

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ  
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРИШ БЎЙИЧА  
DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН  
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ ВА КОСМЕТОЛОГИЯ ИЛМИЙ- АМАЛИЙ  
ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

**РАДЖАБОВА ЮЛДУЗ НАЗИМОВНА**

**БЕХЧЕТ КАСАЛЛИГИНИНГ ИММУНОЛОГИК ВА МОРФОЛОГИК  
ХУСУСИЯТЛАРИ, ҲАМДА ДАВОЛАШНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

**14.00.11 – Дерматология ва венерология**

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

**ТОШКЕНТ – 2020**



**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

**Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)**

**Раджабова Юлдуз Назимовна**

Бехчет касаллигининг иммунологик ва морфологик хусусиятлари,  
хамда даволашни такомиллаштириш ..... 5

**Раджабова Юлдуз Назимовна**

Иммунологические и морфологические особенности болезни Бехчета,  
совершенствование терапии ..... 24

**Radjabova Yulduz Nazimovna**

Immunological and morphological features of Behcet's disease,  
improvement of therapy ..... 46

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ

List of published works..... .50



**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ  
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРИШ БЎЙИЧА  
DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН  
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ ВА КОСМЕТОЛОГИЯ ИЛМИЙ– АМАЛИЙ  
ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

**РАДЖАБОВА ЮЛДУЗ НАЗИМОВНА**

**БЕХЧЕТ КАСАЛЛИГИНИНГ ИММУНОЛОГИК ВА МОРФОЛОГИК  
ХУСУСИЯТЛАРИ, ДАВОЛАШНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

**14.00.11 – Дерматология ва венерология**

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

**ТОШКЕНТ – 2020**



**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси қошидаги Олий аттестация комиссиясида № B2018.1.PhD/Tib480 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология и косметология илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида ([www.tashpmi.uz](http://www.tashpmi.uz)) ва «Ziyonet» ахборот ва маърифий порталида ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:**

**Мирсаидова Муниса Абдушукуровна**  
тиббиёт фанлари доктори

**Расмий оппонентлар:**

**Маннанов Абдушукур Маликович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Юлдашев Музаффар Акрамович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:**

**Ташкент тиббиёт академияси**

Диссертация химояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 рақамли рақамли Илмий кенгашнинг 2020 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100140, Тошкент шаҳри, Боғишамол кўчаси, 223-уй. Тел./факс: (+99871) - 262-33-14; e-mail: [mail@tashpmi.uz](mailto:mail@tashpmi.uz)).

Диссертация билан Тошкент педиатрия тиббиёт институти Ахборот–ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_\_ - сон билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100140, Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, 223 - уй. Тел./Факс: (+99871) 262-33-14).

Диссертация автореферати 2020йил «\_\_» \_\_\_\_\_ куни тарқатилди.  
(2020йил «\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**А.В.Алимов**

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

**К.Н.Хаитов**

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

**Д.И. Ахмедова**

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.** Ҳозирги вақтда Бехчет касаллиги (БК) билан касалланган беморларнинг сони тобора кўпайиб бормоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг маълумотларига кўра, Бехчет касаллигининг тарқалиши ҳар 100 минг кишига 13,5 дан 20 тагача ҳолатни ташкил қилади<sup>1</sup>. Касалликнинг ривожланишига ва кечишига туртки бўлувчи омиллар, касаликнинг тўлқинсимон кечиши, тез-тез қайталаниши, нотўғри ташхис қўйилиши, даволашнинг носамарадорлиги асоратларни келтириб чиқаради ва ҳатто беморларнинг ногиронлигига сабаб бўлади. Бехчет касаллигида антиэндотелиал антитаначаларнинг ўзгариши каби иммунологик силжишлар ҳам илмий аҳамиятга эга. Клиникада ушбу антитаначаларнинг аниқланиши касалликнинг юқори клиник фаоллиги фонида пайдо бўлиши билан белгиланади, бу бизга касалликнинг босқичини белгилашга имкон беради.

Дифференциал диагностика ва якуний ташхис қўйиш мураккаблиги, шунингдек, бу касалликнинг нохуш башорати ва турли хил асоратлар ривожланиши шифокорларнинг огоҳлигини талаб қилади. Шунинг учун касалликнинг келиб чиқиши, турғунлиги ва ривожланишига таъсир этувчи омилларининг кучини бартараф қилишга ёки сусайтиришга қаратилган терапевтик даволаш режаларини ишлаб чиқариш зарур. Бу ўз навбатда этиотроп даволашни тўғри танлаш билан бирга, БК билан оғриган беморларда репаратив жараёнларни тезлаштириш каби ижобий натижаларга эришишга имкон беради. Бехчет касаллигининг кечиши ва зўрайишини олдини олиш, шунингдек, даволашни такомиллаштириш мақсадида, бу касалликнинг ривожланишига сабаб бўлиши мумкин бўлган оддий учуқ вируси, ёндош микрофлора, қон зардободаги бир ва икки занжирли ДНКга қаратилган G (IgG) синфига мансуб антитаначалар, цитокинлар, иммун статус ҳолати ва патологик ўчоқлардан олинган биопсия намуналарининг морфологик параметрларини ўрганиш мақсадга мувофиқдир.

Мамлакатимизда ҳозирги пайтда аҳолини ижтимоий ҳимоя қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш, аҳоли орасида тери касалликларини эрта ташхислаш ва самарали даволаш орқали уларнинг асоратларини олдини олишга қаратилган чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва омабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий этиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали соғлом турмуш тарзини қўллаб қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш»<sup>2</sup> га қаратилган муҳим вазифалар белгиланган.

<sup>1</sup> Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг 2016 йилдаги ҳисоботлари.

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги ПФ-5590-сонли Фармони.

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

**Тадқиқотнинг Республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур тадқиқот Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Бехчет касаллиги - сўнгги йилларда олимларнинг эътиборини тобора кўпроқ жалб қилмоқда. Касалликнинг ҳанузгача этиологияси номаълумлиги, сурункали қайталаниб туриши, клиник белгиларнинг хилма-хиллиги, бу касалликни тиббиётда етарлича ўрганилмаган ва долзарб муаммолар қаторига киритмоқда. Ўзбекистонда Бехчет касаллиги муаммоси этарли даражада ёритилмаган ва алоҳида клиник ҳолатлар шаклида нашр этилган (Абидова А.М., 2014; Арифов С.С., Сабиров У.Ю., 2008).

Бехчет касаллигининг этиологияси номаълум бўлсада, иммунитет тизимидаги ўзгаришлар юқумли агентлар таъсирига боғлиқ деб тахмин қилинади. Василов М.М. ва Денисова В.М. (2011) ўз тадқиқотларида Бехчет касаллиги билан оғриган беморлар териси ва жинсий аъзоларнинг шиллик пардаларида эрозив-яралли шикастланишлар юзасидан ОУВ-1, 2 типи ва *S.trachomatis*, ОУВ-1, 2-типи ва *Mycoplasma hominis* бирикмаларини топдилар. Жинсий аъзоларнинг тери ва шиллик пардаларининг эрозив ва яралли шикастланиши, бошқа жинсий йўл билан юқадиган инфекциялар, шу жумладан ОИВ инфекциясини юқишини осонлаштиради (Шульженко А.Е., 2005). Учук вируси генитал яралли касалликларини келиб чиқарувчи энг кенг тарқалган сабабларидан бири бўлиб, провирус босқичида турган ОИВни фаоллаштириш билан бирга, ОИВ ва ОИТС ривожланишининг кофактори ҳисобланади (Kabayashi T et al., 2013; Shacer T., 2001). Гарчи ОУВ1,2 типи ва бошқа ЖЙОЮИ Бехчет касаллигида шиллик пардаларда яллиғланишга сабаб бўлишига қарамай, уларнинг таъсири туфайли васкулитнинг ривожланишига таъсир қилувчи аниқ механизмлар номаълум.

Турли адабиётлар маълумотларини таҳлил қилиб, БКдаги иммунитет ҳолатини ўрганиш натижалари бир бирига қарама-қарши деб хулоса қилишимиз мумкин. Баъзи бир муаллифларнинг фикрига кўра (Моисеев С.В. ва б., 2018), БК кўпроқ туғма иммунитетнинг мувозанати ва Т- типидagi ёрдамчи хужайралар (helper) 1 (Th1) фаоллашиши, Th1-цитокинлари - интерферон контцентрациясининг γ (ИФНγ), интерлейкин 2 (ИЛ2), ИЛ1α, ИЛ1β, ИЛ6, ИЛ12, ИЛ13, ИЛ15 ортиши билан боғлиқ бўлса, яна бир гуруҳ муаллифлар (Алекберова З.С. ва б., 2017) гуморал иммунитетнинг муҳим

ролини даъво қилмоқдалар. Қандай бўлмасин, цитокинларнинг (ИЛ4, ЎНФ- $\alpha$ ) роли, касалликнинг давомийлигига қараб иммунитетнинг ўзгариши ўрганилмаган. БКнинг келиб чиқишида антиэндотелиал антитаначаларининг иштироки кенг муҳокама қилинмоқда, ammo бу масалаларнинг барчаси ҳалигача ўз ечимини топмаган (Kansu E., 1998).

БК билан оғриган беморларда клиник кўринишларнинг кўпинча HLA B5 ва унинг субтипи B51 билан бирлашмасида кузатилади (Алекберова З.С. ва б., 2016; Овчаров П.С. ва б., 2016; Разумова И.Ю. ва б., 2017). Бехчет касаллигининг асосида нейтрофиллар гиперфункцияси ва аутоиммун реакциялар билан биргаликда томирларнинг шикастланиши (васкулит) ётади (Абидов А.М. ва б., 2014; Вознесенская Т.Ю. ва б., 2015; Шилкина Н. ва б., 2018). Морфологик тадқиқотлар натижалари Бехчет касаллиги учун характерли бўлган барча зарарланиш соҳаларида: оғиз ва генитал яраларда, терида, кўриш органида ва ҳоказо васкулит мавжудлигини тасдиқлайди (Лисыцина Т.А., Вельтищев Д.Ю., 2015; Манищенкова Ю.А ва б., 2013). Кўпчилик муаллифларнинг фикрига кўра, БК билан оғриган беморларда иммунитет билан боғлиқ васкулит ривожланади (Sallustro M et al., 2019).

Шунинг учун нафақат касаликни клиник кўринишини, балки ҳар хил патоген микроорганизмларнинг клиник белгилар ривожланишига таъсири, хужайравий в гуморал иммунитет, цитокин статус ҳолати, касалликнинг морфологик хусусиятларини ҳар томонлама ўрганиш, этиопатогенезни чуқурроқ тушунишга ва касалликни даволаш усулларини такомиллаштиришга имкон беради.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт марказининг ИТИ режасига мувофиқ ПЗ-20170927338 рақамли "ЖЙОЮИ сабаб бўлувчи, клиник-иммунологик, патоморфологик, микробиологик хусусиятларга асосланиб, эрозив-яралар ва диспластик генитал касалликларнинг сабабларини, оғирлик даражаси ва даволаш алгоритмининг баҳолаш, прогностик мезонларини ишлаб чиқиш" (2018-2020 йй) Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Дерматовенерология ва Косметология гранти мавзуси доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** иммунологик ва морфологик хусусиятлар асосида Бехчет касаллигини ташхислаш ва даволаш учун мақбул усулларни ишлаб чиқишдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

клиник-анамнестик маълумотлар асосида Бехчет касаллигининг клиник кўринишларини характеристикаси, оғирлик даражаси, қайталаниши сонини аниқлаш. Касалликнинг кечиши ва зўрайишида оддий учуқ вируси ва ёндош микрофлоранинг этиологик ролини аниқлаш;

қон зардобидида икки занжирли (dsДНК) ва бир занжирли (ssДНК) ДНК га қаратилган G (IgG) синфига мансуб аутоиммун антитаначаларни ўрганиш орқали бехчет касаллигининг аутоиммун табиатга эғалигини аниқлаш;

Бехчет касаллиги билан оғриган беморларда касаллик давомийлигига қараб иммунитет ҳолати, ИЛ-4, ЎНФ- $\alpha$  каби интерлейкинлар миқдорини аниқлаш билан цитокин статусини ўзгаришини аниқлаш;

Бехчет касаллиги билан оғриган беморларда патологик ўчоқлардан олинган биопсия намуналарининг морфологик параметрларини касаллик давомийлигига қараб ўзгаришини аниқлаш;

касаллик ривожланишида аниқланган этиопатогенетик жихатлари асосида такомиллаштирилган усулини ишлаб чиқиш.

**Тадқиқот объекти** сифатида 2011–2019 йилларда Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази назоратида бўлган 50 нафар беморлар олинди.

**Тадқиқот предмети** сифатида беморлар веноз қони ва қон зардоби ИФА, иммун ва цитокин статус тадқиқоти учун, организмнинг биосубстратлари (жинсий йўллар ажралмалари), ПЗР, микробиологик, культурал текширувлар учун ва морфологик тадқиқотлар учун патологик ўчоқлардан олинган биопсия намуналари олинган.

**Тадқиқот усуллари.** Текширув жараёнида умумклиник, морфологик, микробиологик, иммунологик ва статистик усуллардан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

илк бор клиник-анамнестик маълумотлар асосида Бехчет касаллигининг Ўзбекистон республикаси аҳолиси учун хос клиник кўринишлари характеристикаси, оғирлик даражаси ва қайталаниши сони қай даражада ўзгариши аниқланган. Оддий учуқ вируси, ёндош микрофлоранинг этиологик роли, шунингдек, касалликнинг кечиши ва зўрайиши бу кўзгатувчиларга боғлиқлиги исботланган;

илк бор қон зардобида dsДНК ва ssДНК концентрациясининг назорат гуруҳига нисбатан солиштирганда кўпайиши билан ( $p < 0.001$ ) Бехчет касаллигининг аутоиммун табиатга эгалиги исботланган;

Бехчет касаллиги билан оғриган беморларда хужайравий иммунитет (CD3, CD4, ИРИ) кўрсаткичларининг ишончли даражада камайиши, гуморал иммунитет кўрсаткичи (CD19, IgA, IgM, IgG) миқдорининг кескин ошиши каби иммун тизимидаги номутаносибликлар юз бериши исботланган. Цитокин статусидаги ўзгаришлар назорат гуруҳига нисбатан ЎНФ- $\alpha$  миқдорининг ошиши, яллиғланишга қарши цитокин ИЛ-4 нинг кескин камайиши ва бу ўзгаришлар касаллик давомийлиги 7 йилдан ошган беморларда янада яққоллиги исботланган;

Бехчет касаллиги билан оғриган беморларда патологик ўчоқлардан олинган биопсия намуналарининг морфологик параметрлари касаллик давомийлигига қараб ўзгариши аниқланган. Касаллик давомийлиги 1 йилгача булган беморларда лейкоцитокластик васкулит сурьати (нейтрофиллардан иборат бўлган периваскуляр инфилтратлар, нейтрофил ядро парчалари, шиш, қон томирларнинг фибриноид шишиши). Касаллик давомийлиги 7 йилдан ошган беморларда лимфоцитар васкулит сурьати (қон томирлар деворида лимфоцитар инфилтратлар мавжудлиги, қон-томир стенози) аниқланган;

ишлаб чиқилган даволашнинг такомиллаштирилган усули ёрдамида

касаллик ривожланишида аниқланган кўзгатувчилар таъсири, касалликнинг аутоиммун табиати, цитокин статусидаги ва морфологиядаги ўзгаришлар, умумий ва маҳаллий иммунитет тизимидаги бузилишларни тиклашга эришилган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

оддий учуқ вируси ва ёндош микрофлорани касалликнинг оғирлик даражасига, зўрайишига, клиник белгилар ривожланиш даражасига таъсир қилиши ўрганилганда, ушбу кўзгатувчиларни янада чуқурроқ ўрганиш учун диагностик усуллар тавсия қилинган, бу ўз навбатида касалликни эрта аниқлаш ва қайталанишини олдини олишга эришишга ёрдам бериши асосланган;

Бехчет касаллиги билан оғриган беморларда касалликнинг аутоиммун табиатга эгаллиги, иммунитет ва цитокин тизимидаги жиддий бузилишларни иммунодиагностикаси касаллик асоратларни олдини олишга ёрдам бериши исботланган;

Бехчет касаллигини даволаш усули касаллик ривожланишида аниқланган этиопатогенетик жихатларини ҳисобга олган ҳолда такомиллаштирилган. Бу эса анъанавий давога қараганда клиник белгиларнинг вохлироқ йўқолишига, патологик ўчоқларни тезроқ битишига, организмдан кўзгатувчилар элиминациясига, беморни эртароқ тузалишига эришишга ёрдам бериши исботланган.

