

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

Қўлёзма ҳуқуқида

УДК: 616.721-002.77:616-085

Қурбонова Шахло Рауфовна

**СЕРОНЕГАТИВ СПОНДИЛОАРТРИТЛИ БЕМОРЛАРДА
БАКСТИМС ПРЕПАРАТИНИНГ КЛИНИК ВА ЛАБОРАТОР
САМАРАДОРЛИГИНИ БАҲОЛАШ**

14.00.05 – ички касалликлар

**Тиббиёт фанлари номзоди
илмий даражасини олиш учун ёзилган диссертация**

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т И

ТОШКЕНТ- 2008

Илмий иш Тошкент Тиббиёт Академиясида бажарилди

Илмий раҳбар:

Тиббиёт фанлари доктори, профессор
Ризамухамедова Машкура Зокировна

Расмий оппонентлар:

Тиббиёт фанлари доктори, профессор
Даминов Ботир Турғунпўлатович

Тиббиёт фанлари доктори, профессор
Алиохунова Мавжуда Юсупахуновна

Етакчи ташкилот: Тошкент педиатрия тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси «___» _____ 2008 й. Тошкент Тиббиёт Академияси қошидаги Д.087.01.01. рақамли Ихтисослашган кенгаш мажлисида ўтказилади (манзил: 100047.Тошкент, Пахлавон Махмуд кўчаси, 103-уй).

Диссертация иши билан Тошкент Тиббиёт Академиясининг кутуб-хонасида танишиш мумкин

Автореферат «___» _____ 2008 й. тарқатилди

Ихтисослашган илмий кенгаш котиби
тиббиёт фанлари доктори, профессор

М.Ш. КАРИМОВ

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ УМУМИЙ ТАВСИФИ

Мавзунинг долзарблиги. Серонегатив артритлар ёки спондилоартропатиялар (CHCA) муаммосига анкилозловчи спондилоартрит (АС), реактив артритлар (ReA), Рейтер касаллиги, псориастик артритлар (ПА) ва дифференцияланмаган спондилоартропатиялар мансуб бўлиб, улар ревматологияда ўзига хос долзарбликка эгадир [Насонова В.А., 2007; Насонов Е.Л., 2005; Агабабова Э.Р. 2003; Khan M.A. 2004]. Ҳозирда вақтга келиб, CHCAни ўрганишга қизиқишлар тобора ортиб бормоқда [Ребров А.П. ва б., 2002; Акбаров С.В., Алиева Д.М. 2000; Эшбоев И.У. 1999; Antoni C. et al. 2005]. Бу авваламбор CHCA доир нозологиялар ва уларнинг субтипларини клиник-функционал ва рентгенологик жиҳатдан аниқлаштиришга, даволашни оптималлаштиришга интилиш билан боғлиқ.

CHCA гуруҳига кирувчи касалликларнинг этиологик, патогенетик омиллари касаллик асосида ётувчи иммунологик ва бошқа ассоциацияларнинг ўхшаш ва кесишувчи симптомлари, илеосакрал битишманинг зарарланиши ва наслий мойилликнинг ўрни жадал ўрганилмоқда [Кубилинский А.А. 2006; Бадокин В.В. 2003; Khan M.A. 2002].

Охирги йилларда спондилоартритларнинг ривожланишига бағишланган бир қатор изланишлар натижаларига қарамай, уларнинг клиникаси ва ташхиси, айниқса рационал даволаш масалалари етарлича ишлаб чиқилмаганча қолмоқда. Изланишларнинг пировард мақсади спондилоартритларнинг у ёки бу шакллари самарали ташхислаш ва даволашга янгича ёндошув йўллари ишлаб чиқиш ва беморлар ҳаёт сифатини яхшилашдан иборатдир.

Маълумки, ҳозирги кунда қўлланилаётган фармакотерапия ва турли даволаш усуллари имкониятлари ҳамиша ҳам касалликни регрессияланишига ёки узок ремиссиясига олиб келавермаяпти, шунингдек борган сари спондилоартритларнинг рецидивланувчи кечиши кўп учрамоқда [Насонова В.А., 2007; Насонов Е.Л., 2005; Карсакова Ю.Л., Бадокин В.В., 2002; Wanders A. et al., 2003].

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. CHCA, жумладан АС, ReA ва ПА ларда беморларни доимий қийнайдиган ҳолат маҳаллий оғриқлар, ва улар оқибатида ҳаракат фаоллигининг бузилишидир. Бу борада ҳам турли ёндошувлар мавжуд [Kvien T.K. et al. 2004; van Denderen J.C. et al, 2003; Fries W. et al., 2002; Brandt J. et al., 2001].

Сўнгги йилларда юртимизда маҳаллий ҳом-ашёдан ишлаб чиқилган яллиғланишга қарши иммунологик фаол ва қатор хусусиятларга эга Бакстимс препарати клиник амалиётда – жумладан, гинекология, эндокринология, отоларингология, дерматология, гастроэнтерология ва хирургияда самарали қўлланиб келинмоқда [Алимов А.А., 2005; Нугмонова Л.Б. ва б., 2000; Махмудов К.А. ва б., 2000]. Бироқ, Бакстимс препаратини CHCA, хусусан АС, ReA, ПАларда қўлланилганлиги ҳақида умуман маълумотлар йўқ.

Диссертация ишининг ИТИ режалари билан боғлиқлиги. Илмий иш Тошкент тиббиёт академиясининг ИТИ «Ревматик касалликларнинг

диагностикаси, даволаш, узоқ муддатли диспансер кўрикларини ташкил этиш услубларини такомиллаштириш» мавзусига мос ҳолда бажарилди. Давлат рўйхати №01.950003929 (Тиббиёт, 1.8 шифр).

Тадқиқотнинг мақсади. Серонегатив спондилоартритли беморларда ва экспериментал тадқиқотларда Бакстимс препаратининг клиник-функционал, лаборатор ва иммунологик самарадорлигини комплекс баҳолаш.

Тадқиқот вазифалари:

1. АС, РеА, ПАларнинг клиник-диагностик кечиш хусусиятларини янги ҳалқаро мезонлар асосида ўрганиш.
2. АС, РеА, ПАда кузатиладиган иммунологик силжишларни касалликнинг клиник турларига боғлиқ ҳолда ўрганиш.
3. Бакстимс препаратининг самарадорлигини экспериментал тадқиқотларда артрит моделида ўрганиш.
4. АС, РеА, ПА ларда Бакстимс препарати маҳаллий даво шаклида қўллашни клиник-функционал ва иммунологик баҳолаш.

Тадқиқот объекти ва предмети. СНСА – АС, РеА, ПА билан оғриган беморлар ва уларни текшириш натижалари.

Тадқиқот услублари. Беморлар клиник-функционал ҳолатини BASDAI, BASFI, BASMI, BASRI, ВАШ, бўғим ва энтезит индекси, Ричи индекси бўйича касаллик симптомларини тавсифлаш, лаборатор синамалар, CD3⁺, CD72⁺, CD4⁺, CD8⁺, IgA, IgM, IgG ни даволаш динамикасида аниқлаш, экспериментал моделлаштириш.

Ҳимояга олиб чиқиладиган асосий ҳолатлар:

1. СНСАли беморларда клиник-функционал ва иммунологик силжишлар СНСАнинг клиник шакли билан боғлиқ бўлади ва маҳаллий оғриқлар устиворлиги билан кечади.
2. СНСА гуруҳига мансуб АС, РеА ва ПАли беморларда маҳаллий хом ашёдан юртимизда Бакстимс препарати даволаш мажмуасида қўллаш натижасида даволашнинг клиник-функционал, иммунологик самарадорлиги ошади.
3. Экспериментал тадқиқотда артрит моделида Бакстимс препарати патогенетик таъсир кўрсатади, унинг маҳаллий қўлланилиши ижобий самарага эга бўлиб, заҳарлилик хусусиятини намоён қилмайди.

Ишнинг илмий янгилиги. Биринчи марта кенг тарқалган СНСА лар - АС, РеА, ПАларда Бакстимс препарати комплекс давода маҳаллий қўлланилди.

Бакстимс препаратининг АС, РеА, ПА клиник-функционал, лаборатор ва иммунологик самарадорлиги кўрсатиб берилди.

Биринчи марта Бакстимс препаратининг экспериментал ҳайвонлардаги артрит моделида яллиғланишга қарши, экссудатга қарши, яллиғланиш медиаторларини ингибицияловчи, микроциркуляцияни яхшиловчи, регенерацияни стимулловчи таъсирлари, шунингдек зарарсизлиги тасдиқланди.

Бакстимс препаратининг клиникада маҳаллий давода суртиш ва ультрафонофарезда қўллашнинг самарадорлиги кўрсатиб берилди.

Тадқиқот натижаларининг илмий-назарий ва амалий аҳамияти. Бакстимс препарати АС, РеА, ПА да маҳаллий давода суртишли ишқалаш ва ультрафонофарезда қўлланилиши яллиғланишга қарши, анальгетик таъсир кўрсатади.

Бакстимс препаратининг маҳаллий давода АС, РеА, ПА да қўлланилиши бўғим синдромининг регрессияланишига олиб келади ва беморнинг функционал ҳолатини яхшилайдди.

АС, РеА, ПА да Бакстимснинг маҳаллий қўллаш иммун танқислик ва дисбалансга ижобий таъсир кўрсатади.

Тадқиқот натижаларининг тадбиқ этилиши. Текшириш натижалари Тошкент тиббиёт академияси 1- клиникасининг кардиоревматология, ревматология бўлимлари, шифохона қошидаги Республика ревматология маркази ихтисослаштирилган амбулатор даволаш курси бўлимининг амалий фаолиятига, даволаш факультетининг 5-курс талабаларига госпитал терапия фанини ўқитиш жараёнига татбиқ қилинди.

