

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

МАЛЛАЕВ ШУХРАТ ШЕРҚУЛОВИЧ

**ЮВЕНИЛ РЕВМАТОИД АРТРИТНИНГ КЛИНИК-ГЕНЕТИК
ТАВСИФИ ВА УНИНГ ХРОНОТЕРАПИЯ НАТИЖАЛАРИ ПРОГНОЗИ**

14.00.09 – Педиатрия

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

ТОШКЕНТ – 2021

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

Маллаев Шухрат Шеркулович

Ювенил ревматоид артритнинг клиник - генетик тавсифи ва унинг
хронотерапия натижаси прогнози..... 5

Маллаев Шухрат Шеркулович

Клинико - генетическая характеристика ювенильного ревматоидного
артрита и прогноз его исхода при хронотерапии..... 19

Mallaev Shuxrat Sherkulovich

Clinical and genetic characteristics of juvenile rheumatoid arthritis and
prognosis of its outcome in chronotherapy..... 37

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 38

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

МАЛЛАЕВ ШУХРАТ ШЕРҚУЛОВИЧ

**ЮВЕНИЛ РЕВМАТОИД АРТРИТНИНГ КЛИНИК - ГЕНЕТИК
ТАВСИФИ ВА ХРОНОТЕРАПИЯ НАТИЖАЛАРИ ПРОГНОЗИ**

14.00.09 – Педиатрия

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

ТОШКЕНТ – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2020.2.PhD/Tib1358 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.tashpmi.uz) ва «ZiyoNet» ахборот таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Алимов Анвар Валиевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор.

Расмий оппонентлар:

Шамансурова Эльмира Амануллаевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор.

Шамсиев Фазлитдин Сайфутдинович
тиббиёт фанлари доктори, профессор.

Етакчи ташкилот:

**Республика ихтисослаштирилган
педиатрия илмий-амалий тиббиёт маркази**

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «__» _____ куни соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100140, Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223 уй. Тел./факс (99871) 262-33-14, e-mail: tashpmi@gmail.uz).

Диссертация билан Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100140, Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223 уй. Тел./факс (99871) 262-33-14.

Диссертация автореферати 2021 йил «__» _____ куни тарқатилди.
(2021 йил «__» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Д.И Ахмедова

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

К.Н Хаитов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

А.М Шарипов

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусини долзарблиги ва зарурати. Дунёда аҳолининг турли қатламлари орасида ревматик касалликлар сонининг тобора ортиши, болалар орасида ювенил ревматоид артритнинг кенг тарқалиши алоҳида ўрин эгаллаган долзарб муаммо сифатида аҳамият касб этади. Жаҳонда соҳа етакчи олимларининг фикрига кўра «... турли мамлакатларда ювенил ревматоид артритнинг тарқалиши 0,5 дан 2 % гача ташкил қилади...»¹. Европада ювенил ревматоид артрит 100 000 та болага 16 тани ташкил қилиб, касаллик балоғат ёшдаги болаларда кузатилиши, узок вақт бўғимда яллиғланиш белгилари билан кечиши, бир нечта бўғимларда ҳаракат чегараланиши ва контрактуралар ривожланиши натижасида болаларнинг эрта ногиронлигига олиб келиши сабабли ювенил ревматоид артрит муҳим тиббий ва ижтимоий муаммо ҳисобланади. Шу жиҳатдан ҳам ювенил ревматоид артритни ташҳислаш ва даволашдаги катта тажрибаларга қарамай, касалликни эрта ташҳислаш, даволаш ва профилактика усуллари самарадорлигини оширишни тақозо этмоқда.

Жаҳонда болаларда ювенил ревматоид артритнинг эрта ташҳислаш, даволашни такомиллаштириш ва профилактикасига қаратилган илмий тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада, болалар орасида ювенил ревматоид артрит шаклланишида хавф омиллари таъсири, клиник кўриниши ва бўғимларнинг функционал бузилишлар хусусиятлари, касалликни эрта ташҳислаш ва прогнозлаш мезонларини ишлаб чиқиш, яллиғланишга қарши ностероид дори воситаларни биомаромга боғлиқ ҳолда бериш орқали яллиғланиш жароёнини камайтириш чора-тадбирлар комплексини ишлаб чиқиш ва даволаш усуллари такомиллаштириш алоҳида аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий хизматни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, болаларда ревматик касалликларни эрта ташҳислаш, даволаш ва профилактика усуллари такомиллаштириш борасида кенг қамровли ислохотлар амалга оширилмоқда. Мамлакатимизда «... диагностика ва даволашнинг замонавий усуллари жорий этиш, юқори сифатли тиббий хизматларни кўрсатиш, шу жумладан телетиббиётни жорий этиш ва ривожлантириш...»² каби устувор вазифалар белгиланган. Бу борада болаларда ювенил ревматоид артритнинг клиник-генетик белгиларини эрта ташҳислаш, даволаш ва профилактиканинг самарали усуллари ишлаб чиқиш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6110-сон «Бирламчи тиббий – санитария ёрдами муассалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора тадбирлари

¹ Бабаева, А. Р., Калинина Е.В, Бакумов П.А. Инновационная терапия ревматоидного артрита: алгоритмы и цели лечения // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2018. – Т.66. – №2. – С. 3-9.

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2021 йил 25 майдаги ПК-124-сонли «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир кўшимча чора – тадбирлар тўғрисидаги Қарори

тўғрисидаги», 2019 йил 19 сентябрдаги ПФ-4440-сон «2019 - 2025 йилларда кам учрайдиган ва бошқа ирсий генетик касалликларга чалинган болаларга тиббий-ижтимоий ёрдамни такомиллаштириш», 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир кўшимча чора – тадбирлар тўғрисидаги», 2019 йил 8 ноябрдаги ПҚ-4513-сон Репродуктив ёшдаги аёллар, хомиладорлар ва болаларга кўрсатиладиган тиббий ёрдам сифатини ошириш ва кўламини янада кенгайтириш тўғрисидаги» қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Европа ревматологлар ассоциациясининг клиник кўрсатмаларига кўра, ювенил ревматоид артрит касаллиги 100 000 нафар аҳолига 16 -23 та ҳолатни ташкил этади (Hideto. K. 2016; Cutolo M. 2018). Болаликда ювенил ревматоид артритнинг кенг тарқалишидан ташқари, унинг шаклланишининг ёшга боғлиқ жиҳатлари ҳам муҳимдир. Дастлабки клиник белгилар хаётнинг иккинчи йилида бўғимларда шиш белгилари шаклида кузатилиши мумкинлиги таъкидланган (Неудахин Е. В. 2018). Бошқа муаллифларнинг тадқиқотларига кўра, касаллик белгилари кўпинча 11-13 ёшда аниқланади. (Gibbs J.E., Ray D.W.2013;). Шу муносабат билан ушбу ҳолатни ривожланишига олиб келадиган хавф омиллари масаласини ўрганиш муҳим бўлиб ҳисобланади.

Хорижий адабиётларда ювенил ревматоид артрит патогенезининг асосий бўғинларидан бири сифатида иммуногенетик омилларга катта эътибор берилмоқда. Болаларда турли касалликларда циркадиан биомаромини ўрганишнинг узок муддатли тадқиқотлари асосида: атопик дерматит, гипотрофия, муковисцидоз касалликларини даволашда хронофармакологик ёндашувнинг юқори самарадорлиги аниқланган. Ревматоид артрит билан оғриган беморларда индометацин препарати куннинг иккинчи ярмида ва кечкурун қўлланилганда оғриқ синдроми тез тўхтатилади ва тана ҳарорати нормаллашиши (Неудахин Е. В. 2018) тўғрисидаги билимларни чуқурлаштирилган.

Ўзбекистон олимлари болалар орасида турли ревматик касалликлар реактив артрит, ревматик иситма, ювенил ревматоид артритни ташхислаш ва самарали даволаш борасида илмий тадқиқотлар олиб боришмоқда (Э.А Шамансурова 2017, 2018; А.В Алимов 2019, 2020, 2021;); ювенил ревматоид артритни эрта ташхислаш асосланган (Рахимгазиев У.Г 2017, 2018), бироқ болаларда ювенил ревматоид артритнинг клиник-генетик имкониятлари тўлиқ ва батафсил ўрганилмаган.

Шуни таъкидлаш жоизки, ювенил ревматоид артрит диагностикаси мезонларига алоҳида эътибор берилади. Генлар полиморфизминини аниқлаш

ювенил ревматоид артрит ривожланишини аниқлашга имкон беради. Ушбу муаммо бўйича кўплаб тадқиқотларга олиб борилганига қарамадан, ювенил ревматоид артритнинг клиник ва генетик хусусиятларига оид кўплаб саволлар охиригача аниқланмаган бўлиб қолмоқда. Шу нуқтаи назардан, ушбу тақдим этилган диссертация иши долзарб ҳисобланади, чунки тадқиқот янги илмий натижаларга эришишга қаратилган бўлиб, уларни амалга ошириш клиник муаммоларни ҳал қилишда, биринчи навбатда, болаларда ювенил ревматоид артритни даволашни оптималлаштириш ҳолатини тасдиқлайди.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг илмий ишлари режасига мувофиқ №01.980006703 «Болаларда туғма ва орттирилган касалликлар диагностикаси, даволаш ва профилактикаси»(2017-2021) мавзусидаги илмий лойиха доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади ювенил ревматоид артритни клиник-генетик хусусиятларини аниқлаш ва касалликни даволашда хронофармакологик ёндашувни такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари қуйидагилардан иборат:

ювенил ревматоид артритнинг клиник ва лаборатор намоён бўлиши хусусиятларини баҳолаш;

ювенил ревматоид артритни анъанавий даволаш самарадорлигини баҳолаш ва дори моддаларнинг ноҳўя таъсирларини аниқлаш;

ювенил ревматоид артритни шаклланишида ИЛ-1 β -Т31С ва ИЛ-6-С174G генлари полиморфизмининг тутган ўрнини аниқлаш;

