

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ
16.07.2013.Тиб.18.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ТАШКЕНБАЕВА УМИДА АЛИШЕРОВНА

**ТЕРИ АЛЛЕРГИК ВАСКУЛИТЛАРИНИ КОМПЛЕКС
ДАВОЛАШНИНГ ПАТОГЕНЕТИК АСПЕКТЛАРИ**

**14.00.11 – Дерматология ва венерология
(тиббиёт фанлари)**

ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент - 2015

Докторлик диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата докторской диссертации
Content of the abstract of doctoral dissertation

Ташкенбаева Умида Алишеровна Тери аллергик васкулитларини комплекс даволашнинг патогенетик ас- пектлари	3
Ташкенбаева Умида Алишеровна Патогенетические аспекты комплексного лечения аллергических васку- литов кожи	27
Tashkenbayeva Umida Alisherovna Pathogenetic aspects of complex treatment of allergic vasculitis of the skin ...	51
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of published works	72

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ
16.07.2013.Тиб.18.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ТАШКЕНБАЕВА УМИДА АЛИШЕРОВНА

**ТЕРИ АЛЛЕРГИК ВАСКУЛИТЛАРИНИ КОМПЛЕКС
ДАВОЛАШНИНГ ПАТОГЕНЕТИК АСПЕКТЛАРИ**

**14.00.11 – Дерматология ва венерология
(тиббиёт фанлари)**

ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент - 2015

Докторлик диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси хузуридаги Олий аттестация комиссиясида 30.09.2014/Б2014.5.Тиб416 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз) илмий кенгашнинг веб-саҳифасига (www.tashpmi.uz) ва “ZiyoNet” Ахборот-таълим порталига (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

**Илмий
маслаҳатчи:**

Ваисов Адхам Шавкатович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий
оппонентлар:**

Бахрамов Саиджалоҳ Махмудович
РТФА академиги, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Арифов Саидкосим Саидазимович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Сабирова Рихси Абдукадировна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

С.М. Киров номли ҳарбий-тиббиёт академия, Санкт-Петербург (Россия)

Диссертация химояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти хузуридаги 16.07.2013.Тиб.18.01 рақамли фан доктори илмий даражасини берувчи Илмий кенгашнинг «___» _____ 2015 й. соат ___ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: Тошкент ш. Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223-уй. Тел./Факс: +99871-2623314, e-mail: tashpmi@gmail.com)

Докторлик диссертацияси Тошкент педиатрия тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида _____ рақам билан рўйхатга олинган, диссертация билан АРМда танишиш мумкин (Манзил: Тошкент ш. Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223. Тел./Факс: +99871-3603314, e-mail: tashpmi@gmail.com).

Диссертация автореферати 2015 йил «___» _____ да тарқатилди.

(2015 йил _____ даги № _____ рақамли реестр баённомаси).

А.В.Алимов

Фан доктори илмий даражасини берувчи
илмий кенгаш раиси, т.ф.д., профессор

Э.А.Шомансурова

Фан доктори илмий даражасини берувчи
илмий кенгаш илмий котиби, т.ф.д.,
профессор

У.Ю.Сабиров

Фан доктори илмий даражасини берувчи
илмий кенгаш хузуридаги илмий семинар
раиси, т.ф.д.

Докторлик диссертацияси аннотацияси

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Жахон статистикаси маълумотларига кўра аҳоли ўртасида қон тизими касалликлари, жумладан АВ билан касалланиш кўрсаткичлари йил сайли ошиб бормокда. Кўпгина муалифлар маълумотларига кўра АВ нинг учраши 100 минг аҳоли сонига 13-20 кишини ташкил қилган, 4 ёшдан 7 ёшгача бўлган болалар касалликка кўпроқ чалинишган, аёллар ва эркаклар орасида касалланиш нисбати 2:1 тенг бўлган.

Ўзбекистон Республикасида аллергия касалликлари билан касалланиш кўрсаткичлари ўсиб бормокда. Республика дерматология ва венерология илмий-амалий тиббиёт марказининг маълумотларига кўра, охириги 10 йил касаллик учраши сонининг ошиб бориши ўртача ҳисобда 100 минг аҳоли сонига 18,3%ни ташкил қилган. Касаллик сонининг ошиб бориши иқлимнинг ўзига хослиги, экологиянинг бузулиши, инсоляциянинг ошиши билан тушунтирилмоқда.

Бугунги кунда аллергия касалликлари ривожланишининг патогенетик механизмларига асосланган ҳолда ташхислаш ва даволаш бўйича мавжуд ёндошувларни такомиллаштириш ва самарали усулларни ишлаб чиқиш долзарб илмий муаммолардан ҳисобланади.

Бу борада аллергия касалликларининг шакли ва оғирлик даражасига мос гемостаз ҳолатини ҳамда аллергия касалликларнинг шаклига боғлиқ ҳолда уларнинг кечиши, клиник кўринишлари хусусиятларини тадқиқи негизида илмий асосланган таклифларни ишлаб чиқиш зарур.

Алоҳида таъкидлаш керакки, мазкур касалликлар ташхиси ва даволанишининг самарали усулларини яратишда аллергия касалликли беморларда касалликнинг оғирлик даражаси ва шаклига мос равишда периферик қон таркиби, гемостаз, томирлар эндотелийсидаги ўзгаришлар, NO-тизими ва эндоген интоксикацияни баҳолаш, шунингдек, аллергия касалликлари билан оғирган беморларда иммун ҳолатнинг бузилиш даражаси ва касаллик патогенезида ялғизланишолди цитокинлари, микроциркуляция бузилишларида иммуноглобулиннинг ролини ойдинлаштириш муҳим вазифалардан бири ҳисобланади.

Тери аллергия касалликларини комплекс даволаш бўйича илмий асосланган таклифларни ишлаб чиқишда иммун тизими кўрсаткичларининг бузилиши даражасини ҳамда аллергия касалликларнинг юза ва чуқур шаклларини даволашда комплекс даволаш самарадорлигини баҳолаш, шунингдек, аллергия касалликли беморларда бармоқ ва жароҳат ўчоғидан олинган периферик қондаги эритроцитлар шаклларининг морфологик ўзгаришлари бўйича асосланган хулосаларни ишлаб чиқиш алоҳида аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2011 йил 28 ноябрдаги «Соғлиқни сақлаш тизимини ислоҳ қилишни янада чуқурлаштириш чоралари» тўғрисидаги ПҚ-1652-сон қарорида белгиланган вазифаларни хал

хизмат этишга қилади. Ушбу илмий-тадқиқот иши аллергик васкулит ўтказган беморларни эрта ташҳислаш, даволаш ва профилактика чораларини ишлаб чиқиш ва бунинг натижасида касалланиш, ногиронлик ва ўлим кўрсаткичларини камайтириш, бемор ҳаёт сифати ва прогнозини яхшилаш диссертация мавзусининг заруриятини белгилайди.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг асосий устувор йўналишларига боғлиқлиги. Ушбу тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларининг ДИТД-9 «Инсон касалликлари профилактикаси, ташҳиси, даволаш ва реабилитацияси янги технологияларини ишлаб чиқиш» устувор йўналишига мувофиқ амалга оширилган.

Диссертациянинг мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи.

Терини аллергик васкулитларини комплекс даволашини патогенетик омилларини ўрганишга йўналтирилган илмий-тадқиқот ишлари қуйидаги, илғор тиббиёт марказларида олиб борилган: Klinik Thalkirchner Strasse (Германия), «Lemanic» дерматология шифохонасида (Швейцария), Хаима Шиба номли тиббиёт марказида, Тель Ха-Шомер шифохонасида (Исроил), Kings College (Англия), Калифорния тиббиёт маркази (АҚШ), С.М. Киров номли ҳарбий-тиббиёт академияси (Россия Федерацияси).

Аллергик васкулитларни ривожланишининг патогенетик механизмларини тадқиқ қилиш асосида уларни ташҳислаш ва даволаш бўйича муҳим илмий натижалар «Medical Skin Center» дерматология шифохонасида (Дюссельдорф) олинган. Дерматознинг ҳар иккала шаклида Т-хелпер ва Т-супрессорлар орасида мувозанат бузилиши Евромедика (Россия) шифохонасида аниқланган. «Hadassah» (Исроил) клиникаси ходимлари томонидан замонавий иммуностимулятор ва гепатопротектор препаратларини комплекс даволашга киритилиши асосланган ва исботланган.

Аллергик васкулитларни ривожланишида асосий патогенетик жараён бу айланувчи иммун комплекслар миқдорининг ошиши ҳисобланади. Айланувчи иммун комплекслар эса уз навбатида антиганага нисбатан антигенлар миқдори жуда юқори бўлганда ҳосил бўлади. Айнан айланувчи иммун комплекслар ва улар томонидан фаоллаштирилган комплементлар фибриноид нефроз, жароҳат ўчоғидаги периваскуляр шиш, микроциркуляция камали, лейкоцитар инфильтрация, геморрагия ва дистрофик ўзгаришлар, некрозгача олиб келувчи аллергик васкулитларни чақиради. Бугунги кунда, касалликни олдини олиш, даволаш самарадорлигини яхшилаш ва ремиссия даврини узайтириш мақсадида диагностик, профилактик ва даволаш чораларни ишлаб чиқиш замонавий дерматология соҳасининг устивор йўналиши ҳисобланади.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ҳозирги кунда аллергик васкулит – аутоиммун касаллик эканлиги ҳақида ишонарли далиллар йўқ. Турли ривожланиш манбаига эга антигенлар ва антиген-антигана носпецифик

реакцияси капиллярлар, артериола ва венулаларга жароҳатловчи таъсир кўрсатади (Г.Лагора, 2008; Н.М. Халматова, 2010; О.А.Молодкина, 2010). Маълумки, бунда антиген-антитана комплекслари преципитацияланади ва улар қон томирларидан фагоцитоз хусусиятига эга хужайралар томонидан чиқарилади (Dalgic B., 2013). Эриган ёки ҳаракатланувчи иммун комплекслар антитанага нисбатан антигенлар миқдори жуда юқори бўлганда ҳосил бўлади. Айнан ЦИК ва улар томонидан фаоллаштирилган комплементлар фибриноид нефроз, жароҳат ўчоғидаги периваскуляр шиш, микроциркуляция камали, лейкоцитар инфильтрация, геморрагия ва дистрофик ўзгаришлар, некрозгача олиб келувчи аллергик васкулитларни чақиради (М.М. Фазлыев, 2004; А.Ш. Ваисов, 2012).

Томир деворининг жароҳатланган юзаси томир ичида тромб ҳосил бўлиши жараёнининг ривожланишига олиб келади. Жароҳатланганда томир деворининг структур элементлари ҳисобига тромбоцитлар адгезияси бошланади, агрегациянинг эндоген омилларини ажратиш реакциясини фаоллашуви, тромбоцитларнинг агрегацияси ва қон ивишининг контакт фазасини фаоллашуви кузатилади (Н.П.Шилкина, 2005; Н.М.Халматова, 2010; М.Adler., 2005; J.Churg, 2011). Фибрин, томирлар деворини турғунлаштирувчи омил охириги фибринни ҳосил бўлишини таъминлайди. Гиперкоагуляцияли микротромбоваскулит ривожланиб, у касалликнинг барча босқичларида устунлик қилади. Томирлар деворига комплемент, антиген-антитана комплекси билан бир қаторда беморлар қонида ортикча тўпланган гистамин ва гистаминсимон моддалар таъсир қилади (М.М. Фазлыев, 2005; Д.С. Маткаримова, 2008).

Микротромбозларнинг ривожланишини таъминловчи нейротомир механизми муҳим аҳамиятга эга.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг «Патологик жараённинг тавсифи ва даражасини ҳисобга олган ҳолда тери касалликларини диагностикаси, даволаш самарадорлигини ошириш» мавзусидаги илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ бажарилган (қайд этилган Давлат рақами 01.070070).

Тадқиқотнинг мақсади: аллергик васкулитлар ривожланишининг патогенетик механизмларини ўрганиш ҳамда уларни ташҳислаш ва даволашга комплекс ёндошувни такомиллаштириш.

Мақсадга эришиш учун қўйидаги **тадқиқот вазифалари** белгиланган:

аллергик васкулитларни шаклларига боғлиқ ҳолда уларнинг кечиши, клиник кўринишлари хусусиятларини тадқиқ қилиш;

аллергик васкулитларни шаклларига ва оғирлик даражасига боғлиқ ҳолда гемостаз ҳолатини таҳлилий тадқиқ қилиш;

аллергик васкулитли беморларда касалликнинг оғирлик даражаси ва шаклига мос равишда периферик қон таркиби, гемостаз, томирлар эндотелийсидаги ўзгаришлар, NO-тизими ва эндоген интоксикацияни баҳолаш;

аллергик васкулит билан оғриган беморларда иммун ҳолатнинг бузилиш даражаси ва васкулит патогенезида яллиғланишолди цитокинлари, шунингдек ушбу касалликларда микроциркуляциянинг бузилишида иммуноглобулин Анинг ролини аниқлаштириш;

далилларга асосланган тиббиёт усуллари қўллаган ҳолда иммун тизими кўрсаткичларининг бузилиши даражасини баҳолаш;

аллергик васкулитли беморларда бармогидан ва жароҳат ўчоғидан олинган периферик қондаги эритроцитлар шакллариининг морфологик ўзгаришларини қиёсий таҳлил қилиш;

аллергик васкулитли беморлар умумий ҳолатини баҳолаш, касалликнинг фаоллик даражасини аниқлаш ва комплекс даволаш алгоритминини ишлаб чиқиш;

аллергик васкулитнинг юза ва чуқур шакллариини даволашда комплекс даволаш самарадорлигини баҳолаш.

Тадқиқот объекти сифатида терининг турли юза ва чуқур шаклли аллергия васкулитлари билан оғриган 226 бемор ва қиёслаш ёшидаги 40 соғлом киши олинган.

Тадқиқот предмети. Биокимия ва иммун тадқиқотлар учун қон, тери биоптати ва қон сивороткаси ишлатилди.

Тадқиқот усуллари. Тадқиқот жараёнида умумқабул қилинган клиник, иммунологик, биокимёвий, морфологик, статистик усуллардан фойдланилди.

Диссертация тадқиқотининг илмий янгилиги қўйидагилардан иборат:

илк бор аллергия васкулитларнинг патогенезинининг оғирлик даражасини гемостаз тизими ҳолатининг ўзгаришлари, липидларнинг перекисли оксидланиши – антиоксидант ҳимоя ЛПО-АОХ тизими, эндоген интоксикация ҳолатига боғлиқлиги аниқланган;

T-хелпер ва T-супрессорлар орасидаги мувозанатнинг бузилиши аниқланиб, дерматознинг ҳар иккала шаклида ҳам T-хелперлар субпопуляциясининг кескин ошиши ва унинг фонида юза васкулитларда T-супрессорлар миқдорининг ишонарли ошиши ва чуқур васкулитларда эса пасайиши асослаб берилган;

аллергик васкулитнинг юза шакли билан оғриган беморларда иммун тизими бузилишлари формуласи ишлаб чиқилган (мазкур формула иммун тизимининг гипо- ва гиперфункцияларини белгиловчи муҳим кўрсаткичлар: $CD4_3^+$, $CD3_3^+$, IgA_3^+ , $Вл_3^+$, $CD8_3^+$, $Лимф_3^+$, IgM_1^+ , IgG_1^+ ни аниқлаш имконини берган);

аллергик васкулитнинг чуқур шакли билан оғриган беморларда иммун тизими бузилишлари формуласи қўйидаги кўринишга эгаллиги $CD4_3^+$, $В-лим_3^+$, IgA_3^+ , IgM_3^+ , $CD8_3^+$, $CD3_3^+$, $Лимф_3^+$, IgG_1^+ кўрсатиб берилган;

илк бор аллергия васкулитнинг ўткир даврида периферик қондаги эритроцитларнинг структур-метаболик ҳолатидаги бузилишлар ЛПО жараёнларининг жадаллашуви, қизил қон ҳужайраларининг антиоксидант ҳимоя тизимини заифлиги билан боғлиқлиги аниқланган;

аллергик васкулит билан оғриган беморларнинг умумий ҳолатини баҳолаш ҳамда касалликнинг фаоллик даражасини аниқлаш ва комплекс даволаш алгоритмлари ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

касалликнинг ўткирлашуви ва рецидивларини олдини олиш учун сурункали инфекция ўчоқлари санацияси, аллергия ҳолатларни чақирувчи экзо- ва эндоген таъсирларни бартараф этиш каби профилактик, рецидивга қарши муолажаларни ўз ичига олувчи диспансеризация муҳим аҳамият касб этди;

васкулитлар билан касалланиш эҳтимолини истисно қилувчи профилактик чоралар қуйидагиларни ўз ичига олади: сурункали инфекция ўчоқлари санацияси, тананинг қизиби кетиши ёки совуқ қотиши, организмни ҳаддан зиёд жисмоний зўриқишига йўл қўймаслик, соғлом турмуш тарзини олиб бориш, чекмаслик ва спиртли ичимликлар истеъмол қилмаслик, чиниқиш, экологияни яхшилаш;

тери аллергия васкулитлари бўлган беморларда иммунологик ва биокимёвий текширувлар ўтказиш мақсадга мувофиқдир, шунингдек гемостазнинг асосий кўрсаткичларини ўрганиш ҳам тавсия этилди;

иммункорригирловчи терапияни базавий даволаш фонида ҳолда ўтказиш зарур антиаллергик, иммунокорригирловчи ва гепатопротекторлик хусусиятларига эга бўлган Стронгер Нео-Минофаген С ва Лораталь препаратларни қўшилган;

касалликнинг қайталанишини олдини олиш мақсадида беморларга сурункали инфекция ўчоқларини санациялаш, патологик ҳолатни мос коррекциялаш тавсия этилган.

Олинган натижаларнинг ишончлилиги тадқиқотда қўлланилган объектив клиник, иммунологик, биокимёвий, морфологик ва статистик тадқиқот усуллари асосида тасдиқланган.

Тадқиқот натижаларининг назарий ва амалий аҳамияти. Олинган натижалар аллергия васкулит билан оғриган беморларни базис даволаш самарадорлигини ошириш мақсадида Стронгер Нео-Минофаген С дори воситасини кенг клиник қўллаш учун патогенетик асос бўлиб хизмат қилиши мумкин. Аллергия васкулит билан оғриган беморларни даволаш комплексига Стронгер Нео-Минофаген С ва мамлакатимизда ишлаб чиқарилган гистаминга қарши Лораталь дори воситаларини киритилиши касалликнинг кечига терапевтик таъсирни оптималлаштириш имконини беради.

Аллергия васкулитларда эритроцитлар шаклининг ўзгариши ва ўтқазилган комплекс даводан сўнг қайта тикланиши асосида ҳам патологик жараённинг оғирлиги, ҳам даволашнинг самарадорлиги ҳақида фикр юритиш мумкин. Ишлаб чиқилган аллергия васкулит билан оғриган беморларни комплекс даволаш алгоритминини соғлиқни сақлаш амалиётида кенг қўллаш мумкин.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Тадқиқот жараёнида аллергия васкулитлар ривожланишининг патогенетик механизмларини

ташхислаш ва даволашни таокиллаштириш юзасидан олинган илмий натижалар «Врачлар учун аллергиялик васкулитли беморларни олиб бориш тактикаси бўйича амалий тавсияномалар» ишлаб чиқилиб, соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика тери-таносил клиник шифохонаси, Олмазор тумани 4-туманлараро ТТДнинг даво-ташхисот амалиётига жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 20.10.2014 йилдаги 26-сонли маълумотномаси). Соғлиқни сақлаш амалиётига жорий қилинган амалий тавсиялар асосида комплекс даволанган 92,2% юза ва чуқур васкулитли беморларда ижобий терапевтик самара олиниб, бу беморларнинг касалхонада даволаниш муддатини 3–4 кун ёки 30,0 фоизга қисқартириш, касаллик қайталанишининг олдини олиш ва ремиссия муддатини 45,5%га чўзиш имконини берган.

Ишнинг апробацияси. Диссертациянинг асосий натижалари қуйидагиларда муҳокама қилинган: баркамол авлод йили ва дерматовенерология кафедрасининг 90 йиллигига бағишланган «Дерматовенерология ва репродуктив саломатликнинг долзарб муаммолари» илмий-амалий анжумани (Тошкент, 2010); «Дерматовенерология ва косметологиянинг замонавий муаммолари» Республика илмий-амалий анжумани (Тошкент, 2011); Ўзбекистон дерматовенерологлари ва косметологларининг 6-съезди (Тошкент, 2012); «Тиббиётнинг долзарб муаммолари» Республика илмий-амалий анжумани (Андижон, 2012); соғлом бола йилига бағишланган «Имунология – фанлараро муаммолар» халқаро илмий-амалий анжумани (Тошкент, 2014); тиббиётда «Стронгер Нео-Минофаген С қўллаш ютуқлари ва келажаги» Республика илмий-амалий анжумани (Тошкент, 2014).

Натижаларнинг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 42 илмий иш, жумладан, 21 та журналдаги мақола ва 19 тезис, 1 та услубий тавсиянома, 1 та рационализаторлик таклифи чоп этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, адабиётлар шарҳи, тадқиқот материали ва усуллари, беш боб шахсий тадқиқотлар, хулоса, амалий тавсиялардан иборат. Фойдаланилган адабиётлар рўйхати 331 та, жумладан 155 МДХ ва 176 узоқ хориж мамлакатлари манбааларини ўз ичига олган. Диссертация иши 200 саҳифада баён этилган бўлиб, 37 жадвал ва 41 расм билан иллюстрацияланган.

Диссертациянинг асосий мазмуни

Кириш қисмида диссертация ишининг долзарблиги асосланган, тадқиқот мақсади ва вазифалари ёритиб берилган, натижаларнинг илмий янгилиги ва илмий-амалий аҳамияти, ҳимояга олиб чиқиладиган ҳолатлар баён этилган.

Диссертациянинг **биринчи «Аллергиялик васкулитни патогенези ва даволаш бўйича саволларнинг замонавий аспекти» бобида** адабиётлар шарҳи келтирилган бўлиб, унда аллергиялик васкулитлар ҳақидаги замонавий маълумотлар: этиологияси, патогенези ва таснифи, касалликнинг

ривожланишида иммунитет бузилишларининг аҳамияти, замонавий даволаш стандартлари таҳлил қилинган.

Диссертациянинг **иккинчи «Материал ва тадқиқот усуллари» бобида** клиник материалнинг умумий характеристикаси, лаборатория текшириш усуллари ўз ичига олувчи тадқиқотнинг материал ва услублари келтирилган.

Материал ва тадқиқот усуллари. Тадқиқотлар терининг турли юза ва чуқур шакли аллергик васкулитлари билан оғриган 226 бемор ва қиёслаш ёшидаги 40 соғлом кишида ўтказилган клиник-лаборатор текширувларга асосланган.

Касалхонага мурожаат қилган беморлар текширувдан ўтказилиб, 2 гуруҳга бўлинган: биринчи гуруҳни васкулитнинг юза шакллари билан оғриган 126 (55,8%) ва иккинчи гуруҳни чуқур шакли аллергик васкулитли 100 (44,2%) бемор ташкил этди.

Касалликнинг ёш бўйича таҳлили натижалари васкулит – ёшлар касаллиги эканлигидан далолат беради. Кўпинча 21 дан 30 ёшгача бўлганлар оғрийди – 37,0%. Бу - меҳнат қобиляти энг юқори бўлган ёшдир. Кейинчалик касалликнинг учраши кескин пасаяди.

Беморлар анамнезида уларнинг тез-тез юқумли касалликлар (биринчи гуруҳда -1,15 ва иккинчи гуруҳда - 2,21)ни бошдан ўтказганлиги аниқланди: ЎРВИ 1-гуруҳнинг 55 (43,7%) ва 2-гуруҳнинг 82 (82,0%) беморларида, сувчечак гуруҳлар бўйича мос равишда 25 (19,8%) ва 36 (36,0%) ҳолатларда кузатилди.

Аллергик васкулит ташҳиси синчковлик билан тўпланган анамнез, касалликнинг ўзига хос клиник манзараси, лаборатория текширувлари, аъзоларнинг УТТ ва махсус текширув усуллари асосида қўйилди.

Хужайравий иммунитет бўғинини баҳолаш. Биз васкулит билан оғриган беморлар иммун ҳолатини комплекс ўргандик. Текширувлар комплекси А, М ва G зардоб иммуноглобулинлари миқдорини аниқлаш йўли билан гуморал иммунитет ҳамда Т-лимфоцитлар, уларнинг субпопуляциялари ва В-лимфоцитлар миқдорини аниқлаш йўли билан хужайравий иммунитетни ўрганишни ўз ичига олди.

А, М ва G зардоб иммуноглобулинлари ва секретлар таркибидаги иммуноглобулинлар миқдори Mancini G et. al. (1965) бўйича оддий радиал иммунодиффузия усулида аниқланди, бунда Россияда ишлаб чиқарилган (Н.И.Мечников номидаги Микробиология ИТИ, Москва ш.) стандарт моноспецифик зиддизардобдан фойдаланилди.