Ишнинг апробацияси. Диссертациянинг асосий ҳолатлари: Иккинчи Тошкент тиббиёт институтининг ёш олимлар илмий анжуманида (апрель, 2003 й.), «Ревматологиянинг долзарб муаммолари» илмий-амалий анжуманида (март, 2004 й.), Россия Звенигороддаги ёш олимларнинг илмий анжуманида (май, 2004 й.), Тошкент тиббиёт академиясининг ёш олимлар кунлари илмий анжуманида (апрел, 2006 й.), Тошкент тиббиёт академияси даволаш факультетининг факультет ва госпитал терапия, шарқ табobati, тиббий профилактика факультети учун ички касалликлар кафедрасининг илмий анжуманида (май, 2008 й.), ТТА УАШ терапия ва аллергология, клиник фармакология, жисмоний тарбия, шифобахш жисмоний тарбия, спорт тиббиёти ва физиотерапия кафедраларининг бирлашган илмий анжуманида (июнь, 2008 й.), ТТА факультет ва госпитал терапия, халқ табobati ва стоматология факультети учун ички касалликлар кафедраси, тиббий педагогика факультетининг УАШ тайёрлаш ва эндокринология кафедраси, биологик ва биорганик кимё кафедраси, МИТЛ, клиник фармакология ва ички касалликлар пропедевтикаси, гематология, касб касалликлари ва ҳарбий дала терапияси кафедраларининг бирлашган семинарида (сентябрь, 2008 й.) баён қилинди.

Натижаларнинг эълон қилинганлиги. Диссертация материаллари бўйича 10 илмий иш чоп этилди, жумладан: 4 та мақола, 5 та тезис чоп этилди ва 1 та рационализаторлик таклифи киритилди.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация иши 134 бет компьютер ёзувидаги матндан иборат бўлиб, кириш, адабиётлар таҳлили, текширув материаллари ва усуллари, тадқиқот натижалари, олинган натижалар муҳокамаси, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхати қисмларидан ташкил топган. Фойдаланилган адабиётлар

рўйхати 411 та манбадан иборат, шундан 227 хорижий муаллифларга тегишли. Илмий иш 42 та жадвал, 9 та расмни ўз ичига олади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Диссертациянинг биринчи боби адабиётлар таҳлиliga бағишланган бўлиб, унда СНСага мансуб АС, РеА, ПАларнинг тарқалганлиги, этиопатогенитик хусусиятлари, клиник кечиши ва даволаш имкониятлари тўғрисидаги фикрлар илгари сурилади.

Иккинчи боб тадқиқот материаллари ва усулларининг тавсифига бағишланади. Илмий изланишлар Тошкент тиббиёт академияси I клиникасининг кардиоревматология, ревматология бўлимлари ва Ревматология марказида 2003-2007 йилларда ўтказилди.

Текширишда 109 та серонегатив спондилоартритли беморлар қатнашдилар. Серонегатив спондилоартритлар гуруҳига анкилозловчи спондилоартрит (АС), реактив артрит (РеА) ва псориастик артритли (ПА) беморлар киритилди.

Анкилозловчи спондилоартрит диагнозини қўйиш учун модификацияланган Нью-Йорк мезонларидан ва спондилоартритларни ўрганиш бўйича Европа гуруҳи таклиф этган таснифий мезонлардан фойдаланилди [van der Linden S. et al., 1984; Gran J.T., Husby G. 1993; Dougados M. et al., 1991]. Мезонларнинг аниқчилиги 83% ни, хослиги - 98% ни ташкил қилди.

Ушбу мезонлар клиник-рентгенологик белгиларга асосланган бўлиб, бу белгиларни АСга эрта ташхис қўйиш учун қўллаш мумкин эмас, чунки думғаза-чаноқ бўғимидаги ишончли ўзгаришлар одатда кўп ойлардан сўнггина намоён бўлади [Mau W. et al., 1988]. Шу сабабли, клиник кўринишда биринчи навбатда бўғимларнинг жароҳатланиши турса, қиёсий ташхислаш лозим бўлади. Шунинг учун спондилоартритларнинг Европа гуруҳи таклиф қилган таснифий мезонларидан фойдаланилди.

Касалликни серонегатив спондилоартрит гуруҳига киритилишида АС, ПА ва РеА учун ҳам 1 та катта мезон ва ҳеч бўлмаганда 1 та кичик мезон бўлиши асос қилиб олинди. Маълумки АСни эрта ташхислашда аниқчилик даражаси кам. Шу сабаб, ёш беморларда (21 та) эрта ташхислаш алгоритми қўлланилди [Yu D.T., Wiesenhuber C.W. 2004]. Бунда умуртқа поғонасининг пастки қисмида яллиғланишга хос ритмли оғриқ эътиборга олинди. Яъни – 5 та белгилардан ҳар қандай 4 та белги бўлса:

- 1) оғриқ бошланган ёш 45 ёшдан паст бўлганда;
- 2) оғриқ ҳиссининг секин-аста бошланиши;
- 3) оғриқнинг давомийлиги 3 ойдан кам бўлмаслиги;
- 4) эрталабки қарахтлик;
- 5) оғриқнинг турли машқлардан кейин камайиши.

Ушбу 5 та ҳар қандай белгидан 4 тасини аниқланиши АС ташхиси эҳтимоллиги ортиши асосида диагноз қўйилди. Бундан ташқари, спондилоартритга хос белгилар бўйича (шу жумладан анамнезида) сўралди ва текширилди, яъни: товонда оғриқ (энтезит), дактилит (оёқ бармоқлари ёки

кўл бармоқлари шиши ва гиперемияси “сосискасимои бармоқлар»); увеит, оилада спондилоартритлар кузатилиши, думба соҳасида алмашинувчи оғриқлар, псориаз, оёқдаги ассиметрик артрит. Бу белгиларнинг 3 таси, шунингдек умуртқа поғонасида яллиғланишли оғриқларнинг кузатилиши АС эхтимоллигини 80-95% олиб келади.

BASDAI – АСнинг фаоллик индекси бўлиб, бунда 6 та саволга бемор мустақил жавоб беради. Ҳар бир саволга жавоб бериш учун 10-сантиметрли визуал аналогли шкала (чап бош қисми нуқтаси мазкур белгининг йўқ эканлигини, ўнг тарафи мазкур белгининг энг юқори эканлигини билдиради)дан фойдаланилади. Бунда беморни даволашнинг охириг ҳафтадаги ҳолати назарда тутилади. АСда BASDAI >48 бўлганда касаллик фаоллиги юқори деб қаралади.

Функционал ўзгаришларни ифодаланганлигини баҳолаш учун BASFI индекси (Bath Ankylosing Spondylitis Index) қўлланилади [Calin A. et al. 1994]. 10 та савол бўйича ўртача қиймат ҳисобланади. Функционал бузилишлар кучли деб, BASFI >40 дан юқори бўлганда қабул қилинади. BASFI худди BASDAI га ўхшаб даволаш динамикасини баҳолаш учун қўлланилди.

АСли беморлар ҳолатини баҳолашда қўшимча аниқликка эга бўлиш учун BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) – комбинирлаган метрологик синамасидан фойдаланилди [Tim R., Jenkinson et al. 1994]. У 5 та стандарт ўлчовлар йиғиндисидан иборат бўлиб, умуртқа поғонаси ҳаракатланиши ва чаноқ-сон бўғими функциясини аниқлайди ва балларда ифодаланади.

РеА диагнозини қўйиш учун эса Россия мезонларидан [Агабабова Э.Р. ва б., 2003] фойдаланилди. Унинг асосини “катта” ва “кичик” мезонлар ташкил қилади.

ПА диагнози қўйишда В.В. Бадокин (1995) таклиф қилган мезонлардан фойдаланилди.

АС, РеА, ПА ли беморларни даволашда ан’анавий симптом-модифицирловчи ва касаллик-модифицирловчи препаратлар қўлланилди. Шунингдек, уларда маҳаллий яллиғланиш ва оғриқ сипмтоми – артрит ва спондилоартрит устивор эканлиги ҳисобга олиниб, юртимизда ишлаб чиқилган “Бакстимс” перпаратини суркаш ва маҳаллий ультрафонофорез усули ёрдамида қўлланилди.

Бакстимс - оч сариқ рангдан сариқ ранггача бўлган тиниқ, ёғсимои суюқлик бўлиб, ундаги табиий ўсимлик ёғи таркибида организм учун зарур бўлган тўйинмаган ёғ кислоталари ва уларнинг дийодидлари, токофероллар ва фосфатидларни тутди. Бакстимс кенг таъсир доирасига эга. Препарат турли хил микроорганизм гуруҳлари ўсишини тўхтатади, шунингдек граммусбат ва грамманфий бактерияларга, содда жонзотлар, замбуруғлар ва вирусларга нисбатан бактериоцид таъсир кўрсатади. Препарат патологик ўзгарган тўқималарда тўпланиб, сурункали яллиғланиш ўчоқларида (актиномикозли, гуммозли ҳосилаларда ва бошқаларда) яллиғланиш

маҳсулотларининг сўрилишига олиб келади, модда алмашинуви жараёнида оксидланмаган маҳсулотларни нейтраллайди.

Препарат хужайра иммунитетини кучайтирувчи, Т-лимфоцитлар миқдорини тикловчи, фагоцитозни оширувчи, ярани битирувчи ва умумий қувватни оширувчи хусусиятга эга, шу сабаб препарат иммунитетни сусайиши билан кечадиган турли хил касалликларни даволашда умумқувватни оширувчи восита сифатида тавсия этилади.

Бакстимс препарати ЁТАЖ «Сорб-Тех» билан В. Вохидов номли жарроҳлик илмий маркази ҳамкорлигида ишлаб чиқилган экспериментал маҳсулот бўлиб, патентланган (патент №501001.06 1998 йилда) ва Республика фармқўмитаси томонидан доривор модда сифатида ишлатишга рухсат берилган (№69 26.11.1999й).

Препаратни қуйидагича қўллаш мумкин: суртиш, ичиш, тўғри ичакка юбориш.

Суртиш - жароҳатланган жойга 12-18 кун мобайнида, кунига 2 мартадан тери устига суртиш ёки Бакстимс шимдирилган докани қўйиш лозим.

Бакстимс перпаратининг махсус ва баъзи фармакологик хусусиятларини ўрганиш мақсадида 52 та, 18-23 грамм вазнга эга оқ каламушлар ва 2000-3500 граммли 18 та қуёнлар, ҳамда 18 та 3000-5000 грамм вазнли денгиз чўчқалари олинди. Экспериментал ҳайвонларга 5-10 мл миқдорда Бакстимс препарати оғиз орқали ичга юборилди. Шунингдек, Бакстимс препарати экспериментал ҳайвонларга маҳаллий усулда қўлланилди. Бунда суртиш ва ултратовушдан (УТ) фойдаланилди.