ювенил ревматоид артритни даволашда НЯҚПни қўллаш бўйича хронофармакологик ёндашувни синаш ва анъанавий даволаш ва хронотерапия самарадорлигини қиёсий баҳолаш;

ювенил ревматоид артрит натижасининг прогностик мезонларини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Тошкент педиатрия тиббиёт институти клиникаси кардиоревматология бўлимида 2017 йилдан 2020 йиллар давомида 3 ёшдан 16 ёшгача бўлган 84 нафар ювенил ревматоид артрит билан касалланган беморлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида биокимёвий ва генетик текширувлар учун переферик қон олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда клиник, молекуляр-генетик, рентгенологик, клиник-биокимёвий ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

ювенил ревматоид артритнинг шаклланишида катта ва кичик бўғимларда яллиғланиш жараёнлари ҳосил бўлишининг молекуляр-генетик механизмлари асосланган ва болаларда ювенил ревматоид артритнинг ривожланишида ИЛ-1 β - Т31С ва ИЛ-6 - С174G генлари полиморфизмининг тутган ўрни исботланган;

ювенил ревматоид артритнинг клиник ва лаборатор кўринишлари хусусиятлари асосланган;

ювенил ревматоид артритни даволашда ўтказилаётган анъанавий даволашнинг самарадорлиги таҳлил қилинган ва дори билан даволашнинг ножўя таъсири нисбати исботланган;

тана ҳароратининг кунлик ўзгариши, баъзи гормонларни ишлаб чиқарилиши тўғрисидаги маълумотлар асосида ювенил ревматоид артритнинг даволаш мажмуасида НЯҚПларни хронотерапия усулини такомиллаштириш схемаси ишлаб чиқилган ва унинг самарадорлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

болаларда ювенил ревматоид артритни даволашга ишлаб чиқилган индивидуал ёндашув, яъни НЯҚПни хронотерапевтик усулда тавсия этиш, яққол ифодаланган клиник ва лаборатор кўрсаткичларга эришиш асосланган;

ИЛ-1 β -Т31С ва ИЛ-6-С174G генлар полиморфизмини баҳолаш имконияти исботланган ва ювенил ревматоид артрит ташҳисининг объектив мезони асосланган;

касалликнинг натижасини аниқлаш учун белгиланган прогностик алгоритмлар, ўз вақтида даво чораларини белгилаш имкони исботланган.

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

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти ретроспектив таҳлил ва проспектив тадқиқотлар, ювенил ревматоид артрит намоён бўлишининг клиник, генетик ва биокимёвий кўрсаткичлари, касаллик ривожланишининг хавф омиллари, эрта ташҳислаш мезонлари, болаларда ювенил ревматоид артрит профилактикасини такомиллаштиришнинг исботланиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти болаларда ювенил ревматоид артрит шаклланиши хавфи юқори бўлган болаларни эрта аниқлаш, ревматик касалликларнинг олдини олиш, ревматик касалликлар сонини пасайишига таъсир қилган ҳамда ногиронликни камайиши ва ушбу тоифадаги аҳолининг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини яратганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ювенил ревматоид артритнинг клиник-генетик тавсифини баҳолаш бўйича олинган натижалар асосида:

болаларда учрайдиган ювенил ревматоид артритни самарали ташҳислаш ва даволаш алгоритмларидан фойдаланиш орқали амалга оширилган илмий натижалар асосида “Ювенил ревматоид артритнинг клиник-генетик хусусиятлари ва хронотерапия натижасининг прогнози”

услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 23 ноябрдаги 8н-р/497-сонли маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома касалликнинг лаборатор кўрсаткичларнинг нормаллашиши, беморларнинг шифохонада бўлиш вақтини қисқартириш ва касаллик асоратларини камайтириш имконини берган;

болаларда ювенил ревматоид артритнинг клиник-генетик кечиш хусусиятларига асосланган холда ташҳислаш ва даволаш тартибини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Тошкент педиатрия тиббиёт институти клиникаси ва 4-сон шаҳар болалар кардиоревматология шифохонаси амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 19 октябрдаги 0809/15008-сонли маълумотномаси). Олинган тадқиқот натижалари клиник амалиётга жорий қилиниши орқали ювенил ревматоид артрит билан касалланган болаларда бўғимлар зарарланиши нохуш оқибатларини эрта баҳоллаш, асоратлар сонининг ҳамда касаллик оқибатлари билан боғлиқ ногиронлик даражасини камайтириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 2 та халқаро илмий анжуманларда, жумладан, 2 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 13 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан, 3 та республика, 2 та хорижий журналларида нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 118 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисми ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва заруратини асослашга, текшириш мақсади ва вазифалари, объект ва предметларини тавсифлашга бағишланган, тадқиқотнинг Республика фан ва технологияларининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган. Тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Ювенил ревматоид артрит ҳақида замонавий тасаввурлар**» деб номланган биринчи бобида ўрганилаётган муаммо бўйича масаланинг ҳолати ҳақидаги долзарб ғояларни таҳлил қиладиган адабиётлар шарҳи берилган. Ювенил ревматоид артритни эрта ташҳислашнинг устувор йўналишлари, уларнинг намоён бўлиш частотаси ва кечиши, прогнози ва олдини олиш масалалари баён этилган. Ювенил ревматоид артрит ривожланишини белгилайдиган эндоген ва экзоген характердаги хавф

омиллари, шунингдек ЮРАнинг клиник вариантларини аниқлаш муаммолари ва шунга мос равишда уларнинг ривожланишининг асосий сабабларини белгилайдиган таҳлилий маълумотлар келтирилган. Ювенил ревматоид артритни ностероид яллиғланишга қарши препаратлар билан даволашни такомиллаштириш таклиф этилган, бу эса ушбу тадқиқот зарурлигини белгилайди ҳамда келажакда масала юзасидан кенг тадқиқотлар ўтказилишини талаб қилади.

Диссертациянинг «**Ювенил ревматоид артритнинг клиник лаборатор кўрсаткичларини баҳолаш материал ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида текширилган беморларнинг батафсил клиник хусусияти ва қўлланилган тадқиқот усуллари тавсифи берилган. Бу вазифаларни ҳал қилиш учун 84 нафар ювенил ревматоид артрит ташхиси қўйилган беморлар, жумладан 74 нафар (88,1%) бўғим шакли ва 10 нафар (11,9%) касалликнинг бўғим-висцерал шакли билан касалланган беморларни перспектив ўрганиш асосида тадқиқотни лойихалаштиришни ўз ичига олган. Иш ТошПТИ клиникасининг болалар кардиоревматологияси бўлимида олиб борилган. 84 нафар бемордан 47 нафар (55,9%) ўғил болалар ва 37 нафар (44,1%) қиз болалар, ёш буйича 2 ёшдан 16 ёшгача бўлган (ўртача ёши $11,2 \pm 0,8$ ёш) болаларни ташкил этган. Касалликнинг давомийлиги 3 ойдан 8 йилгача ўзгарган. Текширилаётган беморларнинг ёши ва жинсига қараб тақсимланиши 1-жадвалда келтирилган.

Жадвал 1.

Текширилаётган беморларнинг ёши ва жинсига қараб тақсимланиши.

Ёши	Жами		Ўғил болалар		Қиз болалар	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
3-7 ёш	21	25	19	40	10	27
7-16 ёш	63	75	28	60	27	73
Жами :	84	100	47	100	37	100

Текширилган беморларнинг кўпчилигини мактаб ёшидаги болалар ташкил этган. Текширилган беморлар орасида ярмидан кўпи (52,4%) 1 йилгача, 32,1%ни 1-3 йилгача, 13,1%ни 3-5 йилгача, 2,4%ни 5 йилдан ортиқ касаллик даврига эга болалар бўлган. Касаллик муддати деганда, ташхисдан кейинги вақтни назарда тутган ва ташхис қўйиш вақти 4 ойдан 2 йилгача ўзгариб турган.

ЮРА эрта ташхис мезонларини етарли аниқлигига қарамай, у биз кузатган беморларнинг учдан ортиқ қисмида беморга ташхис қўйиш учун бир йилдан ортиқ вақт кетган ва фақат 13(15,5%)та беморга ўз вақтида ташхис қўйилган. ЮРА касаллигининг агрессивлигини ҳисобга олиб, ташхис қўйиш вақти катта аҳамиятга эга, чунки ўз вақтида даволаш касалликнинг прогнозини белгилаган. 84 нафар бемордан 72 (85,7%) нафари илгари бошқа ташхислар

билан даволанган. Беморларнинг кўпчилиги (63.9%) дастлаб реактив артрит ташхиси билан даволанган.

Диссертациянинг «Ювенил ревматоид артритнинг клиник лаборатор кўрсаткичлари» деб номланган учинчи бобида ювенил ревматоид артритнинг клиник ва лаборатория кўринишлари таҳлил қилинган. ЮРА ривожланиши кўзгатувчи омилларнинг ўрганилиши, барча ёш категорияларида мутлақ кўпчилик ҳолларда совуқ қотиш (42,8%) ва юқумли касалликлардан (14,3%) кейин кузатилган. Шунини таъкидлаш керакки, полиартикуляр шакли ва бўғим-висцерал шакли ривожланишида инфекция омиллар сабаб бўлса, олигоартрит шаклида эса кўзгатувчи омил сифатида совуқ қотиш омили ҳисобланган.

ЮРА клиник кўринишларини ўрганиш, касалликнинг бошланишида текширилган беморларнинг мутлақ кўпчилигида (86.9%) умумий ахволининг ёмонлашувини кўрсатган: ҳолсизлик, эрталабки қотишиш, артралгия, озиш, субфебрил иситма. Бу барча аломатлар, бўғимлар зарарланишининг клиник кўринишидан кейин пайдо бўлган. Бундан ташқари, фаол бўғим синдроми билан оғриган беморларнинг 58,3% экстраартикуляр кўринишларга эга бўлган: патологик жараёнда иштирок этувчи бўғимга проксимал жойлашган мушаклар атрофияси ривожланиши, умумий дистрофия, ўсиш сусайиши каби белгилар кузатилган.