Цитокинлар миқдорини ўлчаш. Қон зардобидаги цитокинлар миқдорини аниқлаш учун кенг тарқалган каттик фазали иммунофермент усуллардан фойдаланилди. Мазкур тизимларда бир қанча антитаналардан иборат тўпламлардан фойдаланилди. Биринчи антитаналар сифатида 96-ойсимон планшеталарга йиғилувчи ва эритма таркибидаги антиген (цитокин)ни камраб олиш хусусиятига эга моноклонал антитана (мАТ)лар қўлланилади. Иккинчи антиген сифатида стрептавидин-фермент-субстрат комплекси билан

«очиладиган» биотинланган поликлонал антитана (пАТ)лардан фойдаланилди.

Оксид алмашинуви кўрсаткичларини аниқлаш. NO миқдори Грисс реактиви ёрдамида нитрат ва нитритлар (NO_2 ва NO_3) метаболитлари йиғиндисини ҳисоблаш билан П. П. Голиков ва ҳаммуал. усулида аниқланди.

Нитратредуктаза фаоллиги Т.П.Вавилова ва Ю.А.Петрович (2004) усулида аниқланди.

НАДФН-диафораза фаоллиги А.С.Комарин, Р.К.Азимов(2005) томонидан модификацияланган V.T.Hope, S.R.S.Vinsent (1989) усулида аниқланди.

Пероксинитрит (ONOO) миқдори реакция давомида ҳосил бўлган пероксинитритнинг гидроксилламин (NH_2O^-) билан оксидланиши бўйича аниқланди.

Тромбоцитларнинг агрегацион фаоллигини аниқлаш. Тромбоцитларнинг агрегацияси «Chromolog» (АҚШ) оптик агрегометрида Борн (1963) классик усули бўйича аниқланди.

Қон зардобидаги МДА миқдори бўйича ЛПО жараёнларини аниқлаш. ХЛ интенсивлиги Ю.А. Владимиров, А.И. Арчаков (1972) усулида ўрганилди.

Аллергик васкулитларда теридаги ўзгаришларни баҳолаш учун морфологик текширувлардан ёруғлик микроскопияси, шунингдек сканирловчи ва трансмиссион электрон микроскопия усулларида фойдаланилди.

Периферик қондаги эритроцитларнинг шаклларини ўрганиш учун сканирловчи электрон микроскопия (СЭМ) ва семиз томчи экспресс-усули (СТЭУ) қўлланилди. Мазкур усул академик В.В.Вохидов номидаги РИХМ патологик анатомия лабораториясида ишлаб чиқилган ва Ўзбекистон Республикаси Патент идорасида «Эритроцитлар шаклини аниқлаш усули» № МКИ 6 А 61 В 10/00, шунингдек «Эритроцитлар шаклларини экспресс диагностикаси» № ED-5-05 дастури патентланган.

Тадқиқотлар натижасида олинган маълумотлар статистик ишлов функциялари киритилган Microsoft Office Excel-2012 дастурий пакети ёрдамида Pentium-IV шахсий компьютерида статистик ишланди. Ўрганилаётган кўрсаткичнинг ўртача арифметик қиймати (M), ўртача квадратик силжиш (σ), ўртача қийматнинг стандарт хатоси (m), нисбий кўрсаткичлар (частота, %)ни ҳисоблаш билан параметрик ва нопараметрик вариацион статистика усулларида фойдаланилди. Ўртача қийматларни қиёслаш натижасида олинган кўрсаткичларнинг статистик аҳамияти (эксцесс мезони бўйича) тақсимланиш меъёрини текшириб, хато эҳтимоли (P)ни ва бош дисперсиялар тенглиги (F – Фишер мезони)ни ҳисоблаган холда Стьюдент (t) мезони бўйича аниқланди. Ишончлилиқ даражаси $P < 0,05$ га тенг кўрсаткичлар статистик аҳамиятли ўзгаришлар сифатида қабул қилинди. Сифатий қийматлар учун статистик аҳамият χ^2 мезон (хи-квадрат) ва z -мезон (Гланц С., 1999) ёрдамида ҳисобланди.

Диссертациянинг учинчи «Беморларда юза ва чуқур тери аллергик васкулитларнинг клиник-лаборатор хусусиятлари» бобида тери аллергик

васкулитларининг юза ва чуқур шакллари билан оғриган беморлар клиник-лаборатор хусусиятлари келтирилган.

Аллергик васкулитлар ривожланишининг асосий омили инфекция, хусусан, сурункали давом этувчи (тонзиллитлар, синуситлар, флебитлар, аднекситлар, терининг сурункали инфекция жароҳатлари) инфекциялар ҳисобланади. Биринчи гуруҳда 57,9% ва иккинчи гуруҳда 56,0% ҳолатларда касаллик бошланишидан олдин беморларда бактериял (кўпинча стрептококк, камдан-кам стафилококк) ва вирусли инфекция, мос равишда 9,5% ва 10,0% ҳолатларда - паразитар инвазия, 5,6% ва 6,0% - вакцина ва зардоблар, 11,9% ва 14,0% - дори воситаларини қабул қилиш ҳолатлари аниқланган. Шунини кайд этиш лозимки, чуқур васкулитлар кўпинча дори воситалари қабул қилгандан сўнг кузатилади, шунингдек, дори воситаларини қабул қилиш уларнинг ўткирлашувини асосий сабабларидан бири ҳисобланади.

Табиийки, ҳамроҳлик қилувчи касалликлар беморларда васкулитнинг кечишини оғирлаштиради. Масалан, геморрагик васкулитнинг ҳар бир шакли ўз кўринишларига эга: масалан, колит, гастрит, камқонлик – абдоминал шаклида, пиелонефрит – буйрак шаклида, полиартрит – бўғим шаклида. Кўпинча ЎРВИ биринчи гуруҳда - 11 (8,7%), иккинчи гуруҳда - 8 (8,0%), юрак-томир касалликлари гуруҳлар бўйича мос равишда 16 (12,7%) ва 12 (12,0%) ҳолатларда аниқланди. Кўп ҳолларда жигар ва ўт йўллари, қалқонсимон без касалликлари (гуруҳлар бўйича мос равишда 17,5% ва 16,0%; 19,0% ва 19,0%) кузатилди. Барча беморлар тегишли соҳа мутахассислари томонидан маслаҳат олди ва кузатувда бўлди, бутун кузатув муддати давомида стандарт тавсияномаларга мос равишда фон касалликлар бўйича даволанди.

Касалликнинг бошланишида фақатгина беморларни деярли безовта қилмайдиган тери кўринишлари пайдо бўлади. Васкулитнинг юза - геморрагик шаклининг бошланиши эшакем ва бошқа аллергия белгилар билан кечади. Клиник амалиётда касалликнинг тери, бўғим, абдоминал ва буйрак кўринишлари устунлик қилиши кузатилади. Тери шакли – энг кўп учрайди – кўл ва оёқлар, думба, тананинг симметрик соҳаларида учрайдиган папулез-геморрагик тошмалар билан тавсифланади. Ҳеч қачон юз ва бўйинда тошмалар учрамайди. Босганда тошма элементлари йўқолмайди. Бўғимларнинг жароҳатланиши кўпинча теридаги ўзгаришлар билан бирга кузатилади, йирик бўғимларда оғриқлар юзага келади, уларнинг функциялари бузилиши эҳтимолдан холи эмас.

Геморрагик васкулит симптомокомплекси ўзига хос тери жароҳатлари, бўғим синдроми, абдоминал синдром, буйракларнинг жароҳатларини ўз ичига олади.

Тана ҳароратининг кескин (39 градусгача) кўтарилиши васкулитнинг чуқур шакли – тугунчали эритеманинг бошланғич симптоми ҳисобланади. Бунда кучли бош оғриқлари, уйқунинг бузилиши, кўнгил айнаши, қусиш каби интоксикация белгилари намоён бўлади. 2-3 кундан сўнг ўзига хос махсус тошмалар пайдо бўлади. Қизғиш тугунлар асосан болдирда пайдо

бўлади, айрим холларда сон, кафт олди ва ҳатто юз соҳасида учраши мумкин. Тошма элементлари оғриқли, тугун ўлчамлари 1-5 см гача етиши мумкин. Айрим холларда касаллик томоқдаги оғриқ, аритмия, овқат ҳазм қилинишини бузилиши, талоқ ўлчамларининг катталашуви билан бирга кечиши мумкин.

Аксарият беморларни қайд этишича, геморрагик васкулит эрта баҳорда март ойида ва кеч кузда – ноябр ойида, ва кам холларда июль ойида бошланган. Июль-август ойларида чуқур васкулитлар билан касалланиш ҳолатлари кузатилмади, булар ҳам энг кўп март ва октябрь-ноябрь ойларида учради.

Аллергик васкулитли беморлар периферик қонида юзага келган ўзгаришларни таҳлил қилиб, биз шундай хулосага келдикки, бу ўзгаришлар умумий жараён тавсифига эга бўлиб, улар касалликнинг даражаси, тарқалганлиги ва кечимини ифодалайди.

Аллергик васкулитли беморларда гемостазнинг айрим кўрсаткичлари. Гемостазни ўрганиш қиёслов ёшидаги 226 васкулитли беморлар ва 20 деярли соғлом кишиларнинг клиник-лаборатор текширувлари натижаларига асосланди.

Аллергик васкулитли 226 бемор (1 гуруҳдаги 126 ва 2 гуруҳдаги 100 бемор)лар клиникага тушганда гемостазнинг айрим кўрсаткичлари, жумладан, тромбоцитларнинг АДФ-индуцирланган агрегацияси, эуглобулин ивйт-масининг фибринолитик фаоллиги (ЭИФФ), Виллебранд омили (Во), томир девори антиагрегацион фаоллиги (ТДАФ) ўрганилди.

Аллергик васкулитли беморларда томир девори антиагрегацион фаоллиги ва қоннинг фибринолитик фаоллигини пасайиши фонида Виллебранд омили миқдорининг ошиши қайд этилди, шунингдек, тромбоцитлар агрегацияси кўрсаткичларининг ошиши кузатилди. Бу эндотелиал дисфункция ва гемостаз бузилишлари орасидаги алоқадан далолат беради ва аллергия васкулитнинг ривожланиши ва патогенезининг асосий омилларидан бири ҳисобланади. Олинган лаборатория текширувлари натижаларини исботловчи тескари кучли корреляцион алоқа ($r=-0,73$) кузатилади.

Қон зардобидаги эндотелиал функция кўрсаткичлари ҳолати. НО-тизимни ўрганиш натижалари эндотелий функцияси бузилишларининг мавжудлиги ва даражасини ифодалайди, аллергия васкулитли беморларда эса эндотелий дисфункцияси тромботик асоратларнинг эрта хабарчиси ҳисобланади. Кислороднинг эркин радикалларини ҳосил бўлиши NO синтези катализатори ва тромбоцитлар агрегациясининг ингибитори бўлмиш, томир эндотелийсига антитромбоген таъсир кўрсатувчи NO-синтаза фаоллигини пасайтиради. Ўз навбатида, эндотелийнинг жароҳатланиши натижасида Виллебранд омили концентрацияси ошади, бу эса ONOO⁻ таъсири остида тромбоцитларнинг агрегацияси ва субэндотелийга адгезиясини кучайтиради, майда қон томирларида тромбларнинг ҳосил бўлиши ва қоннинг реологик хусусиятлари бузилишларини чуқурлашувига олиб келади. Ушбу маълумотлар кислород радикалларининг ҳосил бўлиши даражаси ва организмнинг антиоксидант тизими орасидаги дисбалансдан далолат беради, у ҳужайра омиллари ва томирлар эндотелийсининг ўзаро муносабатига таъсир қилиб, гемо-

коагуляция ва иммунорегуляция бузилишларининг авж олиши учун шароит яратади.

Шунингдек, биз NO миқдори ва юқори реактив бирикма – пероксинитрит (ONOO^-) орасидаги алоқани ўргандик (корреляция коэффиценти $r=0,70$). Корреляцион таҳлил шуни кўрсатдики, NO ишлаб чиқарилишининг ошиши билан тўғри кучли алоқа мавжуд.

Аллергик васкулитларда NO-синтаза механизмининг бузилиши кузатилиб, у эндотелий хужайралари томонидан ишлаб чиқариладиган NO ҳосил бўлишининг камайиши ва HP ферменти фаоллигининг ошиши ҳисобига ONOO^- юқоритоксик маҳсулотнинг кўп миқдорда ҳосил бўлиши ва натижада NO-синтаза фаоллигининг тез пасайиши билан ифодаланади. Аллергик васкулитларда юзага келадиган NO-тизимдаги бундай дисбаланс эндотоксикоз, гемостаз тизими ва иммунитетдаги бузилишларни авж олишига олиб келади.

Аллергик васкулитли беморлар эритроцитлари мембраналаридаги про-ва антиоксидант тизим фаоллиги.

Аллергик васкулитли беморларнинг барча гуруҳларида эритроцитлар мембраналарида про-ва антиоксидант гомеостазнинг сезиларли бузилиши аниқланди. Аллергик васкулитли беморларда про-ва антиоксидант гомеостазнинг бузилиши ҳолатини баҳолаш имконини берувчи кўрсаткичлар ўрганилди.

ХЛ интензивлиги назоратга нисбатан ўртача 1,85 марта ошди, шунингдек МДА миқдори сезиларли 2,4 марта кўтарилди, ПГЭ миқдори бирмунча камроқ – 1,9 марта ва A_2 фосфолипаза фаоллиги – 1,7 марта ошди.

ЛПО жараёнлари (ХЛ интензивлиги, МДА, ПГЭ миқдори, FA_2 фаоллиги)нинг сезиларли ошиши фонида табиий АОХ ферментлари фаоллиги дисбаланси қайд этилди.

Бунда ҳар иккала гуруҳ беморларида СОД фаоллиги – 1,7, КТ – 1,9, ГП – 1,5 марта камайди, ГР – 1,3, ГТ – 2,1 марта ошди.

Аллергик васкулитли беморларда эндоген интоксикация. Аллергик васкулитли беморлар ҳолатини баҳолашда қоннинг лейкоцитар формуласи хужайра элементлари нисбатининг тизимли таҳлили, захарланишнинг лейкоцитар индекси (ЗЛИ) муҳим аҳамиятга эга.

ЗЛИ ошиши эозинофилларнинг йўқолиши, лимфоцит ва моноцитлар сонининг камайиши, плазматик хужайраларнинг пайдо бўлиши билан боғлиқ. Эозинофил лейкоцитларнинг дезинтоксикацион хусусиятларини ҳисобга олиб, уларнинг маҳаллий реактив жараёнларда муҳим аҳамиятга эга эканлигини тахмин қилиш мумкин. Моноцит ва лимфоцитларнинг сонини камайишини иммун-химоя кучларини пасайиши сифатида баҳолаш мумкин, қонда уларнинг ёш ва етилмаган шаклларини пайдо бўлиши организмдаги дезинтоксикация жараёнларини таъминловчи компенсатор механизмларнинг зўриқишидан далолат беради. 1 гуруҳ беморларида парамеций синамаси кўрсаткичлари даражаси ўртача 16,0%, 2 гуруҳда – 12,0% камайди, ЗЛИ кўрсаткичи 1 гуруҳ беморларида – 8,8 марта, 2 гуруҳ беморларида – 9,2 марта

кўтарилди. Қондаги МСМ миқдорининг ошиши уларнинг организмдан чиқарилишини бузилиши, тўқималарда ҳосил бўлишининг кучайиши ёхуд иккала механизмнинг қўшилиши билан боғлиқ. Шунинг қайд этиш лозимки, турли генезли эндотоксемия МСМ концентрациясининг ошиши билан бирга кузатилади, бунда МСМ миқдори бемор ҳолатининг оғирлиги билан боғлиқ бўлиб, у интоксикация даражаси кўрсаткичи бўлиб хизмат қилиши мумкин. Бизнинг текширувларимизда гуруҳлар бўйича мос равишда МСМ 6,6 ва 6,4 марта, мочевина – 2,2 ва 2,0 марта ошди.

Диссертациянинг **тўртинчи «Аллергик васкулитларда иммун статус ўзгаришининг ўзига хос хусусиятлари» бобида** аллергик васкулитда иммун ҳолатдаги ўзгаришлар тавсифи келтирилган.

Аллергик васкулитли беморларда ҳужайравий иммунитетдаги ўзгаришлар.

Клиник амалиётда одатда, ҳар бир беморнинг иммун ҳолати ҳақидаги ҳулоса иммункомпетент ҳужайраларнинг асосий субпопуляция (CD3 - Т-лимфоцитлар, CD4 - Т-хелперлар, CD8 - Т-супрессорлар ва CD20 - В-лимфоцитлар, NK-ҳужайралар ва х.к.)ларини ўрганиш асосида берилди. Бундан ташқари иммунорегулятор индекс (ИРИ) - CD4/CD8 нисбат ҳисобга олинади. Мазкур кўрсаткич бўйича Т-лимфоцитларнинг икки иммунорегулятор популяциялари (Т-хелперлар ва Т-супрессорлар)дан қайси бирида кучлироқ ўзгаришлар содир бўлаётганлиги ҳақида фикр юритиш мумкин. Лекин, юқорида қайд этилган кўрсаткичлар иммунитетнинг Т- ва В-бўғинларини фақатгина миқдорий кўрсаткичларини ифодалайди. Олинган натижаларнинг кўрсатишича, ҳар иккала гуруҳ беморларида ҳам периферик қонда лейкоцит ва лимфоцитларнинг абсолют миқдори статистик сезиларли ошди ($P < 0,001$). Масалан, юза васкулитли беморларда лейкоцитлар миқдори ўртача 62,8%, лимфоцитлар сони эса 75,2% ошди.

Чуқур шаклли аллергик васкулитли 2 гуруҳ беморларида кучлироқ ривожланган ўзгаришлар динамикаси кузатилди, лейкоцитлар сони 2 марта ошди. Бу юза васкулитли 1 гуруҳ беморларидаги ўрганилаётган кўрсаткичлардан тахминан учдан бирига кўпдир. Бундан келиб чиқадики, ўткир даврда лейкоцитоз ва лимфоцитознинг мавжудлиги организмда яллиғланиш жараёни ривожланаётганлигини тасдиқлайди.

Биз аллергик васкулитда қонда иммуноглобулин А миқдорининг ошиши (меъерий кўрсаткичлардан 2,0-2,9 марта юқори)ни аниқладик.

Плазмада ҳаракат қилувчи иммун комплекслари миқдорини аниқлаш касалликнинг мазкур базавий механизм билан боғлиқлигини исботлайди. Аллергик васкулитларда плазмада ушбу комплекслар миқдори одатда ошади, хусусан юза шаклли АВларда 127,6 шарт.бирл. тенг бўлиб, соғлом кишилар кўрсаткичларидан 2,5 марта юқори, чуқур шаклли васкулитларда эса 3,5 марта кўпдир, гарчанд бу кўрсаткичларнинг кўтарилиши ва касалликнинг оғирлик даражаси ўртасида мутаносиблик аниқланмаган.

Касалликнинг давомийлигига мос равишда иммун кўрсаткичларни ўрганиш текширилган гуруҳлар орасида сезиларли фарқлар борлигини аниқлади.

Масалан, касаллик давомийлиги 1-3 йил бўлган беморларда атиги Т-лимфоцитларнинг нисбий миқдорини ишонарли пасайиши ($P < 0,05$) аниқланди, бошқа кўрсаткичлар меъёр чегарасида бўлди. Касаллик давомийлиги 4-6 йил бўлган 1 гуруҳ беморларида соғлом кишиларга нисбатан лимфоцитларнинг нисбий ва абсолют миқдори камайди (мос равишда 13,7 ва 32,8%, $P < 0,05$ ва $P < 0,01$), В-лимфоцитларнинг абсолют миқдори 39,3% камайди ($P < 0,01$), Т-лимфоцитларнинг нисбий ва абсолют миқдори мос равишда 12,4 ва 40,1% ($P < 0,01$ ва $P < 0,001$) ва Т-хелперлар 13,8% камайди ($P < 0,05$).

2 гуруҳ беморларида хужайравий иммунитет кўрсаткичлари нафақат соғлом кишиларнинг худди шу кўрсаткичлари, балки 1 гуруҳ беморлари кўрсаткичларидан ҳам фарқ қилади. Лейкоцитларнинг умумий сони, лимфоцитлар, Т- ва В-лимфоцитлар ва Т-хелперлар миқдори сезиларли камайди. Касаллик давомийлиги 1-3 йил бўлган беморларда 1 гуруҳнинг касаллик муддати худди шундай 1-3 йил бўлган беморларига нисбатан лейкоцитлар миқдори мос равишда 12,1%, 38,1% ва 48,8% камайди.

Иммун ҳолатдаги ўзгаришларнинг чуқурлашуви тенденцияси кузатилди. Иммунрегулятор индекснинг 0,79гача пасайиб, бу касаллик муддати 6 йилдан кўп бўлган 1 гуруҳ беморлари кўрсаткичларига нисбатан 56,9%га юқори, Т-супрессорлар - 16,4% ($P < 0,05$) ва табиий киллерлар сони бирмунча ошган.

Биз аллергияк васкулитли беморларда хужайравий иммунитет томонидан сезиларли ўзгаришларни аниқладик, булар Т-лимфоцитлар, В-лимфоцитлар, Т-хелперлар миқдорининг камайиши ва иммунрегуляция индексининг пасайиши фонида Т-супрессорларнинг ошиши билан ифодаланди. Бу ўзгаришлар касаллик муддатига боғлиқ бўлди ва 1 гуруҳга нисбатан 2 гуруҳ беморларида кучлироқ ривожланди.

Иммунологик кўрсаткичлар жуда ўзгарувчандир, айрим ҳолларда улар меъёрдан сезиларли фарқ қилди, лекин у бемор ҳолатига мос бўлиши мумкин (ўтказилган ёки сурункали инфекция, хамроҳ касалликлар ва х.к.).

Шунинг учун гемо- ва иммунограммани баҳолаш клиник манзарани ҳисобга олиш ва иммун бузилишлар даражасини қуйидаги формула бўйича ҳисоблаш орқали амалга оширилади (Земсков А.М., 1995):

$$\left(\frac{\text{Беморни курсаткичи}}{\text{Соғ одамни курсаткичи}} - 1 \right) * 100$$

Агар олинган қиймат "минус" белгисига эга бўлса, пациентда иммун етишмовчилиги қайд этилади, "плюс" белгиси – иммунитет тегишли бўғинининг гиперфункцияси дан далолат беради. Олинган натижалар, шунингдек, иммун бузилишлар даражасини кўрсатади:

1 даража - 1-33% (иммунокоррекция талаб қилинмайди),

2 даража - 34-66%,

3 даража - 66% дан юқори (2 ва 3 даражаларда албатта иммункоррекция ўтказилиши шарт).

Юза шаклли аллергияк васкулитли беморларда диагностик қиммат коэффициенти ҳисобидан кўрсаткичлар ўзгаришларини рейтинги бўйича

жойлаштириш кўшимча ахборот бериб, унинг асосида иммунитет бўғинлари бўйича иммун тизимининг гипо- ва гиперфункциялари кўрсаткичларини аниқлаш имконини берувчи иммун тизими бузилишлари формуласи (ИТБФ) аниқланди: $CD4_3^+ CD3_3^+ IgA_3^+ Вл_3^+ CD8_3^+ Лимф_3^+ IgM_1^+ IgG_1^+$. Чуқур шаклли аллергиялик васкулитли беморларда иммун тизими бузилишлари формуласи куйидаги кўринишга эга бўлди: $CD4_3^+ В-лим.3^+ IgA_3^+ IgM_3^+ CD8_3^+ CD3_3^+ Лимф_3^+ IgG_1^+$.

Аллергиялик васкулитлар патогенезида яллиғланишолди цитокинларининг роли. Аллергиялик васкулитда пайдо бўлувчи яллиғланиш ўчоқлари организмда яллиғланиш ўчоғини чегаралаш ва маҳаллий гомеостазни тикланишига йўналтирилган метаболик реакциялар кетма-кетлигини ўз ичига олади. Яллиғланиш реакцияси натижасида яллиғланиш ўчоғи атрофида турли индукторлар томонидан бошқарилувчи ўткирфаза оқсиллар синтези устунлик қилади. Бундай индукторлар сарасига яллиғланишолди цитокинлари, биринчи навбатда $IL-1\beta$ ва ўсма некрози омили кириб, улар ишемик ўчоқни ўривчи турли хужайралар - фибробластлар, томирлар эндотелийси, фаоллашган макрофаглар ва Т-лимфоцитлар томонидан ишлаб чиқарилади.

