

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.30.08.2018.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ

АКРАМХОДЖАЕВА ДИЛФУЗА ШАКАДИРОВНА

**АНТИФОСФОЛИПИД СИНДРОМЛИ КЕЛИБ
ЧИҚИШИ ТУРЛИ БЎЛГАН НЕФРОПАТИЯЛАР
КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК ЖИҲАТЛАРИ**

14.00.36 - Аллергология ва иммунология

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

ТОШКЕНТ – 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Contents of Dissertation Abstract of the Doctor of Philosophy (PhD)

Акрамходжаева Дилфуза Шакадиловна

Антифосфолипид синдромли келиб чиқиши турли бўлган

нефропатиялар клиник-иммунологик

жиҳатлари..... 3

Акрамходжаева Дилфуза Шакадиловна

Клинико-иммунологические аспекты нефропатий

различного генезе с антифосфолипидным

синдромом..... 23

Akramhodzhaeva Difuza Shakadirovna

Clinical-immunological aspects of nephropathies

of different genesis with antiphospholipid

syndrome..... 43

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works..... 47

ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.30.08.2018.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ

АКРАМХОДЖАЕВА ДИЛФУЗА ШАКАДИРОВНА

АНТИФОСФОЛИПИД СИНДРОМЛИ КЕЛИБ
ЧИҚИШИ ТУРЛИ БЎЛГАН НЕФРОПАТИЯЛАР
КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК ЖИҲАТЛАРИ

14.00.36 - Аллергология ва иммунология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.2.PhD/Tib234 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Иммунология ва инсон геномикаси институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси (www.immunology.uz) ва «Ziyonet» таълим ахборот тармоғида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:	Камалов Зайнитдин Сайфутдинович тиббиёт фанлари доктори, профессор
Расмий оппонентлар:	Ирсалиева Фатима Хуснутдиновна тиббиёт фанлари доктори Сабиров Максуд Атабаевич тиббиёт фанлари доктори, профессор
Етакчи ташкилот:	Бухоро давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Иммунология ва инсон геномикаси институти ҳузуридаги DSc.30.08.2018.Tib.50.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2019 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100060, Тошкент шаҳри, Я.Ғуломов кўчаси, 74.Тел./факс (99871) 233-08-55, e-mail: immunologiya@qip.ru).

Диссертация билан Иммунология ва инсон геномикаси институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100060, Тошкент шаҳри, Я.Ғуломов кўчаси, 74. Тел./факс (99871) 233-08-55.

Диссертация автореферати 2019 йил «___» _____ куни тарқатилди.
(2019 йил _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Т.У.Арипова

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

Ш.Х.Зиядуллаев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

А.А.Исмаилова

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

Кириш (фалсафа доктори(PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Сўнгги йилларда иқтисодий ривожланган мамлакатларнинг барчасида сурункали буйрак касалликлари тобора ортиб бормоқда. Касаллик оғир кечиши, беморлар ҳаёт сифатининг пасайиши ва ўлим ҳолатининг ортиши билан фарқланади. Жаҳон Соғлиқни Сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотига кўра, «...ҳар 10 йилда уремия билан хасталанган беморлар сони йилига 6% га ортиши кузатилмоқда. Буйрак касалликларининг тарқалиши ҳар 10 минг аҳолига 190-200 нафарни, биринчи бор аниқланган сурункали буйрак етишмовчилигининг учраши эса ҳар 1 млн. аҳолига ўрта ҳисобда 80-120 нафарни ташкил этмоқда¹». «Сурункали гломерулонефрит буйрак касалликлари орасида тарқалиши бўйича 2-3 ўринда бўлса, буйрак патологияси туфайли ўлим сабаби бўйича 1-ўринни эгалламоқда²».

Жаҳон миқёсида аутоиммун касалликлар, хусусан, сурункали буйрак касалликларини эрта босқичда ташхислаш, даволаш ва профилактика усулларини такомиллаштиришга йўналтирилган илмий-тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада антифосфолипид синдромли келиб чиқиши турли бўлган нефропатияларда серологик, биокимёвий ва иммунологик кўрсаткичлари ўзгаришини аниқлаш, ўткир яллиғланиш жараёнининг медиаторлари миқдорини аниқлаш, касаллик иммуногенетик маркёрларни аниқлаш, қон ивиш тизими кўрсаткичлари ўзгаришларини аниқлаш, даволашда ген инженерлик препаратларни қўллаш ва реабилитация тизимини такомиллаштириш илмий-тадқиқотларнинг устивор йўналиши бўлиб қолмоқда. Антифосфолипид синдромли келиб чиқиши турли бўлган нефропатияларда аутоиммун жараённи эрта ташхислаш, носпецифик ва адаптив иммунитет кўрсаткичларини аниқлаш ҳамда керакли рационал даволаш-профилактик тадбирларини белгилаш соҳа мутахассислари олдида турган долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади.

Мамлакатимиз аҳолисини ижтимоий ҳимоя қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш, жумладан аутоиммун касалликлар, хусусан, сурункали буйрак касалликларида кечувчи аутоиммун бузилишлар сабабларини аниқлаш, эрта ташхислаш, даволаш ва реабилитация сифатини оширишга алоҳида эътибор қаратилмоқда. 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясида «... аҳолига тиббий ва ижтимоий-тиббий хизмат кўрсатиш қулайлиги ҳамда сифатини оширишга, аҳоли ўртасида соғлом турмуш тарзини шакллантиришга, тиббиёт муассасаларининг моддий-техника базасини мустаҳкамлашга йўналтирилган ҳолда соғлиқни сақлаш соҳасини, энг аввало, унинг дастлабки бўғинини, тез ва шошилишчи тиббий ёрдам тизимини янада ислоҳ қилиш»³ вазифалари белгиланган. Бу борада жумладан инсонлар саломатлигини мустаҳкамлаш, айниқса,

¹ World Health Organization website, 2014.

² Осадчук М.А., Усик С.Ф., Осадчук А.М., Мишина Е.А. Нефрология. Учебное пособие.- М. 2010.- С.25-42.

³ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси»ги ПФ-4947-сон Фармони

нефропатияларни эрта даврида ташхислаш ва даволашни юқори замонавий усулларини ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сон Фармони, 2016 йил 2 ноябрдаги «Ўзбекистонда 2016–2020 йилларда оналик ва болаликни муҳофаза қилиш тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ–2650-сон ва 2017 йил 20 июндаги «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ-3071-сон Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Сўнгги йилларда буйракларнинг қон-томир патологиясига, биринчи навбатда, атеросклеротик шикастланиш ҳамда буйрак артерияларининг васкулитлари билан боғлиқ бўлган касалликларга бўлган қизиқиш тобора ортмоқда. Бугунги кунда XX аср охирида таърифланган антифосфолипид синдроми (АФС)га буйрак томирлари шикастланишининг яна бир сабаби сифатида қаралмоқда. АФС - иммун тромбофилияни ўзида мужассам этган, яъни антифосфолипид антителалар (АФЛ – фосфолипидларга қарши антителолар) нинг ортиқча ишлаб чиқарилиши туфайли вужудга келадиган томирлар тромбози билан намоён бўладиган, яллиғланишга боғлиқ бўлмаган аутоиммун касаллик. Бу жараён ҳар-хил калибрдаги қон-томирлар шикастланиши билан кечиши туфайли АФС ўта полиморф (хилма-хил) клиник шаклларда намоён бўлади.

Яқин вақтларгача АФС билан касалланган беморларда буйракларнинг шикастланиш эҳтимолига етарлича аҳамият берилмаган. Бироқ, АФСнинг критериял симптомлари таркибига кичик калибрли томирлар тромбозининг киритилиши бу патологияда буйраклар асосий нишон-аъзолардан бири бўлиши мумкинлиги деган хулосага келишга туртки бўлди ва бу патологик ҳолат “АФС билан ассоциирланган нефропатия” (АФСН) термини билан номланди.

Бугунги кунда АФСН иммунонефрологиянинг устувор йўналишларидан бири сифатида муҳокама қилинмоқда (Козловская Н.Л, 2016; Метелева Н. А. 2014; Чиж А. С., 2014). АФСда буйрак шикастланишини ўрганиш АФС тўғрисида тушунча ҳали шаклланмасидан туриб бошланган эди (Т.В. Бекетов 2008). Бу тизимли қизил бўрича (СКВ) билан боғлиқ бўлган АФС кечишида тромботик микроангиопатия (ТМА)ни илк бор тасвирлашга уринишлар эди.

Сўнгги йилларда АФСда буйрак шикастланишини ўрганишга эътибор кучайганлигига қарамасдан (Лоран О.Б, 2009; Метелева Н.А. 2004; Fernández Rosado E, 2004; Sinico RA, 2010), АФСНнинг клиник кечишидаги ўзига

хосликлари, хусусан, касалликнинг иммунологик аспекти етарлича ўрганилмаган. АФСда буйраклар шикастланиши (АФСН)ни комплекс аниқлашга қаратилган илмий тадқиқотлар республикада деярли ўтказилмаган.

Илмий-тиббий адабиётлар таҳлили АФСНнинг иммунологик тавсифини - яъни, касаллик диагностикаси ва прогнозини баҳолашда иммунологик маркерларнинг клиник-патогенетик аҳамиятини аниқлаш муҳимлигини тасдиқламоқда. Шу сабабли, антифосфолипид синдромли келиб чиқиши турли бўлган нефропатияларда иммунологик бузилишлар механизмини аниқлаш, мазкур касалликларни ташхислашни такомиллаштириш долзарб ҳисобланади.

Диссертация тадқиқотиининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Иммунология ва инсон геномикаси институти илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ № ФА-А11-Т054 «Антифосфолипид синдромли келиб чиқиши турли бўлган нефропатияларда иммунологик ўзгаришлар механизмлари» (2012-2014 йй) мавзусидаги лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади: антифосфолипид синдромли (АФС) келиб чиқиши турли бўлган нефропатияларнинг клиник-иммунологик жиҳатларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

антифосфолипид синдромли бирламчи нефропатияли беморларда клиник-лаборатор ва инструментал кўрсаткичлари ҳолатини аниқлаш;

АФС ва антифосфолипид синдромсиз бирламчи нефропатиянинг клиник кечиши ва иммунитетнинг ҳужайравий ва гуморал бўғини кўрсаткичлари ўзгаришини аниқлаш;

АФС ва антифосфолипид синдромсиз бирламчи нефропатияда иммунитет цитокинлари ҳолатини баҳолаш;

антифосфолипид синдромли нефропатияда серологик маркерлар (ВА и α_2 -ГП I) нинг қон зардобидаги миқдорини аниқлаш;

ҳомилдорларда антифосфолипид синдром билан асоциирланган нефропатиянинг клиник кечиши ва иммунологик кўрсаткичлар ўзгаришини аниқлаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Тошкент шаҳар нефрология марказида назоратда бўлган 126 нафар беморлар ва 41 нафар соғлом шахслар олинди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида вена қони ва зардобини иммунологик, серологик ва биокимёвий тадқиқотлар учун олинди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, иммунологик, серологик, биокимёвий ва статистик усуллардан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

антифосфолипид синдромли келиб чиқиши турли бўлган нефропатияларда яллиғланишнинг ўткир фазаси оқсиллари (СРБ)

миқдорининг ортиши касалликнинг оғирлик даражаси ҳамда тромботик асоратлар юзага келиши билан боғлиқлиги аниқланган;

илк бор антифосфолипид синдром билан ассоциирланган бирламчи нефропатияларда иммун тизим кўрсаткичларнинг буйраклар фаолияти, клиник-лаборатор ҳамда гемостаз тизими кўрсаткичлари билан ўзаро боғлиқлиги аниқланган;

антифосфолипид синдромли келиб чиқиши турли бўлган нефропатияларда иммунитетнинг Т-хужайравий бўғини (CD3+, CD4+, CD8+) ва носпецифик резистентлиги (CD16+) кўрсаткичлари мутаносиб равишда пасайишининг ўзаро боғлиқлиги исботланган;

антифосфолипид синдром билан ассоциирланган бирламчи нефропатияларда яллиғланишга хос (ИЛ-1 β , ИФН- γ) ва яллиғланишга қарши цитокинлар (ИЛ-4) миқдорининг ўзаро номутаносиб ортиши аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

антифосфолипид синдром билан ассоцирланган бирламчи нефропатияларни ташҳислашда ВА ва а β_2 -ГП I серологик маркерлари аниқланган;

антифосфолипид синдром билан ассоциирланган нефропатиянинг клиник кечишида оғир артериал гипертензия, қон ивиш тизими фаолияти ва буйраклар фаолиятининг турғун бузилиши исботланган;

АФСНли беморларда аниқланган иммун тизим ва қон ивиш тизими кўрсаткичлари орасидаги ўзаро боғлиқлик, ушбу касаллик асоратларини башоратловчи ва ташҳисловчи мезон бўлиб хизмат қилиши исботланган;

антифосфолипид синдромли келиб чиқиши турли бўлган нефропатияларни патогенетик асосланган эрта ташҳислаш усуллари такомиллаштирилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган ёндошув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Антифосфолипид синдромли келиб чиқиши турли бўлган нефропатиялар клиник-иммунологик жиҳатларини аниқлаш ва ташҳислашнинг янги усулларини ишлаб чиқиш республикада келажакда чуқур тадқиқотлар олиб бориш учун замин яратган. Касалликда яллиғланишнинг ўткир фазаси оқсиллари (СРБ), иммун тизими, клиник-биокимёвий ҳамда гемостаз тизими кўрсаткичлари билан ўзаро боғлиқлиги, Т-хужайравий бўғини (CD3+, CD4+, CD8+) ва носпецифик резистентлиги (CD16+) кўрсаткичлари мутаносиб равишда пасайиши ва яллиғланишга хос (ИЛ-1 β , ИФН- γ) ва яллиғланишга қарши цитокинлар (ИЛ-4) миқдорининг номутаносиб ортиши ва улар

орасидаги ўзаро боғлиқлик ушбу патология патогенезининг янги жиҳатларини очиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти антифосфолипид синдром билан ассоциирланган бирламчи нефропатияларни ташҳислашда ВА ва α_2 -ГП I серологик маркерларини эрта аниқланиши, клиник кечишида оғир артериал гипертензия, қон ивиш тизими фаолияти ва буйраклар фаолиятининг турғун бузилиши аниқлаш, иммун тизим ва қон ивиш тизими кўрсаткичлари орасидаги ўзаро боғлиқликни аниқлаш ушбу касаллик асоратларини башоратловчи ва ташҳисловчи мезон бўлиб хизмат қилиши ва патогенетик асосланган эрта ташҳислаш усуллари такомиллаштирилиши касалликни эрта ташҳислаш, асоратларини камайтириш, даволаш самарадорлигини ошириш ва беморлар ҳаёти сифатини яхшилаш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Антифосфолипид синдромли келиб чиқиши турли бўлган нефропатиялар клиник-иммунологик жиҳатларини аниқлаш ва ташҳислашнинг янги услулларини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Антифосфолипид синдромли ва АФСсиз бирламчи нефропатияларнинг серологик маркерлари ва иммунологик хусусиятлари» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 28 февралдаги 8н-д/31-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма антифосфолипид синдром билан ассоциирланган бирламчи нефропатияларни ташҳислашда серологик ва иммунологик маркерларни аниқлаш, ташҳислаш, касаллик кечишини башорат қилиш ва ўз вақтида даволаш чора-тадбирларини қўллашга хизмат қилади;

«Бирламчи ва иккиламчи антифосфолипид синдром билан ассоциирланган нефропатияларнинг иммунологик кўрсаткичларининг солиштирма таҳлили» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 28 февралдаги 8н-д/31-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма антифосфолипид синдромли келиб чиқиши турли бўлган нефропатиялар иммун тизим кўрсаткичлари ҳолатини эрта ташҳислаш ва таққослаш, аутоиммун жараён ривожланишини башоратлаш ва келиб чиқадиган асоратларини олдини олишга хизмат қилади;

антифосфолипид синдромли келиб чиқиши турли бўлган нефропатиялар клиник-иммунологик жиҳатларини аниқлаш ва ташҳислашнинг янги услулларини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалари соғлиқни сақлаш тизимига, жумладан, Бухоро вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази, Тошкент шаҳар нефрология маркази, Тошкент тиббиёт академияси I ва III клиникалари амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 25 декабрдаги 8н-з/246-сон маълумотномаси). Жорий қилинган натижалар тиббий ёрдам сифатини оширади, ташҳислаш ва даволашнинг янги услубларни қўллаш орқали касалликнинг диализгача бўлган муддатини узайтириш, асоратларини камайтириш, беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш ҳамда беморларнинг стационарда даволаниш муддатини қисқартириш ҳисобига иқтисодий самарадорликка имкон яратади.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 2 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 15 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан, 5 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, амалий тавсиялар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловадан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқот мақсад ва вазифалари, объекти ва предметлари аниқланган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялар тараққиётининг устивор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг назарий ва амалий аҳамиятлари очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш рўйхати, ишнинг апробацияси натижалари, эълон қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Бирламчи нефропатиялар ва АФС-ассоциирланган нефропатиялар ҳақидаги замонавий қарашлар**» деб номланган биринчи бобида адабиётлар шарҳи таҳлил қилиниб, бирламчи АФСли нефропатия, турли хил генезли нефропатиялар (ҳомиладорлик), шунингдек, мазкур касалликларнинг иммунологик аспектларига бағишланган замонавий қарашлар ҳақидаги манбалар таҳлил қилинган.