Бакстимсни УТ билан бирга қўлланилганда, уни таъсирини ўрганиш учун экспериментал асептик яллиғланиш (артрит) моделидан фойдаланилди. Яллиғланиш жараёни (шиш) каламушларнинг тўпик бўғимининг кафт юзаси апоневрозига 0,1 мл турли флюоген агентлар (формалин, коррегенин, гистамин, серотонин) юбориш орқали чақирилди [Раджапова 2006; Трискус ва б., 1983]. Каламушнинг оёқ панжаси ҳажмини ўлчашда, сувли плетизмографдан фойдаланилиб, тажрибадан олдин ва кейин максимал шиш пайдо бўлгандан сўнг ўлчанди. Бакстимс самарадорлиги бўйича тажриба ва назоратдаги каламушларни оёқ панжаларидаги шишнинг ҳажмига кўра фикр юритилди. Таққослаш учун УТ билан Бакстимс ва УТ билан индометацин суртма мойи олинди. Тажриба учун ҳайвонларнинг тахминан бир хил ёшдагилари ва вазндагилари олинди. Каламушларда асептик яллиғланишни чақириш учун 0,1 мл 2% ли коррегин эритмаси, 0,1 мл 0,1% ли гистамин, 0,1 мл 0,01% серотонинни субплантар юборилди. Дастлабки 6 соат ичида ҳар 30 минутда каламушлар оёқ панжалари ҳажми сувли платизмометр ёрдамида ўлчанди, 9 ва 24 соат ўтгач флюоген агентларни субплантар инъекциясидан кейин яна текширилди.

Бакстимс перпаратининг хусусан экссудатланиш жараёнига таъсири ҳақида фикр юритиш мақсадида ҳайвонларнинг қорин бўшлиғига 0,5 мл 0,2% ли кумуш нитрат эритмаси юборилиб, асептик перитонит чақирилди. Таъсирловчи моддани юборилгандан сўнг 6 соат ўтгач, каламушлар сўйилиб қорин бўшлиғидан шприц ёрдамида экссудат тортиб олинди. Препаратнинг

антиэкссудатив фаоллигини экссудат ҳажмининг тажриба ва назорат гуруҳи ҳайвонларидаги экссудат ҳажмини таққослаш орқали аниқланди (% да). Текширалаётган препарат (Бакстимс) 10 мл/кг дозада қорин ичига тажриба амалга ошгунча 24 соат ичида ҳар 2 соатда юборилди.

Препаратни яллиғланишнинг пролифератив фазасига таъсирини баҳолаш учун “Cotton pellet” усули қўлланилди [Mejer et al., 1950]. Бунинг учун енгил эфир наркози остида асептик шароитда 52 та каламуш кураги ўртасига тери ости клетчаткасига стерил 7 мг/ли пахта шарчалари имплантация қилинди. Препарат 7 кун мобайнида сурилди ва 8-чи куни каламушлар сўйилди, пахта шарчалари ҳосил бўлган грануляцияли тўқима билан ажратиб олинди ва нам ҳолида оғирлиги ўлчанди, кейин уни доимий вазнига қадар 70°C да қуритилди. Ҳосил бўлган гарнуляцион тўқима массаси қуритилган имплантация қилинган шарча массаси билан имплантациядан олдинги шарча массаси ўртасидаги фарқ аниқланди.

Препаратнинг антипролифератив хусусиятлари «чўнтакли гранулема» Selye (1934) усулида ўрганилди. Бу усулда бир вақтнинг ўзида препаратнинг экссудацияга қарши таъсирини ва яллиғланишнинг пролифератив компонентига бўлган таъсирини баҳолашга имкон берди. Бунда каламушларнинг териси остига ҳаво юборилиб, юмалоқ халтача ҳосил қилинади ва бу бўшлиққа қуйидаги таъсирловчи моддалардан бири юборилади (формалин, кротон мойи, скипидар, хантал ва ҳ.к.). Курак ўртасидаги жунни олиб ташлангандан сўнг тери ости клетчаткасига 20 см³ ҳаво юборилди, сўнгра эса шу игна орқали 0,5 мл кротон мойи юборилди. 8-куни гранулема халтаси сепарация қилинди, экссудат чиқазиб олиниб, гранулема халтачаси оғирлиги нам ҳолда ўлчанди ва доимий оғирликкача қуритилиб, яна қайта ўлчанди. Экссудат миқдори ва ундаги оксил кўрсаткичи Lowry бўйича аниқланди.

Ўрганилаётган препарат 7 кун – кунига 1 маҳал юборилди, суртилди.

Бакстимс препаратининг томирлар ўтказувчанлигига таъсирини аниқлашда К.Н. Монакова (1998) усулидан фойдаланилди: деворга орқаси билан фиксация қилинган қуёнларнинг қорин териси 10x15 см² катталиқда жундан тозаланди. Сўнгра, қулоқ супрасининг чекка венасига 1% ли кўк трепан 2 мл/кг ҳисобда юборилди ва 5, 30 ва 60 минутдан кейин микропипетка ёрдамида 0,2 мл ксилол қорин терисининг икки симметрик майдонига томизилди. Натижалар ксилол томизилган жойнинг кўкимтир ранг пайдо бўлиш тезлигини аниқлаш орқали баҳоланди. Препаратнинг томир ўтказувчанлигига таъсири назорат гуруҳидаги доғнинг пайдо бўлиш вақти орасидаги тафовут бўйича аниқланди. Текширилаётган препарат (Бакстимс) 10 мг/кг миқдорга перорал трепан кўкини юборишдан 24 соат олдин берилди.

Кўпчилик препаратлар ошқозон-ичак трактининг ярали жароҳатланишига, яра касаллиги ҳуружига олиб келади. Шу сабабли препаратнинг нерв-рефлектор яра касаллиги кечишига таъсири ўрганилди: бунда “ўткир” таъсирлаш усули қўлланилди. Каламушлар 48 соат иммобилизация қилинди. Бунинг учун ҳайвонларни панжаларидан деворга чалқанча боғлаб, 24 соат давомида оч қолдирилди. Кейин улар сўйилиб, каламуш меъдаси макроскопик текширилди. Текширилувчи препарат меъда ичига

иммобилизацияси олдидан 24 соат юборилди. Ошқозон шиллик қаватидаги яра ҳосил бўлиши ва ўзгаришлар – Паулс индекси бўйича аниқланди (яра ҳосил бўлган каламушлар фоизи яра юзасига кўпайтирилади).

Экспериментларнинг кейинги сериясида Бакстимснинг бутадиион яраси кечишига таъсири ўрганилди. Бутадиионни 8 мг/кг твин 80 билан бирга 10 кун давомида ичга берилди. Кейин, ҳайвонлар жонсизлантирилиб, ёриб текширилди. Каламушлар ошқозони макроскопик текширилди: яра ҳосил бўлиш даражаси ва майдони, шунингдек ўзгаришларни Паулс индекси бўйича аниқланди.

Дориларнинг резорбтивлиги ва заҳарлилиги 42 та оқ сичқонларда ўрганилди, уларнинг вазни 18-23 г бўлиб, дори препарати ичга ва суртишда қўлланилди. Ҳайвонлар ҳолати 10 кун давомида кузатилди.

Дориларни сурункали заҳарлилиги оқ каламушларда текширилди. Бакстимсни терига ҳар куни суртиб, 3 ой давомида қўлланилди. Периферик қон таҳлилига ва ички аъзоларнинг мофологик кўринишига алоҳида аҳамият берилди. Ҳайвонларнинг ички аъзолари гистологик текшириш учун декапитация қилингандан сўнг ички аъзоларидан, эндокрин безларидан, бош миясининг турли қисмларидан бўлакчалар олинди ва уларни формалиннинг 12% ли эритмасида фиксация қилинди ва гемотоксилин ва эозин бўёғида бўялди.

Бакстимснинг анафилактик шок билан боғлиқлилиги тажрибада 18 та денгиз чўчкасида ўрганилди. Ҳамма ҳайвонларга сенсibiliзацияловчи (0,01 мл) дозада от зардоби юборилди. Кейин 21 кун давомида тажрибадаги ҳайвонларга *res os* Бакстимс препарати турли дозаларда берилди, назорат гуруҳдаги ҳайвонларга дистилланган сув берилди. 21 кунда ҳамма ҳайвонларга томир ичига от зардобининг сенсibiliзацияловчи дозаси 0,5 мл/кг юборилди.

Учинчи ва тўртинчи бобларда тадқиқот натижалари ва уларнинг таҳлили ёритилди. Тадқиқотга 109 та СНСАли беморлар жалб этилди. Уларнинг 39 таси (36,8%) АС, 46 таси (43,4%) РеА ва 24 таси (2,4%) ПАли беморлар эди. АС гуруҳида эркаклар ва аёлларнинг нисбати 12:1, РеАда - 1,2:1 ва ПАда бу 1:1,2 ни ташкил қилди. Умуман олганда тадқиқотдаги эркаклар ва аёллар нисбати 1,9:1 иборат бўлди. Бундай ҳолат адабиётларда учрайдиган жинслараро нисбат доирасида бўлди [Насонова В.А. 2007; Насонов Е.Л., 2005; Агабабова Э.Р. 2003; Broun J., van der Heijde D. 2002]. Маълумки, АС асосан ёш эркакларда учрайди. Кузатувимиздаги беморларнинг ёши бўйича таҳлил қилинганда, эркаклар ўртача 39 ёшни, аёллар эса 43 ёшни, РеАда шунга ҳос 27 ёш ва 33 ёшни, ПАда эса эркаклар ўртача 48 ва аёллар 53 ёшни ташкил қилди. Бу кўрсаткичлар АС ва РеА ҳам ёш жиҳатидан мос келади, ПАда ёш кўрсаткичларига нисбатан ўзига ҳослик кузатилмаслиги бизнинг натижаларимизда ҳам ўз аксини топди.

Меҳнатга лаёқатсизлиги бўйича кутилганидек, АСли беморларда юқори бўлиб, у 52,% ни II гуруҳни ташкил қилиши билан характерланди ва у касалликнинг давомийлигига боғлиқ бўлди.

ПА гуруҳидаги беморларда касалликнинг ўртача давомийлиги $6,2 \pm 0,3$ йилни ташкил қилиб, асосан 30 ёшдан сўнг тери элиментлари билан намоён бўлди, ўртача 2-4 йилдан сўнг бўғим синдроми қўшилганлиги қайд этилди. Бу баъзи адабиётлардан фарқ қилсада [Бадочкин В.В. 2005], умуман олганда ушбу йўналишга мос келади.