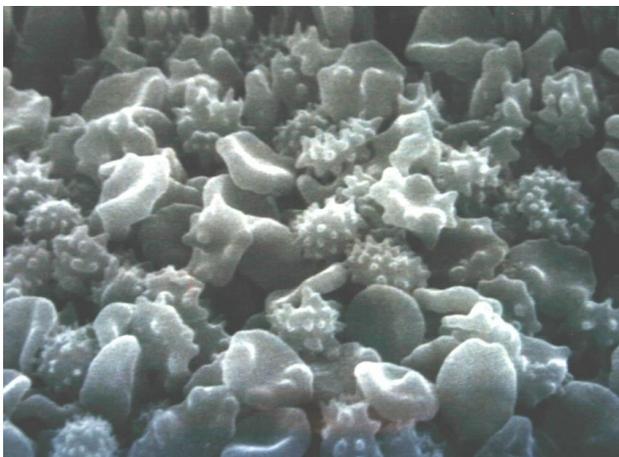
Юқори концентрацияда $IL-1\beta$ тўқима жароҳати медиаторига айланади, кўп миқдорда $TNF-\alpha$ ишлаб чиқариш механизмини ишга солади ва ўз навбатида организм тўқималарига жароҳатловчи таъсир кўрсатади.

Диссертациянинг **бешинчи «Аллергиялик васкулитлар билан касалланган беморлар эритроцитларининг шаклларида морфологик ўзгаришлар» бобида** аллергиялик васкулитли беморларда эритроцитлар шакллариининг морфологик ўзгаришлари ҳақидаги маълумотлар келтирилган. Периферик қондаги эритроцитлар шакллариини ўрганиш учун сканерловчи электрон микроскопия (СЭМ) ва семиз томчи экспресс усули (СТЭУ)дан фойдаланилди. СЭМ ва СТЭУ ёрдамида АВли беморлар периферик қонидаги эритроцитлар – 72 ҳолатда ўрганилди. Шунингдек, деярли соғлом кишиларнинг қони ҳам – 10 ҳолатда ўрганилди. Меъёрада соғлом терида эпидермиснинг барча қаватлари яққол ажралиб туради. Жароҳат ўчоғидан олинган қонда эритроцитлар шакллари орасида эхиноцитлар устунлик қилади, айниқса, кўп ўсимтали эхиноцитлар жуда кўп учрайди (1, 2-расм).

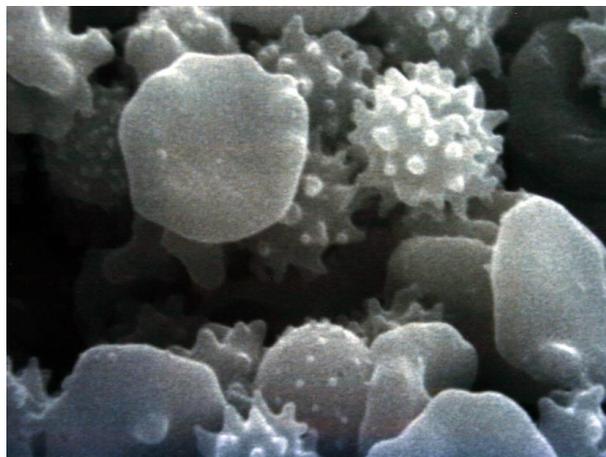
АВнинг манифест даврида СЭМ усулида эритроцитлар юзаси рельефини ўрганиш турли шаклдаги эритроцитларнинг миқдорий тақсимланишида чуқур ўзгаришларни аниқлаш имконини берди. Дискоцитлар сонининг (назорат гуруҳига нисбатан) статистик аҳамиятли камайиши ва бунда гемолиз олди, гемолитик ва дегенератив эритроцитлар улушининг ошиши эътиборни ўзига жалб қилди.

Ўтказилган текширувлар асосида аллергиялик васкулитнинг клиник кечими патоморфози белгиланди. Аллергиялик васкулитнинг ўткир даврида периферик қондаги эритроцитларнинг структур-метаболик ҳолатидаги бузилишлар ЛПО жараёнларининг кучайиши, қизил қон хужайралари антиоксидант ҳимоя тизимининг заифлиги билан боғлиқ бўлиб, эритроцитларнинг юза архитектурони ва реологик хусусиятларини ўзгариши билан уларнинг мембра-

насидаги липид қаватларнинг модификацияси билан тавсифланади. Ўз навбатида, аллергияк васкулитларда деструктив ўзгарган эритроцитлар қонда кўп миқдорда ҳаракатланиб, тромбофилия даражасини кучайтиради ва томиричи бузилишларини чуқурлаштиради.



1-расм. Васкулит ўчоғидан олинган қон. Эхиноцитларнинг устунлиги. СЭМ ×1000



2-расм. Васкулит ўчоғидан олинган қон. Эхиноцитларнинг устунлиги. СЭМ × 4000

Диссертациянинг олтинчи «Аллергияк васкулитлар билан касалланган беморларни комплекс даволаш алгоритми эффективлигини таққослама баҳолаш» бобида аллергияк васкулитли беморларни комплекс даволаш алгоритми самарадорлиги қиёсий баҳоланган.

Аллергияк васкулитли беморларни юритиш тактикаси анчагина мураккаб муаммолардан ҳисобланади. Биз таклиф этаётган аллергияк васкулитли беморларни комплекс даволаш алгоритми 7 босқични ўз ичига олади ва биринчи навбатда (1 босқич) касалликни таснифлаш заруратини кўзда тутуди: ўзига хос клиник манзарани аниқлаш, бемор анамнезини тўлиқ ўрганиш ва гистологик текширув ўтказиш.

2 босқичда этиологик омил аниқланади: сурункали инфекция ўчоқларини излаш, микробиологик, иммунологик, аллергиялогик ва бошқа текширув усулларини ўтказиш.

3 босқич энг муҳим босқичлардан биридир – беморнинг умумий ҳолатини баҳолаш ва касалликнинг фаоллик даражасини аниқлаш: қон ва сийдикнинг умумий таҳлили, қоннинг биокимёвий таҳлили, коагулограмма, иммунограмма.

Васкулитларнинг фаоллик даражаси:

- I фаоллик даражасидаги васкулитлар - тошмалар унча кўп эмас, тана ҳарорати 37,5дан юқори эмас, умумий белгилар унча ривожланмаган, ЭЧР 25 дан юқори эмас, С-реактив оқсил ++ дан кўп эмас, комплемент 30 бирлдан юқори;

- II фаоллик даражасидаги васкулитлар - тошмалар жуда кўп, тана ҳарорати 37,5дан юқори, умумий белгилар – бош оғриғи, холсизлик, инток-

сикация сипмтомлари, артралгиялар; ЭЧР 25 дан юкори, С-реактив оқсил ++ дан кўп, комплемент 30 бирл.дан кам, протеинурия.

4 босқич – фаоллик даражасига мос равишда даволаш тури ва режимини аниқлаш: I даража – амбулатория шароитида даволаш; II даража – стационарда даволаш.

Тери васкулитлари ўткирлашувининг барча ҳолатларида ётоқ тартиби зарур, чунки бундай беморларда одатда ортостатизм кескин ривожланган бўлади. Таъсирловчи озиқ-овқат маҳсулотлари (спиртли ичимликлар, аччиқ, дудланган, шўр ва қовурилган таомлар, консервалар, шоколад, аччиқ чой ёки кофе, цитрус мевалар)ни истисно қилиш билан парhez сақлаш тавсия этилади (3-расм).



3-расм. Беморларнинг умумий ҳолатини баҳолаш ва касалликнинг фаоллик даражасини аниқлаш алгоритми

5 босқичда касаллик сабабчиси (дори воситалари, химикатлар, инфекция)ни бартараф этишни кўзда тутувчи этиологик даво қўлланилади, тери ўчоқлари зудлик билан бартараф этилади ва бошқа даво талаб этилмайди.

Лекин, шуни ёдда сақлаш керакки, инфекция ўчоқлари санация қилинганда томирли жараённинг кучайиши кузатилиши мумкин.

6 босқичда этиологик даво ёрдам бермаган холда патогенетик даво қўлланилади:

- НПВС (напроксен, диклофенак, Реопирин, индометацин ва б.);
 - салицилатлар;
 - Са препаратлари;
 - Р, С витаминлари, антиоксидант комплекс;
 - томир кенгайтирувчи воситалар (ксантинол никотинат, пентоксифиллин);
 - 2% калий йодид эритмаси 1 ош қошиқдан кунига 3 маҳал (тугунли эри-тема);
 - антикоагулянтлар ва антиагрегантлар;
 - детоксикация - в/и томчилаб;
 - глюкокортикостероидлар (ГКС) 8-10 кун давомида кунига 30–35 мг;
 - цитостатиклар;
 - ультраюқори частотали терапия, диатермия, индуктотермия, гидро-кортизон билан ультратовуш, ультрабинафша нурлари.
 - Лораталь дори воситаси;
 - Стронгер Нео-Минофаген С дори воситаси;
- Ташқи даволаш. Эрозия-яра тошмаларида:
- 1-2% ли анилин бўёқлари эритмалари;
 - эпителий тикланишига ёрдам берувчи суртмалар (солкосерил);
 - глюкокортикоидлар тутувчи ва х.к. суртмалар;
 - протеолитик ферментлар (Химопсин, Ируксол) тутувчи малхам ва суртмалар;

- Димексид аппликациялари;

Тугунлар мавжуд бўлганда – қуруқ иссиқ.

Касалликнинг клиник кўринишларини йўқолиши билан даволаш тўхта-тилмади. У лаборатория кўрсаткичларининг тўла меъёрлашувигача давом этди, кейинги ярим йил – йил давомида эса қувватловчи даво ўтказилди.

7 босқич - профилактик чоралардан иборат бўлиб, у диспансеризация, кўзгатувчи омиллар (инфекция, совуқ қотиш, инсоляция, стресс ва х.к.)ни олдини олиш, дори воситаларидан тўғри фойдаланиш, даволовчи жисмоний тарбия, санатор-курорт даволаниш кабиларни ўз ичига олади.

Иммун бузилишлари коррекцияси анъанавий даволаш фониди Стронгер Нео-Минофаген С ва Лораталь препаратлари билан амалга оширилди. Ушбу дори воситалари бошқа нозологияларда аллергияга қарши, иммункоррегир-ловчи ва гепатопротекторлик хусусиятларига эга эканлиги билан яхши самарага эга, лекин аллергияк васкулитларни комплекс даволаш амалиётида улар ўрганилмаган.

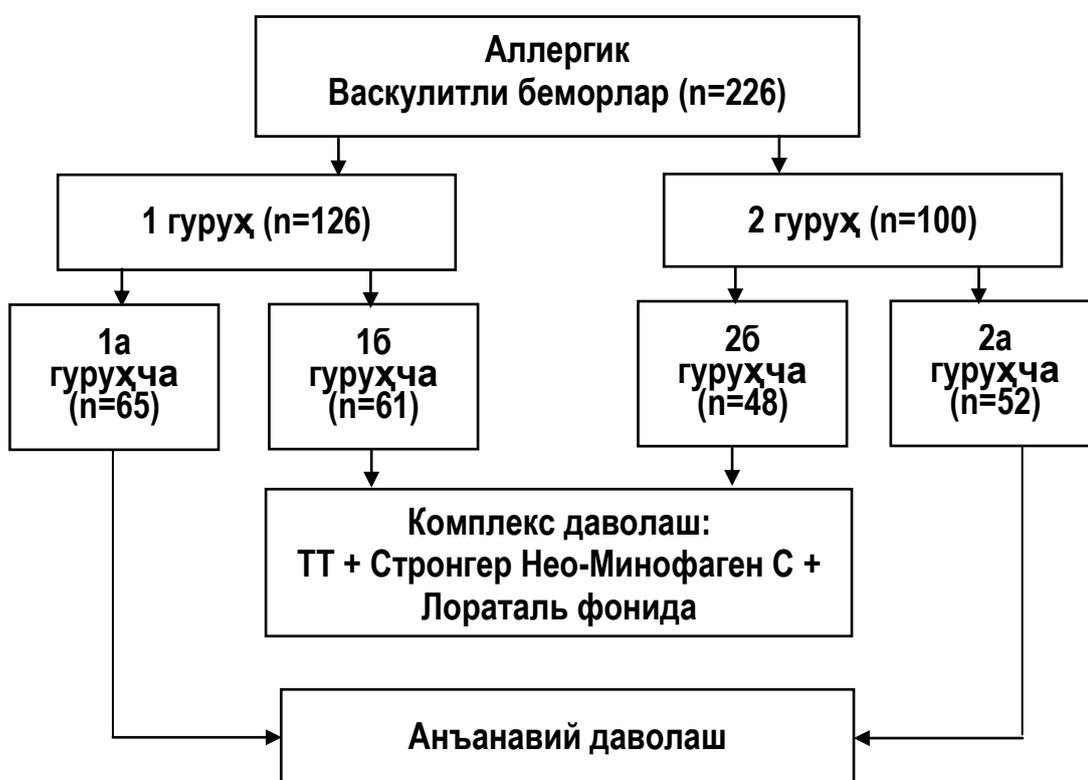
Стронгер Нео - Минофаген С таркиби: глицирризинат моноаммонийи - 53 мг (глицирризин - 40 мг), глицин – 400 мг, цистеин гидрохлорид - 20 мг.

Гистамин Н1-рецепторлари блокатори бўлмиш Лораталь препарати три-

циклик бирикма ҳисобланади. Қайд этилган периферик рецепторларга нисбатан селектив антагонизми билан тавсифланади. Лораталь аллергияга қарши, қичимага қарши, экссудацияга қарши таъсир кўрсатади. Капиллярлар ўтказувчанлигини пасайтиради, тўқималарда шиш ривожланишини олдини олади. Препарат МНСга деярли таъсир кўрсатмайди, уйку чакирмайди, седатив ва антихолинэргик хусусиятга эга эмас.

Аллергик васкулитли беморларни юритиш тактикаси бўйича ишлаб чиқилган алгоритмнинг самарадорлигини тўғри баҳолаш учун ҳар бир гуруҳ иккитадан а ва б гуруҳчаларга бўлинди.(4-расм).

А гуруҳчаси беморлари Стронгер Нео-Минофаген С ва Лораталь дори воситаларисиз анъанавий усулда, б гуруҳ беморлари юқорида қайд этилган дори воситаларини қўллаган ҳолда даволанди.



4-расм. Аллергик васкулитларни комплекс даволаш алгоритми

Аллергик васкулитли беморларни комплекс даволаш алгоритми самарадорлигини баҳолаш. Юза шаклли аллергия васкулитли беморлардан иборат 1б гуруҳчада тери белгиларининг анъанавий даволанган 1а гуруҳ беморларига нисбатан 4-5 кун олдин, чуқур шаклида эса 5-6 кун олдин сезиларли яхшиланиши кузатилди. 3-4 кун олдин тана ҳарорати пасайди. Аксарият ҳолларда (80,0%) жараённинг турғунлашиши тезлашди, тугунлар, пуфакчаларнинг сўрилиши фаоллашди, яраларнинг битиши, эрозияларнинг эпителийлашуви тезлашди. Қусиш тўхтади, қон аралаш нажасга беморлар шикоят қилишмади. 9-10 кун олдин тана ва қўл-оёқларда гемorragик

тошмалар йўқолди, 2-3 кун олдин бачадон ва милк қонашлари тўхтади.

Худди шундай манзара аллергик васкулитларнинг чуқур шаклларида ҳам кузатилди. Анъанавий даволаш натижаларини клиник баҳолаш қуйди-гилардан иборат: аллергик васкулитнинг юза шакли билан Ia гуруҳчадаги 65 беморнинг 9 (13,8%) тасида – клиник тузалиш, 17 (26,2%) тасида – сезиларли яхшиланиш кузатилди, 11 (16,9%) беморда даволаш самарасиз бўлди, комплекс даволаш натижасида Ib гуруҳчадаги 61 бемордан 30 (49,2%) тасида – клиник тузалиш, 25 (41,0%) тасида – сезиларли яхшиланиш кузатилди, 1 (2,6%) ҳолатда самара кўринмади. Ia гуруҳида ўтказилган анъанавий даво самараси 40,0%, комплекс даво самараси эса - 90,2% ни ташкил қилди.

Узоқ натижаларни холис баҳолаш учун беморлар даволангандан сўнг 3 йил давомида бизнинг кузатувимизда бўлди. Беморлар илк бор стационардан чиқарилгандан сўнг 4 ой ўтгач кўриқка чакирилди ва беморнинг ҳолатига мос равишда бир йилда 2 мартадан 6 мартгача текширувдан ўтказилди. Рецидивлар турли муддатларда кузатилди, масалан юза шаклли аллергик васкулит билан анъанавий даволанган 7 беморда: 3 ойгача - 2 (1,6%), 3 ойдан 1 йилгача - 3 (2,4%), 1 йилдан 3 йилгача - 2 (1,6%). Чуқур шаклли беморларда эса юза шаклли беморларга нисбатан даволаш турига боғлиқ бўлмаган ҳолда рецидивлар тез-тез учради ва ремиссия даврлари қисқа бўлди, лекин шуни қайд этиш лозимки, комплекс даволашдан сўнг ремиссия даврлари бирмунча чўзилди ва рецидивлар камроқ кузатилди.

Аллергик васкулитли беморлар қон зардоби биокимёвий кўрсаткичларини даволашгача ва даволашдан кейинги таҳлили шуни кўрсатдики, комплекс терапия асосий кўрсаткичларни меъёрлашувини таъминлади, бу эса антиаллергик, иммункорригирловчи ва гепатопротекторлик хусусиятларига эга бўлган Стронгер Нео-Минофаген С ва Лораталь дори воситаларини комплекс терапияга киритилиши билан боғлиқ.

Аллергик васкулитда даволашдан сўнг иммун ҳолати бузилишларини тўғирлашни баҳолаш. Комплекс даволашдан сўнг лейкоцитларнинг миқдори 50,6%, умумий лимфоцитларнинг абсолют ва фойиз миқдори 20,1%га сезиларли камайди. Даволашгача ошган Т-супрессорлар миқдори яна 21,4% кўпайди, Т-хелперлар сони эса 4 баробар камайди. Касалликнинг чуқур шаклида эса бошқача манзара кузатилди, анъанавий даволанган беморлар гуруҳчасида кўрсаткичлар сезиларли камайди, лекин меъерий кўрсаткичларга яқинлашмади, комплекс терапия олган беморлар гуруҳчасида эса иммунограмма таҳлили лейкоцитлар миқдорининг 37,1% статистик аҳамиятли камайганлиги, лимфоцитларнинг – 10,5%, Т-супрессорлар миқдорининг – 64,5% ва Т-хелперлар миқдорининг –2,5 баробар пасайганлигидан далолат берди ($P < 0,001$).

Юза шаклли аллергик васкулитли беморларда гуморал иммунитет кўрсаткичлари таҳлили шун кўрсатдики, комплекс терапиядан сўнг ҳужайравий иммунитетнинг ўрганилган 6 кўрсаткичидан 4 таси рухсат этилган меъёр чегараларида бўлди, бу яна бир бор комплекс терапиянинг юқори иммункорригирловчи самарасидан далолат беради.

Лимфоцитлар миқдори юза шаклли беморларнинг 1а гуруҳчасида - 31,4%, 1б гуруҳчасида – 46,0, чуқур шаклли беморларнинг 2а гуруҳчасида - 19,5%, 2б гуруҳчасида - 25,9%га сезиларли камайди.

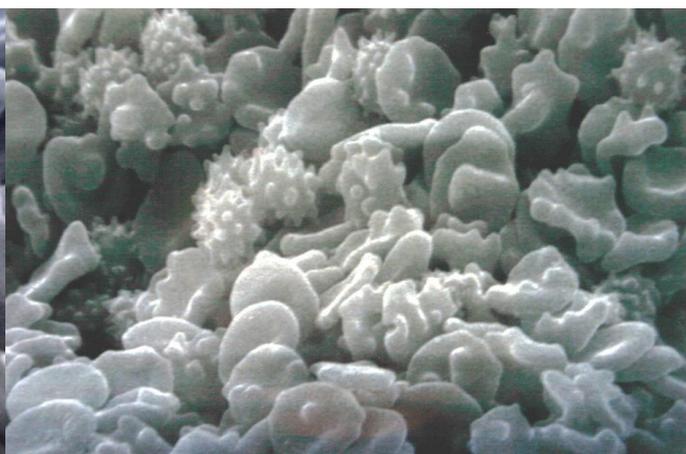
Иммуноглобулинларнинг миқдори ишончли камайди: IgA миқдори юза шаклли беморлар 1а гуруҳчасида - 2,7 раз, 1б гуруҳчасида – 2,8, чуқур шаклли беморлар 2а гуруҳчасида – 1,7, 2а гуруҳчасида – 1,9 марта камайди. Юза шаклли аллергиялик васкулит билан оғриган беморларда IgM ва IgG миқдори сезиларли камайди ($P < 0,001$), 1б гуруҳча беморларида IgG миқдори деярли соғлом кишилар кўрсаткичларига етиб олди. Чуқур шаклли беморларда даволангандан сўнг IgM миқдори сезиларсиз пасайди ($P > 0,05$).

Шундай қилиб, комплекс терапия аллергиялик васкулитли беморларнинг иммунологик ҳолатига ижобий таъсир кўрсатиб, даволаш самарасини ошишини таъминлайди.

Аллергиялик васкулитли беморларда даволашгача ва даволашдан сўнг эритроцитлар шаклларининг ўзгариши динамикаси. Аллергиялик васкулитларда периферик қон (бармоқдан олинган) ва жароҳат ўчоғидан олинган қон таркибидаги эритроцитлар шакллари нисбатини қиёсий ўрганиш шуни кўрсатдики, комплекс даводан сўнг эритроцитларнинг патологик шакллари нисбатида фарқлар пайдо бўлди. (5,6-расмлар).



5-расм. Бармоқдан олинган қон.
Аллергиялик васкулит даволашдан сўнг. Дискоцитларнинг устунлиги.
СЭМ ×1000



6-расм. Даволашдан сўнг аллергиялик васкулит ўчоғидан олинган қон.
Дискоцитлар улушининг ошиши.
СЭМ ×1000

Тадқиқот давомида олинган натижалар шуни кўрсатдики, даволаш таъсирида клиникагача бўлган даврдаёқ дискоцитларнинг улуши жароҳат ўчоғида – 50,9%, периферик қонда – 23,7% ошди ва микроциркулятор тармоқнинг меъёрлашувига олиб келди, бу эса ўз навбатида қоннинг физиологик кўрсаткичларини кучлироқ қайта тикланишини таъминлайди. Бошқа шаклли эритроцитларнинг миқдори камайди, лекин соғлом кишилардаги мазкур кўрсаткичлар даражасига етмади.

Шундай қилиб, анъанавий даволаш усули ҳар иккала гуруҳча беморларида ҳам организмдаги иммунологик бузилишларнинг кўзланган коррек-

циясига олиб келмади (айниқса терининг юза васкулитлари билан оғриган беморларда), бу эса кейинчалик патологик жараённинг сурункалашуви ва рецидивини ривожланиши учун шароит яратади.

Антиоксидант қўшилган анъанавий дори воситалари комплекси барча текширилган клиник ва биокимёвий кўрсаткичларга самарали ижобий таъсир кўрсатади, анъанавий терапияга Стронгер Нео-Минофаген С ва Лораталь дори воситаларини қўшиш билан ўтказилган комплекс даво иккинчи ўринни эгаллайди. Кўриб турганимиздек, умумий қабул қилинган терапиянинг биокимёвий, иммунологик кўрсаткичларнинг меъёрлашувига таъсири жуда кам, бу эса анъанавий давони тўлдириш заруратини туғдиради.

ХУЛОСА

1. Юза терининг аллергик васкулитларда теридаги капиллярлар, артериолалар ва венулаларнинг, чуқур васкулитларда эса дерма ва гиподермада жойлашган ўрта ва йирик томирлар шикастланади. Теридаги маҳаллий ўзгаришлар томирларнинг бирламчи ўзгариши ҳисобига содир бўлади.

2. Аллергик васкулитларда гемостазнинг томир-тромбоцитар бўғинини сезиларли фаоллашуви аниқланиб, у назорат гуруҳига нисбатан тромбоцитларнинг спонтан ва индуцирланган агрегацияси ва Виллебранд омили фаоллигининг 2,5 марта ошиши билан ифодаланди. Бу эндотелиал дисфункция ва гемостаз бузилишлари орасида алоқа (кучли корреляцион алоқа $r=0,73$)дан далолат беради ва аллергик васкулитларнинг юзага келиши ва патогенезида асосий омиллардан бири ҳисобланади.

3. Терининг чуқур васкулитларида қон зардобиди МДА миқдорини ошиши ва СОД активлигини пасайиши, аллергик васкулитнинг зарарланиш чуқурлигидан боғлиқ. Қон зардобиди NO миқдори, назорат гуруҳига нисбатан, юза аллергик васкулитларда 43,2%га ва чуқур васкулитларда 50,4% - ортган.

4. Терининг юза ва чуқур васкулитларида хужайравий ва гуморал иммун тизимининг активланиши лейкоцитоз ва лимфоцитоз фонида аниқланди. Т-хелпер ва Т-супрессорлар орасидаги мувозанатнинг бузилиши аниқланиб, дерматознинг ҳар иккала шаклида ҳам Т-хелперлар субпопуляциясининг кескин ошиши ва унинг фонида юза васкулитларда Т-супрессорлар миқдорининг ишонарли ошиши ва чуқур васкулитларда эса пасайиши кузатилди.