**Олинган натижаларнинг ишончлилиги** тадқиқотда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жихатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, тадқиқотда қўлланилган замонавий бир-бирини тўлдирувчи клиник, бактериологик, иммунологик, морфологик, статистик усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро, ҳамда маҳаллий маълумотлари билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланган.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, касалликнинг аутоиммун табиатга эгаллиги тўғрисидаги маълумотлар Бехчет касаллигининг этиопатогенези ҳақидаги замонавий ғояларни бойитиб, беморларнинг иммунитет ва цитокин ҳолатидаги ўзгаришлар, шубҳасиз, даволанишни у ёки бошқа усулини танлашда ёрдам бериши, оддий учуқ вируси ва ёндош микрофлора яллиғланиш жараёнини ушлаб туриши ҳисобига, касалликнинг кечишини оғирлаштириши, текширув натижаларининг татбиқ этилиши ташхислаш ва даволашни такомиллаштириб, шунингдек, тузалиш муддатини қисқариши ҳисобига даволашга кетадиган маблағ камайиши билан изохланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, Бехчет касаллиги билан оғриган беморларни даволаш учун касалликнинг ривожланишида аниқланган этиопатогенетик омилларни ҳисобга олган ҳолда, томир ичига лазер нурланишини (ТИЛН), вирусларга қарши даъво воситаларини ва маҳаллий Офломелид препаратини комплекс даволаш усули сифатида

амалий соғлиқни сақлаш тизимида жорий қилиниши касаллик қайталанишини камайишига, асоратлар ривожланишини, ногиронликни олдини олишга эришилишига ва бемор хаёт сифатини яхшиланишига олиб келиши билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Иммунологик ва морфологик кўрсаткичларини ҳисобга олган ҳолда Бехчет касаллигини даволаш усулини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида

"Бехчет касаллигининг этиопатогенези ва кечишининг замонавий этапдаги хусусиятлари" услубий тавсияномалари тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 11 октябрдаги 8Н-р/265 маълумотномаси). Мазкур тавсияномалар Бехчет касалигига чалинган беморларни даволаш чора-тадбирларини такомиллаштиришга хизмат қилган.

Бехчет касалигини даволашнинг янги усулларини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш тизимида, жумладан, ЎзР ССВ РИДВ ва КИАТМнинг жинсий йўл орқали юқувчи инфекциялар ва репродуктив бузилишлар бўлимида, Тошкент ва Жиззах вилоят тери таносил диспансерлари амалиётига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 02 июлдаги 8н-з/69 -сон маълумотномаси). Олинган натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши тиббий ёрдам сифатини ошириш, шунингдек, ташхисот ва даволашнинг янги усулларини кўллаш орқали беморларнинг хаёт сифатини яхшилаш, ҳамда уларнинг даволаниш муддатини қисқартириш ҳисобига иқтисодий самарадорликни ошириш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 3 та халқаро ва 1 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 20 илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 7 та мақола, жумладан, 6 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши.** Диссертация таркиби кириш, 4 боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 117 бетни ташкил этади.

## **ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ**

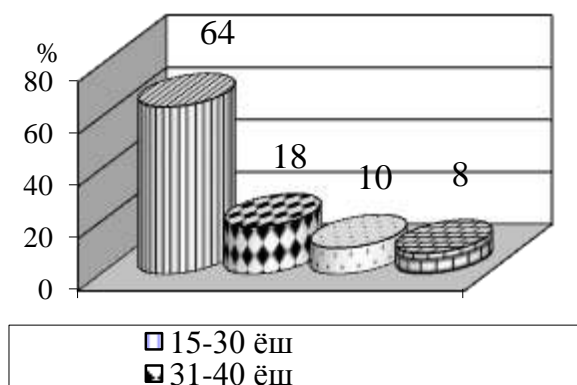
Диссертациянинг **кириш** қисмида мавзунинг долзарблиги ва зарурати, текширувнинг мақсади, объекти ва предмети, тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг асосий устувор йўналишларига боғлиқлиги, унинг илмий янгилиги ва амалий аҳамияти кўрсатилган, олинган текширув натижаларининг назарий ва амалий аҳамияти ва тадбиқ қилиниши, натижаларни чоп қилиниши ва диссертациянинг ҳажми ва тузилиши очиқ берилган.

Диссертациянинг «**Бехчет касаллигининг этиопатогенези ва даволаш ҳақида замонавий қарашлар**» деб номланган биринчи боби икки қисмдан иборат бўлиб, биринчи қисми «Бехчет касаллигининг этиологияси, патогенези ва клиник кечишлари ҳақида замонавий тушунчалар»да маҳаллий ва хорижий матбуотлардаги сўнгги 10-15 йил ичидаги адабий манбалардан олинган маълумотлар, Бехчет касаллигининг этиологияси, ривожланишининг патогенетик жихатлари ва клиник кечишлари ҳақида айтиб ўтилган. Адабиётлар шархининг иккинчи қисми «Бехчет касаллигини даволашнинг замонавий усуллари»да касалликни даволашда ҳозирда мавжуд бўлган ва қўллаб келинаётган усуллар камчиликлари ва устунликлари ҳақида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Биологик объектларни текширишда замонавий ёндашувлар**» номли иккинчи бобида тадқиқотнинг қуйидаги материаллари ва усуллари: клиник, морфологик, микробиологик, иммунологик ва статистик текширув усуллари батафсил келтирилган.

Тадқиқотнинг мақсади ва қўйилган вазифаларига етишиш учун 50 нафар Бехчет касаллигига чалинган беморлар комплекс текширувдан ўтказилди.

Текширувдан ўтганлар орасида 15-30 ёшдаги 64,0%, 31-40 ёшда - 18,0%, 41-50 ёшда - 10,0% ва 51 ёш ва ундан катта - 8,0 % ни ташкил этди. Улардан алоҳида гуруҳни (10%) 15 ёшдан 20 ёшгача бўлган аёл жинсига мансуб беморлар ташкил қилди.Текширилганлар сонининг 92,0 % 15 ёшдан 50 ёшгача бўлганлар (расм 1) ташкил этди.



**Расм 1. Беморлар ёшига қараб тақсимланиши**

Касалликнинг давомийлигига қараб, 1 йилгача - 20,0%, 1 йилдан 3 йилгача - 26,0%, 3 йилдан 5 йилгача - 24,0%, 5 йилдан 7 йилгача - 16,0% ва 7 йилдан ошқ - 14,0% да ташкил қилди. 94,0% беморлар эрозив яраларга, 32,0% турли хил тошмаларга, 8,0% жинсий йўллардан ажралмаларга, 14,0% кўриш қобилятининг бузилишига шикоят қилишган.

Илмий ишда қуйидаги текширув усулларидан фойдаланилган:

- микробиологик текширувлар –инфекцияларни аниқлаш усуллари, жинсий йуллардан ажратиб олинган ёндош микрофлора ва антибиотикларга сезувчанлигини текшириш усули;

- иммунологик текширувлар – Залялиева М.В. усули (2004) ёрдамида лимфоцитларнинг субпопуляцион таркибини аниқлаш, зардоб

иммуноглобулинларини Mancini G. (1965) усулида аниқлаш, Арипова Т.У. ва б. (2005) усулида цитокинларни аниқлаш усуллари; Векто-dsДНК-IgG и Векто-ssДНК-IgG АО «Вектор-Бест» (Россия) реагентлар ёрдамида қон зардобиди икки занжирли (dsДНК) ва бир занжирли (ssДНК) ДНК га каратилган G (IgG) синфига мансуб аутоиммун антитаначаларни ўрганиш;  
- полимераз занжирли реакция (ПЗР).

Текширувда олинган натижалар статистик таҳлил учун дастурли таъминлашни ўз ичига олган EXCEL пакети ёрдамида вариацион статистика усули орқали кўрсаткични ўртача арифметик (M), ўртача стандарт хато (m), нисбий катталикларни (учраши, %) ҳисоблаб ўтказилди. Олинган ўлчовларни ўртача катталикларга солиштирганда статистик аҳамиятини Стьюдент критерийи (t) бўйича нормал жойлашишини текширганда эҳтимолий хатони (p) ва асосий дисперсия тенглигини (F –Фишер критерийси) ҳисоблаб аниқлаш орқали қўлланилди. Статистик аҳамиятга эга ўзгаришлар деб ишончилилик даражаси  $p < 0,05$  олинди.

Диссертациянинг **«Бехчет касаллигида иммунитет, ОУВ ва ёндош микрофлоранинг ҳолатига кўра, терининг патоморфологик суръати ва клиник кечишининг ўзига хос хусусиятлари»** деб номланган учинчи боби беш қисмдан иборат бўлиб, биринчи қисми **«Бехчет касаллиги клиник кечишининг хусусиятлари»**да Бехчет касалигига чалинган 50 та беморда клиник кечиш тавсифи батафсил ёритиб ўтилган.

Беморларга клиник таъхис Халқаро гуруҳнинг мезонларига кўра (ISGBD, 1990) қўйилган. Бехчет касаллигининг спорадик кузатилиши, марказлаштирилган рўйхатга олишнинг қийинлиги, Ўзбекистонда БК учраш частотасини ҳисоблашга ва статистик жиҳатдан ишончли тадқиқотларни ўтказишга имкон бермайди.

Маълумки, БК нинг клиник кўриниши бир вақтнинг ўзида шаклланмайди ва клиник кечишининг оғирлик даражаси ҳар бир бемор учун индивидуалдир. Яъни, оғиз бўшлиғи яраси касалликнинг дастлабки аломати сифатида 64,0%, 32,0% да жинсий аъзолардаги яралар биринчи марта пайдо бўлган, 4,0% да биринчи аломат сифатида артрит кузатилган. Кўпинча, майда афтоз яралар (юзаки жойлашган, ҳажми 1 см гача, ўзидан кейин чандиқ қолдирмайди) 34,0%, камроқ фоизда катта афтоз яралар (чуқур жойлашган, катталиги 1 см дан ошиқ, ўзидан кейин чандиқ қолдиради) 26,0% ва 4,0% - герпетиформ (ҳажми 2-3 мм, донадор) афтоз яралар кузатилди.

Генитал яралар оғиз бўшлиғидаги эрозив-яралар элементлардан кейин пайдо бўлиш хусусиятига эга, аммо 32,0% ҳолларда улар касалликнинг биринчи аломати сифатида кузатилди. Яралар асосан ёрғоқда 14,0% эркакларда ва 4,0% жинсий олатни танасида, аёлларда ташқи жинсий аъзоларда жойлашган. Қин шиллиқ қавати ва бачадон бўйнида ягона ҳолатларда яралар мавжудлиги кузатилди. Қайта такрорланадиган генитал яраларда оғиздаги яраларига нисбатан оғрикни сезиш даражаси камроқ бўлиб, 1 ой ичида битиб, барча ҳолатларда чандиқлар пайдо бўлиши билан ифодаланди. Қин ва бачадон бўйни яралари асимптоматик бўлган, бу эса БК га чалинган беморларнинг гинекологик кўзгу ва кольпоскопия усули ёрдамида



текшириш муҳимлигини тасдиқлайди.

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, текширилган беморлар орасида касалликнинг турли бирикмалардаги клиник кўринишлари аниқланди. Шундай қилиб, ушбу касалликга чалинган беморларнинг 8,0%да фақат оғиз бўшлиғи, 20,0 %да жинсий аъзолар шикастланган. Оғиз бўшлиғи ва кўзларнинг биргаликда шикастланиши 10,0%, жинсий аъзолар ва кўзлар - 6,0% беморларда аниқланган. Беморларнинг 26,0% да эса оғиз бўшлиғи, жинсий аъзолар, кўзлар ва бўғимларнинг биргаликдаги зарарланиши аниқланган. Бу гуруҳдаги беморларда касаллик оғирроқ кечган. Аёл жинсига мансуб беморларнинг 10,0% ни 15 ёшдан 20 ёшгача бўлган қизлар ташкил қилди. Беморларнинг ушбу гуруҳида касаллик ўткир бошланиб, афтоз стоматит ва генитал яралар кўринишида кечди. Бу гуруҳ беморларда, генитал яралар кўпинча биринчи клиник кўриниш эди, аммо чет эллик муаллифларнинг таъкидлашича, ёш беморлар орасида генитал яралар жуда кам учрайди. Эрақ жинсига мансуб беморларда Бехчет касаллиги кўпинча оғиз бўшлиғи яралари, генитал яралар ва кўз зарарланиши билан ифодаланиб, оғир кечиши кузатилган.

Биз томонидан текширилган беморларнинг 52,0% да тери патологияси кузатилган: 24,0% да псевдофолликулит, 12,0% да папулопустулалар, 2,0% беморларда хуснбузар типдаги тошмалар, 14,0% да тугунли эритема қайд этилган.

Кўз зарарланишида 10,0% да олдинги увеит, 10,0% да орқа увеит, 6,0% да гипопион, 4,0% беморларда кўрлик ташхиси қўйилган. Беморларнинг 20,0% артралгиялар, 6,0 %га тизза бўғимининг артрити, 6,0%га йирик бўғимлар(оёқ билагига ва тизза) олигоартрити ташхиси қўйилган.

Касаллик кичик мезонларни ўрганиб чиққилганда: жигар ва ўт пуфаги патологияси 24,0%, қалқонсимон без касалликлари, асосан диффуз бўқоқ, 12,0% юрак-қон томир тизими касалликлари, 32,0% темир танқислиги камқонлиги, 60,0% - сийдик таносил тизими касалликлари, 8,0% - нафас аъзолари касалликлари, 8,0% - ошқозон-ичак тизими касалликлари, 32,0% мушак-скелет тизимининг касалликлари, 32,0% - асаб тизими касалликлари кузатилган, 16,0% да ички аъзолар патологияси кузатилмаган. Беморлар 34,0% иштаҳанинг йўқолишига, 8,0% диспепсияга, 6,0% диареяга шикоят қилишган.

Яранинг қайталаниши 1 йил ичида камида 3 маротаба кузатилади. Текширилган беморлар орасида 1 йил ичида ўртача 2 дан 6 мартагача касаллик қайталаниши кузатилган.

