

**ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc. 28.12.2017. Tib. 59.01 РАҚАМЛИ ИЛМЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ

ФАЙЗИЕВА ДИЛОРОМ БЎРИТОШЕВНА

**ЭНДОГЕН УВЕИТЛАРНИНГ ДИАГНОСТИКАСИ, КЛИНИК-
ИММУНОЛОГИК ТАВСИФИ, ДАВОЛАШ ВА ПРОФИЛАКТИКАСИ**

14.00.08 – Офтальмология

**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 doctor of philosophy (PhD)

Файзиева Дилором Бўритошевна

Эндоген увеитларнинг диагностикаси, клиник-иммунологик
тавсифи, даволаниши ва профилактикаси.....3

Файзиева Дилором Буритошевна

Диагностика, клинко-иммунологическая характеристика,
лечение и профилактика эндогенных увеитов.....27

Fayzieva Dilorom Buritoshevna

Diagnostic, clinical-immunological characteristics,
treatment and prevention endogenous uveits.....51

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works54

**ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc. 28.12.2017. Tib. 59.01 РАҚАМЛИ ИЛМЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ

ФАЙЗИЕВА ДИЛОРОМ БЎРИТОШЕВНА

**ЭНДОГЕН УВЕИТЛАРНИНГ ДИАГНОСТИКАСИ, КЛИНИК-
ИММУНОЛОГИК ТАВСИФИ, ДАВОЛАШ ВА ПРОФИЛАКТИКАСИ**

14.00.08 – Офтальмология

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

ТОШКЕНТ – 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2018.2.PhD/Tib47 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент врачлар малакасини ошириш институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.tdsi.uz) ва “Ziyonet” ахборот таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Камилов Халиджан Махамаджанович
Тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Билалов Эркин Назимович
Тиббиёт фанлари доктори, профессор

Ишигов Ибрагим Огаевич
Тиббиёт фанлари доктори, профессор
(Қозоғистон)

Етакчи ташкилот:

**РФ ССВ «Академик С.Н. Федоров номидаги
«Кўз микрохирургияси» ТИТК» МТТМ
(Россия Федерацияси)**

Диссертация ҳимояси Тошкент давлат стоматология институти ҳузуридаги DSc. 28.12.2017. Tib. 59.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2019 йил «__» _____ куни соат ____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100047, Ташкент ш., Яшнабод тумани, Махтумкули кўчаси, 103. Тел.: (+99871) 230-20-65; факс: (+99871) 230-47-99; e-mail: tdsi2016@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент давлат стоматология институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100047, Ташкент ш., Яшнабод тумани, Махтумкули кўчаси, 103. Тел.: (+99871) 230-20-65.

Диссертация автореферати 2019 йил «__» _____ куни тарқатилди.

(2019 йил «__» _____ даги ___ рақамли реестр баённомаси).

Ж.А.Ризаев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
раиси, тиббиёт фанлари доктори

Л.Э.Хасанова

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

М.С. Касимова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Сўнги йилларда увеит кўз касалликлари орасида етакчи ўринлардан бирини эгаллаб келмоқда. Увеитлар кўзнинг яллиғланиш касалликлари ичида энг оғир шакли ҳисобланади, чунки улар этиологик омилларнинг кенг спектри, патогенези мураккаблиги, кўзда ногиронликка олиб келувчи кескинлашувларнинг кўп учраши билан фарқ. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, «... ҳар йили дунёда кўз касалликлари орасида увеит касаллиги билан хасталанган беморлар орасида 15% оғир асоратлар натижасида ногиронликни келтириб чиқармоқда»¹. Сўнгги йигирма йилда барча ёш гуруҳларида увеитлар билан касалланиш, уларнинг этиологик спектри ўсиши кузатилмоқда.

Жаҳон миқёсида кўз касалликлар, хусусан, эндоген увеит касалликлари эрта босқичда ташҳислаш, даволаш ва профилактика усуллари такомиллаштиришга йўналтирилган илмий-тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Дунёнинг етакчи мутахассислари офтальмологлар, генетиклар, иммунолог ва биолог олимларнинг кўп йиллик тадқиқотлари натижасида кўз қон томирли қавати яллиғланиш касаллигининг патогенези ва этиологиясига нисбатан қарашларни ўзгартириб юборди. Увеит кўз қон томирли қаватининг яллиғланиш касаллиги ҳисобланиб, келтириб чиқарувчи омилларнинг турли хиллиги ва оғир кечиши билан фарқланади. Кўз метаболизмнинг локал ўзгаришларини характерловчи биокимёвий тадқиқотлар учун очиқ биологик объект кўз ёш суюқлиги ҳисобланади. Кўз ёшидаги метаболик жараёнлар кўзда ҳам нормада, ҳам патологияда содир бўладиган алмашинув жараёнлари билан яқин боғлиқ. Кўз ёш суюқлиги таркиби турлича касалликларда тўқима даражасида ўзгариб боради. Кўз ёш таркиби ва кўз ички тузилишида содир бўладиган патологик жараёнлар ўртасида фарқ бор².

Мамлакатимиз аҳолисини ижтимоий ҳимоя қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш, жумладан кўз касалликлар, хусусан, эндоген увеит касалликларида кечувчи иммунологик бузилишлар сабабларини аниқлаш, эрта ташҳислаш, 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 йўналтирган ҳолда соғлиқни сақлаш соҳасини, энг аввало, унинг дастлабки бўғинини, тез ва шошилишч тиббий

¹ World Health Organization website, 2014.

² Сенченко Н.Я., Щуко А.Г., Малышев В.В., 2014

ёрдам тизимини янада ислоҳ қилиш»³ вазифалари белгиланган. Бу борада жумладан инсонлар саломатлигини мустаҳкамлаш, айниқса, эндоген увеитларни эрта даврида ташхислаш ва даволашни юқори замонавий усуллари 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. Офтальмологик касалликларнинг кенг тарқалганлиги ва интенсив ўсиб бораётганлиги ўзида катта ижтимоий муаммони ҳосил қилади (Данилевский Н.Ф. ва бошқалар, 2010; Рабинович О.Ф. ва ҳаммуаллиф, 2014; Yoshimura Y., et al., 2006). Сўнги йиллардаги тадқиқотлар этиологияси ва патогенезидан қатъий назар увеитларда иммун тизимининг ҳолати муҳим рол ўйнашини кўрсатди. Кўп муаллифларнинг ишларида Т-ҳужайра субпопуляциялар ортиқчалиги ёки етишмаслиги билан боғлиқ иммунитетни бошқаришдаги нотурғунлик, касалликка ташхис қўйиш ва терапия маҳсулдорлигини назорат қилишда комплекс ҳосилот тизимида гаммапатия ва бузилишларнинг аҳамияти кўрсатилган (Рябсева А.А., ҳаммуаллиф, 2007; Amer R, et al., 2007; Liao T et al., 2007; Ke Y et al., 2008; Manickam B. et al., 2011).

Сўнги йиллардаги тадқиқотлар организмнинг нормал ишлашида иммунитетда номуносивликнинг бўлмаслиги иммун ва эндокрин тизимларнинг ўзаро турғун ишлаши натижаси ҳисобланишига гувоҳлик қилмоқда (Воеводин Д.Н., Розанова Г.Н., 2006; Сичугов Г.В., 2006; Geyn S.V., 2007; Gerlo S. et al, 2006; Lau J. Et al, 2006; O'Connor J.S. et al, 2008), бу турғунликнинг бузилиши патологик жараёнлар ривожланишида муҳим рол ўйнаши мумкин. Кўзларнинг баъзи касалликларида гормонал оғишлар ҳақида маълум. Шундай қилиб, тажриба ва клиникада увеит клиник кечувининг оғирлиги билан гормонлар таркиби (Комаров О.С., 2006; Проенса Н. Ва бошқалар 2008), герпетик кератитнинг – тестостерон даражаси

³ «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси» ПФ-4947-сон Фармони

(Зайнутдинова Г.Х., 2002) ўртасида ўзаро боғлиқлик аниқланган. Лекин яллиғланиш жараёнларида иммун ва эндокрин тизимларининг ўзаро таъсири ҳақидаги маълумотлар кам ва турли характерга эга (Chan C.C. et al, 2004; Sawood T.J. et al, 2006). Шунинг учун кўз қобиғида яллиғланиш жараёнларини иммунологик бошқарувини, шунингдек иммун ва эндокрин тизимларнинг ўзаро таъсирини таъминловчи механизмлар кўп жиҳатдан аниқланмаган дейишга тўғри келмоқда.

Кўз қобиғида яллиғланиш ва дистрофик жараёнларда организмнинг асосий тизимлари ишида бузилишлар аниқланиши ташхис қўйиш, башорат қилиш ва патогенетик асосланган терапия қўллаш учун муҳим клиник аҳамиятга эга. Бу тизимларнинг ўзаро боғлиқлигини ўрганиш шунингдек кўз қобиқларида яллиғланиш касалликлари ривожланишида гомеостаз сақланишининг механизмларини, патогеник қонуниятларни тушуниш учун назарий аҳамиятга эга.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент врачлар малакасини ошириш институтининг №02090009-сонли “Умумий жарроҳлик ва тезкор тиббий ёрдамда янги технологиялар” (2012-2014-йиллар) илмий-тадқиқот ишлари режаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади эндоген увеитларнинг диагностикаси, клиник-иммунологик тавсифи, даволаш ва профилактикасини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

иммун-яллиғланиш тавсифидаги эндоген увеитлар ривожланишининг этиологик омилларнинг аҳамиятини ретроспектив маълумотлар асосида таҳлил қилиш;

эндоген увеит билан касалланган беморларда иммун тизимнинг ҳужайра ва гуморал бўғими кўрсаткичларини таққосий баҳолаш;

эндоген увеит билан касалланган беморлар кўз ёш суюқлигида носпецифик резистентлик омиллари кўрсаткичларини аниқлаш;

иммун-яллиғланиш жараён тавсифини ўрганиш асосида эндоген увеит билан касалланган беморларда ташхисий мезонларини такомиллаштириш;

лейкоцитар индексларни ўрганиш асосида эндоген увеитларни ташхислаш учун компьютер дастури ишлаб чиқиш ва уни амалиётга тадбиқ этиш;

вирус этиологияли увеит билан касалланган беморларда таклиф этилган патогенетик жиҳатдан асосланган комплекс даволаш ва профилактика усулининг клиник-иммунологик самарадорлигини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика клиник офтальмологик шифохонасида даволанган 81 нафар увеитли беморлар проспектив, 1174 нафар беморлар ретроспектив маълумотлари ва 21 нафар соғлом шахслар олинди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида кўз ёш суюқлиги, вена қони ва зардоби биокимёвий ва иммунологик тадқиқотлар учун олинди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, офтальмологик, биокимёвий, иммунологик, проспектив, ретроспектив, ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

кўрув аъзолари қон томирли қаватининг яллиғланиш касалликларида маҳаллий ва тизим даражаларида патогенетик ноқулай реакциялар ривожланиб, улар қон зардоби ва кўз ёш суюқлигида ЛИИ, ИЛ-1 β , ФНО- α ва IgG миқдорларини ортиши билан намоён бўлиши исботланган;

ОРИ, ЛЭЧТНИ, ЛГИ, ЛИ кўрсаткичларни қўлланилиши эндоген увеитларга аниқ ташхис қўйишда, касаллик кечишини башоратлашга ҳамда беморларни даволаш муддатларини қисқартиришга олиб келувчи самарали даволаш усулини танлаш имконини берган;

Бактериал ва вирус этиологияли увеитларда ИЛ-1 β , аутоиммун этиологияли увеитларда эса ИЛ-4, С-реактив оқсил, ФНО- α , фибриноген ва неоптерин миқдорини ортиши билан намоён бўлувчи кўрув аъзолари қон томирли қаватининг маҳаллий иммун-яллиғланиш жараёнини ривожланишида организмнинг иммун ҳимоя тизимини аҳамияти аниқланган;

Вирус этиологияли увеитли беморларни даволаш негизида IgA, IgM ва IgG миқдорларининг камайиши, яллиғланиш маркерлари - неоптерин, ФНО- α ва фибриноген миқдорларининг камайиши аниқланган.

Тадқиқотларнинг амалий натижалари қуйидагиларда акс этган:

эндоген увеитларда интраокуляр яллиғланишда кўзнинг маҳаллий иммун тизими ҳолати ва аутоантигенларга қаршилик механизмларининг таъсири аниқланган;

эндоген увеитлар билан касалланган беморларда касалликни эрта таққосий ташхислаш ҳамда ва уларга мақсадга йўналтирилган даволаш чораларини такомиллаштириш имконини берувчи компьютер дастури ишлаб чиқилган;

вирус этиологияли увеит билан касалланган беморларда кузатилган иммун-биокимёвий бузилишларни эътиборга олган ҳолда таклиф этилган даволаш усули касалликнинг асоратлари ва рецидивлар сонини камайтиришга кўмаклашади.

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 маълумотлари билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Натижаларнинг илмий аҳамияти шундан иборатки, эндоген увеитларда олинган маълумотлар нафақат вирус, бактериял ва аутоиммун интраокуляр яллиғланиш, балки кўзнинг иммун тизими ва умуман аутоантигенларга қаршилик механизмини ишлаб чиқиш мақсадини тушунишга имкон яратилганлиги, ҳамда вирус этиологияли эндоген увеитларнинг даволаш негизида олинган натижалар интраокуляр яллиғланишга нисбатан иммунофармакологик самара қон ва кўз ёш суюқлиги ҳимоя тизимида аниқланган бузилишларни коррекциялашнинг мақсадга мувофиқлигини исботланишидан иборат.

Диссертациянинг амалий аҳамияти шундаки, эндоген увеитли беморларда аниқланган клиник-иммунологик бузилишларни, интеграл лейкоцитар индексларни қўллаш орқали эрта таққосий ташхислаш усулини ҳамда вирус этиологияли увеитларни даволаш ва олдини олишнинг такомиллашган комплекс даво усулини тавсия этилишидир.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Эндоген увеитларнинг диагностика, клиник-иммунологик тавсифи, даволаш ва профилактикаси бўйича олинган илмий натижалар асосида:

“Эндоген увеитларнинг диагностикасида интеграл гематологик параметрлар” мавзусидаги услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 18 октябрдаги 8Н-р/280-сонли маълумотномаси). Ушбу услубий тавсиянома эндоген увеитларнинг сабабларини аниқлаш, эрта ташхис қўйиш, касалликни маҳсулдор даволаш ва унинг кескинлашувини олдини олишга хизмат қилади;

“Кўрув аъзоси вирусли касаллигини ташхислаш ва даволаш” мавзусидаги услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 13 октябрдаги 8Н-р/313-сонли маълумотномаси). Ушбу услубий тавсиянома увеит касаллигини ташхислашни такомиллаштириш, даволашни муқобиллаштириш ва самарадорлигини оширишга хизмат қилади;

Эндоген увеитларнинг диагностикаси, клиник-иммунологик тавсифи, даволаш ва профилактикасини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика клиник офтальмологик шифохонаси, Жиззах, Навоий, Фарғона ва Самарқанд вилоят кўз касалхоналари амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 18 февралдаги 8Н-з/21-сон маълумотномаси) Жорий қилинган натижалар тиббий ёрдам сифатини оширади, ташхислаш ва даволашнинг янги услубларни қўллаш орқали касалликнинг асоратларини камайтириш, беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш ҳамда беморларнинг стационарда даволаниш муддатини қисқартириш ҳисобига иқтисодий самарадорликка имкон яратади.

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

муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 16 илмий иш, шулардан 7 таси журнал мақолалари, шу қаторда 4 таси республика ва 3 таси чет эл журналларида, улар фалсафа доктори диссертациясининг асосий илмий натижаларини оммалаштириш учун Ўзбекистон Республикасининг Олий аттестация комиссияси томонидан тавсия қилинган (PhD).

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан ташкил топган. Диссертация ҳажми 126 саҳифани ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Диссертациянинг **“Кириш”** қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги, мақсади ва вазифалари асосланади, объекти ва предмети характерланади, тадқиқотнинг республикада фан ва технологияларни ривожлантиришнинг истиқболли йўналишларга мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари ифодаланади, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти, тадқиқот натижаларининг амалиётга киритилиши ёритилади, оммалаштирилган ишлар ва диссертация тузилиши ҳақида маълумотлар келтирилади.

Диссертациянинг биринчи **“Эндоген увеитлар муаммосининг замонавий ҳолати”** бобида адабиётлар ҳақида маълумот келтирилади. Бу бобда турли этиологияга эга увеитларнинг этиологияси ва иммунопатогенезлари, кўз зарарланганида иммун тизимнинг турли ҳалқаларининг патогенетик роли ва увеал трактнинг яллиғланишли зарарланишларини даволаш натижаларининг солиштирма таҳлили, терапиянинг маҳсулли методларини қидириш зарурияти таҳлил қилинган.

Диссертациянинг иккинчи **“Эндоген увеитли беморларнинг клиник тавсифи ва қўлланилган тадқиқот усуллари”** бобида фойдаланилган материаллар ва тадқиқот усуллари таърифланган. Махсус ишлаб чиқилган индивидуал харита ёрдамида 18 дан 50 ёшгача бўлган 102 бемор сўров ва кўрикдан ўтказилган. Барча беморларга клиник-офтальмологик, ускунавий текширув, иммунологик ва биокимёвий усуллар ўтказилган.