5. Аллергик васкулитнинг юза шакли билан оғриган беморларда иммун тизими бузилишлари формуласи топилган бўлиб, у иммун тизимининг гипо- ва гиперфункцияларини белгиловчи муҳим кўрсаткичлар: $CD4_3^+$, $CD3_3^+$, IgA_3^+ , $Vл_3^+$, $CD8_3^+$, $Лимф_3^+$, IgM_1^+ , IgG_1^+ ни аниқлаш имконини беради, чуқур шаклли аллергик васкулитларда у қуйидаги кўринишга эга: $CD4_3^+В-лим_3^+IgA_3^+IgM_3^+ CD8_3^+CD3_3^+Лимф_3^+IgG_1^+$.

6. Даволашгача деструктив ўзгарган эритроцитлар қонда кўп миқдорда ҳаракатланиб, тромбофилия даражасини кучайтиради ва томиричи микроциркуляцияси бузилишларини чуқурлаштиради. Комплекс даво таъсирида

клиникагача бўлган даврдаёқ дискоцитлар улушининг жароҳат соҳасида - 50,9%, бармоқдан олинган қонда – 23,7%га ошиши кузатилади, бу микроциркулятор томирларнинг меъёрлашувига олиб келади ва ўз навбатида қоннинг физиологик кўрсаткичларини қайта тикланишини таъминлайди.

7. Аллергик васкулитли беморларда комплекс даво иммунологик реактивликка яхши таъсир қилмоқда, периферик қон кўрсаткичларини нормаллаштирди, томир эндотелийида ПОЛ-АОЗ, азот оксидини (NO) адекват ишлаб чиқилиши юзага чиқарди, бу, ўз навбатида, даволаш самарадорлигини оширди.

8. Комплекс даволанган 92,2% юза ва чуқур васкулитли беморларда ижобий терапевтик самара олиниб, бу беморларнинг касалхонада даволаниш муддатини 3-4 кунга қисқартириш имконини берди. Беморларни уч йил давомида кузатиш натижалари шуни кўрсатдики, таклиф этилаётган даволаш усули касалликнинг қайталанишини олдини олиш, ремиссия муддатларини чўзиш имконини берди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ по ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК
16.07.2013.Тib.18.01 при ТАШКЕНТСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ПЕДИАТРИЧЕСКОМ
ИНСТИТУТЕ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ТАШКЕНБАЕВА УМИДА АЛИШЕРОВНА

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ
АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ВАСКУЛИТОВ КОЖИ**

**14.00.11 – Дерматология и венерология
(медицинские науки)**

АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ

Ташкент – 2015

Тема докторской диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № 30.09.2014/Б2014.5.Тib416

Докторская диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский) размещен на веб-странице научного совета по адресу www.tashpmi.uz и информационно-образовательном портале “ZiyoNet” по адресу www.ziyo.net.uz.

**Научный
консультант:**

Ваисов Адхам Шавкатович
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные
оппоненты:**

Бахрамов Саиджалол Махмудович
академик РАМН, доктор медицинских наук,
профессор

Арифов Саидкосим Саидазимович
доктор медицинских наук, профессор

Сабирова Рихси Абдукадировна
доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая
организация:**

Военно-медицинская Академия им. С.М. Кирова
г. Санкт-Петербург (Россия)

Защита состоится «__» _____ 2015 г. в ____ часов на заседании научного совета 16.07.2013.Tib.18.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте по адресу: г.Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, дом 237. Тел./факс: (998712623314), e-mail: tashpmi.uz

Докторская диссертация зарегистрирована в Информационно-ресурсном центре Ташкентского педиатрического медицинского института за №____, с которой можно ознакомиться в ИРЦ (г.Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, 237. Тел./факс: 998713603314)

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2015 года.
(протокол рассылки № от _____ 2015 года.).

А.В.Алимов

Председатель научного совета по присуждению
учёной степени доктора наук, д.м.н., профессор

Э.А.Шамансурова

Ученый секретарь научного совета по присуждению
учёной степени доктора наук, д.м.н.,
профессор

У.Ю.Сабиров

Председатель научного семинара при Научном совете
по присуждению учёной степени доктора наук, д.м.н.

Аннотация докторской диссертации

Актуальность и востребованность темы диссертации. По мировым статистическим данным среди населения отмечается неуклонный рост заболеваемости болезнями системы крови, в том числе и АВ. Частота встречаемости АВ по данным большинства авторов составляет 13-20 на 100 тыс. взрослого населения и чаще болеют дети от 4 до 7 лет, соотношение мужчин и женщин примерно 2:1.

В Республике Узбекистан наблюдается тенденция роста заболеваний аллергическим васкулитом. По данным статистического отдела Республиканского научно-практического медицинского центра дерматологии и венерологии за последние 10 лет прирост заболеваемости в среднем составил 18,3% на 100 тысяч населения. Рост заболеваемости объясняется особенностями климата, ухудшением экологии, повышенной инсоляцией.

На сегодняшний день оптимизация существующих и разработка эффективных методов изучения патогенетических механизмов развития аллергических васкулитов и совершенствование диагностики и лечения является весьма актуальной проблемой.

В этой связи, становится необходимым разработка научно-обоснованных предложений на основании изучения формы заболевания, степени тяжести, особенностей течения аллергических васкулитов, их клинических проявлений в зависимости от формы заболевания и изучение состояния гемостаза у таких больных.

Патогенетические механизмы, лежащие в основе поражения сосудистой стенки при данной патологии, роль эндогенной интоксикации, NO-синтазного механизма в патогенезе АВ, и его связи с эндотелиальной дисфункцией в зависимости от степени тяжести патологического процесса изучены далеко не полностью.

Следует отметить что, для разработки эффективной диагностики и лечения АВ необходимо изучение состава периферической крови, гемостаза, нарушение эндотелия сосудов, показателей NO-системы и оценка степени эндогенной интоксикации. Кроме того, выявление степени иммунных нарушений и изучении роли провоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов в патогенезе нарушения микроциркуляции, у таких больных считается одной из важных проблем.

Важное значение для разработки мер по комплексной оценке состояния больного в зависимости от степени активности и разработки алгоритма терапии аллергических васкулитов кожи а также для оценки эффективности лечения поверхностных и глубоких форм АВ, имеет определение и оценка степени нарушений показателей иммунного статуса. При этом важным становится изучение морфологических изменений формы эритроцитов в периферической крови и в очаге поражения.

Настоящая научно-исследовательская работа соответствует выполнению задач, поставленных в Постановлении Президента Республики Узбекистан

“О мерах по дальнейшему углублению реформирования системы здравоохранения» от 28.11.2011 г. за ПП-№-1652, т.е. обеспечение широкодоступности и высококачественной медицинской помощи населению по современным требованиям и стандартам. В этом плане необходимость разработки ранней диагностики, лечения и профилактики, аллергических васкулитов направленная на уменьшение заболеваемости и инвалидизации, также на улучшении качества жизни больных является одним из важнейших критериев востребованности темы диссертации.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан. Настоящая работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан ГНТП-9 “Разработка новых технологии профилактики, диагностики, лечения и реабилитации заболеваний человека”.

Обзор международных научных исследований по теме диссертации.

Научно-исследовательские работы, направленные на изучение вопросов патогенетических аспектов комплексного лечения аллергических васкулитов кожи проводились в таких ведущих медицинских центрах, как Klinik Thalkirchner Strasse (Германия), дерматологической клинике «Lemanic» (Швейцария), Медицинском центре имени Хаима Шибя, клинике Тель ха-Шомер (Израиль), Kings College (Англия), Калифорнийском медицинском центре (США), Военно-медицинская Академия им. С.М. Кирова (Российская Федерация).

Значимые научные результаты диагностики и лечения аллергических васкулитов, основанные на исследовании патогенетических механизмов их развития, получены в дерматологической клинике "Medical Skin Center" (Дюссельдорф), В клиниках ЕвроМедика (Россия) выявлена нарушенная сбалансированность Т-хелперов и Т-супрессоров при обеих формах дерматоза. Обосновано и доказано включение в комплексное лечение современных иммуностимулирующих и гепатопротекторных препаратов сотрудниками клиники «Nadassah» (Израиль).

Ключевым патогенетическим механизмом в развитии АВ является увеличение числа циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) наблюдается при значительном количественном преобладании антигена над антителами. Именно ЦИК и активируемые ими комплименты вызывают аллергический васкулит с фибриноидным нефрозом, периваскулярным отеком, блокадой микроциркуляции, лейкоцитарной инфильтрацией, геморрагиями и дистрофическими изменениями в очаге поражения, вплоть до некрозов. Таким образом, профилактика, совершенствование лечения, удлинение периодов ремиссии у больных с аллергическими васкулитами считаются приоритетными направлениями в медицине.

Степень изученности проблемы. В настоящее время нет убедительных данных о том, что аллергический васкулит - аутоиммунное заболевание. Антигены различного происхождения и неспецифическая реакция антиген - антитело повреждающее воздействуют на капилляры, артериолы и вены

(Г.Лагора, 2008; Н.М.Халматова, 2010, О.А.Молодкина, 2010). Причем комплексы антиген - антитела, как известно, преципитируют и элиминируются из кровеносного русла фагоцитирующими клетками (Dalgic B., 2013).

Растворимые или циркулирующие иммунные комплексы образуются при значительном количественном преобладании антигена над антителами. Именно ЦИК и активлируемые ими комплименты вызывают аллергический васкулит с фибриноидным нефрозом, периваскулярным отеком, блокадой микроциркуляции, лейкоцитарной инфильтрацией, геморрагиями и дистрофическими изменениями в очаге поражения, вплоть до некрозов (М.М. Фазлыев, 2004; А.Ш. Ваисов, 2012).

Нарушенная поверхность стенки сосуда является инициатором процесса внутрисосудистого тромбообразования. Структурные элементы стенки сосуда при повреждении начинают способствовать адгезии тромбоцитов, активизировать реакцию высвобождения из них эндогенных факторов агрегации, участвовать в агрегации тромбоцитов и активировать контактную фазу процесса свертывания крови. Фибрин, стабилизирующий фактор стенки сосудов способствует образованию окончательного фибрина (Н.П.Шилкина,2005; Н.М. Халматова, 2010; М.Adler, 2005; J.Churg, 2011).

Развивается микротромбоваскулит с гиперкоагуляцией которая преобладает на всех этапах заболевания. Наряду с комплексом антиген-антитела с комплементом на стенку кровеносных сосудов воздействуют гистамин и гистаминоподобные вещества, которые избыточно накапливаются в крови больных. (М.М. Фазлыев, 2005; Д.С. Маткаримова, 2008). Важное значение имеет нейрососудистый механизм, способствующий развитию микротромбозов.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии по теме: «Повышение эффективности диагностики и лечения кожных заболеваний с учётом степени тяжести их течения» (Государственный регистрационный номер 01.070070).

Цель исследования: изучение патогенетических механизмов развития аллергических васкулитов и разработка комплексного подхода к их диагностике и лечению.

Для достижения цели работы были поставлены следующие **задачи исследования:**

установить особенности течения аллергических васкулитов, их клинических проявлений в зависимости от формы заболевания;

изучить состояние гемостаза у больных аллергическими васкулитами в зависимости от степени тяжести и формы заболевания;

оценить изменения эндотелия сосудов, NO-системы, активности про- и антиоксидантной системы в мембранах эритроцитов у больных аллергическими васкулитами в зависимости от степени тяжести и формы заболевания;

изучить степень нарушения иммунного статуса больных аллергическими васкулитами и установления роли провоспалительных цитокинов в патогенезе васкулита, а также иммуноглобулина А в нарушении микроциркуляции при аллергических васкулитах;

оценить степень расстройств показателей иммунной системы с применением методов доказательной медицины;

изучить морфологические изменения формы эритроцитов периферической крови из пальца и в очаге поражения у больных аллергическим васкулитом;

разработать алгоритмы оценки общего состояния и определения степени активности заболевания и комплексного лечения больных аллергическим васкулитом;

оценить эффективность комплексного лечения при лечении поверхностных и глубоких форм аллергического васкулита.

Объектом исследования является 226 больных страдающих различными формами поверхностных и глубоких аллергических васкулитов кожи и 40 практически здоровых людей сопоставимого возраста.

Предмет исследований. Для проведения биохимических и иммунологических исследований использовались: кровь, сыворотка крови, биоптаты кожи.

Методы исследований. В процессе исследования применены общепринятые клинические, иммунологические, биохимические, морфологические, статистические методы.

Научная новизна диссертационного исследования заключается в следующем:

впервые выявлена связь степени тяжести аллергического васкулита с изменением состояния системы гемостаза, состоянием системы перекисного окисления липидов – антиоксидантная защита, ПОЛ-АОЗ, эндогенной интоксикацией на основе комплексного изучения его патогенеза;

обосновано что, на фоне расстройств равновесия между Т-хелперами и Т-супрессорами, при обеих формах дерматозах субпопуляция Т-хелперов резко возрастает и на этом фоне при поверхностных васкулитах Т-супрессоры достоверно увеличиваются а при глубоких уменьшаются;

у больных поверхностной формой аллергического васкулита определена формула расстройств иммунной системы позволяющая выявить ключевые показатели гипо- и гиперфункции иммунной системы по звеньям иммунитета: $CD4_3^+$, $CD3_3^+$, IgA_3^+ , $Вл_3^+$, $CD8_3^+$, $Лимф_3^+$, IgM_1^+ , IgG_1^+ ;

показало, что формула расстройств иммунной системы у больных с глубокой формой аллергического васкулита имеет вид: $CD4_3^+$, $В-лим._3^+$, IgA_3^+ , IgM_3^+ , $CD8_3^+$, $CD3_3^+$, $Лимф_3^+$, IgG_1^+ ;

впервые выявлено, что нарушения структурно-метаболического статуса эритроцитов периферической крови в острый период аллергического васкулита обусловлены интенсификацией процессов ПОЛ, несостоятельностью систем антиоксидантной защиты красных клеток крови;

разработаны алгоритмы оценки общего состояния и определения степени активности заболевания и комплексного лечения больных аллергическим васкулитом.

Практические результаты исследования заключается в следующем:

для предупреждения обострений и рецидивов болезни большое значение приобретает диспансеризация с проведением профилактических, противорецидивных мероприятий, включающих санацию очагов хронической инфекции, исключение аллергизирующих экзо-и эндогенных влияний;

профилактические мероприятия, исключающие возможность заболевания васкулитами, включают в себя: санацию очагов хронических инфекций, недопускание перегревов и переохлаждений тела, избегание чрезмерных физических нагрузок на организм человека ведение здорового образа жизни, исключая курение и употребление алкоголя, закаливание, улучшение экологии;

целесообразно проведение иммунологического и биохимического обследования, а также рекомендуется провести исследование основных показателей гемостаза у больных аллергическими васкулитами кожи;

иммунокорригирующую необходимо проводить на фоне базового лечения с включением препаратов Стронгер Нео-Минофаген С и Лораталь, обладающих антиаллергическими, иммунокорректирующими и гепатопротекторными свойствами;

с целью профилактики рецидивов заболевания рекомендовать пациентам санацию очагов хронической инфекции, адекватную коррекцию фоновой патологии.

Достоверность полученных результатов подтверждается на основании объективных клинических, иммунологических, биохимических, морфологических, статистических методов исследования.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования. Полученные результаты могут служить патогенетическим обоснованием для широкого клинического использования препарата Стронгер Нео-Минофаген С в целях повышения эффективности базисной терапии больных с аллергическими васкулитами. Включение препарата Стронгер Нео-Минофаген С и отечественного антигистаминного препарата Лораталь в комплексное лечение больных аллергическими васкулитами позволяет оптимизировать терапевтическое воздействие на течение заболевания.

По изменению формы эритроцитов при аллергическом васкулите и восстановлении после проведенного комплексного лечения можно судить, как о тяжести процесса, так и эффективности лечения.

Разработанный алгоритм комплексного лечения больных аллергическими васкулитами можно широко применять в практическом здравоохранении.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены в лечебно-диагностическую работу Республиканской клинической кожно-венерологической больницы, а также в 4-межрайонный КВД Алмазарского района. Разработаны практические рекомендации для врачей кожно-венеро-

логов по тактике ведения больных с аллергическими васкулитами. Внедрено 1 рационализаторское предложение (Заключение №26 от 20.10.14 года Министерства здравоохранения Республики Узбекистан). У 92,2% больных поверхностными и глубокими васкулитами, получавших комплексную терапию, получен положительный терапевтический эффект, что позволило на 3-4 дня сократить срок пребывания на больничной койке, наблюдение за больными в течение трех лет показало, что разработанный метод лечения позволил предупредить рецидивы заболевания, удлинить сроки ремиссии.

Апробация работы. Основные результаты доложены на: научно-практической конференции «Актуальные проблемы дерматовенерологии и репродуктивного здоровья», посвященная году «Гармонично развитого поколения» и 90-летию кафедры дерматовенерологии (Ташкент, 2010); республиканской научно-практической конференции «Современные проблемы дерматовенерологии и косметологии» (Ташкент, 2011); 6 съезде дерматовенерологов и косметологов Узбекистана (Ташкент, 2012); республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» (Андижан, 2012); международной научно-практической конференции «Иммунология – междисциплинарные проблемы» посвященной году здорового ребенка (Ташкент, 2014); республиканской научно-практической конференции «Достижения и перспективы применения Стронгер Нео-Минофаген С в медицине» (Ташкент, 2014).

Опубликованность результатов. По теме диссертации опубликовано – 42 научные работы, из них 21 журнальные статьи и 19 тезисов, 1 методические рекомендации, 1 рационализаторское предложение.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список использованной литературы включает 331 источник, из них 155 работ авторов стран СНГ и 176 авторов дальнего зарубежья. Работа изложена на 200 страницах машинописного текста, иллюстрирована 37 таблицами и 41 рисунком.

Основное содержание диссертации

Во введении показана актуальность темы, сформулированы цели и задачи исследования, его научная новизна и практическая значимость. Представлены положения, выносимые на защиту.

В первой главе диссертационной работы приводится обзор литературы. В ней проанализированы современные данные об аллергическом васкулите: этиология, патогенез и классификация, роль нарушений иммунитета в развитии аллергического васкулита, современные стандарты лечения аллергического васкулита.

Во второй главе диссертации приводятся материалы и методы исследования, включающие общую характеристику клинического материала, лабораторных методов исследования.

Материал и методы исследования. Исследование было основано на клинико-лабораторном обследовании 226 больных, страдающих различными формами поверхностных и глубоких аллергических васкулитов кожи и 40 практически здоровых людей сопоставимого возраста.

По мере поступления в стационар они были обследованы и разделены на 2 группы: в 1 группу вошли 126 (55,8%) больных с поверхностными формами васкулита, во 2 группу вошли 100 (44,2%) больных с глубокими формами аллергического васкулита.

Анализ данных заболеваемости по возрастам свидетельствует о том, что васкулит – это болезнь молодых. Чаще заболевают в возрастной период от 21 года до 30 лет – 37,0%. Дальше частота прогрессивно снижается. Это самый трудоспособный возраст, когда молодежь приобретает специальность, обзаводится семьей, определяется с положением в обществе.

Анализ частоты перенесенных заболеваний обследованными больными показал, что в анамнезе очень высокий процент перенесенных инфекционных заболеваний (1,15 в 1 группе и 2,21 во 2 группе). Частые ОРВИ наблюдались у 55 (43,7%) у больных 1 группы и 82 (82,0%) больных 2 группы, ветряная оспа у 25 (19,8%) и у 36 (36,0%) больных соответственно по группам.

Диагноз аллергический васкулит устанавливался после тщательного сбора анамнеза, на основании характерной клинической картины заболевания, лабораторного исследования, УЗИ органов и специальных методов исследования.

Оценка клеточного звена иммунитета. Мы провели комплексное изучение состояния иммунного статуса у больных васкулитом. В комплекс исследований входило изучение общего гуморального иммунитета путем определения уровня сывороточных иммуноглобулинов А, М и G и клеточного иммунитета путем определения количества Т-лимфоцитов и их субпопуляций и В-лимфоцитов. Определение уровня сывороточных иммуноглобулинов А, М и G и иммуноглобулинов в составе секретов проводили методом простой радиальной иммунодиффузии по методу Mancini G et. al. (1965) с использованием стандартных моноспецифических антисывороток российского производства (НИИ микробиологии им. Н.И.Мечникова, г. Москва).

Измерение уровня цитокинов. Для определения уровня цитокинов в сыворотки крови применяли твердофазные иммуноферментные методы, получившие наиболее широкое распространение. В данных системах используются наборы из нескольких антител. В качестве первых антител используются моноклональные антитела (мАТ), которые собираются на 96-луночных планшетах и обладают способностью захватывать антиген (цитокин) из раствора. В качестве вторых антител использовали биотинилированные поликлональные антитела (пАТ), которые «открываются» стрептавидин-фермент-субстратным комплексом.

Определение показателей оксидного обмена. Уровень NO определяли по сумме метаболитов нитратов и нитритов (NO₂ и NO₃) с помощью реактива Грисса по методике, описанной П.П. Голиковым и соавт.

Нитратредуктазную активность определяли по методу Т.П.Вавиловой и Ю.А.Петрович (2004).

Активность НАДФН-диафоразы определяли по V. T. Норе, S.R.S. Vinsent (1989) в модификации А.С.Комарина, Р.К.Азимова (2005).

Уровень пероксинитрита (ONOO) определяли по окислению гидроксиламино (NH₂O⁻) образовавшегося пероксинитрита в реакции.

Определение агрегационной активности тромбоцитов. Агрегацию тромбоцитов определяли классическим методом Борна (1963), на оптическом агрегометре «Chromolog» (США).

Определение в сыворотке крови процессов ПОЛ по уровню МДА. Интенсивность ХЛ изучали по методике Ю.А. Владимирова, А.И. Арчакова (1972).

Для оценки изменений кожи при аллергическом васкулите использовали светооптические методы морфологического исследования, а также сканирующая и трансмиссионная электронная микроскопия.

Для изучения формы эритроцитов периферической крови использовалась сканирующая электронная микроскопия (СЭМ) и экспресс-методика толстой капли (ЭМТК).

Эта методика разработана в лаборатории патологической анатомии РСЦХ им. акад. Вахидова Республики Узбекистан. Она запатентована в Патентном ведомстве Республики Узбекистан «Способ определения форм эритроцитов» № МКИ 6 А 61 В 10/00, а также запатентована программа «Экспресс диагностика форм эритроцитов» № ED-5-05.

Полученные при исследовании данные подвергли статистической обработке на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2012, включая использование встроенных функций статистической обработки. Использовались методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя (M), среднего квадратического отклонения (σ), стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (частота, %), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялось по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий (F – критерий Фишера). За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $P < 0,05$. Статистическая значимость для качественных величин вычислялся с помощью χ^2 критерий (хи-квадрат) и z-критерий (Гланц С., 1999).

В третьей главе диссертации изучены клинико-лабораторные особенности больных поверхностными и глубокими аллергическими васкулитами кожи.

Важным фактором развития аллергического васкулита является инфекция, в частности хронически протекающая (тонзиллиты, синуситы, флебиты, аднекситы, хронические инфекционные поражения кожи). В 57,9% случаев у больных 1 группы и 56,0% у больных 2 группы заболеванию предшествовали бактериальные (чаще стрептококковые, реже стафилококковые) и вирусные

инфекции, в 9,5% и 10,0% соответственно - паразитарные инвазии, в 5,6% и 6,0% - введение вакцин и сывороток, в 11,9% и 14,0% - прием лекарственных препаратов. Следует отметить, что при глубоких васкулитах чаще наблюдаются васкулиты лекарственного генеза, а также прием лекарственных препаратов являются одной из основных причин их обострения.

Вполне естественно, что сопутствующие заболевания у обследованных больных отягощают течение васкулита. Например, при аллергическом васкулите, каждая его форма имеет свои проявления: например колит, гастрит, анемия - абдоминальной формы, пиелонефрит - почечной, полиартрит - суставной формы. Частое ОРВИ отмечалось у 11 (8,7%) больных 1 группы и у 8 (8,0%) – 2 группы, заболевания ССС – у 16 (12,7%) и 12 (12,0%) соответственно по группам. Чаще наблюдались заболевания печени и желчевыводящих путей и щитовидной железы (17,5% и 16,0%; 19,0% и 19,0% соответственно по группам). Наши наблюдения показали, что наиболее тяжело протекают на фоне заболевания щитовидной железы и печени и желчевыводящих путей. Все пациенты консультированы и наблюдались у специалистов соответствующего профиля, получали терапию по поводу фоновых заболеваний в соответствии со стандартными рекомендациями на протяжении всего срока наблюдения.