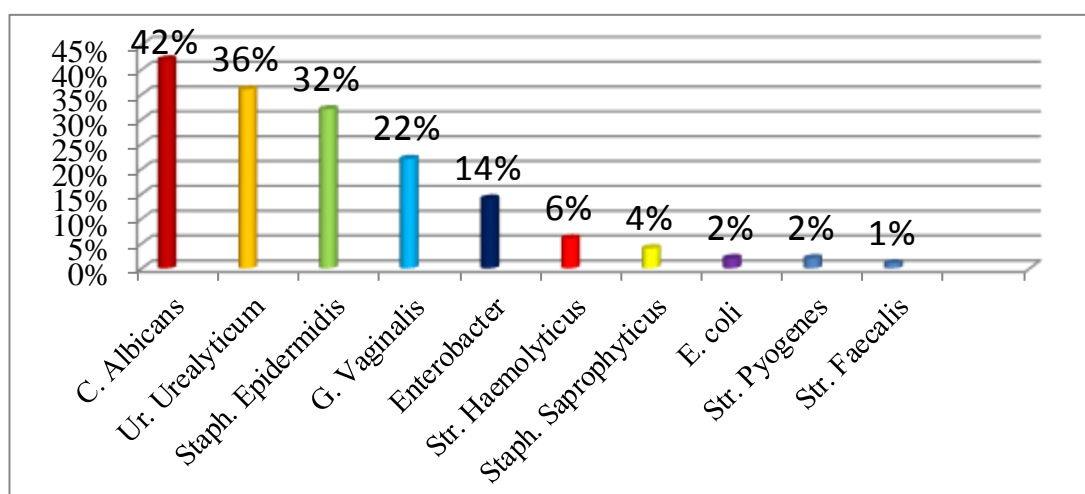
Ўзбек миллатига мансуб беморларда касалликнинг паст оғирлик даражаси 52,0% холларда кузатилди. Ушбу гуруҳда жинсий аъзолар, оғиз шиллик қаватининг шиллик пардаси ва терининг шикастланиши, теридаги патологик жараёнлар, артралгия, сийдик-таносил тизимининг касалликлари устунлик қилди, касаллик қайталаниши йилига олти мартагача кузатилди.

Беморларнинг 44,0 % ўртача оғирлик даражаси кузатилиб, йилига тўрт марта касаллик қайталаниши, бош оғриғи, депрессияга мойиллик, гипопион, увеитлар, артритлар каби клиник кўринишлар кузатилди.

Оғир даражали беморлар 4.0% ташкил этиб, панувеит, ретинал васкулит туфайли кўрлик ташхиси қўйилган. Ушбу гурух беморлари РИДаКИАТМ клиникасига мурожаат қилишидан олдин ревматологлар назорати остида инфликсимаб + азатиоприн ва ГК кўринишида даво олдилар. Касаллик қайталаниши йилига 2-3 мартагача кузатилган.

Диссертациянинг иккинчи қисмида, "Бехчет касаллиги клиник кечиши ва зўрайишида оддий учуқ вируслари ва ёндош микрофлоранинг этиологик ролини ўрганиш" 50 нафар беморда бактериоскопик, културал, ПЗР диагностик усуллари ёрдамида оддий учуқ вируси ва ёндош микрофлорани аниқлаш бўйича ўтказилган тадқиқотлар маълумотлари келтирилган.

Тадқиқотлар шуни кўрсатдики (расм 2), бактериоскопик усулда патологик ўчоқлардан олинган ажралмалар текширилганда беморларнинг 42,0% да *Candida albicans* ва 22,0% *Gardnerella vaginalis* аниқланди.



**Расм 2. Бехчет касаллигига чалинган беморларда ёндош микрофлора**

Патологик ажралмалар културал усул ёрдамида текширилганда 50 бемордан 36,0% да *Ur. Urealyticum* ажратиб олинган. Бундан ташқари, патологик ажралмалар културал усул ёрдамида текширилганда, бошқа кўзгатувчилар ҳам аниқланган. Яъни, 32,0% беморда *Staphylococcus epidermidis*, 14,0% да – *Enterobacter*, 6,0% да – *Streptococcus haemolyticus*, 4,0% – *Staphylococcus saprophyticus*, 2,0% да – *Streptococcus pyogenes*, 2,0% – *Streptococcus faecalis* ва 2,0% *E.coli* аниқланди. 60,0% Бехчет касаллигига чалинган беморларда ёндош микрофлора аниқланди.

Патологик ўчоқлардан олинган ажралмалар ПЗР-усули ёрдамида текширилганда 50 нафар беморнинг 36,0% *Ur. Urealyticum* аниқланган. Бундан ташқари қон зардоби ПЗР усулда текширилганда 50 нафар бемордан 20,0% да оддий учуқ вирусининг I- типи (*HSV I*), 18,0% оддий учуқ вирусининг II- типи (*HSV II*), 4,0% – цитомегаловирус (ЦМВ) ва 4,0% – одам папилома вируси (ОПВ) аниқланди.

Бактериал спектрни таҳлил қилганимизда қуйидаги патоген кўзгатувчиларнинг кўпроқ учраши: *Candida albicans*-42,0%, *G.Vaginalis* 22,0%, *ur.urealyticum*-36,0%, *st. epidermidis*-32,0%, *enterobacter*-14,0%

кузатилган. Бу 60,0% ҳолларда сийдик таносил тизимининг шикастланишини тушунтиради. Вируслар ва ёндош микрофлоранинг оғирлик даражасига қараб ўзгариши ўрганилганда (жадв. 1), паст ва ўртача оғирликдаги беморлар гуруҳида патоген қўзғатувчиларнинг аниқланиш даражаси юқорилиги кузатилди.

**Жадвал 1**

**Касаллик оғирлик даражасига кўра ОУВ ва ёндош микрофлоранинг учраши**

Ёндош микрофлора	Касаллик оғирлик даражасига кўра		
	Паст оғирлик даражаси (n=23)	Ўрта оғир оғирлик даражаси (n=15)	Оғир оғирлик даражаси (n=2)
ОУВ I тип	7	3	
ОУВ II тип	7		2
ЦМВ			2
ОПВ	1		1
Ur. Urealyticum	18	16	2
Candida albicans	15	5	1
G. vaginalis	6	4	1
St. Epidermidis	10	6	
Enterobacter	4	3	
Str. haemolyticus		3	
St. Pyogenes	1		
St. Faecalis		1	
St. saprophyticus		2	
E.coli		1	

Бунинг сабаби касалликнинг нисбатан қисқа давомийликга эгаллиги, шифокорларга мурожаат қилишнинг сустлиги, патоген қўзғатувчиларга текширилмаганлиги, беморлар томонидан антибиотиклар ва замбуруғга/вирусларга қарши дорилар қабул қилинмаганидир. Паст оғирлик даражадаги беморларда патоген микроорганизмларнинг аниқланиши касаллик давомийлиги узайишига, эрозия яраларнинг секин битишига, тез-тез қайталанишига, тери патологиясининг устун келишига (тугунли эритема, псевдофолликулит), сийдик-таносил тизимининг шикастланишига олиб келди. Иккинчи гуруҳда ОУВ ва уреоплазма инфекциясини аниқлаши устунлик қилди, бу марказий асаб тизими ва бўғимлар зараланишига, касалликнинг йилига 4 марта қайталанишига сабаб бўлган. Касалликнинг узоқ давом этиши, иммунитет пасайишига фон яратиб, бу ўз навбатида ОУВ ва ёндош микрофлоранинг фаоллигини кучайишига олиб келади. Касалликнинг бундай кечиши сийдик таносил тизимининг доимий яллиғланишига олиб келади, у яна каскад сифатида иммунитетга таъсир қилади, аутоантиген кўпайишига ва унга нисбатан антитаначалар ишлаб чиқишига сабаб бўлади. Текширувлар шуни кўрсатдики, БК билан оғриган беморларда ОУВ ва ёндош микрофлорага текшириш муҳим. Аниқланган патоген қўзғатувчиларга комплекс терапиянинг таркибида дориларни қўллаш касалликнинг оғир шакллари ва асоратлари ривожланишини олдини олади.

Диссертациянинг учинчи қисмида «Икки занжирли (dsДНК) ва бир занжирли (ssДНК)ДНК га қаратилган G (IgG) синфига мансуб аутоиммун антитаначаларни ўрганиш», 50 нафар Бехчет касаллигига чалинган беморларда икки занжирли (dsДНК) ва бир занжирли (ssДНК)ДНК га қаратилган G (IgG) синфига мансуб аутоиммун антитаначалар ўрганилди. Назорат гуруҳни 14 та амалий соғлом шахслар ташкил қилди.

Олинган маълумотлар шуни кўрсатдики (2-жадвал), Бехчет касаллигига чалинган беморлар қон зардобида даводан олдин dsДНК ва ssДНК концентрациясининг кўтарилиши назоратга нисбатан мос равишда ( $p < 0,001$ ) ташкил қилди.

**Жадвал 2**

**Бехчет касаллигига чалинган беморларда икки занжирли (dsДНК) ва бир занжирли (ssДНК)ДНК кўрсаткичлари (M±m)**

Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи n=14	Бехчет касаллигига чалинган беморлар n=50
dsДНК, ТБ	23,14 ± 0,76	35,26 ± 0,79*
ssДНК, ТБ	22,16 ± 1,02	31,29 ± 0,68*

Эслатма: p – маълумотларни назоратга нисбатан ишончлилиги: \* -  $p < 0,001$

dsДНК ва ssДНК концентрациясининг касаллик давомийлигига қараб ўзгариши ҳам текширилди (жадв. 3).

**Жадвал 3**

**dsДНК ва ssДНК концентрациясининг касаллик давомийлигига қараб ўзгариши (M±m)**

Касаллик давомийлиги	Текширилган беморлар сони	dsДНК (ТБ)	ssДНК (ТБ)
Назорат гуруҳи	14	23,14 ± 0,76	22,16 ± 1,02
1 йилгача	10	31,29 ± 1,86*	29,80 ± 2,34*
1йилдан 3 йилгача	13	34,31 ± 1,74**	30,21 ± 1,08**
3 йилдан 5 йилгача	12	35,13 ± 1,36**	31,17 ± 1,17**
5 йилдан 7 йилгача	8	37,99 ± 1,29**	32,60 ± 1,51**
7 йилдан ошиқ	7	39,83 ± 0,73***	34,16 ± 1,15***

Эслатма: p – маълумотларни назоратга нисбатан ишончлилиги: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$

Шуни таъкидлаш керакки, аниқланган ўзгаришлар касаллик давомийлигига боғлиқ бўлган, яъни, энг кам IgG синфига мансуб антитаначалар миқдори ўзгариши касаллик давомийлиги 1 йилгача бўлган беморларда бўлса, энг кўп ўзгаришлар касаллик давомийлиги 7 йилдан ошиқ беморларда кузатилган.

Юқорида айтиб ўтилганларга кўра, Бехчет касаллигида беморлар қон зардобида IgG синфига мансуб аутоиммун антитаначаларнинг dsДНК ва ssДНК нисбатан ишлаб чиқарилишида бўладиган бузилишлар, аутоиммун жараён мавжудлигидан далолат беради, ва бу ўзгаришлар касаллик давомийлигига қараб ўзгаради.

Диссертациянинг тўртинчи қисмида «Бехчет касаллигига чалинган

**беморларда иммун ва цитокин статусларини текшириш»,** Бехчет касаллигига чалинган беморларда иммунитет ва цитокинлар кўрсаткичларини 50 беморда 14 та амалий соғлом шахслар назорат гуруҳига нисбатан текширилди. Тадқиқод натижалари шуни кўрсатдики (жадв. 4), Бехчет касаллигига чалинган беморларда даводан олдин CD3-, CD4-хужайраларнинг фоиз даражасининг ишончли пасайиши ( $p < 0,01$ ) ва CD8-хужайралар миқдорининг юқорилиги кузатилди ( $p > 0,05$ ).

**Жадвал 4**

**Бехчет касаллигига чалинган беморларда иммунитет кўрсаткичлари (M±m)**

Иммунитет кўрсаткичлари	Назорат гуруҳи, n=14	Бехчет касаллигига чалинган беморлар, n=50
CD3, %	59,07 ± 0,95	49,76 ± 0,64**
CD19, %	16,86 ± 0,47	22,90 ± 0,91**
CD4, %	38,57 ± 0,41	30,66 ± 0,62**
CD8, %	18,21 ± 0,46	20,74 ± 0,37
ИРИ	2,12 ± 0,06	1,49 ± 0,04**
Ig A, г/л	2,31 ± 0,05	2,67 ± 0,05*
Ig M, г/л	1,38 ± 0,07	1,73 ± 0,02*
Ig G, г/л	12,11 ± 0,37	20,32 ± 0,54**

Эслатма: p – маълумотларни назоратга нисбатан ишончлилиги: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$

ИРИ кўрсаткичи назоратга нисбатан ( $p < 0,01$ ) пасайди. Иммунитетнинг гуморал звеноси текширилганда, барча текширилган гуруҳларда CD19-хужайралар миқдорининг ишончли ошиши ( $p < 0,01$ ), ва уч гуруҳ иммуноглобулинлар IgA ( $p < 0,05$ ), IgM ( $p < 0,05$ ) и IgG ( $p < 0,01$ ) миқдорининг назорат гуруҳига нисбатан ошиши кузатилди. Иммун тизимидаги ўзгаришлар касаллик давомийлигига қараб ўзгариши текширилганда хужайравий ва гуморал иммунитетда дисбаланс борлиги ва бу ҳолат касаллик давомийлиги 7 йилдан ошган беморларда янада кучли ўзгариши кузатилган.

Бехчет касаллигига чалинган беморлар қон зардобида цитокинлар кўрсаткичлари ҳам текширилди. Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики (жадв. 5), Бехчет касаллигига чалинган беморларда даводан олдин яллиғланиш цитокинлари ФНО- $\alpha$  миқдорининг назорат гуруҳига нисбатан олинганда кўтарилиши ( $p < 0,001$ ) кузатилган.

**Жадвал 5**

**Бехчет касаллигига чалинган беморларда цитокинлар кўрсаткичлари (M±m)**

Цитокинлар	Назорат гуруҳи, n=14	Бехчет касаллигига чалинган беморлар, n =50
ИЛ-4, пг/мл	3,07 ± 0,18	2,40 ± 0,09*
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	14,17 ± 0,88	21,24 ± 0,48*

Эслатма: p – маълумотларни назоратга нисбатан ишончлилиги. \* -  $p < 0,001$

Яллиғланишга қарши цитокинлар миқдорининг (ИЛ4) эса пасайиши кузатилди ( $p < 0,001$ ).

Бундан ташқари, цитокинлар кўрсаткичларини касаллик давомийлигига қараб ўзгариши текширилганда, яллиғланиш цитокинлари ФНО- $\alpha$  микдорининг кўтарилиши, яллиғланишга қарши цитокинлар микдорининг (ИЛ4) эса пасайиши касаллик давомийлиги 1 йилгача бўлган беморларда кам ўзгарган бўлса, энг кўп ўзгаришлар касаллик давомийлиги 7 йилдан ошиқ беморларда кузатилган.

Олинган натижалардан шу маълум бўлдики, Бехчет касалигида ФНО- $\alpha$  ва ИЛ-4 цитокинларда ўзгаришлар кузатилади. Яъни, бу цитокинлар хужайравий ва гуморал иммун реакцияларни фаолаштиради. Лекин тадқиқотлар давомида аниқланган иммун тизимидаги ўзгаришлар бу цитокинлар ишлаб чиқарилишини бузилишига олиб келиши, ўз навбатида организмда патологик жараён ривожланишига муҳит яратади.

Шундай қилиб, Бехчет касаллиги иммун ва цитокинлар тизимидаги бузилишлар билан кечиб, бу ўзгаришлар касаллик давомийлигига боғлиқлиги тасдиқланди.

Диссертациянинг бешинчи қисмида **«Бехчет касаллигига чалинган беморларнинг патологик ўчоқларидан олинган биоптатларни патоморфологик текшируви»** Бехчет касаллигига чалинган беморларнинг патологик ўчоқларидан олинган биоптатларни патоморфологик текшируви натижалари баён этилган. Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, патологик ўчоқ қаерда жойлашишига қараб морфологик кўрсаткичлар ўзига хослиги кузатилган.

