигини оширишга қаратилган изланишларни олиб бориш муҳим аҳамият касб этади.

Республикамызда инновацион стратегияларни ва янги, юқори технологияларни кенг тадбиқ этиш исботланган тиббиётга асосланган ишланмаларни яратиш имконини беради. Жумладан, ГВда патологик

жараёнларни ривожланиш механизмларини, улар асосида самарали ташхислаш усулларини, касалликни кечиши ва асоратлар ривожланишини башоратлаш усулларини яратиш имконини беради. Эндотелиал дисфункциясини замонавий усулларини тиббиётга жалб этилиши эндотелиал дисфункция билан кечувчи кўпчилик касалликларда унинг ривожланиш механизмларини ёритиш, эрта ташхислар ва дифференциал диагностика мезонларини ишлаб чиқиш, ҳамда даволашни такомиллаштириш имконини яратди. Аммо адабиётларни таҳлили ГВда эндотелиал дисфункция ривожланиши бўйича маълумотлар етарли эмас, уни ривожланишини башоратлаш ва даволаш бўйича маълумотлар йўқ. Шу сабабли бизнинг асосий мақсадимиз: ГВда эндотелиал дисфункциясининг молекуляр механизмларини ўрганиш ва аниқланган ўзгаришларни коррекция қилишдан иборат эди.

Тадқиқотда қатнашиш учун жаъми бўлиб 165 ГВли беморлар розилик билдиришди. ГВ қон томирлар зарарланиш локализациясига кўра тери, тери-бўғим, тери-бўғим-абдоминал ва тери-бўғим-буйрак шаклларига ажратилади. Шунинг учун биз беморларни 4 гуруҳга бўлиб ўргандик: 1-гуруҳига 47 нафар ГВ тери шакли, 2-гуруҳда 64 нафар тери-бўғим, 3-гуруҳда 26 нафар тери-бўғим-абдоминал ва 4-гуруҳда 28 нафар тери-бўғим-буйракшакллари бўлган. 1-гуруҳ беморларнинг 31,3%ида тиззагача оёқларда симметрик петехиал геморрагик тошмалар, 28,1% ида -оёқларнинг пастки қисмдан сонларгача, 28,1% ида - бутун оёқ юзалари ва думғазаларида, 12,5% ида беморда эса бутун танада йўқолмайдиган, тери юзасидан юқорига кўтарилмайдиган, 2-5 мм ўлчамга эга петехиал ва макулопапуляр тошмалар бўлган. 2-гуруҳдаги беморларда теридаги симметрик геморрагик тошмалар билан биргаликда бўғимларнинг шикастланиши кузатилган. Улар артикуляр синдром оғриқ ва периартикуляр шиш, қизариш, бўғим функцияларининг бузилиши ва бу ўзгаришлар асосан катта бўғимларда намоён бўлган (61,9%). Тизза, тўпик, тирсак ва билак бўғимларининг зарарланиши симметрик бўлган. 3-гуруҳдаги беморларда тери ва бўғимларнинг шикастланишидан ташқари ошқозон-ичак

трактининг зарарланиши кузатилиб, қусиш, одатда киндик атрофида кузатилувчи кучли қорин оғриғи, пайпаслашда қориннинг таранглиги, айрим беморларда нажаснинг қон аралаш келиши кузатилган. Ушбу тоифадаги беморларда эзофагодуоденоскопия пайтида ошқозон ва ўн икки бармоқли ичак шиллиқ пардаларида петехиал тошмалар кузатилган. 4-гурух беморларда буйракнинг тери-бўғим-буйрақлар турли даражадаги шикастланиши кузатилиб микро- ва макрогематурия кузатилган. Буйрак зарарланиши асосан касаллик узоқ вақт кечганда ва кўп марта қайталанганда юзага келиб 16,7% беморда сурункали буйрак етишмовчилигининг ривожланишига олиб келди. 27,9% беморларда касалликнинг ўткир бошланиши, 32,1% ҳолатда касаллик 2 ойгача ёки касалликнинг узоқ давом этиши билан намоён бўлган, 40% ҳолатда касалликнинг давомийлиги 6 ойдан ортиқ бўлган.

Юқорида қайд этилгандек, ҳозирги вақтда ГВнинг иммунокомплекс табиати исботланган бўлиб, унда айланма иммун комплекслар ва фаоллашган комплемент тизимининг таркибий қисмлари кичик калибрдаги қон томир деворларини зарарлаши туфайли уларда асептик яллиғланиш вужудга келади. Бу жараёнлар эса қон ивиш жараёнини фаоллаштириб, тромбоз ва турли хил локализацияда қон томир деворларининг ёрилиши туфайли терида кичик нуқтасимон геморрагик тошмалар тошишига олиб келади. Натижада касаллик авж олганда зарарланган қон томир деворларидаги эндотелиал хужайралар турли хилдаги яллиғланиш цитокинларни ишлаб чиқишига, томирларнинг ўсиш омили синтезининг кучайишига олиб келади [91; б. 2269-2273]. Шу туфайли биз эндотелийнинг функционал фаоллиги кўрсаткичлари ва унинг дисфункцияси ривожланишини ўрганиб чиқдик.

Ўтказилган тадқиқотлар ГВ қўзиш пайтида қон томир тонусининг регуляцияси бузилиши ҳисобига қон зардобида ЭТ-1 миқдорини касалликнинг шаклига мос равишда 15,8% ( $P>0,05$ ), 28,5 ( $P<0,05$ ), 30,2 ( $P<0,05$ ) ва 67,1% ( $P<0,01$ ) гача тери-бўғим, абдоминал ва буйрак шаклларида бу кўрсаткич мос равишда ошиши беморларда вазоконстрикция

ривожланишига олиб келишидан далолат беради. Адабиётлардан маълумки, ЭТ-1 паст физиологик концентрацияларда эндотелиал рецепторлари билан боғлиб релаксация омиллари ажралишига, юқори концентрацияларда эса силлиқ мушак хужайралари рецепторларини фаоллаштиради ва турғун вазоконстрикцияни келтириб чиқаради.