Диссертациянинг «**Текширилган беморларнинг умумий тавсифи ҳамда клиник-иммунологик текширув усуллари**» деб номланган иккинчи бобида текширув объекти тавсифи, қўйилган вазифаларни амалга оширишни таъминлайдиган услубий ёндошув ва текширув усуллари келтирилган. Комплекс клиник-иммунологик текширув ва кузатувлар 126 нафар турли хил генезли нефропатиялар билан касалланган беморлар ҳамда 41 нафар назорат гуруҳини ташкил қилувчи соғлом кишиларда ўтказилган.

Нефропатия билан касалланган беморлардан: 52 нафарини АФСсиз бирламчи нефропатия билан касалланган беморлар; 24 нафарини АФС билан кечувчи бирламчи нефропатияли беморлар; 25 нафарини АФСсиз нефропатияли ҳомиладорлар ҳамда 25 нафарини АФС билан ассоциирланган нефропатияли ҳомиладорлар ташкил этди.

Беморлар Тошкент шаҳар нефрология марказининг нефрология бўлимида стационар даволашда ва амбулатор кузатувда бўлдилар.

Бирламчи нефропатия, шунингдек, АФС билан ассоциирланган нефропатия (АФСН) ташхиси ҳар бир текширилган беморнинг шикоят,

анамнези, умумий кўриги, лаборатор-инструментал кўрсаткичлари жамланган текширув картасига киритилган клиник-лаборатор маълумотлар асосида аниқланган. АФС ISTH (тромбозлар ва гемостаз Халқаро жамияти) [Miyakis S., 2006] классификацион клиник мезонларига мувофиқ аниқланган. Барча беморларда шунингдек, комплекс иммунологик тадқиқот ўтказилди.

Беморлар кузатуви анъанавий клиник, иммунологик ва инструментал-лаборатор усуллар бўйича олиб борилди.

Инструментал текширув усуллари: АФСга жуда ҳам хос бўлган полиорган шикастланишларни аниқлаш мақсадида барча беморларга буйраклар ва бошқа ички аъзоларнинг ультратовуш текшируви (УТТ), шунингдек, буйрак ичи томирларида тромботик жараён мавжудлигини тасдиқлаш мақсадида буйрак томирларини дуплекс сканерлаш йўли билан интратенал томирларни ультрасонографик текшируви, яъни ультратовушли доплерография (УТДГ) ўтказилди.

Иммунологик текширувлар: периферик қонда CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+, CD25+, CD95+ лимфоцитлар LT сериясига тегишли моноклонал антителолар ёрдамида (ОО «Сорбент», Москва) ЎЗР ФА Иммунология институти томонидан ишлаб чиқилган услубий қўлланмага мувофиқ (2004) аниқланди. Иммуноглобулинлар миқдори Manchini радиал иммунодиффузия усули билан (1969) аниқланди. Циркуляцияловчи иммун комплекслар (ЦИК) Naskova et al. (1978) усули билан Тошкент "Ниҳол" корхонасининг тест тўплами ёрдамида аниқланди.

Қон зардобдаги ИЛ-1 β , ИЛ-4 ва ИФН- γ цитокинлари миқдори ОО «Цитокин» (РФ, СПб) иммуноферментли тест-тўпламлари ёрдамида иммуноферментли анализ (ИФА) усули билан инструкцияга мувофиқ аниқланди. Волчанкали антикоагулянт (ВА) тромбоцитларга бой бўлмаган янги цитратли плазмада, фосфолипидларга боғлиқ бўлган коагуляцион тестларда қон қуюлиш вақтининг узайиши бўйича (инструкцияга мувофиқ) аниқланди. ВА-синамаси «Ренам» (Россия) реагенти ёрдамида қўл методи билан амалга оширилди. Қон зардобдаги IgG/IgM α_2 -ГП I миқдори Anti-beta-2-Glycoprotein I IgG/IgM («ORGENTEC Diagnostika» (ORG529), Германия) реагентлар тўплами ёрдамида ИФА усулида аниқланди.

Тадқиқот натижалари «Excel» стандарт дастурлари пакети ёрдамида IBM туридаги замонавий ҳисоблаш тизимларини қўллаган ҳолда статистик жиҳатдан қайта ишланди. Таҳлил қилинаётган кўрсаткичлар орасидаги ўзаро алоқаларни аниқлаш мақсадида r корреляцияси коэффицентини қўллаб, шунингдек, t Стьюдент ва Пирсон мезонлари ёрдамида унинг аҳамияти текширилиб корреляцион таҳлил ўтказилди.

Диссертациянинг «**Антифосфолипид синдром билан бирга кечувчи бирламчи нефропатиянинг клиник кечиши**» деб номланган учинчи бобида АФС билан бирга кечувчи бирламчи нефропатиянинг клиник симптоматикаси ҳамда лаборатор-инструментал кўрсаткичларини баҳолаш натижалари акс эттирилган. АФСсиз ҳамда АФС билан кечувчи бирламчи нефропатияли беморларда клиник симптоматиканинг ўрганилиши клиник вариантлардан келиб чиққан ҳолда касалликнинг турли-туман объектив ва субъектив

белгиларнинг ёрқин намоён бўлиши билан кечишини кўрсатди. Хусусан, бирламчи нефропатиянинг латент шакли фақат АФСсиз кечган (5,2%) бирламчи нефропатияли беморларда аниқланган, АФСНли беморлар орасида эса касалликнинг бу шакли аниқланмаган.

Касалликнинг гематурик шакли барча беморларнинг 6,5%да аниқланган; АФСН беморлари орасида эса у фақат 8,3%ни ташкил қилган, бу ўз навбатида адабий кўрсаткичларга мос келади. Клиник томонидан, мазкур шакл одатда макрогематурия эпизодлари билан доимий микрогематурия ҳолатида, айниқса турли ножўя омиллар (шамоллаш, совуқда қолиш, тукқандан кейинги даврда, захлик, эмлаш) натижасида юзага келади. Ушбу беморларда кўзга ташланадиган шишлар бўлмайди, камдан-кам ҳолатларда кўз ости салқигани ёки тўпиқлар шишганлиги кузатилади. Артериал қон босими кўрсаткичлари меъёр даражасида (114/74 мм.сим.уст.) бўлиб, бошқа ички органлар томонидан ҳам ҳеч қандай шикоятлар кузатилмаган.

Касалликнинг нефротик шакли билан оғриган беморлар 13,1%ни ташкил қилди ва бу ҳам адабиёт кўрсаткичларига зид келмайди. Клиникага мувофиқ, мазкур шакл касаллик секин-аста бошланиши билан ажралиб туради: тўпиқлар, тиззалар, юз, тери ости тўқималари шиши пайдо бўлиши; оғир кечишида эса асцит, гидроторакс, гидроперикардларнинг ривожланиш ҳолатлари кузатилган. Баъзи беморларда ўз-ўзидан ёки глюкокортикостероидлар (ГКС) билан даволаш вақтида артериал қон босимининг (ўртача 131/86 мм. сим.уст.) бироз кўтарилиши аниқланган. Касалликнинг мазкур шакли АФС мавжуд бўлмаган бирламчи нефропатияли беморларда кузатилган.

Нефропатиянинг гипертоник шакли умуман олганда 19,7% учрайди: АФС мавжуд бўлмаган бирламчи нефропатияли беморлар орасида у 7,7%, АФСН беморлари орасида эса 45,8%ни ташкил қилди ва бу беморларда бош оғриғи, бош айланиши, меҳнат лаёқатининг пасайиши, тинка қуриши, бел соҳасида симилловчи оғриқлар, вақти-вақти билан қовоқлар, юз ва тиззалар шишиши, сийдик миқдорининг камайиши; шунингдек кўнгил айниши, қусиш, овқатдан қолиш, чанқаш каби шикоятларнинг бўлиши кузатилди. АФСН беморларида нисбатан яққолроқ намоён бўладиган санаб ўтилган шикоятлардан ташқари, барқарор АГли баъзи беморларда шунингдек, юрак атрофида оғриқлар, юрак уриши, нафас қисиши, эмоционал беқарорлик, кўриш қобилиятининг заифлашганлиги ҳам кузатилган. Артериал қон босимининг кўрсаткичлари дастлабки вақтда интермиттирловчи характерга эга бўлиб, 140/90 мм.сим.уст.-дан 210/120 мм.сим.уст.гача ўзгариб турган ва ўртача 174/108 мм.сим.уст.ни ташкил қилган, вақт ўтиши билан эса доимий ва барқарор АГга айланган. Артериал қон босимининг анча юқори кўрсаткичлари асосан АФСН беморларида кузатилган.

Текширилганларнинг асосий қисмини касалликнинг аралаш шакли билан оғриган беморлар ташкил қилди (55,2%); нефротик ва гипертоник синдромларнинг биргаликда намоён бўлиши ва оғирроқ кечиши билан характерланувчи АФСН беморлари орасида эса бу кўрсаткич 45,8%ни ташкил қилди.

Хуллас, АФС мавжуд бўлмаган бирламчи нефропатияли беморларга нисбатан яққолроқ намоён бўлувчи “буйрак” симптоматикаси, шунингдек,

адабиётларга кўра АФСНга жуда ҳам хос бўлган полисиндромлик билан кечувчи экстраренал симптомларнинг устун бўлиши АФСНнинг клиник хусусияти бўлиб ҳисобланади.

Маълумки, бирламчи нефропатияли беморлар соғлом шахслардан гемоглобин даражасининг анча пастлиги ($p < 0,001$) ва шамоллаш жараёнининг фаоллигини акс эттирувчи СОЭ ($p < 0,001$) даражасининг юқорилиги билан фарқ қилади. Шу билан бирга АФСН мавжуд беморларда СОЭ даражаси нафақат соғломларга нисбатан, балки АФС бўлмаган бирламчи нефропатияли беморларга нисбатан ҳам юқори бўлиши кузатилди. Тромбоцитлар сони бўйича гуруҳлар орасида аниқ фарқ кузатилмади. Бироқ, АФСН мавжуд бўлган 54% беморларда тромбоцитлар сонининг камайиши аниқланди.

Беморлар қонининг биохимик таҳлили ўрганилганда, соғлом шахсларга нисбатан умумий оқсил миқдорининг ишончли камайиши (гипопротеинемия) АФС мавжуд бўлган бирламчи нефропатияли беморларда ҳам ($p < 0,001$), АФСсиз нефропатияли беморларда ҳам ($p < 0,001$) кузатилди.

Гипопротеинемия билан бир қаторда, диспротеинемия (альбуминлар миқдорининг ишончли камайиши ва глобулинларнинг ошиши - $p < 0,001$), шунингдек, адабиётларга кўра АФСНга хос бўлган гипергаммаглобулинемия ($p < 0,01$) ва гиперхолестеринемия ($p < 0,001$) ҳам кузатилди. СРБ зардоб даражаси иккала гуруҳда ҳам соғломларга нисбатан сезиларли даражада юқори бўлди ($p < 0,001$). АФСНга хос бўлган тизимли персистирловчи «high grade» яллиғланиш билан боғлиқ ҳолда СРБ даражасининг меъёрий кўрсаткичлардан (0-6мг/л) деярли 3 баробар юқори бўлиши асосан оғир даражада кечувчи АФСНли беморларда (33%) кузатилди. Шу билан бирга АФСсиз нефропатияли беморларнинг 14% ида СРБ миқдорининг соғломларга нисбатан деярли икки баробар ортиши кузатилди. Бу эса тадқиқотчиларнинг, АФСда СРБ концентрациясининг ошиши нефро- ва кардиоваскуляр асоратлар пайдо бўлишининг юқори хавфи ҳамда артериал тромбозларнинг юзага келиши билан ўзаро боғлиқ, деган фикрини яна бир бор тасдиқлайди.

Мочевина ($p < 0,001$) ва креатинин миқдорининг ($p < 0,001$) ошиши, ҳам АФС бўлмаган бирламчи нефропатияли беморларда, ҳам АФСНли беморларда буйрак (нишон-орган)нинг шикастланиш даражасини кўрсатади.

Пешобнинг умумий таҳлилининг ўрганиш иккала гуруҳ беморлари пешобида ҳам оқсил мавжудлигини кўрсатди, бироқ яққол протеинурия АФСНли беморларга нисбатан ($p < 0,05$) АФСсиз бирламчи нефропатияли беморларда кузатилди, бу эса, тахмин қилинганидек, АФСсиз бирламчи нефропатияли беморлар орасида касалликнинг нефротик ва аралаш шакли кўплиги билан боғлиқ. Пешобда эритроцитларнинг мавжудлиги 50% ҳолатларда ва асосан микрогематурия кўринишида кузатилган бўлиб, бу ҳолат ҳам адабиётларга зид келмайди.

Буйрак функцияси ҳолатининг таҳлили (Реберга синамаси), иккала гуруҳ беморларида ҳам КФ пасайиши ($p < 0,001$) назорат гуруҳига нисбатан деярли бир хил эканлигини кўрсатди. Буйрак фильтрацион функциясининг АФСНли беморларнинг деярли барчасида бузилиши, мазкур симптомни АФСНда устун (доминант) белги деб ҳисоблашга имкон беради. АФСНли беморларнинг бир

қисмида (25%) қондаги креатинин миқдори меъёрда бўлган ҳолда КФнинг алоҳида (изолирланган) пасайиши этиборни тортди ва адабиётларга кўра бу ҳолатни АФСда томирлар шикастланишини кўрсатувчи тромботик микроангиопатия (ТМА) нинг эрта намоён бўлувчи махсус (специфик) клиник белгиси сифатида тавсифлаш мумкин.