Беморларнинг оғиз шиллиқ пардасидан олинган биоптат гистологик текширилганда, ахамиятсиз гиперкератоз, вақти вақти билан шох каватининг кўчиши, нотекис акантоз, силиқлашган эпидермис сохалари, спонгиоз. Дермада яққол шиш, қон томирлар кенгайган, деворлари шишган, фибриноз ўзгарган, нейтрофиллар ва плазмоцитлардан иборат лимфогистиоцитар инфильтрат мавжудлиги, коллаген толалар баъзи сохаларда фибриноз ўзгарганлиги кузатилган.

Бехчет касаллигида жинсий аъзолардаги шикастланишнинг гистологик суръати: шох каватининг кўчиши, эпидермис сероз қадоқ билан қопланган, нотекис акантоз, спонгиоз. Дермада яққол шиш, эндотелиоцитлар пролиферацияси, фибрин қон томирлар деворларида чўккан, нейтрофиллар ва плазмоцитлардан иборат лимфогистиоцитар инфильтрат мавжудлиги, коллаген толалар баъзи сохаларда фибриноз ўзгарганлиги, тери ортиқларида ўзгариш йук.

Бехчет касаллигида теридаги шикастланишнинг гистологик суръати: ахамиятсиз гиперкератоз, донадор қават ўзгаришсиз, нотекис акантоз, силиқлашган эпидермис сохалари, тиканаксимон қаватда хужайралараро шиш. Дермада яққол шиш, қон томирлар кенгайган, деворлари шишган, фибриноз ўзгарган, қонга тўлган, соч фолликуласи атрофида лимфоцитлар, гистиоцитлар, плазмоцитлардан иборат лимфогистиоцитар инфильтрат мавжудлиги, коллаген толалар баъзи сохаларда фибриноз ўзгарганлиги кузатилади.

Шундай қилиб, Бехчет касаллиги билан оғриган беморларда патологик ўчоқлардан олинган биопсия намуналарининг морфологик кўриниши аниқ шиш ва характерли лимфогистиоцитар инфильтрация билан тавсифланади, бу ўзгаришлар тананинг терисида жойлашган патологик ўчоқларда кўпроқ ифодаланган. Касаллик давомийлиги бир йилгача бўлган беморларда лейкоцитокластик васкулитнинг сурьати (нейтрофиллардан иборат бўлган инфилтратлар,нейтрофил ядро парчалари,шиш, қон томирларнинг фибриноид шишиши). Касаллик давомийлиги 7 йилдан ошган беморларда лимфоцитар васкулит сурьати(қон томирлар деворида лимфоцитар инфилтратлар мавжудлиги, қон томир стенози) кузатилган.

Диссертациянинг «**Бехчет касаллигига чалинган беморларда ишлаб чиқилган даволаш усули самарадорлигини баҳолаш**» тўртинчи бобида ишлаб чиқилган комплекс даволаш усули иммун ва цитокин тизимидаги силжишлар, G синфига мансуб аутоиммун антитаначаларни ишлаб чиқарилишидаги бузилишларни инобатга олган холда анъанавий даволаш режасига қўшимча, томир ичи лазер нурлатиш (ТИЛН), вирусларга қарши даво ва махаллий «Офломелид» малхамини қўллаш ёритилган.

Қонни лазер билан нурлантириш томир ичига бир марталик нурли тола киритиш билан характерланган. Сеанс давомийлиги 15-20 минутни ташкил этди. Жами 5-10 сеанс ўтказилди. Касалликнинг оғирлигига қараб, фақат 1-2 курс лазер терапияси ўтказилди. Офломелид малхами кунига 1-2 махал 10 кун мобайнида суртилди.

Даволаш самарадорлигининг мезонлари таъсирланган ҳудудда оғриқ ва ачишиш хиссини тўхташи, яллиғланиш белгиларининг пасайиши (эритема, пиллакча ва инфильтрация, эрозив-яралли элементлар), инфильтрация зонасининг резорбцияси ва эрозив-яралли элементларнинг эпителизацияси эди.

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, Бехчет касаллигига чалинган асосий гуруҳ беморларда оғриқ ва ачишиш хиссининг ўртача  $4,6 \pm 0,26$  кун ва анъанавий терапия олган беморлар гуруҳида  $7,0 \pm 0,27$  кунни ташкил қилди. Ушбу гуруҳ беморларида анъанавий даво усулидан сўнг яллиғланиш белгиларининг пасайиши даволанишнинг  $9,7 \pm 0,26$  кунига тўғри келди. Даволашнинг комплекс усули билан даволанган беморларда даволанишдан  $7,0 \pm 0,25$  кун ўтгач яллиғланиш белгиларининг пасайиши кузатилди. Асосий гуруҳдаги Бехчет касаллигига чалинган беморларда инфильтрация зонасининг резорбцияси, эрозив-яралли элементларнинг эпителизацияси ўртача  $10,1 \pm 0,27$  кунни, анъанавий даволашни оладиган беморларнинг гуруҳида -  $13,4 \pm 0,29$  кунни ташкил қилади.

Олинган маълумотлар шуни кўрсатдики, Бехчет касаллигига чалинган беморларда қўлланилган даволашнинг комплекс усули анъанавий даволаш усулига қараганда эртароқ оғриқ ва ачишиш хиссини тўхташи, яллиғланиш белгиларининг пасайиши, инфильтрация зонасининг резорбцияси, эритеманинг йўқолиши, эрозив яра эпителизациясига олиб келади.

Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, Бехчет касаллигига чалинган беморларда G синфига мансуб аутоиммун антитаначаларининг, шунингдек, баъзи

ўрганилган цитокинларнинг ишлаб чиқарилишида оғиш кузатилган. Шу муносабат билан биз даволаниш пайтида беморларда ўрганилган параметрларнинг ўзгариш динамикасини ўрганиб чиқдик.

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, Бехчет касаллиги билан оғриган беморларда анъанавий даволанишдан кейин ssДНК миқдорини даволанишдан олдинги маълумотлар билан солиштирганда ( $p > 0.05$ ) пасайиш тенденцияси мавжуд ва даволанишдан олдинги маълумотларга нисбатан dsДНК сони сезиларли даражада камайди ( $p < 0.05$ ).

Шундай қилиб, Бехчет касаллигига чалинган беморларда анъанавий даводан сўнг G синфига мансуб аутоиммун антитаначаларининг икки ва бир занжирли ДНКга нисбатан ишлаб чиқарилиши бузилишини тикланишида ижобий силжишлар мавжуд, аммо аниқланган номунособиблик сақланмоқда.

Ушбу гуруҳ беморларида комплекс даво тугагандан сўнг, даволанишдан олдинги маълумотлар билан таққослаганда, G синфига мансуб аутоиммун таначаларининг dsДНК ва ssДНКга нисбатан пасайиши қайд этилди ( $p < 0.01$ ).

Шундай қилиб, тадқиқотлар натижалари шуни кўрсатадики, Бехчет касаллигига чалинган беморларда аниқланган G синфига мансуб аутоиммун антитаначаларининг икки ва бир занжирли ДНКга нисбатан ишлаб чиқарилишидаги бузилишларни янада самарали бартараф этувчи комплекс даво усули ишлаб чиқилган. Бизнинг тадқиқотларимизда Бехчет касаллигига чалинган беморларда иммунитет тизимида бузилишлар мавжудлиги аниқланди. Шунинг учун биз иммунологик кўрсаткичларига асосланган ҳолда даво самарадорлигини ўргандик.

Иммунологик ҳолатни ўрганиш натижалари шуни кўрсатдики, Бехчет касаллигига чалинган беморлар анъанавий даводан сўнг даволанишдан олдинги маълумотлар билан солиштирганда CD3, CD4 хужайраларининг нисбий сонини кўпайиши ( $p > 0.05$ ) ва CD8 хужайралари миқдорини камайиши ( $p > 0.05$ ) кузатилди. ИРИ сезиларли даражада ошди ( $p < 0.05$ ). Шуни таъкидлаш керакки, анъанавий даводан сўнг хужайравий иммунитет кўрсаткичлари назорат даражасига етиб бормади.

Гуморал иммунитет ҳолатини ўрганиш шуни кўрсатдики, ушбу гуруҳ беморларида даволанишдан сўнг CD19 хужайраларининг % миқдорини ( $p > 0.05$ ), IgA ( $p > 0.05$ ) ва IgG ( $p > 0.05$ ) ни камайиши ва даволанишдан олдин IgM % миқдори ( $p < 0.05$ ) сезиларли даражада камайди.

Шундай қилиб, юқорида келтирилган маълумотлар шуни кўрсатадики, Бехчет касаллигига чалинган беморларда анъанавий даводан сўнг иммун тизими тикланишида ижобий силжишлар мавжуд, аммо аниқланган номунособиблик сақланмоқда. Комплекс даво тугагандан сўнг, ушбу гуруҳ беморларида CD3, CD4 хужайраларининг нисбий сонининг кўпайиши ( $p < 0.05$ ), CD8 хужайраларининг нисбий сонининг пасайишга ( $p > 0.05$ ) мойил бўлган. ИРИ сезиларли даражада ошди ( $p < 0.05$ ).

Гуморал иммунитет ҳолатини ўрганиш шуни кўрсатдики, комплекс даво таъсири остида даволанишдан олдинги кўрсаткичларга нисбатан CD19 хужайралари, IgA, IgM ва IgG нисбий таркибининг статистик жиҳатдан сезиларли даражада пасайиши ( $p < 0.05$ ) кузатилди.



Шундай қилиб, тадқиқот натижалари шуни кўрсатадики, Бехчет касаллигига чалинган беморларни даволашда ишлаб чиқилган комплекс даво усули анъанавий даволашга қараганда иммунитет тизимида аниқланган бузилишларни тиклашда самарадорлироқдир.

Бундан ташқари, Бехчет касаллигига чалинган беморларда цитокинлар кўрсаткичларига ишлаб чиқилган даво усулини таъсири ўрганилди.

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, Бехчет касаллиги билан оғриган беморларнинг қон зардобидида анъанавий даво тугагандан сўнг, ИЛ-4 даражасини ( $p > 0,05$ ) ошиши ва ЎНО- $\alpha$  концентрациясининг пасайиши тенденцияси мавжуд ( $p > 0.05$ ). Яъни, анъанавий даводан сўнг Бехчет касаллигига чалинган беморларнинг цитокин ҳолатида аниқланган бузилишларни тиклашда кутилган ижобий таъсир кузатилмади.

Бехчет касаллигига чалинган беморларнинг қон зардобидида комплекс даводан сўнг, даволанишдан олдин олинган маълумотларга нисбатан ЎНО- $\alpha$  концентрациясининг статистик жиҳатдан сезиларли пасайиши ( $p < 0.05$ ), ИЛ-4 даражаси эса сезиларли даражада ошиши ( $p < 0.05$ ) кузатилди. Юқоридагилар шуни кўрсатадики, Бехчет касаллигига чалинган беморларни комплекс давога кирувчи ТИЛН кўллаш организмдаги цитокин ҳолатидаги номуносивбликни тиклашга ёрдам беради. Даводан сўнгги ижобий натижалар қуйидаги мезонларга кўра баҳоланди: клиник соғайиш - патологик симптомларнинг бутунлай йўқолиши, яхшиланиш - зарарланган ҳудуддаги оғриқ ва ачишиш ҳисси, яллиғланиш белгилари камайиши, самарасиз - таъсири йўқ. Клиник кузатишлар шуни кўрсатдики, асосий гуруҳдаги Бехчет касаллигига чалинган беморларнинг 15 (55,6%)да клиник соғайиш ва 12 (44,4%) беморда яхшиланиш кузатилган. Ҳолбуки, анъанавий даволанганлар орасида 9 (39,1%)клиник соғайиш, 11 (47,8%) яхшиланиш ва 3 (13,1%) беморларда даво самарасиз бўлди.

Шундай қилиб, Бехчет касаллигига чалинган беморларни комплекс даво усулига мансуб томир ичи лазер нурланишини (ТИЛН), вирусларга қарши ва маҳаллий "Офломелид" малҳамини кўллаш ижобий терапевтик таъсир кўрсатиб, G синф аутоиммун антитаначаларининг dsДНК ва ssДНК га нисбатан ўзгаришлари, шунингдек, организмдаги иммунитет ва цитокин ҳолатининг кўрсаткичларидаги бузилишларни тиклашга ёрдам беради.

## ХУЛОСА

1. Клиник кузатувлар асосида Бехчет касаллиги билан оғриган беморлар орасида оғирлик даражаси паст гуруҳига мансуб беморлар ташкил қилиб, уларда оғиз шиллиқ қаватининг (8,0%), жинсий аъзолар (20,0%), оғиз бўшлиғи ва жинсий аъзоларининг (26,0%), оғиз шиллиқ қавати, жинсий аъзолар, кўзлар ва бўғимларнинг (26,0%) шикастланиши каби кўп сонли шикастланишлар устунлик қилаши, касаллик узок кечишига ва тез тез қайталанишига сабаб бўлган (йилига 6 мартагача).

2. Бехчет касаллигида ОУВ ва ёндош микрофлоранинг касалликнинг зурайиши ва тез тез қайталанишига сабаб бўлиши тасдиқланди. Шундай қилиб, олинган тадқиқот натижалари шуни кўрсатадики, беморларда

организмда ПЗР орқали ОУВ(20,0%), ОПВ(4,0%), ёндош микрофлорадан *Candida albicans*-42,0%, *Gardnerella vaginalis*-22,0%, *Ur. Urealyticum*-36,0%, *Staphylococcus epidermidis*-32,0%, *Enterobacter*-14,0% каби кўзгатувчиларни аниқланиши, Бехчет касаллигига чалинган беморларда урогенитал тракт 60,0% ялиғланишига, эрозив яралали шикастланишларни узоқ вақт давом эттишига ва касаллик қайталанишини зўрайишига сабаб бўлган.

3. Бехчет касаллигида қон зардобида IgG синфига мансуб аутоиммун антитаначаларнинг dsДНК ва ssДНК нисбатан ишлаб чиқарилишида бузилишлар, dsДНК ва ssДНК кўрсаткичларини ошиши билан ифодаланиб, аутоиммун жараён мавжудлигидан далолат беради. Иммуниетет тизимидаги бузилишлар эса хужайравий иммуниетет (СД3, СД4, ИРИ) фаоллигининг пасайиши ва гуморал иммуниететнинг (СД19, IgA, IgM, IgG) ошиши билан намоён бўлади. Бундан ташқари, Бехчет касаллиги цитокин статусининг бузилиши фонида ривожланади, бу эса ЎНО- $\alpha$  цитокин даражасининг ошиши ва ИЛ-4 даражасининг пасайиши билан намоён бўлади. Аниқланган ўзгаришлар касаллик давомийлигига боғлиқ холда ўзгарган.

4. Морфологик тадқиқот натижалари шуни кўрсатадики, Бехчет касаллиги билан оғриган беморларда биопсия намуналарининг морфологик манзараси аниқ шиш ва характерли лимфогистиоцитар инфилтрация билан характерланиб, бу тананинг терисида жойлашган патологик ўчоқларда энг кўп учрайди. Касаллик давомийлиги бир йилгача бўлган беморларда лейкоцитокластик васкулитнинг суръати қайд этилса, касаллик давомийлиги 7 йилдан ошган беморларда лимфоцитар васкулит суръати кузатилган.