ЮРА диагностик мезонларини баҳолашда беморларнинг аксарият қисмида артрит 3 ой ва ундан ортиқ давом этиши (100%), эрталабки қотишиш (81%), майда бўғимларнинг носимметрик зарарланиши (71.4%), бўғим бўшлиғида суюқлик йиғилиши (65.4%) иккинчи бўғим артрити (86,9%), каби белгилар билан хусусиятланган. Зарарланган бўғимда оғрик, шиш, деформация ва ҳаракатнинг чекланиши ҳамда тана ҳароратининг кўтарилиши қайд этилган. Кўпинча йирик ва ўрта бўғимлар – тизза, билак, тирсак, тос – сон бўғими зарарланиши кузатилган. 10 нафар (11.9 %) беморда бўйин умуртқасининг шикастланиши кузатилган.

Текширилаётган беморларда ЮРА клиник шакллари.

ЮРАнинг клиник шакллари	абс.	%
Олигоартритнинг бўғим шакли	39	46,4
Полиартрит	35	41,6
Бўғим – висцерал шакли юрак зарарланиши билан	3	3,6
Буйрак зарарланиши билан	4	4,8
Ўпка зарарланиши билан	1	1,2
Бирлашган зарарланишлар	2	2,4
Жами	84	100

ЮРА шакллариининг клиник таҳлили беморларнинг кўпчилигида (46,4%) бўғим шаклидаги олигоартритик варианты кузатилган. Биз кузатган 12 нафар беморда олигоартритнинг доимий шакли қайд этилган бўлиб, касалликнинг бутун даврида 4 тагача бўғим зарарланганлиги билан хусусиятланган. Ривожланувчи олигоартрит тури 27 нафар текширилган беморларда кузатилган ва унга касалликнинг 6- ойидан кейин зарарланган бўғимлар сонининг ортиши хос бўлган. ЮРА нинг полиартикуляр шакли текширилган 35 нафар (41.6%) беморларда кузатилган бўлиб, улардан 6 тасида ревматоид омил мусбатлиги аниқланган. ЮРА катталарда ревматоид артритнинг эрта бошланишидир. Бўғим-висцерал шакли текширилган 10 нафар (8.4%) беморда кузатилган ва клиник жиҳатдан юқори ҳарорат реакцияси билан тавсифланган бўлиб, антибиотиклар билан даволаш вақтида ҳам пасаймаган. 4 нафар беморда касаллик буйрак шикастланиши, 3 нафар беморда юрак шикастланиши, 1 нафарда ўпка шикастланиш, 2 нафарда ички аъзоларнинг комбинацияланган зарарланиши кузатилган. Мактабгача ёшдаги 1 нафар қизчада касаллик Стилл синдроми кўринишида, 1 нафар болада эса Висслер-Фанкони синдроми кўринишида кечган.

Касаллик фаоллигининг биринчи даражаси 4 бўғимдан кам бўлган зарарланиш кузатилган 43 нафар (51.1%) беморларда кузатилган, ЭЧТ-20 мм/соатдан паст қийматда, С-реактив оқсил нормал даражалари (СРО); иккинчи даража 32 нафар (38%) беморда артритнинг оралик кечишида ЭЧТ 40 мм/соатдан кам, С-реактив оқсил ошишида кузатилган; учинчи даража 9 нафар (11%) беморда, СРО юқори чегарасида, ижобий РФ, ЭЧТ-40 мм / соатдан юқори, артрит белгилари, йирик бўғимларда шиш, огрик, бир соатдан ортик эрталабки қотишиш давомийлигида қайд этилган.

DAS4 индекси ёрдамида ревматоид жараёни баҳолашда бу гуруҳ беморларда минимал активлик параметрлари ўзгармаган. 2-даражали фаолликка эга бўлган 19 нафар беморларда (59.3%) ҳолатда DAS4нинг ошиши, 13 нафар (40.6%) беморда эса ушбу параметрнинг бироз пасайиши ёки ўзгармаслиги аниқланган. 3-даражали фаолликка эга бўлган 4 нафар (44.4%) беморда DAS4 нинг сезиларли ўсиши параллел равишда фаолликнинг ошиши (ЭЧТ 46 дан 50 мм/соатгача, СРО-6 мг/% дан 36 мг/% гача,) кузатилган. 5 нафар (55.6%) беморда DAS4 қийматлари сезиларли ўзгармаган. ЮРА нинг лаборатория мезонларига мувофиқ фаолият даражаси беморларнинг ярмида I даража (51.1%), II даража 38% ва III даража-11% га тўғри келган.

Ремиссия даври таҳлили шуни кўрсатадики, беморларнинг мутлоқ кўпчилигида 69 нафар (82,1%), ремиссиянинг ўртача давомийлиги 4 ойни ташкил этган, бунда касаллик фаоллиги даражасига боғлиқлик аниқланмаган. Бу ўтказилган даволаш тўлиқ клиник ва лаборатор ремиссиясига олиб келмайди, бу эса касалликнинг тез-тез такрорланиши ва ривожланишига олиб келишини кўрсатган.

Штейнброккер мезонларига кўра, ЮРА рентгенологик мезонлари частотаси таҳлили биз кузатган беморларнинг кўпида (63.1%) Штейнброккер

бўйича анатомик ўзгаришларнинг биринчи босқичи яъни-эпифизар остеопороз, 32.1% да бўғим бўшлиғини торайиши ва битта беморда эрозияси борлиги аниқланган. Суяклар ва тоғайларнинг деструкцияси 3 йилдан ортиқ касаллик даврига эга бўлган 3 нафар (3.6%) беморда кузатилган. Анкилоз синдроми 1 нафар (1.2%) беморда кузатилган. Ўткир кечишда текширилган беморларнинг кўпчилигида (52,4%) Штейнброккер бўйича III функционал синф аниқланган. Ремиссия босқичида беморларнинг аксарияти Штейнброккер бўйича II функционал синфга мансублиги аниқланган.

Бўғим-висцерал шакли билан касалланган барча беморлар преднизолон ва 80% - метотрексат қабул қилгани аниқланган. Гормон билан даволанишда бўлган бўғим шакли билан касалланган беморларнинг нисбати ҳам жуда юқори (64.3%). Шифохонадаги беморларнинг кўпчилиги ностероид яллиғланишга қарши дори-дармонлардан диклофенак (50%) қабул қилган. Анъанавий даволаш фонида ювенил ревматоид артритнинг клиник-лаборатор намоён бўлиши динамикасининг ижобий натижалари, асосан касалликнинг минимал фаоллиги билан касалланган беморларда ва ташхис қўйилгандан кейин дарҳол даволаш буюрилган иккинчи даражага эга беморлар учун хусусиятлилигини кўрсатган. Касалликнинг ўз вақтида қўйилмаган ташхиси натижасида кеч ўтказилган даволашни олган иккинчи даражали фаоллик билан касалланган беморлар ва учинчи даражали фаоллик билан касалланган беморлар даволаш самарадорлигига эришишда энг катта қийинчилик туғдирган ва биз уларда клиник-лаборатория белгиларининг ижобий динамикасини қайд этилмаган. Ҳатто клиник ва лаборатор параметрларининг ижобий динамикаси бўлган фақатгина 5 нафар (16.6%) беморда тўлиқ ремиссия кузатилган. Бундан ташқари, 2 йилдан ортиқ касаллик даврига эга бўлган беморларнинг кўпчилигида дори-дармонларнинг ножўя таъсирлари кузатилган.

Биз кузатган беморларнинг 60 нафарини (71,4%) ошқозон-ичак тракти турли касалликлари кузатилган беморлар ташкил этган. Агар касалликнинг дастлабки босқичларида (32,1%) болаларда ошқозон-ичак тракти функционал бузилишлари ташхиси қўйилган бўлса, касаллик ривожланган сари гастрит белгилари (22,6%), гастродуоденит (13,1%), баъзан эрозия ва яралар (3,6%) ҳосил бўлиши кузатилди. Касаллик даври 3 йилдан ортиқ бўлган беморларда жигардаги ўзгаришлар ҳисобига реактив гепатит (15,5%) ташхиси қўйилган.

Диссертациянинг **“Текширилаётган беморларда ЮРА ривожланиши учун хавф омилларини қўзғатувчи генлар полиморфизми таҳлили”** деб номланган тўртинчи бобида, ювенил ревматоид артрит билан касалланган болаларда IL-1 β -T-31C гени ва IL-6-C174G генининг полиморф вариантларининг тарқалиш частотаси ва муносабатини баҳолаш таҳлил қилинган.

ЮРАнинг кечиши ва ривожланишида IL-1 β -T-31C генларнинг пайдо бўлиш частотаси ва полиморфизм тузилишини аниқладик. Генетик тадқиқот мақсадида 59 нафар боланинг периферик қонидан фойдаланилган.

Назорат гуруҳи сифатида Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Гематология ва қон қуйиш илмий-тадқиқот институти “Молекуляр тиббиёт ва ҳужайра технологиялари” лабораториясида ЮРА билан касалланмаган 60 нафар болада ўрганиш давомида олинган генлар ва генотипларнинг пайдо бўлиш частотаси ҳақидаги маълумотлардан фойдаланилган. Асосий гуруҳ болалари иккита кичик гуруҳга бўлинди: Iа кичик гуруҳи – 42 нафар бўғим шакли билан ва Iб кичик гуруҳи - 17 нафар бўғим-висцерал шакли билан касалланган болалар олинган.

Назорат гуруҳида IL-1 β -T-31C полиморфизм аллеллари ва генотиплари частотасининг тақсимланиши ва ЮРАнинг бўғим ва бўғим-висцерал шакллари билан касалланган болалар.