Касаллик ривожланишининг асосий патоген механизмларининг ўзига хослигини белгилаш учун турли этиологияга эга эндоген увеитларнинг клиник аломатлари, биокимёвий, иммунологик ривожланиш механизмларининг солиштирма таҳлили амалга оширилган.

Даволаш маҳсулдорлигини аниқлаш учун даволаш клиник самарадорлиги, касалликнинг даволашдан кейин ривожланишининг асосий патогенетик механизмлари ҳолатининг солиштирма таҳлили ўтказилган.

Ўтказиладиган даволаш усулига кўра беморлар 2 гуруҳга ажратилди: 1-гуруҳ – асосий (анъанавий даволанган) гуруҳ беморлари (32 бемор); 2-гуруҳ – анаънавий даволашга қўшимча тарзда 10 кун давомида кунига

1 таблеткадан 2 марта ичишга Коглумет таблеткаси, 15 кун давомида кунига 5-6 марта 2 томчидан конъюнктивал бўшлиққа Лактофлор препарати томчисини олган асосий гуруҳ беморлари (40 бемор).

Клиник тадқиқот беморлар ҳаётининг анамнезини тўплаш, касаллик давомийлигини аниқлаш, соматик патология билан олдинги ўтказилган даволашнинг кечувини аниқлашдан иборат бўлди.

Олинган натижаларнинг статистик таҳлили вариацион статистика усуллари ёрдамида ўтказилган. Ўртача миқдорлар фарқининг ишончлилиги 95% ишончлилик интервалида Стъюдент мезони асосида баҳоланган ($P < 0,05$).

Диссертациянинг учинчи “**Эндоген увеит билан касалланган беморларнинг клиник-инструментал текширув натижалари**” бобида тадқиқот ўтказилган беморлар материалида келтирилган. Турли этиологияли увеитларнинг клиник турлари, жинс, ёш ва учраш сонининг солиштирма вазнини аниқлашда катта аниқликка эришиш мақсадида биз 2008-2012-йилларда Республика клиник офтальмологик касалхонасида бўлган беморларнинг 1174 касаллик тарихлари таҳлил қилинди.

Тадқиқот натижаларининг кўрсатишича, 2009 йилдан 2011 йилгача беморларнинг сони энг юқори нуқтага етган, 2012 йилдан эса беморлар сонининг сезиларли камайиши кузатилмоқда. Бунда 2012 йилда беморлар сони 2009 йилдаги билан таққослаганда 1,35 марта камайган.

Ёш тоифалари бўйича увеал тракт касалликларининг таҳлили беморларнинг энг катта солиштирма улуши энг меҳнатга лаёқатли даврга тўғри келишини кўрсатади. Бундан ташқари, ёш тоифаларини ортиши бўйича аёл жинсли касаллар сонининг ортиши аниқ кузатилган.

Турли этиологияли увеитлар клиникаси кўп жиҳатдан этиологик омилга боғлиқлиги маълум. Бу омиллар касаллик кечувини чуқурлаштириши ва турли кескинлашувлар, шу қаторда қабул қилинадиган дори воситаларидан салбий таъсирлар ривожланиш хавфини ошириши мумкин.

Юқорида келтирилган ҳолатни ҳисобга олиб, биз 2008 дан 2012 йилгача стационар даволашда бўлганларда sIgA қараб увеал тракт патологияларининг турли нозологик шакллариининг учраш сонини таҳлил қилдик.

Олинган натижалар кўрсатдики, увеал тракт патологияси бўлган 1174 кузатилган беморларда инфекция ва инфекция-аллергик эндоген увеитлар аниқланган – 523 (44,5%) ва 403 (34,3%) беморларда увеитлар тизимли касалликлар билан боғлиқ бўлди. Бундан ташқари, ўрганилган беморларда бир хил аллергия ва посттравматик увеитлар (56 бемор – 4,77%) аниқланган ва аниқланмаган этиологияли увеитлар 11,6% ҳолатда аниқланган (136 бемор).

Этиологик омиллар таҳлил қилинганида эса инфекция ва инфекция-аллергик эндоген увеитга эга беморлар орасида вирусли (ВПГ) – 123 (10,5%) ва ВПГ+ЦМВ – 106 (9,03%) беморда кузатилди. Тизимли касалликларга боғлиқ увеитларнинг нозологик шакллариини ўрганиш алоҳида қизиқиш

уйғотди ва ўрганилган беморлар ўртасида ревматоид этиологияли эндоген увеитли шахслар кўп бўлганлиги аниқланди, бунда ревматик касалликларда (ревматик артрит – 91 ва ревматизм – 96 бемор) ва Фогт-Коянаги-Харад синдромида – 114 бемор (9,14%) қайд қилинди.

Иммун гомеостазининг ифодаланган бузилишлари бўлган популяцияда иммун етишмовчилиги ҳолатлари ўсиши негизида кечувчи турли этиологияли увеитларни этиологик намоён бўлиш имкониятлари кенгайганлигини ҳисобга олиб, комплекс даволашга вирусга қарши препаратлар ва иммуномодуляторларни қўшган ҳолда кўзнинг ушбу патологиясини даволашда сифатли янги ёндашувни талаб қилади. Юқорида келтирилганлар кўзнинг яллиғланиш касалликларига ташхис қўйишга янги услубий ёндашувларни ишлаб чиқиш, рецидивлар ва касаллик ривожланиш ҳолатларини камайтириш, оқибатларини яхшилаш мақсадида тўғри чораларни қўллаш учун башорат мезонларини ифодалаш зарурияти ҳақида гувоҳлик қилади.

1-жадвал

Турли генезли увеитларга эга беморларнинг шикоятлари (% да)

Шикоятлар	Бактериал этиологияли увеитлар	Вирус этиологияли увеитлар	Аутоиммун этиологияли увеитлар
Кўриш қобилиятининг қисман ёки тўлиқ йўқотилиши	28,9	36,7	39,9
Кўриш қобилиятининг ёмонлашуви ёки суст кўриш	16,5	19,2	26,9
Кўриш қобилиятининг тўсатдан пасайиши	8,33	11,04	7,96
Кўзда кўриш қобилиятининг пасайиши	4,16	6,44	5,0
Оғриқ синдроми	29,2	26,1	20,9
Кўзда оғриқ	25,0	20,4	18,9
Кўз олмасининг ҳаракатланишидаги оғриқ	4,16	5,74	2,0
Бошқа шикоятлар	53,6	48,3	58,2
Кўз ёшланиши	9,0	6,9	7,94
Ёруғликдан кўркиш	12,5	11,5	18,0
Шох парданинг хиралашиши	10,7	10,3	7,0
“Кўзда туман”	10,7	10,3	14,1
Хемоз	3,57	2,41	3,0
Кўзда ёт жисм сезиш	7,14	6,9	8,2

Биз турли этиологияли эндоген увеитлар билан касалланган 78 беморда касалликнинг клиник тавсифларини проспектив ўргандик: улардан – 24 бемор (47 кўз) бактериал этиологияли увеит, шундан 13 таси (41,0%) эркак ва 11 таси (45,9%) аёл; вирус этиологияли увеит – 32 (41,0%) бемор (59 кўз), бундан 15 (45,5%) эркак ва 17 (54,5%) аёл ва аутоиммун этиологияли увеит – 22 та (28,2%), улардан 10 таси (62,5%) эркак ва 12 таси (37,5%) аёл аниқланди. Барча тадқиқотлар 18 дан 50 ёшгача ўтказилди. Ўртача ёш $34,2 \pm 5,8$ ёшни ташкил қилди.

Этиологик омилга боғлиқ равишда касалликнинг турли нозологик шаклларнинг учраш сони натижаларининг таҳлили беморларнинг асосий гуруҳини вирус этиологияли беморлар ташкил қилганлигини кўрсатди. Шундай қилиб, герпетик увеитлар (ВПГ) ва аралаш этиологияли (ВПГ+ЦМВ) увеитлар деярли бир хил – мос равишда 12,8% ва 10,3% марта учради. Бактериал этиологияли увеитга эга беморларда касалликнинг асосий омиллари турли бактериялар, сил таёқчалари ҳисобланган, бу мос равишда 10,3% ва 7,0% ни ташкил этди.

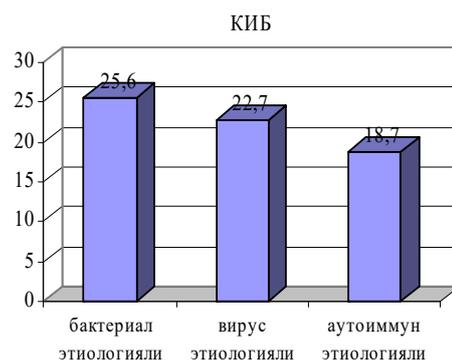
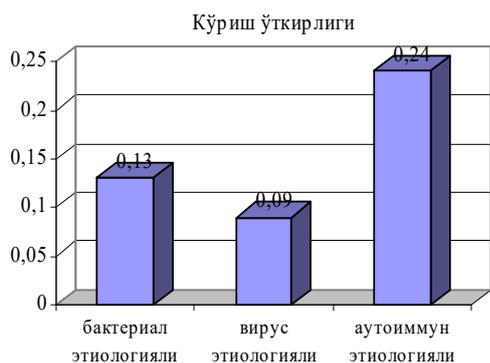
Этиологик омилларнинг таҳлили тизимли касалликлар билан боғлиқ увеитларда касалликнинг асосий омиллари ревматоид артрит (14,1%), ревматизм (9,0%) ва Фогта-Коянаги-Харада синдроми (10,3%) ҳисобланганлигини кўрсатди. Увеал трактда яллиғланиш тракти жойлашувининг таҳлили 39 беморда олдинги увеитлар (48,7%), 14 (17,9%) беморда – периферик увеит, 25 (32,1%) беморда – орқа увеит кузатилганлигини кўрсатди.

Кўпинча увеит билан оғриган барча беморларда кўриш қобилятининг қисман ёки тўлиқ йўқотилиши ва оғриқ синдромига шикоятлар кузатилган.

Шу билан бирга беморлар шикоятининг бир қисми вирус этиологияли увеитга эга беморлардан кўра, аутоиммун этиологияли увеитга эга беморларда кўп учрашини (ёруғликдан кўрқиш, “кўзда туман”) айтиб ўтиш лозим. Барча гуруҳдаги беморлар хемоз, ёт жисм сезиш ва ёруғликдан кўрқишга камроқ шикоят қилишган (1-жадвал).

Кўз ичи босимини ўлчаш (КИБ), кўриқдан ўтказиш, офтальмоскопия ва бошқаларни ўз ичига олувчи объектив офтальмологик тадқиқотда касалланган кўзнинг (ёки икки томонлама шикастланган кўз), кўриш қобилятини қисман ёки тўлиқ йўқотишгача, кўриш қобилятлари анча пасайиши кузатилган (1-расм).

КИБ катталиги ва яллиғланиш жараёни бўлиши ўртасида эҳтимоли бўлган алоқани кузатиш жуда қизиқ бўлди, чунки увеитлар ва глаукома патогенези ўртасидаги ўзаро алоқа анча вақтдан давомида кузатилмоқда. Бунинг учун биз беморларнинг текширилган гуруҳларида КИБ юқорилигини таққослашни мақсадга мувофиқ ҳисобладик (1-расм). Тадқиқот натижаларига кўра, КИБ кўрсаткичари гуруҳлар ўртасида деярли фарқ қилмаган.



1-расм. Турли этиологияли увеитга эга беморларда кўриш ўткирлиги ва КИБ кўрсаткичи.

Шундай қилиб, турли этиологияли увеитларнинг клиник намоён бўлиши ифодаланган ўзига хосликларга эга эмас, бу ҳар бир патологияга хос, ривожланишнинг патогенетик механизмларини ўрганиш заруриятига йўналтирди.

Бактериал этиологияли увеитли беморларда лейкоцитлар таркибида нисбатан камроқ даражада ўзгаришлар аниқланган, бунда қолган гуруҳ беморларида лейкоцитлар миқдори меъёр чегарасида бўлган. Қон лейкограммасининг интеграл кўрсаткичларини ўрганиш натижалари қон лейкоцитларининг деярли бир хил даражасида этиологик омил турига қараб ўрганилаётган индекслар ўзгаришининг турли характери аниқланган. Шундай қилиб, бактериал этиологияли увеит мавжуд беморларда тўқима дегратация жараёни ва ЭИ – ЛИИ даражасини акс эттирувчи кўрсаткич назорат маълумотлари билан таққослаганда 2,11 марта юқори ва енгил даражали ЭИ бўлишида $2,73 \pm 0,22$ га тенг бўлган. Вирус ва аутоиммун этиологияли увеитли беморларда бу кўрсаткичнинг ўртача қиймати меъёр чегарасида аниқланган. Эндоген интоксикациянинг бартараф этилиш даражаси ва реактивлик маркерини – ИСЛК акс эттирувчи ПОН кўрсаткичи муносабатида ҳам шундай динамика кузатилди, уларнинг ўртача қиймати бактериал ва вирусли этиологияли беморларда мос равишда $15,5 \pm 3,6$ ва $3,0 \pm 0,23$ га тенг бўлди.

Вирус этиологияли увеитга эга беморларда ОРИ ва ИСЛК кўрсаткичларининг соғлом шахсларнинг маълумотларига мос равишда $44,3 \pm 4,4$ ва $1,38 \pm 0,31$ га пасайиши кузатилди. Инфекцион ёки аутоиммун жараёнлар билан боғлиқ интоксикация бўлишини акс эттирувчи – ЛЭЧТНИ ва ИЛГ натижаларининг таҳлилида бошқа ҳолат кузатилади. Шундай қилиб ушбу гуруҳ беморларида ЛЭЧТНИ $2,84 \pm 0,34$ га (назорат $1,57 \pm 0,32$) ва назорат гуруҳининг $4,91 \pm 0,48$ ($P < 0,05$) га қарши ИЛГ - $6,03 \pm 0,93$ га тенг.

Шундай қилиб, периферик қоннинг лейкоцитлар формуллари интеграл кўрсаткичларининг қўлланилиши ЭИ ҳолати ва организмнинг иммунологик реактивлик ҳолати ҳақида ахборот олиш имкониятини кенгайтиради, бу эса

увеитларнинг эрта ташхисини қўйиш имконини беради. Қоннинг лейкоцитлар формуласи интеграл кўрсаткичларининг ўзгариш динамикасини ўрганиш касаллик кечувини башорат қилиш ва ўтказилаётган даволаш маҳсулдорлигини назорат қилиш имконини беради.

Тадқиқотларнинг кейинги босқичида интеграл лейкоцитар индексларни қўллаш орқали “Турли этиологияли эндоген увеитларни ташхислаш дастури” номли компьютер дастури ишлаб чиқилди. Ушбу дастурнинг функционал имкониятлари эндоген увеитга хос бўлган клиник белгилар мавжуд беморлар маълумотларини ва лейкоцитар индекслар натижаларини киритиш ҳамда уларнинг таҳлилдир. Ўрганилган кўрсаткичлар мажмуаси асосида бактериал, вирусли ва аутоиммун эндоген увеит ташхиси шакллантирилади.

Ушбу усулнинг қўлланилиши турли этиологияли эндоген увеитларга аниқ ташхис қўйишга имкон берди, ҳамда даволаш муддатларини қисқартириш ва беморни соғайишини тезлаштирувчи адекват самарали даволаш усулини танлаш имконини беради.

Тўртинчи **“Турли этиологияли увеитда иммун тизим ва яллиғланиш маркерлари ролининг солиштирма таҳлили”** бобида Th-1 ва Th-2 тизим ўзгариш тавсифи, шунингдек маҳаллий ҳимоя омиллари ҳақида маълумотлар келтирилган.

Тадқиқотдан олинган натижаларнинг таҳлили қонда ФНО- α даражасининг назорат гуруҳи билан таққослаганда яллиғланиш этиологияли увеит мавжуд беморларда статистик ишончли ўсиши ўртача 3 мартани ташкил қилди ($P < 0,05$). Бунда аутоиммун этиологияли увеит билан касалланган беморлар қонида ФНО- α концентрацияси нафақат назорат гуруҳидагилардан (5 марта), балки яллиғланиш этиология ЭУ эга гуруҳлардагидан 1,7 марта ошган ($p < 0,05$).

С-реактив оқсилнинг синтези ва секрецияси жигарда содир бўлади ва яллиғланиш цитокинлари, биринчи навбатда ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α ва бошқалар билан назорат қилинади. Яллиғланиш касалликларида С-реактив оқсил концентрациясининг ортиши фақат унинг синтези фаоллашиши билан боғлиқ. Бунинг тасдиғи яллиғланиш этиологияли увеитга эга беморларда С-реактив оқсил концентрациясининг ортиши ҳисобланади, бунда оқсил даражаси назорат гуруҳи билан таққослаганда дастлабки қийматдан 20 марта ортиқ бўлди ($P < 0,05$). Адабиёт маълумотларига кўра, тўқималар зарарланганидан 4-6 соат ўтиб С-реактив оқсил миқдорининг ортиши кузатилади. С-реактив оқсилларнинг энг юқори даражада аутоиммун этиологияли увеитга эга беморлар гуруҳида кузатилди, уларда оқсил даражаси дастлабки даражадан 32 марта ортди ($P < 0,05$).