Шу билан бирга беморларнинг қон зардобиди Виллебранд омилли ГВнинг тери, тери-бўғим, тери-бўғим абдоминал ва тери-бўғим-буйрак шаклларида 48,8% ( $P<0,01$ ), 61,5% ( $P<0,01$ ), 109,1% ( $P<0,001$ ) ва 112,9% гача ( $P<0,001$ ) ошиши кузатилди. Бизнинг фикримизча, бу омил миқдорини қон зардобиди ортиши эндотелиал шикастланиш кўрсаткичи бўлиб хизмат қилади, чунки у FVIII:C прокоагулянт оксиленинг ташувчи-стабилизатори бўлиб, қон ивиш жараёнларида адгезия оксили бўлиб хизмат қилади. Иккинчи томондан, томирлар деворида коллаген ҳосил бўлишининг кучайиши уларнинг эластиклигини йўқотилишига олиб келади, томирларнинг кенгайиш қобиляти пасаяди, бу эса антикоагулянт хусусиятларининг камайиши ва прокоагулянт хусусиятларини кўпайиши билан намоён бўлади [46; б. 70–74.]. Шу билан бирга, тромбофилияларда қон плазмасидаги гомоцистеин миқдори ошади, бу эса эндотелиал дисфункциянинг етакчи патогенетик механизми бўлиб хизмат қилади ва эндотелиоцитларнинг адгезив хусусиятларини кучайишига олиб келиши мумкин [33; б. 412-456]. Уни эса қон зардобиди sICAM-1 миқдори билан баҳолаш мумкин. Ҳақиқатдан ҳам, бизнинг тадқиқотларимиз ГВ нинг тери ва тери-бўғим шакллари бўлган беморларда sICAM-1 нинг миқдори меъёрий кўрсаткичларга нисбатан 26,0 ( $P<0,05$ ) ва 54,4%га ( $P<0,001$ ), абдоминал шаклида 99,9% га ( $P<0,01$ ), тери-бўғим–буйрак шаклида эса 163,7% гача ( $P<0,001$ ) ошиши кузатилди. Бизнинг фикримизча, беморларда лейкоцит ва тромбоцитларнинг адгезия хоссалари ортган. Агар ГВда яллиғланиш омиллари миқдорини ошиши кузатилса, бу, албатта, фибробластлар ва эндотелиал хужайраларнинг sICAM-1 ишлаб чиқаришини кучайтиради. Натижада лейкоцитлар ва тромбоцитларнинг адгезияси ва уларни

трансэндотелиал миграцияси ошади. Шу билан бирга, қон зардобиди тромбомодулин миқдори ГВнинг тери, тери-бўғим, тери-бўғим-абдоминал ва тери-бўғим-буйрак шаклларида 53,7% ( $P<0,01$ ), 66,1% ( $P<0,001$ ), 78% ( $P<0,001$ ) ва 141,8% ( $P<0,001$ ) ошди. Плазмадаги тромбомодулин концентрациясининг ортиши қон томир эндотелийсининг шикастланишидан дарак беради.

Шундай қилиб, олиб борилган тадқиқотлар ГВ билан оғриган беморларда қон томирлар эндотелийсининг дисфункциясини кўрсатди. Ушбу ўзгаришларнинг оғирлиги касалликнинг тери шаклида минимал бўлади ва абдоминал ва буйрак шаклларида кескин ошади. Бу эса гиперкоагуляция синдроми ривожланиши, эндотелийнинг антикоагулянт фаолияти сусайиши ва прокоагулянт фаолиятнинг ошишига олиб келади. Демак, тромбоцитлар адгезиясини кучайтирувчи махсус адгезия индукторларини текшириш ГВ билан касалланган беморларда муҳимдир.

ГВ бўлган беморларда гемостазнинг томир-тромбоцитлар босқичи кўрсаткичларини ўрганиш касалликнинг оғирлик даражасига боғлиқ ҳолда тромбоцитлар сонини, тромбокритни прогрессив ортиб боришини кўрсатди. Бундай ўзгаришлар тромбоцитларнинг адгезия қобилиятини ГВнинг тери, тери-бўғим, тери-бўғим-абдоминал ва тери-бўғим-буйрак шаклларида  $47,9\pm 5,1\%^*$ ;  $52,3\pm 4,3\%$ ;  $64,7\pm 5,4\%^{**}$  ва  $62,3\pm 5,4\%^{**}$  гача кўтарилишига олиб келди (назорат гуруҳида  $28,9\pm 4,1\%$ ). Беморларда ГАТни ўтказиш тромбоцитлар функциясининг ошиши ва гиперкоагуляция устунлигини намоён этади, айниқса ГВнинг оғир шаклларида яққол намоён бўлди

Коагуляцион гемостазнинг 1чи босқичини ҚИВ ва АҚТВ кўрсаткичлари бўйича ўргандик. ГВ асосий гуруҳларидаги беморларда ҚИВ ва АҚТВнинг касалликнинг оғирлик даражасига кўра қисқариб бориши кузатилди ва бу плазма гемостазида кучли гиперкоагуляция борлигини кўрсатди. Плазма гемостазининг 2- босқичини тавсифлаш учун биз ПВ, ПИ ва ХММ ўргандик. ПВ беморларда касалликнинг оғирлигига кўра қисқариши кузатилган бўлса, ПИ ортиб бориши, ХММ кўрсаткичини эса пасайиши

аниқланди, қоннинг гиперкоагуляция томон сезиларли даражада силжишини кўрсатди. Қон ивишининг 3- босқичини тавсифлаш учун биз фибриноген миқдори, плазманинг гепаринга толерантлиги, тромботест ва тромбин вақтини аниқладик. ГВли беморларда касалликнинг тери, тери-бўғим, тери-бўғим-абдоминал ва тери-бўғим-буйрак шаклларида фибриноген миқдори статистик ишонарли  $455,0 \pm 30,0$  мг/дл ( $P < 0,001$ ),  $538,0 \pm 31,3$  мг/дл ( $P < 0,001$ ),  $559,0 \pm 36,7$  мг/дл ( $P < 0,001$ ) ва  $530,6 \pm 36,7$  мг/длгача ортиб борди (назорат гуруҳида  $290,4 \pm 60,5$  мг/дл). Шу билан бирга биз беморларда ТВ кескин қисқариб бориши, плазманинг гепаринга нисбатан толерантлиги ўсиши, тромботест кўрсаткичи 6,0-6,8 даражани ташкил этди. Хулоса қилиб айтганда, қон ивишининг хар уччала босқичларида барча гуруҳларда назорат гуруҳига нисбатан аниқ гиперкоагуляция мавжудлигини кўрсатди.

Олинган натижаларга асосланиб биз ГВда эндотелий дисфункцияси ривожланишининг тахминий механизмини ва уларнинг мезонларини ишлаб чиқдик.

ГВни даволаш учун беморлар қуйидаги гуруҳларга бўлинган:

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

**2 гуруҳда 40 нафар ГВ билан касалланган беморлар анъанавий терапия фонида L-аргинин қабул қилди.** Улардан 13 нафар беморга тери шакли, 15 нафарига тери-бўғим шакли, 12 нафарига тери-бўғим-қорин ватери-бўғим-буйрак шакли ташхиси қўйилган. Кунлик доза 100мл эритмадан иборат. Даволаш курси кунига 1 марта 10кун.

**3-гуруҳга ГВ билан касалланган 46 нафар бемор кириб, улар анъанавий терапия фонида овқатдан сўнг кунига 1 марта 75мг клопидогрел қабул қилдилар.** ГВнинг клиник шаклига кўра, 14 нафар беморга тери шакли, 18 тасига тери-бўғим шакли, 14 нафар беморга тери-бўғим-абдоминал ва тери-бўғим-буйрак шакли ташхиси қўйилган.

**4-гурух L-аргинин, клопидогрел ва анъанавий терапия таркибли комбинацияланган терапия олди.** 4-гурухга ГВ билан оғриган 43 бемор танлаб олинган бўлиб, улардан 12 нафари тери, 18 нафар тери-бўғим, 13 тасида тери-бўғим-абдоминал ва тери-бўғим-буйрак шакли ташхиси қўйилган.