Буйрак ичи томир ўзанининг вазоокклюзив шикастланиши туфайли юзага келган буйрак гемодинамикаси бузилишини аниқлаш мақсадида 24 нафар АФСНли беморда ҳамда 20 нафар АФСсиз бирламчи нефропатияли беморларда буйрак томирлари УТДГ ўтказилди. Рангли доплер картирлаш режимида буйракнинг дистал томирларида қон айланишининг кучсизланиши; импульс-тўлқинли режимда интратенал артерияларда, айниқса ёйсимон ва бўлақлараро артерияларда қон айланишининг тезкорлиги кўрсаткичларининг пасайиши буйрак паренхимаси ишемиясининг билвосита белгилари сифатида баҳоланди. Буйрак ичи қон айланишининг бузилиш даражасини баҳолаш мақсадида Н. Л. Козловская томонидан ишлаб чиқилган, буйрак қон томирларидаги ўзгаришлар даражасини кўрсатувчи шкаладан фойдаланилди.

Хусусан, АФС бўлмаган бирламчи нефропатияли беморларда буйрак ичи қон айланиши меъёрда эканлиги аниқланди (Н.Л.Козловская шкаласи бўйича 1 балл), АФСНли беморларда эса оғирлик даражасига кўра қуйидаги томирга оид ўзгаришлар аниқланган:

а) ўртача ишемия (2 балл): асосан ўртача оғирликдаги АФСНли беморларда (70%) кузатилди – буйрак ичи қон айланишининг кучсизланиши, сегментар артерияларнинг нормал параметрлари фонида ёйсимон ва бўлақлараро артерияларда тезлик кўрсаткичининг пасайиши;

б) яққол ишемия (3 балл): асосан кечиб даражаси оғир бўлган АФСНли беморларда (30%) кузатилди - буйрак ичи қон айланиши бўлақларо артерияларга қадар кузатилади, бўлақлараро ва сегментар артерияларда тезлик пасайган.

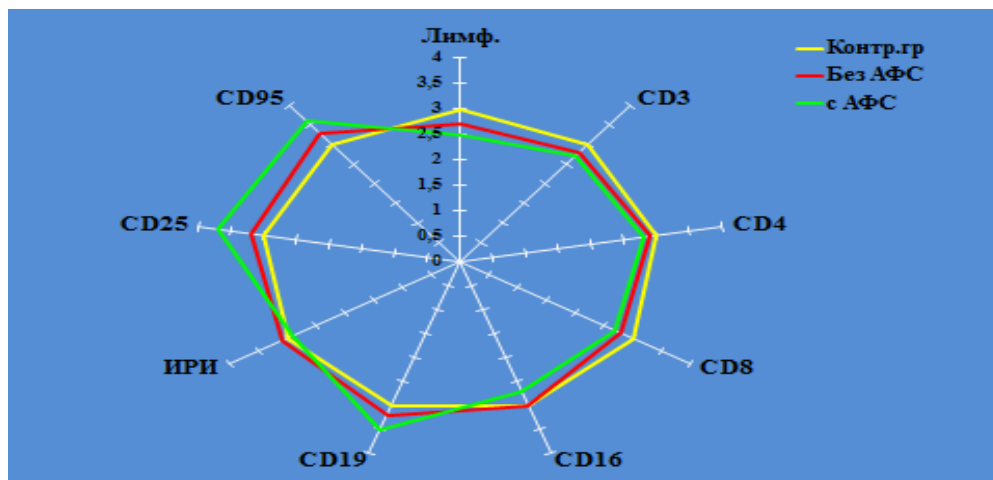
Олинган натижалар АФСН буйрак ичи микроциркуляциясининг тромботик шикастланиши билан боғлиқ бўлган ишемик нефропатиянинг бир варианты эканлигини яна бир бор тасдиқлайди.

Шундай қилиб, клиник-лаборатор, инструментал текширувлар таҳлилига кўра, АФСНга хос бўлган белгилар: турғун АГ; буйрак функциясининг, энг аввало филтрацион функциясининг бузилиши; СРБ концентрацияси ошиши ҳамда буйрак ичи қон айланишининг бузилиши. Буйрак шикастланиши синдромидан ташқари, сезиларли полиморфизм билан намоён бўлувчи юрак, асаб, ошқозон-ичак тизимлари ва бошқа ички аъзолар шикастланишининг клиник белгилари ҳам АФСНга хос белгилардир. УТДГ текширувида кузатиладиган буйрак қон айланишининг пасайиши белгиларини буйрак паренхимаси ишемиясининг билвосита белгилари сифатида баҳолаш мумкин.

Диссертациянинг «**Антифосфолипид синдром билан бирга кечувчи бирламчи нефропатиянинг иммунологик хусусиятлари**» деб номланган тўртинчи бобда АФСНли беморларда иммунологик кўрсаткичлар ва уларнинг лаборатор кўрсаткичлар билан ўзаро корреляцион боғлиқлиги, шунингдек, серологик маркерларни аниқлаш бўйича олинган натижалар ёритилган.

Нефропатияли беморлар иммун тизими ҳолатини ўрганиш натижалари АФСНли беморларда нисбатан яққолроқ бўлган Т-иммунтанқисликни кўрсатди ($P < 0,001$). Т-хелперлар миқдорини ўрганиш уларнинг ҳам назорат гуруҳига нисбатан ($29,2 \pm 0,83\%$, $P < 0,001$ $37,1 \pm 0,74\%$ га нисбатан), ҳам АФСсиз нефропатияли беморлар кўрсаткичига нисбатан ($34,2 \pm 0,68\%$, $P < 0,001$) ишончли пасайганлигини кўрсатди. Т-цитотоксик лимфоцитларнинг нисбий миқдори иккала гуруҳ беморларида ҳам назоратдагиларга ($P < 0,01$ и $P < 0,001$) нисбатан пасайиши кузатилган бўлса, абсолют миқдорлари назорат гуруҳига нисбатан ишончли фарқ қилмаса-да, ошишга мойил эканлиги кузатилди.

АФСН беморларида $CD8+$ хужайралари миқдори ҳамда лаборатор кўрсаткичларининг ўзаро боғлиқлигини ўрганиш натижасида $CD8+$ хужайралари абсолют миқдорининг СРБ ($r = -0,301$) ҳамда пешобда гиалинли цилиндрларнинг пайдо бўлиши ($r = -0,632$) билан ўзаро тескари корреляцион боғлиқ эканлиги аниқланди, яъни $CD8+$ хужайраларининг камайиши қонда СРБ концентрацияси ҳамда пешобда гиалин цилиндрларининг ошишига имкон беради, бу эса иммуннояллиғланиш жараёнини янада яққол кўрсатади.



1-расм. АФС ва АФС сиз бирламчи нефропатияли беморларнинг иммун тизим кўрсаткичлари

Иммунорегулятор индекс (ИРИ) кўрсаткичи ўрганилганда иккала гуруҳ беморларида ҳам унинг пасайишга мойиллиги кузатилди. Носпецифик резистентлик кўрсаткичларининг таҳлили АФСсиз нефропатияли беморларда ЕК-хужайралар ($CD16+$) нисбий миқдори назорат гуруҳи кўрсаткичидан фарқ қилмаганлигини, АФСНли беморларда эса уларнинг ишончли пасайганлигини ($P < 0,001$) кўрсатди.

В-лимфоцитлар ҳолатини ўрганиш шуни кўрсатдики, $CD19+$ хужайраларининг нисбий миқдори ҳам назорат гуруҳига нисбатан ($24,6 \pm 0,77\%$) ($P < 0,001$), ҳам АФСсиз нефропатияли беморлар кўрсаткичига нисбатан ($26,3 \pm 0,62\%$) ($P < 0,01$) ошди.

В-лимфоцитлар абсолют кўрсаткичи Реберг синамасининг КФ каби кўрсаткичи билан тескари корреляцияланиши аниқланди ($r = -0,332$). ТМАнинг эрта белгиларидан бири бўлган КФнинг пасайиши В-лимфоцитлар абсолют сонининг ошишига олиб келади ва касалликнинг кечиш даражаси билан боғлиқ.

Зардобдаги иммуноглобулинлар концентрациясини аниқлаш шуни кўрсатдики, АФСНли беморларда IgG ўртача миқдори $1762,5 \pm 63,80$ мг/%ни ташкил қилди, бу эса АФС бўлмаган бирламчи нефропатияли беморлардаги ($1490,6 \pm 29,41$ мг/мл) ($P < 0,001$) кўрсаткичдан шубҳасиз юқори, назорат гуруҳи кўрсаткичларидан эса 1,5 баробар юқори ($1146,1 \pm 36,64$ мг/%) ($P < 0,001$).

IgA даражаси иккала гуруҳ беморларида ҳам назорат гуруҳи кўрсаткичига нисбатан юқори эканлиги аниқланди ($P < 0,001$), АФСНли беморларда эса шубҳасиз ($P < 0,001$), АФСсиз нефропатияли беморларга нисбатан бу кўрсаткич юқорилиги кузатилди. АФСНли беморларда IgM миқдори ҳам назорат гуруҳига нисбатан ($P < 0,001$), ҳам солиштирма гуруҳга нисбатан ($P < 0,001$) ишончли юқори бўлган бўлса, АФСсиз беморларда бу кўрсаткич назорат гуруҳига нисбатан ишончли ошмади. Шуни таъкидлаш лозимки, нисбатан яққолроқ юқори кўрсаткичлар АФСНли беморларда кузатилди ($P < 0,001$).

АФС бўлмаган бирламчи нефропатияли беморларда ЦИК фаоллиги 2,5 баробар ($P < 0,001$) ($128,2 \pm 2,71$ шартли бирлик), АФСНли беморларда эса назорат гуруҳига нисбатан қарийб 3 баробар ($145,3 \pm 2,20$ шартли бирлик назорат гуруҳида $51,2 \pm 1,99$ шартли бирликка қарши) ортганлиги кузатилди.

АФСНли беморларда CD25+-лимфоцитлар миқдорининг ҳам АФС бўлмаган бирламчи нефропатияли беморлар гуруҳига нисбатан ($29,5 \pm 0,63\%$) ($P < 0,01$), ҳам назорат гуруҳига нисбатан ($28,1 \pm 0,97\%$) ($P < 0,001$) ишончли ортиши кузатилди ($32,2 \pm 0,75\%$). АФСНли беморлар периферик қонидаги апоптоз антигенини экспрессловчи - CD95+ хужайралари миқдорининг нисбий ($31,6 \pm 1,05\%$) ва абсолют ($763,2 \pm 62,89$ мкл) кўрсаткичлари ҳам соғломларга нисбатан ($25,1 \pm 0,93\%$ ва $460,0 \pm 33,08$ хуж./мкл), ҳам АФС бўлмаган бирламчи нефропатияли беморларга нисбатан ($27,2 \pm 0,68\%$ ва $598,9 \pm 32,09$ хуж./мкл) ишончли ортганлиги ($P < 0,001$ ва $P < 0,02$) аниқланди.

Цитокинлар миқдорининг ўзгаришини таҳлил қилиш яллиғланиш цитокини ИЛ-1 β даражаси иккала гуруҳ беморларида ҳам сезиларли ($P < 0,001$ и $P < 0,001$) ортганлигини кўрсатди. Бирламчи нефропатияли беморларда ИЛ-1 β концентрациясининг ортиши нисбати назорат гуруҳига нисбатан 12,7 баробарни ташкил қилган бўлса, АФСНли беморларда бу кўрсаткич 18,4 баробарни ташкил этди.

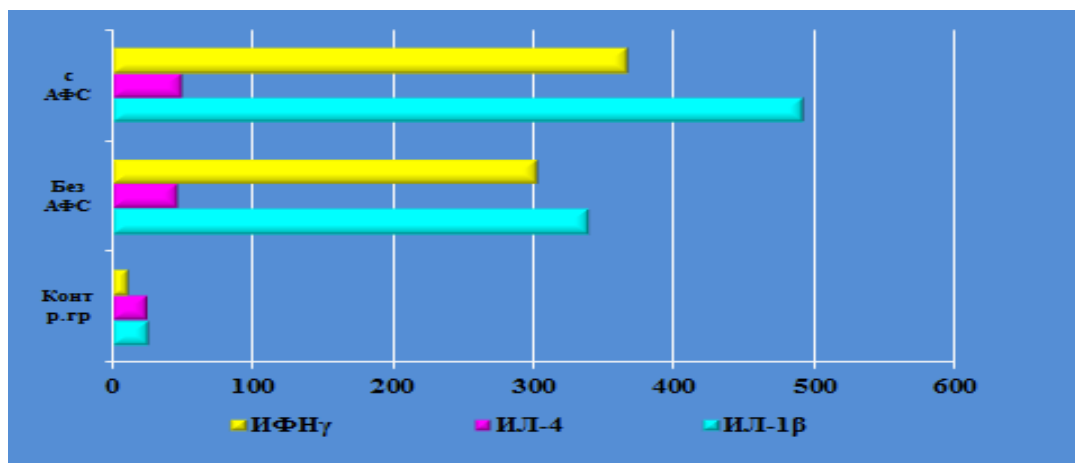
Яллиғланишга қарши цитокин ИЛ-4 даражасининг АФС бўлмаган бирламчи нефропатияли беморларда ҳам ($P < 0,001$), АФСНли беморларда ҳам ($P < 0,001$) назорат гуруҳига нисбатан 1,9-2,0 баробар ошганлиги кузатилди, бу эса цитокинлар тармоғидаги мутаносибликнинг бузилганлигини кўрсатади.

Ўрганилган кўрсаткичлар асосида ИЛ-1 β /ИЛ-4 нисбати коэффиценти соғломларда 1,1га; АФС бўлмаган бирламчи нефропатияли беморларда – 7,4га; АФСНли беморларда эса бу кўрсаткич 10,1га тенг эканлиги аниқланди.

Яллиғланиш цитокинларидан яна бири бўлган ИФН- γ миқдори ўзгариши ўрганилганда АФС бўлмаган бирламчи нефропатияли беморларда ИФН- γ концентрацияси назорат гуруҳига нисбатан 24,8 баробар ортиши ($P < 0,001$), АФСНли беморларда эса ҳатто 30,0 баробар ортиши ($P < 0,001$) кузатилди.

ИФН- γ /ИЛ-4 нисбати коэффиценти ўрганилганда қуйидаги натижалар олинди: соғломлар – 0,5; АФС бўлмаган бирламчи нефропатияли беморлар – 6,6 ҳамда АФСНли беморлар – 7,5.

Шундай қилиб, АФСНли беморларнинг цитокин профили ҳам яллиғланиш цитокинлари (ИЛ-1 β , ИФН- γ), ҳам яллиғланишга қарши цитокинлар (ИЛ-4) ишлаб чиқарилишининг юқори бўлиши билан ажралиб туради, бу ҳолат эса мазкур касаллик ривожланиши цитокин тармоғида яққол дисбаланс юз бериши билан бирга кечишини кўрсатади.