5. Бехчет касаллигига чалинган беморларни комплекс даво усулига мансуб томир ичи лазер нурланишини (ТИЛН), вирусларга қарши дори воситалари ва маҳаллий "Офломелид" малҳамини қўллаш ижобий терапевтик таъсир кўрсатиб, яраларнинг янада тезроқ тикланишига, касаллик қайталаниши ва оғир асоратлардан бири ногиронликни олдини олишга, G синф аутоиммун антитаначаларининг dsДНК ва ssДНК га нисбатан ўзгаришлари, организмдаги иммуниетет ва цитокин ҳолатининг кўрсаткичларидаги бузилишларни тиклашга ёрдам беради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ  
DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 ПРИ ТАШКЕНТСКОМ  
ПЕДИАТРИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

---

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО  
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР  
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ И КОСМЕТОЛОГИИ**

**РАДЖАБОВА ЮЛДУЗ НАЗИМОВНА**

**ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ  
БОЛЕЗНИ БЕХЧЕТА, СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТЕРАПИИ**

**14.00.11 – Дерматология и венерология**

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

**ТОШКЕНТ – 2020**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2018.1.PhD/Tib480.**

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре дерматовенерологии и косметологии.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета ([www.tashpmi.uz](http://www.tashpmi.uz)) и информационно-образовательном портале “ZiyoNet” ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

**Научный руководитель:** **Мирсаидова Муниса Абдушукуровна**  
доктор медицинских наук

**Официальные оппоненты:** **Маннанов Абдушукор Маликович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Юлдашев Музаффар Акрамович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая организация:** **Ташкентская медицинская академия**

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г. в «\_\_» час. на заседании Научного совета по присуждению ученых степеней DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте (Адрес:100140, г.Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, 223.Тел./факс: (+99871) 262-33-14, e-mail: mail @tashpmi. uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского педиатрического медицинского института (зарегистрирована за №\_\_\_), (Адрес:100140, г.Ташкент, Юнусабадский район ул. Богишамол, 223.Тел./факс: (+99871) 262-33-14).

Автореферат диссертации разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 год.  
(Протокол рассылки № \_\_\_ от \_\_\_\_\_ 2020года).

**А. В. Алимов**

Председатель научного совета по присуждению ученых степени, доктор медицинских наук, профессор

**Қ. Н. Хаитов**

Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степени, доктор медицинских наук, профессор

**Д.И. Ахмедова**

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

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** В настоящее время отмечается прогрессирующий рост больных с болезнью Бехчета (ББ), остаются до конца не изученными причины развития, факторы способствующие дальнейшему развитию и прогрессированию заболевания, волнообразное течение, частое рецидивирование, неправильная диагностика, неадекватность терапии, что приводит к осложнениям и даже инвалидизации больных. По данным ВОЗ распространенность болезни Бехчета в среднем колеблется от 13,5 до 20 случаев на 100 тысяч населения<sup>1</sup>. Иммунологические сдвиги при ББ, такие как изменения антиэндотелиальных антител также имеют научное значение, так как данные антитела, составляют гетерогенную группу антител, направленных к антигенам детерминантам эндотелиальных клеток. Детекция данных аутоантител в клинике определяется их появлением на фоне высокой клинической активности заболевания, что позволяет ориентироваться на их содержании для определения фазы заболевания.

Сложность дифференциально-диагностического мониторинга и установления окончательного диагноза, неблагоприятный прогноз, частые осложнения требуют от врачей настороженности. Наряду со сложностью диагностики наблюдаются и трудности в лечении ББ. Необходимо использовать терапевтические схемы, предполагающие устранение или ослабление воздействие факторов возникновения, персистенции и прогрессирования заболевания. Это позволит наиболее правильно подобрать этиотропное лечение и достичь скорейшего положительного результата с ускорением репаративных процессов у пациентов с ББ. Все это послужило поводом для изучения роли вирусов простого герпеса и сопутствующей микрофлоры, аутоиммунных антител класса G (IgG) к одно-и двухцепочечной ДНК в сыворотке крови, цитокинового, иммунологического статуса, морфологических показателей биоптатов пораженных участков в течении и прогрессировании заболевания и совершенствования методов лечения выявленных нарушений у данных групп больных.

В нашей стране осуществляются меры по совершенствованию социальной защиты населения и системы здравоохранения, раннему диагностированию кожных заболеваний у населения, уменьшению их осложнений применением эффективных методов лечения. Для поднятия уровня медицинских услуг на новый уровень определены задачи по «...повышению эффективности, качества и популярности медицинской помощи, а также формированию системы медицинской стандартизации, внедрению высокотехнологичных методов диагностики и лечения, поддержке здорового образа жизни и заболеваний через эффективные модели патронажа и диспансера. важные задачи по профилактике»<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Отчёт Всемирной Организации Здравоохранения за 2016г.

<sup>2</sup>Указ Президента Республики Узбекистан № УП-5590” О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан” от 7 декабря 2018 года.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит реализации задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», в Постановлении Президента Республики Узбекистан №ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы», а также в других нормативно правовых документах, принятых в данной сфере.

**Соответствие исследования основным приоритетным направлениям развития науки и технологий в Республике.** Настоящая работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан: VI. «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** Проблема болезни Бехчета (ББ) – в последнее время все больше привлекает внимание ученых. Неизвестная по сей день этиология, хронически рецидивирующее течение, гетерогонность клинических признаков, ставит данное заболевание в ряд недостаточно изученных и актуальных проблем в медицине. Проблема болезни Бехчета в Узбекистане не получила должного освещения. Имеются публикации (Абидова А.М., 2014; Сабирова У.Ю., Арифова С.С., 2008) в виде отдельных клинических случаев.

Этиология болезни Бехчета остается неизвестной, хотя предполагается, что дефект иммунной регуляции обусловлен воздействием инфекционного агента. Васильев М.М. и Денисова В.М. (2011) в своих исследованиях установили, сочетания ВПГ-1, 2 типа и *C.trachomatis*; ВПГ-1, 2 типа и *Mycoplasma hominis*, *C.trachomatis* у больных болезнью Бехчета с эрозивно-язвенными поражениями кожи и слизистых оболочек половых органов. Эрозивно-язвенные поражения кожи и слизистых оболочек половых органов облегчают передачу других инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), в том числе ВИЧ-инфекции (Шульженко А.Е., 2005). Герпесвирусная инфекция – одна из наиболее распространенных причин язвенных поражений гениталий, она может активировать вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), находящийся в стадии провируса, и таким образом является кофактором прогрессирования ВИЧ-инфекции и СПИД (Kobayashi T. et al., 2013; Schacker T., 2001). Хотя ВПГ1,2 и другие ИППП лежать в основе развития воспалительных изменений слизистых оболочек при болезни Бехчета, точные механизмы, опосредующие развитие васкулита вследствие их воздействия, остаются неизвестными.

Анализируя литературные данные можно прийти к заключению, что результаты исследований состояния иммунного статуса при ББ противоречивы. По мнению ряда авторов, ББ в большей степени относится к Th1-опосредованным воспалительным заболеваниям, связанным с дисбалансом врожденного (innate) иммунитета и активацией Т-лимфоцитов-хелперов (Helper) 1-го типа (Th1), повышением концентрации Th1-цитокинов

– интерферона  $\gamma$  (ИФН $\gamma$ ), интерлейкина 2 (ИЛ2), ИЛ1 $\alpha$ , ИЛ1 $\beta$ , ИЛ6, ИЛ12, ИЛ13, ИЛ15 (Моисеев С.В. и др., 2018). Другая группа авторов утверждает о немаловажной роли гуморального звена иммунитета (Алекберова З.С. и др., 2017). Во всяком случае роль цитокинов (ИЛ4, ФНО- $\alpha$ ), изменение иммунного ответа в зависимости от давности заболевания изучено не было. В последнее время в развитии ББ широко обсуждается участие наряду с цитокинами антиэндотелиальных антител, но все эти вопросы далеки от своего решения (Kansu E., 1998).

У больных с ББ чаще отмечается ассоциация клинических проявлений с маркером HLA B5 и его субтипом B51 (Алекберова З.С., 2016; Овчаров П.С. и др., 2016; Разумова И.Ю. и др., 2017). Как известно, что в основе болезни Бехчета лежит поражение сосудов (васкулит) в сочетании с гиперфункцией нейтрофилов и аутоиммунными реакциями (Абидов А.М. и др., 2014; Вознесенская Т.Ю. и др., 2015; Шилкина Н. и др., 2018).

Результаты морфологического исследования подтверждают наличие васкулита во всех участках поражения, характерных для болезни Бехчета: в оральных и генитальных язвах, коже, органе зрения, кожи и т.д. (Лисицына Т.А., Вельтищев Д.Ю., 2015; Манищенкова Ю.А. и др., 2013). Большинство авторов полагают, что у больных ББ развивается иммуноклеточно-опосредованный васкулит (Sallustro M. et al., 2019).

В этой связи комплексное изучение не только клинической картины, но и состояния клеточного, гуморального звена иммунитета, цитокинового статуса, аутоиммунного характера, морфологической характеристики заболевания, с учетом влияния различных возбудителей на клинические проявления, тяжесть течения, позволят глубже понять этиопатогенез и совершенствовать методы лечения болезни Бехчета.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ.** Тема диссертационной работы соответствует плану научно-исследовательских работ РСНПМЦ ДВиК и выполнен в рамках грантового проекта по теме ПЗ-20170927338 «Разработка прогностических критериев оценки причин, тяжести течения и алгоритма лечения эрозивно-язвенных и диспластических заболеваний гениталий, вызванных ИППП, на основе клинико-иммунологических, патоморфологических, микробиологических характеристик» 2018-2020гг соответствии с планом НИР РСНПМЦ Дерматовенерологии и Косметологии МЗ РУз.

**Цель исследования:** разработка оптимальных методов диагностики и лечения болезни Бехчета на основе иммунологических и морфологических особенностей.

**Задачи исследования:**

изучить характеристику клинических проявлений, тяжесть течения и число рецидивов болезни Бехчета на основании клинико-анамнестических данных, этиологическую роль и влияние вирусов простого герпеса, сопутствующей микрофлоры на течение и прогрессирование заболевания;

исследовать аутоиммунные антитела класса G (IgG) к двухцепочечной ДНК (dsДНК) и одноцепочечной ДНК (ssДНК) в сыворотке крови для определения аутоиммунного характера заболевания болезни Бехчета;

изучить иммунный и цитокиновый статус с определением содержания интерлейкинов ИЛ-4, ФНО- $\alpha$  у больных с болезнью Бехчета, с учетом давности заболевания;

изучить морфологические показатели биоптатов пораженных участков у больных с болезнью Бехчета, с учетом давности заболевания;

разработать усовершенствованный метод терапии болезни Бехчета на основании выявленных этиопатогенетических аспектов развития заболевания.

**Объектом исследования** были 50 больных, наблюдавшихся с 2011 по 2019 гг. в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре дерматовенерологии и косметологии.

**Предметом исследования** явились биоптаты из пораженных участков для морфологических исследований, биосубстраты организма (выделения из половых путей) для ПЦР, микробиологических, культуральных исследований, венозную кровь и сыворотку крови для количественного определения основных показателей ИФА, иммунного и цитокинового статуса больных с болезнью Бехчета.

**Методы исследования:** в диссертации использованы общеклинические, микробиологические, иммунологические, морфологические и статистические методы исследования.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

впервые изучена характеристика клинических проявлений, тяжесть течения и число рецидивов болезни Бехчета с учетом клинико-анамнестических данных среди населения республики Узбекистан. Доказана роль вирусов простого герпеса, сопутствующей микрофлоры и их влияние на течение и прогрессирование заболевания;

впервые установлен аутоиммунный характер болезни Бехчета, характеризующийся повышением концентрации dsДНК и ssДНК в сыворотке крови по сравнению с данными группы контроля ( $p < 0,001$ );

доказан иммунологический дисбаланс в виде достоверного снижения показателей клеточного иммунитета (CD3, CD4, ИРИ) и резкого повышения показателей гуморального звена (CD19, IgA, IgM, IgG). Установлено нарушение в цитокиновом статусе, в виде повышения ФНО- $\alpha$  и снижения уровня ИЛ-4 у больных с болезнью Бехчета по сравнению с контрольной группой, и эти изменения были ярко выражены у больных с давностью заболевания более 7 лет;

выявлены изменения морфологических показателей в соответствии с давностью заболевания. У больных с давностью заболевания до года отмечается картина лейкоцитокластического васкулита (периваскулярные нейтрофильные инфильтраты, фрагменты ядер нейтрофилов, отек, фибриноидное набухание стенок сосудов). С давностью более 7 лет



отмечается картина лимфоцитарного васкулита (наличие периваскулярных лимфоцитарных инфильтратов в стенках сосудов, стеноз сосудов);

с помощью усовершенствованного метода лечения восстановлены нарушения цитокинового, иммунного статуса и морфологической картины, предотвращены аутоиммунный характер заболевания, нарушения под влиянием патологических возбудителей, выявленных при развитии заболевания.

**Практические результаты исследования** заключается в следующем:

изучено влияние вирусов простого герпеса, сопутствующей микрофлоры на тяжесть течения, прогрессирование заболевания, на степень выраженности клинических проявлений и предложены методы более углубленного изучения, что привело к раннему выявлению и снижению количества рецидивов;

обосновано, что иммунодиагностика больных с болезнью Бехчета с учетом аутоиммунной природы заболевания, значительных нарушений в иммунном и цитокиновом статусе способствует предотвращению осложнений;

применение усовершенствованного метода терапии болезни Бехчета с учетом выявленных этиопатогенетических аспектов развития заболевания приведет к более раннему исчезновению симптомов, уменьшению сроков заживления патологических очагов, элиминации возбудителя из организма, поспособствует более быстрому выздоровлению больного по сравнению с традиционной терапией.

**Достоверность полученных результатов** обосновывается правильностью применённого в работе теоретического подхода, методов, точностью произведённых проверок, достаточностью количества больных, обработкой статистическими методами исследования, сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследователями; заключением, подтверждением полученных результатов полномочными структурами.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Полученные данные об аутоиммунном характере заболевания являются результатом, обогащающим современные представления об этиопатогенезе болезни Бехчета. Изменения в иммунном и цитокиновом статусе больного с болезнью Бехчета, несомненно, надо учитывать при выборе того или иного метода лечения. Вирусы простого герпеса и сопутствующая микрофлора, поддерживая воспалительный механизм, отяжеляет течение клинического процесса. Внедрение результатов исследования позволяет значительно улучшить результаты диагностики и лечения, тем самым повысить качество жизни больных, а также сэкономить затраты на лечение за счет уменьшения сроков терапии.

Практическая значимость результатов исследования заключается в разработке и внедрении в практическое здравоохранение комплексного метода терапии больных с болезнью Бехчета с учетом выявленных этиопатогенетических аспектов развития заболевания, заключающегося в

лечения путем внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК), противовирусного лечения и местного препарата «Офломелид». Этот метод повысит эффективность проводимой терапии, способствуя уменьшению частоты рецидивов, предотвратить развитие осложнений заболевания, инвалидизации и тем самым улучшит качество жизни больных.

**Внедрение результатов исследования.** На основе результатов научных исследований по усовершенствованию метода лечения болезни Бехчета с учетом иммунологических и биохимических параметров организма:

Утверждены методические рекомендации «Этиопатогенез и особенности течения болезни Бехчета на современном этапе» (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан 8Н-р/265 от 11.10.2018 г.), данные методические рекомендации разработаны с целью внедрения новых наиболее усовершенствованных методов лечения.

Результаты исследований по совершенствованию лечения болезни Бехчета внедрены в практическое здравоохранение, в частности, в работу отделения инфекции, передаваемые половым путём и репродуктивных нарушений клиники РСНПМЦДВиК МЗ РУз, в практической работе кожно-венерологических диспансеров Ташкентского областного КВД и Джизакского областного КВД (Заключение министерства здравоохранения Республики Узбекистан 8н-з/69 от 02.07.2020 г.). Внедрение результатов исследования позволило значительно улучшить результаты диагностики и лечения, улучшить качество жизни пациентов, экономию затрат на лечение больных за счёт уменьшения срока терапии.