В начале заболевания могут быть только кожные проявления, которые не беспокоят больных. Дебют поверхностной формы васкулита – геморрагического часто сопровождается крапивницей и другими аллергическими проявлениями. В клинической картине преобладающими могут быть кожные, суставные, абдоминальные или почечные проявления болезни. Кожные - наиболее частые - характеризуются папулезно-геморрагическими высыпаниями на симметричных участках конечностей, ягодиц, туловища. Высыпаний никогда не бывает на лице и шее. При надавливании элементы не исчезают. Поражение суставов в большинстве случаев сочетается с кожными проявлениями; возникают боли в крупных суставах, возможно нарушение их функции.

Симптомокомплекс геморрагического васкулита складывается из характерных кожных поражений, суставного синдрома, абдоминального синдрома, поражения почек. Начальными симптомами глубокой формы васкулита - эритемы узловатой обычно становится резкое повышение температуры тела (до 39 градусов). При этом проявляются признаки интоксикации: больной мучается от сильных головных болей, нарушений сна, тошноты, рвоты. Спустя 2-3 дня возникают специфические высыпания. Красноватые узлы появляются преимущественно на голенях, но иногда болезнь поражает бедра, предплечья или даже лицо. Элементы болезненные, а размеры узлов колеблются от 1 до 5 см. Иногда заболевание может сопровождаться болью в горле, аритмией, нарушениями пищеварения, увеличением размеров селезенки.

Наибольшее число больных считают, что аллергический васкулит начался ранней весной в марте месяце и в ноябре – поздней осенью и меньше всего в июле месяце. Случаев начала заболевания глубокими васкулитами в

июле-августе не отмечалось, пик заболевания приходился также на март и октябрь-ноябрь.

Анализируя изменения, произошедшие в периферической крови у больных аллергическими васкулитами, мы видим, что изменения носят характер общего процесса, отражая его остроту, распространенность и течение, выявляют специфические его закономерности, в частности на значение аллергического компонента в патогенезе данного дерматоза.

Некоторые показатели гемостаза у больных аллергическим васкулитом. Исследование гемостаза было основано на клинико-лабораторном обследовании 226 больных с васкулитом и 20 практически здоровых людей сопоставимого возраста.

У 226 больных аллергическим васкулитом (126 больных 1 группы и 100 больных 2 группы) при поступлении были исследованы некоторые показатели гемостаза, в частности АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов (ААТ), фибринолитическая активность эуглобулинового сгустка (ФАЭС), фактор Виллебранда (фВ), антиагрегационная активность сосудистой стенки (ААСС).

У больных аллергическим васкулитом отмечается высокое содержание фактора Виллебранда на фоне сниженной антиагрегационной активности эндотелиальной стенки и сниженной фибринолитической активности крови, а также выявляется увеличение показателей агрегации тромбоцитов. Это указывает на связь эндотелиальной дисфункции и нарушений гемостаза, что, по видимому, и является одним из основных факторов возникновения и патогенеза аллергического васкулита. Наблюдается обратная сильная корреляционная связь ($r=-0,73$), подтверждающая полученные результаты лабораторных исследований.

Состояние показателей эндотелиальной функции в сыворотке крови. Полученные нами результаты исследования NO-системы отражают наличие и степень нарушения функции эндотелия, а дисфункция эндотелия у больных аллергическим васкулитом является ранним предвестником тромботических осложнений. Образование свободных радикалов кислорода подавляет активность NO-синтазы, являющейся катализатором синтеза NO и ингибитором агрегации тромбоцитов, проявляющим антитромбогенное действие в сосудистом эндотелии. В свою очередь, в результате повреждения эндотелия увеличивается концентрация фактора Виллебранда, который под действием ONOO^- приводит к усилению агрегации и адгезии тромбоцитов к субэндотелию, формированию тромбов в микрососудах и усугублению нарушений реологических свойств крови. Эти данные свидетельствуют о дисбалансе между уровнем формирования кислородных радикалов и антиоксидантной системой организма, влияющих на взаимодействие клеточных факторов и эндотелия сосудов, создавая тем самым предпосылки для прогрессирования нарушений гемокоагуляции и иммунорегуляции при аллергическом васкулите.

Также нами исследована связь между уровнем NO и высокореактивным соединением - пероксинитрит (ONOO^-) (коэффициент корреляции $r=0,70$). Корреляционный анализ показал, что между увеличением выработки NO существует прямая сильная связь.

При аллергических васкулитах наблюдаются нарушения NO-синтазного механизма, выражающиеся в снижении образования NO, вырабатываемого эндотелиальными клетками и быстрой его инактивации в результате повышенного образования высокотоксичного продукта ONOO^- , за счет повышения активности фермента HP, что приводит к подавлению активности NO-синтазы, которая способствует образованию NO. Такой дисбаланс в NO-системе при аллергических васкулитах приводит к прогрессированию эндотоксикоза, нарушений в системе гемостаза и иммунитета.

Активность про- и антиоксидантной системы в мембранах эритроцитов у больных аллергическим васкулитом. У больных аллергическим васкулитом в мембранах эритроцитов, которые общепринято считать унифицированной моделью структурно-функционального состояния мембран клеток всего организма, во всех группах больных выявляется существенное нарушение про- и антиоксидантного гомеостаза. Для оценки состояния нарушений про- и антиоксидантного гомеостаза были изучены их показатели у больных аллергическими васкулитами.

Интенсивность ХЛ возрастает в среднем в 1,85 раза по сравнению с контролем, также значительно в 2,4 раза увеличивается МДА, чуть меньше в 1,9 раза возрастает уровень ПГЭ и в 1,7 раза возрастает активность фосфолипазы A_2 .

На фоне значительного увеличения процессов ПОЛ (интенсивности ХЛ, содержания МДА, уровня ПГЭ, активности FA_2), отмечается дисбаланс активности ферментов естественной АОЗ.

При этом уменьшается активность СОД в 1,7 раза у больных обеих групп, КТ в 1,9 раза, ГП – в 1,5 раза, а ГР увеличился в 1,3 раза и ГТ в 2,1 раза.

Эндогенная интоксикация у больных аллергическим васкулитом. В оценке состояния больных аллергическим васкулитом существенное значение имеет системный анализ соотношения клеточных элементов лейкоцитарной формулы крови. Данному положению соответствуют лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ).

Повышение ЛИИ связано с исчезновением эозинофилов, снижением числа лимфоцитов и моноцитов, появлением плазматических клеток. Учитывая дезинтоксикационную направленность эозинофильных лейкоцитов можно предположить, что они вносят значимый вклад в местные реактивные процессы. Уменьшение числа моноцитов и лимфоцитов можно расценивать как угнетение иммуно-защитных сил, а появление в крови молодых и незрелых форм свидетельствует о напряжении компенсаторных механизмов, обеспечивающих дезактивацию токсинов из организма. Уровень значений параметрического теста в среднем у больных 1 группы уменьшился на 16,0%, у

больных 2 группы на 12,0%, показатель ЛИИ – у больных 1 группы увеличился в 8,8 раз, а у больных 2 группы в 9,2 раза. Повышение уровня МСМ в крови обусловлено нарушением их элиминации из организма, усилением образования в тканях, либо сочетанием обоих механизмов. Отмечается, что эндотоксемия различного генеза сопровождается увеличением концентрации МСМ, при этом уровень МСМ коррелирует с тяжестью состояния больных и может служить показателем степени интоксикации. В наших исследованиях МСМ увеличился в 6,6 и 6,4 раза, мочевины – в 2,2 и 2,0 раза соответственно по группам.

В четвертой главе диссертации приводится характеристика изменений иммунного статуса при аллергическом васкулите.

Перестройка клеточного звена иммунитета у больных аллергическим васкулитом. В клинической практике, как правило, заключение о состоянии иммунитета у конкретного больного дается на основании изучения основных популяций иммунокомпетентных клеток (CD3 - Т-лимфоциты, CD4 - Т-хелперы, CD8 - Т-супрессоры и CD20 - В-лимфоциты, НК-клеток и др.). Кроме этого учитывается иммунорегуляторный индекс (ИРИ) - отношение CD4/CD8. По данному показателю можно судить, в какой из двух иммунорегуляторных популяций (Т-хелперы и Т-супрессоры) происходят более выраженные изменения. Однако вышеуказанные показатели отражают только количественные показатели Т- и В-звена иммунитета. Полученные результаты показывают, что статистически значимо ($P < 0,001$) повысилось абсолютное количество лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови больных обеих групп. Так у больных с поверхностными васкулитами количество лейкоцитов возросло в среднем на 62,8%, а количество лимфоцитов увеличилось на 75,2%.

Более выраженная динамика изменений наблюдалась у больных 2-ой группы с глубокой формой аллергического васкулита, у которых количество лейкоцитов возросло в 2 раза. Это приблизительно на треть выше изучаемых показателей 1-ой группы больных с поверхностными васкулитами. Отсюда вытекает, что наличие лейкоцитоза и лимфоцитоза в остром периоде подтверждает развитие воспалительного процесса в организме.

Нами было установлено, что при аллергическом васкулите в крови повышено содержание иммуноглобулина А (превышает нормальные показатели в 2,0-2,9 раза), преобладающего в составе иммунных комплексов и обнаруживаемого в виде гранул при микроскопии биоптатов кожи и почек.

Определение содержания в плазме циркулирующих иммунных комплексов подтверждает связь заболевания с этим базисным механизмом. При аллергическом васкулите уровень этих комплексов в плазме, как правило, повышен, у больных с поверхностными АВ 127,6 усл. ед, что выше показателей здоровых в 2,5 раза, у больных с глубокими васкулитами в 3,5 раз, хотя не выявляется соответствие между степенью этого повышения и тяжестью болезни.

Изучение иммунных показателей в зависимости от длительности заболевания показало существенные различия между группами обследуемых больных аллергическими васкулитами.

Так, у больных с длительностью заболевания 1-3 года происходит достоверное уменьшение лишь со стороны относительного количества Т-лимфоцитов ($P < 0,05$), остальные показатели были в пределах нормы. У больных 1-ой группы с длительностью заболевания 4-6 лет по сравнению со здоровыми лицами уменьшается относительное и абсолютное количество лимфоцитов (на 13,7 и 32,8% соответственно, $P < 0,05$ и $P < 0,01$), абсолютное количество В-лимфоцитов уменьшается на 39,3% ($P < 0,01$), относительное и абсолютное число Т-лимфоцитов на - 12,4 и 40,1% ($P < 0,01$ и $P < 0,001$) и Т-хелперов на уменьшается на 13,8% ($P < 0,05$).

Показатели клеточного иммунитета больных 2-ой группы отличаются от аналогичных данных не только здоровых лиц, но и больных 1-ой группы. В гораздо более высокой степени снижено общее количество лейкоцитов, количество лимфоцитов, Т- и В-лимфоцитов и Т-хелперов. Показатели у больных с длительностью заболевания 1-3 года количество лейкоцитов уменьшалось на 12,1%, 38,1% и 48,8% соответственно по сравнению с периодом 1-3 года 1-ой группы. Прослеживается тенденция усугубления иммунного статуса. Снижен иммунорегуляторный индекс до 0,79, что на 56,9% выше, чем у больных 1-ой группы с длительностью заболевания свыше 6 лет, повышено количество Т-супрессоров на 16,4% и несколько ($P < 0,05$) увеличено количество естественных киллеров.

Наши исследования выявили у больных АВ значительные изменения со стороны клеточного иммунитета, которые проявляются в уменьшении количества Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, Т-хелперов и увеличении Т-супрессоров при снижении индекса иммунорегуляции. Эти изменения зависели от длительности заболевания и были более выраженными у больных 2-ой группы, чем у больных 1-ой группы.

Так как иммунологические показатели очень лабильны, то возможны случаи, когда они могут существенно отличаться от нормы, но при этом быть адекватными состоянию пациента (перенесенная или хроническая инфекция, сопутствующие заболевания и т.д.).

Поэтому оценка гемо- и иммунограммы должна производиться с учетом клинической картины и расчетом степени иммунных расстройств по формуле (Земсков А. М., 1995):

$$\left(\frac{I_{\text{те}} \cdot \Delta_{\text{т}} \cdot \Delta_{\text{в}} \cdot \Delta_{\text{х}}}{I_{\text{те}} \cdot \Delta_{\text{с}} \cdot \Delta_{\text{д}}} \right)$$

Если полученная величина имеет знак "минус", у пациента определяется иммунная недостаточность, при знаке "плюс" - гиперфункция соответствующего звена иммунитета. Полученные результаты указывают также на степень иммунного расстройства:

- 1 степень - 1-33% (не требует иммунокоррекции),
- 2 степень - 34-66%,

3 степень - более 66% (2 и 3 степень требуют обязательной иммунокоррекции).

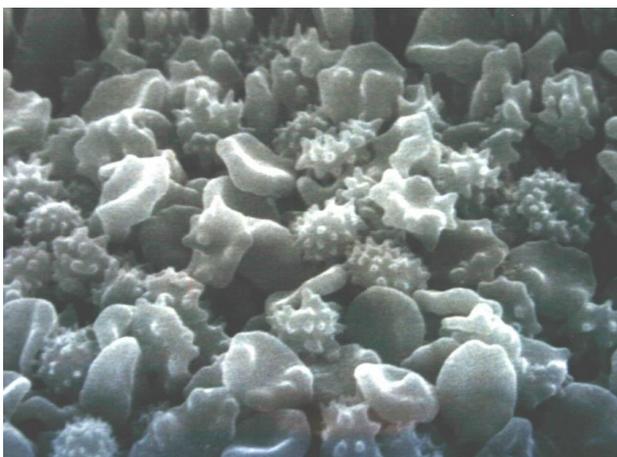
У больных поверхностной формой аллергического васкулита дополнительную информацию дает выстраивание рейтинга изменений параметров из расчета коэффициента диагностической ценности, на основании которого определена формула расстройств иммунной системы (ФРИС) позволяющая выявить ключевые показатели гипо- и гиперфункции иммунной системы по звеньям иммунитета: $CD4_3^+$ $CD3_3^+$ IgA_3^+ $Вл_3^+$ $CD8_3^+$ $Лимф_3^+$ IgM_1^+ IgG_1^+ . Формула расстройств иммунной системы у больных с глубокой формой аллергического васкулита имела вид: $CD4_3^+$ $В-лим_3^+$ IgA_3^+ IgM_3^+ $CD8_3^+$ $CD3_3^+$ $Лимф_3^+$ IgG_1^+ .

Роль провоспалительных цитокинов в патогенезе аллергических васкулитов. Очаги воспаления, образующиеся при аллергическом васкулите, включают со стороны организма целый каскад метаболических реакций, направленных на ограничение очага воспаления и восстановление локального гомеостаза. В результате воспалительной реакции вокруг очага воспаления преобладает синтез острофазных белков, уровень которых регулируется различными индукторами. К таким индукторам относятся провоспалительные цитокины в первую очередь $IL-1\beta$ и фактор некроза опухоли, которые синтезируются различными клетками, окружающими ишемический очаг - фибробластами, эндотелием сосудов, активированными макрофагами и Т-лимфоцитами. При высокой концентрации $IL-1\beta$ становится медиатором тканевого повреждения, запускает механизм повышенной выработки $TNF-\alpha$, который в свою очередь оказывает повреждающее действие на ткани организма.

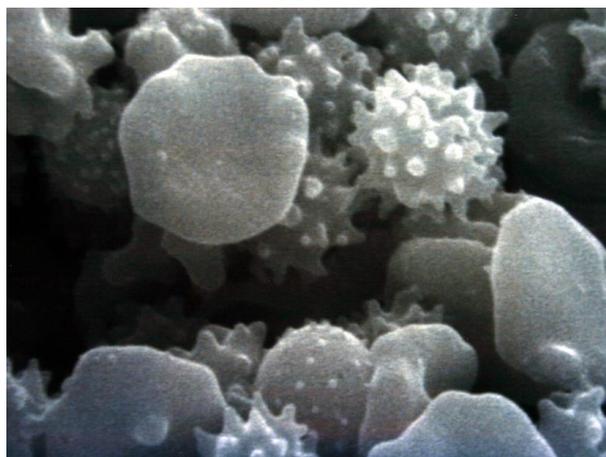
В пятой главе диссертации приведены морфологические изменения формы эритроцитов у больных аллергическим васкулитом. Для изучения формы эритроцитов периферической крови использовалась сканирующая электронная микроскопия (СЭМ) и экспресс-методика толстой капли (ЭМТК). С помощью СЭМ и ЭМТК изучены эритроциты периферической крови при аллергическом васкулите - 72 случая. Исследована также кровь практически здоровых добровольцев - 10 случаев. В норме в здоровой коже четко контурируются все слои эпидермиса.

В крови, полученной из очага поражения, эхиноциты становятся доминирующим типом эритроцитов. Причём, преобладают эхиноциты со множеством выростов (рис. 1, 2).

Изучение поверхностного рельефа эритроцитов методом сканирующей электронной микроскопии в манифестный период АВ позволило выявить глубокие изменения количественного распределения их клеточных форм. Обращало на себя внимание статистически значимое (по сравнению с таковыми в контрольной группе) снижение числа нормальных дисковидных форм эритроцитов с возрастанием доли предгемолитических, гемолитических и дегенеративных форм клеток.



**Рис. 1. Кровь из очага васкулита.
Доминирование эхиноцитов.
СЭМ ×1000**



**Рис. 2. Кровь из очага васкулита.
Доминирование эхиноцитов.
СЭМ × 4000**

В результате проведенного исследования установлен патоморфоз клинического течения аллергического васкулита. Выявлено, что нарушения структурно-метаболического статуса эритроцитов периферической крови в острый период аллергического васкулита обусловлены интенсификацией процессов ПОЛ, несостоятельностью систем антиоксидантной защиты красных клеток крови и характеризуются модификацией липидного бислоя мембран эритроцитов с изменением их поверхностной архитектоники и реологических характеристик. В свою очередь, деструктивно-измененные эритроциты, циркулируя в кровотоке в повышенном количестве, усиливают степень тромбофилии и усугубляют тяжесть внутрисосудистых расстройств микроциркуляции при аллергическом васкулите.

В шестой главе диссертации дана оценка эффективности алгоритма комплексного лечения больных аллергическим васкулитом.

Тактика ведения больного аллергическим васкулитом представляет собой весьма сложную проблему. Разработанный нами алгоритм комплексного лечения больных аллергическим васкулитом состоит из 7 этапов и предусматривает в первую очередь (1 этап) необходимость классификации заболевания: установление характерной клинической картины, изучение подробного анамнеза и проведение гистологического исследования.

На 2 этапе устанавливается этиологический фактор: поиск очагов хронической инфекции, проведение микробиологических, иммунологических, аллергологических и других видов исследований.

3 этап один из самых важных. Оценка общего состояния и определение степени активности заболевания: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, иммунограмма.

Степень активности васкулитов:

- если высыпания не обильные, температура тела не выше 37,5, общие явления незначительные, СОЭ не выше 25, С-реактивный белок не более ++, комплемент более 30 ед. – то это I степень активности васкулитов;

- если высыпания обильные, температура тела выше 37,5, общие явления - головная боль, слабость, симптомы интоксикации, артралгии; СОЭ выше 25, С-реактивный белок более ++, комплемент менее 30 ед., протеинурия, - то это – II степень активности.



Рис. 3. Алгоритм оценки общего состояния и определения степени активности заболевания

4 этап – это определение вида и режима лечения в зависимости от степени активности: I степень - лечение в амбулаторных условиях; II степень - в стационаре.

Во всех случаях обострений васкулитов кожи необходим постельный режим, так как у таких больных обычно резко выражен ортостатизм, который следует соблюдать до перехода в регрессирующую стадию. Рекомендуется диета с исключением раздражающей пищи (алкогольные напитки, острые, копченые, соленые и жареные блюда, консервы, шоколад, крепкий чай и кофе, цитрусовые).

На 5 этапе применяется этиологическое лечение, которое заключается в устранении причинного агента (лекарство, химикаты, инфекции), то быстро следует разрешение кожных очагов и другого лечения не требуется. Но надо помнить, что при санации очагов инфекции может наблюдаться усиление сосудистого процесса.

На 6 этапе при условии, если этиологическое лечение не помогло, то применяется патогенетическое лечение:

- НПВС (напроксен, диклофенак, Реопирин, индометацин и др.);
- салицилаты;
- препараты Са;
- витамины Р, С, антиоксидантный комплекс;
- сосудорасширяющие средства (ксантинола никотинат, пентоксифиллин);
- 2% раствор йодида калия по 1 ст. л. 3 раза в день (узловатая эритема);
- антикоагулянты и антиагреганты;
- методы детоксикации в/в капельно;
- глюкокортикостероиды (ГКС) по 30–35 мг/сутки в течение 8–10 дней;
- цитостатики;
- ультравысокочастотная терапия, диатермия, индуктотермия, ультразвук с гидрокортизоном, ультрафиолетовое облучение;
- препарат Лораталь;
- препарат Стронгер Нео-Минофаген С;

Наружное лечение. При эрозивно-язвенных высыпаниях:

- 1-2% растворы анилиновых красителей;
 - эпителизирующие мази (солкосерил);
 - мази, содержащие глюкокортикоиды, и др.;
 - примочки или мази протеолитическими ферментами (Химопсин, Ируксол);
 - аппликации Димексида;
- При узлах - сухое тепло.

Лечение не заканчивалось с исчезновением клинических проявлений заболевания. Оно продолжалось до полной нормализации лабораторных показателей, а в последующие полгода-год больным проводили поддерживающее лечение.

7 этап представляет собой профилактические мероприятия, которое заключается в диспансеризации, предупреждении провоцирующих факторов (инфекции, переохлаждение, инсоляции, стрессы и др.), рациональном использовании лекарственных средств, лечебной физкультуре, санаторно-курортном лечении.

Для адекватной оценки эффективности разработанного алгоритма тактики ведения больных аллергическим васкулитом каждая группа была разделена на 2 подгруппы а и б.(рис.4)

Коррекция иммунных нарушений производилась на фоне традиционной терапии препаратами - Стронгер Нео-Минофаген С и Лораталь, обладающих,

антиаллергическими, иммунокорректирующими и гепатопротекторными свойствами, хорошо себя зарекомендовавшие при других нозологиях, но не изученные в практике комплексного лечения аллергического васкулита.

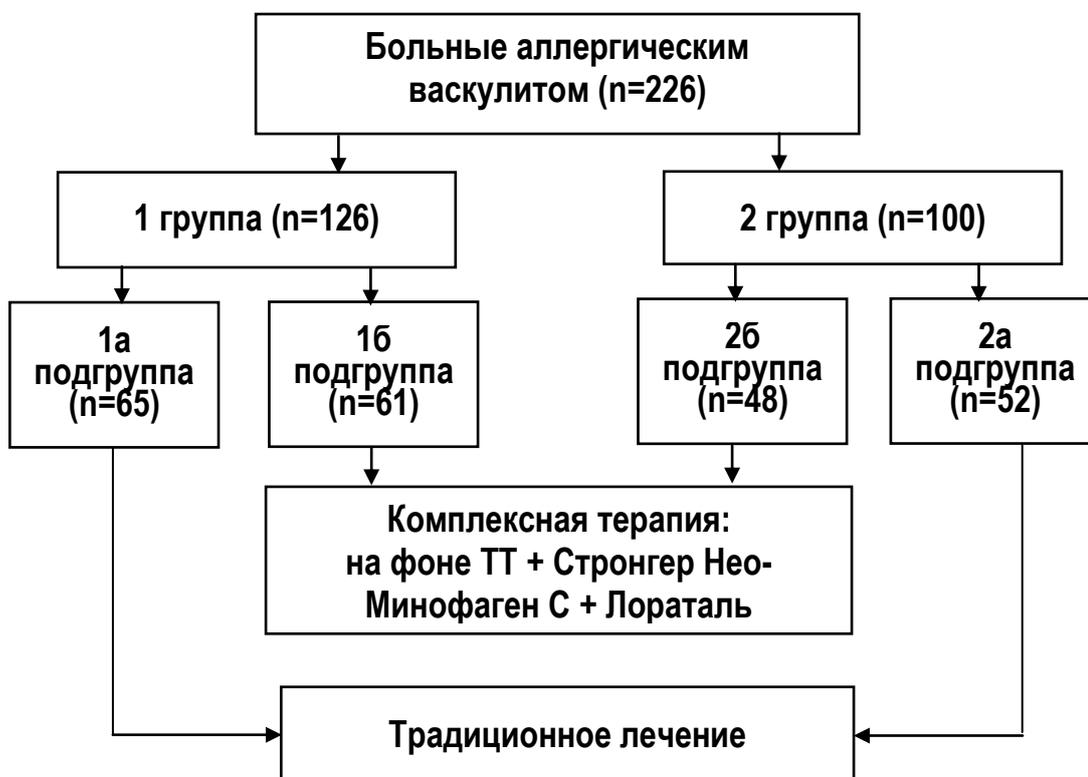


Рис. 4. Алгоритм комплексного лечения аллергических васкулитов

Состав Стронгер Нео - Минофаген С: Моноаммония глицирризинат - 53 мг (глицирризин - 40 мг), глицин – 400 мг, цистеин гидрохлорид - 20 мг.