Генотипларнинг кутилаётган ва кузатилаётган частотаси орасидаги статистик фарқларни rs1143627 полиморфизмининг Харди–Вайнберг мувозанати (ХВМ) бўйича таҳлил қилинган. rs 1143627 полиморфизми маълумотларидан кўриниб турибдики, кузатув гуруҳларидаги болалар мумкин бўлган барча генотипларнинг мавжудлиги билан ажралиб туради. Шу билан бирга асосий гуруҳда ҳам, назорат гуруҳида ҳам аслида олинган генотип частоталари уларнинг тақсимланишининг кутилаётган частоталарига мос келади, яъни генотип частоталарининг тақсимланиши ХВМ ($\chi^2 < 3,8$; $p > 0,05$) дан четга чиқмайди. Кутилаётган гетерозиготанинг кузатилгандаги нисбий оғиши куйидаги формула билан ҳисобланди: $D = (hobs - hexp)/hexp$. Асосий гуруҳда гетерозиготанинг кутилаётган ва кузатилаётган частоталари орасидаги фарқларнинг таҳлили кутилганга нисбатан кузатилган гетерозиготанинг максимал даражасини, яъни гетерозиготаларнинг ортиқлигини аниқлаган ($Hexp = 0,45$ га нисбатан $Hobs = 0,5$ мос равишда; $D = +0,11$). Бу ЮРА билан касалланган болаларнинг тахминан 35%и гетерозигота ҳолатда функционал ноқулай Т аллелларни ташишини билдиради. Шу билан бирга назорат гуруҳида, аксинча, С/Т гетерозигота генотипининг унча катта бўлмаган танқислиги аниқланди (0.29/0.35, мос равишда; $p = 0.1$). Назорат гуруҳида rs 1143627 полиморфизмининг кузатилаётган гетерозиготалик даражаси кутилганидан паст бўлган ($D = -0.17$). Асосий гуруҳ болалари учун Н индекси жуда юқори ижобий қийматга эга бўлган, яъни ўнг > 0 ($H = +0.11$) га тўғри келган, бу эса С/Т полиморфизм IL – 1 β (Т-31С) нинг гетерозигота генотипининг ЮРА ҳосил бўлишига таъсирини олдиндан айтиб бериш имконини берган.

Шундай қилиб, rs 1143627 полиморфизми геннинг генотиплари тақсимланишининг таҳлил қилинганлиги ЮРА билан касалланган болаларда жиддий бузилишлар хавфи билан боғлиқлигининг мустақил табиатини очиб берган ва rs 1143627 Тнинг аллел вариантининг иштирокини исботлаган.

Текширилаётган беморларда IL-6-C174G ривожланиши ва ЮРАнинг кечиши полиморф вариантларининг тарқалиш частотаси ва муносабатларини баҳолаш.

Геннинг полиморфизми фермент молекуласидаги аминокислотани алмаштириш билан боғлиқ. rs 1800795 популяция генининг ўрганилган

полиморф генотипик вариантларининг тақсимланишини генетик таҳлил қилиш давомида назорат гуруҳида ХВМ ($\chi^2=7.5$; $P=0.006$) генотип частоталарининг статистик жиҳатдан сезиларли даражада оғиши аниқланган. ХВМ дан бундай оғишни назорат гуруҳи фақат шу касалликнинг йўқлиги мезонлари асосида танланганлиги билан изоҳланади (яъни улар шартли равишда соғлом донорлар).

Аниқланган оғиш балки, гомозиготали генотиплардан (0.5/0.45 ва 0.16/0.11) вакиллар сонининг ортиши туфайли ЮРА ($H=-0.23$) билан касалланган болалар гуруҳида гетерозигота етишмовчилигининг юқори даражаси билан боғлиқдир. Шунинг учун rs 1800795 гени учун H индекси манфий чиқди, яъни < 0 нинг чап томонида жойлашган.

Шундай қилиб, тадқиқотларимиз функционал ноқулай аллел) (С) частотаси асосий гуруҳда сезиларли даражада юқори бўлиб, ёввойи аллел (G частотаси назорат гуруҳида сезиларли даражада юқори бўлган. Асосий ва назорат гуруҳлари орасидаги rs1800795 ген полиморфизм генотиплари частотасини таққослаш шуни кўрсатдики, асосий гуруҳдаги гетерозиготалар частотаси (C/G) назорат гуруҳига нисбатан 1,2 марта ортиқ.

ЮРА билан касалланган болаларда rs1143627 ген полиморфизми генотипларининг бўғим варианты (Iб кичик гуруҳи) тақсимланишининг қиёсий таҳлили назорат гуруҳига қараганда ноқулай гетерозиготали ва гомозиготали генотиплар ($\chi^2=2,2$; $P=0,1$; и $\chi^2=1,3$; $P=0,2$;) частотасининг бирмунча ошишини кўрсатди. Бу маълумотлар IL-1 β -T-31C ва IL-6-C174G генларнинг генотипик бирикмаларининг эпистатик таъсири битта полиморф маркерга нисбатан анча кучли эканлигини исботлайди.

Шундай қилиб, IL – 1 β -T-31C ва IL-6-C174G полиморфизмларини аниқлаш ювенил ревматоид артрит ташхиси, унинг клиник варианты ва даволаш тадбирларини амалга ошириш учун қўшимча мезон бўлган.

«Ювенил ревматид артритни ЦОГ -2 ингибиторлари билан хронотерапия усулида даволаш самарадорлигини баҳолаш» деб номланган диссертациянинг бешинчи бобида ЮРАда хронотерапия усулида ЦОГ-2 ингибиторлари билан даволаш самарадорлиги баҳоланган. Доридармонларни буюриш учун оптимал вақтни танлаш учун ЮРА билан касалланган беморларда кунлик термометрияни таҳлил қилинган, бу эса эрталаб соат 8:00 да, кундузи эса соат 14:00 дан 18:00 гача кузатиладиган тана ҳарорати кўтарилишининг икки чўққиси борлигини кўрсатган. Яллиғланиш жараёнининг чўққисини тасдиқлаш ЮРА билан касалланган беморлар қонида кортизол миқдори динамикаси ўрганилган. ЮРА билан оғриган беморларда қонда эрталабки соатларда кортизол миқдори 56 нмол/л дан 532 нмол/л гача сезиларли ўзгаришлари кузатилди. Куннинг иккинчи ярмида қонда кортизол даражасининг ўртача эрталабки кўрсаткичлардан ошиб кетишида иккинчи чўққиси кузатилган. Кузатилган беморларнинг яллиғланишга қарши таъсирга эга преднизолон қабул қилишини ҳисобга олиб, тана ҳарорати иккинчи акрофазасида хронотерапия усулида НЯҚП тавсия этилган. НЯҚПлар катта арсеналидан нимесулид препарати тавсия этилган. Препарат тана

хароратининг акрофазаси бошланишидан бир соат олдин, яъни бир марта 13.00 соатда буюрилган. ЮРА билан даволанаётган 54 нафар беморларда (22 нафар ўғил бола ва 32 нафар қиз бола) нимесулиднинг самарадорлигини ўрганилган. Ўртача ёш 9 ёш 8 ойни ташкил қилган. (5 ёш 3 ойлик дан 16 ёш 10 ойликкача). Касалликнинг ўртача давомийлиги 3 йил 9 ой (5 ойдан. 8 йилгача), 10 нафар беморда касалликнинг бўғим-висцерал шакли, 44 нафар беморда ЮРАнинг бўғим шакли кузатилган.

Нимесулид билан даволашнинг самарадорлиги клиник ва лаборатория маълумотлари бўйича баҳоланган. Клиник ва лаборатория параметрларни тадқиқот бошланишидан 2-4 ҳафта, 8 ҳафта ва 6 ойдан кейин ўтказилган. Нимесулид билан даволаш фонида бўғимларда оғриқларнинг камайиши, ёки эрталабки қотишиш давомийлигини камайиши, бўғимларнинг ҳаракатчанлиги ва фаоллиги ошиши кузатилган. Нимесулиддан фойдаланиш биринчи икки-тўртинчи ҳафтасидан кейин, беморларнинг 57,4% да АСР 20, 24,1% да – АСР 50, 3,7% да АСР 70га жавоб кузатилган. Даволашнинг 8-ҳафтасига келиб, 43 нафар (79,6%) беморда препаратнинг самарадорлиги қайд этилган, шундан АСР 20га жавоб 14,8%, АСР 50 га жавоб 35,1%, АСР 70 га жавобда 29,6% га эришилган.

Иккинчи ойнинг охирида ЭЧТнинг сезиларли пасайиши ва нормаллашуви фақат асосий гуруҳ беморларида кузатилган. Анъанавий даволашда бўлган беморларда, ЭЧТнинг бироз пасайиши бўлса-да, аммо биронта беморда кўрсаткичлар меъёрлашуви кузатилмаган.

Хронотерапия давоси ўтказган беморларнинг касаллик тарихи кузатиб борилганда, ремиссия даврининг 8-12 ойга узайиши, яъни икки марта ортиши кузатилган. Бундан ташқари, НЯҚПларнинг ножўя таъсирини кўрсатувчи беморларнинг шикоятлари сезиларли даражада камайган. Бунга ЮРА билан касалланган беморларда хронотерапия усулида нимесулид препаратини қўллаш энг мақбул ва хавфсиз даволаш усули сифатида қараш мумкин. Олинган тажрибага кўра, стандарт давога чидамли аутоиммун касалликларни даволашда нимесулид препаратини ишлатиш мақсадга мувофиқлиги аниқланган.

ЮРА натижасини прогноз қилиш алгоритмларини ишлаб чиқилган. Ноҳуш прогностик ахборот базис даволаш кеч бошланганлиги (ПК=-4,0), DAS4 индекси > 3,5(ПК=-4,0), фаол бўғимларнинг сони камида 10 (ПК=-3,5), эрта босқичда эрозиялар мавжудлиги (ПК=-3,5), Ричи индекси > 10 (ПК=3,0), учдан ортиқ бўғимларда экссудация мавжудлиги (ПК=-3,5), СРО 24 мг/лдан ортиқ (ПК=- 2,5), оғриқли бўғимлар сони 5 дан кўп ПК=-2,0).