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

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

Касалликнинг аралаш тери-бўғим-абдоминал ва буйрак шаклида бўлган 12 нафар беморда анъанавий терапияни қўллаш беморнинг аҳволини яхшилашга олиб келди, аммо 3 (25,0%) беморда тери-бўғим ва қорин синдроми сақланиб қолди, 2 (16,7%) нафар беморда тери-бўғим синдроми ва микрогематурия давом этди.

ГВ нинг тери шакли ташхиси қўйилган 13 бемор анъанавий терапия билан бир қаторда 100 мг L-аргининни ҳам қабул қилди. Анъанавий терапияга нисбатан ушбу гуруҳда даволаш натижаларини таҳлил қилиш клиник кўринишининг самаралироқ яхшиланишини кўрсатди. Шундай қилиб, 8 (61,5%) нафар беморда характерли геморрагик тошмалар тўлиқ йўқолди, 2 (15,4%) нафар бемор оёқларида тиззагача геморрагик тошмалар қолди ва 2 (15,4%) нафар беморда оёқларда тиззадан юқорида, 1 (7,7%) нафар беморда оёқларда ва қоринда геморрагик тошмалар қолди.

ГВнинг тери-бўғим шаклини даволаш L-аргинин билан комбинацияланган терапиянинг самарадорлиги юқори эканлигини кўрсатди



.Шу билан бирга, 15 беморнинг 11 (73,4%) нафарида теридаги тошмалар, оёқ тўпиқ, тизза ва бошқа бўғимларининг зарарланиши тўлиқ йўқолди, 2 (13,3%) нафар беморда оёқ тўпиқ бўғимлари ва 2 (13,3%) нафар беморда тўпиқ ва тизза бўғимларининг шикастланиши сақланиб қолди.

L-аргинин қўлланилган комбинациялашган даволаш усули ишлатилиши шуни кўрсатдики, касалликнинг тери-бўғим-абдоминал ва тери-бўғим-буйрак шакли бўлган 12 нафар беморда тери ва бўғимларнинг шикастланишлари тўлиқ йўқолган, аммо 1 (8,3%) беморда вақти-вақти билан қорин оғриғи бўлган, 2 (16,7%) нафар беморда микрогематурия сақланиб қолди.

3 қиёсий гуруҳда анъанавий терапия билан биргаликда 75 мг клопидогрел ишлатилган. Клиник кўринишларнинг тўлиқ регрессияси ГВ 14 нафар тери шакли бўлган бемордан 9 (64,3%) тасида кузатилди, 2 (14,3%) нафар беморда геморрагик тошмалар тиззагача оёқларда қолди ва 2 (14,3%) беморда геморрагик тошмалар оёқларда тиззадан юқорида, 1 (7,1%) беморда геморрагик тошмалар оёқлар ва қоринда қолди.

Клопидогрел билан комбинацияланган терапия ГВ тери-бўғим шакли бўлган 18 нафар беморнинг 13 (72,2%) тасида тери ва бўғим симптоматикасининг яхшиланишига олиб келди. Шу билан бирга, 3 (16,7%) нафар беморда терининг зарарланиши бутунлай йўқолди, аммо оёқ тўпиқ бўғимида шиш ва оғриқ сақланиб қолди, 2 (11,1%) нафар беморда эса тўпиқ ва тизза бўғимларининг яллиғланиш белгилари мавжуд эди.

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

4-гуруҳда комбинацияланган терапиянинг самарадорлиги ўрганилиб, унда L-аргинин 100 мг, клопидогрел 75 мг анъанавий терапия билан

биргаликда ишлатилган. Ушбу даволаш тартиби тери ГВ бўлган 12 нафар беморда ишлатилган. ГВ тери шаклида бўлган 10 (85,8%) нафар беморда тери симптоматикасининг тўлиқ йўқолиши, 1 (7,1%) нафар беморда тиззагача, 1 (7,1%) нафар беморда тиззадан юқорида оёқларда геморрагик тошмалар қолганлиги аниқланди.

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

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

ГВли беморларда клиникага мурожат қилганда vWF миқдори назорат гуруҳи кўрсаткичларини статистик ишонарли 1,78 ( $P<0,01$ ) маротаба юқори бўлган бўлса, анъанавий даво муолажалари ўтказилгандан сўнг унинг миқдори 1,24 ( $P<0,05$ ) маротаба пасайиши кузатилди. Аммо, бу кўрсаткич меъёрий кўрсаткичлардан статистик ишонарли 1,44 ( $P<0,01$ ) маротаба юқорилигича сақланиб қолди, ва бу, бизнинг фикримизча, беморларда гиперкоагуляцион синдром сақланиб қолганлигидан далолат беради. Бу гуруҳ беморларнинг қон зардобиди ЭТ-1нинг юқори миқдорини пасайишига моиллик кузатилиб, меъёрий кўрсаткичлардан 1,2 ( $P<0,05$ ) маротаба юқорилигича сақланиб қолди. ГВни анъанавий усулда даволаш тромбомодулинни юқори кўрсаткичини 1,35 ( $P<0,05$ ) маротаба пасайишига

олиб келди. Аммо бундай ижобий ўзгаришларга қарамасдан қон зардобиди тромбомодулин миқдори меъерий кўрсаткичлардан 1,29 ( $P<0,05$ ) мартаба юқориликча сақланиб қолди. Шунга ўхшаш ўзгаришлар қон зардобидаги секретор sICAM-1 миқдорида ҳам аниқланди. Жумладан, ГВли беморлар клиникага муружат қилганида бу кўрсаткич меъерий кўрсаткичлардан статистик ишонарли 1,73 ( $P<0,01$ ) мартаба юқори бўлиб, анъанавий даводан сўнг sICAM-1 миқдори статистик ишонарли 1,27 ( $P<0,05$ ) мартаба камайди. Аммо, бу кўрсаткичлар меъёрдан 1,36 ( $P<0,05$ ) мартаба юқориликча сақланиб қолди.

Анъанавий даво муолажаларига L-аргининни киритилиши эндотелий дисфункцияси кўрсаткичларини меъёрлашишига мойиллик кучлироқ намоён бўлди. Жумладан, ГВли беморларда клиникага муружат қилганда vWF миқдори назорат гуруҳи кўрсаткичларини статистик ишонарли 1,8 ( $P<0,01$ ) мартаба юқори бўлган бўлса, тавсия этилаётган даводан сўнг унинг миқдори 1,32 ( $P<0,05$ ) мартаба пасайиши кузатилди. Аммо, бу кўрсаткич меъерий кўрсаткичлардан статистик ишонарли 1,37 ( $P<0,05$ ) мартаба юқориликча сақланиб қолди, ва беморларда гиперкоагуляцион синдром сақланиб қолганлигидан далолат беради. Бу гуруҳ беморларнинг қон зардобиди ЭТ-1нинг юқори миқдори таклиф этилаётган даводан сўнг 1,24 мартаба пасайиб, меъерий кўрсаткичлардан статистик ишонарсиз юқориликча сақланиб қолди. ГВни анъанавий усулда даволаш муолажаларига L-аргининни киритилиши тромбомодулиннинг юқори кўрсаткичини 1,51 ( $P<0,05$ ) мартаба пасайишига олиб келди. Аммо бундай ижобий ўзгаришларга қарамасдан қон зардобиди тромбомодулин миқдори меъерий кўрсаткичлардан 1,19 ( $P<0,05$ ) мартаба юқориликча сақланиб қолди. ГВли беморлар клиникага муружат қилганида қон зардобиди sICAM-1 миқдори меъерий кўрсаткичлардан статистик ишонарли 1,79 ( $P<0,01$ ) мартаба юқори бўлиб, таклиф этилган даводан сўнг sICAM-1 миқдори статистик ишонарли 1,32 ( $P<0,05$ ) мартаба камайди. Аммо, бу кўрсаткичлар меъёрдан 1,36 ( $P<0,05$ ) мартаба юқориликча сақланиб қолди.