2-расм. АФС ва АФС сиз бирламчи нефропатияли беморларнинг иммун тизим цитокинлари кўрсаткичлари

АФСНли беморларда гемостаз тизими ва иммунологик кўрсаткичларнинг математик таҳлили, мазкур кўрсаткичларнинг ижобий ва тесқари корреляцион ўзаро боғлиқлигининг яққол намоён бўлишини кўрсатди. Жумладан, иммунологик кўрсаткичлар билан ВАни аниқловчи плаз. КВБТ; плаз. ЛВРЯ; ПТИ%; фибриноген, шунингдек, ПТВ, КФП, КВБТ ва АЧТВ каби гемостаз кўрсаткичлари нисбатан ёрқин корреляцияланганлиги аниқланди.

Гемостазнинг юқорида келтирилган кўрсаткичларининг умумий жамланмаси АФС, хусусан АФСНнинг лаборатор мезонларидан бири бўлган ВАнинг қонда мавжуд ёки мавжуд эмаслигини аниқлашга имкон беради. Гемостаз кўрсаткичларининг иммунологик кўрсаткичлар билан ўзаро яққол корреляцион боғлиқлиги ВА аниқланган беморларда клиник симптоматиканинг нисбатан яққолроқ бўлишига туртки бўлади, бу эса ўз навбатида АФСНнинг эрта диагностикасида прогностик аҳамият касб этиши мумкин.

IgG а β ₂ - ГП I кўрсаткичининг юқори даражаси АФСНли беморларнинг 25 %ида аниқланди (IgG а β ₂ – ГП I - позитив беморлар), уларнинг позитивлик даражаси қуйидагича бўлди: юқори - 16,6% (81,5ед/мл)да; ўртача – 16,6% (51,5 ед./мл) ва паст – 66,6% (10 дан 26,5 ед./мл) беморларда. Позитивлик даражаси АФСНли беморларда клиник белгиларнинг яққол намоён бўлиши билан бирга, иммунологик кўрсаткичлари бузилиши билан ҳам боғлиқдир. Шунини алоҳида таъкидлашни истардикки, IgG а β ₂ – ГП I концентрациясининг юқори даражаси фаоллиги жуда юқори бўлган АФСНли беморда кузатилди.

Шундай қилиб, АФСНга хос хусусиятлар:

- АФС бўлмаган бирламчи нефропатияли беморларга нисбатан анча яққол намоён бўлган “буйрак” симптоматикаси (турғун АГ; транзитор гиперкреатинемия фонида энг аввало буйрак филтрацион функциясининг бузилиши; СРБ концентрациясининг ошиши; буйрак ичи қон айланишининг бузилиши);

- АФСНли беморларда экстраренал симптомлар (юрак, асаб, ошқозон-ичак тизимлари ва бошқа ички аъзолар шикастланишининг клиник намоён бўлиши - полисиндромлилик)нинг устун бўлиши;

- иммунитетнинг яққол ҳужайравий танқислиги ҳамда гуморал бўғиннинг поликлонал фаоллашуви;

- яллиғланиш цитокинлари ҳамда яллиғланишга қарши цитокинлар (ИЛ-1β, ИЛ-4, ИФН-γ) орасидаги ўзаро мутаносибликнинг бузилиши;

- ВА мавжудлиги (ISTH тавсияларига биноан 12 ҳафта интервалида 2 мартадан кам бўлмаган ҳолда аниқлаш);

- β₂-ГП-I га нисбатан АТни аниқлаш (ISTH тавсияларига биноан 12 ҳафта интервалида 2 мартадан кам бўлмаган ҳолда аниқлаш) (адабиётларга кўра, АФСНга жуда ҳам хос бўлган кўрсаткичлар).

Диссертациянинг «**Ҳомиладорларда АФС-ассоцирланган нефропатиянинг клиник кечиши ва иммунологик хусусиятлари**» деб номланган бешинчи бобида АФС билан ассоцирланган нефропатияли ҳомиладорларда клиник белгиларнинг ҳамда иммунологик кўрсаткичларнинг текширув натижалари берилган.

Бизнинг назоратимизда гестациянинг 25 ҳафталик муддатигача бўлган АФС нефропатияли жами 50 нафар ҳомиладор аёллар бўлди. Улардан биринчи солиштирма гуруҳни 25 нафар АФСсиз ҳомиладорлар нефропатияси (ХН) билан оғриган аёллар ва 2 - асосий гуруҳни 25 нафар АФС нефропатияли (АФСНли) ҳомиладор аёллар ташкил қилди. Назорат гуруҳини 18 нафар соғлом ҳомиладор аёллар ташкил қилди.

16 (64%) нафар АФСН ли ҳомиладор ва 15 (60%) АФСсиз ҳомиладор аёллар буйрак ичи қон томирларида гемодинамика ўзгаришларини аниқлаш учун УТДГ ўтказилди. Рангли доплер картирлаш режимида буйракнинг дистал томирларида қон айланишининг кучсизланиши; импульс-тўлқинли режимда интраренал артерияларда, айниқса ёйсимон ва бўлақлараро артерияларда қон айланишининг тезкорлиги кўрсаткичларининг пасайиши буйрак паренхимаси ишемиясининг билвосита белгилари сифатида баҳоланди. 4 нафар АФСНли беморларда УТДГ ёрдамида аниқланган буйрак инфаркти интраренал қон томирлари тромбозининг тўғридан тўғри тасдиғи бўлди. Буйрак ичи қон томирларида қон айланиши даражасини баҳолаш ва статистик ҳисоблар ўтказиш учун бузилишлар чуқурлигини аниқлаш шкаласи ишлаб чиқилган. Буйрак ичи қон айланишининг бузилиш даражасини баҳолаш ҳамда статистик ҳисоб-китобларни ўтказиш мақсадида Н. Л. Козловская томонидан ишлаб чиқилган, буйрак қон томирларидаги ўзгаришлар даражасини кўрсатувчи шкаладан фойдаланилди.

Ҳомиладорларда кечадиган АФСли нефропатия АФСсиз кечувчи ҳомиладорлар нефропатиясига нисбатан гестацион жараён асоратларининг

учраш даражаси юқори бўлиши билан тафовутланади, яъни: ҳомиладорлик тўхташи хавфи 3,7 баравар кўп учраши; гестация даврининг 10 ҳафталигидан кейин ҳомила нобуд бўлиши 4,4 баробар; ҳомилани кўтаролмаслик 3,3 баробар; ўз –ўзидан ҳомила тушиши 7 баробар; ҳомила ривожланмаслиги 6,3 баробар, одатий бола ташлаш 4 баробар, ҳомиладорликнинг 34 ҳафтасигача - муддатидан олдин туғиш 3,6 баробар; гестозлар 7 баробар кўп марта учраши кузатилди.

Ҳомиладорларни клиник назорат қилиш жараёнида АФСНли ҳомиладорларда солиштирма гуруҳга нисбатан тўпиқлар шиши 2,8 баробар; уларнинг қизариши 4 баробар; тўпиқларда битиши қийин бўлган яралар бўлиши 7 баробар; қўл ва оёқлар увишиши, совуши ва кескин оғриши 4,5 баробар; тери қопламасининг мармарсимон тусга кириши 7 баробар кўп учраши кузатилди.

1-гуруҳ беморларида (АФСсиз кечувчи ҲН) транзитор артериал гипертензия ҳолати 2 гуруҳ беморлари (АФСНли ҳомиладорлар)га нисбатан 3,3 баробар кўпроқ учраши кузатилди. Ўрта ва оғир даражадаги АГ эса асосий гуруҳдаги ҳомиладорларда кўпроқ намоён бўлди.

ҲНда кузатиладиган АГ таҳлили АФСНли ҳомиладорларда АГ оғирроқ кечишини кўрсатди: уларда ҳам САД (ўртача $161,3 \pm 4,5$ мм. с.у.), ҳам ДАД (ўртача $100,2 \pm 2,3$ мм.с.у.) кўрсаткичлари максимал юқори рақамларда қайд этилган бўлиб, АФСсиз “тоза” ҲНда қайд этилган кўрсаткичларга ($147,9 \pm 3,7$ мм.с.у. ва $91,7 \pm 2,0$ мм.с.у.) нисбатан ишончли юқори бўлганлиги кузатилди.

Артериал босим кўрсаткичларининг таҳлили шуни кўрсатдики, АФСНли ҳомиладорларда АГ учраш частотаси билан артериал ($r=0,3$, $p<0,01$) ва аралаш ($r=0,2$, $p<0,05$) тромбозлар учраши даражаси орасида ўзаро боғлиқлик мавжуд, веноз томирлар тромбози учраш даражаси билан эса ўзаро боғлиқлик кузатилмаган.

Буйрак фаолияти таҳлили (Реберг синамаси) натижасида 2-гуруҳдаги беморлар қонида креатинин миқдори меъёр даражасида бўлгани ҳолда коптокчалар филтрацияси (КФ)нинг алоҳида (изолирланган) пасайиши маълум бўлди.

АФСНли ҳомиладорларда пешоб синдроми таҳлил қилинганда уларнинг 12% идагина протеинурия ҳамда пешоб чўкмасида ўзгаришлар аниқланди. Изолирланган протеинурия 1-гуруҳ беморлари (АФСсиз ҲН)нинг 61 % ида кузатилди. Протеинурия намоён бўлиши ҳамда нефротик синдром учраш даражаси 2-гуруҳ беморлари (АФСНли ҳомиладорлар)га нисбатан 1-гуруҳ беморларида сезиларли ($p<0,05$) даражада юқори бўлди.

АФСНли ҳомиладорларнинг барчасида ВА топилган бўлиб, мазкур кўрсаткич гестациянинг 12 ҳафтадан кам бўлмаган оралиғида камида 2 марта аниқланди. Мазкур антиген аниқланмаган ҳомиладорлар нефропатияси билан оғриган аёллар АФСсиз ҳомиладорлар нефропатияси гуруҳига киритилди.

IgG/IgM аβ2–ГП I серологик маркери фақат ВА мавжуд бўлган ҳомиладорлардагина аниқланди.

Қон зардобида мазкур серологик маркернинг аниқланиши АФС ташҳисини тасдиқловчи мезон (критерий) эканлиги исботланди.

Нефропатияли ҳомиладор аёлларнинг иммун тизими кўрсаткичларини ўрганиш бўйича ўтказилган текширишлар натижаси, мазкур беморларда ҳомиладорлик даврида иммун тизимнинг Т-хужайра звеносида сезиларли ўзгаришлар рўй беришини кўрсатди - CD3+-лимфоцитларнинг паст миқдорда бўлиши ($49,6 \pm 0,87\%$ назоратдаги $53,0 \pm 1,8\%$ га қарши, $P < 0,05$), айниқса АФС мавжуд аёлларда ($45,4 \pm 1,06\%$, $P < 0,01$) яққолроқ кузатилди. Т-лимфоцитлар ва уларнинг субпопуляциялари ўртача кўрсаткичлари орасидаги тафовутлар соғлом ҳомиладорлар билан нефропатияли аёллар орасида кузатилди, янада чуқурроқ ўзгаришлар эса АФСНли ҳомиладорларда намоён бўлди. Хусусан, АФС бўлмаган аёлларда CD4+-хужайраларнинг ўртача нисбий миқдори $31,8 \pm 0,8\%$ ни ташкил қилди, бу ҳеч шубҳасиз назорат гуруҳидаги кўрсаткичдан ($27,5 \pm 1,4\%$) юқоридир ($P < 0,05$). АФС мавжуд аёлларда эса мазкур кўрсаткич назоратга нисбатан ишончли паст ($24,2 \pm 0,8\%$) ($P < 0,05$) бўлди, АФС бўлмаган аёллар гуруҳидаги кўрсаткичга нисбатан эса 1,3 баробар пастлиги ($P < 0,01$) аниқланди.

Соғлом ҳомиладор аёлларда CD8+ лимфоцитларнинг юқори даражаси ($42,3 \pm 1,7\%$) кузатилган бўлса, ХН бўлган аёлларда бу кўрсаткич ишончли ($P < 0,01$) пасайиши ($32,3 \pm 0,7\%$), АФСНли ҳомиладорларда эса супрессор фаолликнинг янада пасайиши ($21,7 \pm 1,4\%$) ($P < 0,001$) кузатилди.

Т-лимфоцитлар субпопуляцион таркиби дисбаланси туфайли иммунорегулятор индекс (ИРИ) кўрсаткичидаям ўзгаришлар кузатилди: АФСсиз аёлларда у назорат кўрсаткичидан 1,5 баробар ($P < 0,01$) юқори ва АФСНли аёлларда 1,7 марта юқори ($P < 0,001$) бўлди.

Эрта фаоллашув кўрсаткичи бўлган CD25+-лимфоцитлар миқдори нефропатияли аёлларда назорат гуруҳидаги маълумотга қараганда ($29,1 \pm 1,1\%$) шубҳасиз юқори ($P < 0,05$) бўлди, энг юқори кўрсаткич эса АФСНли ҳомиладорларда кузатилди ($33,7 \pm 0,9\%$) ($P < 0,01$). АФСНли аёлларда пролифератив фаоллик АФС бўлмаган ҳомиладорларга нисбатан ($P < 0,05$) юқори бўлди.

ЕК (CD16+) миқдорини баҳолашда, уларнинг нисбий даражаси назорат кўрсаткичига нисбатан нефропатияли аёлларда ишончли ($P < 0,05$) юқори эканлиги аниқланди, АФС мавжуд бўлган аёлларда эса CD16+- хужайралар назоратдагидан 1,4 баробар юқори бўлиб, ўртача $14,8 \pm 0,49\%$ ни ташкил қилди ($P < 0,01$). В-лимфоцитлар таҳлилида CD19+-хужайралар миқдори АФСНли ҳомиладорларда ҳам назорат гуруҳига нисбатан ($24,6 \pm 0,7\%$, $P < 0,001$), ҳам солиштира гуруҳга нисбатан ($27,8 \pm 0,9\%$, $P < 0,05$) ишончли юқори ($31,5 \pm 1,2\%$) эканлиги аниқланди. Бундан ташқари, АФСНли ҳомиладорларда В-лимфоцитлар миқдори Реберг синамасининг КФ каби кўрсаткичи билан тесқари корреляцияланиши кузатилди ($r = -0,332$): ТМАнинг эрта клиник специфик белгиларидан бири бўлган КФнинг пасайиши В-лимфоцитлар миқдорининг ошиши билан бирга кечади ва бу ҳолатнинг кузатилиши адабиётлардаги маълумотларга зид эмас.

Нефропатияда ЦИК даражаси юқори бўлиб, айниқса АФСНли аёлларда бу кўрсаткич яққолроқ ($P < 0,01$) ошиши кузатилди. Нефропатияли аёлларда цитокин статуси таҳлил қилинганда яллиғланиш цитокинлари (ИЛ-1 β и ИФН γ) билан бирга яллиғланишга қарши цитокинлар (ИЛ-4) миқдорининг ҳам ошиши аниқланди, АФСН ҳомиладорларда бу кўрсаткич айниқса юқори бўлиши кузатилди.

Шундай қилиб, АФС фонида кечувчи нефропатияли ҳомиладор аёллар иммун тизимини ўрганиш бўйича олиб борилган текширишлар натижасида иммунитетнинг ҳам ҳужайравий, ҳам гуморал бўғинларида яққол ўзгаришлар аниқланди. Олинган натижаларга мувофиқ, АФСНли ҳомиладорларда лимфоцитларнинг супрессорлик фаоллиги кескин пасайиши (CD8+) ҳамда киллерлик (CD16+) ва пролифератив (CD25+) фаолликнинг ошиши кузатилади. Бунда IgGи IgA концентрациясининг ҳам ошиши кузатилади. ИЛ-1 β , ИЛ-4 и ИФН γ даражалари эса кескин ошади.