Прогностик ноҳуш белгилари мавжудлиги: касалликнинг фаол даври (кўп миқдорда шишган ва оғриқли бўғимлар), эрта босқичда эрозиялар мавжудлиги, РФнинг ошиши, ЭЧТ ва СРО ошиши прогрессивланувчи касаллик ҳамда, беморда ногиронлик хавфи юқорилиги тўғрисида олдиндан прогноз қилиши имконини берган. ЮРАнинг ноҳуш прогнози: бўғимларда рентгенологик прогрессивланувчи деструкция, таянч-ҳаракат тизими функцияси қайтмас жараёнлар шаклланиши, бўғимларда жарроҳликни амалга

ошириш хавфи ошиши ва беморларнинг эрта ногиронлигига ҳамда умр қисқаришига олиб келган.

Касаллик оқибатини прогноз қилиш натижасида, касалликнинг нохуш оқибатларнинг олди олинган. Бунинг учун замонавий тиббиётнинг барча кучларидан ва воситаларидан фойдаланиш зарур. ЮРАни даволашнинг нохуш таъсирини аниқлаш учун прогностик ёндашувдан фойдаланиш касалликнинг ривожланишини олдини олиш ва терапевтик тактиканинг энг маъқул вариантини танлашнинг замонавий ва самарали усули ҳисобланади.

Шундай қилиб, олиб борилган тадқиқотлар асосида, ювенил ревматоид артритнинг агрессив кечиши, анъанавий даво самарадорлиги камлиги, даволашдаги ножўя таъсирининг юқори частотаси касалликнинг самарали ва шу билан бирга хавфсиз усулларни топиш зарурлигини белгилайди. Бу даволаш учун хронофармакологик ёндашувга тўлиқ мос келади, унинг ёрдамида НЯҚПларни буюриш учун мақбул вақт ҳисобланади, бу даволаш самарадорлигини оширади, ремиссиянинг бошланишини тезлаштириш, унинг давомийлигини узайтириш ва дори-дармонларнинг ножўя таъсирини камайтириши билан ифодаланган.

ХУЛОСАЛАР

«Ювенил ревматоид артритнинг клиник – генетик тавсифи ва унинг хронотерапия натижалари прогнози» мавзусидаги тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) илмий даражасини олиш учун бажарилган диссертация иши натижалари бўйича қуйидаги хулосалар берилди:

1. Болаларда ювенил ревматоид артритнинг таркибида олигоартритнинг прогрессив варианты (58.4%) бўғим шаклининг полиартритик варианты (41.6%), устидан устунлиги аниқланди, учраши 7 ёшдан 14 ёшгача намоён бўлди.
2. Анъанавий даволашда дори препаратларнинг ножўя таъсири таҳлили 32,1% ошқозоннинг функционал бузилиши, 22,6% гастрит, 13,1% гастродуоденит, 3,6% яра касаллиги, 15,5% реактив гепатит касалликлари аниқланди. ЮРАни анъанавий даволаш фонида кузатилган асоратлар юқорилиги, беморларда доимий ремиссия йўқлиги ва касалликни узок муддатли даволаш курслари ўтказиш учун даволашнинг самарали усулини излашга асос бўлган.
3. Болаларда ювенил ревматоид артритнинг ривожланиши ва кечишида IL-1 β (T-31C) и IL-6 (C174G) ген полиморфизмини ўрганиш касалликнинг эрта ташхиси ва прогнози учун зарур эканлигини кўрсатди. Асосий ва назорат гуруҳлари орасидаги rs 1800795 ген полиморфизм генотиплари частотасини таққослаш шуни кўрсатдики, асосий гуруҳдаги гетерозиготалар (G/C) частотаси назорат гуруҳига нисбатан 1,2 марта ортиқ.
4. Ювенил ревматоид артритни нимесулид билан хронотерапия усулида даволашнинг самарадорлиги 79.6% бўғим синдроми ва беморларнинг

70% касалликнинг тизимли шаклида ижобий натижасини кўрсатди, лаборатор кўрсаткичларнинг меъёрлашуви, ремиссия даврларининг 8 ойгача узайиши билан ифодаланади.

5. Ювенил ревматоид артритнинг клиник хусусиятларини ўз ичига олган, диагностик алгоритм асосида қўзғатувчи омиллар ва прогрессив полиартритнинг прогностик белгиларилари бемор болалар ўртасида хавф гуруҳини тузиш имконини беради. Нохуш прогностик белгилар қуйидагилар: базис даволаш кеч бошланганлиги (ПК=-4,0), DAS4 индекси > 3,5 (ПК=-4,0), фаол бўғимларнинг сони 10тадан кам (ПК=-3,5), эрта босқичда эрозиялар мавжудлиги (ПК=-3,5), Ричи индекси > 10 (ПК=3.0), учдан ортиқ бўғимларда экссудация мавжудлиги (ПК=-3,5), СРО 24 мг%дан ортиқ (ПК= - 2,5), оғриқли бўғимлар сони 5 дан кўп (ПК=-2.0).

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01_ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ПЕДИАТРИЧЕСКОМ
МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

МАЛЛАЕВ ШУХРАТ ШЕРКУЛОВИЧ

**КЛИНИКО - ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЮВЕНИЛЬНОГО
РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА И ПРОГНОЗ ЕГО ИСХОДА ПРИ
ХРОНОТЕРАПИИ**

14.00.09 – Педиатрия

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

Ташкент – 2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2020.2.PhD/Tib1358

Диссертация выполнена в Ташкентском педитатрическом медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tpti.uz) и Информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziynet.uz).

Научный руководитель: **Алимов Анвар Валиевич**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Шамансурова Эльмира Амануллаевна**
доктор медицинских наук, профессор

Шамсиев Фазлитдин Сайфутдинович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Республиканский специализированный научно-практический центр педиатрии**

Защита диссертации состоится «___» _____ 2021 г. в «___» часов на заседании Научного совета 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:tashpmi@gmail.ru.)

С докторской 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 «___» _____ 2021 года.
(Протокол рассылки №__ от «___» _____ 2021 года.)

Д.И Ахмедова
Председатель научного совета по присуждению
учёной степени, доктор медицинских наук, профессор

К.Н Хаитов
Ученый секретарь Научного совета по присуждению
учёной степени, доктор медицинских наук

А.М Шарипов
Председатель Научного семинара при научном совете
по присуждению учёных степеней, доктор медицинских
наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и необходимость темы диссертации. В настоящее время происходит рост числа ревматических заболеваний среди различных слоев населения в мире, широкое распространение ювенильного ревматоидного артрита среди детей имеет большое значение как насущная проблема, занимающая особое место. По оценкам ведущих ученых мира, «...распространенность ювенильного ревматоидного артрита в разных странах составляет от 0,5 до 2 %...»¹ В Европе ювенильный ревматоидный артрит встречается у 16 из 100 000 детей, заболевание наблюдается у детей пубертатного возраста, долгое время сопровождается признаками воспаления в суставах, имеет ограниченную подвижность в нескольких суставах и вызывает раннюю инвалидизацию у детей при ювенильном ревматоидном артрите. В связи с этим, несмотря на большой опыт в диагностике и лечении ювенильного ревматоидного артрита, необходимо повышать эффективность методов ранней диагностики, лечения и профилактики заболевания.

Во всем мире особое внимание уделяется вопросам ранней диагностики, усовершенствования лечения и профилактике ювенильного ревматоидного артрита у детей. В связи с этим влияние факторов риска на формирование ювенильного ревматоидного артрита у детей, клиническая картина и особенности функциональных нарушений суставов, разработка критериев ранней диагностики и прогноза заболевания, разработка мер по уменьшению воспалительного процесса путем назначения противовоспалительных нестероидных препаратов зависят от биоритма, а также совершенствование методов лечения.

В нашей стране проводятся комплексные реформы по развитию медицинского сектора приведению медицинских услуг в соответствие с мировыми стандартами, совершенствованию методов раннего выявления, лечения и профилактики ревматических заболеваний у детей. В нашей стране определены такие приоритеты, как «...внедрение современных методов диагностики и лечения, оказание высококачественных медицинских услуг, в том числе внедрение и развитие телемедицины...»². В связи с этим целесообразно разработать эффективные методы ранней диагностики, лечения и профилактики клинико-генетических признаков ювенильного ревматоидного артрита у детей.

Данное диссертационное исследование в определенной степени соответствует задачам, определенных в Указах Президента Республики

¹ Бабаева, А. Р., Калинина Е.В, Бакумов П.А. Инновационная терапия ревматоидного артрита: алгоритмы и цели лечения // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2018. – Т.66. – №2. – С. 3-9.

² в Указах Президента Республики Узбекистан за №-124 от 25 мая 2021 года "О мерах по внедрению совершенно новых мер в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых реформ в системе здравоохранения"

Узбекистан за №-6110 от 12 ноября 2020 года «О мерах по внедрению совершенно новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ», УП за №-4440 от 19 сентября 2019 года «Совершенствование медико-социальной помощи детям с редкими и другими наследственными заболеваниями». Решения «О дополнительных мерах по развитию сферы здравоохранения», «О повышении качества и дальнейшем расширении охвата медицинской помощью, оказываемой женщинам, репродуктивного возраста, беременным и детям», ПП №-4513 от 8 ноября 2019 года, а также в иных нормативно-правовых актах, связанных с данной деятельностью.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационное исследование выполнено по части IV «Медицина и фармакология» в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии республики.