С-реактив оқсил даражаси билан бир қаторда яллиғланиш цитокинларига боғлиқ динамика кўрсаткичи цитокинларнинг эрийдиган рецепторлар даражаси, адгезия молекулалари ва неоптерин ҳисобланади. Сўнгисининг концентрацияси ортиши биологик суюқликларда ҳужайра иммунитетининг фаоллашувини акс эттиради. Неоптериннинг асосий

продуценти моноцитлар/макрофаглар, унинг синтезида энг муҳим индукторлар эса - ФНО- α (Th-1-цитокинлар) ҳисобланади, яъни неоптерин Th-1 типдаги иммун жавобнинг интеграл кўрсаткичи ҳисобланади.

Тадқиқотдан олинган натижаларнинг таҳлилида назорат гуруҳи билан таққослаганда инфекция этиологияли увеитли беморлар қонида неоптерин даражасининг 6 марта ортиши ҳақида гувоҳлик қилади, бунда аутоиммун этиологияли эндоген увеитда ушбу кўрсаткич $62,3 \pm 6,01$ нмол/л ни ташкил қилган ҳолда дастлабки даражадан 7,6 марта ортганлигини кўрсатди ($P < 0,05$), бу эса ҳужайра иммунитетининг фаоллашувини кўрсатади.

Яқин йилларда турли яллиғланиш касалликларида неоптерин даражасининг фибриноген даражаси билан корреляцияси ҳақида маълумотлар пайдо бўлди. Бу нуқтаи назардан турли этиологияли увеитда яллиғланишнинг ўткир фазаси – фибриноген реактантининг динамикасини кузатиш қизиқ бўлди. Олинган натижаларнинг таҳлили инфекция этиологияли эндоген увеитга эга беморларда ўрганилаётган реактант даражасининг назорат гуруҳи билан таққослаганда 34% га ортишини ва $3,31 \pm 0,21$ г/л га ($P < 0,05$) қарши $4,42 \pm 0,33$ г/л ни ташкил этишини кўрсатади. Фибриноген даражасининг энг юқори қиймати аутоиммун этиологияли увеитга эга беморларда кузатилди, бунда унинг қондаги концентрацияси ўртача $5,26 \pm 0,41$ г/л ни ташкил этди, бу дастлабки даражадан 59% кўп ($P < 0,05$).

Шундай қилиб, олинган натижаларнинг таҳлили иммунитет тизими Th-1 тизимининг ўрганилаётган кўрсаткичлари турлича йўналганлиги ҳақида гувоҳлик қилади, хусусан увеитнинг инфекция этиологиясида ИЛ-1 β каби кўрсаткичларнинг ишончли ортиши кузатилди, бу вақтда аутоиммун этиологияда икки ўрганилаётган гуруҳлар солиштирилганда С-реактив оксил, ФНО- α , неоптерин, фибриноген ва ИЛ-4 даражасининг ортиши кузатилган.

Ўтказилган иммунологик тадқиқотлар турли этиологияли увеитга эга беморларда циркуляцияланувчи комплекслар ва антителолар даражасида ўзгаришларни аниқлаш имконини берди. Шундай қилиб, олинган маълумотларнинг таҳлили (2-жадвал) бактериял, вирусли ва аутоиммун этиологияли увеит билан касалланган беморларда ЦИК назорат кўрсаткичларидан ўртача мос ҳолда 2,1, 2,3 ва 1,7 марта ошганлиги ва $25,2 \pm 1,22\%$, $27,2 \pm 1,31\%$ ва $20,4 \pm 0,81\%$ майда ЦИК га тенглигини кўрсатди. Ушбу ҳолатда майда ЦИК лар гематоофтальмик барьер орқали ўтиши ва томирли эндотелийси даражасида унинг ўтказувчанлигини ошириб, ҳужайра адгезия молекулаларини фаоллаштирган ҳолда ўзгаришлар чақириши мумкин. Аутоиммун этиологияли увеитли беморларда майда ЦИК ларнинг даражаси нисбатан пасайганлиги кузатилди, бу вақтда назорат гуруҳи билан таққослаганда унинг концентрацияси 70% ($P < 0,05$) га ошган.

**Эндоген увеитда иммунитет хужайра ва гуморал омилларининг
динамикаси**

Кўрсаткичлар	Соғлом шахслар (назорат) n=21	Бактериал этиологияли увеит (n=23)	Вирус этиологияли увеит (n=37)	Аутоиммун этиологияли увеит (n=21)
С-реактив оксил (мкг/мл)	5,6±0,34	92,0±7,83*	112,0±9,223*	180,6±11,2*
Ўсма некрози омили (ФНО-α) (пг/мл)	103,1±11,4	292,2±14,6*	304,2±17,6*	526,4±13,8*
Неоптерин (нмоль/л)	8,2±0,66	38,4±3,36*	49,4±2,31*	62,3±6,01*
Фибриноген (г/л)	3,31±0,21	4,22±0,33	4,42±0,28*	5,26±0,41*
ИЛ-1β (пг/мл)	5,21±0,83	27,8±2,01*	29,8±1,91*	3,34±0,42*
ИЛ-4 (пг/мл)	5,12±0,92	2,10±0,17*	2,29±0,12*	7,84±0,67*
ЦИК (майда) (%)	12,01±0,89	25,2±1,22*	27,2±1,31*	20,4±0,81*
ЦИК (йирик) (%)	33,4±2,11	39,6±2,43	42,6±2,49	96,5±7,01*
С3 комплемент компоненти(мг/дл)	168,4±7,02	104,9±7,04*	111,2±6,29*	110,4±7,04
Ig A (мг/дл)	136,9±9,07	258,4±11,4*	267,3±14,1*	276,4±12,8*
Ig M (мг/дл)	204,2±11,9	224,1±14,7	233,71±15,7	261,3±12,1
Ig G (мг/дл)	1184,3±16,7	1209,1±18,1	1252,1±22,31	1430,4±16,3*

Изоҳ: * - назорат гуруҳи билан таққослаганда фарқнинг ишончилиги (P<0,05).

А синф антителоларининг даражаси беморларнинг ўрганилаётган гуруҳида IgA ўсиш динамикасига эга бўлди. Шундай қилиб, бактериал этиологияли увеитда унинг концентрацияси дастлабки даражадан 1,9 марта ошди ва 258,4±11,4 мг/дл га тенг бўлди (P<0,05). Аутоиммун этиологияли увеитга эга беморлар конида IgA концентрацияси дастлабки қийматдан 2 марта ортди, бу вақтда олдинги гуруҳ билан таққослаганда у IgA кўрсаткичидан 7% га ошди. Умуман олганда беморларнинг икки ўрганилаётган гуруҳида А синфда иммуноглобулиннинг ишончли ўсишини кузатамиз. Агар IgA дан А секретор иммуноглобулин синтезланишини ҳисобга олсак, унда, қонда сўнгисининг ортиши секретор IgA синтезининг бузилиши билан шартланган бўлиши мумкин, бунинг динамика sIgA маҳаллий иммунитет динамикасини таҳлил қилишда тўхталамиз.

Увеитли беморларда М иммуноглобулинга нисбатан олинган маълумотлар таҳлилида ўхшаш динамикани кузатилди. Шундай қилиб, бактериал этиологияли увеитда антителоларнинг ўрганилаётган синф даражаси дастлабки қийматдан 10% ошди ва $224,1 \pm 14,7$ мг/дл ни ташкил этди. Аутоиммун этиологияли увеитга эга беморлар қонида IgM миқдори дастлабки даражадан 28% га ортди ва $261,3 \pm 12,1$ мг/дл га тенг бўлди. Сўнгиси, эҳтимол, аутоиммун этиологияли увеитга эга беморларнинг қонида аутоантигенлар даражасининг ортиши билан шартланган, чунки М иммуноглобулин қон тизими учун жавоб берувчи антижисмларнинг асосий синфи ҳисобланади.

Тадқиқотнинг келтирилган натижаларидан кўришиб турибдики (2-жадвал), IgG динамикаси ўхшаш суратга эга бўлди, яъни турли этиологияли увеитга эга беморларда ошди. Шундай қилиб, бактериал ва вирусли этиологияли увеитларда у дастлабки даражадан 2% ва 2,7% га ошди ва назорат гуруҳидаги $1184,3 \pm 16,7$ мг/дл га қарши $1209,1 \pm 18,1$ ва $1252,1 \pm 22,31$ мг/дл ни ташкил этди, бу вақтда аутоиммун этиологияли увеитларда у дастлабки даражадан 21% ортди ($P < 0,05$). IgG нинг кузатиладиган динамикаси аутоиммун этиология увеитида гематоофтальмик тўсиқнинг юқори ўтказувчанлик фонида у унга кириши ва тўқималарда яллиғланиш ва десктрукция ҳосил бўлишига олиб келган ҳолда тўпланиши мумкинлиги ҳақида гувоҳлик қилади.

Шундай қилиб, иммунитетнинг Th-2 тизими кўрсаткичларининг ўзгариш характери бўйича ўтказилган тадқиқотлар асосида турли этиологияли увеитларнинг турли этиологик ривожланишида гуморал иммунитет кўрсаткичларининг фарқи ўрнатилган. ЦИК, IgA ва IgG нинг ортиши патогенетик омиллар ҳисобланади, бу вақтда C3 комплемент компонентларининг кўрсаткичлари унинг тез истеъмоли ҳисобига туширилган.

Гуморал иммунитет тизимида бузилишнинг патогенетик механизми, бизнинг фикримизча, турли этиологияли увеитнинг кўз соҳасининг яллиғланиш ва иммунокомпонент хужайралар инфильтрацияси ва ишга тушириш омиллари (кўзгатувчи липополисахариди, аутоантигенлар, интоксикация) ёки бу омилларнинг бирлиги туфайли келиб чиққан маҳаллий иммун тизим ривожланиши билан келиб чиқиши ҳисобланади. Ушбу фикрни тасдиқлаш учун биз кўз ёш суюқлигининг биокимёвий таркиби, яъни маҳаллий иммунитет ҳолатини ўргандик.

3-жадвалда келтирилган тадқиқот натижаларнинг таҳлили бактериал ва вирусли этиологияли увеитга эга беморларда интоксикация индексининг 3,0 ва 3,35 марта ортиқлигини кўрсатди ($P < 0,05$), бу вақтда аутоиммун этиологияли увеитга эга беморларда ўрганилаётган индекс назорат гуруҳи билан таққослаганда 22% га пасайган ($P < 0,05$), бу кўпроқ вирусли этиологияли увеитда ифодаланган ЭИ ни англатади.

Эндоген увеитда кўз ёш суюқлиги ва қоннинг кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Соғлом шахслар (назорат) n=21	Бактериал этиологияли увеит (n=23)	Вирус этиологияли увеит (n=37)	Аутоиммун этиологияли увеит (n=21)
Лейкоцитар интоксикация индекси (ЛИИ)	0,37±0,04	1,11±0,10*	1,24±0,12*	0,08±0,01*
Аллергизация индекси (ИА)	0,92±0,04	0,44±0,03*	0,53±0,03*	1,92±0,21*
КС да ИЛ-1β, пг/мл	17,6±1,44	98,4±5,71*	108,4±8,91*	14,3±0,81*
ФНО-α, пг/мл	18,3±1,01	188,1±9,07*	198,6±9,07*	44,6±3,55*
КС да ИЛ-4, пг/мл	13,8±1,33	7,66±0,91*	8,22±0,88*	18,6±0,96*
sIgA, г/л	0,31±0,03	0,18±0,01*	0,22±0,01*	0,27±0,01
Қонда IgE, МЕ/мл	124,2±2,16	103,3±9,78	114,6±8,71	356,4±11,4*
КС да Ig E, МЕ/мл	12,9±2,01	16,9±1,14	18,6±2,52	44,9±3,51*

Изоҳ: * - назорат гуруҳи билан таққослаганда фарқларнинг ишончилиги (P<0,05).

Кўрсаткичлари бактериал ва вирусли этиологияли увеитда назорат гуруҳи билан таққослаганда 48% ва 53%га пасайган ўрганилаётган аллергияция индексига нисбатан қизиқ динамика кузатишган, аутоиммун этиологияли увеитга эга беморларда эса 2,1 марта ошган (P<0,05), бу аутоиммун этиологияли увеитда аллергияцияни англатади.

Сўнги йилларда меъерий ва патологик жараёнлар ривожланишида турли аъзо ва тизимларнинг функционал ҳолатини баҳолашда қонда бажарилган тестдан кўра кўп жиҳатдан маҳаллий даражада патологик жараён ривожланишини акс эттираётганлигига катта эътибор қаратилмоқда. Кўриш органига нисбатан тадқиқот учун энг очик биологик объект кўз ёш суюқлиги (КС) ҳисобланади.

Юқоридагиларни ҳисобга олиб, маҳаллий иммунитетни баҳолаш учун тадқиқот учун биологик субстрат сифатида бактериал, вирусли ва аутоиммун этиологияли увеит билан касалланган беморлардан КС олинди.

Тадқиқотдан олинган натижалар шуни кўрсатдики, ўрганилган бактериал ва вирусли этиологияли увеит билан касалланган беморларнинг КС да ИЛ-1β асосий яллиғланиш цитокинининг концентрацияси назорат гуруҳи билан таққослаганда 6 ва 4,9 марта ошади (P<0,05). Ўрганилган

беморларнинг КС да ИЛ-1 β даражасининг ортиши 1 тур Т-хелперга иммун жавобнинг фаоллашуви билан асосланган ва бизнинг назаримизда, яллиғланиш жараёнининг ривожланиши билан ўзаро боғлиқ. Аутоиммун этиологияли увеитда КС да ИЛ-1 β концентрациясининг назорат гуруҳи билан таққослаганда 19% га пасайиш динамикаси кузатилган.

Яллиғланиш цитокинлари динамикаси бактериал этиологияли увеитда ИЛ-1 β га ўхшаш ҳолда ФНО- α га нисбатан ҳам кузатилди. Шундай қилиб, ушбу тоифа беморларда у дастлабки даражадан 22 марта ошди ($P < 0,05$), бу вақтда аутоиммун этиологияли увеитда бор йўғи 2,4 марта ($P < 0,05$). Қатор олимларнинг тадқиқотлари билан ИЛ-1 β ва ФНО- α мугуз ҳужайраларида ИЛ-8 нинг синтезига олиб келиши, бунда мугуз стромига яллиғланиш жараёнининг чуқурлашувида ИЛ-1 β нинг юқори роли кузатилиши кўрсатилган.

КС да масофа эффектини намоён қилувчи ва гематоофтальмик тўсиқ томир эндотелияси даражасида ўзгаришлар олиб келишга қодир ИЛ- β ва ФНО- α каби цитокинларнинг кузатиладиган гиперпродукцияси унинг ўтказувчанлигини оширади, ҳужайра адгезив молекулаларини фаоллаштиради, шу тариқа, яллиғланиш ҳужайраларини кўзга миграцияланишига олиб келади. КС да яллиғлантирувчи цитокинлар даражасининг ошишига сабаб аутоантигенлар, инфекцион агентлар, токсинлар бўлиши мумкин.

КС тадқиқотлари натижаларининг таҳлили инфекцион этиологияли увеитда КС иммуноглобулин Е нинг 44% га ва аутоиммун этиологияли увеитда 3,5 марта ошганлигини, инфекцион этимологияда қонда IgЕ концентрациясининг 9% га камайганлиги ва аутоиммун этиологияли увеитга эга беморлар қонида IgЕ нинг аксинча 2,9 марта ошганлигини кўрсатди ($P < 0,05$), бу беморларнинг ушбу гуруҳида тезкор типли аллергия реакцияни кўрсатди. Ушбу фикр аллергия даражасининг ортиши билан ҳам тасдиқланди, буни эозинофилларга хемотаксик таъсир кўрсатади. Эҳтимол, иммунологик ҳолатда кузатилаётган ўзгаришлар бактериал этиологияли увеитга эга беморларда КС да sIgA даражасининг 42% га ва аутоиммун этиологияли увеитга эга беморларда – 13% га пасайиши билан кузатилади.

Шундай қилиб, ўтказилган тадқиқотлар кўзларнинг яллиғланиш касалликларида патогенетик салбий реакциялар ҳам маҳаллий даражада, ҳам КС да ЛИИ, ИЛ-1 β , ФНО- α , IgG ортиши билан ифодаланувчи тизимли даражада ҳам ривожланиши ҳақида гувоҳлик қилади, бу вақтда аутоиммун этиологияда қон ва КС да ИА, ИЛ-4, IgЕ нинг ортиши кузатилади.

Тадқиқотдан олинган натижаларнинг таҳлили бактериал ва вирусли этиологияли увеитли беморларда КС да лактоферрин даражасининг мос ҳолда 36,4% ва 60,8%га ишончли ўсишини кўрсатди ($P < 0,05$), бу вақтда аутоиммун этиологияли увеитда у соғлом шахслар билан таққослаганда 37% га ва беморларнинг олдинги гуруҳи билан таққослаганда 1,5 марта пасайди.

Иммун ҳимоянинг маҳаллий вакилларида бири – организм секретларида, хусусан, КС да бўладиган микроорганизмнинг липополисахарид қобиғида иштирок этадиган лизотсим ҳисобланади.