СНСА беморларда Бакстимс препаратининг клиник-лаборатор кўрсаткичларига таъсирини ўрганиш учун ҳар бир нозологик гуруҳи рандомизация йўли билан анъанавий даво олган ва қўшимча Бакстимс қўлланилган икки гуруҳга бўлинди. Комплекс даво фонида Бакстимс препарати бўғимлар, умуртқа поғонасидаги оғриқли соҳаларга эрталаб ва кечкурун суртиш ва ишқалаш йўли билан, кундузи эса физиотерапия муолажаси орқали қўлланилди. Бакстимс препаратини СНСАларда қўлланилиши тадқиқотда патогенетик асосланиб, патофизиологик ва патофизиокимёвий, иммунологик силжишларни СНСАда коррекциялаш имконияти эришилди, экспериментал тадқиқотларда артрит моделида текшириб кўрилди.

Бакстимс препарати Ўзбекистонда мавжуд ҳом-ашёдан олинганлиги ва иқтисодий томондан қулайлиги кенг қўллаш имкониятини беради. АС гуруҳидаги беморларнинг клиник-лаборатор ва функционал кўрсаткичларини таҳлил қилинганда касалликнинг марказий, ризомелик, периферик ва аралаш турларида асосан касаллик фаоллиги даражалари бўйича тавсифланди. Бунда 79,5% ҳолда II фаоллик даражаси кузатилган бўлса, у асосан касалликнинг марказий шаклида бўлиб, 74,2% ни ташкил қилди. Демак, 8 та АСли беморларнинг 82,74% ни ташкил қилди. Нисбатан оғир кечувчи ризомиелик шаклида жами 7 беморнинг 5 тасида (71,4%) II даражали фаоллик қайд этилди. АСнинг ризомелик шакли эрта ногиронликка олиб келишини инобатга оладиган бўлсак [Асанбекова Ж.А. ва б., 2002; Hanly J.G. et al., 2000], кузатувимиздаги беморларда оғирроқ кечиш аломатлари аниқланмади. Демак, фаолликнинг ифодаланганлиги комплекс даво яллиғланиш даражасини йўқотиб, ремиссия даврига ўтказишни кўзда тутди. Лекин иложи борида бу мақсадга ЯҚНСДВ дозасини оширмасдан эришиш лозим. Шу жиҳатдан маҳаллий давонинг патогенетик тўғри танланиши муҳимдир.

АСли беморлардаги рентгенологик ўзгаришларнинг таҳлили беморларнинг аксариятида II ва III босқич – 38,5% да қайд этилган. Ушбу ҳолат касалликнинг авжланишидан далолат беради. Бу айниқса АСнинг марказий турида яққол ифодаланган. Афсуски, на симптоматик даво ва на негизли даво – сульфосалазин ҳам, метотрексат ҳам умуртқа поғонасидаги патологик жараёни тўхтатиши ҳақида ишончли далиллар йўқ [Насонов Е.Л., 2005; Khan M.A. 2004; Van Tubergen A. et al., 2002], лекин ўсма некрози омили- α (ЎНО- α) га таъсир қилувчи цитокинга қарши давога – инфликсимаб ҳамда лефлуномидга катта умид боғланмоқда [van Denderen J.C. et al., 2003; Munoz-Villanueva M.C. et al., 2002; Kruithof E. et al., 2002].

Маълумки, умуртқа поғонасининг ҳолати унинг ҳаракатланишдаги вазифаларнинг доирасини таъминлайди. Ҳаракатнинг чегараланиши АСда синдисмофитлар, чатишмаларнинг ҳосил бўлиши, анкилозланиши асосида

юзага келгани АС номида ўз аксини топган. Бу ҳолат кузатувдаги беморларда турли даражада намоён бўлди. Бўғим ҳаракат етишмаслигининг (БХЕ) II, III даражаси 3 та беморда (82,1%) қайд этилди. Бу эса адабиётлардаги келтирилган маълумотлардан фарқ қилмайди ва БХЕнинг камайтириш йўллари излашга ундайди, айтилиши ва оғриқ синдромини бартараф қилиш орқали амалга ошириши мумкин.

АСли беморлардаги умуртқа поғонасидаги персистирловчи оғриқ касаллик мезонлари ичида олдинги ўринда туради [Бадюкин В.В. 2003; Sterling G. West. 2001]. Айтилиши тунги оғриқлар беморларни тонг отар-отмас туришга мажбур қилади.

Беморларда тунги оғриқ синдроми ВАШ бўйича кундузги оғриқлардан 1,4 марта кучлироқ бўлди. Шу асосда умумий аҳволи ҳам ВАШ бўйича ёмон эканлиги – $83, \pm 0,02$ ва $82,5 \pm 0,09$ мм қайд этилди. Сурункали чарчоқ ва холсизликнинг даражаси ҳар иккала гуруҳда ҳам юқори бўлди. Бу борада фикрлаш касалликнинг зураиши натижаси эканлигини тасдиқлайди.

АСли беморларда BASDAI бўйича касалликнинг аниқланиши АС учун халқаро қабул қилинган индекслардан бири ҳисобланади. У касаллик фаоллик даражасининг клиник симптомларини аниқлашда ёрдам беради. Масалан, доимо эрталабки қарахтлик давомийлиги ҳисобга олинади-ю, лекин унинг ифодаланганлик даражаси эътибордан четда қолади ва б. Олинган натижалар АСли беморларда касалликнинг фаоллиги клиник симптомларни юқори даражада эканлигини кўрсатди. Жумладан, бўғимлардаги оғриқ ва шишнинг кучли ифодаланганлиги (70 мм дан юқори) аниқланди. Шунингдек энтезопатиялар ва энтезислар ҳам беморларнинг шикоятлари ичида марказий ўринни эгаллайди. BASDAI халқаро индекси ҳам субъектив кечинмаларга асосланган бўлсада, унинг қўлланишига АСда доимий негиз ва симптом модифицирловчи дорилар фонида лаборатор кўрсаткичлар ифодаланмаган бўлиши эътироф этилади [Насонов Е.Л., 2005].

АСда беморнинг функционал фаоллигини қай даражада чекланганлигини халқаро индекс – BASMI бўйича ўрганилиши, беморнинг функционал ҳолатини аниқ баҳолашга имкон беради. Жумладан, полдан рўчани мосламаларсиз олиш, стулдан қўлларни ишлатмасдан тура олиш, 10 минут давомида таянчсиз дискомфортсиз тура олиш, зинадан юқорига 12-15 зинапоёга тутқични ушламасдан (хассасиз) чиқа олиш, бошни танани қайирмасдан орқага қаратиш ва б. функционал фаоллик мезонлари деб қабул қилинган. Ушбу кўрсаткичлар иккала гуруҳдаги АСли беморларда жиддий равишда бузилганлиги аниқланди ва у ҳамма вақт ҳам оғриқ интенсивлиги билан боғлиқликда бўлмади. Лекин, функционал фаоллик албатта қайтмас морфологик ўзгаришлар билан боғлиқ бўлсада, бироқ, яллиғланиш компоненти бу фаоллик кўрсаткичларини анчагина чеклай олади. Бу синамалар фақатгина функционал фаоллик ҳолатини ифода қилмасдан, бизнинг фикримизча, оғриқ ва яллиғланиш соҳаларини аниқлаштиришга ҳам имкон беради.

Ҳозир давр ревматологиясидаги талабларга асосан АСли беморларда ўлчовларга асосланган халқаро метрологик BASMI ни аниқлаш лозим, чунки

ушбу индекс ёрдамида ҳар бир ҳаракатнинг аниқ кўрсаткичлари қайд қилинади.

Текширувдаги беморлардаги касалликнинг клиник симптомларидан бўйинни қайилтира олиш имконияти ҳар иккала тарафга ҳам чекланган бўлиб, меъёрда бўладиган 90° дан 2 марта зиёдроқ кам бўлган, бу эса беморларнинг барчасида умуртқа поғонасининг бўйин қисми зарарланганлигини кўрсатади. Лекин ушбу кўрсаткич текширувдаги аёлларда эркакларга нисбатан 1,2 марта яхшироқ бўлган. Бу адабиётлардаги АСнинг аёлларда чегараланган, енгилроқ ўтиши тўғрисидаги фикрга тўғри келади [Агабабова Э.Р. 2003; Khan M.A. 2004].

BASMI текширувдаги бошқа кўрсаткичлар – белда ён тарафга, олдинга эгилиш, тўпиклар орасидаги масофа кўрсаткичлари ҳам жуда паст бўлган. Бу эса АСли беморлардаги функционал кўрсаткичларни ифодалайди, текширувдаги беморлар тўғрисидаги клиник маълумотларни тўлдиради ва аниқлайди. АСда юқорида қайд этилгандек, касалликнинг бошланишидан то кейинги ривожланишида энтезислар алоҳида ўрин тутишини кўриш мумкин. Уларни MASES халқаро индекси бўйича ҳам аниқланганда барча текширилган соҳаларда оғриқ ва шиш борлиги маълум бўлди. Ушбу текширишнинг аҳамиятли томони шундаки, аксарият ҳолларда фақатгина бўғимлар ва умуртқа поғонасидаги умумий қарахтлик ва оғриққа эътибор қаратилади. Беморнинг энтезисларга бўлган шикоятига нисбатан даво чоралари деярли қўрилмаслиги мумкин [Насонов Е.Л., 2005; Khan M.A. 2004].

Рентгенологик ўзгаришларни таҳлил қилганда рентгенологик индекс BASRI дан фойдаланишни ASAS гуруҳи ишлаб чиқди. Кўп ҳолларда илеосакрал битишманинг ҳолатини ўрганиш билангина чекланилар эди [Khan M.A. 2004]. Эндиликда умуртқа поғонасининг бўйин ва бел қисмларидаги ўзгаришларга алоҳида эътибор берилмоқда. Текширувдаги АС билан оғриган беморларда ўртача III даражали ўзгаришлар кўпчиликти ташкил қилди. Лекин иккала гуруҳдаги беморларда ҳам жиддий ўзгаришлар – тўлиқ анкилоз кузатилмади.