Степень изученности проблемы. Согласно клиническим рекомендациям Европейской ассоциации ревматологов, на ювенильный ревматоидный артрит приходится 16-23 случая на 100 000 жителей (Hideto.K. 2016; Cutolo M. 2018). Помимо широкой распространенности ювенильного ревматоидного артрита в детском возрасте, также важны возрастные аспекты его формирования. Отмечается, что первые клинические признаки могут наблюдаться на втором году жизни в виде симптомов опухоли в суставах (Неудахин Е.В.2018). Согласно исследованиям других авторов, симптомы заболевания чаще всего выявляются в возрасте 11-13 лет. (Gibbs J.E., Ray D.W.2013). В связи с этим важно изучить вопрос о факторах риска, которые приводят к развитию данного состояния.

В зарубежной литературе большое внимание уделяется иммуногенетическим факторам как одному из основных компонентов патогенеза ювенильного ревматоидного артрита. На основании многолетних исследований изучения биоритма циркадиана при различных заболеваниях у детей: определена высокая эффективность хронофармакологического подхода в лечении атопического дерматита, гипотрофии, муковисцидоза. У пациентов с ревматоидным артритом болевой синдром быстро купируется при применении препарата индометацин во второй половине дня и вечером, а температура тела нормализуется (Неудахин Е.В. 2018).

В нашей стране ряд ученых проводят научные исследования по диагностике и эффективному лечению различных ревматических заболеваний реактивный артрит, ревматическая лихорадка, ювенильный ревматоидный артрит у детей (Э.А.Шамансурова 2017, 2018; А.В.Алимов 2019, 2020, 2021.); на основе ранней диагностики ювенильного ревматоидного артрита (Рахимгазиев У.Г.2017, 2018), однако клиничко-генетические варианты ювенильного ревматоидного артрита у детей не были полностью и всесторонне изучены.

Определенное внимание уделяется критериям диагностики ювенильного ревматоидного артрита. Выявление полиморфизма генов позволяет определить развитие ювенильного ревматоидного артрита. Несмотря на многочисленные исследования по этой проблеме, многие вопросы, касающиеся клинических и генетических особенностей ювенильного ревматоидного артрита, остаются нерешенными до конца. В связи с этим представленная диссертационная работа актуальна, поскольку исследование направлено на достижение новых научных результатов, а их внедрение поможет решить клинические проблемы, в первую очередь, оптимизировать и улучшить лечение ювенильного ревматоидного артрита у детей.

Связь темы диссертации с научно – исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в Ташкентском педиатрическом медицинском институте в рамках научного проекта № 01.980006703 "Диагностика, лечение и профилактика врожденных и приобретенных заболеваний у детей" (2017-2021) в соответствии с планом научных работ.

Целью исследования явились изучение клинико-генетические аспекты и совершенствование хронофармакологического подхода к лечению ювенильного ревматоидного артрита.

Задачи исследования заключается в следующем:

оценить особенности клинико-лабораторных проявлений ювенильного ревматоидного артрита.

выявить эффективность традиционной терапии ювенильного ревматоидного артрита и выявить побочные действия лекарственных препаратов.

определить роль полиморфизмов генов ИЛ-1 β - T31C и ИЛ-6 - C174G в формировании ювенильного ревматоидного артрита.

апробировать хронофармакологический подход к назначению НПВП в лечении ювенильного ревматоидного артрита и провести сравнительную оценку эффективности традиционной терапии и хронотерапии.

разработать прогностические критерии исхода ювенильного ревматоидного артрита.

Объектом исследования были 84 детей с ювенильным ревматоидным артритом в возрасте от 3 до 16 лет в период 2017 по 2020 год, которые были взяты из отделения кардиоревматологии клиники Ташкентского педиатрического медицинского института.

Как предмет исследования была периферическая кровь для биохимических и генетических исследований.

Методы исследований: В диссертационной работы использованы, общеклинические, молекулярно-генетические, рентгенологические, клинико-биохимические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказаны молекулярно-генетические механизмы формирования воспалительного процесса мелких и крупных суставов, развития ювенильного

ревматоидного артрита и установлена значимость полиморфизма генов ИЛ-1 β -Т31С и ИЛ-6-С174G в развитии и течении ЮРА у детей;

выявлены особенности клинико-лабораторных проявлений ювенильного ревматоидного артрита;

проанализирована эффективность проводимой в настоящее время традиционной терапии ЮРА и установлен удельный вес побочных действий медикаментозной терапии;

на основании сведений о суточных колебаниях температуры тела, продукции ряда гормонов, предложена схема назначения НПВС в комплексе лечения ЮРА, оценена ее эффективность.

Практические результаты исследования заключается в следующем:

разработаны персонифицированный подход в лечении ЮРА у детей, предусматривающий хронотерапевтический подход к назначению НПВП позволило получить выраженный клинико-лабораторный эффект.

выявление полиморфизмов ИЛ-1 β -гена Т31С и ИЛ-6-гена С174G может являться объективным критерием диагностики ювенильного ревматоидного артрита ее клинического варианта для обоснования патогенетических подходов.

установленные прогностические алгоритмы для определения исхода заболевания, которые позволят своевременно назначить адекватный объем лечебных мероприятий.

Достоверность результатов исследования подтверждена применением в исследовании современных методов и подходов в диссертационной работе, обоснованием теоритических основ полученных результатов, методологических подходов к проведению настоящей работы, соответствием подбора пациентов к поставленным задачам, достаточным объемом общеклинических, биохимических, генетических и статистических исследований, критическим сравнением достигнутых результатов с международными и отечественными работами, подтверждением логической обоснованности представленных выводов уполномоченными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследований.

Научная значимость полученных результатов заключается в том, что на основании проведенного ретроспективного и проспективного исследования, включающего изучения клинико-генетических и биохимических показателей проявлений ювенильного ревматоидного артрита у детей, выявлены критерии ранней диагностики и сформулированы предложения по профилактике ЮРА у детей, что вносит существенный вклад в совершенствование научных исследований в области педиатрии и детской ревматологии.

Практическая значимость исследования заключается в том, что полученные результаты открывают путь к раннему выявлению детей с высоким риском формирования ювенильного ревматоидного артрита и соответственно предупреждению развитие ревматических заболеваний, что в итоге позволит снижение числа ревматических заболеваний и повлияет на

улучшение прогноза, уменьшение инвалидизации и повышение качества жизни данной категории населения.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных результатов исследования по усовершенствованию диагностических и лечебных мероприятий больных детей с ювенильным ревматоидным артритом:

утверждена методическая рекомендация “Клинико-генетическая характеристика ювенильного ревматоидного артрита и прогноз его исхода при хронотерапии” (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан 8н-р/497 от 23 ноября 2020 года). Данная методическая рекомендация способствует клиническому улучшению состояния, нормализации лабораторных показателей.

Результаты проведенных исследований внедрены в практику кардиоревматологического отделения ГБ№ 4 города Ташкента, в отделении детской кардиоревматологии в клиники ТашПМИ (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан 0809/15008 от 19 октября 2021 года). Это позволило повысить экономическую эффективность за счет удлинения ремиссии, снижения частоты рецидивов заболевания, улучшения качества жизни больных путем применения разработанного нами комплексного метода лечения больных детей с ювенильным ревматоидным артритом.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были представлены и доложены на 2-х международных и 3-х республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 5 журнальных статей, в том числе 3 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 5 глав собственных исследований, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 118 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе «Современное состояние проблемы ювенильного ревматоидного артрита (обзор литературы)» посвященной обзору литературы

приводится современное состояние проблемы ювенильного ревматоидного артрита и новых подходов к лечению, дается обоснование эффективности и целесообразности хронофармакологического подхода в лечении различных заболеваний у детей.

Вторая глава диссертации «**Клиническая характеристика обследованных больных и методы исследования**» дается подробная клиническая характеристика обследованных больных и описание методов исследования.

Для решения поставленных задач нами обследовано 84 больных ЮРА, из них 74 (88,1%) с суставной формой и 10 (11,9%) с суставно-висцеральной формой болезни. Исследования проведены на базе детского кардиоревматологического отделения клиники ТашПМИ (гл.врач Джалилов А.А.). Из 84 больных 47 (55,9%) мальчиков и 37(44,1%) девочек в возрасте от 2 до 16 лет (средний возраст $11,2 \pm 0,8$ года). Продолжительность заболевания составляла от 3 месяцев до 8 лет. Распределение обследованных больных в зависимости от возраста и пола представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Распределение обследованных больных в зависимости от возраста и пола.

Возраст	Всего		мальчики		девочки	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
3-7 лет	21	25	19	40	10	27
7-16 лет	63	75	28	60	27	73
Всего:	84	100	47	100	37	100

Абсолютное большинство обследованных нами больных были дети школьного возраста. Среди обследованных нами больных более половины (52,4%) составляли дети со сроком болезни до 1 года, 1-3 года у 32,1%, 3-5 лет 13,1%, более 5 лет-2,4%. Под сроком болезни мы подразумевали время после установления диагноза, а сроки установления диагноза колебались от 4 месяцев и более 2 лет. Несмотря на достаточную четкость критериев ранней диагностики ЮРА, на диагностику заболевания у наблюдаемых нами больных в более чем трети случаев потребовалось более года, и только у 13(15,5%) больных диагноз был поставлен своевременно. Учитывая агрессивность течения ЮРА, срок постановки диагноза имеет большое значение, т.к. своевременно начатое лечение обуславливает прогноз заболевания. Из 84 больных 72 (85,7%) больным предварительно были поставлены другие диагнозы. Абсолютному большинству (63,9%) больных первоначально был поставлен диагноз реактивный артрит.