Олинган натижаларнинг таҳлили инфекция этиологияли увеитда лизоцим даражасининг 2,2 марта ишончли пасайишини кўрсатди ва $1,21 \pm 0,01$ мкг/оқсил га қарши $0,56 \pm 0,06$ ни ташкил этади ($P < 0,05$). Аутоиммун этиологияли увеитда бошқача динамика кузатилиб, бунда аутоиммун этиологияли увеит билан касалланган беморларда КС да лизоцим концентрацияси ишончли равишда 6 марта ошди ва $7,4 \pm 0,63$ мкг/оқсилни ташкил этади ($P < 0,05$). Маълумки, лизоцим суст ишқорли муҳитда юқори фаоллик кўрсатади. Эҳтимол, аутоиммун этиологияли увеитларда беморлар қонида нафас ёки метаболик кўринишдаги алкалоз ҳолати ҳосил бўлади (қоннинг кислота-асос ҳолатини назорат қилувчи бўйракнинг компенсатор имкониятига қараб), бу лизоцимнинг юқори фаоллиги ҳосил бўлиши учун асосий соҳа ҳисобланади.

4 жадвал

Эндоген увеитда кўз ёш суюқлигининг ўзига хос бўлмаган резистентлиги омилларининг кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Соғлом шахслар (назорат) n=21	Бактериал этиологияли увеит (n=23)	Вирус этиологияли увеит (n=37)	Аутоиммун этиологияли увеит (n=21)
С-реактив оқсил, мкг/мл	$5,61 \pm 0,33$	$165,0 \pm 8,92^*$	$182,0 \pm 7,81^*$	$58,6 \pm 4,31^*$
Лактоферрин, мл/мл	$1,34 \pm 0,12$	$2,11 \pm 0,13^*$	$3,42 \pm 0,193^*$	$0,84 \pm 0,07^*$
Лизоцим, мкг/оқсил	$1,21 \pm 0,01$	$0,44 \pm 0,03^*$	$0,56 \pm 0,06^*$	$7,4 \pm 0,63^*$

Изоҳ: * - назорат гуруҳи билан таққослаганда фарқларнинг ишончилиги ($P < 0,05$).

Шундай қилиб, бактериал ва вирус этиологияли увеитларда КС да СРБ ва лактоферрин даражасининг ўсиши кузатилди, бу вақтда аутоиммун этиологияли увеитда лизоцим фаоллиги ва СРБ концентрациясининг ишончли ўсиши кузатилади.

Диссертациянинг бешинчи “**Турли этиологияли увеитларни патогенетик асосланган даволаш мезонлари**” боби терапия негизида турли этиологияли увеитга эга беморларнинг клиник-инструментал ва биокимёвий текширув натижаларига бағишланган.

Динамикада кўриш ўткирлиги кўрсаткичларининг таҳлили беморларнинг 1-гуруҳида ўтказилган даволаш натижасида кўриш ўткирлиги ошган беморларнинг сони ортиш тенденциясига эгаллигини кўрсатди. Бизнинг маълумотлар бўйича беморларда ўтказилган анъанавий даволаш натижасида КЎ 1,2 марта $0,59 \pm 0,04$ дан $0,71 \pm 0,04$ гача ошганлиги кўриниб

турибди. Комплекс даволанган 2-гурух беморларида даволанишидан сўнг турғун жараён бўлишига қарамасдан КЎ дастлабкидан юқори бўлди ва мос равишда $0,31 \pm 0,04$ ва $0,29 \pm 0,04$ бўлди.

Анъанавий даволашда кўриш ўткирлигининг дастлабки катталиги (12 кўз) $0,06-1,0$ ни ташкил этди, улардан: $0,03-0,08$ 2 кўзда (16,6%), $0,09-0,4$ 4 кўзда (33,3%), $0,5-1,0$ 6 кўзда (50,0%). 2-гурух беморларида (32 кўз) кўришнинг дастлабки ўткирлиги $0,01-1,0$ ни ташкил этди, улардан: $0,03-0,08$ 9 кўзда (45%), $0,09-0,4$ 8 кўзда (40%), $0,5-1,0$ 3 кўзда (15%).

Вирус этиологияли кератоувеитда кўриш ўткирлиги динамикасини таҳлил қилиш натижалари бўйича тавсия этилаётган терапия ўтказилган беморлар гуруҳида кўриш ўткирлигининг ўртача катталиги 1,2 марта ошганлиги келиб чиқади ($0,56 \pm 0,09$ дан $0,68 \pm 0,09$ гача).

Вирус этиологияли кератоувеит клиник аломатларини ўрганиш оғриқ синдромининг дастлабки қиймати ўртача $26,1 \pm 3,65\%$ ни ҳосил иқилганлигини кўрсатди (5-жадвал). Ўтказилган анъанавий даволашдан сўнг бу синдром 3,4 марта пасайтирилди ва $7,6 \pm 1,52\%$ ни, бу вақтда 2-гурух беморларида - $5,4 \pm 1,24\%$ ташкил этди.

5 жадвал

Даволаш фонида вирус этиологияли кератоувеитнинг клиник аломатларининг ўзгариши

Шикоятлар	Даволаш-гача	Анъанавий даволаш (1 гуруҳ) (n=12)	Анъанавий даволаш+ лактофлор (2 гуруҳ) (n=20)	Анъанавий даволаш+ лактофлор+коглумет (3 гуруҳ) (n=20)
Оғриқ синдроми	$26,1 \pm 3,65$	$7,6 \pm 1,52^*$	$6,7 \pm 1,2^*$	$5,4 \pm 1,24^*$
Шох парда таъсирланиши синдроми	$31,2 \pm 4,12$	$8,4 \pm 1,1^*$	$6,3 \pm 1,2^*$	$4,7 \pm 1,5^*$
Шох пардада инфилтратларининг сўрилиши	$28,3 \pm 2,38$	$7,5 \pm 1,8^*$	$5,6 \pm 1,3^*$	$3,8 \pm 1,1^*$

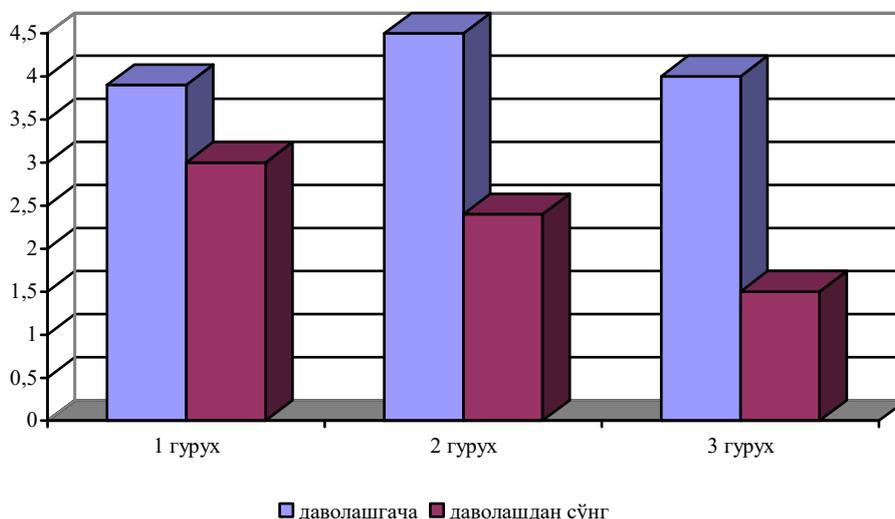
Изоҳ: * - $P < 0,05$ дастлабки маълумотлар билан таққослаганда фарқларнинг ишончилиги

Шох парда таъсирланиши синдроми кузатилишлари сонини ўрганишда (кўз ёшланиши, ёруғликдан кўрқиш, мугуз хиралашиши, “кўзда туман” ва кўзда ёт жисм ҳис қилиш) бу синдром дастлаб $31,2 \pm 4,12\%$ га тенг бўлганлиги аниқланган. Ўтказилган даволаш усулидан сўнг беморларнинг иккала гуруҳида ҳам шох парда таъсирланиши синдроми учрашининг сони камайганлиги кузатилган. Шундай қилиб, анъанавий даволашдан сўнг бу синдром $8,4 \pm 1,1\%$ беморда кузатилган, комплекс даволаш эса шох парда

таъсирланиши синдромнинг $4,7 \pm 1,5\%$ гача пасайишига олиб келган ва мос равишда 3,7 ва 6,6 марта паст бўлган.

Бундай динамика шох парда инфилтратларининг сўрилиш аломатига нисбатан ҳам кузатилади. Шундай қилиб, агар анъанавий терапиядан сўнг бу синдром учрашларининг сони $7,6 \pm 1,52\%$ бўлса, унда 2 ва 3 гуруҳ беморларда мос ҳолда $6,7 \pm 1,2\%$ ва $5,4 \pm 1,24\%$ учрайди.

Вирус этиологияли кератоувеитнинг комплекс даволаш натижаларнинг таҳлили анъанавий даволанган беморларда кўриш ўткирлиги 3 йилда 0,35 дан 0,11 гача статистик жиҳатдан ишонарли равишда пасайганлигини кўрсатди ($p < 0,05$). Шу билан бирга асосий гуруҳ беморларида (2 ва 3-гуруҳ) кўриш ўткирлиги деярли ўзгармади. Бу ишончли, рецидивлар ўртача сонининг 1,5 мартадан кўп пасайиши билан кузатилган – 4,1 дан 2,7 гача ($p < 0,05$), оптимал рецидивга қарши терапия танлангандан сўнг – 1,1 мартагача пасайди ($p < 0,05$) (2-расм).



2-расм. Даволаш жараёнида вирус этиологияли эндоген увеитли беморларда рецидивлар сонининг ўзгариши

Анъанавий даволаш ўтказилган гуруҳда рецидивлар келиб чиқишининг йиллик ўртача частотаси оптимал рецидивга қарши терапия танлангандан сўнг йилига 3,9 дан 3,1 гача қисқарди.

Даволаш курсининг бир марта ўтказилиши фақат 3 беморда касалликнинг турғун ремиссиясига (3 йилдан ортиқ) эришиш имконини берди. Уларнинг иккитасида касалликнинг аллергик табиати аниқланди, биттасида эса этиологиясини аниқлашнинг имкони бўлмади. Сўнги ҳолатда ремиссия 10 йилдан ортиқ давом этмоқда.

Патогенетик рецидивга қарши терапиянинг асосий препарати коглумет ҳисобланади. Уни маҳалилий ёки вирусга қарши ёки десенсибилизацияловчи воситалар билан комбинацияда қўлланилган. Даволашнинг бошланғич босқичида даволаш яқунланганидан сўнг препарат билан кейинчалик бекор қилган ҳолда узоқ курслар ўтказилган (3 ой атрофида). Кейинчалик

даволашни рецидивдан кейин даврда профилактик курслар билан тўлдирилган. Бундай қисқа курсга ОРВИ ёки бошқа ўткир инфекцион касаллик, стресс, кизиш, жароҳат ва бошқалар кўрсатма бўлган. 5 беморда бундай терапия самара бермади.

Дифференциацияланган патогенетик терапия негизида майда иммун комплексларнинг ишончли пасайиши кузатилган, бу вақтда комплекс терапия фонида йирик иммун комплекслар даражаси ишончли ўзгаришларга олиб келмаган. Бошқа гуруҳ бундан мустасно бўлди, бунда комплекс терапиядан сўнг йирик ЦИК лар концентрацияси ўртача 2 марта пасайган ва даволашгача бўлган гуруҳдаги $20,4 \pm 0,81\%$ га қарши $13,9 \pm 1,01\%$ ни ташкил этди ($P < 0,05$).

Терапия фонида S_3 комплементлари компоненти ва G, M ва A синф иммуноглобулинлар компоненти даражасининг таҳлили турли характерга эга бўлди. Бунда увеитли гуруҳда IgA даражасининг мос равишда $42,5\%$ га ишончли пасайганлиги кузатилган ($P < 0,05$).

Хулоса ўрнида шуни айтиш мумкинки, эндоген увеит ҳолатида олинган маълумотлар нафақат интраокуляр яллиғланишни тушунишга, балки кўзнинг иммун ҳолати ўрганиш ва умуман аутоантигенларга мослашувчанлик механизмини ишлаб чиқиш имконини берди. Бунда, вирус этиологияли увеитни даволашда асосий фармакотерапевтик самара интраокуляр яллиғланиш табиатига нисбатан иммунофармакологик эффектга эга ихтисослашган механизмли (коглумет ва лактофлор) препаратларидан фойдаланган ҳолда аниқ иммунологик бузилишларнинг аниқ мақсадга йўналтирилган созланиши ҳисобланади.

Олинган натижалар вирус этиологияли кератоувеитга эга беморларда ўтказилган комплекс терапия шунингдек $0,44 \pm 0,03$ ни ташкил қилган ҳолда, интоксикация кўрсаткичининг ўртача 1,9 марта пасайишига олиб келиши ва қонда сегментоядроли нейтрофилларнинг фоиз миқдордаги назорат катталикларига яқинлашишига гувоҳлик қилди.

Вирус этиологияли увеит иммуноглобулин даражасининг нафақат қонда, балки кўз ёш суюқлигида ишончли ўзгариши билан кузатилади. Кузатилаётган беморларда синф антитаналар даражасининг ошиши тез типли аллергия реакция билан шартланган, йўғон хужайралар билан биоген аминлар ажралишига олиб келади. Патогенетик терапия фонида энг ифодали ўзгаришларни биз иккала гуруҳ беморларида кузатдик, бунда иккала ўрганилаётган субстраталарда иммуноглобулин даражаси ўртача 1,5-2,8 даражага пасайди ($P < 0,05$). Табиийки, синф антителолар даражасининг пасайиши увеитнинг вирус этиологияли гуруҳида ўтказилаётган терапия фонида ЦИКнинг 1,7-3,6 марта пасайишига олиб келди.

Увеитда ҳосил бўладиган тизимли яллиғланиш реакцияси маҳаллий иммунитет кўрсаткичининг, хусусан, А секретор иммуноглобулин ва лактоферрин кўрсаткичларининг ўсиши билан кузатилган. Беморларнинг уч гуруҳида ўтказилган терапия фонида биз кўз ёш суюқлигида А секретор

иммуноглобулиннинг беморларнинг фақат I, II ва III гуруҳида ўртача мос равишда 2,2; 1,4 ва 1,13 марта ишончли ортишини кузатдик ($P < 0,05$). Ўхшаш динамика кўз ёш суюқлигида лактоферрин даража IgA нисбатан кузатилган, у ерда терапия фониди унинг кўрсаткичлари беморларнинг I, II ва III гуруҳларида дастлабки даражадан мос равишда 1,4; 2,1 ва 2,5 марта ошди ($P < 0,05$).

Келтирилган маълумотлардан кўришиб турибдики, увеитли ўрганилаётган беморларда кўз ёш суюқлигида ИЛ-1 β яллиғланиш цитокиннинг концентрацияси юқори қийматларда бўлган, бу эҳтимол, I тип Т-хелпер йўли бўйича иммун жавобнинг фаоллашуви билан боғлиқ бўлган. Аксинча ўрганилаётган шахсларда кўз ёш суюқлигида ИЛ-4 концентрацияси соғлом шахслар билан таққослаганда пасайган, бу иммун тизим фаоллигининг пасайишини англатади (II типдаги Т-хелпер).

Ўтказилган патоген асосланган комплекс терапия беморларнинг II ва III гуруҳида цитокиннинг яллиғланишга қарши хоссаси фониди кўз ёш суюқлигида ИЛ-1 β асосий яллиғланиш цитокиннинг концентрацияси пасайишига олиб келди. Даволаш жараёнида цитокинларнинг динамикасида аниқланган ўзгаришлар кўз ёш суюқлигида лактоферрин динамикаси билан шартланган бўлиши ҳам мумкин. Бунинг сабаби, фикримизча, лактоферриннинг цитокинларнинг ҳам яллиғланишга қарши, ҳам яллиғланишини назорат қилишдаги аҳамияти ҳисобланади.

Шундай қилиб, ўтказилган вирус этиологияли увеитнинг иммунотерапияси фониди тадқиқотнинг олинган натижалари иммунофармакологик эффектнинг ихтисослашган механизмига эга препаратлардан фойдаланган ҳолда қон ва кўз ёш суюқлигининг химоя тизимида аниқланган бузилишларнинг назорати мақсадга мувофиқлигини кўрсатади.

ХУЛОСА

Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа докторининг (PhD) “Эндоген увеитларнинг диагностикаси, клиник-иммунологик тафсифи, даволаш ва профилактикаси” мавзусида ўтказган тадқиқотлари асосида қуйидаги хулосаларга келиш мумкин:

1. Эндоген увеитлар асосан меҳнатга лаёқатли аҳоли ўртасида кўп тарқалиб, беморларда инфекция (44,5%) ва инфекция-аллергик (34,3%), аллергия ва посттравматик увеитлар (4,77%) ва ноаниқ этиологияли эндоген увеитлар (11,6%) эндоген увеитлар аниқланди.

2. Иммунитет тизимининг Th-2 кўрсаткичларидаги ўзгаришлар тавсифида турли этиологияли эндоген увеитлар патогенезида гуморал иммунитет кўрсаткичларини ўзига хослиги аниқланди. Бунда патогенетик омиллар сифатида циркуляцияланувчи иммун комплекслар, IgA ва IgG миқдорининг назорат гуруҳга нисбатан 2,9 марта ошиши негизида C3 комплементи компонентини пасайиши (28%) билан намоён бўлади.