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

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

Демак, ГВда эндотелий дисфункциясини бартараф этишда L-аргинин ва Клопидогрелни биргаликда киритилиши мақсадга мувофиқдир. Эндотелий дисфункциясини бартараф этиши гемостаз тизимимига таъсирини ўрганиб чиқдик.

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

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

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

Шундай қилиб, анъанавий терапияни қўллашда тромбоцитларнинг адгезия, агрегация ва ретракция фаолиятларининг ортиши тромбоцитларнинг фаоллашишини кўрсатади. Юқорида келтирилган натижалар шуни кўрсатдики, анъанавий терапияни L-аргинин ва клопидогрел билан биргаликда қўллаш ГВ бўлган беморлар гуруҳида тромбоцитларнинг адгезия, агрегация ва ретракция хусусиятларини ва клиник белгиларнинг сезиларли яхшиланишига олиб келди, динамикада кузатувлар эса касалликнинг тез-тез қайталаниши камайганлигини кўрсатди.

ГВ нинг асосий гуруҳларда анъанавий терапияни ва даволашнинг комбинациялашган терапиясини қўллаш плазма гемостазининг параметрларини сезиларли яхшиланишига олиб келди.

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

ГВни даволашда анъанавий терапияни қўллаш қон коагуляциясининг иккинчи босқичида гиперкоагуляцияга ўхшаш ўзгаришларга олиб келди. Анъанавий терапияни қўллаш фибриноген миқдорининг сезиларли даражада пасайишига олиб келди. 1-гуруҳда фибриноген миқдори  $323 \pm 28$  мг/дл, 2-гуруҳда  $356 \pm 35$  мг/дл, 3-гуруҳда  $378 \pm 36$  мг/дл ва 4-гуруҳда  $380 \pm 34$  мг/дл.

L-аргинин ва клопидогрел билан комбинациялашган даволаш энг яхши натижаларни кўрсатди: 1-чи гуруҳда фибриноген миқдори –  $232 \pm 15$  мг/дл, 2-чи гуруҳда –  $264 \pm 16$  мг/дл, 3-чи гуруҳда –  $294 \pm 12$  мг/дл ва 4-чи гуруҳда –  $312 \pm 18$  мг/длгача пасайиши кузатилди.

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

Шундай қилиб, анъанавий терапия самарадорлигини таҳлил қилиш, L-аргинин, Клопидогрелни даволаш режимига киритиш ва уларнинг комбинациясини ГВ даволашда қўллаш энг юқори самарадорлик кузатилганлигини кўрсатди. Бу гуруҳ беморларда эндотелиал дисфункция кўрсаткичлари ҳам пасайди. Юқорида келтирилганидек, анъанавий терапияни L-аргинин ва клопидогрел билан биргаликда қўллаш беморларда тромбоцитларнинг адгезия, агрегация ва ретракция хусусиятлари сезиларли

яхшиланишига олиб келди, бу эса касаллик клиник белгиларнинг сезиларли даражада камайишига олиб келди.

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

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

ГВда эндотелиал дисфункциянинг кескин ўзгаришлари аниқланиб, қон зардобида ЭТ-1, vWF, sICAM-1 ва тромбомодулин миқдори ортиши кузатилди. Аниқланган ўзгаришлар касалликнинг шаклига ва давомийлигига боғлиқ бўлиб, тери шаклида минимал ўзгаришлар кузатилган бўлса, аралаш шаклларида кескин ортиши кузатилди. Бу ўз навбатида кичик қон томирларда антикоагулянт тизим фаолиятининг сусайиши, коагуляцион жараёнларни фаоллаштирувчи омилларнинг кескин ортиши билан тавсифланади.

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

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



## Фойдаланилган адабиётлар рўйхати

### I. Норматив-ҳуқуқий ва методологик нашрлар

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

2. ПФ–5590-сон Фармонлари 2018 йил 7 декабрь «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида» ги Фармони.

3. ПҚ–3071-сон 2017 йил 20 июн «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги Қарори.

4. ПҚ–2866 2017 йил 4 апрель «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикаси аҳолисига тиббий ёрдам кўрсатишни такомиллаштириш ва тиббий хизматни келгусида ривожлантириш бўйича чора-тадбирлар тўғрисида»ги Қарори.

5. Азаренок А.А. Роль вируса гриппа и его поверхностных белков в развитии дисфункции клеток эндотелия 03.02.02. - вирусология Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Санкт-Петербург – 2014. 29с.

6. Азимов Э.Р., Исламова З.С., Бабаджанова Ш.А., Курбонова З.Ч., Олимжонов Ж.Т. Клиническая характеристика иммунного микротромбоваскулита // Биофизика ва биокимё муаммолари. – 2021. –Б. 69.

7. Александрова Е.Н. Инновационные технологии в лабораторной диагностике ревматических заболеваний // Научно-практическая ревматология. — 2010. — №2. — С. 13—20.

8. Антипова В.Н. Системные васкулиты: наблюдение из практики // Современная ревматология. — 2015. — т.9, №3. — С. 26—29.

9. Артемова М.Г. Генетические полиморфизмы, ассоциированные с развитием криоглобулинемии у больных хроническим гепатитом С 14.01.04 – внутренние болезни Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2017. 25с.

10. Бабаджанова Ш.А. Курбонова З.Ч. Сравнительная эффективность препаратов Аденозина и АТФ при лечении приобретенной тромбоцитопатии // Медицина будущего от разработки до внедрения, Оренбург, 2019. – №3.- С. 483.
11. Батян Г.М., Козыро И.А., Сукало А.В. Системные васкулиты у детей. –Минск: БГМУ, 2018. – 26 с.
12. Беялова Ф.И. Хроническая болезнь почек. Рекомендации по диагностике и лечению. – Иркутск, 2015. – 30 с.
13. Берман Ю.О., Давыдкин И.Л., Кривова С.П. Фолиевая кислота в лечении больных геморрагическим васкулитом с наследственными нарушениями метаболизма гомоцистеина // Известия Самарского научного центра Российской академии наук.- 2014.- Т.16, №5(4).- С. 1384-1388.
14. Буланов Н.М. Клинические варианты поражения почек при анцаассоциированных васкулитах; значение сывороточных и мочевых показателей mcr-1, kim-1 и коллагена IV типа в оценке активности 14.01.04 – внутренние болезни Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2017. 25с.
15. Бутенко А. В. Гомоцистеин: влияние на биохимические процессы в организме человека // Молодой ученый. — 2016. — № 1 (105). — С. 78-82.
16. Васильев В.И. Клиника, диагностика и дифференциальная диагностика болезни Шегрена РМЖ // РМЖ. Медицинское обозрение "Гастроэнтерология". – 2008. – Т.5, №6. , стр. 638-648.
17. Визир В.А., Буряк В.В., Шолох С.Г., Заика И.В., Школовой В.В.. Основы диагностики, лечения и профилактики заболеваний костно-мышечной системы и соединительной ткани: учебное пособие. – Запорожье: ЗГМУ, 2021. – 183 с.
18. Выхристенко Л.Р., Дикарева Е.А., Сидоренко Е.В., Подолинская Н.А. Аутоиммунные ревматические заболевания: принципы диагностики и лечения: пособие. – Витебск: ВГМУ, 2019. – 139 с.