В третьей главе «**Клинико-лабораторные проявления ювенильного ревматоидного артрита на современном этапе**» анализируются клинико-

лабораторные проявления ювенильного ревматоидного артрита на современном этапе. Изучение провоцирующих факторов в развитии ЮРА показывает, что во всех возрастных категориях в абсолютном большинстве случаев ими являются переохлаждение (42,8%) и инфекция (14,3%). Необходимо отметить, что при полиартикулярном варианте суставной формы и суставно-висцеральной форме провоцирующим моментом явилась инфекция, а при олиго-моноартритическом вариантах суставной формы в качестве провоцирующего фактора было переохлаждение. Изучение клинических проявлений ЮРА показывает, что в дебюте болезни у абсолютного большинства (86,9%) обследованных нами больных отмечалось ухудшение общего состояния: слабость, утренняя скованность, артралгии, похудание, субфебрильная лихорадка. Все эти симптомы, как правило, предшествовали клинически выраженному поражению суставов. Кроме того, у 58,3% больных с активным суставным синдромом имели место экстраартикулярные проявления: развитие атрофии мышц, расположенных проксимальные сустава, вовлеченного в патологический процесс, общая дистрофия, задержка роста.

Оценка критериев диагностики ЮРА выявило, что для абсолютного большинства обследованных нами больных были характерны такие признаки как, артрит продолжительностью 3 мес. и более (100%), артрит второго сустава (86,9%), возникший через 3 мес. и позже, утренняя скованность (81%), симметричное поражение мелких суставов (71,4%), выпот в полость сустава (65,4%). В пораженном суставе отмечались боль, отек, деформация и ограничение движения, повышение температуры кожи. Чаще поражались крупные и средние суставы – коленные, голеностопные, лучезапястные, локтевые, тазобедренные. У 10 (11,9 %) больных отмечалось поражение шейного отдела позвоночника.

Таблица 2.

Клинические формы ЮРА у обследованных больных.

Клинические формы ЮРА	абс.	%
Суставная форма олигоартрит	39	46,4
Полиартрит	35	41,6
Суставно-висцеральная форма; с поражением сердца	3	3,6
С поражением почек	4	4,8
С поражением легких	1	1,2
Сочетанные поражения	2	2,4
Всего:	84	100

Анализ клинических форм ЮРА показал, что у большинства больных (46,4%) отмечался олигоартритический вариант суставной формы. У 12 наблюдаемых нами больных отмечался персистирующий вариант олигоартрита, который характеризовался тем, что в течение всего периода заболевания поражались до 4 суставов. Прогрессирующий олигоартрит имел место у 27 обследованных больных и ему было свойственно увеличение числа пораженных суставов после 6 месяцев болезни. Полиартикулярный вариант ЮРА отмечался у 35 (41,6%) обследованных больных, из которых 6 были серопозитивными по ревматоидному фактору. ЮРА является ранним дебютом ревматоидного артрита взрослых. Суставно-висцеральная форма отмечалась у 10 (8,4%) обследованных нами больных и клинически характеризовалась высокой температурной реакцией, носящей интермиттирующий характер, не снижающийся при лечении антибиотиками. У 4 больных заболевание протекало с поражением почек, у 3 больных с поражением сердца, у 1- с поражением легких, у 2 – отмечались сочетанные поражения внутренних органов. У 1 девочки дошкольного возраста болезнь протекала по типу синдрома Стилла, а у 1 мальчика по типу синдрома Висслера-Фанкони.

Первая степень активности заболевания установлена у 43 (51,1%) больных с поражением не более 4 суставов, минимальными значениями СОЭ – до 20 мм\час, нормальным уровнем С – реактивного белка (СРБ); вторая степень документирована у 32 (38%) при интермиттирующем течении артрита и значениях СОЭ не более 40 мм/час, погранично повышенных СРБ; третья степень регистрировалась у 9 (11%) при наличии системных проявлений артрита, большого количества припухших и болезненных суставов, длительностей утренней скованности более часа и высокой иммунологической и гуморальной активности – высокие значения СРБ и /или положительный РФ, СОЭ > 40 мм / час.

Оценка активности ревматоидного процесса с помощью индекса DAS4 показала, что в группе больных с минимальной активностью параметры существенно не изменялись или имели тенденцию к снижению у большинства детей. У пациентов с 2-й степенью активности в 19 (59,3%) случаев выявлено увеличение DAS4, в 13 (40,6%) случаев – некоторое снижение или отсутствие изменений параметра. У пациентов с 3-й степенью активности в 4 (44,4%) случаев отмечалось значительное увеличение DAS4 параллельно с увеличением активности (СОЭ от 46 до 50 мм/час, СРБ- от 6 мг/% до 36 мг/%) и количества больных с полиартритом. В 5(55,6%) случаев значения DAS4 существенно не изменялись или имели тенденцию к незначительному снижению. Степень активности ЮРА по лабораторным критериям у половины больных соответствовал I степени (51,1%), II степень активности у 38% и III степень – у 11%.

Анализ сроков ремиссии показывает, что у абсолютного большинства больных 69 (82,1%) средняя длительность ремиссии составляет 4 месяца, при этом не выявлена зависимость от степени активности заболевания. Это свидетельствует о том, что проводимая терапия не приводит к полной

клинико-лабораторной ремиссии, следствием чего является частые рецидивы и прогрессирование заболевания.

Анализ частоты встречаемости рентгенологических критериев ЮРА согласно критериям Штейнброккера показывает, что у более (63,1%) половины обследованных нами больных отмечалась первая стадия анатомических изменений по Штейнброккеру, т.е. – эпифизарный остеопороз, у 32,1% больных мы констатировали сужение суставной щели и наличие единичных эрозии. Деструкция хряща и кости имело место у троих (3,6%) больных со сроком заболевания более 3 лет. Анкилоз сформировался у одной (1,2%) больной девочки с синдромом Стилла. У большинства (52,4%) обследованных нами больных в фазе обострения отмечался III функциональный класс по Штейнброккеру. В фазе ремиссии у большинства больных отмечался II функциональный класс по Штейнброккеру.

Установлено, что все больные с суставно-висцеральной формой получали преднизолон и 80% - метотрексат. Удельный вес больных, с суставной формой находящихся на гормонотерапии так же достаточно высок (64,3%). Из нестероидных противовоспалительных препаратов большинство больных в стационаре получали диклофенак (50%). Динамика клинико-лабораторных проявлений ювенильного ревматоидного артрита на фоне традиционной терапии показывает, что положительные результаты в основном были характерны для больных с минимальной активностью заболевания и для больных со второй степенью активности, где сразу после постановки диагноза была назначена базисная терапия. Пациенты со второй степенью активности, которым базисная терапия была проведена в более поздние сроки из – за несвоевременной диагностики заболевания и больные с третьей степенью активности представляли наибольшую сложность в достижении эффективности терапии и у них мы не отметили положительной динамики клинико-лабораторных симптомов. Даже у больных с положительной динамикой клинико-лабораторных показателей полная ремиссия была отмечена только у 5 (16,6%) больных. Более того, у абсолютного большинства больных со сроком заболевания более 2 лет отмечены побочные действия лекарственных препаратов. У абсолютного большинства 60 (71,4%) обследованных нами больных отмечались различные заболевания со стороны желудочно-кишечного тракта. Если у детей на ранних этапах заболевания констатировались функциональные расстройства со стороны ЖКТ (32,1%), то по мере прогрессирования болезни отмечались признаки гастрита (22,6%), гастродуоденита (13,1%), иногда с образованием эрозии и язв (3,6%). У всех больных со сроком заболевания более 3 лет диагностирован реактивный гепатит (15,5%).

В четвертой главе **«Значение полиморфизма генов течение и развития ЮРА у обследованных больных»** проведен анализ частоты распределения и оценки взаимосвязи полиморфных вариантов гена IL – 1 β (T-31C) гена IL – 6 (C174G) у детей с ювенильным ревматоидным артритом.

Частота распределения и оценка взаимосвязи полиморфных вариантов гена IL – 1 β (T-31C) течение и развития ЮРА.

Нами проведено определение частоты встречаемости и структуры полиморфизма генов IL – 1 β (T-31C) течение и развития ЮРА.

С целью генетического исследования была использована периферическая кровь 59 детей с ЮРА. В качестве контрольной группы использовались данные о частоте встречаемости генов и генотипов, полученные в ходе исследования у 60 детей без ЮРА в НИИ гематологии и переливания крови Мз РУз в лаборатории «Молекулярной медицины и клеточных технологий». Дети основной группы были разделены на две подгруппы: Ia подгруппа – 42 с суставной формой и, Ib подгруппа – 17 ребенка с суставно-висцеральной формой.

Распределение частоты аллелей и генотипов полиморфизма IL – 1 β (T-31C) у группы контроля и детей с суставной и суставно-висцеральной формой ЮРА.

Нами были проанализированы статистические различия между ожидаемой и наблюдаемой частотой генотипов по равновесию Харди–Вайнберга (РХВ) полиморфизма rs1143627.

Как видно из данных полиморфизм rs 1143627. характеризовался наличием все возможных генотипов у детей в группах наблюдения. При этом, как в основной группе, так и в группе контроля, фактически полученные частоты генотипов согласуются с ожидаемыми частотами их распределения, т.е. распределение генотипических частот не отклоняется от РХВ ($\chi^2 < 3,8$; $p > 0,05$).

Относительное отклонение ожидаемой гетерозиготности от наблюдаемой, рассчитывалось по формуле: $D = (h_{obs} - h_{exp})/h_{exp}$. В основной группе анализ различий между ожидаемой и наблюдаемой частотами гетерозиготности выявил максимальный уровень наблюдаемой гетерозиготности по сравнению с ожидаемой, т.е. избыток гетерозигот ($H_{obs} = 0,5$ против $H_{exp} = 0,45$ соответственно; $D = +0,11$).

Это означает, что примерно 35% детей с ЮРА несут функционально неблагоприятный аллель Т в гетерозиготном состоянии. В то же время в группе контроля, наоборот, был выявлен незначимый дефицит гетерозиготного генотипа С/Т (0,29/0,35 соответственно; $p = 0,1$).

Уровень наблюдаемой гетерозиготности полиморфизма rs 1143627 в группе контроля был ниже ожидаемого ($D = -0,17$). Для детей основной группы показатель Н имел довольно высокое положительное значение, т.е. находился правее > 0 ($H = +0,11$), что позволяет прогнозировать влияние гетерозиготного генотипа С/Т полиморфизма IL – 1 β (T-31C) на формирование ЮРА.