3. Эндоген увеитларда маҳаллий ҳамда тизимли даражада кўз ёш суюқлигида ИЛ-1 β (бактериал – 5,6; вирусли – 6,2 марта камайиши), ФНО- α (бактериал – 10,2 ва вирусли – 10,8 марта камайиши) ва Ig E (бактериал ва вирусли этиологияли – 1,44 марта) миқдорларини, аутоиммун этиологияли эндоген увеитда эса қон зардоби ва кўз ёш суюқлигида аллергизация индекси, ИЛ-4 (25,8%) ва IgE (71,5%) миқдорини ортиши билан намоён бўлади.

4. Қондаги лейкоцитар индексларни ўлчашга асосланган ҳолда ишлаб чиқилган турли этиологияли эндоген увеитларни ташхислаш учун компьютер дастурини амалиётда қўлланилиши турли этиологияли эндоген увеитларга аниқ ташхис қўйишга, касаллик кечишини башоратлашга, ҳамда беморларни даволаш муддатларини қисқартиришига олиб келувчи самарали даволаш усулини танлашга имкон беради.

5. Вирус этиологияли увеитларни даволашда интраокуляр яллиғланиш жараёнларига нисбатан клиник (оғриқ синдроми – 4,9 марта, шох парда синдроми – 6,6 марта камайиши), иммунологик (IgA – 1,7 марта камайиши) ва биокимёвий (неоптерин – 2,73 марта камайиши) бузилишларни коррекциялашда махсус иммунофармакологик самарага эга бўлган фармакологик воситаларнинг самарадорлиги исботланди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.28.12.2017.ТІВ.59.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ
СТОМАТОЛОГИЧЕСКОМ ИНСТИТУТЕ**

ТАШКЕНТСКИЙ ИНСТИТУТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

ФАЙЗИЕВА ДИЛРОМ БУРИТОШЕВНА

**ДИАГНОСТИКА, КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА
ЭНДОГЕННЫХ УВЕИТОВ**

14.00.08 – Офтальмология

**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 B2018.2.PhD/Tib47

Диссертация выполнена в Ташкентском институте усовершенствования врачей.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета www.tdsi.uz и на Информационно-образовательном портале «Ziynet» по адресу (www.ziynet.uz)

Научный руководитель:

Камилов Халиджан Махаджанович
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Билалов Эркин Назимович
доктор медицинских наук, профессор

Ишигов Ибрагим Огаевич
доктор медицинских наук, профессор (Казахстан)

Ведущая организация:

**ФГАУ МНТК «Микрохирургия глаза»
имени академика С.Н.Федорова (Российская
Федерация)**

Защита диссертации состоится «__» _____ 2019 г. в ____ часов на заседании Научного совета DSc.28.12.2017.TIB.59.01 при Ташкентском государственном стоматологическом институте (Адрес: 100047, г.Ташкент, Яшнабадский район, улица Махтумкули, 103. (Тел./факс: (99871)-230-20-65; e-mail: tdsi2016@mail.ru)

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентском государственном стоматологическом институте (зарегистрирован за № _____) (Адрес: 100047, г. Ташкент, Яшнабадский район, улица Махтумкули, 103. (Тел./факс: (99871)-230-20-65; e-mail: tdsi2016@mail.ru)

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2019 года.

(реестр протокола рассылки № _____ от «__» _____ 2019 года).

Ж.А.Ризаев

Председатель Научного совета по присуждению
учёных степеней, доктор медицинских наук

Л.Э.Хасанова

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

М.С. Касимова

Заместитель председателя научного семинара при
ученом совете по присуждению ученых степеней,
доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и необходимость темы диссертации. В последние годы увеит занимает лидирующие места в болезнях глаз. Увеиты считаются самой тяжелой формой среди болезней воспаления глаз, потому что они отличаются широким спектром этиологических факторов, сложностью патогенеза и частотой осложнений, ведущих к инвалидности глаза. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «... ежегодно в мире среди болезней глаз у больных с увеитом в 15% случаях это приводит к инвалидности из-за тяжелых осложнений»¹. За последние двадцать лет во всех возрастных группах наблюдается рост заболеваемости увеитами и их этиологического спектра.

Во всем мире уделяется особое внимание научным исследованиям, направленным на методы ранней диагностики, лечения и профилактики болезней глаз, в частности болезням эндогенного увеита. В результате многолетних исследований ведущих мировых специалистов офтальмологов, генетиков, иммунологов и биологов, были изменены взгляды на патогенез и этиологию болезни воспаления сосудистой оболочки глаз. Увеит является болезнью воспаления сосудистой оболочки глаз, и отличается разнообразием, приводящим к нему факторов и тяжелым течением. Наиболее доступным биологическим объектом для характеризующих локальные изменения биохимических исследований и метаболизма глаза, является слезная жидкость. Метаболические процессы в слезе тесно взаимосвязаны с обменными процессами, происходящими в глазу, как в норме, так и при патологии. Состав слезной жидкости изменяется при различных заболеваниях в непосредственно омываемых ею тканевых структурах глаза. Имеется различие между составом слезы и патологическими процессами, происходящими во внутренних структурах глаза².

В нашей стране уделяется большое внимание совершенствованию системы социальной защиты населения и здравоохранения, в том числе выявлению болезней глаз, в частности причин иммунологических нарушений протекающих в болезнях эндогенного увеита, их ранней диагностике, лечению и повышению качества реабилитации. В Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан на 2017–2021 годы определены задачи по «...дальнейшему реформированию сферы здравоохранения, прежде всего первичного звена, скорой и экстренной медицинской помощи, направленное на повышение доступности и качества медицинского и социально-медицинского обслуживания населения, формирование здорового образа жизни населения, укрепление материально-технической базы медицинских

¹ World Health Organization website, 2014.

² Сенченко Н.Я., Щуко А.Г., Малышев В.В., 2014

учреждений»³. При этом важное значение приобретает и укрепление здоровья людей, особенно разработка современных методов ранней диагностики и лечения эндогенных увеитов.

Настоящее диссертационное исследование на конкретном уровне служит осуществлению задач, определенных в Указе Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», Постановлениях № ПП-2650 от 2 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 других соответствующих нормативно-правовых актах.

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

Степень изученности проблемы. Широкая распространенность и интенсивный рост офтальмологических болезней представляет собой большую социальную проблему (Данилевский Н.Ф. и другие, 2010; Рабинович О.Ф. в соавторстве, 2014; Yoshimura Y., et al., 2006). Проведенные в последние годы исследования указывают, что состояние иммунной системы играет важную роль при увеитах независимо от их этиологии и патогенеза. В работах многих авторов показана нестабильность в управлении иммунитетом связанная с избыточностью или недостаточностью субпопуляций Т-клеток, значение гаммопатии и нарушений в комплексно-образующей системе при диагнозе болезни и контроле продуктивности терапии (Рябсева А.А., в соавторстве, 2007; Amer R, et al., 2007; Liao T et al., 2007; Ke Y et al., 2008; Manickam V. et al., 2011).

Проведенные в последние годы исследования свидетельствуют, что в нормальной работе организма отсутствие непропорциональности в иммунитете является результатом взаимной стабильной работы иммунной и эндокринной системы (Воеводин Д.Н., Розанова Г.Н., 2006; Сичугов Г.В., 2006; Geyn S.V., 2007; Gerlo S. et al, 2006; Lau J. Et al, 2006; O'Connor J.S. et al, 2008), нарушение такой стабильности может играть важную роль в развитии патологических процессов. Известно о гормональных отклонениях глаз при некоторых болезнях. Таким образом, на практике и в клиниках при тяжелом течении увеита обнаружена взаимная связь между состав гормонов (Комаров О.С., 2006; Проенса Н. и другие 2008) и уровнем тестостерона герпетического кератита (Зайнутдинова Г.Х., 2002). Однако очень мало сведений о взаимодействии иммунной и эндокринной систем при

³ Постановление Президента Республики Узбекистан ПП-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан»

воспалительных процессах, и эти сведения имеют различный характер (Chan C.C. et al, 2004; Sawood T.J. et al, 2006). Поэтому приходится констатировать, что недостаточно выявлены механизмы, обеспечивающие иммунологическое управление воспалительными процессами в оболочке глаз, а также взаимодействие иммунной и эндокринной систем.

Выявление нарушений в работе основных систем организма при воспалительных и дистрофических процессах в оболочке глаз имеет важное клиническое значение в их диагностике, прогнозировании и применении патогенетически обоснованной терапии. Изучение взаимосвязанности этих систем также имеет теоретическое значение и для понимания механизмов сохранения гомеостаза при развитии воспалительных болезней в оболочке глаз, и патогенетических закономерностей.

Связь диссертационного исследования с планом научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, в котором выполнялась диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ № 02090009 «Новые технологии в общей хирургии и скорой медицинской помощи» (2012-2014 годы) Ташкентского института усовершенствования врачей.

Цель исследования заключается в совершенствовании диагностики, клинико-иммунологической характеристики, лечения и профилактики эндогенных увеитов.

Задачи исследования:

анализ на основании ретроспективных данных значения этиологических факторов развития эндогенных увеитов иммуновоспалительного характера;

сравнительная оценка показателей клеток и гуморального звена иммунной системы больных с эндогенным увеитом;

выявление показателей неспецифических резистентных факторов в слезной жидкости больных с эндогенным увеитом;

совершенствование диагностических критериев у больных с эндогенным увеитом на основе изучения характеристики иммуновоспалительного процесса;

разработка и внедрение в практику компьютерной программы для диагностирования эндогенных увеитов на основе изучения индексов лейкоцитов;

оценка клинико-иммунологической эффективности предложенного патогенетически обоснованного комплексного метода лечения и профилактики у больных с увеитом вирусной этиологии.

За объект исследования взяты проспективные данные 81 больных и ретроспективные данные 1174 больных с увеитом, проходящих лечение в Республиканской клинической офтальмологической больнице, а также 21 здоровых людей.

За предмет исследования взяты слезная жидкость, венозная кровь и сыворотка для биохимического и иммунологического обследования.

Методы исследования. В исследовании использовались общеклинические, офтальмологические, биохимические, иммунологические, проспективные, ретроспективные и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказано развитие патогенетически неудобных реакций на местном и системном уровнях при воспалительных болезнях сосудистой оболочки органов зрения, их проявление в сыворотке крови и глазной жидкости с ростом количества ЛИИ, ИЛ-1 β , ФНО- α и IgG;

применение показателей ИРО, ИЛСОЭ, ИЛГ, ЛИ дает возможность точного диагностирования эндогенных увеитов, прогнозирования течения болезни и выбора эффективного метода лечения, приводящего к сокращению сроков выздоровления больных;

выявлена роль иммунной защитной системы организма при развитии локального иммуновоспалительного процесса сосудистой оболочки органов зрения, проявляющаяся в увеличении количества ИЛ-1 β при увеитах бактериальной и вирусной этиологии, а при увеитах аутоиммунной этиологии - ИЛ-4, С-реактивного белка, ФНО- α , фибриногена и неоптерина;

на базе лечения больных с увеитом вирусной этиологии установлено снижение количества IgA, IgM и IgG, уменьшение количества воспалительных маркеров - неоптирина, ФНО- α и фибриногена.

Практические результаты исследования отражены в следующем:

обнаружено влияние состояния местной иммунной системы и механизма противодействия аутоантигенам при интраокулярном воспалении эндогенных увеитов;

разработана компьютерная программа, позволяющая проводить раннюю сравнительную диагностику болезни у больных с эндогенными увеитами, а также совершенствовать их методы лечения;

предложенный метод лечения, с принятием во внимание иммунобиохимических нарушений, наблюдаемых у больных с увеитом вирусной этиологии, содействует снижению количества осложнений и рецидивов болезни.

Достоверность результатов исследования подтверждается примененными в работе подходами и методами, соответствием теоретических данных с полученными результатами, методической правильностью проведенных исследований, достаточностью количества больных, обработкой с помощью методов статистической проверки, а также сравнением результатов исследования с международными и отечественными данными, подтверждением уполномоченными структурами вынесенного заключения и полученных результатов.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов заключается в том, что данные полученные в эндогенных увеитах позволяют понять не только механизм вирусного, бактериального и аутоиммунного интраокулярного воспаления, но и вообще

цель разработки механизма противодействия аутоантигенам, а также результаты, полученные на базе лечения эндогенных увеитов вирусной этиологии, доказывают их иммунофармакологическую эффективность в отношении интраокулярного воспаления, и целесообразность коррекции нарушений, выявленных в защитной системе крови и слезной жидкости.

Практическая значимость диссертации состоит в рекомендации усовершенствованного комплексного метода лечения клинко-иммунологических нарушений, выявленных у больных эндогенным увеитом, ранней сравнительной диагностики с применением интегральных лейкоцитных индексов, а также лечения и профилактики увеитов вирусной этиологии.

Внедрение результатов исследования. На основе научных результатов, полученных по диагностике, клинко-иммунологической характеристике, лечению и профилактике эндогенных увеитов:

Утверждена методическая рекомендация на тему «Интегральные гематологические параметры при диагностике эндогенных увеитов» (Справка Министерства здравоохранения № 8Н-р/280 от 18 октября 2018 года). Данная методическая рекомендация служит выявлению причин эндогенных увеитов, ранней диагностике, продуктивному лечению болезни и предупреждению его обострения;

Утверждена методическая рекомендация на тему «Диагностика и лечение вирусной болезни органов зрения» (Справка Министерства здравоохранения № 8Н-р/313 от 13 октября 2018 года). Данная методическая рекомендация служит совершенствованию диагностики, координации и повышению эффективности лечения болезни увеит;

Научные результаты, полученные по разработке диагностики, клинко-иммунологической характеристике, лечению и профилактике эндогенных увеитов, внедрены в практику здравоохранения, в частности в практику Республиканской клинической офтальмологической больницы, глазных больниц Джизакской, Навоийской, Ферганской и Самаркандской областей (Справка Министерства здравоохранения № 8Н-з/21 от 18 февраля 2019 года). Внедренные результаты повысят качество медицинской помощи, путем применения новых методов диагностики и лечения создадут возможность для экономической эффективности за счет снижения осложнений болезни, улучшения качества жизни больных и сокращения сроков стационарного лечения больных.

Апробация результатов исследования. Результаты настоящего исследования обсуждены на 2 международных и 4 республиканских научно-практических конференциях.

Объявление результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 16 научных работ, в том числе 7 журнальных статей, из них 4 опубликованы в республиканских журналах и 3 в зарубежных журналах, они рекомендованы Высшей аттестационной комиссией

Республики Узбекистан для популяризации основных научных результатов диссертации доктора философских наук (PhD).

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, четырех глав, заключения и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 126 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современные аспекты проблемы эндогенных увеитов»** приводится обзор литературы. В обзоре проанализированы этиология и иммунопатогенез увеитов различной этиологии, патогенетическая роль различных звеньев иммунной системы при поражении глаза и сравнительный анализ результатов лечения воспалительных поражений увеального тракта, необходимость поиска эффективных методов терапии.

Во второй главе диссертации **«Клиническая характеристика больных эндогенным увеитом и методы исследования»** описаны использованные материалы и методы исследования. С помощью специально разработанной индивидуальной карты было опрошено и осмотрено 102 больных в возрасте от 18 до 50 лет. Всем пациентам проводили клинико-офтальмологические, инструментальное обследование, иммунологические и биохимические методы.

Для установления особенностей основных патогенетических механизмов развития заболеваний осуществлен сравнительный анализ клинических симптомов, биохимических, иммунологических механизмов развития эндогенных увеитов различной этиологии.

Для определения эффективности лечения проводился сравнительный анализ клинической эффективности лечения, состояния основных патогенетических механизмов развития заболеваний в сроки сразу после лечения.

В зависимости от проводимого лечения больные были разделены на 2 группы: 1 группа – больные (32 пациентов), получавшие базовое (традиционное) лечение; 2 группа – больные основной группы (40 пациентов), получавшие дополнительно к базовому лечению препарат Коглумет внутрь по 1 таблетке 2 раза в день в течение 10 дней, Лактофлор в

конъюнктивальную полость по 2 капли 5-6 раз в день в течение 15 дней.

Клиническое обследование заключалось в тщательном сборе анамнеза жизни пациентов, определении давности заболевания, наличие сопутствующей соматической патологии, ранее проводимого лечения, выявлялись жалобы больных.

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью методов вариационной статистики. Достоверность различий средних оценивалась на основе критерия Стьюдента при 95% доверительном интервале ($P < 0,05$).

В третьей главе диссертации **«Результаты клинико-инструментальных исследований больных с увеитом различной этиологии»** представлены материалы у обследованных больных. В целях достижения большей точности при определении удельного веса клинической разновидности увеитов различной этиологии, пола, возраста и частоты встречаемости нами был проведен ретроспективный анализ 1174 историй болезни больных, находившихся в Республиканской клинической офтальмологической больнице за 2008-2012 гг.

Как показали результаты исследования, с 2009 по 2011 годы отмечалось наиболее высокое количество больных, а в следующий год с 2012, прослеживается заметное снижение количества больных. При этом в 2012 году число пациентов по сравнению с 2009 году уменьшилось в 1,35 раза.

Анализ патологий увеального тракта по возрастным категориям, указывает, что наибольший удельный вес пациентов, приходится на наиболее работоспособный период. Кроме того, четко прослеживается увеличение числа больных женского пола по мере увеличения возрастных категорий.