**Апробация результатов исследования.** Результаты исследования были обсуждены на 3 международных и 1 республиканских научно-практических конференциях.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации всего опубликовано 20 научных работ, из них 7 журнальных статей, в том числе 6 - в республиканских и 1- в зарубежном журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, 4 глав, выводов и практических рекомендаций, и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 117 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

Во **введении** диссертации освещаются актуальность и востребованность темы, цели, объект и предмет исследования, взаимосвязь исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики, представлены научная новизна и практические результаты, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов исследования и их внедрения, опубликованность результатов, структура и объем диссертации.

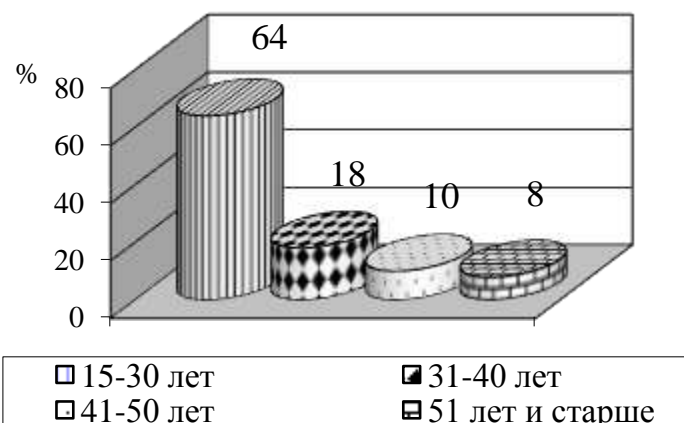
В первой главе диссертации «**Современные представления этиопатогенеза и лечения болезни Бехчета**», которая состоит из двух под

глав, в первой подглаве «Современные представления об этиологии, патогенезе и течении болезни Бехчета» дается обзор литературы последних 10-15 лет, отечественных и зарубежных изданий об этиологии, эпидемиологии, патогенетических аспектах развития, клиническом течении болезни Бехчета. Во второй подглаве обзора литературы «Современные методы терапии болезни Бехчета» даны имеющиеся и используемые методы терапии болезни Бехчета. Проанализированы преимущества и недостатки существующих методов лечения болезни Бехчета.

Во второй главе диссертации «Современные подходы к исследованию биологических объектов» подробно изложены материалы и методы исследования: общеклинические, морфологические, микробиологические, иммунологические и статистические методы исследования.

Для достижения цели и поставленных задач исследования проведено комплексное обследование 50 больных обоего пола, в возрасте от 15 до 59 лет. Мужчин было 18,0% и женщин –82,0%.

Среди обследованных больных в возрасте 15-30 лет было 64,0%, в возрасте 31-40 лет –18,0%, в возрасте 41-50 лет – 10,0% и в возрасте 51 лет и старше –8,0%. Из них отдельную группу составили пятеро (10%) больных юношеского возраста от 15 до 20 лет женского пола. Из числа обследованных подавляющее большинство 92,0% составили больные в возрасте от 15 до 50 лет (рис. 1).



**Рис. 1. Распределение больных по возрасту**

Давность заболевания составила от 1 месяца до 10 лет, до 1 года – у 20,0%, от 1 года до 3 лет – у 26,0%, от 3 до 5 лет – у 24,0%, от 5 до 7 лет – у 16,0% и свыше 7 лет – у 14,0%.

Из субъективных ощущений болезненность эрозивных язв отмечали 94,0% больных, высыпания различного характера –32,0%, отделяемое различного характера из половых путей – 8,0% и нарушение зрения – 14,0% больных.

В работе проводились следующие методы исследования:

- микробиологические исследования – методы исследования инфекций, метод определения микрофлоры из половых органов, идентификация культуры микроорганизмов и их чувствительности к антибиотикам;

- иммунологические исследования – определение субпопуляционного состава лимфоцитов по методу Залялиевой М.В. (2004), определение концентрации сывороточных иммуноглобулинов по методу Mancini G. (1965), определение цитокинов по методу Ариповой Т.У. с соавт. (2005); определение концентрации аутоиммунных антител класса G к двухцепочечной (dsДНК) и к одноцепочечной (ssДНК) ДНК в сыворотке крови человека с помощью набора реагентов Векто-dsДНК-IgG и Векто-ssДНК-IgG АО «Вектор-Бест» (Россия);

- Полимеразная цепная реакция (ПЦР).

Результаты исследования обрабатывались с помощью программного обеспечения для статистического анализа в пакете EXCEL методом вариационной статистики с вычислением средних арифметических значений (M), их стандартных ошибок (m), относительных величин (частота, %). Статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялась по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (p) при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий (F- критерий Фишера). За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности  $p < 0,05$ .

В третьей главе диссертации **«Особенности патоморфологии кожи и течения болезни Бехчета в зависимости от состояния иммунитета, микрофлоры и ВПГ»** которая состоит из пяти подглав, в первой подглаве «Особенности клинического течения болезни Бехчета» подробно освещена характеристика клинического течения у 50 больных обоего пола, которые страдали болезнью Бехчета. Диагноз устанавливался согласно критериям международной группы (ISGBD, 1990). Спорадическая встречаемость и отсутствие централизованной регистрации не позволяет оценить частоту встречаемости ББ в Узбекистане и провести статистически достоверные исследования. Как известно, клиническая картина ББ формируется не одномоментно и выраженность клинических проявлений индивидуальна для каждого больного. Так, язвы полости рта, как первоначальный симптом болезни, наблюдались у 64,0 %, у 32,0% первично возникали язвы гениталий, у 4,0% первым признаком был артрит. Чаще всего имели место малые афты (поверхностно расположенные, размер до 1 см заживали, не оставляя рубца) у 34,0%, реже большие афты (глубоко расположенные, размером больше 1 см, заживали оставляя рубцы) у 26,0% и у 4,0 % – герпетиформные (размером 2-3 мм, в виде зерен). Генитальные язвы чаще возникали после появления эрозивно-язвенных элементов на слизистой рта, но в 32,0% случаев были первоначальным симптомом заболевания. Язвы локализовались преимущественно на мошонке у 14% и теле полового члена у 4,0% мужчин, на гениталиях у женщин. Также мы наблюдали единичный случай локализации язвы на поверхности слизистой влагалища и шейке матки. Рецидивирующие генитальные язвы были менее болезненны, чем язвы в ротовой полости и, как правило, заживали в течение одного месяца, во всех случаях образовывали рубцы. Вагинальные и цервикальные изъязвления

чаще были бессимптомными, поэтому особое значение имело обследование пациенток с помощью зеркал, проведение кольпоскопии.

Среди обследованных больных выявлялись очаги поражения в различных сочетаниях. Так при данном заболевании поражение только ротовой полости встречалось у 8,0%, половых органов – у 20,0% больных. Сочетание поражения слизистой полости рта и глаз выявлено у 10,0%, половых органов и глаз – у 6,0% больных. Одновременное поражение слизистой полости рта и гениталий органов обнаружено у 26,0% больных. Множественное поражение – одновременно слизистой полости рта, гениталий, органа зрения и суставов – выявлялось у 26,0% больных. В данной группе больных заболевание протекало тяжелее и имело затяжное течение. 10% составили больные в возрасте от 15 до 20 лет, женского пола. В данной группе больных болезнь начиналось остро, с клиническими проявлениями в виде эрозивно-язвенных поражений рта и гениталий, где чаще всего первым клиническим проявлением были язвы гениталий, хотя по данным зарубежных авторов язвы гениталий являются редким проявлением для больных юношеского возраста. У данной группы больных болезнь протекала более доброкачественно. У мужчин чаще отмечалось сочетание язвы на коже гениталий, эрозии слизистой рта и поражение глаз, что характеризовалось более тяжелым течением болезни.

Среди обследованных нами больных у 52,0% отмечалась кожная патология: псевдофолликулиты у 24,0%, у 12,0% – папулопустулезные элементы, у одной 2,0% больной отмечалась акнеподобная сыпь и у 14,0% – узловатая эритема. Из глазных проявлений передний увеит диагностирован у 10,0%, задний увеит у 10,0%, гипопион у 6,0% и слепота у 4,0% больных.

Из суставной патологии среди обследованных артралгии наблюдались у 20,0% больных. Артрит коленного сустава диагностирован у 6,0%, олигоартрит крупных суставов (коленного и голеностопного сустава) у 6,0% больных.

При дальнейшем изучении малых критериев: 24,0% больных страдали патологией печени и желчного пузыря, 6,0% – имели заболевания щитовидной железы, в основном диффузный зоб, 12,0% – заболевания сердечно-сосудистой системы, 32,0% – железodefицитную анемию, 60,0% – заболевания мочеполовой системы, 8,0% – заболевания дыхательных путей, 8,0% – заболевания желудочно-кишечного тракта, 32,0% заболевания опорно-двигательного аппарата, 32,0% заболевания нервной системы. У 16,0% больных заболевание протекало без сопутствующих патологий. Больные жаловались на потерю аппетита в 34,0%, диспепсию в 8,0%, поносы в 6,0%, вздутие живота в 28,0% случаях.

Для ББ характерно рецидивирование язв не меньше 3 раз в течение года. Среди обследованных нами больных отмечались рецидивы от 2 до 6 раз в течение года, что зависило от тяжести болезни.

Степень тяжести болезни определялась по классификации Ch. Zouboulis et al.

По нашим данным, с низкой степенью тяжести было 52,0% больных, у данной группы превалировало поражение слизисто-кожных покровов половых органов и слизистой рта, кожные проявления, артралгии, болезни мочеполовой системы, рецидивы наблюдались до шести раз в год.

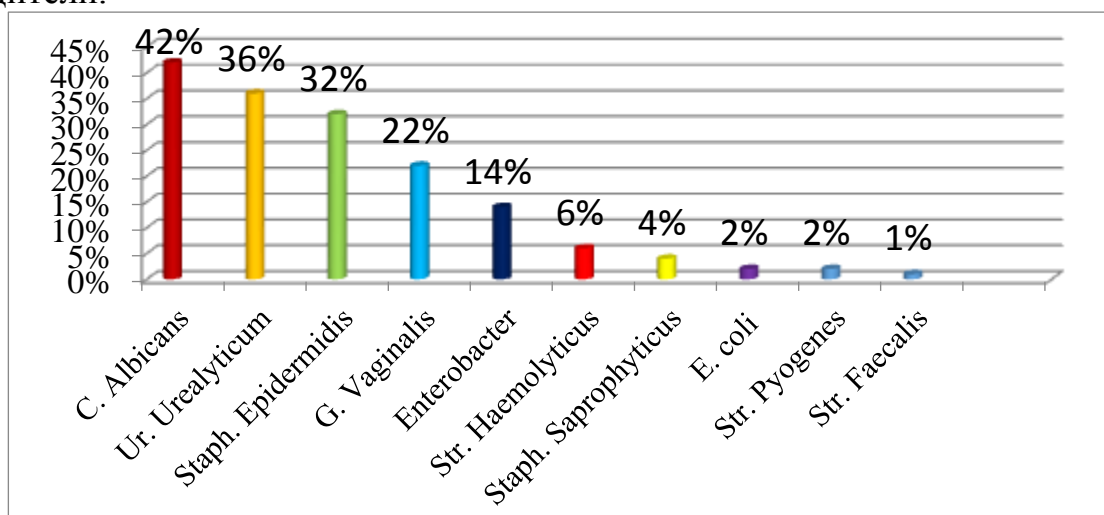
Со средней степенью тяжести было 44,0% больных. У данной группы больных превалировало поражение нервно-психической сферы в виде головных болей, мигрени, депрессий и гипопион, увеиты, артриты, рецидивы наблюдались четыре раза в год.

С тяжелой степенью тяжести было двое (4,0%): больных мужского и женского пола, у которых диагностировали слепоту, вследствие панувеита, васкулита сетчатки. Так как болезнь была диагностирована ревматологами поздно, уже с осложнениями до обращения в клинику РСНПМЦДВиК, данные больные получали терапию в виде инфликсимаб+азатиоприн и ГК. Рецидивы наблюдались два три раза в год.

В подглаве «Изучение этиологической роли вирусов простого герпеса и сопутствующей микрофлоры на течение и прогрессирование болезни Бехчета» представлены данные результатов исследования выявления вирусов простого герпеса и сопутствующей микрофлоры, с использованием бактериоскопических, культуральных методов и метода ПЦР диагностики у 50 больных.

Исследования показали (рис. 2), что среди обследованных больных при бактериоскопическом методе исследования отделяемого из очагов поражения у 42,0% лиц выявлялась *Candida albicans* и у 22,0% – *Gardnerella vaginalis*.

При культуральном методе исследования отделяемого из очагов поражения у 36,0% из 50 обследованных лиц высевалась *Ur. urealyticum*. Кроме того, культуральная диагностика отделяемого из очагов поражения показала, что у больных с болезнью Бехчета, выявляются и другие бактериальные возбудители.



**Рис. 2 Высеиваемость сопутствующей микрофлоры у больных с болезнью Бехчета.**

Так, у 32,0% больных высевался *Staphylococcus epidermidis*, у 14,0% – *Enterobacter*, у 6,0% – *Streptococcus haemolyticus*, у 4,0% – *Staphylococcus*

saprophyticus, у 2,0% – Streptococcus pyogenes, у 2,0% – Streptococcus faecalis и 2,0% E.coli. Следовательно, у 60,0% больных с болезнью Бехчета в очагах поражения выявлялась сопутствующая микрофлора.

Кроме того, при исследовании сыворотки крови на наличие вирусов с помощью ПЦР выявлено, что у 50 больных с данной патологией в 20,0% случаях был обнаружен вирус простого герпеса I-го типа (HSV I), у 18,0% больных выявлен вирус простого герпеса II-го типа (HSV II), у 4,0% – цитомегаловирус (ЦМВ) и у 4,0% – вирус папилломы человека (ВПЧ).

Полученные результаты указывают на достаточно частую встречаемость Ur. Urealyticum (36,0%), HSV I (20,0%), II типа (18,0%), Candida albicans (42,0%), Gardnerella vaginalis (22,0%). Staphylococcus epidermidis (32,0%), Enterobacter (14,0%). Установлено, что в группе больных с низкой и средней степенью тяжести (табл.1) уровень выявляемости возбудителей выше.

**Таблица 1**

**В зависимости от степени тяжести выявляемость вирусов и сопутствующей микрофлоры в урогенитальном тракте**

Сопутствующая микрофлора	По степени тяжести		
	Низкая степень тяжести(n=23)	Средняя степень тяжести(n=15)	Тяжелая степень тяжести(n=2)
ВПГ I типа	7	3	
ВПГ II типа	7		2
ЦМВ			2
ВПЧ	1		1
Ur. Urealyticum	18	16	2
Candida albicans	15	5	1
G. vaginalis	6	4	1
St. Epidermidis	10	6	
Enterobacter	4	3	
Str. haemolyticus		3	
St. Pyogenes	1		
St. Faecalis		1	
St. saprophyticus		2	
E.coli		1	

Этому причина относительно короткая длительность заболевания, малая обращаемость к врачам, недообследованность на наличие патогенных возбудителей, соответственно больные не принимали антибиотики и противовирусную/противокандидозную терапию. Выявление патогенных микроорганизмов объясняет более затяжное течение, медленное заживление эрозивно-язвенных элементов, частое рецидивирование, большой процент кожной патологии (узловой эритемы и псевдофоликулитов), превалирование поражений мочеполовой системы среди больных с низкой степенью тяжести. Во второй группе превалировала выявляемость ВПГ и уреоплазменной инфекции, этим можно объяснить диагностирование у больных поражения ЦНС и суставной патологии, также затяжное течение и рецидивы 4 раза в год. Возможно, затяжное течение заболевания создает фон для снижения иммунитета, приводя к активации жизнедеятельности возбудителей ИППП и

ВПП. Такое течение заболевания опосредовано постоянным воспалительным процессом в мочеполовой системе, что снова как каскад приводит к агрессии иммунной системы и возникновению аутоантигенов и в ответ на них – аутоантител. Наше исследование убеждает в необходимости обследования больных с ББ на наличие ВПП и сопутствующей микрофлоры и назначение терапии согласно выявленному возбудителю. Данный подход как компонент комплексной терапии, позволит предотвратить развитие тяжелых форм и осложнений болезни.