ХУЛОСА

1. Турғун артериал гипертензия, буйрақлар фаолиятининг, энг аввало, филтрацион қобилиятининг бузилиши, С-реактив оксил концентрациясининг ошиши ва буйрак ичи қон айланишининг бузилиши билан намоён бўлувчи яққол “буйрак” симптоматикаси, шунингдек, полиорган шикастланишнинг экстраренал белгилари – юрак қон-томир, асаб тизими, ошқозон-ичак тракти ва бошқа ички аъзоларнинг шикастланиши, яъни симптоматиканинг полисиндромлиги антифосфолипид синдром билан ассоциирланган бирламчи нефропатиянинг клиник кечишининг ўзига хос белгилари бўлиб ҳисобланади.

2. Антифосфолипид синдром билан ассоциирланган бирламчи нефропатияли беморларда Т-ҳужайралар ва унинг субпопуляциялари (CD4+, CD8+) миқдори камаяди. Киллер фаолиятли (CD16+) лимфоцитлар миқдори пасайиши фонида эрта (CD25+) ва кеч (CD95+) фаоллашув кўрсаткичлари бўлган ҳужайралар сонининг ортиши кузатилади. Иммунитетнинг гуморал бўғинидаги ўзгаришлар В-лимфоцитлар, қон зардобадаги IgA, IgM, IgGлар миқдори ва ЦИК концентрацияси ортиши билан тавсифланади.

3. Антифосфолипид синдром билан ассоциирланган бирламчи нефропатияли беморларда цитокинлар ҳолати бир пайтнинг ўзида ҳам яллиғланишга хос (ИЛ-1 β , ИФН- γ), ҳам яллиғланишга қарши цитокинлар (ИЛ-4) миқдорининг ортиши билан характерланади.

4. Антифосфолипид синдром билан ассоциирланган бирламчи нефропатияларда Волчанкали антикогулянт (ВА) ҳамда β_2 -гликопротеинларга қарши антитаналар каби антифосфолипидли антитаналарнинг аниқланиши жуда ҳам хос белги бўлиб, улар 12 ҳафтадан кам бўлмаган муддат оралиғида камида 2 марта аниқланиши лозим. Касаллик юқори фаоллик даражаси билан кечадиган беморларда бу кўрсаткичлар нисбатан юқори бўлиши кузатилади.

5. Антифосфолипид синдромли ҳомиладорлар нефропатияси оғир артериал гипертензиянинг кўп учраши, буйрақлар фаолиятининг турғун

бузилиши ҳамда қон ивиш тизими фаолиятининг ортиши билан характерланиб, гестацион давр асоратларининг кўпроқ юзага келишига сабаб бўлади.

б. Антифосфолипид синдром билан ассоциирланган ҳомиладорлар имун тизимидаги ўзгаришлар CD8+-лимфоцитлар миқдорининг камайиши ҳамда CD16+- ва CD25+- хужайралар миқдорининг ортиши билан тавсифланади. Шу билан бирга IgG ва IgA концентрациялари ҳамда ИЛ-1 β , ИФН- γ ва ИЛ-4 цитокинлари миқдорларининг ортиши кузатилади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
DSc.30.08.2018.Tib.50.01 ПРИ ИНСТИТУТЕ ИММУНОЛОГИИ И
ГЕНОМИКИ ЧЕЛОВЕКА**

ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ И ГЕНОМИКИ ЧЕЛОВЕКА

АКРАМХОДЖАЕВА ДИЛФУЗА ШАКАДИРОВНА

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
НЕФРОПАТИЙ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА
С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ**

14.00.36 – Аллергология и иммунология

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

ТАШКЕНТ – 2019

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №B2017.2.PhD/Tib234

Диссертация выполнена в Институте иммунологии и геномики человека.

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

Научный руководитель: **Камалов Зайнитдин Сайфутдинович**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Ирсалиева Фатима Хуснутдиновна**
доктор медицинских наук

Сабиров Максуд Атабаевич
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Бухарский государственный медицинский институт**

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2019 г. в «_____» час. на заседании Научного совета по присуждению ученых степеней DSc.30.08.2018.Tib.50.01 при Институте иммунологии и геномики человека (Адрес:100060, г.Ташкент, ул. Я Гулямов, 74.Тел./факс (99871) 233-08-55, e-mail: immunologiya@qip.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Институте иммунологии и геномики человека (зарегистрирована за №____), (Адрес:100060, г.Ташкент, ул. Я Гулямов, 74.Тел./факс (99871) 233-08-55).

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2019 год.
(Протокол рассылки № _____ от _____ 2019 года).

Т.У.Арипова

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

Ш.Х.Зиядуллаев

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

А.А.Исмаилова

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Во всех экономически развитых странах постоянно увеличивается число хронических заболеваний почек, прогрессирующее течение которых приводит к финальной (терминальной) стадии болезни - уремии, конечному этапу полной потери функции почек. По прогнозу ВОЗ ожидается «...увеличение числа больных уремией в ближайшие 10 лет ежегодно на 6%. Распространенность патологии почек приближается к 190-200 на 10 тыс. населения, а частота впервые выявляемой хронической почечной недостаточности составляет в среднем от 80 до 120 на 1 млн. населения⁴». «Среди патологии почек хронический гломерулонефрит занимает 2-3 место по распространенности и первое, как причина смерти от почечной патологии⁵».

В мире особое внимание уделяется научным исследованиям, направленным на изучение причин формирования патологии почек у людей, ранней диагностике и усовершенствованию методов лечения и их профилактики. При этом актуальным направлением научных исследований становятся определение изменений серологических, биохимических и иммунологических показателей, медиаторов острого воспалительного процесса, иммуногенетических маркеров, показателей свертывающей системы крови; ранняя диагностика и разработка методов лечения с применением препаратов генной инженерии и усовершенствование реабилитационных мероприятий при нефропатиях различного генеза с антифосфолипидным синдромом. Ранняя диагностика аутоиммунного процесса, определение неспецифических и адаптивных иммунологических показателей, а также разработка рациональных лечебно-профилактических мер при нефропатиях различного генеза с антифосфолипидным синдромом является одной из актуальных задач, поставленных перед специалистами данной отрасли.

В нашей стране особое внимание уделяется социальной охране населения и усовершенствованию систему здравоохранения, в частности, выявлению причин формирования нефропатии, ранней диагностике, лечению и повышению качества реабилитации. Согласно Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годы, поставлены важные задачи, направленные на «...дальнейшее реформирование сферы здравоохранения, прежде всего первичного звена, скорой и экстренной медицинской помощи, направленное на повышение доступности и качества медицинского и социально-медицинского обслуживания населения, формированию здорового образа жизни среди населения, укреплению материально-технической базы мед.учреждений⁶». В

⁴ World Health Organization website, 2014.

⁵ Осадчук М.А., Усик С.Ф., Осадчук А.М., Мишина Е.А. Нефрология. Учебное пособие.- М. 2010.- С.25-42.

⁶ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Харакатлар стратегияси»ги ПФ-4947-сон Фармони

этом направлении приобретает важное значение укрепление здоровья людей, в особенности, разработка высокотехнологичных современных методов диагностики и лечения нефропатий на раннем этапе.

Данное диссертационное исследование направлено на реализацию задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», Постановлениями Президента Республики Узбекистан №ПП-2650 от 20 ноября 2016 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы охраны материнства и детства в Узбекистане на 2016-2020 годы» и №ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», а также будет в определенной мере служить выполнению задач, предусмотренных в других нормативно-правовых актах, соответствующих данной отрасли.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. В последние годы возрастает интерес к сосудистой патологии почек, которую связывают, в первую очередь, с атеросклеротическим поражением и васкулитами почечных артерий. Сегодня в качестве еще одной причины поражения почечных сосудов рассматривают описанный в конце XX века антифосфолипидный синдром (АФС), который представляет собой иммунную тромбофилию, связанную с гиперпродукцией антифосфолипидных антител (АФЛ) и проявляющуюся тромбозами сосудов разного калибра, что обуславливает его чрезвычайно полиморфную клиническую картину.

Возможность поражения почек у больных АФС до недавнего времени недооценивалась. Однако включение в состав критериальных симптомов АФС тромбоза сосудов малого калибра привело к пониманию того, что почки могут быть одним из основных органов-мишеней при этой патологии, и данное патологическое состояние наименовалось термином «АФС-ассоциированная нефропатия» (АФСН).

На сегодняшний день проблема АФСН рассматривается как приоритетное направление иммунефрологии (Козловская Н.Л, 2016; Метелева Н. А. 2014; Чиж А. С., 2014). Изучение поражения почек при АФС началось практически еще до того, как было сформировано представление о нем (Бекетова Т.В, 2008). По сути дела, это были первые описания тромботической микроангиопатии (ТМА) при АФС, связанной с системной красной волчанкой.

Несмотря на то, что в последние годы поражение почек при АФС стало объектом пристального изучения (Лоран О.Б, 2009; Метелева Н.А. 2004; Fernández Rosado E, 2004; Sinico RA, 2010), особенности клинического течения, в том числе, иммунологические аспекты АФСН до настоящего времени изуче-

ны недостаточно. Практически отсутствуют исследования, посвященные комплексному изучению поражения почек при АФС (АФСН) в нашей стране.

Анализ изученной научно-медицинской литературы свидетельствует о необходимости исследования иммунологических характеристик АФСН, оценить роль лабораторных иммунологических маркеров в диагностике и оценке прогноза заболевания, в частности, изучить клинико-патогенетическое значение серологических маркеров активации клеточного иммунитета при АФСН. В связи с этим изучение механизма иммунологических нарушений нефропатий различного генеза с антифосфолипидным синдромом (АФС), усовершенствование методов их диагностики является актуальным.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование проводилось в рамках научно-исследовательских работ Института иммунологии и геномики человека № ФА-А11-Т054 «Механизмы иммунологических нарушений нефропатий различного генеза с антифосфолипидным синдромом (АФС)» (2012-2014 гг).

Цель исследования: изучить клинико-иммунологические аспекты нефропатий различного генеза с антифосфолипидным синдромом (АФС).

Задачи исследования:

выявить особенности клинико-лабораторных и инструментальных проявлений у больных первичной нефропатией, сочетающейся с АФС;

изучить показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также маркеров активации у больных первичной нефропатией, сочетающейся с АФС и без АФС;

оценить состояние цитокинового статуса у больных первичной нефропатией, сочетающейся с АФС и без АФС;

исследовать сывороточный уровень и значение серологических маркеров (ВА и α_2 -ГП I) при первичной нефропатии, сочетающейся с АФС;

изучить особенности клинического течения и нарушений иммунного статуса у беременных, с АФС-ассоциированной нефропатией;

Объект исследования 126 больных, находящиеся под наблюдением Городского нефрологического центра г.Ташкента и 41 практически здоровых лиц.

Предмет исследования составляет венозная кровь и сыворотка для иммунологических, серологических и биохимических показателей.

Методы исследования. Были использованы общеклинические, иммунологические, серологические, биохимические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

установлено, что при нефропатиях различного генеза с антифосфолипидным синдромом увеличение концентрации белков острой фазы воспаления (СРБ) связано со степенью тяжести заболевания и ассоциируется с высоким риском возникновения тромботических осложнений;

впервые изучены взаимосвязи иммунологических показателей с показателями функции почек, клинико-лабораторными показателями и показателями системы гемостаза больных первичной нефропатией, ассоциированной с антифосфолипидным синдромом;

доказана взаимосвязь соответственного снижения показателей Т-клеточного звена (CD3+, CD4+, CD8+) и показателя неспецифической резистентности (CD16+) при нефропатиях различного генеза с антифосфолипидным синдромом;

выявлено несоответственное повышение уровней про- (ИЛ-1 β , ИФН- γ) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4), при первичной нефропатии, ассоциированной с антифосфолипидным синдромом.

Практические результаты исследования:

выявлены серологические маркеры ВА ва а β 2-ГП I для подтверждения диагноза первичной нефропатии, ассоциированной с антифосфолипидным синдромом;

доказано, что характерными для АФСН признаками являются: стойкая артериальная гипертензия, нарушение системы гемостаза и стойкое нарушение функции почек;

доказано, что взаимосвязь между выявленными нарушениями показателей иммунного статуса и системы свертывания крови у больных АФСН могут быть использованы для диагностики и прогноза развития заболевания при данной патологии;

усовершенствованы методы патогенетически обоснованной ранней диагностики нефропатий различного генеза с антифосфолипидным синдромом.

Достоверность результатов исследования подтверждается методологическим подходом, методически правильным планированием исследований, достаточным числом больных, взаимодополняющими клиническими, лабораторными, иммунологическими, генетическими методами; данные обработаны с помощью современных, апробированных, корректных методов медицинской статистики, полученные результаты основываются на сопоставлении с зарубежными и отечественными исследованиями полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов работы заключается в изучении клинико-иммунологических особенностей течения различных АФСН, что послужит основой разработки новых методов диагностики и лечебно-профилактических мер в республике. Так, выявленные взаимосвязи между увеличением концентрации белков острой фазы воспаления (СРБ), изменениями клинико-иммунологических, биохимических и серологических показателей; соответственного снижения показателей Т-клеточного звена (CD3+, CD4+, CD8+) и показателя неспецифической резистентности (CD16+), а также несоответственного повышения уровней про- (ИЛ-1 β , ИФН- γ) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4) приведут к выявлению новых

аспектов в патогенезе нефропатий различного генеза с антифосфолипидным синдромом;

Практическая значимость результатов исследований заключается в том, что основные серологические маркеры ВА ва аβ₂-ГП I могут использоваться для подтверждения диагноза первичной нефропатии, ассоциированной с антифосфолипидным синдромом; выявленные характерные для АФСН признаки: стойкая артериальная гипертензия, нарушение системы гемостаза и стойкое нарушение функции почек; а также взаимосвязь между нарушениями показателей иммунного статуса и системы свертывания крови у больных АФСН могут быть использованы для диагностики и прогноза развития заболевания при данной патологии и усовершенствование методов патогенетически обоснованной ранней диагностики нефропатий различного генеза с антифосфолипидным синдромом будут способствовать повышению эффективности диагностики, лечебно-профилактических мер и улучшению качества жизни больных.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных данных по изучению клинико-иммунологических аспектов и разработке новых методов диагностики нефропатий различного генеза с антифосфолипидным синдромом представлены методические рекомендации:

«Серологические маркеры и иммунологические особенности первичной нефропатии с и без антифосфолипидным синдромом» (заключение Министерства здравоохранения 8н-д/31 от 28 февраля 2018 года). В данной методической рекомендации обоснованы использование определения серологических и иммунологических маркеров для диагностики, применения своевременных лечебно-профилактических мер, а также прогноза развития заболевания у больных с нефропатиями различного генеза с антифосфолипидным синдромом;

«Сравнительный анализ иммунологических показателей первичной и вторичной АФС-ассоциированной нефропатии» (заключение Министерства здравоохранения 8н-д/31 от 28 февраля 2018 года). Данная методическая рекомендация позволяет проводить своевременное выявление и сопоставление нарушений показателей иммунной системы, прогноз развития аутоиммунного процесса, способствует тем самым предупреждению осложнений при нефропатиях различного генеза с антифосфолипидным синдромом;

результаты научных исследований по изучению клинико-иммунологических особенностей, разработке новых методов диагностики нефропатий различного генеза с антифосфолипидным синдромом внедрены в практическое здравоохранение республики, в частности, практическую деятельность Бухарского областного многопрофильного медицинского центра, Городского нефрологического центра г. Ташкента, в I- и III-клиники Ташкентской медицинской академии (заключение Министерства здравоохранения 8н-з/246 от 25 декабря 2018 года). Результаты позволяют повысить качество медицинской помощи, с помощью новых методов диагностики и лечения увеличить диализный период, снизить процент

осложнений, улучшить качество жизни пациентов и уменьшить продолжительность пребывания в стационаре, что приведет к экономической эффективности.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были представлены и доложены на 2 международных и 4 республиканских научно-практических мероприятиях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации всего опубликовано 15 научных работ, из них 6 журнальных статей в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации, в частности, 5 - в республиканских и 1 - в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, сформированы цель и задачи, а также объект и предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, даны сведения по внедрению результатов исследований в производство, по опубликованным работам и о структуре диссертации.