Известно, что клиника увеита различной этиологии во многом зависит от этиологического фактора. Эти факторы могут усугублять течение заболевания и увеличивать риск развития различных осложнений, в том числе побочных эффектов от применяемых лекарственных средств.

Учитывая вышеизложенное обстоятельство, нами были проанализированы частота встречаемости различных нозологических форм патологий увеального тракта в зависимости от пола, находившихся на стационарном лечении пролечившихся с 2008 по 2012 годы.

Как показали полученные результаты, что из обследованных 1174 больных с патологией увеального тракта наиболее часто диагностированы инфекционные и инфекционно-аллергические эндогенные увеиты – у 523 (44,5%) и у 403 (34,3%) пациентов увеиты, ассоциированные с системными заболеваниями. Кроме того, у обследованных больных с одинаковой частотой были выявлены аллергические и посттравматические увеиты (по 56 больных – 4,77%) и увеиты неустановленной этиологии были диагностированы в 11,6% случаях (136 больных).

При анализе этиологического фактора выявлено, что среди больных с инфекционными и инфекционно-аллергическими эндогенными увеитами

преобладали больные с вирусной (ВПГ) – 123 (10,5%) и ВПГ+ЦМВ – 106 (9,03%) больных. Особый интерес представляло изучение нозологических форм увеитов, ассоциированные с системными заболеваниями и было выявлено, что среди обследованных больных преобладали лица эндогенным увеитом ревматоидной этиологии, причем при ревматических заболеваниях (ревматический артрит – 91 и ревматизм – 96 больных) и при синдроме Фогта-Коянаги-Харады – 114 больных (9,14%) больных.

С учетом расширения возможностей этиологической расшифровки увеитов различной этиологии, протекающих на фоне роста иммунодефицитных состояний в популяции с выраженными нарушениями иммунного гомеостаза, возникает качественно новый подход к терапии данной патологии глаз с включением в комплексное лечение противовирусных препаратов и иммуномодуляторов. Вышеперечисленное свидетельствует о необходимости разработки новых методологических и методических подходов к диагностике воспалительных заболеваний глаз, выделения прогностических критериев для принятия адекватных мер с целью снижения частоты рецидивов и прогрессирования заболевания, улучшения исходов.

Таблица 1

Жалобы, предъявляемые больными увеитами различного генеза (в %)

Жалобы	Увеит бактериаль-ной этиологии	Увеит вирусной этиологии	Увеит аутоиммун-ной этиологии
Частичная или полная утрата зрения	28,9	36,7	39,9
Ухудшение зрения или слабое зрение	16,5	19,2	26,9
Резкое снижение зрения	8,33	11,04	7,96
Отсутствие зрения в глазу	4,16	6,44	5,0
Болевой синдром	29,2	26,1	20,9
Боль в глазу	25,0	20,4	18,9
Боль при движении глазного яблока	4,16	5,74	2,0
Иные жалобы	53,6	48,3	58,2
Слезотечение	9,0	6,9	7,94
Светобоязнь	12,5	11,5	18,0
Помутнение роговицы	10,7	10,3	7,0
«Туман в глазу»	10,7	10,3	14,1
Хемоз	3,57	2,41	3,0
Ощущение инородного тела в глазу	7,14	6,9	8,2

Нами было изучено клиническая характеристика увеитов различной этиологии у 81 пациентов: из них – 23 пациента (47 глаз) с увеитом

бактериальной этиологии, среди которых 10 мужчин (43,5%) и 13 женщин (56,5%); увеитом вирусной этиологии – 37 (45,6%) больных (59 глаз), среди которых мужчин было 17 (45,9%) и 20 (54,1%) женщин и увеитом аутоиммунной этиологии – 21 больных (25,9%), из них 10 мужчин (47,6%) и 12 женщин (52,4%). Все обследованные были в возрасте от 18 до 50 лет. Средний возраст составил $34,2 \pm 5,8$ года.

Анализ результатов частоты встречаемости различных нозологических форм в зависимости от этиологического фактора показали, что основную группу составили больные с увеитами вирусной этиологии. Так, герпетические увеиты (ВПГ) и увеиты смешанной этиологии (ВПГ+ЦМВ) встречались почти одинаковой частотой – 12,8% и 10,3% соответственно. У больных увеитами бактериальной этиологии основными факторами заболевания явились различные бактерии и туберкулёзная палочка, что составило соответственно 10,3% и 7,0%.

Анализ этиологических факторов показал, что при увеитах, ассоциированных с системными заболеваниями, основными факторами заболевания явились ревматоидный артрит (14,1%), ревматизм (9,0%) и синдром Фогта-Коянаги-Харады (10,3%). Анализ локализации воспалительного тракта в увеальном тракте показал, что у 39 больных наблюдались передние увеиты (48,7%), у 14 (17,9%) – периферический увеит, у 25 больных (32,1%) – задний увеит.

При поступлении в стационар больные обследованных групп предъявляли весьма схожие жалобы, структура и частота которых представлена в таблице 1.

Чаще всего у всех больных увеитом наблюдались жалобы на частичную или полную утрату зрения и болевой синдром.

Вместе с тем, следует отметить, что ряд жалоб, которые предъявляли пациенты, чаще встречается у больных с увеитом аутоиммунной этиологии (светобоязнь, «туман в глазах»), чем у пациентов с увеитом вирусной этиологии. Больные всех групп менее всего жаловались на хемоз, ощущение инородного тела и светобоязнь.

При объективном офтальмологическом обследовании, включающем в себя осмотр, офтальмоскопию, измерение внутриглазного давления (ВГД) и др., было выявлено значительное снижение зрительных функций больного глаза (или глаз, при двустороннем процессе), от частичной до полной утраты зрения (рис.1).

Весьма интересным было проследить возможную взаимосвязь между величиной ВГД и наличием воспалительного процесса, поскольку взаимосвязь между увеитами и патогенезом глаукомы давно прослеживается. Для этого мы сочли целесообразным сопоставить величину ВГД в обследованных группах больных (рис.1). Как показали результаты исследования, показатели ВГД статистически не отличались между группами.

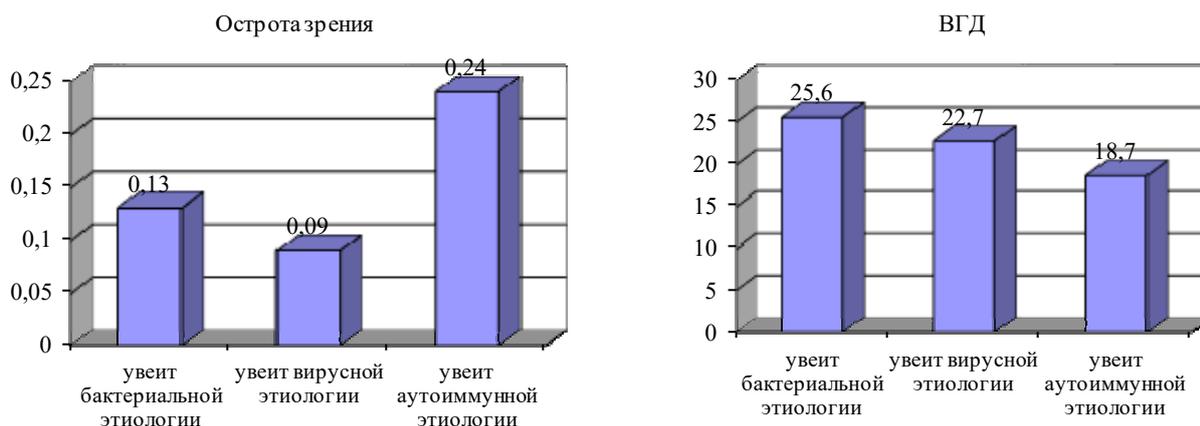


Рис.1. Острота зрения и показатель ВГД у больных с увеитом различной этиологии

Таким образом, клинические проявления увеитов различной этиологии не имеют выраженных характерных особенностей, что направило нас на необходимость изучения патогенетических механизмов развития, свойственных каждой патологии.

Определялись небольшие изменения в содержании лейкоцитов у больных увеитом бактериальной этиологии, при этом у больных остальной группы количество лейкоцитов определялось в пределах нормы. Результаты изучения интегральных показателей лейкограммы крови показали, что при практически одинаковом уровне лейкоцитов крови определялся не равнозначный характер изменения исследуемых индексов в зависимости от вида этиологического фактора. Так у больных с увеитом бактериальной этиологии показатель, отражающий процессов тканевой дегратации и уровня ЭИ – ЛИИ был выше в 2,11 раза при сравнении с данными контроля и был равен $2,73 \pm 0,22$, который характерен при наличии ЭИ легкой степени. У больных увеитом вирусной и аутоиммунной этиологии средние значения этого показателя определялись в пределах нормы. Такая же динамика наблюдалась и по отношению показателя РОИ, который отражает степень компенсации эндогенной интоксикации и маркера реактивности – ИСЛК, средние значения которых равнялся у больных бактериальной этиологии $15,5 \pm 3,6$ и $3,0 \pm 0,23$, соответственно.

У больных увеитом вирусной этиологии наблюдалось снижение показателей ИРО и ИСЛК до $44,3 \pm 4,4$ и $1,38 \pm 0,31$, соответственно по отношению к данным здоровых лиц. При анализе результатов, отражающий наличие интоксикации, связанной и инфекционной или аутоиммунным процессом – ИЛСОЭ и ИЛГ наблюдается иная картина. Так у больных данной группы показатель ИЛСОЭ был равен $2,84 \pm 0,34$ ($1,57 \pm 0,32$ контроль) и ИЛГ – $6,03 \pm 0,93$, против $4,91 \pm 0,48$ контрольной группы ($P < 0,05$).

Таким образом, применение интегральных показателей лейкоцитарной формулы периферической крови в комплексе расширяет возможности

получения информации о состоянии ЭИ и иммунологической реактивности организма, что позволит проводить раннюю диагностику увеитов. Исследование динамики изменения интегральных показателей лейкоцитарной формулы крови даст возможность прогнозировать течение заболевания и контролировать эффективность проводимого лечения.

Следующем этапе наших исследований нами было разработана компьютерная программа «Программа для диагностики увеита различной этиологии» на основании изучения интегральных лейкоцитарных индексов.

Программа предназначена для диагностики увеита различной этиологии. Функциональными возможностями данной программы является - оформление и ввод данных обследуемых больных, у пациентов с клиническими признаками, характерными для эндогенного увеита. В зависимости от совокупности значений исследуемых показателей диагностируют бактериальную, вирусную и аутоиммунную природу эндогенного увеита. Применение данного метода способствует точному дифференциальному диагнозу больным увеитом различной этиологии, а также даёт возможность выбора адекватного метода лечения больных эндогенным увеитом.

В четвертой главе **«Сравнительное исследования роли иммунной системы и маркеров воспаления при увеите различной этиологии»** представлены данные о характере изменений Th-1 и Th-2 системы, а также местной факторов защиты.

Анализ полученных результатов исследования, показал на достоверное повышение уровня ФНО- α в крови по сравнению с обследуемыми контрольной группы у больных с увеитом воспалительной этиологии в среднем в 3 раза ($P < 0,05$). При этом концентрация ФНО- α в сыворотке крови больных увеитом аутоиммунной этиологии значимо превышало таковых не только в контрольной (в 5 раз), но и в группе с воспалительной этиологии в 1,7 раза ($P < 0,05$).

Синтез и секреция С-реактивного белка происходят в печени и регулируются провоспалительными цитокинами, в первую очередь ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α и др. Увеличение концентрации С-реактивного белка при воспалительных заболеваниях связано только с активацией его синтеза. Подтверждением чего является, наблюдаемое нами увеличение концентрации С-реактивного белка у больных увеитом воспалительной этиологии, где уровень белка превысил исходные значения в 20 раз ($P < 0,05$), при сравнении с группой контроля. По данным литературы, повышение С-реактивного белка наблюдается уже через 4-6 часа после повреждения тканей. Самые высокие значения С-реактивного белка было отмечено в группе больных с увеитом аутоиммунной этиологии, где уровень белка превысил исходный уровень в 32 раза ($P < 0,05$).

Наряду с уровнем С-реактивного белка показателем динамики зависящего от цитокинов воспаления является уровень растворимых

рецепторов цитокинов, молекулы адгезии и неоптерин. Увеличение концентрации последнего в биологических жидкостях отражает активацию клеточного иммунитета. Основным продуцентом неоптерина являются моноциты/макрофаги, а важнейшими индукторами его синтеза – ФНО- α (Th-1-цитокины), т.е. неоптерин является интегральным показателем иммунного ответа Th-1-типа.

Анализ полученных результатов исследования, свидетельствуют об увеличении уровня неоптерина в сыворотке крови больных увеитом инфекционной этиологии в 6 раз по сравнению с группой контроля, тогда как при эндогенном увеите аутоиммунной этиологии данный показатель превысил исходный уровень в 7,6 раза, составляя $62,3 \pm 6,01$ нмоль/л ($P < 0,05$), что указывало на активацию клеточного иммунитета.

Недавно появились данные о корреляции уровня неоптерина с уровнем фибриногена при различных воспалительных заболеваниях. С этих позиций было интересно посмотреть динамику реактанта острой фазы воспаления – фибриногена при увеите различной этиологии. Анализ полученных результатов указывает на повышение уровня изучаемого реактанта больных эндогенным увеитом инфекционной этиологии на 34% по сравнению с группой контроля и составляет $4,42 \pm 0,33$ г/л, против $3,31 \pm 0,21$ г/л ($P < 0,05$). Самые высокие значения уровня фибриногена отмечено у больных увеитом аутоиммунной этиологии, где его концентрация в крови в среднем составило $5,26 \pm 0,41$ г/л, что на 59% превысил исходный уровень ($P < 0,05$).

Таким образом, анализ полученных результатов свидетельствует о разнонаправленности изучаемых показателей Th-1 звена системы иммунитета, в частности при инфекционной этиологии увеита наблюдалось достоверное повышение таких показателей как ИЛ- 1β , тогда как при аутоиммунной этиологии отмечено повышение уровня С-реактивного белка, ФНО- α , неоптерина, фибриногена и ИЛ-4, при сравнении двух изучаемых групп.

Проведенные иммунологические исследования позволили выявить изменения в уровне циркулирующих иммунных комплексов и антител у больных увеитом различной этиологии. Так, анализ полученных данных показал (таблица 2), что у больных с увеитом бактериальной, вирусной и аутоиммунной этиологии концентрация циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) превалирует от контрольных значений в среднем в 2,1, 2,3 и 1,7 раза и был равен $25,2 \pm 1,22\%$, $27,2 \pm 1,31\%$ и $20,4 \pm 0,81\%$, соответственно мелких ЦИК.

В данной ситуации мелкие ЦИК могут проникать через гематоофтальмический барьер и вызывать изменения на уровне сосудистого эндотелия, повышая его проницаемость, активируя молекулы клеточной адгезии. У больных увеитом аутоиммунной этиологии выявили сравнительное снижение уровня мелких ЦИК, тогда как при сравнении с группой контроля повышение его концентрации в 70% ($P < 0,05$).

Таблица 2

Динамика гуморальных факторов иммунитета при увеите различной этиологии

Кўрсаткичлар	Здоровые лица (контроль) n=21	Увеит бактериальной этиологии (n=23)	Увеит вирусной этиологии (n=37)	Увеит аутоиммунной этиологии (n=21)
С-реактивный белок (мкг/мл)	5,6±0,34	92,0±7,83*	112,0±9,223*	180,6±11,2*
Фактор некроза опухоли (ФНО-α) (пг/мл)	103,1±11,4	292,2±14,6*	304,2±17,6*	526,4±13,8*
Неоптерин (нмоль/л)	8,2±0,66	38,4±3,36*	49,4±2,31*	62,3±6,01*
Фибриноген (г/л)	3,31±0,21	4,22±0,33	4,42±0,28*	5,26±0,41*
ИЛ-1β (пг/мл)	5,21±0,83	27,8±2,01*	29,8±1,91*	3,34±0,42*
ИЛ-4 (пг/мл)	5,12±0,92	2,10±0,17*	2,29±0,12*	7,84±0,67*
ЦИК (мелкие) (%)	12,01±0,89	25,2±1,22*	27,2±1,31*	20,4±0,81*
ЦИК (крупные) (%)	33,4±2,11	39,6±2,43	42,6±2,49	96,5±7,01*
Компонент комп-лемента С3 (мг/дл)	168,4±7,02	104,9±7,04*	111,2±6,29*	110,4±7,04
Ig A (мг/дл)	136,9±9,07	258,4±11,4*	267,3±14,1*	276,4±12,8*
Ig M (мг/дл)	204,2±11,9	224,1±14,7	233,71±15,7	261,3±12,1
Ig G (мг/дл)	1184,3±16,7	1209,1±18,1	1252,1±22,31	1430,4±16,3*

Примечание: * - достоверность различий при сравнении с группой контроля (P<0,05).

Интересная динамика уровня крупных ЦИК отмечено относительно крупных иммунных комплексов. Так, у больных увеитом бактериальной и вирусной этиологии, концентрация крупных ЦИК имеет тенденцию к незначительному повышению (на 18% и 20%), тогда как у больных аутоиммунной этиологии увеита, изучаемый показатель в 2,9 раза, при сравнении с группой с бактериальной увеита превысил в 2,4 раза. Таким образом, при увеите бактериальной, вирусной и аутоиммунной этиологии наблюдали резкое повышение мелких ЦИК, тогда как крупные ЦИК повышались при аутоиммунной этиологии.