19. Вялкова А.А., Лебедева Е.Н., Афонина С.Н. и др. Заболевания почек и ожирение: молекулярные взаимосвязи и новые подходы к диагностике (обзор литературы) // Нефрология. – 2017. – Т.21(3). – С. 25-38.
20. Гречишкина Н.В. Геморрагический васкулит. Основы диагностики и дифференциальной диагностики // Справочник врача общей практики. – 2018. – №2. – С. 25–32.
21. Гуляев С.В., Стрижаков Л.А., Моисеев С.В. и др. От пурпуры Шенлейна – Геноха до IgA-васкулита; патогенетические аспекты болезни // Терапевтический архив.– 2018.– №10.– С.109-114.
22. Деева Т.А. Клиническое значение неинвазивных маркеров фиброза у пациентов с метаболическим синдромом 14.01.04 – Внутренние болезни Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2015. 26с.
23. Джакыпбаев О.А., Раимжанов А.Р. Иммунологические показатели у больных геморрагическим васкулитом в процессе комбинированного лечения // Современные тенденции развития науки и технологий. – 2016. – №1.–С.32–36.
24. Джакыпбаев О.А., Цопова И.А. Изучение агрегации тромбоцитов у больных геморрагическим васкулитом // Центрально-Азиатский медицинский журнал. – 2010. – Том XVI, №4. – С.24–26.
25. Доценко С.Я., Рекалов Д.Г., Шеховцева Т.Г. Клиническая иммунология. – Запорожье, 2019. - 169 с.
26. Дунаева Н.В., Карев В.Е., Воробьева О.А. и др. Противовирусная терапия хронического гепатита С, осложненного системным криоглобулинемическим васкулитом // Журнал инфектологии. – 2016. Том 8, №2. –С.40–47.
27. Екушева Е.В. Пожилой пациент с коморбидной патологией в практике кардиолога. РМЖ. Медицинское обозрение. 2018;11:26–29.
28. Емануйлова Н.В. Гемореологические и гемостазиологические показатели при системной красной волчанке, некоторых формах васкулитов

и неревматических васкулопатиях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ярославль, 2011. 20 с.

29. Ефремова О.А., Придатчина Л.С., Расторгуева Г.А. и др. Эффективность применения свежезамороженной плазмы при лечении геморрагического васкулита. Научные ведомости Белгородского гос. ун-та. Серия: Медицина. Фармация. 2011;99(4):209–213.

30. Зыкова А.С. Особенности клинической картины и течения АНЦА-ассоциированных васкулитов в зависимости от типа антител к цитоплазме нейтрофилов : специальность 14.01.04 "Внутренние болезни" Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2020. 23 с.

31. Зыкова А.С., Буланов Н.М., Гитель Е.П. и др. Клиническое значение атипичных антинейтрофильных антител у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами. // клиническая фармакология и терапия, 2019. Т. 28, №3. С. 34-38.

32. Иноятова Ф.Х. и др. Гемостаз: основные принципы функционирования, методы оценки, патофизиологические аспекты: методическое пособие. – Ташкент, 2014. – 46 с.

33. Исламова З.С., Бабаджанова Ш.А., Курбонова З.Ч. Клиническое течение и особенности нарушения гемостаза у больных с иммунным микротромбоваскулитом // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. – 2020. –№1. – Б. 108-111.

34. Каде А.Х.Занин С.А.Губарева Е.А.Туровая А.Ю.Богданова Ю.А.Апсалямова С.О.Мерзлякова С.Н. Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11 (часть 3) – С. 611-617 Физиологические функции сосудистого эндотелия.

35. Киреева В.В., Кох Н.В., Лифшиц Г.И., Апарцин К.А. Дисфункция эндотелия как краеугольный камень сердечно-сосудистых событий: молекулярно- и фармакогенетические аспекты // Российский кардиологический журнал.- 2014.- Т.10(114).- Р.64–68.

36. Котова И. С., Шишева Р. А. Ангииты кожи. – Благовещенск, 2013. – 48 с.
37. Кочетова Е.В., Светлова М.С., Корякова Н. В. Пурпура Шенлейна-Геноха: учебное пособие. – Петрозаводск: Издательство ПетрГУ, 2017.– 23 с.
38. Кудряшова М.А., Подчерняева Н.С., Фролкова Е.В. Значение показателей антигена фактора фон Виллебранда и Д-димера для оценки активности болезни Шенлейна – Геноха у детей // Человек и лекарство: Сб. тез. 21-го нац. конгресса.– М., 2014.– С.66-67.
39. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Чита: Экспресс-издательство, монография. 2010. 828 с.
40. Кузник Б.И., Стуров В.Г., Максимова О.Г. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей. Новосибирск: Наука, 2012. Монография. 456 с.
41. Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А. Диагностика и лечение приобретенной тромбоцитопатии: методические рекомендации. – Ташкент, 2018. – 19 с.
42. Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А. Цитологик ташхисга кириш: электрон ўқув қўлланма. 2022, 146 б.
43. Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А. Вирус этиологияли жигар сурункали касалликларида томир-тромбоцитар гемостаз ҳолати // Инфекция, иммунитет ва фармакология. – №3. –Б. 169-175
44. Легенько М.С.. Церебральные проявления первичного васкулита внутренних сонных и позвоночных артерий (клиника, диагностика, патогенез) 14.01.11 – Нервные болезни Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, – 2021, 26 с.
45. Лукьянова Ю.С., Покровский М.В. Основные патофизиологические и молекулярные механизмы хронических заболеваний вен и их фармакологическая коррекция / Ю. С. Лукьянова, М. В. Покровский.

- Текст : непосредственный // Клиническая фармакология и терапия. - 2019. - Т. 28, №3. - С. 52-61.

46. Мазур Н.А. Оптимальная медикаментозная терапия больных стенокардией и ее влияние на смертность. РМЖ. Медицинское обозрение. 2017;14:1067–1072.

47. Макарова Т.П. Системные васкулиты у детей / Т.П.Макарова, С.А.Сенек, Н.В.Осипова // Журнал «Практическая медицина», 2012. — №6. — С. 21—25.

48. Макацария А.Д., В.О.\_Бицадзе и др. Патогенетическое значение антифосфолипидных антител // Практическая медицина, 2012. №5 (60). С.9-21.