В первой главе **«Современные представления о первичных нефропатиях и нефропатиях с АФС синдромом»** диссертации изложен обзор литературы, в котором отражены литературные источники, посвященные современным представлениям о первичной нефропатии, АФС нефропатиях различного генеза (при беременности), а также иммунологическим аспектам при указанных заболеваниях.

Во второй главе **«Характеристика обследованного контингента больных и использованные методы исследования»** диссертации представлена характеристика объекта исследования, методы и методологические подходы, обеспечивающие решение поставленных задач. Комплексные клинико-иммунологические исследования и наблюдения проведены у 126 больных с нефропатиями различного генеза и 41 здоровых лиц, которые составили контрольную группу.

Среди больных нефропатией были: 52 больных первичной нефропатией без АФС и 24 больных первичной нефропатией с АФС; 25 беременных женщин с нефропатией без АФС и 25 беременных нефропатией с АФС. Группу контроля составила 41 практически здоровых лиц, сопоставимого возраста.

Больные находились на стационарном лечении в отделении нефрологии клиники Ташкентского городского нефрологического центра.

Диагноз первичной нефропатии, в том числе АФСН устанавливался на основании клинико-лабораторных данных, которые внесены в карту исследований каждого обследуемого больного: жалоб, анамнеза, общего осмотра, лабораторно-инструментальных данных. АФС выявлялся в соответствии с классификационными клиническими критериями ISTH (Международное общество тромбозов и гемостаза) [Miyakis S., 2006]. Всем больным также проводилось комплексное иммунологическое исследование.

Обследование всех больных проводилось с помощью общепринятых клинических и лабораторно-инструментальных методов исследования.

Из инструментальных методов исследования всем больным проводилось УЗИ почек и других внутренних органов с целью выявления полиорганного поражения, свойственного для АФС и ультрасонографическое исследование интратенальных сосудов методом дуплексного сканирования почечных сосудов, т.е. ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) - для подтверждения наличия тромботического процесса во внутривенных сосудах. Кроме вышеизложенных, при необходимости проводилась электрокардиография (ЭКГ).

Фенотип иммунокомпетентных клеток CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD25, CD95 определяли с помощью моноклональных антител серии LT (ТОО «Сорбент», Москва, Россия) в соответствии с методическими рекомендациями, разработанными Институтом иммунологии и геномики человека АН РУз (2004). Содержание иммуноглобулинов определяли методом радиальной иммунодиффузии Manchini (1969). Содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определяли по методу Naskova et al. (1978). Уровень цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-4 и ИФН- γ в сыворотке крови) определяли методом ИФА (тест-систем ООО «Цитокин» (РФ, СПб) согласно инструкции. Волчаночный антиген определяли по удлинению времени свертывания крови в фосфолипидзависимых коагуляционных тестах при использовании свежей цитратной плазмы, бедной тромбоцитами. Тестирование ВА осуществлялось ручным методом в дубликатах с помощью наборов реагентов «Ренам» (Россия). Концентрацию IgG/IgM $\alpha\beta_2$ -ГП I в сыворотке крови определяли методом ИФА с использованием коммерческого набора реагентов Anti-beta-2-Glycoprotein IgG/IgM («ORGENTEC Diagnostika» (ORG529), Германия).

Статистическую обработку проводили с применением прикладных программ статистического анализа на компьютере IBM. Статистическая значимость средних величин определялась по критерию (t) Стьюдента и Пирсона. Определяли корреляционный коэффициент r между данными клинических и лабораторных исследований.

В третьей главе «Клиническое течение первичной нефропатии, сочетающийся с антифосфолипидным синдромом» диссертации сданы результаты по изучению особенностей клинической симптоматики и оценки лабораторно-инструментальных показателей первичной нефропатии,

сочетающейся с антифосфолипидным синдромом. Изучение клинической симптоматики больных первичной нефропатией без АФС и с АФС показало, что в зависимости от клинических вариантов, наблюдается весьма разнообразная картина проявлений объективных и субъективных признаков заболеваний. Так, латентная форма первичной нефропатии была выявлена только у больных первичной нефропатией без АФС (5,2%), среди больных АФСН эта форма не выявлялась.

Гематурическая форма заболевания выявлена у 6,5% всех больных; среди больных АФСН она составила 8,3%. Клинически эта форма проявлялась постоянной микрогематурией с эпизодами макрогематурии, проявившихся особенно после различных провоцирующих факторов (воспаление, переохлаждение, послеродовой период, сырость, вакцинация, и тд). Выраженные отеки у этих больных отсутствовали, в редких случаях наблюдались отеки век или пастозность лодыжек. Показатель АД был в пределах нормы (114/74 мм.рт.ст), выраженные жалобы со стороны других внутренних органов также особо не наблюдались.

Больные с нефротической формой заболевания составили 13,1%, у которых клиника характеризовалась постепенным началом заболевания: появлялись отеки лодыжек, голеней, лица, подкожной клетчатки; в более тяжелых случаях наблюдались развитие асцита, гидроторакса, гидроперикарда. Небольшое повышение А/Д (в среднем 131/86 мм.рт.ст.) присоединялось у некоторых больных спонтанно или на фоне лечения глюкокортикостероидами (ГКС). Следует отметить, что данная форма заболевания наблюдалась у больных первичной нефропатией без АФС.

Гипертоническая форма нефропатии наблюдалась у 19,7%: среди больных первичной нефропатией без АФС – у 7,7% больных, а среди больных АФСН составила 45,8%, которые жаловались на головные боли и головокружение, снижение работоспособности, слабость, боли в поясничной области ноющего характера, периодическую отечность век, лица и голеней, олигурию; а также на тошноту, рвоту, анорексию, жажду. Кроме перечисленных жалоб, более выраженных у больных АФСН, у некоторых больных (со стойкой АГ) наблюдались также боли в области сердца, сердцебиение, одышка, эмоциональная лабильность, нарушение зрения. Показатель АД варьировался от 140/90 мм.рт.ст. до 210/120 мм.рт.ст., и в среднем составил 174/108 мм.рт.ст., который в первое время имел интермиттирующий характер, со временем становившийся постоянной и устойчивой. Более высокие цифры АД чаще наблюдались у больных АФСН.

Основную часть обследованных составили больные со смешанной формой заболевания – 55,2%; среди больных АФСН они составили 45,8%, жалобы которых характеризовались сочетанием нефротического и гипертонического синдромов, с более прогрессирующим течением у больных АФСН.

Таким образом, клинической особенностью АФСН является более выраженная «почечная» симптоматика, по сравнению с больными первичной нефропатией без АФС, а также преобладание у больных АФСН

экстраренальных проявлений, характеризующихся полисиндромностью, что по данным литературы, весьма свойственно для АФСН.

У больных с первичной нефропатией наблюдался низкий уровень гемоглобина ($p < 0,001$) и высокий уровень СОЭ ($p < 0,001$), что отражает активность воспалительного процесса. Следует отметить, что у больных АФСН, СОЭ была достоверно высокой по сравнению с больными первичной нефропатией без АФС. В отношении количества тромбоцитов достоверных различий между группами не наблюдалось. Однако отмечалось умеренное снижение количества тромбоцитов у 54% больных АФСН.

При изучении биохимического анализа крови больных было выявлено достоверное снижение количества общего белка (гипопротеинемия) по сравнению со здоровыми как у больных первичной нефропатией с АФС ($p < 0,001$), так и без АФС ($p < 0,001$).

Наряду с гипопротеинемией, наблюдалась также диспротеинемия (достоверное снижение количества альбуминов и увеличение глобулинов - $p < 0,001$), а также гипергаммаглобулинемия ($p < 0,01$) и гиперхолестеринемия ($p < 0,001$), что по данным литературы, свойственны АФСН. Сывороточный уровень СРБ у больных обеих групп был значительно выше данного показателя у доноров ($p < 0,001$). Повышение уровня СРБ у больных АФСН, почти в 3 раза превышающего нормативных показателей (0-6мг/л), связанное с системным персистирующим «high grade» воспалением отмечено в основном у больных с тяжелой степенью заболевания у больных АФСН (33%). В то же время у 14% больных первичной нефропатией без АФС наблюдалось почти двухкратное повышение содержания СРБ по отношению к контролю. Это еще раз подтверждает мнение исследователей о том, что при АФС увеличение концентрации СРБ ассоциируется с высоким риском нефро- и кардиоваскулярных осложнений и наличием артериальных тромбозов.

Повышение мочевины ($p < 0,001$) и креатинина ($p < 0,001$) свидетельствует о выраженности поражения почек как у больных первичной нефропатией без АФС, так и у больных АФСН (органа-мишеня).

Изучение общего анализа мочи показало, что наличие белка наблюдалось у больных обеих групп, однако более выраженная протеинурия отмечалась у больных первичной нефропатией без АФС, по сравнению с больными АФСН ($p < 0,05$), что, как было предположено выше, связано с преобладанием среди больных первичной нефропатией без АФС нефротической и смешанной форм заболевания. Наличие эритроцитов в моче наблюдалось в 50% случаев АФСН, и в основном в виде микрогематурии, что также не противоречит данным литературы.

Анализ состояния функции почек (проба Реберга) показал, что у больных обеих исследуемых групп снижение КФ ($p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой) была практически одинаковой. Нарушение фильтрационной функции почек имело место практически у всех больных АФСН, что позволяет считать этот симптом доминирующим при этой патологии. У части пациентов (25%) АФСН обращало внимание изолированное снижение КФ при нормальном уровне креатинина крови, что

по данным литературы можно рассматривать как ранний клинический специфический признак ТМА, который является основным проявлением поражения сосудов при АФС

С целью выявления нарушений внутрипочечной гемодинамики, причиной которых могло быть вазоокклюзивное поражение внутрипочечного сосудистого русла, УЗДГ почечных сосудов была проведена 24 больным АФСН и 20 больным первичной нефропатией без АФС. Обеднение дистального почечного кровотока в режиме цветового доплеровского картирования, снижение скоростных показателей кровотока в интратренальных артериях, особенно в дуговых и междолевых, при исследовании в импульсно-волновом режиме рассматривали как косвенные признаки ишемии паренхимы почек. Для оценки степени нарушения внутрипочечного кровотока была использована шкала, отражающая выраженность выявленных изменений, разработанная Козловской Н.Л.

Так, у больных первичной нефропатией без АФС отмечался нормальный внутрипочечный кровоток (1 балл по шкале Козловской Н.Л.), а у больных АФСН, в зависимости от степени тяжести были выявлены следующие сосудистые изменения:

а) умеренная ишемия (2балла): обеднение внутрипочечного кровотока, снижение скоростей в дуговых артериях и междолевых артериях при нормальных параметрах в сегментарных артериях – преимущественно у больных АФСН средней степени тяжести (70%);

б) выраженная ишемия (3балла): внутрипочечный кровоток прослеживается до междолевых артерий, скорости в междолевых и сегментарных артериях снижены – в основном у больных АФСН тяжелой степени тяжести (30%).

Полученные результаты еще раз подтверждают, что АФСН представляет собой вариант ишемической нефропатии, обусловленный тромботическим поражением внутрипочечного микроциркуляторного русла.

Таким образом, анализ результатов клинико-лабораторных и инструментальных исследований показал, что характерными для АФСН признаками являются: стойкая АГ; нарушение функции почек, прежде всего, фильтрационной; повышение концентрации СРБ; а также нарушение внутрипочечного кровотока. Кроме синдрома почечного поражения для АФСН свойственны клинические проявления поражения сердца, ЦНС, ЖКТ и других внутренних органов, характеризующиеся значительным полиморфизмом клинических симптомов. Признаки снижения почечного кровотока, наблюдаемые при УЗДГ можно рассматривать как косвенные признаки ишемии паренхимы почек.

В четвертой главе **«Иммунологические особенности первичной нефропатии, сочетающейся с антифосфолипидным синдромом»** диссертации работы освещены результаты по изучению особенностей изменений иммунологических показателей и серологических маркеров, а также корреляционная взаимосвязь с клинико-биохимическими

лабораторными показателями первичной нефропатии, сочетающейся с антифосфолипидным синдромом.

Результаты проведенных исследований по изучению состояния иммунной системы у пациентов с нефропатиями показали Т-иммунодефицит, с более выраженным проявлением у больных АФСН ($P < 0,001$). Изучение содержания Т-хелперов показало достоверное их снижение по сравнению, как с контрольной группой ($29,2 \pm 0,83\%$, $P < 0,001$ против $37,1 \pm 0,74\%$) так и с больными первичной нефропатией без АФС ($34,2 \pm 0,68\%$, $P < 0,001$). Уровень другой субпопуляции-Т-цитотоксических лимфоцитов также был снижен у больных обеих групп по сравнению с контролем ($P < 0,01$ и $P < 0,001$). А их абсолютные содержания у больных первичной нефропатией без АФС ($439,6 \pm 24,38$ клеток/мкл) и у больных АФСН ($427,2 \pm 26,70$ клеток/мкл) по сравнению с контрольной группой ($402,1 \pm 23,86$ клеток/мкл) имели тенденцию к повышению, но недостоверно отличались от контроля, что видимо, связано с индивидуальными особенностями организма больных.

Изучение взаимосвязи содержания $CD8^+$ клеток и лабораторных показателей больных АФСН выявило обратную корреляционную связь между абсолютным числом $CD8^+$ клеток и такими показателями как СРБ ($r = -0,301$) и определение гиалиновых цилиндров в моче ($r = -0,632$), т.е. снижение в крови содержания $CD8^+$ клеток способствует повышению концентрации СРБ в крови и гиалиновых цилиндров в моче, что проявляется более выраженной картиной иммуновоспалительного процесса.

В значении иммунорегуляторного индекса (ИРИ) у больных обеих групп наблюдалась тенденция к снижению. Анализ результатов исследования неспецифической резистентности показал, что относительное содержание ЕК-клеток ($CD16^+$) в больных первичной нефропатией без АФС не отличается от значений контроля, тогда как у больных АФСН наблюдалось достоверное ($P < 0,001$) их снижение.