Препарат Лораталь блокатор гистаминовых H1-рецепторов, является трициклическим соединением. Характеризуется селективным антагонизмом по отношению к периферическим рецепторам указанного типа. Лораталь оказывает противоаллергическое, противозудное, антиэкссудативное действие. Уменьшает проницаемость капилляров, предупреждает развитие отека тканей. Препарат практически не оказывает влияния на ЦНС, не вызывает сонливости, не оказывает седативного и антихолинергического действия.

Больных подгруппы а лечили традиционным способом без включения препаратов Стронгер Нео-Минофаген С и Лораталь, больных б группы с включением вышеуказанных препаратов.

Оценка эффективности алгоритма комплексного лечения больных аллергическим васкулитом. Значительное улучшение кожных проявлений наблюдалось в 1б подгруппе у больных поверхностной формой аллергического васкулита на 4-5 дня раньше, нежели у больных 1а, которым применялась традиционная терапия и на 5-6 дней соответственно при глубокой форме. На 3-4 дня раньше снижалась температура. В подавляющем большинстве случаев (80,0%) быстрее наступала стабилизация процесса, активней происходило

рассасывание узлов, папул, активной рубцевались язвы, быстрее происходила эпителизация эрозий. Прекращалась рвота, на кал с примесью крови больные не жаловались. Как следствие на 9-10 дней раньше исчезали геморрагические высыпания на теле и конечностях. На 2-3 раньше прекратились маточные и десневые кровотечения.

Аналогичная картина наблюдается и при анализе результатов жалоб и клинических проявлений результатов комплексного лечения глубокой формы аллергических васкулитов.

Клиническая оценка результатов традиционной терапии представляла следующее: у больных с поверхностной формой аллергического васкулита среди 65 больных Ia подгруппы клиническое выздоровление наступило у 9 (13,8%), значительное улучшение у 17 (26,2%), эффекта не было у 11 (16,9%), а результаты применения комплексной терапии в Ib подгруппе среди 61 больного клиническое выздоровление наступило у 30 (49,2%), значительное улучшение у 25 (41,0%), не наблюдалось эффекта у 1 (2,6%). Эффект от традиционной терапии у больных Ia подгруппы составил 40,0%, а от комплексной терапии - 90,2%.

Для объективности оценки отдаленных результатов нами наблюдались больные в течение 3 лет после лечения. Больные первый раз вызывались на осмотр через 4 недели после выписки из стационара и в зависимости от состояния больного осматривались от 2 до 6 раз в год. Рецидивы наблюдались в разные сроки, например у 7 больных с поверхностной формой получавших традиционной терапии: в сроки до 3 месяцев у 2 (1,6%), от 3 месяцев до 1 года - 3 (2,4%) от 1 до 3 лет у 2 (1,6%). А у больных с глубокой формой рецидивы наблюдались чаще и периоды ремиссии были короче, чем у больных с поверхностной формой независимо от вида лечения, но справедливости ради надо подчеркнуть, что после комплексной терапии периоды ремиссии были длиннее и рецидивы наблюдались реже.

Анализ биохимических показателей сыворотки крови больных аллергическим васкулитом до и после лечения показали, что комплексная терапия скорректировала основные показатели, что связано с введением в комплексную терапию препаратов - Стронгер Нео-Минофаген С и Лоратадь, обладающих, антиаллергическими, иммунокорректирующими и гепатопротекторными свойствами.

Оценка коррекции нарушений иммунного статуса при аллергическом васкулите кожи после лечения. После комплексной терапии значительно уменьшилось число лейкоцитов на 50,6%, абсолютное и процентное содержание общих лимфоцитов на 20,1%. Завышенный до начала лечения уровень Т-супрессоров увеличился на 21,4%, а Т-хелперов снизился в 4 раза. А при глубокой форме - картина сложилась несколько иная в подгруппе, где больные получали традиционной терапии показатели достаточно значительно снизились, но до нормальных значений далеко, а в подгруппе, где больные получали комплексную терапию анализ иммунограммы свидетельствует о статистически значимом снижении уровня лейкоцитов на 37,1%, лимфоцитов - на

10,5%, уровень Т-супрессоров – на 64,5% и уровень Т-хелперов – снизился в 2,5 раза ($P < 0,001$).

Анализ показателей гуморального звена иммунного статуса больных с поверхностной формой аллергического васкулита показал, что после применения комплексной терапии 4 из 6 изученных показателей клеточного иммунитета находились в пределах допустимой нормы против одного после ТТ, что свидетельствует опять таки подтверждает высокую иммунокорректирующую эффективность комплексной терапии.

Количество лимфоцитов значительно снизилось у больных с поверхностной формой Ia подгруппы на 31,4%, в Ib подгруппе – на 46,0%, у больных с глубокой формой 2a подгруппы – на 19,5%, у 2a подгруппы – на 25,9%. Произошло достоверное снижение уровня иммуноглобулинов: содержание IgA у больных с поверхностной формой Ia подгруппы в 2,7 раз, в Ib подгруппе – 2,8, у больных с глубокой формой 2a подгруппы – 1,7, у 2a подгруппы – 1,9. Содержание IgM и IgG у больных с поверхностной формой АВ значительно снизилось ($P < 0,001$), у больных Ib подгруппы уровень IgG достиг уровня практически здоровых людей. У больных с глубокой формой после лечения уровень IgM снизился незначительно ($P > 0,05$).

Таким образом, комплексная терапия оказывает положительное влияние на иммунологическую реактивность больных аллергическими васкулитами, что способствует повышению лечебного эффекта.

Динамика изменения формы эритроцитов до и после лечения больных аллергическим васкулитом. Изучение в сравнительном аспекте соотношения формы эритроцитов в периферической крови (из пальца) и крови из очага поражения при аллергических васкулитах показало, что после комплексного лечения появились различия в соотношения патологических форм эритроцитов до лечения и после лечения. (рис.5 и 6).

Результаты полученных в ходе исследований показывают, что под действием лечения уже в доклинической стадии наблюдается возрастание доли дискоцитов в зоне поражения на 50,9%, а из пальца – на 23,7% что приводит к нормализации микроциркуляторного русла, что в свою очередь, обеспечивает и более выраженное восстановление физиологических параметров крови. Количество остальных форм снизилось, но не достигнув уровня практически здоровых людей.

Таким образом, традиционный метод лечения не привел к желаемой коррекции иммунологических расстройств в организме больных обеих подгрупп, особенно это касается больных поверхностными васкулитами кожи, что создает условия для развития хронизации и рецидива патологического процесса в будущем.

Наиболее эффективным положительным воздействием практически на все исследуемые клинические и биохимические показатели обладает комплекс традиционных лекарственных средств с включением антиоксиданта, второе место занимает комплексное лечение: сочетание ТТ с препаратами Стронгер Нео-Минофаген С и Лораталь.



Рис. 5. Кровь из пальца. Аллергический васкулит после лечения. Преобладание дискоцитов. СЭМ ×1000

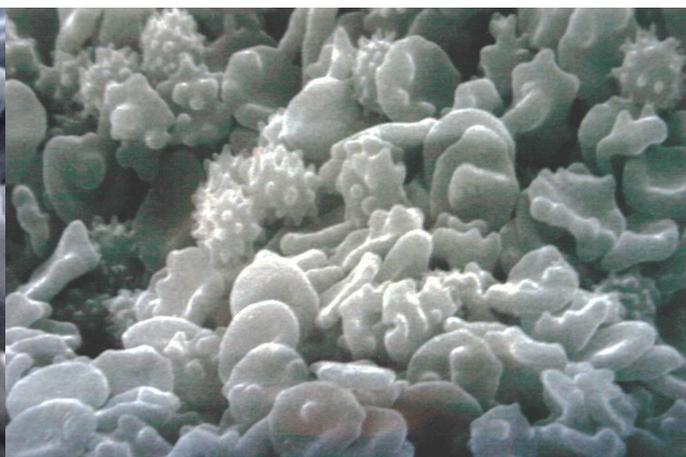


Рис. 6. Кровь из очага аллергического васкулита после лечения. Возрастание доли дискоцитов. СЭМ ×1000

Общепринятая терапия, как видим, дает гораздо меньший импульс к нормализации биохимических как, впрочем, и иммунологических показателей, что и диктует необходимость его дополнения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. При поверхностных аллергических васкулитах кожи отмечается поражение капилляров, артериол и венул кожи, а при глубоких-поражаются сосуды среднего и крупного калибра, расположенные на границе дермы и гиподермы, а также в гиподерме. Местные кожные проявления являются следствием первично возникающих общих сосудистых нарушений.

2. При аллергическом васкулите выявлена выраженная активация сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, проявляющаяся в повышении спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов и повышении активности фактора Виллебранда в 2,5 раза по сравнению с контролем. Это свидетельствует о связи эндотелиальной дисфункции и нарушений гемостаза (сильная корреляционная связь $r=-0,73$), и является одним из основных факторов возникновения и патогенеза аллергического васкулита.

3. Повышение уровня МДА и снижение активности СОД в сыворотке больных глубокими васкулитами кожи, находилась в прямой зависимости от глубины залегания очага поражения аллергического васкулита. Уровень NO в сыворотке крови у больных поверхностной формой аллергического васкулита повысился на 43,2% и у больных с глубокой формой – на 50,4% относительно контроля.

4. У больных поверхностными и глубокими васкулитами кожи формируются однотипные иммунные реакции в виде активации клеточного и гуморального звеньев иммунитета на фоне лейко- и лимфоцитоза и выявлена нарушенная сбалансированность Т-хелперов и Т-супрессоров сопровождалась резкой стимуляцией хелперной субпопуляции при обеих формах дерма-

тоза и на этом фоне отмечалось достоверное увеличение Т-супрессоров при поверхностных васкулитах и снижение - при глубоких.

5. У больных поверхностной формой аллергического васкулита определена формула расстройств иммунной системы, позволяющая выявить ключевые показатели гипо- и гиперфункции иммунной системы по звеньям иммунитета: $CD4_3^+$ $CD3_3^+$ IgA^{3+} $Вл^{3+}$ $CD8_3^+$ $Лимф_3^+$ IgM_1^+ IgG_1^+ , а у больных с глубокой формой аллергического васкулита имела вид: $CD4_3^+$ $В-лим.3^+$ IgA_3^+ IgM_3^+ $CD8_3^+$ $CD3_3^+$ $Лимф_3^+$ IgG_1^+ .

6. Деструктивно-измененные эритроциты до лечения, циркулируя в кровотоке в повышенном количестве, усиливают степень тромбофилии и усугубляют тяжесть внутрисосудистых расстройств микроциркуляции при аллергическом васкулите. Под действием комплексного лечения уже в доклинической стадии наблюдается возрастание доли дискоцитов в зоне поражения на 50,9%, а из пальца – на 23,7% что приводит к нормализации микроциркуляторного русла, что в свою очередь, обеспечивает и более выраженное восстановление физиологических параметров крови.

7. Комплексная терапия оказывает положительное влияние на иммунологическую реактивность больных аллергическими васкулитами, улучшению показателей периферической крови, нормализации показателей гемостаза, ПОЛ-АОЗ, адекватной выработке оксида азота (NO) сосудистым эндотелием, что способствует повышению лечебного эффекта.

8. У 92,2% больных поверхностными и глубокими васкулитами, получавших комплексную терапию, получен положительный терапевтический эффект, что позволило на 3-4 дня сократить срок пребывания на больничной койке. Наблюдение за пациентами в течение трех лет показало, что разработанный метод лечения позволил предупредить рецидивы заболевания, удлинить сроки ремиссии.

**SCIENTIFIC COUNCIL on AWARD of SCIENTIFIC DEGREE of
DOCTOR of SCIENCES 16.07.2013.Tib.18.01
at the TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

TASHKENBAYEVA UMIDA ALISHEROVNA

**PATHOGENETIC ASPECTS OF COMPLEX TREATMENT OF
ALLERGIC VASCULITIS OF THE SKIN**

**14.00.11 – Dermatology and Venereology
(medical sciences)**

ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION

Tashkent – 2015

The subject of doctoral dissertation is registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under number 30.09.2014/B2014.5.Tib416.

Doctoral dissertation is carried out in Tashkent medical academy.

Abstract of dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English) is placed on web page of Scientific council (www.tashpmi.uz) and on Information-educational portal "ZiyoNet" (www.ziyo.net.uz)

Scientific consultant:	Vaisov Adxam Shavkatovich MD, Professor
Official opponents:	Bakhramov Saidjalol Makhmudovich academic of RAMS, MD, Professor
	Arifov Saidkosim Saidazimovich MD, Professor
	Sabirova Rikhsi Sabirovna MD, Professor
Leading organization:	Military Medical Academy after S.M Kirov St. Petersburg (RUSSIA)

Defense will take place «__» _____ 2015 at ____ at the meeting of scientific council number 16.07.2013.Tib.18.01 at the Tashkent pediatric medical institute at address: (Republic Uzbekistan, Tashkent, Yunusabad district, Bogishamol street, 223. Phone/fax: (99871) 2623314, e-mail: tashpmi@gmail.com) .

Doctoral dissertation is registered in Informational-resource centre of Tashkent pediatric medical institute under №____, it is possible to review it in IRC (Republic Uzbekistan, Tashkent, Yunusabad district, Bogishamol street, 223. Phone/fax : (99871) 2623314, email: tashpmi@gmail.com).

Abstract of dissertation sent out on «__» _____ 2015 year

(mailing report _____ on _____ 2015 year)

A.V.Alimov

Chairman of scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences MD, professor

E.A.Shamansurova

Scientific secretary of scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences MD, professor

U.Y. Sabirov

Chairman of scientific seminar under scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, MD

Annotation of doctoral dissertation

Topicality and demand of the subject of dissertation **Topicality and demand of the subject of dissertation.** According to the world statistics data each year there is an increase the rates among of the blood diseases exactly of allergic vasculitis. According to data of many authors the incidence of allergic vasculitis per 100,000 capita is 13-20 people suffer more children between 4 to 7 years, the ratio of the disease among men and women equal to 2:1.

In the Republic of Uzbekistan the incidence rate of allergic vasculitis has increased. According to the data of National Scientific and Practical Center of Dermatology and Venereology in the past 10 years the incidence of disease per 100 000 population representing 18.3%. Increasing the number of of disease is due to climate change, ecological degradation and higher insolation.

Today, diagnostics based on the pathogenetic mechanisms the development of allergic vasculitis, improvement of existing treatment approaches as well as the elaboration of effective methods is an actual scientific problem.

It is therefore necessary to develop proposals based on scientific investigation the status of hemostasis according to the type and severity of the of allergic vasculitis, depending on the type as well as the characteristics of the clinical manifestations of the disease.

It should be noted that the diagnosis of these diseases and the development of effective treatments severity of the condition in patients with allergic vasculitis and accordingly the form composition of peripheral blood, hemostasis, changes in vascular endothelium, NO-system and assessment of endogenous intoxication, as well as the identification in patients with allergic vasculitis degree of violation of the immune system, the role of immunoglobulins in violation of microcirculation, the role of cytokines in the pathogenesis of inflammatory vasculitis is one of the important tasks.

In the complex treatment of allergic vasculitis of skin scientific developed proposals based on the degree of violation of of the immune system as well as the evaluation of the effectiveness of complex treatment of superficial and deep forms and development of conclusions based on morphological changes in the forms of erythrocytes in the peripheral blood of patients with vasculitis is of particular importance.

According to OP №1652 of President of the Republic of Uzbekistan for November 28, 2011 "Measures to deepening the reform of the health system" provide the same goals. This research work, allowing to identify patients with allergic vasculitis in the early stages, treat and conduct prevention and as a result, reduce the mortality rate, disability, as well as improve the quality of life and the prognosis and all this ultimately determines the significance and necessity of the thesis.

Conformity of research priority directions development of science and technologies of the Republic of Uzbekistan. This work was performed in accordance with the priority areas development of science and technology of the Republic

of Uzbekistan GTIN-9 "The development of new technologies for prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation of human diseases."

Review of international scientific researches on the subject of dissertation. Scientific research works aimed at studying the issues of pathogenetic aspects of the complex treatment of allergic vasculitis of skin were conducted in such leading medical centers as Klinik Thalkirchner Strasse (Germany), Dermatology Clinic «Lemanic» (Switzerland), Medical Center of Chaim Sheba, Hospital Tel Hashomer (Israel), Kings College (England), California Medical Center (USA), the Russian Federation (Military Medical Academy after SM Kirov in St. Petersburg).

Significant scientific results of the diagnosis and treatment of allergic vasculitis based on the study of pathogenetic mechanisms of their development obtained in dermatology clinic "Medical Skin Center" (Dusseldorf), At the clinics Euromedic (Russia) revealed violations of balance of T-helper and T-suppressor in both forms of dermatosis. It was substantiated and proved the inclusion in the complex treatment of modern immunostimulatory and hepatoprotective agents with staff of Hadassah clinic (Israel).

The key pathogenetic mechanism in the development of allergic vasculitis is an increase in the number of circulating immune complexes (CIC) is observed with a considerable quantity of antigen prevalence of antibodies. Namely CIC and activated them compliments cause allergic vasculitis with fibrinoid nephrosis, perivascular edema, blockage of microcirculation, leukocyte infiltration, hemorrhage and degenerative changes in the lesion up to necrosis. Thus, prevention, improved treatment, lengthening the periods of remission in patients with allergic vasculitis is considered priority areas of medicine.

Degree of study of problem. There is currently no convincing evidence that allergic vasculitis - an autoimmune disease. The antigens of different origin and nonspecific response of the antigen - antibody have damaging effect on the capillaries, arterioles and venules. Moreover complexes of antigen - antibody, as is known, is precipitated and eliminated from the bloodstream by phagocytic cells. Soluble or circulating immune complexes are formed with a significant quantitative predominance of antigen antibodies. It is activated by the CIC and their compliments are cause of allergic vasculitis with fibrinoid nephrosis, perivascular edema, blockage of microcirculation, leukocyte infiltration, hemorrhage, and degenerative changes in the lesion focus, up to necrosis. Impaired surface of the vessel wall initiate the process of intravascular thrombus. The structural elements of the vessel wall when damaged contribute to the adhesion of platelets begin to intensify the reaction of the endogenous release of these aggregation factors, involved in platelet aggregation and activate the contact phase of blood coagulation. The fibrin that stabilizes factor of the vascular wall contributes to final fibrin formation. Developing micro thrombotic vasculitis with hypercoagulability that prevails at all stages of the disease. Along with the antigen-antibody complex with complement to the wall of the blood vessel affect histamine and histamine substances which accumulate excessively in the blood of patients. The neurovascular mechanism is essential to the development of micro thrombosis.

Connection of dissertational research with the plans of scientific-research works. Dissertational work is carried out in accordance with the plan of scientific research of Tashkent Medical Academy on the topic: «Improving the efficiency of the diagnosis and treatment of skin diseases taking into account the severity of their course» (The state registration number №01.070070).

Purpose of research: study of pathogenic mechanisms of allergic vasculitis and development of the modern approach to their diagnosis and treatment based on immunological, biochemical and morphological studies of the results.

In accordance with the purpose of study solved the next **tasks of research:** establish features of the flow of allergic vasculitis, their clinical manifestations depending on the form of the disease;

evaluate of change in peripheral blood of hemostasis, in patients with allergic vasculitis, depending on the form and severity of the disease;

to estimate changes an endoteliya of vessels, no-systems, activities about - and antioxidant system in membranes of eritrotsites patients with allergic vaskulits depending on severity and a form of a disease;

examine the degree of disturbance of the immune status of patients with allergic vasculitis and establish the role of proinflammatory cytokines in the pathogenesis of vasculitis, and immunoglobulin a in violation of the microcirculation in patients with allergic vasculitis;

assess the degree of disorder of immune system changes in methods of evidence-based medicine;

the morphological changes in the shape of red blood cells of peripheral blood from the finger and in the lesion focus in patients with allergic vasculitis;

elaborate algorithms to assess the general condition and the extent of disease activity and comprehensive treatment of patients with allergic vasculitis;

evaluate the effectiveness of integrated treatment in the treatment of superficial and deep forms of allergic vasculitis.

Object of research is 226 patients suffering from various forms of superficial and deep allergic vasculitis of skin and 40 healthy subjects of comparable age.

Subject of research - superficial and deep allergic vasculitis.

Research methods. The study used common clinical, immunological, biochemical, morphological-logical, statistical methods.

Scientific novelty of dissertational research. For the first time found an association degrees of severity of allergic vasculitis with changes of the hemostatic system, the state of lipid peroxidation - antioxidant protection, lipid peroxidation and antioxidant protection, endogenous intoxication based on a comprehensive study of its pathogenesis;

revealed violations of the balance of T-helper and T-suppressor, which was accompanied by a sharp stimulation of helper subpopulations in both forms of dermatosis and against this background there was a significant increase in T-suppressor for superficial vasculitis and decrease for deep vasculitis;

in patients with superficial form of allergic vasculitis was defined formula disorders of the immune system which allows to identify key indicators of hypo-

and hyperfunction of the immune system components of immunity: CD43 +, CD33 +, IgA3 + V13 +, CD83 +, Limf3 +, IgM1 +, IgG1 +;

formula disorders of the immune system in patients with profound form of allergic vasculitis has the form: CD43 +, B-lim.3 +, IgA3 +, IgM3 +, CD83 +, CD33 +, Limf.3 +, IgG1 +;

for the first time revealed that violations of structural and metabolic status of peripheral blood erythrocytes in the acute phase of allergic vasculitis caused by intensification of lipid peroxidation, antioxidant defense systems failure of red blood cells and are characterized by a modification of the lipid bi layer of erythrocyte membranes with changes in their surface architectonics and rheological characteristics. In turn, the destructive-modified red blood cells circulating in the blood stream in large amounts, increase the degree of thrombophilia and exacerbate the severity of intravascular microcirculatory disorders in allergic vasculitis;

have been developed algorithms of an estimation the general condition and the extent of disease activity and complex treatment of patients with allergic vasculitis.

Practical results of research:

for the prevention of exacerbations and relapses is great importance to maintenance dispensary, antirecurrent interventions involving sanitation of foci of chronic infection, elimination of allergenic of exogenous and endogenous influences;

preventive measures, precluding the possibility of vasculitis disease include: sanitation of foci of chronic infections, do not allow overheating and overcooling of the body, avoid excessive exercise on the human body maintain a healthy lifestyle that excludes tobacco and alcohol use, hardening, improving the environment;

advisable to conduct immunological and biochemical examination, and it is recommended to conduct a study of core indicators of hemostasis in patients with allergic vasculitis of the skin;

the immuno corrective necessary to carry out against the background of the base treatment. Stronger Neo-C Minophagen and Loratal are possessed, antiallergic, immunocorrective and hepatoprotective properties;

In order to prevent recurrence of the disease recommend to patients sanitation foci of chronic infection, adequate correction of background pathology.

Reliability of obtained results is confirmed by the objective of a base of clinical, immunological, biochemical, morphological and statistical methods.

Theoretical and practical value of results of research. The results obtained can serve as a pathogenetic rationale for widespread clinical use of the drug Stronger Neo-Minophagen C with the aim to improve the basic treatment of patients with allergic vasculitis. Inclusion of drug Stronger Neo-Minophagen C and domestic antihistamine Loratal in complex treatment of patients with allergic vasculitis can optimize a therapeutic effect disease course;

by change the shape of red blood cells in allergic vasculitis and recovery after complex treatment can be judged about the severity of the process and the effectiveness of treatment;

developed algorithm of complex treatment of patients with allergic vasculitis can be widely applied in medical practice.

Implementation of research results. Results of the study are introduced in the treatment and diagnostic work in the Republican Clinical hospital of dermatology and venerology, 4-interdistrict Dermatological and Venereal Diseases Clinics of Almazar district. Developed practical recommendations for doctors dermatologist and venereologists on tactics of treatment for patients with allergic vasculitis. Introduced 1 rationalization proposal.

Approbation of work. The main results are reported at: Scientific and practical conference "Actual problems of dermatology and venerology and reproductive health", dedicated to the Year "harmoniously developed generation" and the 90th anniversary of the Department of Dermatology and Venereology (Tashkent, 2010), republican scientific-practical conference "Modern problems of Dermatovenereology and cosmetology" (Tashkent, 2011), 6 Congress dermatologists and Cosmetologists of Uzbekistan (Tashkent, 2012); republican scientific-practical conference "Actual problems of medicine," (Andijan, 2012), International scientific and practical conference "Immunology - interdisciplinary problems" was dedicated to a healthy baby (Tashkent, 2014).

Publication of results. On the topic of the dissertation is published 42 scientific works, among them 21 journal articles and 19 abstracts, 1 guidelines, 1 the rationalization proposal.

Structure and volume of dissertation. The dissertation consists of an introduction, literature review, materials and methods, 5 chapters own research, findings, conclusions, practical recommendations. List of references includes 331 source, including 155 works of authors of the CIS countries and 176 authors abroad. The work is presented on 200 pages of typewritten text, illustrated with 37 tables and 41 figures.

Main contents of dissertation

In the introduction the urgency themes articulated goals and objectives of the study, its scientific novelty and practical significance. Presented the position for the defense.