49. Макашова В.В., Омарова Х.Г. Реактивация хронического гепатита В после отмены терапии. РМЖ. 2019;10:50–52.

50. Маколкин В.И., Овчаренко С.И., Сулимов В.А. Внутренние болезни. Издание 6-е, переработанное и дополненное. Москва: Мед., 2012. — 761 с.

51. Маткаримова Д.С. “Баъзи геморрагик диатезларнинг клиник-биокимёвий ва молекуляр-генетик хусусиятлари” Автореф. дис. ... доктора мед. наук. Ташкент, 2019. 26с.

52. Машкова Т.Я. Клиническое значение определения факторов ангиогенеза, генетических и приобретенных форм тромбофилии в системе мероприятий профилактики повторных неудач эхо 14.01.01 – «Акушерство и гинекология» Автореф. дис. ... доктора мед. наук. Москва – 2016. 26с.

53. Мерцалова И.Б. Васкулиты кожи/И. Б. Мерцалова//Лечащий врач.- 2011.- №5.- С.36-39.

54. Моисеев С.В. Новиков П.И., Мешков А.Д., Иваницкий Л.В.. АНЦА-ассоциированные васкулиты: спорные вопросы классификации, диагностики и оценки активности и современные подходы к лечению // "Клиническая фармакология и терапия" 2014, 23 (1), с. 44-50.

55. Насонова Е.Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. –464 с.

56. Никитин И.Г. и др. Хроническая болезнь почек: учебное пособие. Москва: РНИМУ, 2019. – 136 с.

57. Новиков П.И., Зыкова А.С., Моисеев С.В. Современная терапия системных васкулитов: достижения и перспективы // Терапевтический архив.- 2018.- №1.- С.76-85.

58. Новиков П.И., Зыкова А.С., Смитиенко И.О., Моисеев С.В. Клиническая фармакология и терапия Лечение АНЦА-ассоциированных васкулитов: рекомендации EULAR/ERA-EDTA 2016 года, 2 1 Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, 2 МГУ им. М.В. Ломоносова, 3 Медицинский центр К+31, с. 80-86.

59. Olimjonov J.T., Azimov E.R., Kurbonova Z. Ch., Babadjanova Sh. A. Immun-mikritrombovaskulit bilan og'rigan bemorlarda tomir-trombositar gemostaz ko'rsatgichlarini laboratoriyaviy nazorati // Digitalization is the future of medicine. – 2021. – Б. 392-395.

60. Пасиешвили Л.М. Системные васкулиты как междисциплинарная проблема: диагностика, верификация и классификация заболеваний // Питання ревматології. СимПозіум. 2018. №1. С. 10-16.

61. Пизова Н. В. Первичные системные васкулиты и поражение центральной нервной системы. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;114(3):98-102.

62. Раимжанов А.Р., Джакыпбаев О.А. Геморрагический микротромбоваскулит: первичный гемостаз и иммунологические показатели // Клиническая онкогематология.- 2016.- Т.9(1).- С.70–74.

63. Семеновых А.Г. Особенности современного течения пурпуры Шенлейна-Геноха у взрослых и подходы к фармакотерапии Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2008 г. 25с.

64. Сергеева Ю.В. Системный анализ клинических проявлений геморрагического васкулита : Автореф. дис. ... доктора мед. наук. Тула, 2003.- 24 с.

65. Саидов А.Б., Курбонова З.Ч., Сайфутдинова З.А., Шомансурова Г.Е. Қон компонентларида биохимик кўрсаткичлар лаборатор ташхиси // Замонавий клиник лаборатор ташхиси долзарб муаммолари. – 2022. – Б. 158-159.

66. Синяченко О.В., Герасименко В.В., Егудина Е.Д. и др. поражение суставов при пурпуре шенлайна-Геноха // Практична медицина. 2016. - №4 (24). – С. 31-35.

67. Синяченко О.В., Егудина Е.Д., Бевзенко Т.Б. и др. Поражение почек при геморрагическом васкулите Шенлейна — Геноха, начавшемся в детском и взрослом возрасте. Почки. 2016;18(4):24–30.

68. Тарасов А.А. Патогенетическое и прогностическое значение эндотелиальной дисфункции и иммунного воспаления в развитии сосудистых поражений при ишемической болезни сердца и сахарном диабете 2 типа. Автореф. дис. ... доктора мед. наук., Волгоград – 2019. 28с.

69. Третьякова О.С. Современные подходы к лечению пурпуры Шенлейна – Геноха и его перспективы //Дитячий Лікарь № 1-2 (14-15) ' 2012 страницы: 37-46.

70. Урванцева И.А., Коваленко Л.В., Воробьев А.С и др. Возможности использования биологических маркеров для прогнозирования госпитальной летальности при инфаркте миокарда. РМЖ. 2019;8(1):27–31.

71. Фазлыев М.М. Клинико-патогенетические и диагностические особенности геморрагического васкулита. 14.00.05 –внутренние болезни, 14.00.39-ревматология. Автореф. дис. ... доктора мед. наук., Уфа – 2004. 25 с.



72. Филимонова О.Г Геморрагический васкулит на фоне активного гепатита В в периоде рубцевания инфаркта миокарда: клиническое наблюдение Регулярные выпуски «РМЖ» №3 от 30.03.2020 стр. 39-43.

73. Фролова Н.Ф. Быстро прогрессирующий гломерулонефрит, ассоциированный с апса васкулитом: клинико-морфологические варианты, лечение, прогноз 14.01.04 – внутренние болезни (медицинские науки) Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва – 2017. 26 с.

74. Хайрутдинов В.Р., Белоусова И.Э., Самцов А.В. Васкулиты кожи: классификация, диагностика и дифференциальная диагностика (часть 1). //Вестник дерматологии и венерологии Том 96, № 1 (2020), Страницы: 18-27

75. Харламова Ф.С., Егорова Н.Ю., Шамшева О.В. и др. Геморрагический васкулит на фоне активно персистирующих герпесвирусных инфекций // Лечащий врач. 2016. №9. С. 74-78.

76. Ходош Э.М., Крутько В.С., Ефремова О.А. Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера) и системные васкулиты. Научные ведомости Государственного университета. Серия: Медицина, Фармация, 2017. С. 1-15.

77. Шилкина Н.П. Системные васкулиты: некоторые дискуссионные аспекты проблемы. Терапевтический архив. 2015;87(5):100–105.

78. Шилов Е.М., Бобкова И.Н., Камышова Е.С., Колина И.Б. Диагностика и лечение поражения почек при пурпуре Шенлейна-Геноха. Москва, 2014. – 15 с.

79. Шлыков М.А., Л.В.Солодовникова, И.О. Смитиенко // Журнал «Современная ревматология». — 2015. — т.9. — №3. — С. 26—29.

80. Albaramki J. Henoch-Schonlein purpura in childhood a fifteen year experience at a tertiary hospital. J Med Liban. 2016;64(1):13–17.

81. Arora A., Wetter D.A., Gonzalez-Santiago T.M. et al. Incidence of leukocytoclastic vasculitis, 1996 to 2010: a population-based study in Olmsted County. Minnesota. Mayo Clin Proc 2014; 89: 1515–1524.