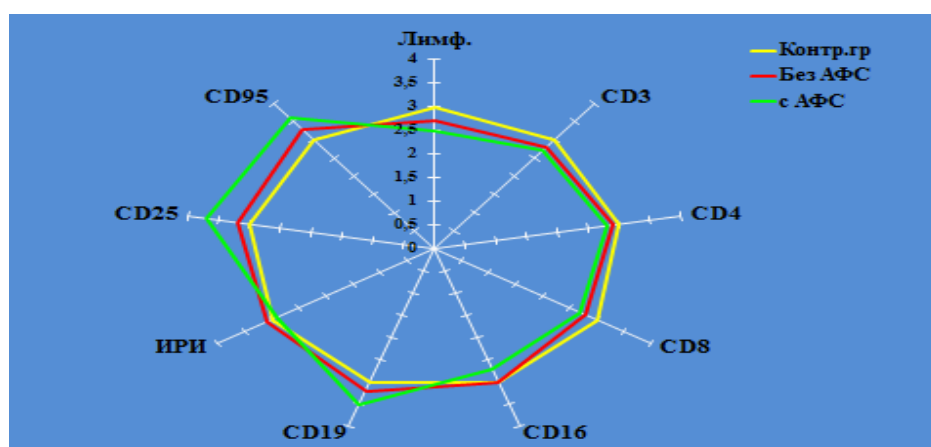


Рис 1. Показатели иммунной системы у больных первичной нефропатии, сочетающейся с АФС и без АФС

Изучение В-системы лимфоцитов показало, что уровень $CD19^+$ клеток повышен по сравнению как с данными контрольной группы ($24,6 \pm 0,77\%$) ($P < 0,001$), так и с данными больных без АФС

($26,3 \pm 0,62\%$)($P < 0,01$). Содержание абсолютного количества В-лимфоцитов у больных АФСН обратно коррелировало с таким показателем пробы Реберга, как КФ ($r = -0,332$). Один из ранних клинических специфических признаков ТМА, как снижение КФ, способствует повышению абсолютного числа В-лимфоцитов и взаимосвязано с степенью тяжести заболевания.

Изучение концентрации сывороточных иммуноглобулинов показало, что среднее содержание IgG в сыворотке крови больных АФСН составило $1762,5 \pm 63,80$ мг/%, что достоверно выше по отношению этого показателя у больных первичной нефропатией без АФС ($1490,6 \pm 29,41$ мг/мл) ($P < 0,001$), и в 1,5 раза выше показателей контрольной группы - ($1146,1 \pm 36,64$ мг/%) ($P < 0,001$). Уровень IgA у больных обеих групп также был высоким по сравнению с контрольными значениями ($P < 0,001$) и с показателями группы сравнения ($P < 0,001$). Содержание IgM у больных АФСН было высоким по отношению как к контрольной группе ($P < 0,001$), так и к группе сравнения ($P < 0,001$), тогда как у больных первой группы этот показатель не отличался достоверностью по отношению к контролю. Следует отметить, что наиболее высокие цифры наблюдались у больных АФСН ($P < 0,001$).

Наблюдалась в 2,5 раза активация ЦИК ($P < 0,001$) у больных первичной нефропатией без АФС ($128,2 \pm 2,71$ усл.ед.) и почти трехкратная – у больных АФСН по сравнению с контрольной группой ($145,3 \pm 2,20$ усл. ед. против $51,2 \pm 1,99$ усл. ед. контроля).

У больных АФСН наблюдалось достоверное повышение количества CD25+-лимфоцитов ($32,2 \pm 0,75\%$) по сравнению как с группой больных первичной нефропатией без АФС ($29,5 \pm 0,63\%$)($P < 0,01$), так и с контрольной группой ($28,1 \pm 0,97\%$)($P < 0,001$). Число лимфоцитов, экспрессирующих антиген апоптоза - CD95+клетки, показало достоверное повышение относительных ($31,6 \pm 1,05\%$) и абсолютных ($763,2 \pm 62,89$ мкл) значений в периферической крови больных АФСН по сравнению с таковыми данными как здоровых ($25,1 \pm 0,93\%$ и $460,0 \pm 33,08$ клеток/мкл), так и больных первичной нефропатией без АФС ($P < 0,001$ и $P < 0,02$).

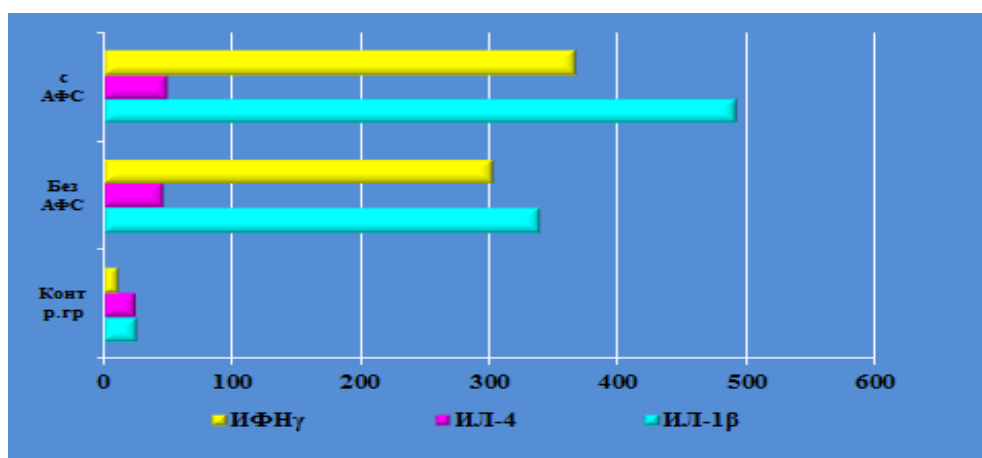


Рис 2. Концентрации цитокинов иммунной системы у больных первичной нефропатии, сочетающейся с АФС и без АФС

Изучение уровня ИЛ-1 β выявило значительное повышение у больных обеих исследуемых групп ($P < 0,001$ и $P < 0,001$). Соотношение повышения концентрации цитокина ИЛ-1 β по отношению к контрольным значениям у больных первичной нефропатией составило 12,7 раз, тогда как у больных АФСН этот показатель превышал в 18,4 раз по сравнению с контролем.

Уровень ИЛ-4 был повышен в 1,9-2,0 раза как у больных первичной нефропатией без АФС ($P < 0,001$), так и у больных АФСН ($P < 0,001$) в сравнении с контрольной группой, что указывает на сбой функционирования цитокиновой сети. На основании выявленных значений было выявлено, что коэффициент соотношения ИЛ-1 β /ИЛ-4 у здоровых лиц равен 1,1; у больных первичной нефропатией без АФС – 7,4; а у больных АФСН этот показатель равен 10,1. В отношении коэффициента соотношения ИФН- γ /ИЛ-4 были получены следующие результаты: здоровые – 0,5; больные первичной нефропатией без АФС – 6,6 и больные АФСН – 7,5.

Таким образом, цитокиновый профиль больных АФСН характеризуется повышенной продукцией как провоспалительных (ИЛ-1 β , ИФН- γ), так и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4), что указывает на дисбаланс в цитокиновой сети при данном заболевании.

Математический анализ иммунологических параметров и показателей системы гемостаза больных АФСН показал весьма выраженную картину положительных и обратных корреляционных взаимосвязей этих показателей. Так, наиболее ярко коррелировало с иммунологическими показателями такие показатели гемостаза, выявляемые для определения ВА, как КВБТплаз.; ЛВРЯ плаз.; ПТИ%; фибриноген, а также ПТВ, КФП, КВБТ и в частности, АЧТВ.

Суммарная совокупность указанных показателей гемостаза дает возможность определению наличия или отсутствия ВА в крови, который является одним из лабораторных критериев АФС, в частности, АФСН. Выраженная корреляционная связь показателей гемостаза с иммунологическими показателями способствует наиболее яркому клинико-иммунологическому проявлению симптоматики у больных, выявленных ВА, что также возможно, может иметь прогностическое значение в ранней диагностике данного заболевания.

Повышенный уровень IgG $\alpha\beta_2$ - ГП I отмечался у 25% больных АФСН (IgG $\alpha\beta_2$ – ГП I - позитивные больные), уровень позитивности которых был следующим: высокий - у 16,6% (81,5ЕД/мл); умеренный – у 16,6% (51,5ЕД/мл) и низкий – у 66,6% (от 10 до 26,5ЕД/мл) больных. Степень позитивности был связан с выраженностью как клинических признаков, так и нарушений иммунологических показателей больных АФСН. Хотелось бы подчеркнуть, что высокий уровень концентрации IgG $\alpha\beta_2$ – ГП I наблюдался у больного с высокой степенью активности заболевания.

Таким образом, для АФСН характерны:

-более выраженная «почечная» симптоматика, по сравнению с больными первичной нефропатией без АФС (стойкая АГ; нарушение функции почек, прежде всего, фильтрационной, на фоне транзиторной

гиперкреатинемии; повышение концентрации СРБ; нарушение внутривисочечного кровотока);

- преобладание у больных АФСН экстраренальных проявлений (клинические проявления поражения сердца, ЦНС, ЖКТ и других внутренних органов - полисиндромность);

- выраженный дефицит клеточного и поликлональная активация гуморального звена иммунитета;

- нарушения соотношений в продукции про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИФН- γ);

- наличие ВА (выявление ВА в плазме не менее 2 раз с интервалом не менее 12 нед. в соответствии с рекомендациями ISTH);

- выявление АТ к β_2 -ГП-I (не менее 2 раз с интервалом не менее 12 нед. в соответствии с рекомендациями ISTH), что по данным литературы, весьма свойственно для АФСН.

В пятой главе «**Особенности клинического течения и нарушений иммунного статуса у беременных с АФС-ассоциированной нефропатией**» диссертации представлены результаты исследования клинических проявлений и иммунологических показателей у беременных, с АФС-ассоциированной нефропатией.

Под нашим наблюдением находились 50 беременных женщин в сроке до 25 недель гестации, которые составили 2 группы. Из них 25 беременных женщин с нефропатией без АФС (НБ без АФС) составили группу сравнения (1-я группа). 25 беременных, страдающих АФСН составили основную группу (2-я группа).

Для выявления нарушений внутривисочечной гемодинамики, причиной которых могло быть вазоокклюзивное поражение внутривисочечного сосудистого русла, использовали УЗДГ почечных сосудов, которая проведена 16 (64%) больным беременным с АФСН и 15 (60%) больным беременным без АФС. Обеднение дистального почечного кровотока в режиме цветового доплеровского картирования, снижение скоростных показателей кровотока в интрависочечных артериях, особенно в дуговых и междольковых, при исследовании в импульсно-волновом режиме рассматривали как косвенные признаки ишемии паренхимы почек. Прямым подтверждением тромбоза интрависочечных сосудов, полученным с помощью УЗДГ, являлся инфаркт почки, который был выявлен у 4 пациентов с вторичным АФС. Для оценки степени нарушения внутривисочечного кровотока и последующих статистических расчетов была использована шкала, отражающая выраженность выявленных изменений, разработанная Козловской Н.Л..

Нефропатия у беременных женщин с антифосфолипидным синдромом характеризуется большей частотой осложнений гестационного периода по сравнению с нефропатиями беременных женщин без антифосфолипидного синдрома: угроза прерывания беременности в 3,7 раза превышало среди беременных с АФС по сравнению с беременными без АФС. Внутривисочечная гибель плода после 10 недель гестации в 4,4 раза больше регистрировалась среди пациенток основной группы. Невынашивание беременности в 3,3 раза,

самопроизвольное прерывание беременности (выкидыш) в 7 раз, неразвивающаяся беременность в 6,3 раза, привычное невынашивание беременности в 4 раза, преждевременные роды до 34 недели беременности в 3,6 раза, гестозы в 7 раз преобладали у нефропатий беременных с АФС.

При клиническом наблюдении у беременных женщин с нефропатией с АФС больше наблюдались симптомы периферического нарушения кровообращения, чем у пациенток без АФС. Так, отек голеней в 2,8 раза, покраснение голеней в 4,7 раза, незаживающие язвы на голенях в 7 раз, онемение, похолодание и резкие боли в верхних или нижних конечностях тела в 4,5 раза и мраморная окраска кожных покровов в 7 раз больше регистрировались у пациенток основной группы по сравнению с показателями группы сравнения.

Со стороны органов средостения тоже наблюдались изменения, свидетельствующие о нарушении кровообращения артериального сосудистого русла. У беременных женщин основной группы одышка преобладала в 4 раза, боль в груди в 3 раза, чувство нехватки воздуха в 6 раз и тянущие боли за грудиной при физической нагрузке в 3,8 раза по сравнению с контрольной группой.

Транзиторная артериальная гипертензия среди пациенток 1-й группы в 3,3 раза встречалась чаще, чем у больных 2-й группы. В то время как умеренная и тяжелая артериальная гипертензия чаще встречались у пациенток основной группы.

Анализ АГ при НБ показал, что ее выраженность оказалась наибольшей у больных с НБ+АФС, у которых зафиксированы максимально высокие цифры как САД (в среднем $161,3 \pm 4,5$ мм рт.ст.), так и ДАД (в среднем $100,2 \pm 2,3$ мм рт.ст.), достоверно превосходящие значения АД у пациентов с «чистым» НБ без АФС Н, которые составили $147,9 \pm 3,7$ мм рт.ст. и $91,7 \pm 2,0$ мм рт.ст., соответственно.

Проведенный анализ показателей артериального давления выявил у беременных нефропатией с АФС наличие связи между частотой АГ и развитием артериальных ($r=0,3$, $p<0,01$) и смешанных тромбозов ($r=0,2$, $p<0,05$), но не венозных тромбозов.

Анализ состояния функции почек (проба Реберга) показал изолированное снижение клубочковой фильтрации (КФ) у пациенток 2-й группы при нормальном уровне креатинина в крови.

Анализ мочевого синдрома при НБ с АФС показал, что только у 12% больных выявилась протеинурия и изменения осадка мочи. Изолированная протеинурия отмечена у 61% пациенток 1-й группы. У пациенток 1-й группы выраженность протеинурии и частота нефротического синдрома значимо ($p<0,05$) превосходили по сравнению с пациентками 2-й группы.

У всех пациенток с НБ с АФС выявился ВА, который определяли двукратно с интервалом не менее 12 недель гестации. А у женщин с нефропатиями беременных (1-я группа) этот антиген не выявлялся, что явились причиной обозначить группу беременных женщин с нефропатиями

без АФС. Концентрацию IgG/IgM аβ₂-ГП I в сыворотке крови определяли только у беременных, выявленных ВА.

Наличие в сыворотке крови серологического маркера - β₂ГП₁ - является подтверждающим критерием диагноза АФС.

Результаты иммунологических исследований у беременных с нефропатией показали, что у этих пациенток в процессе беременности происходит значительные изменения в Т-клеточном звене иммунной системы - низкое содержание CD3+-лимфоцитов ($49,6 \pm 0,87\%$ против $53,0 \pm 1,8\%$ в контроле, $P < 0,05$), особенно у женщин с АФС ($45,4 \pm 1,06\%$, $P < 0,01$). Различия в средних показателях Т-лимфоцитов и их субпопуляций наблюдались между группой женщин контрольной группы и женщин с нефропатией, причем более глубокие изменения наблюдались у женщин с АФС. Так, число CD4+-клеток у женщин без АФС составляло в среднем $31,8 \pm 0,8\%$, что было достоверно выше контрольных значений ($27,5 \pm 1,4\%$), ($P < 0,05$). В то время как у женщин с АФС это значение было достоверно ниже показателей контрольной группы ($P < 0,05$) и в 1,3 раза ниже показателей группы женщин без АФС ($P < 0,01$).