АСли беморларнинг дастлабки умумий ва маҳаллий ҳолатини эътиборга олган ҳолда, даволашни 2 гуруҳга бўлиб олиб борилди. Бунда I гуруҳдаги 18 та АСли бемор анъанавий даво олган бўлса, II гуруҳдаги беморларда эса комплекс давога Бакстимс препарати маҳаллий қўлланилди. Бунда асосан умуртқа поғонасининг оғриқли соҳаларига 2 усулда – суришли ишқалаш ва дорили фонофорез орқали қўлланилди. Бакстимс препаратининг АСда қўллашнинг самарадорлиги халқаро ASAS мезонлари бўйича баҳоланди. Бунда барча мезонлар бўйича I ва II гуруҳдаги беморларда ишончли даражадаги тафовут қайд этилди. Айни вақтда даволашдан кейинги кўрсаткичлар бўйича II гуруҳдаги натижалар $P < 0,01$ даража ва ундан кам бўлмаган ҳолда фарқланди. Бу эса Бакстимс қўлланилганда маҳаллий даво натижаларига янада ижобий таъсир кўрсатишини исботлади. ASAS мезонлари глобал баҳолашга асосланган бўлиб, у барча функционал, клиник кўрсаткичларнинг йиғиндиси ҳисобланиб, ўз навбатида объективдир.

Бакстимсининг АСли беморларда ижобий самара беришини унинг яллиғланишига қарши, анальгетик, маҳаллий циркуляцияга таъсири билан изоҳлаш мумкин.

Даволаш натижаларини таҳлили шуни кўрсатдики, ASAS бўйича Бакстимс гуруҳидаги якуний натижа анъанавий даволаш гуруҳига нисбатан 1,6 бирлик ва 1,2 марта % да юқори бўлган. Бу эса комплекс давога маҳаллий терапияни 2 усулда: суркашли ишқалаш ва фонофорез ёрдамида олиб бориш даволаш самарадорлигини янада оширишини кўрсатди. Адабиётларда ушбу препаратни аппликацияли, тампонли қўллаш самарадорлиги гинекология амалиётида келтирилган [Садикова Д.Р. 2002].

Шундай қилиб, АСли беморларда Бакстимс препаратини умуртқа поғонасидаги оғриқли соҳаларига, бўғимларнинг яллиғланишида, энтезисларда суркашли ишқалаш ва фонофорезда қўлланилиши даволаш самарадорлигини қиёсий гуруҳга нисбатан 1,6 ва 1,2 марта оширади. Бу эса Бакстимс препаратининг яллиғланишга қарши, оғриқсизлантирувчи, ва, ниҳоят маҳаллий микроциркуляцияни яхшиловчи таъсири билан боғлиқ бўлиб, бу эса ўз навбатида препаратни АСда қўллаш истикболли эканлигини кўрсатади.

РеАли 46 беморларда Бакстимс препаратининг самарадорлигини ўрганиш учун беморлар 2 та гуруҳга ажратилди: I гуруҳга анъанавий даво олган 20 та бемор, II гуруҳга 26 та комплекс давода Бакстимс қабул қилган беморлар киритилди. РеАнинг этиологик омил нуқтаи-назаридан ёндошилганда 11 та бемор ичак инфекцияси, қолган 35 та бемор эса урогенитал инфекция билан боғлиқликда бўлди. Бўғим синдроми асосан йирик бўғимларнинг жароҳатланиши билан тавсифланади. Беморларнинг 38 тасида (82,6%) полиартрит кузатилди. Бу адабиётларда қайд этилганидан бирмунча юқори бўлди [Шиплев С.А. 2001; Исаенко Л.П. ва б., 2000; Прохорова Е.Г. 1998].

18 та беморда этиологик сабабидан қатъий назар рецидивли кечиш қайд этилди. Рентгенологик текширишларда 21 та (45,6%) беморда бир тарафлама I-II даражали сакроилеит белгилари аниқланди. Асосий давомли антибактериал даво фонида беморларнинг бир гуруҳига (26 та) Бакстимс препарати маҳаллий бўғимлар соҳасига суртиш ва майин ишқалаш (эрталаб ва кечкурун) ҳамда ультрафонофорезда (кундузи) қўлланилди. Даволаш жараёнида бўғим синдроми динамикада назорат қилинди. Ҳар иккала гуруҳдаги ижобий динамика ишончли даражада II – Бакстимс гуруҳида қайд этилди. Даволаш жараёнида бўғим синдроминанинг регрессияланиши Бакстимс гуруҳида яққол ифодаланди. Ушбу таъсир Бакстимс хусусиятларини маҳаллий намоён бўлиши билан боғлиқ бўлди [Махмудов К.А. ва б., 2000]. Натижада ЯҚНСДВларнинг дозасини камайтириш имкони қарайиб 2/3 беморларда юзага келди.

Шундай қилиб, РеАли беморларда Бакстимс бўғим синдромига ижобий таъсир қилади ва бу анъанавий даводан самаралироқ бўлиши билан тавсифланади. Шу боис Бакстимс препаратининг маҳаллий давода РеАда қўлланилиши мақсадга мувофиқдир.

СНСАлар гуруҳига мансуб ПАли беморларда ҳам Бактимс перпаратини қўллаш Нюлин-Кейле мезонлари бўйича ижобий таъсири исботланди ва бу таъсир бир даволаш курсида эрталабки қарахтлик, бўғим индекси кўрсаткичлари бўйича ишончли тафовутланди. Қолган кўрсаткичларда эса ижобий тенденция анъанавий даводан кўра юқориқ бўлди, лекин тафовут ишончли даражадан пастроқ бўлди. Бу эса даволашни курслар бўйича такрорлаш лозимлигини кўрсатди.

Бактимс препаратининг маҳаллий қўлланилганда АС, РеА ва ПАли беморларда маҳаллий ва умумий ижобий натижалари қайд этилди. Айни вақтда бирон-бир ҳолатда ҳам салбий таъсири – аллергия, пародоксал эффект ёки системали таъсири кузатилмади. Бу унинг энг аввало хавфсиз даво эканлигини исботлади. Шу билан бир қаторда Бактимс препаратининг хусусиятларидан келиб чиқиб, унинг лаборатор ва иммунологик таъсирлари ўрганилди.

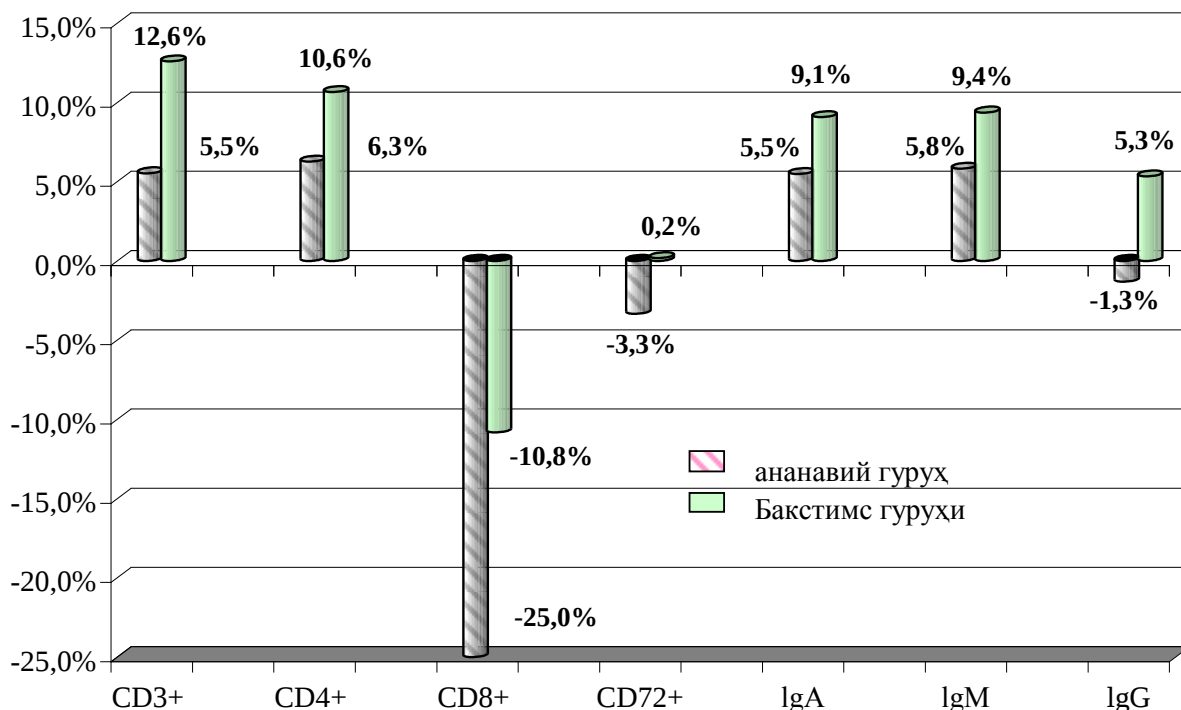
АСли беморларда ўткир фаза синама (эритроцитларнинг чўкиш тезлики (ЭЧТ), С-реактив оксил (СРО), гаптоглобин) кўрсаткичлари томонидан ҳар иккала гуруҳда ҳам ижобий силжиш қайд этилди. Бактимс гуруҳида ЭЧТ кўрсаткичи 22,8% га кўпроқ камайди; гаптоглобин эса 8% га кўпроқ камайди; СРО кўрсаткичлари 7,3% га кўпроқ пасайди. Бу эса ўз навбатида қисқа муддатли (6-8 кун) ижобий таъсири назорат гуруҳига нисбатан сезиларлироқ бўлганлигини кўрсатди.

Назоратдаги АСли беморларда иммунологик статус кўрсаткичларини ўрганиш шуни кўрсатдики, ўртача натижалар бўйича Т-лимфоцитлари популяциясида ҳам, гуморал звено популяциясида ҳам танқислилиқ ва дисбаланс ҳолати бўлган. Яъни иммун реактивлик патологик ўзгаришлар қайд этилди. Ўзгаришлар $CD3^{+}$ нинг ялпи танқислиқ шароитида $CD4^{+}$ нинг гиперсупрессивлиқ ҳолати организмда аутоиммун жараён юзага келгани ва бу $CD8^{+}$ хелперларнинг функционал ва миқдорий етишмаслиги фонида содир бўлганини кўрсатди. Айни вақтда гуморал звено масъул звеноси – $CD72^{+}$ нинг кескин – яқин 2 маротаба камайиши қайд этилди. Лекин иммуняллиғланиш маркерлари IgM ва IgG фаоллигининг белгиси – уларнинг миқдорий устиворлиги аниқланди.

Иммунологик фаоллиқ хусусиятига эга бўлган Бактимс препаратини комплекс давода қўллаш натижасида аниқланган иккиламчи иммун танқислиқ ва иммунологик дисбаланс чуқурлиги камайди, Бактимс гуруҳидаги даволашдан кейинги ижобий динамика аксарият кўрсаткичларда ишончли тафовут ($P<0,01$) доирасида бўлди (1-расм).