The first chapter of dissertational work is literature review. It analyzed contemporary data on allergic vasculitis: etiology, pathogenesis and classification, the role of immunity disorders in allergic vasculitis, modern standards of treatment of allergic vasculitis.

The second chapter of the dissertation provides materials and methods of studies, including a general characterization of the clinical material, laboratory studies.

Material and methods. The study was based on clinical and laboratory evaluation 226 patients suffering from various forms the superficial and deep skin aller-

gic vasculitis and 40 healthy subjects of comparable age.

As admission to the hospital, they were examined and divided into 2 groups: one group consisted of 126 (55.8%) patients with superficial forms of vasculitis in the 2nd group consisted of 100 (44.2%) patients with deep forms of allergic vasculitis.

Analysis of the data by age incidence suggests that vasculitis - a disease of the young. More likely to develop in the age between 21 to 30 years - 37.0%. Further the frequency of decreases progressively. This is the most productive age when young people acquire specialty acquires family, defined position in society.

Analysis of the frequency of an illness of the examined patients showed that a history of a very high percentage of infectious diseases (1.15 in group 1 and 2.21 in group 2). Frequent ARVI 55 (43,7%) observed in patients of group 1 and 82 (82.0%) patients of the 2 groups, chickenpox in 25 (19.8%) and 36 (36.0%) patients, respectively, in groups .

Diagnosis of hemorrhagic vasculitis was established after a thorough anamnesis, on the basis of characteristic clinical picture of the disease, laboratory tests, ultrasound examination and special methods of investigation.

Evaluation of cellular immunity. We conducted a comprehensive study of the immune status in patients with vasculitis. In the series of studies was to study the overall humoral immunity by determining serum levels of immunoglobulin A, G and M, and the cellular immunity by determining the number of T-lymphocytes and their subpopulations and B-lymphocytes. Determination of serum levels of immunoglobulin A, G and M immunoglobulins and comprising secrets performed by single radial immunodiffusion method, Mancini G et. al. (1965) using standard monospecific antisera produced in Russia (Research Institute of Microbiology. N. Mechnikov, Moscow).

Measurement of cytokine levels. To determine the level of cytokines in the serum used enzyme-linked immunosorbent methods have received the most widespread. These systems use several sets of antibodies. As first antibodies used monoclonal antibodies (mAbs) which are collected in 96-well plates and have the ability to take up antigen (cytokines) from the solution. As a secondary antibody, biotinylated polyclonal antibodies used (PAT), which are "opened" with streptavidin-enzyme-substrate complex.

Determination of indicators of the oxide metabolism. The level of NO metabolites were determined by the sum of the nitrate and nitrite (NO₂ and NO₃) c using the Griess reagent as described Golikov P. et al.

Nitrate reductase activity was determined by the TP Vavilova and A. P. (2004).

NADPH diaphorase activity was determined by VT Hope, SRS Vinsent (1989) as modified by AS Komarin, RK Asimov (2005).

Level peroxyinitrite (ONOO) was determined by oxidation of hydroxylamine (-NH₂O) formed in the reaction of peroxyinitrite.

Determination of platelet aggregation. Platelet aggregation was determined by the classical method of Born (1963), an optical aggregometer «Chromolog»

(USA).

Determination of serum lipid peroxidation processes in the level of MDA. CL intensity was studied by the method of A. Vladimirov, AI Archakova (1972).

To assess changes in the skin in allergic vasculitis were used light microscopic morphological study methods, as well as scanning and transmission electron microscopy.

To study the shape of red blood cells in peripheral blood was used scanning electron microscopy (SEM) and rapid method of thick film (RMTF).

This technique was developed in the laboratory of pathological anatomy of RSCS by Acad. Vahidov Republic of Uzbekistan. It is patented in the Patent Office of the Republic of Uzbekistan "method of determining the erythrocytes» № IPC6 A 61 10/00, as well as patented program "Express Diagnostics erythrocytes» № ED-5-05.

Data obtained in the study were subjected to statistical processing on a PC Pentium-IV using the software package Microsoft Office Excel-2012, including the use of built-in functions of the aggregation. The variational methods used parametric and nonparametric statistics with taking the arithmetic average of the studied indicator (M), an average quadratic deviation (σ^2), the standard errors of the mean (m), the relative values (frequency,%), the statistical significance measurements obtained by comparing the average values determined by Student (t) with the computation of the error probability (P) for testing normality (by kurtosis criterion) and the equality of the population variance (F - Fisher's exact test). For statistically significant changes have taken confidence level $P < 0.05$. Statistical significance for qualitative variables was calculated using the χ^2 criterion (chi-square) and the z-criterion (Glanz, 1999).

The third chapter of the thesis are clinical and laboratory characteristics of patients with superficial and deep skin allergic vasculitis.

An important factor in the development of allergic vasculitis is an infection, in particular chronically flowing (tonsillitis, sinusitis, phlebitis, adnexitises, chronic infections of the skin). In 57.9% of patients of group 1 and 56.0% for group 2 patients the disease was preceded by bacterial (usually streptococcal, staphylococcal less) and viral infection, 9.5% and 10.0%, respectively - a parasitic infestation in 5, 6% and 6.0% - the introduction of vaccines and serums, 11.9% and 14.0% - medication. It should be noted that the deep vasculitis often observed vasculitis drug genesis as well as medication use is one of the main reasons for their exacerbation.

Quite naturally, the comorbidity aggravate the vasculitis in the examined patients. For example, in hemorrhagic vasculitis, each form has its manifestations: eg colitis, gastritis, anemia - abdominal form, pyelonephritis - kidney, arthritis - the articular shape. Frequent ARVI noted in 11 (8.7%) patients in group 1 and 8 (8.0%) - group 2, CVD - 16 (12.7%) and 12 (12.0%) groups, respectively. More often were observed diseases of liver and biliary tract and thyroid (17.5% and 16.0%, 19.0% and 19.0% respectively in groups). Our observations showed that the most difficult proceed on a background of thyroid disease and liver and biliary

tract. All patients were counseled and observed by specialists of the corresponding profile, receive therapy for background diseases in accordance with standard guidelines throughout the period of observation.

In the beginning of the disease may be only skin manifestations that do not bother the patients. The debut of the surface forms of vasculitis - often accompanied by hemorrhagic urticaria and other allergic manifestations. In a clinical picture may be prevailing cutaneous, articular, abdominal or renal manifestation of the disease. Cutaneous - the most common - are characterized by papular-hemorrhagic rash on the symmetric parts of the limbs, buttocks, and torso. Rashes are never on the face and neck. When pressed elements do not disappear. Joint damage in most cases combined with cutaneous manifestations; there is pain in the large joints, may impair their function.

The symptom complex of hemorrhagic vasculitis consists of characteristic skin lesions, joint syndrome, abdominal syndrome, kidney damage. The initial symptoms of deep forms of vasculitis - erythema nodosum usually become a sharp increase in body temperature (39 degrees). At the same time, signs of intoxication: the patient suffers from severe headaches, sleep disturbances, nausea, vomiting. After 2-3 days there are specific rash. Reddish nodes appear mostly on the legs, but sometimes the disease affects the hip, forearm or even the face. Painful elements and nodes size range from 1 to 5 cm Sometimes the disease may be accompanied by sore throat, arrhythmia, dyspepsia, enlargement of the spleen.

The greatest number of patients believe that the hemorrhagic vasculitis began in early spring in March and in November - in late autumn and the least in the month of July. Cases onset deep vasculitis in July and August not observed, the peak of the disease also comes in March and October-November.

Analyzing changes in the peripheral blood of patients with allergic vasculitis, we see that the changes are in the nature of the overall process, reflecting its sharpness, the process and the prevalence, identify its specific laws, in particular the importance of allergic component in the pathogenesis of this dermatosis.

Some indicators of hemostasis in patients with allergic vasculitis. Haemostasis was based on clinical and laboratory testing in 226 patients with vasculitis and 20 healthy subjects of comparable age.

In 226 patients with allergic vasculitis (126 patients of group 1 and group 2 100 patients) at admission were investigated some hemostatic parameters, in particular ADP-induced platelet aggregation (AAT), fibrinolytic activity euglobulin clot (FAES), von Willebrand factor (vWF), antiagregatine activity of the vascular wall (AAVW).

In patients with allergic vasculitis is observed a high content of von Willebrand factor on the background of reduced antiplatelet activity of endothelial wall and reduced fibrinolytic activity of blood and revealed an increase in platelet aggregation. This indicates that endothelial dysfunction and disorders of hemostasis, which apparently is one of the main factors and pathogenesis of allergic vasculitis. The reverse is a strong positive correlation ($r = -0,73$), confirming the findings of laboratory research.

Condition indicators of endothelial function in blood serum. The obtained results of the study of NO-systems reflect the presence and degree of endothelial dysfunction and endothelial dysfunction in patients with allergic vasculitis is an early harbinger of thrombotic complications. Formation of free radicals of oxygen inhibits the activity of NO - synthase, which is a catalyst for the synthesis of NO and platelet aggregation inhibitor exhibiting antithrombogenic action in vascular endothelium. In his turn, result of damage to of endothelial increases vWF concentration which, under the action of ONOO-leads to increased aggregation and adhesion of platelets to subendothelium, forming thrombi in the microvasculature and worsen the rheological properties of blood. These data indicate an imbalance between the formation of oxygen radicals and antioxidant system of the body, affecting the interaction of cellular factors and the vascular endothelium, thereby creating conditions for the progression of coagulation disorders and immune regulation in allergic vasculitis.

We have also investigated the relationship between the level of NO and highly reactive compound - peroxynitrite (ONOO-) (correlation coefficient $r = 0,70$). Correlation analysis showed that the increase in NO production between there is a strong direct relationship.

In allergic Vasculitis are observed disorders of the mechanism of NO synthase, expressed in decreased formation of NO produced by the endothelial cells and rapid inactivation a result of in increased formation of highly toxic product ONOO-, by increasing the activity of the enzyme NO which leads to the suppression of NO-synthase activity which promotes NO formation. This imbalance in the NO system in allergic vasculitis leads to the progression of endotoxemia disturbances in hemostasis system and immunity.

Activity of pro-and antioxidant system in the membranes of red blood cells in patients with allergic vasculitis. In patients with allergic vasculitis in erythrocyte membranes, it is generally assumed that a unified model of structural-functional state of the cell membranes of all body, in all groups of patients revealed a material breach of the pro-and antioxidant homeostasis. To assess the state of violations of pro-and antioxidant homeostasis were studied their exponents in patients with allergic vasculitis.

The CL intensity increases on average 1.85 times in comparison with control, and significantly increased 2.4 times MDA slightly less than 1.9 times and increases in levels of peroxidation hemolysis of erythrocyte increases 1,7 times the activity of phospholipase A2.

Against the backdrop of increase in lipid peroxidation processes (CL intensity, MDA content, level TPE, activity FA2), there is an imbalance of enzyme activity of natural antioxidant protection.

This decreases the activity of SOD in 1.7 times in both groups, CT 1.9 times, GP - 1.5 times, and GR increased by 1.3 times and 2.1 times in the GT.

The endointoxication in patients with allergic vasculitis. In the assessment of patients with allergic vasculitis is essential systematic analysis of the ratio of the cellular elements of leukocyte formula of blood. To this provision correspond to

leucocytic intoxication index (LII).

Increasing of LII is related to the disappearance of eosinophils, with decrease in the number of lymphocytes and monocytes, with the appearance of plasma cells. Considering disintoxication direction of eosinophils can be assumed that they make a significant contribution to the local reactive processes. Reducing the number of monocytes and lymphocytes can be regarded as suppression of immunoprotective forces, and the appearance in the blood of young and immature forms indicates voltage compensatory mechanisms for deactivation of toxins from the body. Level values paramecium test average in patients of group 1 decreased by 16.0% in group 2 patients by 12.0%, the LII - in patients of group 1 increased by 8.8 times and 2 patients in group 9.2 times. Increasing of MSM in the blood caused by the violation of their elimination from the body, strengthening education in the tissues, or a combination of both mechanisms. It is noted that various genesis endotoxemia accompanied by increased concentrations of MSM, wherein the MSM level correlates with the severity of the patients and can provide an indication of the degree of intoxication. In our studies of MSM increased 6.6 and 6.4 times, urea - 2.2 and 2.0 times, respectively in groups.

In the fourth chapter of the dissertation presents the characteristics of changes in the immune status of allergic vasculitis.

Restructuring of cellular immunity in patients with allergic vasculitis. In clinical practice, as a rule, the conclusion about the state of immunity in a particular patient is given on the basis of study of the main populations of immune cells (CD3 - T cells, CD4 - T-helper cells, CD8 - T suppressor cells and CD20 - B cells, NK-cells etc.). Besides considered immunoregulatory index (IRI) - the ratio of CD4/CD8. According to this indicator possible to judge in which of the two populations of immunoregulators (T-helper and T-suppressor) occur more expressed changes. However, the above figures reflect only quantitative indicators of T- and B-immunity. The results show a statistically significant ($P < 0.001$) increasing the absolute number of leucocytes and lymphocytes in the peripheral blood of patients in both groups. Thus in patients with superficial vasculitis the number of leucocytes increased by an average of 62.8%, while the number of lymphocytes increased by 75.2%.

A more pronounced dynamic changes observed in group 2 patients with deep form of allergic vasculitis, whose the number of leukocytes increased by 2 times. This is approximately a third higher than the studied parameters of group 1 patients with superficial vasculitis. This implies that the presence of leukocytosis and lymphocytosis in acute period confirms the development of the inflammatory process in the body.

We have found that in allergic vasculitis, increasing in the blood content of immunoglobulin A (higher than normal levels to 2.0-2.9 times), predominant in the composition of immune complexes and are found in the form of granules in microscopy of skin biopsies, and kidney.

Determination of levels of circulating immune complexes of plasma in disease confirms relationship with this basic mechanism. In allergic vasculitis the lev-

el of these complexes in the plasma is typically elevated in patients with superficial AV 127.6 conv. units, which is higher than in healthy patients 2.5 times, in patients with deep vasculitis 3.5 times, although is not detected the degree of correspondence between this increase and the severity of the disease.

Study of immune parameters depending on the duration of the disease showed significant differences between the groups surveyed patients with allergic vasculitis.

Thus, in patients with disease duration of 1-3 years a significant decrease occurs only by the relative number of T-lymphocytes ($P < 0.05$), other parameters were within normal limits. In the patients of Group 1 with a disease duration of 4.6 years, compared with healthy individuals, the relative and absolute lymphocyte count (13.7 and 32.8%, respectively, $P < 0.05$ and $P < 0.01$), the absolute number of B lymphocytes decreased by 39.3% ($P < 0.01$), the relative and absolute number of T-lymphocytes - 12.4 and 40.1% ($P < 0.01$ and $P < 0.001$) and T-helper cells reduced to 13.8% ($P < 0.05$).

Indicators of cellular immunity in patients with two different groups of similar data not only for healthy persons but also patients of group 1. In a much higher degree of lowered the total number of leukocytes, the number of lymphocytes, T- and B-lymphocytes and T helper cells. Parameters in patients with disease duration of 1-3 years the number of leukocytes decreased by 12.1%, 38.1% and 48.8%, respectively, compared with the period of 1-3 years group 1. There is a tendency of worsening immune status. Immunoregulatory index reduced to 0.79, which is 56.9% higher than in group 1 patients with disease duration of more than 6 years, increased the number of T-suppressors and 16.4% more ($P < 0.05$) increased the number of natural killers.

Our studies revealed significant changes of the cellular immunity in patients with AB, which manifest themselves to reducing the number of T-lymphocytes, B-lymphocytes, T-helper and T-suppressor increase with a decrease in the index of immune regulation. These changes depend on the duration of the disease and were more pronounced in group 2 patients than in patients in group 1.

As the immunological parameters are very labile, there may be cases where they may differ significantly from the norm, but be adequate to patient's condition (had diseases or chronic infection, concomitant diseases, etc.).

Therefore, the evaluation of hemo and immunograms could be based on clinical presentation and calculation of a degree of immune disorders by the formula (Zemsky AM, 1995):

$$\left(\frac{\text{Index, patient}}{\text{Index, healthy}} - 1 \right) * 100$$

If the resulting value is "minus" sign, the patient is determined by immune deficiency, with the sign "plus" - hyperactivity corresponding level of immunity. These results also indicate the degree of immune disorders:

1 degree - 1-33% (no an immunocorrection)

2 degree-34-66%

3 degree - more than 66% (2nd and 3rd degree require mandatory an immunocorrection).

In patients with superficial form of allergic vasculitis additional information gives alignment rating change parameters of calculating the coefficient of diagnostic value, on the basis of which is defined by disorders of the immune system (FRIES) allows you to identify key indicators of hypo- and hyperfunction of the immune system components of immunity: CD43 + CD33 + IgA 3 + V13 + CD83 + Lif3 + IgM 1 + IgG1 +. The formula disorders of the immune system in patients with profound form of allergic vasculitis has the form: CD43 + B-lim.3 + IgA3 + IgM3 + CD83 + CD33 + Limf.3 + IgG1 +.

The role of inflammatory cytokines in the pathogenesis of allergic vasculitis. Inflammatory lesions produced in allergic vasculitis comprise cascade of metabolic reactions in the organism, aimed at restricting the source of inflammation and restore local homeostasis. As a result of the inflammatory reaction around the hearth inflammation predominates synthesis acute-phase proteins, the level of which is regulated by various inducers. Such inducers relate to the proinflammatory cytokines, in the first place IL-1 β and tumor necrosis factor, which are synthesized by various cells surrounding the ischemic focus with fibroblasts, vascular endothelium, macrophages and activated T-lymphocytes. At a high concentration IL-1 β becomes mediator of tissue damage triggers increased production of TNF- α , which in turn has a damaging effect on the tissues of the organism.

In the fifth chapter of the dissertation are presented morphological changes of the shape of red blood cells in patients with allergic vasculitis. To study the shape of red blood cells in peripheral blood was used scanning electron microscopy (SEM) and rapid method of thick film (RMTF). With the help of SEM and RMTF were studied the peripheral blood erythrocytes in allergic vasculitis - 72 cases. Also studied the blood of healthy volunteers - 10 of cases. In a normal healthy skin clearly contoured all layers of the epidermis.

In blood obtained from the lesion, echinocytes are becoming the dominant type of erythrocytes. Moreover, dominated echinocytes with many outgrowths (Figs. 1 and 2).

Study of surface relief erythrocytes by scanning electron microscopy in the symptomatic period AV revealed profound changes in the quantitative distribution of cellular forms. Attention is drawn to statistically significant (compared with those in the control group) reduction in the number of normal discoid erythrocytes with increasing proportion of pre hemolytic, hemolytic and degenerative cells.

A result of study is set pathomorphosis of clinical course of allergic vasculitis. Found that violations of structural metabolic status of peripheral blood erythrocytes in the acute phase of allergic vasculitis caused by intensification of lipid peroxidation, antioxidant defense systems failure of red blood cells and are characterized by a modification of the lipid bilayer of erythrocyte membranes with changes in their surface architectonics and rheological characteristics. In turn, the destructive-modified red blood cells circulating in the bloodstream in large amounts, in-

crease the degree of thrombophilia and exacerbate the severity of intravascular microcirculatory disorders in allergic vasculitis.

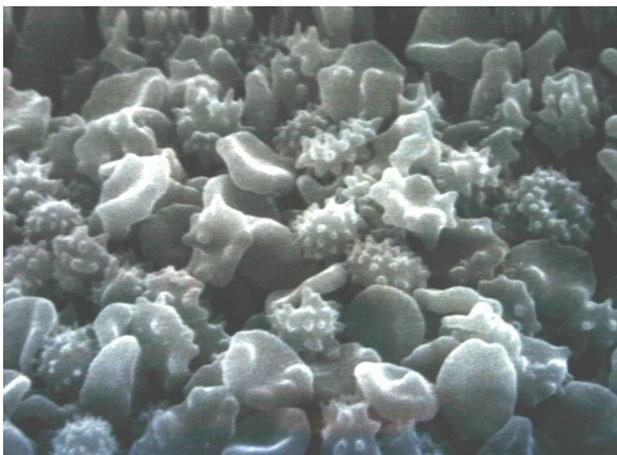


Fig. 1. The blood from hearth of vasculitis. Domination of echinocytes. SEM × 1000

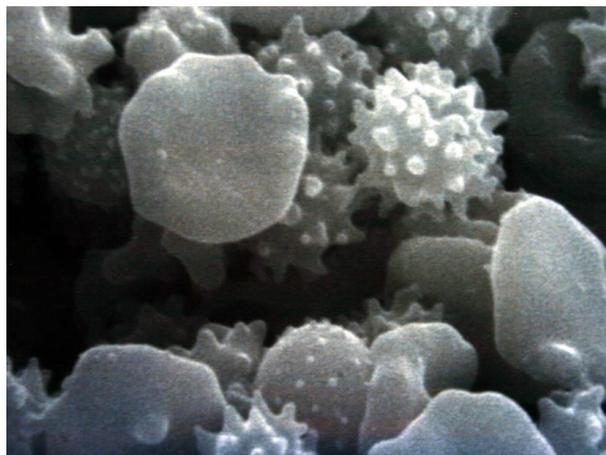


Fig. 2. The blood from hearth of vasculitis. Domination of echinocytes. SEM × 4000

In the sixth chapter of the dissertation presents comparative evaluation of the effectiveness of the algorithm complex treatment of patients with allergic vasculitis.

Clinical management of patients with allergic vasculitis is a very complex problem. We have developed an algorithm combined treatment of patients with allergic vasculitis consists of 7 stages and provides first (Stage 1) need for disease classification: establishing characteristic clinical picture, the study of history and conduct a detailed histological examination.

In stage 2 to is installed etiological factor: find foci of chronic infection, microbiological, immunological, and other types of allergy research.

Stage 3 is one of the most important. Measuring overall condition and determine the degree of disease activity: a general analysis of blood and urine tests, blood chemistry, coagulation, immunogram.

The level of activity of vasculitis:

- If the rash is not plentiful, the body temperature no higher than 37.5, common phenomena minor ESR above 25, C-reactive protein is not more than ++, complement more than 30 units. - That is the I level of activity of vasculitis;

- if rash is plentiful, the body temperature above 37.5, common phenomena - headache, weakness, symptoms of intoxication, arthralgia; ESR above 25, C-reactive protein more ++ complement of less than 30 units., Proteinuria, - then it - II degree of activity.

4th stage - the definition of the type and mode of treatment depending on the degree of activity: I degree - outpatient treatment; degree II - in the hospital.

In all cases, exacerbation of skin vasculitis required bed rest, since such patients usually sharply defined ortostatizm to be observed before the transition to the regress stage. Recommended diet with the exception of irritating foods (alcoholic

beverages, spicy, smoked, salted and fried foods, canned foods, chocolate, strong tea and coffee, citrus).

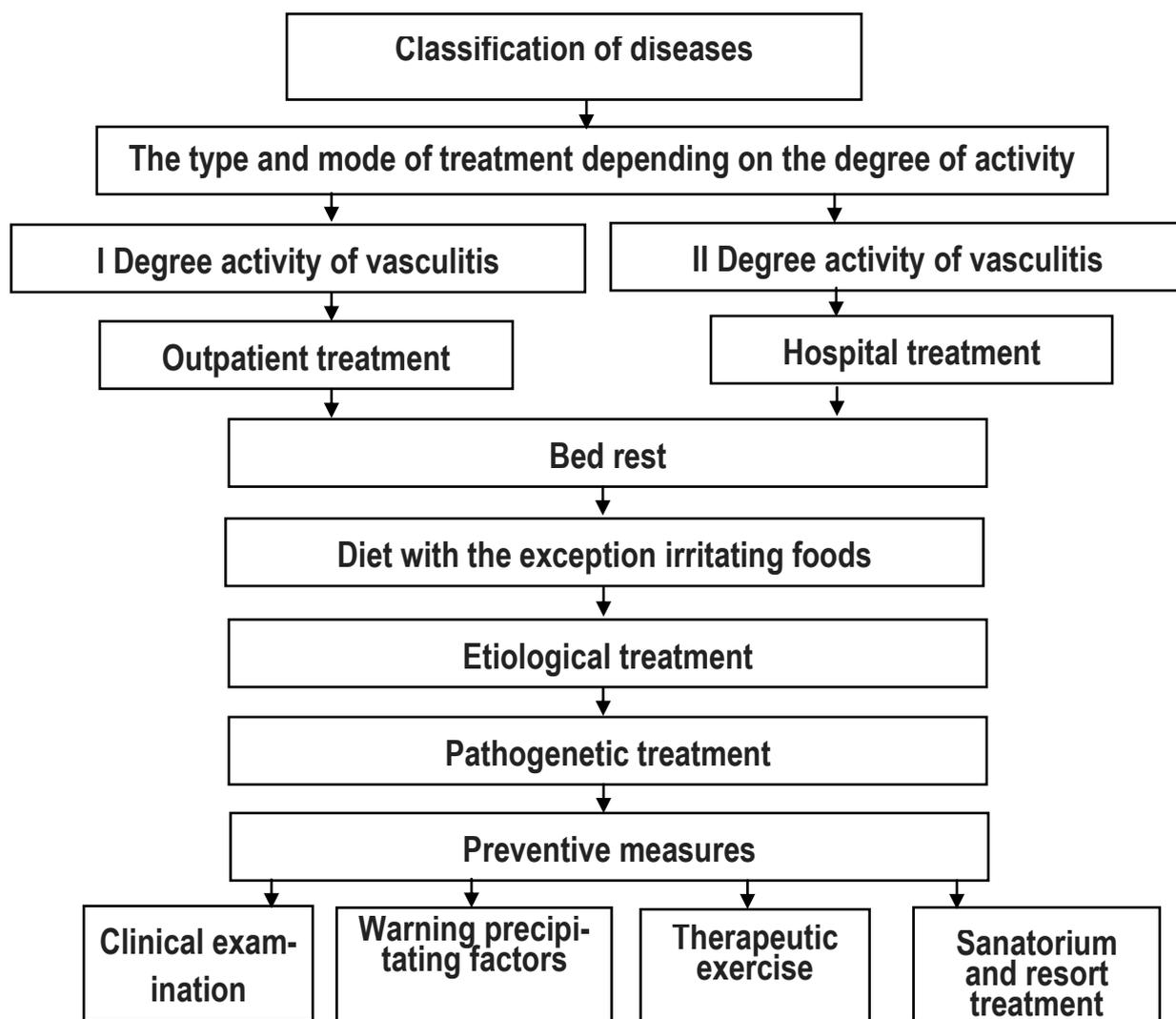


Fig. 3. General condition of evaluation algorithm and the extent of disease activity

5 stage applies etiological treatment, which is the elimination of the causative agent (medicine, chemicals, infections), it is needed quickly follow the resolution of cutaneous lesions and other treatment. But we must remember that the readjustment of foci of infection can be observed increased vascular process.