82. Babadjanova Sh.A., Kurbonova Z.Ch., Olimjonov J.T., Azimov E.R. Immun mikritrombovaskulit bilan og'rigan bemorlarda koagulyatsion gemostaz shikastlanishini

baxolash // Достижения современной медицины в изучении эпидемиологии инфекционных болезней. – 2021. – С. 152.

83. Calvo-Río V, Loricera J, Mata C, Martí'n L, Ortiz-Sanjua'n F, Alvarez L, et al. Henoch–Schö'nlein purpura in northern Spain: clinical spectrum of the disease in 417 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(2):106–13.

84. Calvo-Río V., Hernández J.L., Ortiz-Sanjuán F. et al. Relapses in patients with Henoch-Schönlein purpura: Analysis of 417 patients from a single center. *Medicine*. 2016;95(28):4217.

85. Chen XX, Lin HZ, Wang D.H. 63 cases of nephrotic spectrum proteinuria in children with Henoch-Schonlein purpuric nephritis with renal pathology and clinical analysis. *Chinese J Integrated Traditional Western Nephrol*. 2012; 13 (2): 148-9.13.

---

86. Ding Y, Yin W, He XL. Study of the immune function in the acute phase in children with Henoch-Schonlein Purpura. *Chinese J Immunol*. 2013; 29 (5): 518-21.

87. Du Y, Hou L, Zhao C, et al. Treatment of children with Henoch-Schönlein purpura nephritis with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol*. 2012; 27 (5): 765-71.

88. Fabris J., Jaramillo G., Torres R., Rosselli C., Olivares C. Renal compromise in a patient with Wegener's granulomatosis: clinical case and literature review. [Электронный ресурс] // *Rev. Colomb. Nefrol*. 2017 №4. 82-84.

89. Falk RJ, Gross WL, Guillevin L, Hoffman G, Jayne DRW, Jennette JC, et al. Granulomatosis\_with\_polyangiitis\_(Wegener's):\_an\_alternative\_name\_for Wegener's\_granulomatosis *J Am Soc Nephrol*. 2011; 22 : 587–8.

90. Gunana T, Luo Q, Guo YF. Analysis of correlated risk factor of Henoch-Schonlein Purpura nephritis in childhood. *J Xinjiang University*. 2012;35(10):1400–3.

91. Hwang HH, Lim IS, Choi BS, Yi DY (2018) Analysis of seasonal tendencies in pediatric Henoch-Schonlein purpura and comparison with outbreak of infectious diseases. *Medicine (Baltimore)* 97(36):e12217.

92. Jarasvaraparn C., Lertudomphonwanit C., Pirojsakul K. et al. Henoch-Schönlein without purpura: a case report and review literature // *J. Med. Assoc. Thai.*- 2016.- Vol. 99(4).- P.441-445.

---

93. Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, Arikoski P, Ho"lta" T, et al. Outcome of Henoch– Schönlein purpura 8 years after treatment with a placebo or prednisone at disease onset. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(6):933–9.

94. Jean-Claude\_Davin, Rosanna\_Coppo. Henoch–Schönlein purpura nephritis in children *Nature\_Reviews\_Nephrology* volume 10, P.563–573(2014).

---

95. Jennette J., Falk R., Bacon P. et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of vasculitides. *Arthr Rheum.* 2013;65(1):1–11.

96. Jennette J., Falk R., Peiqi\_Hu, Hong\_Xiao. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated small-vessel vasculitis *Annu Rev Pathol*, 2013 Jan 24;8:139-60.

97. Jennette JC, Falk RJ. B cell-mediated pathogenesis of ANCA-mediated vasculitis. *Seminars in Immunopathology.* 36: 327-38. PMID 24777746

98. Jun-Yi\_Chen, Jian-Hua\_Mao. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: incidence, pathogenesis and management *World\_Journal\_of\_Pediatrics* volume 11, pages29–34(2015).

99. Kawasaki Y, Ono A et al. , Охара С. и др. Henoch-Schönlein purpura nephritis in childhood: pathogenesis, prognostic factors and treatment. *Fukushima J Med Sci.* 2013; 59 (1): 15-26.

---

100. Kim C.H., Lim B.J., Bae Y.S. Using the Oxford classification of IgA nephropathy to predict long-term outcomes of Henoch-Schönlein purpura nephritis in adults *Modern\_Pathology* 27(7). January 2014. P. 972-982.

101. Kurbonova Z.Ch., Islamova Z.S., Babadjanova Sh.A. Clinical

characteristics of immune microthrombovasculitis // *Medicine and health sciences venice*. –2021. – Vol. 5. –P. 27-29.

102. Kurbonova Z.Ch., Babadjanova Sh.A., Saidov A.B. Gematologik kasalliklar sitologik diagnostikasi: o‘quv uslubiy qo‘llanma. – 2021. – 56 b.

103. Kurbonova Z.Ch., Karimova U.N., Togaeva D.S. Clinical laboratory diagnostics forms of chronic glomerulonephritis // *Medicine and health sciences venice*. –2021. –№3. –B. 31-32.

104. Lionaki S., Blyth E.R, Hogan S.L et al. Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides: the role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. *Arthritis Rheum*. 2012 Oct;64(10):3452-62.

105. López-Mejías R., Castañeda S., Genrea F. et al. Genetics of immunoglobulin-A vasculitis (Henoch-chönlein purpura): An updated review//*Autoimmunity Reviews*.-2018.-Vol.17(3).-P.301-315.

106. Olimjonov J.T., Azimov E.R., Kurbonova Z. Ch., Babadjanova Sh.A. Immun-mikritrombovaskulit bilan og‘rigan bemorlarda tomir-trombositar gemostaz ko‘rsatgichlarini laboratoriyaviy nazorati. // *Digitalization is the future of medicine*. – 2021. – B. 393-395.

107. Outi Jauhola, Jaana Ronkainen, Helena Autio-Harmainen et al. Cyclosporine A vs. methylprednisolone for Henoch-Schönlein nephritis: a randomized trial. *Pediatr Nephrol*. 2011 Dec;26(12):2159-66.

---

108. Ozen, Seza; Acar-Ozen, Nazire Pinar. Recent advances in childhood vasculitis *Current Opinion in Rheumatology*. 29(5):530-534, September 2017.

109. Park C.H., Han D.S., Jeong J.Y. et al. The optimal cut-off value of neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting prognosis in adult patients with Henoch-Schönlein purpura // *PLoS One*.- 2016.- Vol.11(4).- E.0153238.

110. Piram M, Maldini C, Biscardi S, De Suremain N, Orzechowski C, Georget E, Regnard D, Kone-Paut I, Mahr A (2017) Incidence of IgA vasculitis in

children estimated by four-source capture-recapture analysis: a population-based study. *Rheumatology (Oxford)* 56(8):1358–1366.

111. Piram M., Mahr A. Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schenlein): current state of knowledge. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25:1718.