Ушбу расмдан кўришиб турганидек, Бактимс препарати маҳаллий қўлланилган гуруҳда $CD3^{+}$ анъанавий даво гуруҳига нисбатан 9,29% га ошган. $CD4^{+}$ - гиперсупрессия эса Бактимс гуруҳидаги ижобий камайиши 4,4%га кузатилган. Бу эса препаратнинг аутоиммун яллиғланишда иммунодепрессив таъсири минимал эканлигини кўрсатди. Ана шундай нисбатан салбий динамика Бактимс гуруҳида IgA кўрсаткичи томонидан кўрилди, яъни бунда селектив IgA танқислиги камаймаган. $CD8^{+}$ ва $CD72^{+}$ лимфоцитлари томонидан кузатилган салбий динамика Бактимс гуруҳида

10,24% га ва 3,1% га мос равишда камроқ бўлиши унинг гуморал иммунитет хужайралари ва Th-хужайраларини стимуловчи таъсири борлигини кўрсатади. Бу тўғрисида адабиётларда етарли маълумотлар топмадик.



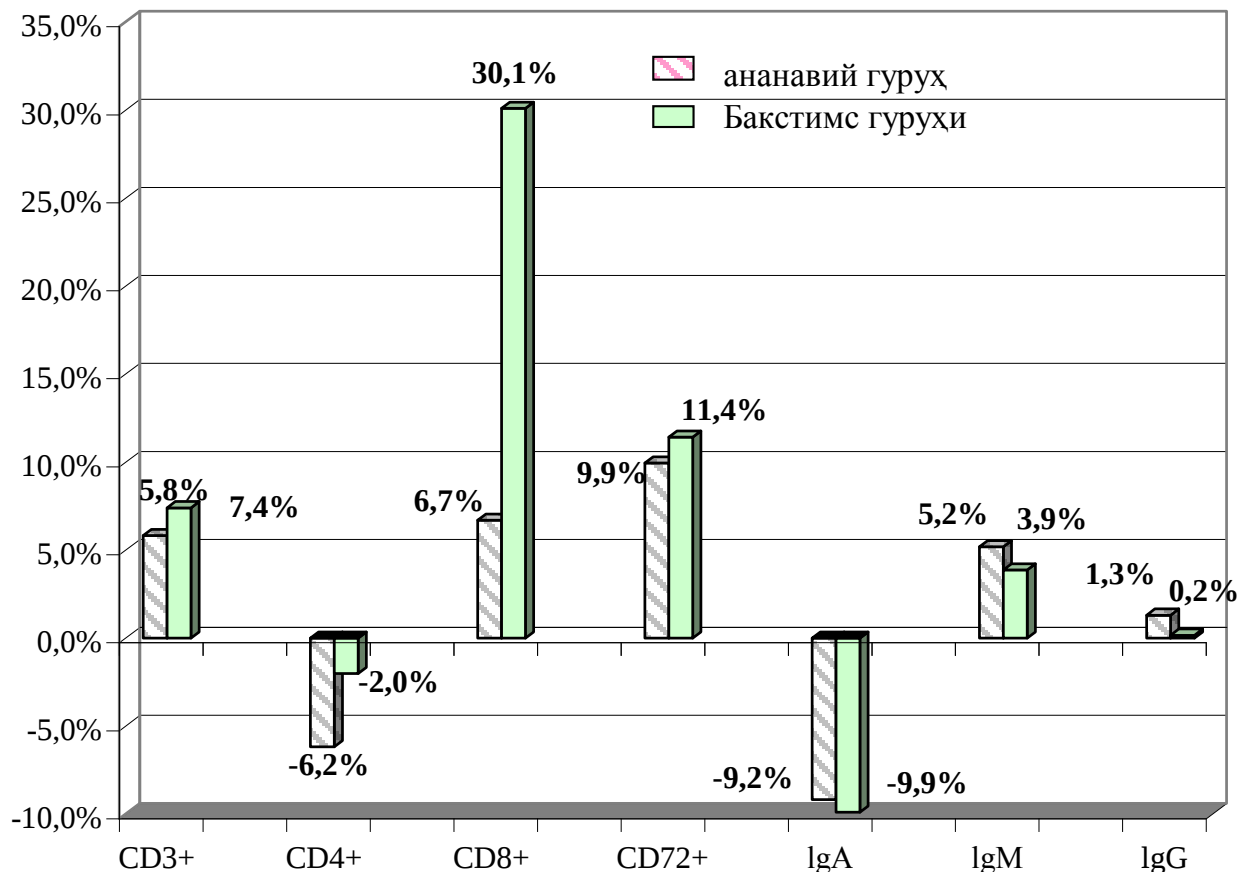
1-расм. АСли беморларда даволаш динамикасида иммунологик ўзгаришлар

Шу билан бир қаторда IgM ва IgG томонидан Бакстимс гуруҳида анъанавий гуруҳга нисбатан 3,6% ва 4% га ижобий динамика юқори бўлганини кўриш мумкин.

Шундай қилиб, АСли беморларда Бакстимс препаратини маҳаллий қўллаш клиник-функционал самарадорлик, шунингдек иммунологик кўрсаткичларга ҳам тизимли ижобий таъсир кўрсатиш мумкин экан.

РеАли беморларда даволаш динамикасида Бакстимс препаратининг лаборатор – яъни ўткир фаза синамаларига таъсири анъанавий гуруҳдагига нисбатан ЭЧТ кўрсаткичлари 7,6 мм/соатга кўпроқ камайган, гаптоглобин кўрсаткичлари эса аксинча II гуруҳда 0,6 г/л юқори бўлди, иммун яллиғланиш белгиси СРО томонидан Бакстимс 3,7 мг/л миқдорда кўпроқ камайди. Бу эса икки кўрсаткич яққол Бакстимснинг яллиғланишга сезиларли ижобий таъсири анъанавий давога нисбатан кўпроқ эканлигини тасдиқлайди. Бакстимснинг ушбу хусусияти юзасидан сўнгги йиллардаги изланишларда келтирилган [Махмудов К.А. ва б., 2000; Алимов М.М. 2005]. РеАнинг сурункали рецидивли кечишида иммунологик силжишлар кўпроқ кузатилиши маълум. Бизнинг кузатувимиздаги РеА билан оғриган беморлар ҳар иккала гуруҳидаги иммунологик силжишларга нисбатан қўлланилган давонинг самарадорлиги 2-расмда келтирилди.

Фоизларда иккала гуруҳдаги даволашдан кейинги тафовут, айниқса Бакстимс препарати қўлланилган гуруҳда қуйидаги кўрсаткичларга: CD3⁺, CD8⁺, CD72⁺, IgA, IgM, IgG нисбатан ижобий динамика юқори бўлди.

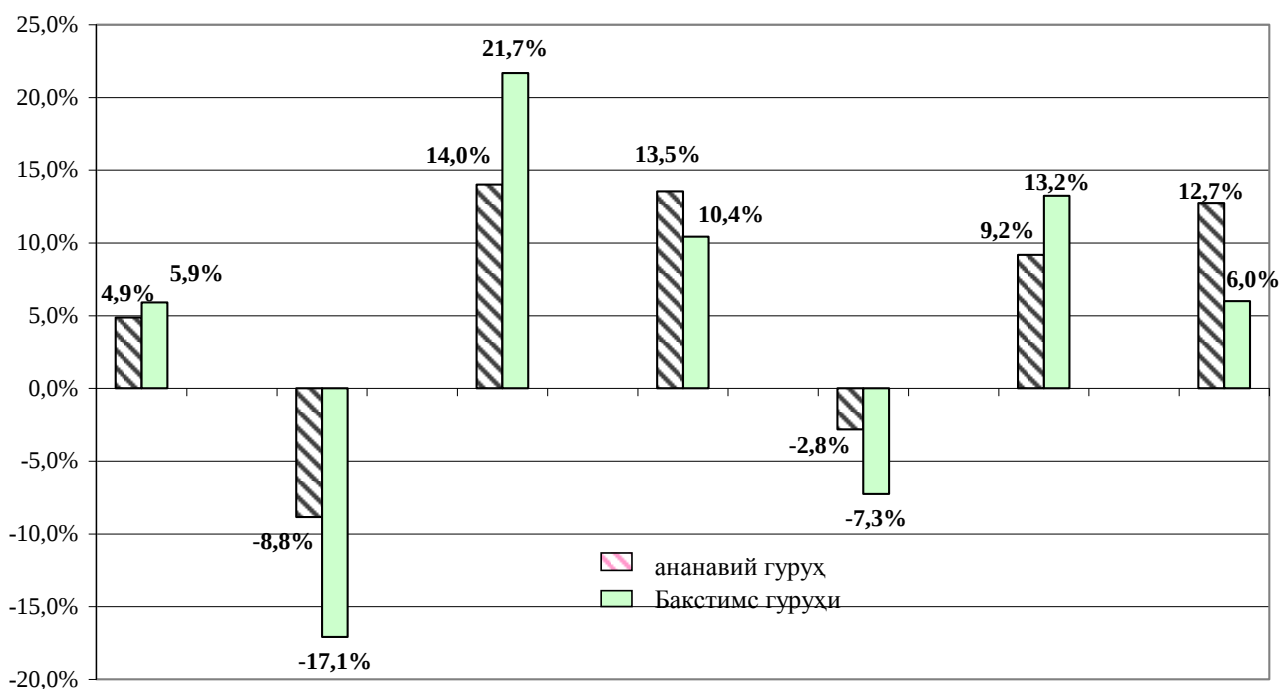


2-расм. РеА билан оғриган беморларда Бакстимс препаратининг иммунологик кўрсаткичларга таъсири

Фақатгина шуни қайд қилиш лозимки $CD4^+$ - гиперсупрессиянинг Бакстимс гуруҳида, шунингдек IgA нинг ҳам нисбатан камроқ патологик силжишлар намоён қилганини кўриш мумкин. АСда бўлгани каби, РеАда ҳам гиперсупрессия шароитида IgA нинг юқори даражали селектив ортиш ҳолати қайд этилди. Маълумки, IgA барча иммуноглобулинларнинг 10% ни ташкил қилади [Беленький А.Г. 1987] ва асосан ичак шиллиқ қаватининг пилакчаларида ҳосил бўлиб, бактерия ва инфекцияларнинг эпителиал хужайрага киришига тўсқинлик қилади [Инина Л.И. 1989]. АС ва РеА даги ичак тизимидаги ўзгаришларда IgA ортиши компенсатор тарзда бўлиши мумкин. Бу эса касалликнинг сурункали кечишида ремиссия ҳолатига интилишидаги гиперпродукция ҳисобланади.