В подглаве «Исследование аутоиммунных антител класса G к двухцепочечной (dsДНК) и одноцепочечной (ssДНК) ДНК» приводятся результаты исследований показателей двухцепочечной (dsДНК) и одноцепочечной (ssДНК) ДНК в сыворотке крови 50 больных с болезнью Бехчета в сопоставлении с показателями 14 практически здоровых лиц.

Полученные данные показали (табл. 2), что в сыворотке крови у больных общей группы с болезнью Бехчета до лечения отмечается достоверное увеличение концентрации dsДНК и ssДНК по сравнению с данными группы контроля ( $p < 0,001$ ).

**Таблица 2**

**Показатели двухцепочечной и одноцепочечной ДНК у больных с болезнью Бехчета (M±m)**

Показатели	Контрольная группа, n=14	Больные общей группы с болезнью Бехчета, n=50
dsДНК, ME	23,14 ± 0,76	35,26 ± 0,79*
ssДНК, ME	22,16 ± 1,02	31,29 ± 0,68*

Примечание: p – достоверность данных по отношению к контролю: \* -  $p < 0,001$

Далее нами было изучено состояние исследованных dsДНК и ssДНК в зависимости от давности заболевания у больных с болезнью Бехчета (табл. 3).

**Таблица 3**

**Показатели двухцепочечной и одноцепочечной ДНК у больных с болезнью Бехчета в зависимости от давности заболевания (M±m)**

Давность заболевания	Кол-во обсл-ных лиц	dsДНК (ME)	ssДНК (ME)
Контрольная группа	14	23,14 ± 0,76	22,16 ± 1,02
До 1 года	10	31,29 ± 1,86*	29,80 ± 2,34*
От 1 года до 3 лет	13	34,31 ± 1,74**	30,21 ± 1,08**
От 3 до 5 лет	12	35,13 ± 1,36**	31,17 ± 1,17**
От 5 до 7 лет	8	37,99 ± 1,29**	32,60 ± 1,51**
Свыше 7 лет	7	39,83 ± 0,73***	34,16 ± 1,15***

Примечание: p – достоверность данных по отношению к контролю: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$

Следует отметить, что выявленные изменения зависели от давности существования патологического процесса, то есть наименьшее нарушение показателей аутоиммунных антител IgG выявлено у больных с давностью



заболевания до 1 года, а наибольшее изменение у больных с давностью заболевания более 7 лет.

Полученные результаты исследования свидетельствуют, об аутоиммунном характере болезни Бехчета, который выражается повышением уровня dsДНК и ssДНК. Выявленные изменения состояния аутоиммунных антител IgG на прямую зависят от давности заболевания.

В подглаве «Исследование иммунного и цитокинового статуса у больных с болезнью Бехчета» приводятся результаты исследований состояния иммунитета и показателей цитокинов у больных с болезнью Бехчета в сравнении с показателями 14 практически здоровых лиц.

**Таблица 4**

**Показатели иммунного статуса у больных с болезнью Бехчета  
(M±m)**

Показатели иммунитета	Контрольная группа, n=14	Больные с болезнью Бехчета n=50
CD3, %	59,07 ± 0,95	49,76 ± 0,64**
CD19, %	16,86 ± 0,47	22,90 ± 0,91**
CD4, %	38,57 ± 0,41	30,66 ± 0,62**
CD8, %	18,21 ± 0,46	20,74 ± 0,37
ИРИ	2,12 ± 0,06	1,49 ± 0,04**
Ig A, г/л	2,31 ± 0,05	2,67 ± 0,05*
Ig M, г/л	1,38 ± 0,07	1,73 ± 0,02*
Ig G, г/л	12,11 ± 0,37	20,32 ± 0,54**

Примечание: p – достоверность данных по отношению к контролю: \* - p<0,05; \*\* - p<0,01

Результаты исследования показали (табл. 4), что у больных с болезнью Бехчета до начала лечения отмечается статистически достоверное снижение относительного количества CD3-клеток (p<0,01) и CD4-клеток (p<0,01). Содержание другой популяции Т-лимфоцитов – CD8-клеток напротив было склонно к повышению (p>0,05). Иммунорегуляторный индекс (ИРИ) был достоверно снижен (p<0,01).

При исследовании состояния гуморального звена иммунной системы выявлено, что у больных с ББ отмечалось статистически достоверное увеличение относительного числа CD19-клеток (p<0,01) и уровня трех классов иммуноглобулинов IgA (p<0,05), IgM (p<0,05) и IgG (p<0,01) по отношению к контролю. В последующих исследованиях нами было изучены изменения состояния иммунной системы в зависимости от давности заболевания у больных с болезнью Бехчета.

Выявленные закономерности в динамике иммунологических показателей, при изучении иммунного статуса у больных с болезнью Бехчета без дифференцирования их по давности заболевания сохраняются и при выделении их в отдельные группы.

Вышеизложенное свидетельствует, что независимо от давности заболевания во всех обследованных группах наблюдается нарушение в работе иммунной системы, выражающееся дисбалансом как клеточного, так и гуморального звеньев иммунной системы. У больных с давностью болезни

более 7 лет отмечаются наиболее выраженные изменения в иммунном статусе.

В дальнейших исследованиях изучалось состояние показателей цитокинов (ИЛ; и ФНО-  $\alpha$ ) в сыворотке крови. Результаты исследования показали (табл. 5), что у больных с болезнью Бехчета до начала лечения в сыворотке крови наблюдается статистически достоверное увеличение концентрации ФНО- $\alpha$  и достоверное снижение содержания ИЛ-4 по сравнению с данными контрольной группы ( $p < 0,001$ ).

**Таблица 5**

**Показатели цитокинов (ИЛ; и ФНО-  $\alpha$ ) у больных общей группы с болезнью Бехчета (M $\pm$ m)**

Цитокины	Контрольная группа, n=14	Больные общей группы с болезнью Бехчета, n =50
ИЛ-4, пг/мл	3,07 $\pm$ 0,18	2,40 $\pm$ 0,09*
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	14,17 $\pm$ 0,88	21,24 $\pm$ 0,48*

Примечание: p – достоверность данных по отношению к контролю: \* -  $p < 0,001$

Полученные данные свидетельствуют, что у больных в общей группе с болезнью Бехчета в сыворотке крови наблюдается нарушение цитокинового статуса, выражающееся повышением уровня провоспалительного цитокина ФНО- $\alpha$  и снижением концентрации противовоспалительного цитокина ИЛ-4.

Далее было изучено состояние исследованных цитокинов в зависимости от давности заболевания у больных с болезнью Бехчета

Следует отметить, что выявленные изменения были зависимы от срока существования патологического процесса, то есть наименьшее нарушение показателей цитокинов выявлено у больных с давностью заболевания до 1 года, напротив, наибольшее изменение в показателях цитокинов выявлено у больных с давностью заболевания от 5 до 7 лет и более 7 лет.

Полученные результаты исследования свидетельствуют, что у больных с болезнью Бехчета в сыворотке крови выявляются нарушения показателей изученных цитокинов. Учитывая тот факт, что вышеизученные цитокины (ФНО- $\alpha$  и ИЛ-4) участвуют в стимуляции клеточных и гуморальных иммунных реакций, можно предположить, что при данном заболевании из-за изменения иммунного статуса нарушается процесс выработки данных цитокинов, что является толчком для развития патологического процесса в данном организме.

Полученные результаты исследования свидетельствуют, что болезнь Бехчета протекает на фоне нарушения иммунного и цитокинового статусов. Выявленные изменения состояния иммунного и цитокинового статусов зависят от давности заболевания.

В подглаве «Патоморфологические исследования биоптатов из очагов поражения у больных с болезнью Бехчета» представлены полученные результаты гистологических исследований биоптатов из очагов поражения у больных с болезнью Бехчета. При морфологическом исследовании биоптатов в зависимости от расположения очагов поражения у больных с болезнью

Бехчета выявлялись определенные особенности. Так, у больных с болезнью Бехчета, при расположении патологических очагов на поверхности слизистой оболочки рта, гистологически обнаруживается незначительный гиперкератоз, местами отслойка рогового слоя, неравномерный акантоз, чередующийся с участками уплощенного эпидермиса, спонгиоз. В дерме выраженный отек, сосуды расширены, стенки набухшие, фибринозно изменены, определяется лимфогистиоцитарная инфильтрация нейтрофилов и плазмоцитов, коллагеновые волокна местами фибринозно изменены

При гистологическом исследовании выявлено, что у больных с болезнью Бехчета, при расположении патологических очагов в области гениталий, обнаруживается отслойка рогового слоя, эпидермис покрыт серозной коркой, неравномерный акантоз, спонгиоз. В дерме выраженный отек, пролиферация эндотелиоцитов и наслоение фибрина на стенки сосудов, вокруг лимфогистиоцитарная инфильтрация с содержанием в большом количестве нейтрофилов и плазмоцитов, коллагеновые волокна местами фибринозно изменены, придатки кожи не определяются.

При исследовании больных с болезнью Бехчета, при расположении патологических очагов на коже тела, в биоптате отмечается незначительный гиперкератоз с роговыми инвагинациями, зернистый слой без особенностей, неравномерный акантоз, чередующийся с участками уплощенного эпидермиса, межклеточный отек клеток шиповатого слоя. В дерме сосуды расширены, стенки сосудов фибринозно изменены, сосуды кровонаполнены, отложение фибрина, вокруг фолликулов волос имеется инфильтрат из лимфоцитов, плазмоцитов, гистиоцитов. При исследовании изменений в зависимости от давности заболевания выявлено, что у больных с давностью заболевания до года отмечается картина лейкоцитокластического васкулита – обнаружение инфильтратов с содержанием нейтрофилов в стенке и вокруг сосудов дермы, частиц ядер нейтрофилов (ядерная пыль, лейкоцитоклазия), отек и фибриноидное набухание стенок сосудов. С давностью более 7 лет отмечается картина лимфоцитарного васкулита: наличие периваскулярных лимфоцитарных инфильтратов в стенках сосудов, стеноз.

В четвертой главе диссертации **«Сравнительная оценка эффективности разработанного метода лечения болезни Бехчета»** описан разработанный комплексный метод терапии больных с болезнью Бехчета с учетом нарушения выработки аутоиммунных антител класса G, отклонения в функционировании иммунного статуса и некоторых изученных цитокинов организма, характеризующиеся в назначения вместе с традиционной терапией внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК), противовирусной терапии и местного препарата «Офломелид» в виде мази.

Лазерное облучение крови выполнялось внутривенно, одноразовый световод вводился в вену, продолжительность сеанса 15-20 минут. Всего проводилось 5-10 сеансов. В зависимости от степени тяжести болезни всего проводилось 1-2 курса лазеротерапии. Офломелид мазь назначали наружно, 1 раз в день в течение 10 дней.

Критериями эффективности проводимой терапии, являлись прекращение болей и жжения в области поражения, уменьшение признаков воспаления (эритема, налёт и инфильтрация, эрозивно-язвенные элементы) и рассасывание зоны инфильтрации, эпителизация эрозивно-язвенных элементов.

У больных в основной группе с болезнью Бехчета боль и жжение в области поражения в среднем прекращалось на  $4,6 \pm 0,26$  дня, в группе больных, получавших традиционное лечение, –  $7,0 \pm 0,27$  дня. У больных данной группы после традиционной терапии уменьшение признаков воспаления наступало на  $9,7 \pm 0,26$  дня лечения. А у больных, леченных комплексным методом лечения, уменьшение признаков воспаления происходило через  $7,0 \pm 0,25$  дня после лечения. У больных с болезнью Бехчета в основной группе рассасывание зоны инфильтрации, эпителизация эрозивно-язвенных элементов в среднем составило  $10,1 \pm 0,27$  дня, в группе больных, получавших традиционную терапию –  $13,4 \pm 0,29$  дня.

Полученные данные показали, что предложенный нами комплексный метод лечения больных с болезнью Бехчета способствует более раннему сроку прекращения болей и жжения в области поражения, уменьшения признаков воспаления, рассасывания зоны инфильтрации, отсутствия эритемы, эпителизации эрозивно-язвенных элементов, чем при традиционном методе лечения.

Полученные результаты исследования доказывают, что у больных с болезнью Бехчета отмечаются определенные нарушения выработки аутоиммунных антител класса G и отклонения в функционировании цитокинов (ИЛ4 и ФНО- $\alpha$ ). В связи с чем нами была изучена вариабельность изменений изученных показателей у больных в процессе лечения.

По данным результатов исследования, у больных с болезнью Бехчета после традиционной терапии отмечается склонность к снижению содержания ssДНК при сравнении с данными до лечения ( $p > 0,05$ ), а число dsДНК достоверно снизилось по отношению к данным до лечения ( $p < 0,05$ ).

Следовательно, полученные результаты исследования свидетельствуют, что при получении традиционной терапии у больных с болезнью Бехчета отмечаются некоторые положительные сдвиги в сторону восстановления нарушения выработки аутоиммунных антител класса G к двухцепочечной и одноцепочечной ДНК, однако выявленное нарушение сохраняется.

После завершения комплексной терапии у больных данной группы отмечалось достоверное снижение содержания аутоиммунных антител класса G к dsДНК и ssДНК при сравнении с данными до лечения ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, результаты исследования показывают, что разработанный нами комплексный метод терапии больных с болезнью Бехчета способствует более выраженному восстановлению выявленных нарушений в показателях аутоиммунных антител класса G к dsДНК и ssДНК.

По итогам проведенных исследований выявлено нарушение в иммунном статусе, в связи чем, нами была изучена эффективность проводимой терапии на основании иммунологических показателей больных с болезнью Бехчета. Результаты исследования иммунологического статуса показали, что после получения традиционной терапии у больных с болезнью Бехчета отмечается склонность к увеличению относительного количества CD3-клеток ( $p > 0,05$ ), CD4-клеток ( $p > 0,05$ ) и снижению содержания CD8-клеток ( $p < 0,05$ ) по сравнению с данными до лечения. ИРИ был достоверно повышен ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что после традиционной терапии показатели клеточного звена иммунитета не доходят до уровня контроля. При изучении гуморального звена иммунитета после проведенного лечения выявлено, что у больных в данной группе отмечается склонность к снижению процентного содержания CD19-клеток ( $p > 0,05$ ), IgA ( $p > 0,05$ ) и IgG ( $p > 0,05$ ), а уровень IgM ( $p < 0,05$ ) достоверно снижался по сравнению с данными до лечения.

Вышеизложенные данные свидетельствуют, что при приеме традиционной терапии у больных с болезнью Бехчета в иммунной системе отмечаются некоторые положительные сдвиги в сторону восстановления, однако выявленный дисбаланс в иммунной системе сохраняется. После завершения комплексной терапии у больных данной группы отмечалось достоверное повышение относительного количества CD3-клеток и CD4-клеток ( $p < 0,05$ ). Процентное содержание CD8-клеток было склонно к снижению ( $p > 0,05$ ). ИРИ был достоверно повышен ( $p < 0,05$ ).

Под влиянием комплексной терапии со стороны гуморального звена иммунитета наблюдалось статистически достоверное снижение относительного содержания CD19-клеток, IgA, IgM и IgG по сравнению с показателями до лечения ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, результаты исследования доказывают, что разработанный нами комплексный метод терапии больных с болезнью Бехчета способствует более выраженному восстановлению выявленных нарушений в иммунном статусе по сравнению с традиционной терапией.