112. Kurbonova Z.Ch., Babadjanova SH.A., Islamova Z.S., Yusufkhojaeva KH.S., Inoyatova F.Kh. Disturbance of Coagulative Hemostasis among Patients with Henoch-Schonlein Purpura // *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*. –2020. Vol/ 4 (14). – P. 7438-7442

113. Serife\_Gul\_Karadag, Ayse\_Tanatar, Hafize\_Emine\_Sonmez et al. *Clinical Rheumatology* volume 38, pages1707–1714(2019).

114. Shim JO, Han K, Park S, Kim GH, Ko JS, Chung JY (2018) Ten-year nationwide population-based survey on the characteristics of children with Henoch-Schnlein purpura in Korea. *J Korean Med Sci* 33(25):e174.

115. Suzuki, H. et al. The pathophysiology of IgA nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 22, 1795–1803 (2011).

116. Tabel Y, Inanc FC, Dogan DG, Elmas AT (2012) Clinical features of children with Henoch-Schonlein purpura: risk factors associated with renal involvement. *Iran J Kidney Dis* 6(4):269–274.

117. Topaloglu R, Sungur A, Baskin E, et al. Vascular endothelial growth factor in Henoch–Schonlein purpura. // *J Rheumatol.*- 2001.- Vol.28(10).- P.2269–2273.

118. Vanesa Calvo-Río, José Luis Hernández, Francisco Ortiz-Sanjuán, Javier Loricera et al. Relapses in patients with Henoch–Schönlein purpura. Analysis of 417 patients from a single center // *Medicine.*- 2016.- Vol.95(28).- P.1-8.

119. Wang X, Zhu Y, Gao L, Wei S, Zhen Y, Ma Q (2016) Henoch-Schonlein purpura with joint involvement: analysis of 71 cases. *Pediatr Rheumatol Online J* 14(1):20.

120. Weiss P.F., Klink A.J., XianquN Luan and Chris Feudtner. Temporal Association of Streptococcus, Staphylococcus, and Parainfluenza Pediatric Hospitalizations and Hospitalized Cases of Henoch-Schönlein Purpura // The Journal of Rheumatology December 2010, – 37 (12). – P. 2587-2594.

121. Weiss PF (2012) Pediatric vasculitis. *Pediatr Clin N Am* 59(2):407–423.

122. Yong-Li\_Zhao, Zheng-Juan\_Liu, Xue-Mei\_Bai et al. Obesity increases the risk of renal involvement in children with Henoch–Schönlein purpura. *European\_Journal\_of\_Pediatrics* volume 174, pages1357–1363(2015).

123. Yue\_Du, Ling\_Hou, Chengguang\_Zhao, Mei\_Han, Yubin\_Wu. Treatment of children with Henoch-Schönlein purpura nephritis with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol.* 2012 May;27(5):765-71.

## МУНДАРИЖА

Қисқартмалар рўйхати.....	4
КИРИШ.....	6
I БОБ. ГЕМОРРАГИК ВАСКУЛИТ ЭНДОТЕЛИАЛ ДИСФУНКЦИЯСИНИНГ МОЛЕКУЛЯР МЕХАНИЗМЛАРИНИНГ ЗАМОНАВИЙ ТАЛҚИНИ (АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ).....	14
§1.1. Геморрагик васкулит тарқалиши, таснифи, этиологияси .....	14
§1.2. Геморрагик васкулит ривожланишида қон томирлар эндотелияси дисфункциясининг ахамияти, клиник кўриниши .....	20
§1.3. Геморрагик васкулит клиник кўриниши ва даволашда замонавий этиопатогенетик ёндашувлар .....	27
II БОБ. МАТЕРИАЛ ВА МЕТОДЛАР .....	33
§2.1. Клиник материалнинг умумий тавсифи.....	33
§2.2. Тадқиқот усуллари.....	36
2.2.1. Умумий клиник тадқиқотлар.....	36
2.2.2. Гемостазиологик тадқиқотлар.....	38
2.2.3. Биокимёвий тадқиқотлар .....	44
2.2.4. Олинган натижаларни статистик қайта ишлаш.....	45
III БОБ. ГЕМОРРАГИК ВАСКУЛИТ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАР КЛИНИК ВА ЛАБОРАТОР ТАҲЛИЛЛАРИ ТАВСИФИ .....	48
§3.1. Беморларнинг клиник хусусиятлари .....	48
§3.2. Геморрагик васкулитда эндотелиал дисфункция.....	51
§3.3. Геморрагик васкулитда томир-тромбоцитар ва коагуляцион гемостаз хусусиятлари.....	53
IV БОБ. ГЕМОРРАГИК ВАСКУЛИТ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРНИ ДАВОЛАШ САМАРАДОРЛИГИНИ БАҲОЛАШ.....	62

§4.1. Геморрагик васкулит клиник белгиларининг даволаш самарадорлигини баҳолаш.....	64
§4.2. Геморрагик васкулитда эндотелиал дисфункциянинг даволаш самарадорлигини баҳолаш .....	70
§4.3. Анъанавий ва комбинациялашган даволашда томир-тромбоцитар ва коагуляцион гемостаз кўрсаткичларининг тавсифи	74
ХОТИМА.....	91
ХУЛОСАЛАР.....	105
АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР.....	107
ҚўЛЛанилган адабиётлар рўйхати.....	108



## ҚИСҚАРТМАЛАР РҲЙҲАТИ

Hb	гемоглобин
Ig	иммуноглобулин
IL	интерлейкин
NO	азот оксиди
PLT	тромбоцитлар сони
RBC	қизил қон хужайралар сони
sICAM-1	эрувчанг хужайралараро адгезия омили
TNF- $\alpha$	ўсма некрози фактори
VCAM-1	адгезия молекулалари
VEGF	томирларнинг ўсиш фактори
vWF	Виллебранд омили
WBC	оқ қон хужайралар сони
АСЕ-И	ангиотензин хосил қилувчи фермент ингибиторлари
АДФ	аденозиндифосфат
АҚТВ	актив қисман тромбопластин вақти
АНСА	антинейтрофил цитоплазматик антитаналар
АНА	антинуклеар антитаналар
АТ	анъанавий терапия
АТ-III	антитромбин III
ГАТ	гемолizat-агрегация тести
ГВ	Геморрагик васкулит
ДНК	Дезоксирибонуклеин кислотаси
ЖССТ	Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти
ГВ	Геморрагик васкулит
К-ЭДТА	Этилендиаминтетраацетатнинг калийли тузи
ҚИВ	қон ивиш вақти
МАТ	марказий асаб тизими
МНО (ХМН)	халқаро меъёрашган муносабат
МЧЖ	Масъулияти чекланган жамоа

ОРВИ	
ПС	протеин S
ПВ	Протромбин вақти
ПГТ	плазманинг гепаринга толерантлиги
ПС	протеин С
ПТИ	протромбин индекси
РФМК	эрувчан фибрин-мономерлар комплекслар
СБЕ	сурункали буйрак етишмовчилиги
ТА	Такаясу артериити
ТВ	тромбин вақти
ТТ	Тромбо-тест
ХММ	Халқаро меъёрлашган муносабат
цГМФ	циклик гуанидинмонофосфат
ЧСС 1994	1994 йил Чапел Хилл халқаро консенсус конференцияси
ЭТ-1	Эндотелин 1