ПАли беморлар гуруҳида Бакстимс препаратининг маҳаллий қўллаш ҳам клиник-функционал жиҳатидан ижобий натижа бериб, шунингдек, лаборатор кўрсаткичлар яллиғланиш синамалар – ЭЧТ, гаптоглобин, СРО натижаларини камайтириб, яллиғланиш фаоллик даражасини пасайганлигидан далолат беради. Бу ҳолат айниқса гаптоглобиннинг кўрсаткичларида ишончли тафовут даражасида бўлди.

Иммунологик кўрсаткичларда ҳам ижобий силжишлар қайд этилди (3-расм). Расмда I – анъанавий гуруҳда ва II – Бакстимс гуруҳидаги беморлардаги даволаш натижаларининг қиёсий самарадорлиги кўрсатилган.



3-расм. ПА билан оғриган беморларда Бакстимс препаратининг иммунологик кўрсаткичларга таъсири

Иккала гуруҳда ҳам умуман олганда ижобий натижа кузатилса ҳам, бу ижобий силжиш анъанавий гуруҳда $CD72^+$ ва IgG кўрсаткичларида яққолроқ намоён бўлди, бакстимс гуруҳидаги беморларда бу ҳолат $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, IgA , IgM кўрсаткичларида юқори даражада кузатилди. Демак, Бакстимснинг ПА беморларда маҳаллий давода қўллаш лаборатор ва иммунологик кўрсаткичлардаги манфий силжишларга ижобий таъсир кўрсатиб, уларни меъёрлаштиришга ёрдам беради. Ушбу натижалар ПАда илк бор қайд этилди.

Шундай қилиб, Бакстимс препарати СНСАда клиник-функционал ва лаборатор-иммунологик жиҳатидан ижобий самара берди, беморлар ушбу препаратни яхши кўтардилар.

Экспериментал тадқиқотларда артрит моделида экспериментал ҳайвонлар - сичқон, каламуш ва куёнларда Бакстимс препарати синовдан ўтказилди. Даставвал Бакстимс препаратининг яллиғланиш экссудатив фазасига таъсири ўрганилиши унинг яллиғланишига қарши таъсири индометацинга нисбатан 1,9-2,0, индометацин ва УТли фонофорезга нисбатан эса 1,5 мартаба кучли таъсири ҳайвонлар панжаси яллиғланиш ҳажмини камайтишига қараб белгиланди. Демак, Бакстимснинг оқ каламушлардаги формалинни артритга яллиғланишга қарши таъсир кўрсатади ва бу шундай таъсирли индометациннинг маҳаллий ва УТ билан биргаликдаги таъсири натижасидан юқори бўлди. Инсонларда кузатиладиган яллиғланишга морфо-структуравий ва биокимёвий коррагенинли яллиғланиш яқин бўлгани учун, шундай моделдаги яллиғланишда Бакстимснинг антиэкссудатив – шишга қарши таъсири қайд этилди ва у 49,9% ни ташкил қилди. Бакстимснинг УТ билан биргаликдаги таъсири Бакстимснинг алоҳида ишлатгандан юқори бўлди.

Бакстимснинг яллиғланиш медиатори гистаминга таъсирини ўрганиш натижасига кўра, у гистаминли яллиғланиш ривожланишини секинлаштирди. Бунда ҳам Бакстимснинг УТ билан бирга қўлланилиши УТ ни индометацин, ва Бакстимс алоҳида қўлланилишига нисбатан шунга хос 2 ва 1,2 марта юқори бўлди. УТ таъсирида Бакстимс таркибидаги тўйинмаган ёғ кислоталари, дийодидлар тери қатламларига чуқурак кириб боради ва айни пайта УТ токнинг ҳам таъсири потенцирланади. Худди шунингдек, Бакстимснинг УТ билан биргаликдаги яллиғланишнинг марказий медиаторларидан бири серотонинга бўлган таъсирини таҳлил қилинса, бунда назорат гуруҳидаги хайвонларга қараганда 2 ва ундан зиёд марта фаолроқ таъсир қилгани маълум бўлди. Бунда УТ нинг маҳаллий микроциркуляцияни муқобиллаштурувчи таъсири Бакстимснинг яллиғланишга қарши таъсирини кучайтирди. Адабиётда ушбу ҳолни тасдиқлайдиган маълумотларни учратиш мумкин [Алимов М.М. 2005; Махмудов К.А. ва б., 2000].

Бакстимснинг антиэкссудатив таъсирини ойдинлаштириш мақсадида экспериментал перитонитда яллиғланишнинг аниқ экссудатив фазасида каламушлар қорин бўшлиғига юборилди. Бунда назорат гуруҳига қараганда Бакстимс юборилганда ва УТ билан таъсир этилганда экссудация суяқлиги 1,9 марта камайди. Назорат гуруҳида бу кўрсаткич 1,2; 1,3; 1,4 ва 1,36 марта юқори бўлди. Олинган маълумотлар Бакстимснинг яллиғланишнинг экссудатив компонентига ҳам яхши таъсир қилишини кўрсатди. Кейинги тажрибаларда Бакстимснинг УТ билан биргаликда қўлланилгандаги яллиғланишнинг пролифератив фазасига таъсири 2 босқичли гранулема ва Sely усулида текширилди. Миқдорий текширишлар натижасида Бакстимс билан УФнинг бирга қўлланилиши назорат гуруҳларидан фарқли яққол экссудатга қарши таъсирини ва экссудатда оксил миқдорини камайтира олишини кўрсатди.

Яллиғланишнинг манифестацияланишида томир ўтказувчанлигининг кучайиши маълум [Бакулев А.Л. ва б., 1998], бунинг натижасида яллиғланиш соҳасида капиллярлар девори ўтказувчанлиги кескин ортади, гиперемия ҳосил бўлиб, экссудацияланишига олиб келади. Ушбу ўринда Бакстимс препаратининг томирлар ўтказувчанлигига таъсири, тажрибада куёнлардаги ксилол юборилганда терида доғ ҳосил бўлиши вақтини кечикиши билан намоён бўлди ва бу вақт назорат гуруҳига нисбатан 0,9 минут узоқроқ бўлди. Бу эса ўз навбатида Бакстимс таъсирида тери капиллярлари реактивлиги яллиғланиш чакирувчи омилга нисбатан камайганлигини кўрсатди.

Тадқиқотлар доирасидан ташқари бўлсада, Бакстимс препаратининг экспериментал меъда ярасига таъсири ўрганилди. Бунда нерв-рефлектор ва бутадиионли яра моделларида Бакстимс регенерация жараёнига стимулловчи таъсирни намоён қилди. Ҳар қандай препаратни ўрганишда унинг ўткир ва сурункали захарлаш хусусиятлари синчиклаб ўрганилади. Бунда препаратни ичга юборганда ва терида суртилгандаги натижалари Бакстимснинг захарли моддаларга таълуқли эмаслигини кўрсатди.

Бакстимснинг маҳаллий таъсирловчи хусусиятини ўрганиш унинг турли кўринишларда терида маҳаллий салбий таъсир этмаслигини кўрсатди. Бу ҳолатни макроскопик ва микроскопик текширишлар тасдиқлади.

Шундай қилиб, экспериментал тадқиқотлар Бакстимс препаратини тажрибада, яллиғланиш ва унинг компонентларига ижобий таъсир кўрсатиши, экссудатга қарши хусусиятга эгаллиги ва экссудацияда оксил микдори камайтириши, регенерацияни кучайтириши, УТ билан янада фаолроқ таъсир кўрсатиши, заҳарли хусусият намоён қилмаслиги ва маҳаллий салбий таъсири йўқлигини тасдиқлади. Шу билан бир қаторда яллиғланиш ҳолатларида клиникада қўллаш юқори истикболлилигини кўрсатди.

ХОТИМА

Хулосалар

1. Серонегатив спондилоартритлар – анкилозловчи спондилоартрит, реактив артрит ва псориадик артритларни халқаро мезонлар асосида текшириш касаллиқнинг клиник симптомлари ва беморларнинг функционал ҳолатини тўлиқ аниқлаб, бўғим синдромини комплекс баҳолашга ёрдам беради.

2. Анкилозловчи спондилоартрит, реактив артрит ва псориадик артритда Бакстимс препаратини суртишли ишқалаш ва фонофорезда қўллаш яллиғланишга қарши, оғриқсизлантирувчи таъсир кўрсатиб, бўғим синдромини регрессияланишига ёрдам беради, беморнинг функционал ҳолати яхшилайди.

3. Анкилозловчи спондилоартрит, реактив артрит ва псориадик артритда Бакстимс препаратининг маҳаллий қўллаганда тизимли ўткир фаза синамаларига, $CD3^+$, $CD8^+$, $CD72^+$, IgA, IgM, IgG кўрсаткичларига анъанавий даво гуруҳига нисбатан юқори ижобий таъсир кўрсатади.

4. Экспериментал тадқиқотларда артрит моделида Бакстимс препарати яллиғланиш жараёнининг экссудатив, пролифератив фазасига, томир ўтказувчанлигига, маҳаллий микроциркуляцияга ижобий таъсир кўрсатади. Шунингдек меъданинг бутадиионли ярасининг регенерациясини стимуллаиди.

5. Бакстимс клиник маҳаллий қўлланилганда ва экспериментда ножўя таъсир кўрсатмайди, заҳарлилик хусусиятига эга эмас.

Амалий тавсиялар

1. Анкилозловчи спондилоартрит, реактив артрит ва псориадик артритда Бакстимс препаратини маҳаллий суркашли ишқалаш шаклида фонофорезда қўллаш билан комплекс тарзда олиб бориш даволаш самарадорлигини оширади, бўғим синдромига ижобий таъсир кўрсатади.

2. Бакстимс маҳаллий қўлланилаётган соҳага қараб 5-15 мл суртиш ва фонофорезда қўллаш лозим. Физиотерапевтик муолажа сифатида 6-8 та сеанс 1 курсга олинади, маҳаллий суркаш орқали ишқалашни 2 ҳафтагача давом эттириш мумкин.