Как видно из представленных результатов исследования, уровень антител класса А имеет динамику повышения у исследуемых групп больных. Так, при увеите бактериальной этиологии его концентрация превысила исходный уровень в 1,9 раза и был равен $258,4 \pm 11,3$ мг/дл ($P < 0,05$). У больных с увеитом аутоиммунной этиологии концентрация IgA в крови превысило исходные значения в 2 раза, тогда как при сравнении с предыдущей группой она превысила показатели IgA на 7%. В целом мы видим достоверный рост иммуноглобулина класса А в двух обследуемых группах больных. Если учесть, что из IgA синтезируется секреторный иммуноглобулин А, то, становится ясно, что повышение последнего в крови видимо может быть обусловлено нарушением синтеза секреторного IgA, на динамику которого остановимся при анализе динамики местного иммунитета.

Анализ полученных данных, относительно иммуноглобулина М у больных увеитом мы наблюдали схожую динамику. Так, при увеите инфекционной этиологии уровень изучаемого класса антител превысил исходные значения на 10% и составил $224,1 \pm 14,7$ мг/дл. У больных увеитом аутоиммунной этиологии, содержание IgM в крови превысил исходный уровень на 28% и был равен $261,3 \pm 12,1$ мг/дл. Последнее видимо, обусловлено, повышением уровня аутоантигенов в крови у больных увеитом аутоиммунной этиологии, так как иммуноглобулин М является основным классом антител, отвечающим за систему крови.

Как видно из представленных результатов исследования (таблица 2), динамика IgG имела схожую картину, т.е. повышалась у больных увеитом различной этиологии. Так, при увеите бактериальной и вирусной этиологии она превысила исходный уровень на 2% и 2,7%, составила $1209,1 \pm 18,1$ мг/дл и $1252,1 \pm 22,31$ мг/дл, соответственно, тогда как при увеите аутоиммунной этиологии она превысила исходный уровень на 21% ($P < 0,05$). Наблюдаемая динамика IgG при увеите аутоиммунной этиологии на фоне повышенной проницаемости гематофтальмического барьера свидетельствует, что он может проникать в него и откладываться в тканях, вызывая их воспаление и деструкцию.

Анализ полученных результатов исследования, представленных в таблице 3 показал повышение индекса интоксикации у больных увеитом бактериальной и вирусной этиологии в 3,35 раза ($P < 0,05$), тогда как изучаемый индекс у больных увеитом аутоиммунной этиологии снизился при сравнении с группой контроля на 22% ($P < 0,05$), что указывает на выраженную ЭИ при увеите вирусной этиологии.

Интересная динамика отмечено относительно изучаемого индекса аллергизации, показатели которого при увеите бактериальной и вирусной этиологии снизился на 48% и 53% при сравнении с группой контроля, а у больных увеитом аутоиммунной этиологии увеличился в 2,1 раза ($P < 0,05$), что указывает на аллергизацию при увеите аутоиммунной этиологии.

Таблица 3

Показатели слезной жидкости и крови у больных увеитом различной этиологии

Кўрсаткичлар	Здоровые (контроль) n=21	Увеит бактериальной этиологии (n=23)	Увеит вирусной этиологии (n=37)	Увеит аутоиммунной этиологии (n=21)
Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ)	0,37±0,04	1,11±0,10*	1,24±0,12*	0,08±0,01*
Индекс аллергии (ИА)	0,92±0,04	0,44±0,03*	0,53±0,03*	1,92±0,21*
ИЛ-1β в СЖ, пг/мл	17,6±1,44	98,4±5,71*	108,4±8,91*	14,3±0,81*
ФНО-α, пг/мл	18,3±1,01	188,1±9,07*	198,6±9,07*	44,6±3,55*
ИЛ-4 в СЖ, пг/мл	13,8±1,33	7,66±0,91*	8,22±0,88*	18,6±0,96*
sIgA, г/л	0,31±0,03	0,18±0,01*	0,22±0,01*	0,27±0,01
IgE в сыворотке крови, МЕ/мл	124,2±2,16	103,3±9,78	114,6±8,71	356,4±11,4*
Ig E в СЖ, МЕ/мл	12,9±2,01	16,9±1,14	18,6±2,52	44,9±3,51*

Примечание: * - достоверность различий при сравнении с группой контроля (P<0,05).

В последние годы при оценке функционального состояния различных органов и систем в норме и при развитии патологического процесса, уделяется огромное значение исследованию различных биологических жидкостей, которые в большей степени, чем тестирования, выполненное в сыворотке крови, отражают развитие патологического процесса на местном уровне. Применительно к органу зрения наиболее доступным биологическим объектом для исследования является слезная жидкость (СЖ).

В связи с вышеизложенным, для оценки местного иммунитета в качестве биологического субстрата для исследования был выбран СЖ пациентов с увеитом различной этиологии.

Как показывают полученные результаты исследования, концентрация основного провоспалительного цитокина ИЛ-1β в СЖ обследованных пациентов с увеитом бактериальной и вирусной этиологии повышается в 6 и 4,9 раза при сравнении с группой контроля (P<0,05). Повышение уровня ИЛ-1β в СЖ обследованных пациентов видимо обусловлено активацией иммунного ответа на Т-хелперному пути I типа и взаимосвязано, на наш взгляд, развитием воспалительного процесса. При увеите аутоиммунной этиологии отмечена динамика снижения концентрации ИЛ-1β в СЖ при сравнении с группой контроля на 19%.

К числу провоспалительных цитокинов относится ФНО-α, динамика которого при увеите бактериальной этиологии схожая с ИЛ-1β. Так, у

данного контингента больных она превысила исходный уровень в 22 раза ($P < 0,05$), тогда как при увеите аутоиммунной этиологии всего в 2,4 раза ($P < 0,05$). Исследованиями ряда ученых показано, что ИЛ-1 β и ФНО- α стимулирует синтез ИЛ-8 в роговичных клетках, при этом отмечается высокая роль ИЛ-1 β в углублении воспалительного процесса с строму роговицы.

Наблюдаемая гиперпродукция цитокинов в СЖ, таких как ИЛ- β и ФНО- α – проявляющих дистанционный эффект и обладающих способностью вызывать изменения на уровне сосудистого эндотелия гематофтальмического барьера, повышая его проницаемость, активируя молекулы клеточной адгезии, и таким образом, способствуя миграции воспалительных клеток в парный глаз. Причиной повышения уровня провоспалительных цитокинов в СЖ могут быть аутоантигены, инфекционные агенты, токсины.

Анализ результатов исследования СЖ показал, повышение IgE в СЖ при увеите инфекционной этиологии на 44% и при увеите аутоиммунной этиологии в 3,5 раза, сопровождалось уменьшением концентрации IgE в сыворотке крови при бактериальной этиологии на 9% и напротив повышение IgE в сыворотке крови у больных увеитом аутоиммунной этиологии в 2,9 раза ($P < 0,05$), что указывало на аллергическую реакцию немедленного типа у данной группы пациентов. Данная версия подтвердилась и повышением индекса аллергизации, что указывает хемотаксическое влияние на эозинофилы. Видимо, наблюдаемые изменения в иммунологическом статусе сопровождается снижением уровня sIgA в СЖ у больных увеитом инфекционной этиологии на 42% и увеитом аутоиммунной этиологии – на 13%.

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о том, что при воспалительных заболеваниях глаз патогенетически неблагоприятные реакции развиваются как на местном, так и на системном уровнях, которые выражаются в повышении ЛИИ, ИЛ-1 β , ФНО- α , IgG в СЖ, тогда как при аутоиммунной этиологии наблюдается повышение ИА, ИЛ-4, IgE в сыворотке крови и СЖ.

Анализ полученных результатов исследования показал на достоверный рост уровня лактоферрина в СЖ у больных увеитом бактериальной и вирусной этиологии на 36,4% и 60,8%, соответственно ($P < 0,05$), тогда как при увеите аутоиммунной этиологии она снизилось на 37% при сравнении со здоровыми лицами и в 1,5 раза при сравнении с предыдущей группой больных.

Одним из представителей местной иммунной защиты является – лизоцим, который участвует в разрешении липополисахаридной оболочки микроорганизма, находящегося в секретах организма, в частности, в СЖ.

Анализ полученных результатов, представленной в таблице 4 указывает на достоверное снижение уровня лизоцима при увеите инфекционной этиологии в среднем в 2,2 раза и составляет $0,56 \pm 0,06$ мкг/белка, против $1,21 \pm 0,01$ мкг/белка ($P < 0,05$). Иная динамика наблюдается при увеите

аутоиммунной этиологии, где концентрация лизоцима в СЖ у больных увеитом аутоиммунной этиологии достоверно повышается в 6 раз и составляет $7,4 \pm 0,63$ мкг/белка ($P < 0,05$). Известно, что лизоцим проявляет высокую активность при слабощелочной среде. Видимо, при увеите аутоиммунной этиологии в крови больных создается условие в виде алкалоза или дыхательной, или метаболической (в зависимости от компенсаторной возможности почек регулирующей кислотно-основное состояние крови), что и является особой средой для проявления высокой активности лизоцима.

Таблица 4

Показатели факторов неспецифической резистентности слезной жидкости у больных с увеитом различной этиологии

Показатели	Здоровые лица (контроль) n=21	Увеит бактериальной этиологии (n=23)	Увеит вирусной этиологии (n=37)	Увеит аутоиммунной этиологии (n=21)
С-реактивный белок, мкг/мл	$5,61 \pm 0,33$	$165,0 \pm 8,92^*$	$182,0 \pm 7,81^*$	$58,6 \pm 4,31^*$
Лактоферрин, мг/мл	$1,34 \pm 0,12$	$2,11 \pm 0,13^*$	$3,42 \pm 0,193^*$	$0,84 \pm 0,07^*$
Лизоцим, мкг/белка	$1,21 \pm 0,01$	$0,44 \pm 0,03^*$	$0,56 \pm 0,06^*$	$7,4 \pm 0,63^*$

Примечание: * - достоверность различий при сравнении с группой контроля ($P < 0,05$).

Таким образом, при увеите инфекционной этиологии наблюдали резкое возрастание уровня СРБ и лактоферрина в СЖ, тогда как при увеите аутоиммунной этиологии наблюдается достоверный рост активности лизоцима и концентрации СРБ.

Пятая глава диссертации «**Принципы патогенетически ориентированного лечения увеита различной этиологии**» посвящена результатам клинико-инструментальных и биохимических исследований больных эндогенным увеитом на фоне терапии.

Анализ показателей остроты зрения в динамике показал, что в 1 группе больных имеется тенденция к увеличению количества больных, у которых в результате проведенного лечения увеличилась острота зрения. По нашим данным видно: что имеется увеличение ОЗ у больных в результате проведенного традиционного лечения в 1,2 раза с $0,59 \pm 0,04$ до $0,71 \pm 0,04$. У больных 2 группы получавших комплексное лечение несмотря на стабильность процесса после лечения ОЗ была выше исходного $0,31 \pm 0,04$ и $0,29 \pm 0,04$ соответственно.

При традиционном лечении исходная величина остроты зрения (12 глаз) составила от 0,06-1,0, с коррекцией, из них: 0,03-0,08 наблюдалась в 2 глазах

(16,6%), 0,09-0,4 в 4 глазах (33,3%), 0,5-1,0 в 6 (50,0%) глазах и. У больных 2 группы (32 глаза) исходная острота зрения составила от 0,01-1,0, из них: 0,03-0,08 наблюдается в 9 глазах (45%), 0,09-0,4 в 8 глазах (40%), 0,5-1,0 на 3 глазах (15%).

По результатам анализа динамики остроты зрения при кератouveите вирусной этиологии следует, что в группе пациентов, которым была произведена предлагаемая терапия средняя величина остроты зрения увеличилась в 1,2 раза (с $0,56 \pm 0,09$ до $0,68 \pm 0,09$).

Таблица 5

Изменение клинической симптоматики кератouveита вирусной этиологии на фоне лечения

Шикоятлар	До лечения	Традиционное лечение (1 группа) (n=12)	Традиционное лечение+ лактофлор (2 группа) (n=20)	Традиционное лечение+ лактофлор+ коглумет (3 группа) (n=20)
Болевой синдром	26,1±3,65	7,6±1,52*	6,7±1,2*	5,4±1,24*
Роговичный синдром	31,2±4,12	8,4±1,1*	6,3±1,2*	4,7±1,5*
Рассасывание инфильтратов роговицы	28,3±2,38	7,5±1,8*	5,6±1,3*	3,8±1,1*

Примечание: * - $P < 0,05$ достоверность различий при сравнении с исходными данными

Изучение клинической симптоматики кератouveита вирусной этиологии показал, что исходные значения болевого синдрома составил в среднем $26,1 \pm 3,65\%$ (таблица 5). После проводимого традиционного лечения этот синдром был снижен на 3,4 раза и составил $7,6 \pm 1,52\%$, тогда как у больных 2 группы – $5,4 \pm 1,24\%$.

При изучении частоты встречаемости роговичного синдрома (слезотечение, светобоязнь, помутнение роговицы, «туман в глазу» и ощущение инородного тела в глазу) выявлено, что этот синдром исходно был равен $31,2 \pm 4,12\%$. После проводимого методов лечения наблюдается снижение частоты роговичного синдрома в обеих группах больных. Так, после традиционного лечения этот синдром встречался у $8,4 \pm 1,1\%$ больных, а комплексное лечение привело к снижению роговичного синдрома до $4,7 \pm 1,5\%$ и был ниже на 3,7 и 6,6 раза, соответственно.

Такая же динамика наблюдается и по отношению симптома рассасывания инфильтратов роговицы. Так, если после традиционной терапии частота встречаемости этого синдрома наблюдается в $7,5 \pm 1,8\%$, то в группе больных получавшие предлагаемое лечение встречается в $3,8 \pm 1,1\%$ и

был ниже на 3,8 и 7,4 раза, соответственно.

Анализ отдаленных результатов комплексной терапии эндогенного увеита показал, что у пациентов, получающих традиционную терапию, острота зрения за 3 года снизилась с 0,35 до 0,11. Изменения были достоверны ($p < 0,05$). В то же время у пациентов основной группы (2 группа) острота зрения практически не изменилась. Это сопровождалось достоверным, более чем в 1,5 раза снижением среднегодового количества рецидивов – с 4,1 до 2,7 ($p < 0,05$), а после подбора оптимальной противорецидивной терапии – до 1,1 ($p < 0,05$) (рис.2).

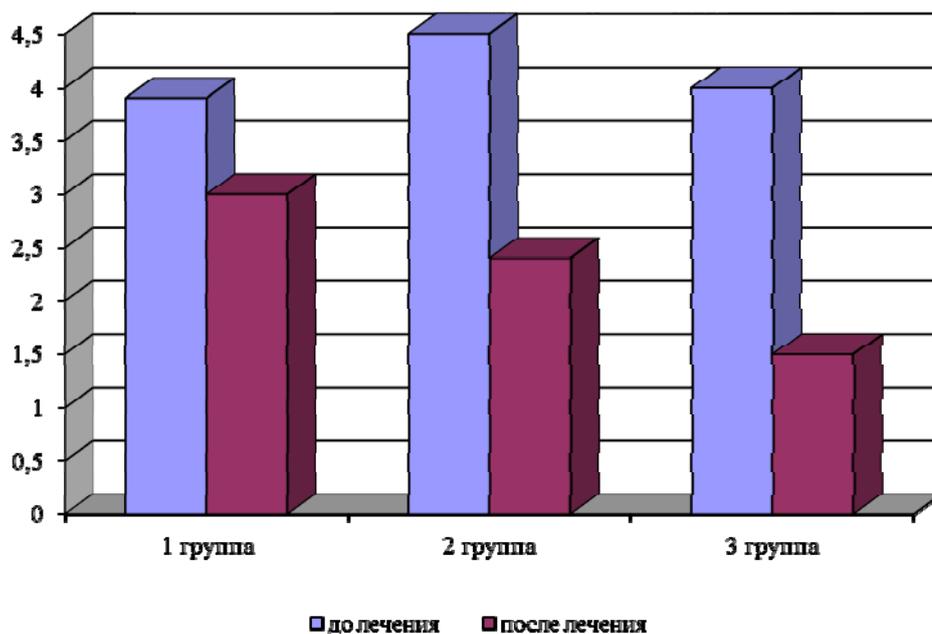


Рис. 5.5. Изменения количества рецидивов у больных ХРУ в ходе лечения

В группе с традиционной терапией среднегодовая частота возникновения рецидивов сократилась после подбора оптимальной противорецидивной терапии с 3,9 до 3,1 в год. Различия были не достоверны.

Однократное проведение курса лечения позволило добиться стойкой ремиссии заболевания (более 3 лет) только у 3-х пациентов. У двух из них была установлена аллергическая природа заболевания, у одной этиологию уточнить не удалось. В последнем случае ремиссия длится уже более 10 лет.

Основным препаратом патогенетической противорецидивной терапии являлся коглумет. Его применяли изолированно или в комбинации с противовирусными или десенсибилизирующими средствами. В начальном периоде лечения после окончания лечения проводили длительные курсы препаратом (около 3 мес.) с последующей отменой. В последующем дополняли лечение профилактическими курсами в отдаленном периоде после рецидива. Показанием к такому короткому курсу было ОРВИ или другое острое инфекционное заболевание, стресс, перегревание, травма и т.п. У 5-ти пациентов такая терапия оказалась не эффективной.