In stage 6 when the etiological treatment does not work, apply pathogenetic treatment:

- NSAIDs (naproxen, diclofenac, Reopirin, indomethacin etc.);
- salicylates;
- Ca medications;
- Vitamins P, C, antioxidant complex;
- vasodilators (ksantinola nicotinate, pentoxifylline);
- 2% solution of potassium iodide in 1 tbsp. liter. 3 times a day (erythema nodosum);

- anticoagulants and antiplatelet agents;
- detoxification methods IV;
- glucocorticosteroids (GCS) at 30-35 mg / day for 8-10 days;
- cytostatics;
- frequency therapy, diathermy, inductothermy ultrasound with hydrocortisone, ultraviolet irradiation;
- Loratal medication;
- Stronger Neo and Minophagen C medication;

External treatment. When erosive and ulcerative rashes:

- 1-2% solution of aniline dyes;
- epithelizing ointment (solkoseril);
- ointments containing corticosteroids, etc.;
- lotions or ointments with proteolytic enzymes (Himopsin, Iruksol);
- Dimexidum applique;

When the nodes - dry heat.

Treatment did not end with the disappearance of clinical manifestations of disease. It continued until complete normalization of laboratory values, and in the next six to twelve months the patients underwent maintenance treatment.

Stage 7 is the preventive measures that are in clinical examination, prevention of precipitating factors (infection, hypothermia, insolation, stress, etc.), the rational use of medicines, physiotherapy, spa treatment.

Correction of immune disorders was made on the background of traditional therapy with - Stronger Neo-C and Minophagen Loratal possessing, antiallergic, hepatoprotective immunocorrective and the properties are well-proven in other nosology, but not been studied in the practice of integrated treatment of allergic vasculitis.

Ingredients of Stronger Neo - Minophagen C: monoammonium glycyrrhizinate - 53 mg (glycyrrhizin - 40 mg), glycine - 400 mg, of cysteine hydrochloride - 20 mg.

The medicine loratadine is a tricyclic compound which is blocker of the histamine H1- receptors. Characterized by selective antagonism towards peripheral receptor indicated type. Loratal has anti-inflammatory, antipruritic, anti-exudative action. Decreases capillary permeability, prevents the development of edema. This medicine has almost no influence on the CNS, does not cause drowsiness and has no sedating and anticholinergic actions.

To adequately assess the effectiveness developed algorithm of management of patients with allergic vasculitis, each group was divided into 2 subgroups, a and b.(fig.4).

The patients of subgroup A were treated in the traditional way without the inclusion of Stronger Neo-C and Minophagen Loratal, to patients of subgroup B were used the above medicines.

Evaluating the effectiveness of the algorithm of comprehensive treatment of patients with allergic vasculitis. Significant improvement of cutaneous manifestations observed in Ib subgroup of patients with surface form of allergic vasculitis to

a 4-5 days earlier than patients of group Ia who used conventional treatment and 5-6 days respectively for deep form. 3-4 days earlier the temperature decreased. In the majority of cases (80.0%) was advancing faster stabilization of process, actively occurred resorption of nodes, papules, actively cicatrized ulcers, erosions and epithelialization was occurred rapidly. Stopped vomiting, patients did not complain on feces mixed with blood. As a consequence on 9-10 days early disappeared hemorrhagic rash on the body and limbs. 2-3 earlier stopped uterine and gingival bleeding.

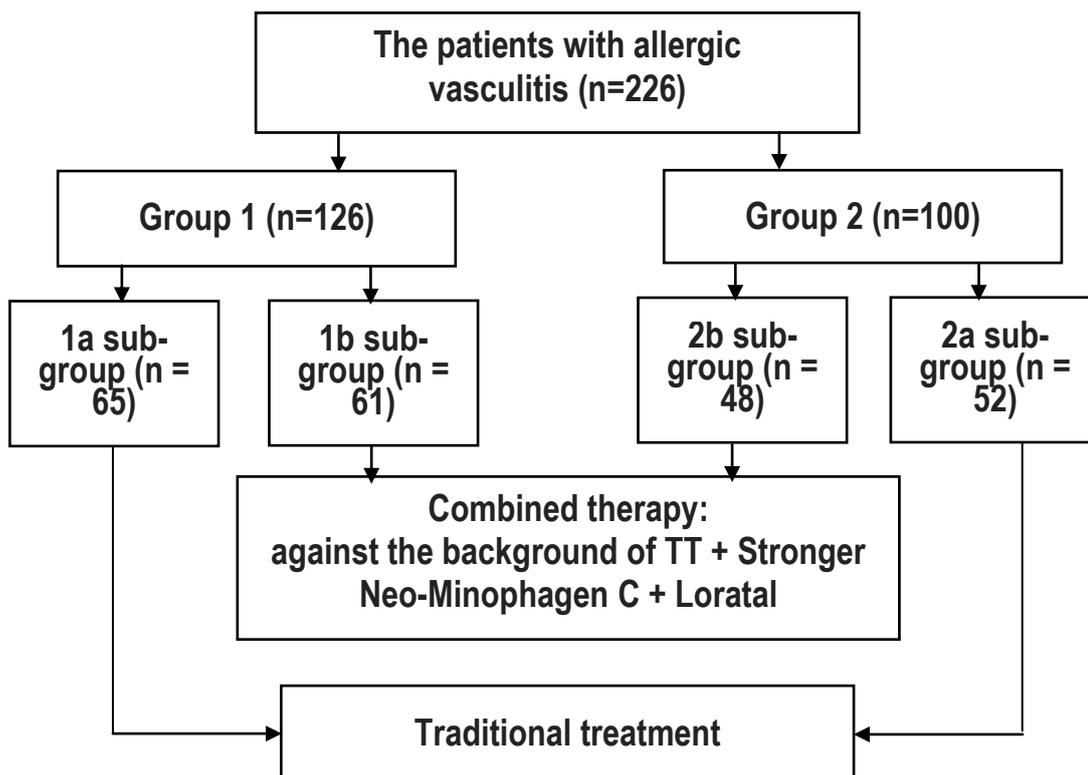


Fig. 4. Algorithm of comprehensive treatment of allergic vasculitis

A similar pattern is observed when analyzing the results of complaints and the results of the clinical manifestations of complex treatment of deep form of allergic vasculitis.

Clinical evaluation of the effects of conventional therapy is as follows: in patients with superficial form of allergic vasculitis of 65 patients subgroups Ia clinical recovery occurred in 9 (13.8%), a significant improvement in 17 (26.2%), had no effect in 11 (16.9%), and results of adjuvant therapy in a subgroup of 61 Ib patient clinical cure was achieved in 30 (49.2%), a significant improvement in 25 (41.0%), the effect was not observed in 1 (2.6%). The effect of conventional therapy in patients subgroups Ia was 40.0%, and from the complex therapy - 90.2%.

For objective assessment of long-term results, we observed the patients for 3 years after treatment. The patients to first time have been summoned for examination 4 weeks after discharge from the hospital and depending on the patient were examined from 2 to 6 times a year. Recurrences were observed at different times in

7 patients with surface form which receiving traditional therapy up to 3 months, in 2 patients (1.6%) from 3 months to 1 year - 3 (2.4%) from 1 to 3 years in 2 patients (1.6%). in patients with deep form, recurrences were observed more frequently and periods of remission were shorter than in patients with superficial form regardless of the type of treatment, but in fairness it should be emphasized that after combined therapy were longer periods of remission and relapse were observed less frequently.

Analysis of serum biochemical parameters in patients with allergic vasculitis before and after treatment showed that the combination therapy has adjusted basic indicators, due to the introduction of the combined therapy drugs - Stronger Neo-C and Minophagen Loratal possessing, antiallergic, immunocorrective and hepatoprotective properties.

The assessment of correction of disorders of the immune status with allergic vasculitis after treatment. After combined therapy significantly reduced the number of leukocytes by 50.6%, the absolute and the percentage amounts of total lymphocytes of 20.1%. Overvalued level before treatment of T-suppressors increased by 21.4%, and T-helper cells decreased by 4 times. in the deep form - there was a slightly different picture in the subgroup where patients received conventional therapy significantly decreased performance enough, but far from normal values, and in the subgroup where patients received combined therapy immunograms analysis shows a statistically significant decrease in white blood cell count of 37.1% lymphocytes - 10.5%, the level of T-suppressors - by 64.5% and the level of T-helper cells - decreased 2.5-fold ($P < 0.001$).

Analysis of indicators of humoral immune status of patients with superficial forms of allergic vasculitis showed that the use of adjuvant therapy after 4 of 6 studied cellular immunity were within the permissible norms against one after CT, indicating that again confirms the high efficiency immunocorrective complex therapy.

The number of lymphocytes was significantly decreased in patients with superficial form Ia subgroups by 31.4% in the subgroup Ib - by 46.0%, in patients with profound form 2a subgroups - by 19.5%, in subgroup 2a - 25.9% . Significant decrease in the level of immunoglobulins: IgA content in patients with superficial form subgroups Ia 2.7 times, in the subgroup Ib - 2.8, in patients with deep form subgroups 2a - 1.7, in the subgroup 2a - 1.9. Contents of IgM and IgG from patients with superficial form AB was significantly decreased ($P < 0.001$) in patients of the subgroup Ib IgG level has reached the level of healthy subjects. Patients with deep-form after treatment the level of IgM decreased insignificantly ($P > 0,05$).

Thus, combination therapy has a positive effect on the immunological reactivity of patients allergic vasculitis, thereby increasing the therapeutic effect.

The dynamics of changes in the shape of red blood cells before and after treatment in patients with allergic vasculitis. A study in comparative aspect ratio of erythrocytes in peripheral blood (fingerstick) and blood from the lesion in patients with allergic vasculitis showed that, after comprehensive treatment appeared differences in the ratio of pathological forms of erythrocytes before treatment and af-

ter treatment.(fig. 5 and 6).

The results from a research show that under the influence of the treatment is in the preclinical stage observed increase of the share discocytes in the affected area by 50.9%, and the finger - by 23.7%, which leads to normalization of the microvasculature, which in turn, provides and a more pronounced recovery of physiological parameters of blood. Number of other forms decreased, but not reaching the level of healthy people.

Thus, the traditional method of treatment did not lead to the desired correction of immunological disorders in the body of both subgroups of patients, especially patients with superficial skin vasculitis, which creates conditions for the development of chronicity and recurrence of the pathological process in the future.



Fig. 5. Blood from the finger. Allergic vasculitis after treatment. Discocytes predominance. SEM \times 1000



Fig. 6. The blood from the hearth of allergic vasculitis after treatment. Increasing proportion of discocytes. SEM \times 1000

The most effective positive impact on almost all the studied clinical and biochemical parameters has a complex of traditional medicines to include antioxidant, second place is a comprehensive treatment: the combination of CT with medicines Stronger Neo-C and Minophagen Loratal. The conventional therapy, as we see, gives a much smaller impulse to normalization of biochemical as, indeed, and immunological parameters that dictates its complement.

CONCLUSION

1. Injury of the capillaries are noted at allergic vasculitis of surface skin, arterioles and venules of the skin, while deep skin allergic vasculitis affects medium and large caliber vessels, located on the border of the dermis and hypodermis, and in hypodermis only. Local skin manifestations are primarily arising from common vascular disorders.

2. Activation of vascular-platelet hemostasis is expressed in allergic vasculitis, which is manifested in the increase of spontaneous and induced platelet aggregation and enhanced activity of von Willebrand factor by 2.5 times compared to

the control. This testifies on connection of endothelial dysfunction and disorders of hemostasis (strong correlation $r = -0,73$), and is one of the major factors of occurrence and pathogenesis of allergic vasculitis.

3. Increased MDA and decreased SOD activity in the serum of patients with deep skin vasculitis, was in direct proportion of the allergic vasculitis lesion depth. The level of NO in the serum of patients with superficial form of allergic vasculitis, increased by 43.2% and in patients with deep form - by 50.4% relative to the control group data.

4. In patients with superficial and deep skin vasculitis are formed the same type of immune responses in the form of activation of cellular and humoral units of immunity under leukopenia and lymphocytosis and was revealed impaired balance of T-helper and T-suppressor accompanied by sharp stimulation of helper subpopulations in both forms of dermatosis and in this background there was a significant increase in T-suppressor for superficial vasculitis and decrease at deep forms of vasculitis.

5. In patients with superficial form of allergic vasculitis defined formula of disorders of the immune system allows to identify key indicators of hypo- and hyperfunction of the immune system along the links Immunities: CD43 + CD33 + IgA3 + V13 + CD83 + Limf3 + IgM1 + IgG1 +, and in patients with profound form of allergic vasculitis has the form: CD43 + B -lim.3 + IgA3 + IgM3 + CD83 + CD33 + Limf.3 + IgG1 +.

6. The destructive-modified erythrocytes before treatment, circulating in the blood flow in large amounts, increase the degree of thrombophilia and exacerbate the severity of intravascular microcirculatory disorders in allergic vasculitis. Under the action the complex treatment in preclinical was observed increasing share of discocytes in the affected area by 50.9%, and the finger - by 23.7%, which leads to normalization of the microvasculature, which in turn provides a more pronounced recovery and physiological parameters of blood .

7. Combined therapy has a positive effect on the immune reactivity of patients with allergic vasculitis, improvement of peripheral blood indexes, normalize hemostasis, POL-AOP, adequate nitric oxide (NO) production with vascular endothelium, thereby increasing of therapeutic effect.

8. In 92,2% of patients with superficial and deep vasculitis treated with combined therapy, was received a positive therapeutic effect, allowing for 3-4 days to reduce the length of stay in a hospital bed. The monitoring of patients for three years showed that the method of treatment would prevent relapses of the disease and lengthen the remission.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST of PUBLISHED WORKS

I. Бўлим (I часть; I part)

1. Ваисов А.Ш., Ташкенбаева У.А., Ибрагимова Н.С. Современные аспекты этиологии, патогенеза, течения, ранней диагностики васкулитов // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – Ташкент, 2007. - №2. – С. 88-91.(14.00.00; №14)
2. Ваисов А. Ш., Ташкенбаева У. А., Ибрагимова Н. С., Байбеков И. М. Форма эритроцитов как диагностический критерий в дерматовенерологии // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2008. - №3. – С. 73-76.(14.00.00; №8)
3. Ташкенбаева У. А. Роль провоспалительных цитокинов в патогенезе васкулита // Патология. – Ташкент, 2008. - №4. – С. 70-72. (14.00.00; №13)
4. Ташкенбаева У.А. Некоторые показатели гемостаза у больных с геморрагическим васкулитом // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2009. - №1. – С.50-53.(14.00.00; №3)
5. Ваисов А.Ш., Ташкенбаева У.А., Сафаров Х.О. Клиническая оценка эффективности применения Стронгер-Нео-Минофаген С при комплексном лечении некоторых дерматозов // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – Ташкент, 2009 - №1 – С. 51-52.(14.00.00; №14)
6. Ташкенбаева У.А. Состояние гемостаза у больных аллергическим васкулитом кожи // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – Ташкент, 2009. - №3. – С. 38-40. (14.00.00; №14)
7. Ташкенбаева У.А. Взаимосвязь показателей гемостаза и провоспалительных цитокинов у больных аллергическим васкулитом // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2009. - №5. – С. 100-103.(14.00.00; №3)
8. Ташкенбаева У.А. Этиологическая роль инфекции в развитии аллергических васкулитов (литературный обзор) // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – Ташкент, 2010. - №1-2. – С. 96-98.(14.00.00; №14)
9. Ташкенбаева У.А. Патогенетические аспекты аллергических васкулитов кожи и их классификация // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – Ташкент, 2010. - №3. – С. 99-103.(14.00.00; №14)
10. Ташкенбаева У.А. Влияние иммуноглобулина «А» на состояние гемостаза при аллергических васкулитах // Научно-практический журнал «Врач-Аспирант». - Россия, 2010. - №6.1(43). - С.178-182.
11. Tashkenbaeva U.A. The connection of endothelial functions indexes in blood serum with hemostasis of patients with allergic vasculitis // International journal of applied and fundamental research. – 2011. - № 2. – P. 30-31.
12. Tashkenbaeva U.A. The influence of immunoglobulin A on the microcirculation and condition of haemostasis while the allergic vasculitis // European

journal of natural history. – 2011. - №2. - С.29-32.

13. Ташкенбаева У.А. Перестройка клеточного звена иммунитета при аллергических васкулитах // Научно-практический журнал «Врач-Аспирант». - Россия, 2011. - № 3.3 (46). - С. 449-453.

14. Ваисов А.Ш., Ташкенбаева У.А., Рахимова М. Состояние эндотелиальной функции у больных аллергическим васкулитом // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – Ташкент, 2012. - №1. – С. 19-20.(14.00.00; №14)

15. Ваисов А.Ш., Ташкенбаева У.А. Морфологические изменения формы эритроцитов у больных с аллергическим васкулитом // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – Ташкент, 2012. - №3. – С. 15-16. (14.00.00; №14)

16. Tashkenbaeva U.A. Peculiarities of the changes of the immunity cellular chain in cutaneous allergic vasculitis // 8 международная научно-практическая конференция «Naukowa mysl informacyjnej powieki - 2012». - Прага, 2012. - С. 30-34.

17. Ташкенбаева У.А., Мухамедов Б.И., Бешимов Ш. Р. Тактика ведения больного аллергическим васкулитом кожи // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – Ташкент, 2013, №4. - С. 64-67.(14.00.00; №14)

18. Ташкенбаева У.А. Эффективность препарата Стронгер Нео-Минофаген С при лечении аллергических васкулитов кожи // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – Ташкент, 2014, №3. - С. 87-91.(14.00.00 №14)

19.Ташкенбаева У.А., Бешимов Ш.Р. Оценка степени расстройств иммунной системы у больных аллергическим васкулитом кожи // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2014, том 1, №3. – С.144-147. (14.00.00; №3)

20. Ташкенбаева У.А. Дисбаланс показателей клеточного звена иммунитета при аллергических васкулитах // Медицинские новости. – Республика Беларусь, 2015, №5. – С.57-59 (14.00.00; №82)

21.Tashkenbaeva U. A. Microcirculatory disorders and hemostasis allergic vasculitis // European Science Review. – Austria, 2015, №3-4. – P. 44-46 (14.00.00; №19).

22. Ваисов А.Ш., Ташкенбаева У.А. Коррекция нарушений иммунного статуса у больных аллергическим васкулитом: методические рекомендации. - Ташкент, 2012.

23. Хамидов Ф.Ш., Ташкенбаева У.А., Базарбаев М.И. Метод вычисления рейтинговых алгоритмов в дерматологии. Рациональное предложение. Удостоверение №1326 от 07.03.2013 г.

II. Бўлим (II часть; II part)

24. Ташкенбаева У.А. Прогнозирование заболеваемости пурпуры Шенлейна-Геноха // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – 2008. - №4. -С. 112.

25. Ташкенбаева У.А. Комплексная терапия пурпуры Шенлейна-Геноха // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – 2008, №4 - С. 112.
26. Вайсов А.Ш., Ташкенбаева У.А. Роль облигатных биометаллов в развитии аллергической формы васкулита // V съезд дерматовенерологов Республики Узбекистан. Тез.докл. – Ташкент, 2008. - С. 40.
27. Ташкенбаева У.А. Иммунокомплексный тип повреждения тканей при аллергических васкулитах // Дерматовенерология и эстетическая медицина, научно-практический журнал. – 2010. - №1-2. - С. 77.
28. Ташкенбаева У.А. Особенности клинического течения аллергических васкулитов кожи // Научно-практическая конференция «Актуальные проблемы дерматовенерологии и репродуктивного здоровья», посвященная году «Гармонично развитого поколения» и 90-летию кафедры дерматовенерологии, 22 сентября, 2010 г. – Ташкент, 2010.
29. Ташкенбаева У.А. Иммунокомплексный тип повреждения тканей при аллергических васкулитах // Дерматовенерология и эстетическая медицина. Научно-практический журнал. – 2011. - №1-2. - С. 165-166.
30. Ташкенбаева У.А. Влияние комплексного лечения на форму эритроцитов при аллергических васкулитах // Дерматовенерология и эстетическая медицина. Научно-практический журнал. – 2011. - №1-2. - С.166.
31. Ташкенбаева У.А. Изменение формы эритроцитов при аллергических васкулитах // Дерматовенерология и эстетическая медицина. Научно-практический журнал. – 2011. - №1-2. - С. 166-167.
32. Ташкенбаева У. А. Патогенетическое обоснование фармакотерапии аллергических васкулитов // Дерматовенерология и эстетическая медицина. Научно-практический журнал. – 2011. - №1-2. - С. 167.
33. Ташкенбаева У.А. Влияние уровня фактора некроза опухоли и интерлейкина IL-1b на развитие повреждений в коже больных аллергическим васкулитом // Дерматовенерология и эстетическая медицина. Научно-практический журнал. – 2011. - №1-2. - С. 167.
34. Ташкенбаева У.А. Новые возможности терапии дерматозов с учетом современного понимания их патогенеза // Республиканская научно-практическая конференция «Современные проблемы дерматовенерологии и косметологии». - Ташкент, 13-14 мая, 2011.
35. Ташкенбаева У.А., Норалиева М. Д. Роль профессиональных факторов в генезе аллергических васкулитов // Республиканская научно-практическая конференция. - Андижан, 2012. - С.101.
36. Ташкенбаева У.А. Изменения сосудистого русла и функционального состояния эндотелия при аллергических васкулитах Республиканская научно-практическая конференция. - Андижан, 2012. - С.101.
37. Ташкенбаева У.А. Рейтинговый алгоритм иммунологических показателей больных аллергическим васкулитом до начала лечения // Материалы 6 съезда дерматовенерологов и косметологов республики Узбекистан. - Ташкент, 2012. – С. 110.
38. Ташкенбаева У.А. Степень иммунных расстройств у больных с ал-

лергическими васкулитами // Материалы 6 съезда дерматовенерологов и косметологов республики Узбекистан. - Ташкент, 2012. – С. 110.

39. Ташкенбаева У.А. Характеристика динамики иммунного статуса больных при аллергических васкулитах 6 съезд дерматовенерологов и косметологов Узбекистана. - Ташкент, 23-24 ноябрь 2012.

40. Ташкенбаева У.А. Связь эндотелиальной функции с нарушениями гемостаза у больных аллергическим васкулитом // Материалы 6 съезда дерматовенерологов и косметологов республики Узбекистан. - Ташкент, 2012. – С. 111.

41. Ваисов А.Ш., Ташкенбаева У.А., Нурматова И. Б. Изменение формы эритроцитов при аллергических васкулитах // 3 Евразийский конгресс дерматологии, косметологии и эстетической медицины. 4 Международная научно-практическая конференция «Возрастные аспекты дерматовенерологии и дерматокосметологии», сборник тезисов. – Астана, 30-31 мая 2013. – С. 59.

42. Ваисов А.Ш., Ташкенбаева У.А., Нурматова И.Б. Характер иммунного повреждения сосудистой стенки при аллергических васкулитах // 3 Евразийский конгресс дерматологии, косметологии и эстетической медицины. 4 Международная научно-практическая конференция «Возрастные аспекты дерматовенерологии и дерматокосметологии», сборник тезисов. – Астана, 30-31 мая 2013. – С. 113.