Также в исследованиях нами было изучено влияние проводимой терапии на изменение показателей цитокинового статуса в сыворотке крови у больных с болезнью Бехчета. По итогам результатов исследования, после окончания лечения традиционным методом в сыворотке крови у больных с болезнью Бехчета отмечается тенденция к повышению уровня ИЛ-4 ( $p > 0,05$ ) и склонность к снижению концентрации ФНО- $\alpha$  ( $p > 0,05$ ). Это указывает, что применение общепринятой терапии не оказывает ожидаемого положительного эффекта в восстановлении выявленных нарушений в цитокиновом статусе больных с болезнью Бехчета.

При применении комплексного метода лечения в сыворотке крови больных с болезнью Бехчета после окончания лечения отмечалось статистически достоверное снижение концентрации ФНО- $\alpha$  ( $p > 0,05$ ) по

сравнению с данными до лечения. У больных данной группы уровень ИЛ-4 был достоверно повышен ( $p < 0,05$ ).

Вышеизложенное показывает, что в комплекс терапии у больных с болезнью Бехчета включение ВЛОК-терапии и местно мази «Офломелид» способствует восстановлению дисбаланса в цитокиновом статусе организма. Ближайшие результаты лечения оценивали по следующим критериям: клиническое выздоровление – полное исчезновение патологических симптомов, улучшение – уменьшение болей и жжения в области поражения и признаков воспаления, без эффекта – отсутствие эффекта. У больных с болезнью Бехчета в основной группе у 15 (55,6%) больных отмечали клиническое выздоровление и у 12 (44,4%) – улучшение состояния. Тогда как, среди больных, получавших традиционное лечение клиническое выздоровление выявлено – у 9 (39,1%), улучшение – у 11 (47,8%) и у 3 (13,1%) больных проведенное лечение не дало эффекта.

Таким образом, разработанный нами комплексный метод лечения больных с болезнью Бехчета, заключающийся во включении в комплекс терапии внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК) и местно мази «Офломелид», оказывает положительный терапевтический эффект, способствует восстановлению выявленных нарушений в показателях аутоиммунных антител класса G к dsДНК и ssДНК, показателей иммунного и цитокинового статуса организма.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. На основании клинических наблюдений выявлено превалирование низкой степени тяжести заболевания среди пациентов с болезнью Бехчета с характерными поражениями слизистой ротовой полости (8,0%), половых органов (20,0%) и сочетанным поражением полости рта и половых органов (26,0%), среди которых преобладали множественные поражения – с сочетанным поражением слизистой полости рта, гениталий, глаз и суставов (26,0%) с затяжным течением и частыми рецидивами (до 6 раз в год).

2. Доказана роль вируса простого герпеса и других ИППП на усугубление течения и осложнений Болезни Бехчета. Обнаружение при ПЦР исследованиях ВПГ (20,0%) ВПЧ (4,0%) и выявленное нарушение микробиоциноза урогенитального тракта с увеличением активности *Candida albicans*-42,0%, *Gardnerella vaginalis*-22,0%, *Ur. Urealyticum*-36,0%, *Staphylococcus epidermidis*-32,0%, *Enterobacter*-14,0%, характеризовалось неблагоприятным фоном и активацией воспалительного процесса в урогенитальном тракте (60,0%), а также затяжным течением эрозивно-язвенных очагов поражения с увеличением частоты рецидивов заболевания.

3. У больных с болезнью Бехчета в сыворотке крови выявляется нарушение выработки аутоиммунных антител класса G, которое выражается повышением уровня dsДНК и ssДНК, что указывает на аутоиммунный характер заболевания. Нарушение в иммунном статусе выражается снижением активности клеточного (CD3, CD4, ИРИ) и усилением

гуморального звена (CD19, IgA, IgM, IgG) иммунитета. Кроме этого, при болезни Бехчета имеются нарушения цитокинового статуса, которое выражается повышением уровня цитокина ФНО- $\alpha$  и снижением содержания ИЛ-4. Выявленные изменения зависят от давности заболевания.

4. Результаты морфологического исследования биоптатов свидетельствуют, что у больных с болезнью Бехчета особенностью морфологической картины являются выраженный отек и более выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация, которые наиболее выражены при расположении очагов на коже тела. Морфологическая картина меняется в зависимости от длительности болезни: у больных с давностью заболевания до года отмечается картина лейкоцитокластического васкулита, с давностью более 7 лет картина лимфоцитарного васкулита.

5. Разработанный комплексный метод лечения больных с болезнью Бехчета, заключающийся во включении в комплекс терапии внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК), противовирусных препаратов и местно мази офломелид, оказывает положительный терапевтический эффект, способствует более быстрому заживлению язв, устранению рецидивов и инвалидизации пациентов, которые являются грозными осложнениями болезни Бехчета, восстановлению выявленных нарушений в показателях аутоиммунных антител класса G к dsДНК и ssДНК, показателей иммунного и цитокинового статуса организма.

**SCIENTIFIC COUNCIL FOR AWARDING THE ACADEMIC DEGREE  
DSc. DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 AT THE TASHKENT PEDIATRIC  
MEDICAL INSTITUTE**

---

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC-PRACTICAL MEDICAL  
CENTER OF DERMATOVENEREOLOGY and COSMETOLOGY**

**RADJABOVA YULDUZ NAZIMOVNA**

**IMMUNOLOGICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES OF  
BEHCET'S DISEASE, IMPROVEMENT OF THERAPY**

**14.00.11 – Dermatology and venereology**

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

**TASHKENT – 2020**



**The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) on medical sciences was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under No. B2018.1.PhD/Tib480.**

The dissertation was carried out at the Republican specialized scientific and practical medical center of dermatovenereology and cosmetology.

The abstract of the dissertation was posted in two (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at ([www.tashpmi.uz](http://www.tashpmi.uz)) and on the website of “ZiyoNet” information-educational portal at ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Scientific chief:**

**Mirsaidova Munisa Abdushukurovna**  
doctor of medical sciences

**Official opponents:**

**Mannanov Abdushukur Malikovich**  
doctor of medicine, professor

**Yuldashev Muzaffar Acramovich**  
doctor of medicine, professor

**Leading organization:**

**Tashkent Medical Academy**

Defense will take place «\_\_» \_\_\_\_\_ 2020, at \_\_ at the meeting of the Scientific Council number DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 at Tashkent Pediatric Medical Institute at the address: (Republic of Uzbekistan, Tashkent, Yunusabad district, 223 Bogishamol str. 237, 100140. Phone/fax (+99871) 262-33-14), e-mail: [tashpmi@gmail.com](mailto:tashpmi@gmail.com)).

Doctoral dissertation is registered in the Informational-resource centre of Tashkent pediatric medical institute (registration number №\_\_\_\_\_). The text of the dissertation is available at the Information Research Center at the following address: Republic of Uzbekistan, Tashkent, Yunusabad district, 223 Bogishamol str. 237, 100140. Phone/fax (+99871) 262-33-14

Abstract of dissertation sent out on «\_\_» \_\_\_\_\_ 2020.

(mailing report \_\_\_\_ on «\_\_» \_\_\_\_\_ 2020.

**A.V. Alimov**

Chairman of the Scientific Council on  
Award of Scientific Degrees,  
Doctor of Medicine, Professor

**K.N. Khaitov**

Scientific Secretary of the Scientific  
Council on Award of Scientific Degrees,  
Doctor of Medicine, Professor

**D.I. Axmedova**

Cochairman of the Scientific Seminar of the  
Scientific Council on Award of Scientific Degrees,  
Doctor of Medicine, Professor

## INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

**The aim of the research:** development of optimal methods for diagnosing and treating Behcet's disease based on immunological and morphological features.

**The object of the research:** 50 patients with Behcet's disease.

**Scientific novelty of the research** is as follows:

For the first time in the Republic of Uzbekistan, the characteristics of clinical manifestations, the severity of the course, and the number of relapses of Behcet's disease were studied, taking into account clinical and medical history data. The role of herpes simplex viruses, concomitant microflora and their influence on the course and progression of the disease;

Autoimmune antibodies of class G (IgG) to double-stranded DNA (dsDNA) and single-stranded DNA (ssDNA) in serum were first studied to determine the autoimmune nature of Behcet's disease.

Proved immunological imbalance in the form of a significant decrease in cellular immunity (CD3, CD4, IRI) and a sharp increase in the humoral link (CD19, IgA, IgM, IgG). A violation in the cytokine status was established, in the form of an increase in TNF- $\alpha$  and a decrease in the level of IL-4 in patients with Behcet's disease compared with the control group, and these changes were pronounced in patients with a disease duration of more than 7 years;

Revealed changes in morphological parameters in accordance with the duration of the disease. In patients with a disease of up to a year, a picture of leukocytoclastic vasculitis (perivascular neutrophilic infiltrates, fragments of neutrophil nuclei, edema, fibrinoid swelling of the walls of the vessels) is noted. With a prescription of more than 7 years, a picture of lymphocytic vasculitis (the presence of perivascular lymphocytic infiltrates in the walls of the vessels) is noted;

An improved method for the treatment of Behcet's disease has been developed taking into account the identified pathogens, the autoimmune nature of the disease, disorders of general and local immunity, as well as the cytokine status and morphological parameters of the body.

**Implementation of the research results.** The developed method of treatment of patients with Behcet's disease is used in department of STD and reproductive violations of the Republican center of dermatovenereology and cosmetology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, in pedagogical activity of department of a dermatovenereology and cosmetology of the Tashkent institute of improvement of doctors. The scientific results of the dissertation work on the diagnosis and treatment of at patients with Behcet's disease have been introduced into practical public health activities, in particular, the department of dermatovenereology of the clinic of the Republican center of dermatovenereology and cosmetology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, and also introduced into the practice of the dermatovenereology Dispancers of Tashkent and Jizzakh regions (Ministry of Health №. 8n-z/69 of July 02, 2020 of the year). The efficiency of the developed complex therapy according to the scheme which is characterized by increase in number of patients with clinical recovery

Considering high performance of use of an algorithm of complex treatment and prevention Behcet's disease it is recommended for wide use in dermatovenereological clinics of the republic of Uzbekistan.

**The structure and volume of the dissertation.** The thesis is stated on 117 pages of the computer text, 4 chapters of own researches containing results, the conclusions, practical recommendations and the literary index including 133 sources, from which 92 foreign consist of introduction, the review of literature, the head of materials and methods of a research.

## **СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ LIST OF PUBLISHED WORKS**

### **I бўлим (I часть; part I)**

1. Мирсаидова М.А., Раджабова Ю.Н. Иммуно-генетические аспекты болезни Бехчета. (Обзор литературы) // Дерматовенерология и эстетическая медицина. -Ташкент, 2016, № 3-4 (31-32). - С.5-8. (14.00.11; №1).
2. Мирсаидова М.А., Раджабова Ю.Н. Этнические аспекты характерные для болезни Бехчета // Новости Дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. -Ташкент, 2017, №1(77). - С.142-144. (14.00.11; №1).
3. Мирсаидова М. А., Порсохонова Д.Ф., Раджабова Ю.Н., Росстальная М.Л. Клинический случай сочетания болезни Бехчета и витилиго // Дерматовенерология и эстетическая медицина. -Ташкент, 2018, №1(37). - С.60-64. (14.00.11; №1).
4. Порсохонова Д.Ф., Мирсаидова М. А., Раджабова Ю.Н. Комплексная терапия болезни Бехчета с использованием лазерного аппарата Матрикс-ВЛОК// Дерматовенерология и эстетическая медицина. -Ташкент, 2018, №2 (38). - С.43-46. (14.00.11; №1).
5. Мирсаидова М.А., Порсохонова Д.Ф., Раджабова Ю.Н. Клинико-микробиологические аспекты болезни Бехчета//Журнал теоретической и клинической медицины. -Ташкент, 2019, № 4.-. С.134-138. (14.00.11; №1).
6. Порсохонова Д.Ф., Новоселов В.С., Якубович А.И., Раджабова Ю.Н., Максимов И.С. Проблемы и особенности современного течения и лечения болезни Бехчета в среднеазиатском регионе//Российский журнал кожных и венерических болезней. -Россия, 2019, №1-2. -С.24-28. (14.00.11; №1).
7. Порсохонова Д.Ф., Мирсаидова М.А., Раджабова Ю.Н., Мухамедова М.Р. Антибактериальная и противовирусная активность фотодинамической терапии при лечении болезни Бехчета//Дерматовенерология и эстетическая медицина. -Ташкент, 2019, №2(42). -С.50-56. (14.00.11; №1).

### **II бўлим (II часть; part II)**

8. Мирсаидова М.А., Порсохонова Д.Ф., Раджабова Ю.Н.// Методические рекомендации «Этиопатогенез и особенности течения болезни Бехчета на современном этапе». - Ташкент,2018 г. 47с.
9. Мирсаидова М.А., Раджабова Ю.Н. Комплексная терапия болезни Бехчета с использованием лазерного аппарата Матрикс-ВЛОК//Сборник Республиканской научно-практической конференции. «Старшие научные сотрудники-соискатели в сфере здравоохранения». - Ташкент,2016. -С.178-179.
10. Мирсаидова М.А., Раджабова Ю.Н. Сосудистые проявления при болезни Бехчета среди представителей узбекской популяции// Дерматовенерология и эстетическая медицина. –Ташкент, 2017, № 2(34). - С.128-129.

11. Mirsaidova M.A., Radjabova Y.N. Histology with Behcet's disease in Uzbek population //14th EADV Spring symposium.-. Brussels. Belgium, 25-28 may, 2017. Abstract ID BRU17ABS -0027.

12. Mirsaidova M.A., Radjabova Y.N. The nature of the clinical manifestation of Behcet's disease in Uzbek population// 14th EADV Spring symposium. - Brussels. Belgium, 25-28 may, 2017. Abstract ID BRU17ABS -0028.

13. Mirsaidova M.A., Radjabova Y.N. Vascular manifestation Behcet's disease// 26 th EADV Congress. - Geneva Switzerland,13-17september, 2017. Abstract ID BRU17ABS -0027.

14. Mirsaidova M. A., Porsokhonova D.F., Radjabova Y.N. Urinary tract infections in patients with Behcet's syndrome//27 th EADV Congress. - Paris (France), 12-16 September, 2018. Abstract ID number 982.

15.Mirsaidova M. A., Porsokhonova D.F., Radjabova Y.N. The content of proinflammatory cytokines in patients with Behcet's disease //27 th EADV Congress. - Paris (France), 12-16 September, 2018. Abstract ID number 1136.

16. Мирсаидова М. А., Раджабова Ю.Н. Выявление простого герпеса при болезни Бехчета// Дерматовенерология и эстетическая медицина. -Ташкент, 2018, №3(39). - С.125-126.

17. Porsokhonova D.F., Alimuhamedova Y.A., Mirsaidova MA., Radjabova Y.N. Antinuclear antibodies in patients with Behcet's syndrome//27 th EADV Congress. - Paris (France), 12-16 September, 2018. Abstract ID number 3415.

18. Порсохонова Д.Ф., Мирсаидова М.А., Раджабова Ю.Н. Состав урогенитальной микрофлоры и отделяемого эрозий и язв гениталий у пациентов с болезнью Бехчета//Астана медициналик журналы.-Астана,2019, №2. -С. 710-714.

19. Мирсаидова М.А., Раджабова Ю.Н. Глазные проявления при болезни Бехчета// Дерматовенерология и эстетическая медицина. - Ташкент,2019, №3 (43). -С.13.

20. Мирсаидова М.А., Раджабова Ю.Н. Разнообразие кожных проявление при болезни Бехчета//Дерматовенерология и эстетическая медицина. -Ташкент, 2019, № 3(43). -С.13.