ДИССЕРТАЦИЯ МАВЗУСИ БЎЙИЧА ЧОП ЭТИЛГАН ИЛМИЙ
ИШЛАР РЎЙХАТИ

1. Қосимова М.Б., Қурбонова Ш.Р., Музаффаров Ф.Н. Ўсмирларда анкилозловчи спондилоартритнинг патогенези ва замонавий клиник кечиши хусусиятларига доир // Патология. - Тошкент, 2002. – №4. - 76-80 бет.
2. Қурбонова Ш.Р. Иммуносупрессивная терапия при псориатическом артрите // Инфекция, иммунитет и фармакология. - Тошкент, 2006.- №4.- С. 39-41.
3. Алимова Н.З., Қурбонова Ш.Р. Реактив артритли беморларда пери-артритни маҳаллий даволаш // Патология. - Тошкент, 2003. – №2. – 35-36 бет.
4. Қурбонова Ш.Р. Бакстимс препаратининг маҳаллий яллиғланишга қарши хусусиятини тижрибада ўрганиш натижалари // Инфекция, иммунитет и фармакология. - Тошкент, 2008.- №3. – 155 - 158 бет.
5. Қурбонова Ш.Р. Аспекты реабилитационного подхода при серонегативных спондилоартритах // Тезисы научно – практической конференции. - Россия. Звенигород.- 2004.- май – С. 49.
6. Қурбонова Ш.Р. Алимова Н.З. Постэнтероколитик реактив артритларда Бакстимс самарадорлигини ошириш // “Ёш олимлар кунлари” материаллари. - Тошкент, 2003. – апрель. – 62-63бетлар.
7. Қурбонова Ш.Р. Эффективность локальной терапии бакстимсом при анкилозирующем спондилоартрите // «Актуальные проблемы ревматологии» Тезисы докладов науч.-практ. конф. - Тошкент, 2004. – март. - С. 88-89.
8. Қурбонова Ш.Р. Иммунологические аспекты нарушения гомеостаза у больных псориатической артропатией // Ёш олимлар анжуманининг маърузалар тўплами. - Тошкент, 2004. – апрель. – 61 бет.
9. Қурбонова Ш.Р., Ризамухамедова М.З., Касимова М.Б. Изучение клинико-лабораторной эффективности отечественного препарата Бакстимс при болезни Бехтерева // «Актуальные вопросы современной медицины» Материалы научно-практической конференции. – Ташкент, 2006.- С. 62.

Изланувчи:_____

Тиббиёт фанлари номзоди илмий даражасига талабгор Шахло Рауфовна Қурбонованинг 14.00.05 – ички касалликлар ихтисослиги бўйича «Серонегатив спондилоартритли беморларда Бакстимс препаратининг клиник ва лаборатор самарадорлигини баҳолаш» диссертациясининг

РЕЗЮМЕСИ

Таянч сўзлар: серонегатив спондилоартритлар, анкилозловчи спондилоартрит, реактив артрит, псориадик артрит, Бакстимс, функционал синамалар, лаборатор ва иммунологик кўрсаткичлар, экспериментал моделлаштириш.

Тадқиқот объектлари: серонегатив спондилоартритлар гуруҳига мансуб АС, РеА, ПАли беморлар, экспериментал ҳайвонлар.

Ишнинг мақсади: серонегатив артритли беморларда Бакстимс препаратининг клиник-функционал, лаборатор ва иммунологик самарадорлигини комплекс баҳолаш.

Тадқиқот усуллари: беморлар клиник-функционал ҳолатини BASDAI, BASFI, BASMI, BASRI, ВАШ, бўғим ва энтезит индекси, Ричи индекси бўйича касаллик симптомларини тавсифлаш, лаборатор синамалар, CD3+, CD72+, CD4+, CD8+, IgA, IgM, IgG ни даволаш динамикасида аниқлаш, экспериментал моделлаштириш.

Олинган натижалар ва уларнинг янгилиги: кенг тарқалган СНСА лар - АС, РеА, ПА ларда Бакстимс препарати комплекс давода маҳаллий қўлланилди. Бакстимс препаратининг АС, РеА, ПА клиник-функционал, лаборатор ва иммунологик самарадорлиги кўрсатиб берилди. Бакстимс препаратининг экспери-ментал ҳайвонлардаги артрит моделида яллиғланишга қарши, антиэкссудатив, яллиғланиш медиаторларини ингибицияловчи, микроциркуляцияни яхшиловчи, регенерацияни стимулловчи, шунингдек зарарсизлиги тасдиқланди. Бакстимс препаратининг клиникада маҳаллий давода суртиш ва ультрафонофарезда қўллашнинг самарадорлиги кўрсатиб берилди.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти: Бакстимс препаратини АС, РеА, ПА да маҳаллий давода суртишли ишқалаш ва ультрафонофарезда қўлланилиши яллиғланишга қарши, аналгетик таъсир кўрсатади. Бакстимс препаратининг маҳаллий давода АС, РеА, ПА да қўлланилиши бўғим синдромининг регрессияланишига олиб келади ва беморнинг функционал ҳолатини яхшилади. АС, РеА, ПА да Бакстимснинг маҳаллий қўлланилиши иммун танқислик ва дисбалансга ижобий таъсир кўрсатади.

Тадбиқ этиш ва иқтисодий самарадорлиги: Текшириш натижалари Тошкент тиббиёт академияси 1-шифохонасининг кардиоревматология, ревматология бўлимлари, шифохона қошидаги Республика ревматология маркази ихтисослаштирилган амбулатор даволаш курси бўлимининг амалий фаолиятига, даволаш факултетининг 5-курс талабаларига госпитал терапия фанини ўқитиш жараёнига тадбиқ қилинди.

Қўлланиш соҳаси: ревматология, ички касалликлар.

РЕЗЮМЕ

диссертации Курбановой Шахло Рауфовны на тему: «Оценка клинико-лабораторной эффективности препарата Бакстимс у больных серонегативным спондилоартритами» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.00.05 – внутренние болезни

Ключевые слова: серонегативные спондилоартриты, анкилозирующий спондилоартрит, реактивный артрит, псориаз артрит, Бакстимс, функциональные тесты, лабораторные и иммунологические показатели, экспериментальное моделирование.

Объекты исследования: больные АС, РеА, ПА входящие в группу серонегативных спондилоартритов, экспериментальные животные.

Цель исследования: изучение клинико-функциональной, лабораторной и иммунологической эффективности препарата Бакстимс у больных серонегативным спондилоартритом и в экспериментальных исследованиях.

Методы исследования: клинико-функциональные исследования состояния больных по индексам BASDAI, BASFI, BASMI, BASRI, ВАШ суставов и энтезита, характеристика симптомов болезни по индексу Ричи, лабораторные тесты, определение CD3+, CD72+, CD4+, CD8+, IgA, IgM, IgG в динамике лечения, экспериментальное моделирование.

Полученные результаты и их новизна: препарат Бакстимс применен местно в комплексной терапии при распространенных СНСА - АС, РеА, ПА. Показана клинико-функциональная, лабораторная и иммунологическая эффективность Бакстимса при АС, РеА, ПА. Установлено в модели артрита у экспериментальных животных противовоспалительная, антиэкссудативная, ингибирующая медиаторов воспаления, улучшающая микроциркуляцию, стимулирующая регенерацию эффективность, а также безопасность препарата Бакстимс. Показана эффективность втирания и в ультрафонофарезе локального применения препарата Бакстимс.

Практическая значимость: при применении в локальной терапии Бакстимса при АС, РеА, ПА втиранием и в ультрафонофарезе оказывает противовоспалительное, анальгетическое действие. Использование препарат Бакстимс при АС, РеА, ПА в локальной терапии способствует регрессированию суставного синдрома и улучшает функциональное состояние больного. Локальное применение Бакстимса при АС, РеА, ПА оказывает положительное влияние на состояние иммунодефицита и дисбаланс.

Степень внедрения и экономическая эффективность: результаты исследований внедрены в деятельность отделений кардиоревматологии, ревматологии, СКАЛ Республиканского артрологического центра 1-клиники при Ташкентской медицинской академии, в процесс преподавания на кафедре факультетской и госпитальной терапии, восточной медицины и внутренних болезней медико-профилактического факультета.

Область применения: ревматология, терапия.

RESUME

Thesis of Kurbanova Shahlo on scientific degree of the doctor of philosophy in medical on a speciality 14.00.05 - internal illnesses subject: «The Estimation of clinic-laboratory efficiency of preparation Bakstims at patient's seronegative spondylarthritis»

Key words: seronegative spondylarthritis (SNSA), ankylosing spondylitis (AS), reactive arthritis (ReA), psoriatic arthritis (PA), Bakstims, functional tests, laboratory and immunologic indicators, experimental modelling.

Objects of inquiry: patients AS, ReA, PA entering into group seronegative spondyloarthropathy, experimental animals.

Aim of inquiry: studying clinic-functional, laboratory and immunologic efficiency of preparation Bakstims at patient's seronegative spondylarthritis and in experimental researches.

Methods of inquiry: kliniko-functional researches of a condition of patients on indexes BASDAI, BASFI, BASMI, BASRI, VASh of joints and ante-zitis, the characteristic of symptoms of illness on index Richi, laboratory tests, definition CD3+, CD72+, CD4+, CD8+, IgA, IgM, IgG in dynamics of treatment, experimental modelling.

The results achieved and their novelty: preparation Bakstims is applied locally in complex therapy at extended SNSA - AS, ReA, PA. It is shown kliniko-functional, laboratory and immunologic efficiency Bakstims at AS, ReA, PA. It is established in model of an arthritis at experimental animals anti-inflammatory, anti-exudative, arrestive mediator's the completions, improving the microcirculation, efficiency stimulating regeneration, and also safety preparation Bakstims. Efficiency embrocation and in phonophoresis local application of preparation Bakstims is shown.

Practical value: at application in local therapy Bakstims at AS, ReA, PA embrocation and in phonophoresis provide anti-inflammatory, analgetic action. Use preparation Bakstims at AS, ReA, PA in local therapy promotes regressing an articulate syndrome and improves a functional condition of the patient. Local application Bakstims at the AS, ReA, PA makes positive impact on a condition of an immunodeficiency and disbalance.

Degree of embed and economic efficiency: Results of the research have been introduced into operation of cardiorheumatologic and rheumatology departments, the Republican arthrologic center of Clinic 1 at the Tashkent Medical Academy, into the teaching process at the Chair of the faculty and hospital therapy, oriental medicine and internal diseases of the medical and preventive faculty.

Field of application: rheumatology and therapy.