Повышенный уровень CD8+ клеток у женщин контрольной группы, ($42,3 \pm 1,7\%$), был достоверно снижен у женщин с нефропатией – до $32,3 \pm 0,7\%$ ($P < 0,01$) и у беременных с АФС до $21,7 \pm 1,4\%$ ($P < 0,001$).

В связи с дисбалансом субпопуляционного состава Т-лимфоцитов наблюдались изменения и в иммунорегуляторном индексе, который у женщин без АФС был в 1,5 раза ($P < 0,01$) выше контрольных значений и в 1,7 раза выше у женщин с АФС ($P < 0,001$).

У женщин с нефропатией уровень лимфоцитов ранней активации – CD25+ - был достоверно выше по сравнению с данными контрольной группы - $29,1 \pm 1,1\%$ ($P < 0,05$), а максимальное значение наблюдалось у женщин с АФС – $33,7 \pm 0,9\%$ ($P < 0,01$). Пролиферативная активность у женщин с АФС была выше, чем у женщин без АФС ($P < 0,05$).

Было выявлено, что уровень CD16+-клеток у женщин с нефропатией был достоверно выше контрольных значений ($P < 0,05$). А при наличие АФС уровень CD16+-клеток повышен в 1,4 раза, составляя в среднем $14,8 \pm 0,49\%$ ($P < 0,01$). При анализе В-лимфоцитов была отмечена достоверное повышение уровня CD19+-клеток у пациенток с АФС ($31,5 \pm 1,2\%$) в сравнении как с контрольной группой ($24,6 \pm 0,7\%$ - $P < 0,001$), так и с группой женщин без АФС ($27,8 \pm 0,9\%$, $P < 0,05$). Кроме этого, содержание количества В-лимфоцитов у женщин с АФС обратно коррелировало с таким показателем пробы Реберга, как КФ ($r = -0,332$). Один из ранних клинических специфических признаков ТМА, как снижение КФ, сопровождается повышением уровня В-лимфоцитов и находится во взаимосвязи со степенью тяжести заболевания, что не противоречит данным литературы.

Уровень циркулирующих иммунных комплексов при нефропатии повышен, особенно у женщин с АФС ($P < 0,01$). У женщин с нефропатией при анализе цитокинового статуса выявлены что, уровни как провоспалительных

(ИЛ-1 β и ИФН γ), так и противовоспалительных (ИЛ-4) цитокинов повышены. Это особенно выражено у женщин с АФС.

Таким образом, проведенные исследования по изучению состояния иммунной системы у беременных женщин с нефропатией на фоне АФС выявили достоверные изменения как в клеточном, так и в гуморальном и цитокиновом звеньях иммунитета. Согласно полученным результатам, при АФС беременных наблюдается резкое снижение супрессорной активности лимфоцитов (CD8 $^{+}$) и повышение киллерной (CD16 $^{+}$) и пролиферативной (CD25 $^{+}$) активности. При этом наблюдается повышение концентрации IgG и IgA. А уровень ИЛ-1 β , ИЛ-4 и ИФН γ резко повышаются.

ВЫВОДЫ

1. Особенности клинического течения первичной нефропатии, ассоциированной с антифосфолипидным синдромом являются - выраженная «почечная» симптоматика, проявляющаяся: стойкой артериальной гипертензией; нарушением функции почек, прежде всего, фильтрационной; повышением концентрации С-реактивного белка и нарушением внутривисцерального кровотока, а также экстраренальные проявления полиорганного поражения – поражения сердечно-сосудистой, нервной систем, желудочно-кишечного тракта и других внутренних органов - полисиндромность симптоматики.

2. У больных с первичной нефропатией, ассоциированной с антифосфолипидным синдромом выявлено снижение уровня Т-лимфоцитов и его субпопуляционного состава (CD4 $^{+}$ и CD8 $^{+}$). На фоне сниженной киллерной активности (CD16 $^{+}$) наблюдается повышение уровня лимфоцитов ранней (CD25 $^{+}$) и поздней (CD95 $^{+}$) активации. Изменения в гуморальном звене иммунитета характеризуются повышенным уровнем В-лимфоцитов, синтеза сывороточных IgA и IgG, а также концентрации ЦИК.

3. Цитокиновый профиль больных первичной нефропатией, ассоциированной с антифосфолипидным синдромом характеризуется повышенной продукцией как провоспалительных (ИЛ-1 β , ИФН- γ), так и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4).

4. Для первичной нефропатии, ассоциированной с антифосфолипидным синдромом весьма свойственно выявление антифосфолипидных антител, таких как волчаночный антикоагулянт и антител к β_2 -гликопротеину - не менее 2 раз с интервалом не менее 12 нед. Более высокие показатели наблюдаются у больных с высокой степенью активности заболевания.

5. Нефропатия беременных с антифосфолипидным синдромом характеризуется частотой тяжелой АГ, стойким нарушением функции почек, повышением активности свертывающей системы крови, что способствует частому возникновению осложнений гестационного периода.

6. Изменения иммунологических показателей у беременных женщин с нефропатией и АФС характеризуются снижением уровня CD8 $^{+}$ -лимфоцитов

и повышением уровня CD16+- и CD25+- клеток. При этом наблюдается повышение концентрации IgG и IgA, а также уровней ИЛ-1 β , ИФН- γ и ИЛ-4.

**SCIENTIFIC COUNCIL AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREES
DSc.30.08.2018.Tib.50.01 AT INSTITUTE OF IMMUNOLOGY AND
HUMAN GENOMICS**

INSTITUTE OF IMMUNOLOGY AND HUMAN GENOMICS

AKRAMHODZHAeva DILFUZA SHAKADIROVNA

**CLINICAL-IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF
NEPHROPATHIES OF DIFFERENT GENESIS WITH
ANTI-PHOSPHOLIPID SYNDROME**

14.00.36 - Allergy and immunology

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

TASHKENT - 2019

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) on medical sciences was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2017.2.PhD/Tib234

Dissertation has been carried out in Institute of immunology and human genomics Abstract of the thesis in two languages (Uzbek, Russian, English (summary)) on web page to address (www.immunology.uz) and information-educational portal "ZiyoNet" to address (www.ziyo.net)

Scientific chief: **Kamalov Zaynitdin Sayfutdinovich**
Doctor of Medical Sciences, professor

Official opponents: **Irsaliev Fatima Husnutdinovna**
doctor of Medical science

Sabirov Maksud Atabaevich
Doctor of Medical Science, professjr

Leading organization: **Bukhara state medical institut**

Protection will be held " ____ " _____ 2019 at ____ o'clock at the meeting of the scientific council DSc.30.08.2018.Tib.50.01 at the Institute of immunology and human genomics (Address: 100060, Tashkent, str. Academician Y. Gulyamov, 74. Tel / Fax: (99871) 233-08-55, e-mail: immunologiya@qip.ru)

With dissertation is available at the Information Resource at the Institute of immunology and human genomics (registered for the number ____) (Address: 100060, Tashkent, str. Academician Y.Gulyamov, 74. Tel / Fax: (99871) 233-08-55)

Abstract of the thesis sent out on " ____ " _____ 2019 y.
(Mailing report number ____ on " ____ " _____ 2019 y).

T.U. Aripova

Chairman of the scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences, professor, academician

Sh.Kh. Ziyadullaev

Scientific secretary of the scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences

A.A. Ismailova

Chairman of the academic seminar under the scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the research is to study the clinical and immunological aspects of nephropathy of various origins with antiphospholipid syndrome (APS).

The tasks of the research are:

to identify the features of clinical, laboratory and instrumental manifestations in patients with primary nephropathy, combined with APS;

to study the indicators of cellular and humoral immunity, as well as activation markers in patients with primary nephropathy, combined with APS and without APS;

to assess the status of cytokine status in patients with primary nephropathy, combined with APS and without APS;

to investigate the serum level and the value of serological markers (BA and a β 2 – GP I) in primary nephropathy combined with APS;

to study the clinical course and immune disorders

The objects of the study are 126 patients, who were observed at the Tashkent City Nephrology Center and 23 healthy individuals.

The scientific novelty of the research is as follows:

it was found that with nephropathies of different genesis with antiphospholipid syndrome, an increase in the concentration of proteins of the acute inflammation phase (CRP) is associated with the severity of the disease and is associated with a high risk of thrombotic complications;

for the first time, the relationships of immunological parameters with indicators of renal function, clinical and laboratory parameters and indicators of the hemostasis system in patients with primary nephropathy associated with antiphospholipid syndrome have been studied;

the correlation between the corresponding reduction in T-cell level (CD3 +, CD4 +, CD8 +) and the index of non-specific resistance (CD16 +) in nephropathies of various origins with the antiphospholipid syndrome was proved;

an inappropriate increase in the levels of pro (IL-1 β , IFN- γ) and anti-inflammatory cytokines (IL-4) was found in primary nephropathy associated with the antiphospholipid syndrome.

Implementation of research results. On the basis of the obtained scientific data on the study of clinical and immunological aspects and the development of new methods for the diagnosis of nephropathy of various origins with the antiphospholipid syndrome, the following methodical recommendations are presented:

“Serological markers and immunological features of primary nephropathy with and without antiphospholipid syndrome” (conclusion of the Ministry of Health 8n-d / 31 dated February 28, 2018). This methodical recommendation substantiates the use of the definition of serological and immunological markers for the diagnosis, the application of timely treatment and preventive measures, as well as the prognosis of the development of the disease in patients with nephropathies of various genesis with antiphospholipid syndrome;

"Comparative analysis of immunological indicators of primary and secondary APS-associated nephropathy" (the conclusion of the Ministry of Health 8n-d / 31 dated February 28, 2018). This methodical recommendation allows for the timely identification and comparison of disorders of the immune system, the prognosis of the development of the autoimmune process, thereby helping to prevent complications in nephropathies of various origins with the antiphospholipid syndrome;

the results of research on the study of clinical and immunological features, the development of new methods for diagnosing nephropathies of various origins with the antiphospholipid syndrome have been introduced into the practical public health of the republic, in particular, the practical activities of the Bukhara regional diversified medical center, the City Nephrological Center of Tashkent, in I- and III- Clinics of the Tashkent Medical Academy (opinion of the Ministry of Health 8n-s / 246 dated December 25, 2018). The results help to improve the quality of medical care, with the help of new methods of diagnosis and treatment to increase the predialysis period, reduce the percentage of complications, improve the quality of life of patients and reduce the length of hospital stay, which will lead to cost-effectiveness.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, five chapters, conclusion, conclusions, practical recommendations and a list of references and applications. The volume of the dissertation is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАРИ РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. З.С.Камалов, Д.Ш.Акрамходжаева. Современные представления о первичном гломерулонефрите (нефропатии) и гломерулонефрите с антифосфолипидным синдромом./ Ж.Теоретической и клин. медицины, Ташкент, 2011. – N.5, -С.9-16. (14.00.00; №3).

2. Д.Ш.Акрамходжаева, З.С.Камалов. Особенности клинического течения первичной нефропатии с антифосфолипидным синдромом./ Ж.Теоретической и клин. медицины, Ташкент, 2011. – N.3 , -С.24-28. (14.00.00; №3).

3. З.С.Камалов, Д.Ш.Акрамходжаева. Иммунологические особенности первичной АФС-ассоциированной нефропатии.// Ж. Физиология и патология иммунной системы. Иммунофармакогеномика. Москва, 2012. Т.14, N11. - С.23-28. (14.00.00; №146).

4. З.С.Камалов, Д.Ш.Акрамходжаева. Иммунологическая характеристика первичной и вторичной АФС-ассоциированной нефропатии // Ж.Теоретической и клин. медицины, Ташкент, 2014. №3, Т.1, -С.63-66. (14.00.00; №3).

5. Д.Ш.Акрамходжаева, З.С.Камалов, Т.У.Арипова. Особенности клинического течения нефропатии у беременных с АФС и без АФС// Ж.Теоретической и клин. медицины, Ташкент, 2016. №6, -С.92-97. (14.00.00; №3).

6. Д.Ш.Акрамходжаева, З.С.Камалов. Иммунологические и генетические особенности антифосфолипидного синдрома ассоциированной нефропатией беременных // Ж.Теоретической и клин. медицины, Ташкент, 2017. №1, - С.110-114. (14.00.00; №3).

II бўлим (II часть; II part)

7. Д.Ш.Акрамходжаева, З.С.Камалов. Состояние клеточной и гуморальной системы иммунитета у больных хроническим гломерулонефритом с антифосфолипидным синдромом.// Сб.науч.труд. научно-практ. конф. «Клин. иммунол., иммуногенетика с междисц. пробл» с межд. участием, посв. 25-л. Инст. иммунол. АН РУз. Ташкент 2010. -С.15-16.

8. Д.Ш.Акрамходжаева, З.С.Камалов. Цитокиновый статус при первичном и вторичном антифосфолипидном синдроме.// Материалы конференции посвященной юбилею ТаШИУВ. Ташкент 2012. -С.15-16.

9. Д.Ш.Акрамходжаева, А.К. Зуфаров, Д.Ф. Закиров. Иммунологические особенности первичной нефропатии, ассоциированной с антифосфолипидным синдромом. // Тез. докл. Межд. науч-практ. конф. посв. 10-летию ГУ «Институту нефрологии НАМН Украины» «Достижения в

нефрологии, диализе и трансплантации почки» 29.09-01.10.2011, Одесса, Украина, Укр.ж. нефрологии и диализа, приложения №1-2011, -С.18.

10.З.С.Камалов, Д.Ш.Акрамходжаева. Комплексная оценка иммунной системы у больных первичной АФС-ассоциированной нефропатией. //Объединенный иммунологический форум РАН. Российский иммунологический журнал Т.7(16), №2-3,2013 Апрель-Сентябрь.-С.266

12. З.С.Камалов, Д.Ш.Акрамходжаева. Сравнительная оценка иммунного статуса у больных АФС-ассоциированной нефропатией. //Сб.науч.трудов Респ. научно-теор. конф. «Женщина в науке и образовании», Ташкент, 24 мая 2013. –С.191-192

13. Д.Ш.Акрамходжаева, З.С.Камалов. Сравнительный анализ концентрации некоторых цитокинов при различных формах антифосфолипидного синдрома.// Конференция молодых ученых Института Иммунологии АН РУз. Ж.Теорет. и клин. медицины, Ташкент, 2013. -С.145-146.

14. Д.Ш.Акрамходжаева, З.С.Камалов. Клинико-лабораторные особенности течения нефропатии у беременных с и без антифосфолипидного синдрома // Ж.Терапевтический вестник Узбекистана, Ташкент, 2016. №4, - С.112-113.

15. Z.S.Kamalov, D.Sh.Akramhodzhaeva. The production of some cytokines in primary APS-associated glomerulonephritis // European research. UK. London, 2016. –P.100-102.

Автореферат «Nazariy va klinik tibbiyot jurnali» журнали таҳририятида
таҳрирдан ўтказилди

Босишга рухсат этилди: 23.01.2019.
Бичими: 60x84 1/8. «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табағи 4. Адади: 100. Буюртма: №09

100060, Тошкент, Я. Ғуломов кўчаси, 74.

«TOP IMAGE MEDIA»
босмаҳонасида чоп этилди.