Известно, что основным продуцентом неоптерина являются моноциты (макрофаги, а важнейшим индуктором его синтеза – фактор некроза опухоли, т.е. Th-1-цитокины. Анализ динамики уровня ФНО- α , показал на достоверное снижение последнего во всех исследуемых группах больных, после проведенной комплексной терапии, что указывает на блокирование активности ФНО- α .

На фоне дифференцированной патогенетической терапии отмечено достоверное снижение мелких иммунных комплексов, тогда как уровень крупных иммунных комплексов на фоне комплексной терапии не претерпевало достоверных изменений. Исключение составила группа с эндогенным увеитом, где концентрация крупных ЦИК после комплексной терапии снизилась в среднем 2 раза и составило $13,9 \pm 1,01\%$ против $20,4 \pm 0,81\%$ в группе до лечения ($P < 0,05$).

Анализ уровня компонента комплемента C_3 и иммуноглобулинов класса G, M и A на фоне терапии имела разнонаправленный характер. При этом отмечено достоверное снижение уровня IgA в группе с эндогенным увеитом соответственно на $42,5\%$ ($P < 0,05$).

В заключении отметим, что полученные данные в условиях эндогенного увеита позволили существенно приблизиться к пониманию не только сути интраокулярного воспаления, но и разработать механизм поддержания иммунной привилегированности глаза и толерантности к аутоантигенам в целом. При этом, основной фармакотерапевтической задачей при лечении эндогенного увеита является сайтнаправленная коррекция конкретных иммунологических нарушений используя препараты со специфическим механизмом иммунофармакологического эффекта (коглумет и лактофлор) в отношении природы интраокулярного воспаления.

Как свидетельствуют полученные результаты, что у больных с эндогенным увеитом проводимая комплексная терапия также способствует снижению показателя интоксикации в среднем 1,9 раза, составляя $0,44 \pm 0,03$ и приближает контрольным величинам процентное содержание в крови сегментоядерных нейтрофилов.

Увеит вирусной этиологии сопровождается достоверным изменением уровня иммуноглобулина E не только в сыворотке крови, но и в слезной жидкости. Повышение уровня антител класса E у обследуемых пациентов видимо обусловлено аллергической реакцией немедленного типа, способствует выделению биогенных аминов тучными клетками. На фоне патогенетической терапии наиболее выраженные изменения мы наблюдали у больных обеих групп, где уровень иммуноглобулина E в двух исследуемых субстратах снижалось в среднем в 1,5-2,8 раза ($P < 0,05$). Естественно, снижение уровня антител класса E способствовало снижению ЦИК на фоне проводимой терапии в 1,7-3,6 раза в группе с вирусной этиологии увеита.

Возникающая системная воспалительная реакция при эндогенном увеите сопровождалась повышением показателя местного иммунитета, в

частности, секреторного иммуноглобулина А и лактоферрина. На фоне проводимой терапии в трех группах больных мы отметили достоверное повышение секреторного иммуноглобулина А в слезной жидкости только во I, II и III группах больных в среднем в 2,2 раза и в 1,4 раза соответственно ($P < 0,05$). Сходная динамика отмечено, относительно уровня лактоферрина в слезной жидкости, где его показатели на фоне терапии превысили исходный уровень в 1,4; 2,1 и 2,5 раза ($P < 0,05$) соответственно во I, II и III группах больных.

Как видно из представленных данных, концентрация провоспалительного цитокина ИЛ-1 β в слезной жидкости у обследуемых больных с эндогенной увеитом находилась на высоких значениях, что видимо, было связано с активацией иммунного ответа по Т-хелперному пути I типа. Напротив концентрация ИЛ-4 в слезной жидкости у обследуемых лиц было снижена при сравнении со здоровыми лицами, что указывало на снижение активности иммунной системы (Т-хелперный ответ II типа).

Проводимая патогенетически обоснованная комплексная терапия привело к снижению концентрации основного провоспалительного цитокина ИЛ-1 β в слезной жидкости на фоне повышения цитокина противовоспалительным свойством в I и II группах больных. Не исключено, выявленные изменения в динамике цитокинов в процессе лечения взаимообусловлены с динамикой лактоферрина в слезной жидкости. Причиной тому, на наш взгляд, значение лактоферрина в регуляции как противо-, так и провоспалительных свойств цитокинов.

Таким образом, полученные результаты исследования на фоне проводимой иммунотерапии эндогенного увеита указывают на целесообразность коррекции выявленных нарушений в защитной системы крови и слезной жидкости, используя при этом препараты со специфическим механизмом иммунофармакологического эффекта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе результатов, полученных при выполнении диссертации доктора философии (PhD) на тему: «Диагностика, клинико-иммунологическая характеристика, лечение и профилактика эндогенных увеитов» сделаны следующие выводы:

1. На основании проведенных нами обследований было установлено, что с эндогенным увеитом поражаются преимущественно лица молодого и трудоспособного возраста, встречаемость инфекционной (44,5%) и инфекционно-аллергической (34,3%) этиологии, аллергические и посттравматические увеиты (4,77%) и увеиты неустановленной этиологии были диагностированы (11,6%).

2. Полученные в ходе исследований результаты показали, характера изменений показателей Th-2-системы иммунитета установлено на отличие

показателей гуморального иммунитета при развитии эндогенного увеита. Патогенетическими факторами являются повышение ЦИК, IgA и IgG, тогда как показатели компонента комплемента C3 было снижено за счет ускоренного потребления ее.

3. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что при воспалительных заболеваниях глаз патогенетически неблагоприятные реакции развиваются как на местном, так и на системном уровнях, которые выражаются в ИЛ-1 β (снижение при бактериальном-5,6; вирусном-10,8) и IgE (бактериальной и вирусной этиологии 1,44, при аутоиммунной этиологии в слезной жидкости и в сыворотке крови индекс аллергизации, ИЛ-4 (25,8% и IgE (71,5%) наблюдается повышение.

4. Согласно полученным данным, применение интегральных показателей лейкоцитарной формулы периферической крови в комплексе расширяет возможности получения информации о состоянии ЭИ и иммунологической реактивности организма, что позволит проводить раннюю диагностику увеитов. Исследование динамики изменения интегральных показателей лейкоцитарной формулы крови даст возможность прогнозировать течение заболевания и контролировать эффективность проводимого лечения.

5. После проведенной комплексной терапии используя при этом препараты со специфическим механизмом иммунофармакологического эффекта в отношении природы интраокулярного воспаления кератоувеита вирусной этиологии показал, клинически (болевого синдром- уменьшилось на 4,9 раз, роговичный синдром на 6,6 раз), иммунологический (IgA- снизилось на 1,7 раз) и биохимический (неоптерин- снизилось на 2,73 раз)

**THE SCIENTIFIC COUNCIL DSc.28.12.2017.Tib.59.01
ON AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREES
AT THE TASHKENT STATE DENTAL INSTITUTE**

TASHKENT INSTITUTE OF POSTGRADUATE MEDICAL EDUCATION

FAYZIEVA DILOROM BURITOSHEVNA

**DIAGNOSTIC, CLINICAL-IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS,
TREATMENT AND PREVENTION ENDOGENOUS UVEITIS**

14.00.08 – Ophthalmology

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

TASHKENT – 2019

The subject of philosophy(PhD) dissertation registered by the Supreme Attestation Committee at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under number B2018.2.PhD/Tib47

The dissertation has been done in the Tashkent institute of postgraduate medical education.

Abstract of the dissertation is posted in three languages (Uzbek, Russian and English (resume)) has been posted on the website of Scientific Council www.tdsi.uz and on the website of «Ziyonet» information and educational portal www.ziyonet.uz

Scientific leader:	Kamilov Khalidjan Mahamadzhanovich, doctor of medical sciences, professor
Official opponents:	Bilalov Erkin Nazimovich doctor of medical sciences, professor Ishigov Ibragim Ogaevich doctor of medical sciences, professor (Kazaxtan)
The leading organization:	S.N. Fedorov NMRC “Eye microsurgery” (Russia)

Defence will take place « _____ » _____ 2019 at _____ at the meeting of Scientific Council DSc.28.12.2017.Tib.59.01 at the Tashkent state dental institute (address: 100047, Uzbekistan, Tashkent, Yashnabad dist., Makhtumkuli str. 103. Phone: (+998971) 230-20-65; fax: (+998971) 230-47-99; e-mail: tdsi2016@mail.ru).

Dissertation is registered in Information - resource centre of Tashkent state dental institute, registration number № _____, The text of the dissertation is available at the Information Research Center at the following address: (Address: 100047, Uzbekistan, Tashkent, Yashnabad dist., Makhtumkuli str. 103. Phone: (+998971) 230-20-65).

Abstract of dissertation sent out on « _____ » _____ 2019 year
(mailing report № _____ on « _____ » _____ 2019 year)

J.A. Rizaev

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

L.E. Khasanova

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

M.S.Kasimova

Vice-chairman of scientific seminar under scientific council
on award of scientific degree of doctor of sciences,
MD, professor

INTRODUCTION (abstract of PhD dissertation)

The urgency and relevance of the theme of dissertation topic. Uveitis is considered the most severe form among the diseases of inflammation of the eyes, because they differ in a wide range of etiological factors, complexity of pathogenesis and frequency of complications leading to disability of the eye.

The purpose of the study is to improve the diagnosis, clinical and immunological characteristics, treatment and prevention of endogenous uveitis.

The prospective data of 81 patients and retrospective data of 1174 patients with uveitis undergoing treatment at the Republican Clinical Ophthalmological Hospital, as well as 21 healthy people, were taken as the object of the study.

The scientific novelty of the research is as follows:

the development of pathogenetically inconvenient reactions at the local and systemic levels in inflammatory diseases of the choroid of the organs of vision, their manifestation in the serum and eye fluid with an increase in the number of LII, IL-1 β , TNF- α and IgG;

the use of indicators of IRO, ILSOE, ILH, LI allows accurate diagnosis of endogenous uveitis, prediction of the course of the disease and the choice of an effective method of treatment, leading to a reduction in the recovery time of patients;

The role of the immune defense system of the body during the development of the local immunoinflammatory process of the choroid of the organs of vision, manifested in an increase in the number of IL-1 β in uveitis of bacterial and viral etiology, and in uveitis of autoimmune etiology - IL-4, C-reactive protein, TNF- α , fibrinogen and neopterin;

On the basis of treating patients with uveitis of viral etiology, a decrease in the number of IgA, IgM and IgG, a decrease in the number of inflammatory markers - neopterin, TNF- α and fibrinogen was established.

The practical results of the study are reflected in the following:

The influence of the state of the local immune system and the mechanism of resistance to autoantigens during the intraocular inflammation of endogenous uveitis has been found;

a computer program has been developed that allows for early comparative diagnosis of the disease in patients with endogenous uveitis, as well as to improve their treatment methods;

The proposed method of treatment, taking into account the immunobiochemical disorders observed in patients with uveitis of viral etiology, helps reduce the number of complications and recurrences of the disease.

Approbation of research results. The results of this study were discussed at 2 international and 4 republican scientific conferences.

Announcement of research results. On the topic of the thesis, only 16 scientific works were published, including 7 journal articles, 4 of them were published in republican journals and 3 in foreign journals. The structure and scope of the thesis. The structure of the thesis consists of an introduction, four chapters, conclusion and list of references. The volume of the thesis is 126 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; Part I)

1. Файзиева Д.Б., Сайфуллаев Ш.Б., Камилов Х.М. Интегральные гематологические индексы в диагностике эндогенных увеитов. *European journal of research*. № 5(5) 2017. P.52-60Vienna, Austria.

2. Dilorom B. Fayzieva, Holidzan M. Kamilov. Local immunity status and inflammation markers in patients with endogenous uveitis. *International journal Biomedocine Volume 3 Issue 2 June 2013*. (15.00.00;№1)

3. Файзиева Д.Б. Сравнительный анализ лечения больных с кератоувеитом. Журнал «Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана», Ташкент, 2013. 1 выпуск -С 74 - 76. (14.00.00;№ 17)

4. Файзиева Д.Б., Камилов Х.М. Иммунотерапия при различных формах эндогенного увеита. Журнал теоритической и клинической медицины. Ташкент № 5, 2013 С-134-137. (14.00.00;№ 3)

5. Комилов Х.М., Валиева К.С., Файзиева Д.Б. Эндоген увеитлар асоратларининг тахлили. Ўзбекистон тиббиёт журнали. № 3, 2014й. 39-41 бет. (14.00.00;№ 8)

6. Комилов Х.М., Файзиева Д.Б. Эндоген увеитни ташхислашда махаллий иммунитет ва яллигланиш маркерларининг ахамияти. Журнал «Доклады Академии наук республики Узбекистан» №4, 2013 г. С- 69-71. (02.00.00;№ 8)

II бўлим (II часть; Part II)

1. КН. Kamilov, D. Fayzieva, On the role of inflammatory markers in patients with increased autoimmune etiology. *Materialy X mezinardni vedecko-prakticka conference «DNY VĚDY - 2014» 27 březen - 05 dubna 2014 roku Dil 26 Lekařstvi Chemie a chemicka technologie* с.16-19

2. Камилов Х.М., Файзиева Д.Б. Сравнительные исследования роли цитокинов при эндогенном увеите. Сборник тезисов «Фёдоровские чтения 2013», Москва 2013, С 217.

3. Камилов Х.М., Файзиева Д.Б. Сравнительная оценка эффективности лечения кератоувеитов. Сборник тезисов научно-практической конференции с международным участием «Восток-Запад» Уфа, 2013 г. С-306-309.

4. Камилов Х.М., Файзиева Д.Б. Некоторые аспекты исследований иммунной системы при эндогенном увеите. Сборник тезисов научно-практической конференции «Новое в эпидемиологии, диагностике и лечении инфекционных заболеваний» Ташкент, 2013. С 123-124

5. Файзиева Д.Б. Сравнительная оценка иммунологических показателей при увеитах, ассоциированных с ревматическими заболеваниями. Сборник научных трудов «XXI век - век интеллектуальной молодежи» 2013, 306-307

6. Камилов Х.М., Файзиева Д.Б. Анализ результатов комплексного лечения у больных с эндогенным увеитом. Сборник тезисов научно-практической конференции «Актуальные проблемы микрохирургии глаза» Ташкент, 2013 г. С-100

7. Камилов Х.М., Файзиева Д.Б., Норматова Н.М. Изменение иммунологических показателей у больных с эндогенным увеитом. Материалы научно-практической конференции молодых учёных. «Актуальные вопросы иммунологии, иммуногенетики и междисциплинарных проблем» 2013

8. Камилов Х.М., Файзиева Д.Б. Анализ роли метеорологических факторов в течении эндогенных увеитов. Материалы 1 республиканской научно-практической конференции «Валеология и пути её интеграции» 2014 С. 37

9. Камилов Х.М., Файзиева Д.Б., Бабаханова Д.М. Изучение эффективности отечественного препарата лактофлор при кератоувеитах. Республиканская научно-практическая конференция молодых ученых, XXI век - век интеллектуальной молодежи. Сборник тезисов. Ташкент, 2012.-С.95.

10. Камилов Х.М., Файзиева Д.Б., Касымова М.С. Сравнительный анализ результатов лечения токсоплазмозных хориоретинитов. Республиканская научно-практическая конференция молодых ученых, XXI век - век интеллектуальной молодежи. Сборник тезисов. Ташкент, 2012.-С.94-95.

11. Камилов Х.М., Файзиева Д.Б., Касымова М.С., Бабаханова Д.М. Некоторые аспекты влияния цитокинов на течение увеального процесса. Сборник тезисов. Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «НЕПРЕРЫВНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ В МЕДИЦИНЕ: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА», посвященная 80-летию Ташкентского института усовершенствования врачей. Ташкент, 2012. - С. 344-345.

12. Патент агентство по интеллектуальной собственности Республики Узбекистан «О правовой охране программ для электронно-вычислительных машин и баз данных» на программу для ЭВМ «Программа для диагностики больных с эндогенным увеитом».

13. Kamilov, D. Fayzieva, N. Akhmadaliev. Immunologic and immunobiochemical features of uveitis at Vogta-Kayanagi-Harada syndrome. Medical and Health Science Journal, MHSJ. Volume 14, Issue 3, 2013, pp.118-122

14. Камилов Х.М., Файзиева Д.Б. Эндоген увеитни ташхислашда махаллий иммунитет ва яллигланиш маркерларининг ахамияти. Журнал «Доклады Академии наук республики Узбекистан» №4, 2013 г. С- 69-71. (14.00.00;№ 19)

15. Камилов Х.М., Файзиева Д.Б. «Интегральные гематологические параметры в диагностике эндогенных увеитов» Методическая рекомендация. - Ташкент 2018г. 27

16. Камилов Х.М., Файзиева Д.Б. «Диагностика и лечение вирусных заболеваний органа зрения» Методическая рекомендация. - Ташкент 2014г. 25

Автореферат «Ўзбекистон тиббиёт журнали» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Бичими 84x60^{1/16}. «Times New Roman» гарнитура рақамли босма усулида
босилди. Шартли босма табоғи:3,75. Адади 100. Буюртма № 68.

Гувоҳнома reestr № 10-3719
«Тошкент кимё технология институти» босмаҳонасида чоп этилган.
Босмаҳона манзили: 100011, Тошкент ш., Навоий кўчаси, 32-уй.