Таким образом, проанализированный характер распределения генотипов полиморфизма rs 1143627 гена выявил самостоятельный характер его ассоциированности с риском серьезных нарушений у детей ЮРА и доказывает участие аллельного варианта rs 1143627Т.

Частота распределения и оценка взаимосвязи полиморфных вариантов гена IL – 6 (C174G) развитие и течение ЮРА у обследованных больных.

Полиморфизм гена связан с аминокислотной заменой в молекуле фермента. Популяционно – при генетическом анализе распределения изучаемых полиморфных генотипических вариантов rs1800795 гена, в группе контроля было обнаружено статистически значимое отклонение частот генотипов от РХВ ($\chi^2=7,5$; $P=0,006$), что, вероятно, связано со спецификой популяционной выборки. Подобное отклонение от РХВ можно объяснить тем, что группа контроля, возможно, отобрана на основании критериев отсутствия только данного заболевания (т.е. они условно здоровые доноры). Выявленное отклонение, возможно, и связано с высоким уровнем дефицита гетерозигот в анализируемой группе детей с ЮРА ($H=-0,23$) за счёт увеличения количества представителей с гомозиготных генотипов (0,5/0,45 и 0,16/0,11). Следовательно, для rs1800795 гена, показатель H оказался отрицательным, т.е. находится левее <0 .

Таким образом, наши исследования показали, что частота функционально неблагоприятного аллеля (С) была достоверно выше в основной группе, а частота дикого аллеля (G) - в контрольной группе. Сравнение частоты генотипов полиморфизма rs1800795 гена между основной и контрольной группой показало, что в основной группе частота гетерозигот (С/G) более чем в 1,2 раза выше, чем в группе контроля.

При сравнительном анализе распределения генотипов полиморфизма rs1143627 гена у детей ЮРА с суставной вариант (Iб подгруппа) наблюдалось незначительное увеличение частоты неблагоприятных гетеро- и гомозиготных генотипов ($\chi^2=2,2$; $P=0,1$; и $\chi^2=1,3$; $P=0,2$), чем в группе контроля. Эти данные доказывают, что эпистатическое действие генотипических сочетаний генов IL – 1 β (T-31C) и IL – 6 (C174G) намного интенсивнее и сильнее, чем отдельного полиморфного маркера.

Таким образом, определение полиморфизмов IL – 1 β (T-31C) и IL – 6 (C174G) может являться дополнительным критерием диагностики ювенильного ревматоидного артрита, ее клинического варианта, и проведении лечебных мероприятий.

В пятой главе «**Оценка эффективности хронотерапии ингибиторами ЦОГ-2 в лечении ЮРА**» дается оценка эффективности хронотерапии ингибиторами ЦОГ-2. Для выбора оптимального времени назначения лекарственных препаратов нами проведен анализ суточной термометрии у больных ЮРА, который показал, что имеются два пика повышения температуры тела, отмечаемая утром в 8 часов, и днем с 14 до 18 часов. Подтверждением пика воспалительного процесса является и полученные нами данные о динамике уровня кортизола в крови у больных ЮРА. У больных ЮРА отмечены значительные колебания уровня кортизола в крови в утренние часы от 56нмоль/л до 532нмоль/л. Днем отмечался второй пик подъема уровня кортизола в крови превышающий в среднем утренние показатели. Учитывая,

что большинство наблюдаемых нами больных в утренние часы получали гормонотерапию преднизолоном, обладающего противовоспалительным эффектом, мы согласно хронотерапии во вторую акрофазу температуры тела рекомендовали больным прием НПВП. Предметом выбора из большого арсенала НПВП был нимесулид. Основанием для этого послужило то что, важнейшим патогенетическим механизмом, сопровождающим развитие различных болезненных процессов, протекающих в человеческом организме, является гиперэкспрессия циклооксигеназы (ЦОГ) 2-го типа. Препарат назначался за один час до наступления акрофазы температуры тела, т.е. в 13.00 часов однократно. Мы изучали эффективность нимесулида у 54 больных ЮРА (22 мальчиков и 32 девочек). Средний возраст составил 9 лет 8мес. (от 5 лет 3 мес. до 16 лет 10 мес.). Средняя продолжительность заболевания 3 года 9 мес. (от 5 мес. до 8 лет) 10 пациентов имели суставно-висцеральную форму заболевания, 44- суставную форму.

Эффективность терапии нимесулидом оценивали по показателям клинических и лабораторных данных. Оценку клинических и лабораторных параметров проводили в момент начала исследования, на 2-4 неделе, 8-й неделе, затем через 6 месяцев. На фоне терапии нимесулидом отмечено выраженное улучшение со стороны суставного синдрома в виде уменьшения количества вовлеченных суставов, купирования или уменьшения выраженности артралгий, сокращения длительности утренней скованности, увеличение объема движений в суставах. Уже после первых двух – четырех недель применения нимесулида 57,4% пациентов продемонстрировали ответ ACR20, 24,1%- пациентов – ACR 50, 3,7%- ACR70. К 8- неделе эффективность препарата отмечена у 43 (79,6%) пациентов, из них ответ ACR20 достигнут у 14,8%, ACR 50- у 35,1%, ACR 70- у 29,6%.

К концу второго месяца наблюдения зарегистрировано достоверное снижение и нормализации СОЭ только у больных основной группы. У больных находящихся на традиционной терапии хотя и отмечается некоторое снижение показателей СОЭ, но нормализации не отмечалось ни у одного больного.

Наблюдение в катамнезе за больными, находящимися на хронотерапии свидетельствуют о более стойкой и пролонгированной ремиссии, составляющей в среднем 8-12 месяцев, т.е. об удлинении ее в два раза. Более того, значительно уменьшились жалобы больных, свидетельствующих о побочных действиях НПВП. Это дает основание считать хронотерапию нимесулидом у больных ЮРА наиболее оптимальным и безопасным методом лечения. Полученный опыт позволяет предложить более активное применение нимесулида в терапии резистентных к стандартной терапии аутоиммунных заболеваний.

Нами разработаны алгоритмы прогноза исхода ЮРА. Прогностически неблагоприятную информацию несли в себе такие признаки, как позднее начало базисной терапии (ПК=-4,0), индекс DAS4 > 3,5(ПК=-4,0), число активных суставов менее 10 (ПК=-3,5), наличие эрозий на ранней стадии

(ПК=-3,5), индекс Ричи > 10(ПК=-3,0), число суставов с экссудацией более трех (ПК=-2,5), уровень СРБ более 24 мг/%(ПК=-2,5), число болезненных суставов более пяти (ПК=-2,0).

Наличие прогностически неблагоприятных признаков: активная болезнь (большое число болезненных и припухших суставов), наличие эрозий на ранней стадии, повышение РФ, повышение СОЭ и/или СРБ дает основание прогнозировать прогрессирование заболевания и высокий риск инвалидизации больного. Плохой прогноз при ЮРА означает также рентгенологическое прогрессирование деструкции суставов, формирование необратимого снижения функции опорно-двигательного аппарата, увеличение риска необходимости проведения хирургических операций на суставах и уменьшение продолжительности жизни больных.

Прогнозирование неблагоприятного исхода не является фатально неизбежным, оно должно мобилизовать все силы и средства современной медицины на предотвращение такого исхода. Применение прогностического подхода для определения угрозы неблагоприятного исхода ЮРА является современным и эффективным путем профилактики прогрессирования заболевания и выбора наиболее оптимального варианта терапевтической тактики.

Таким образом, на основании проведенных исследований можно заключить, что агрессивное течение ЮРА, рефрактерность к традиционной терапии, большая частота побочных действия базисной терапии диктуют необходимость поисков эффективных и в то же время безопасных методов лечения заболевания. Этому в полной мере соответствует хронофармакологический подход к лечению, с помощью которого обосновано оптимальное время назначения НПВП, что повысило эффективность терапии, выражающееся в ускорении наступления ремиссии, удлинении ее сроков и снижении побочных действий препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В структуре ювенильного ревматоидного артрита у детей установлено доминирование числа больных с прогрессирующим вариантом олигоартрита (58,4%), над полиартритическим вариантом суставной формы (41,6%) манифестация которой в большинстве случаев выявили в возрасте от 7 до 14 лет.
2. Анализ побочных действий традиционной терапии выявил наличие у 32,1% функциональных расстройств желудка, гастрита -22,6%, гастродуоденита - 13,1%, язвенной болезни - 3,6%, реактивного гепатита - 15,5%. Высокий удельный вес осложнений, развившихся на фоне традиционной терапии ЮРА, отсутствие стойкой ремиссии у большинства больных и необходимость длительной терапии заболевания является основанием для поисков эффективных и в то же время щадящих методов лечения данной категории больных.

3. Выявленные ассоциации полиморфизма гена IL-1 β (T-31C) и IL-6 (C174G) в развитии и течении ювенильного ревматоидного артрита у детей необходимы для ранней диагностики и прогнозирования заболевания. Сравнение частоты генотипов полиморфизма rs 1143627 гена между основной и контрольной группой показало, что в основной группе частота гетерозигот (G/C) более чем в 1,2 раза выше, чем в группе контроля.
4. Эффективность хронотерапии ЮРА нимесулидом выражается в положительной динамике суставного синдрома у 79,6% и системных проявлений заболевания у 70% больных, нормализации лабораторных показателей и удлинении сроков ремиссии до 8 месяцев.
5. На основании разработанного алгоритма диагностики, включающего клинические особенности ювенильного ревматоидного артрита, провоцирующие факторы и прогностические маркеры прогрессирования полиартрита позволит сформировать группу риска среди детей ювенильного ревматоидного артрита. Прогностически неблагоприятными признаками являются: позднее начало базисной терапии (ПК=-4,0), индекс DAS4 > 3,5 (ПК=-4,0), число активных суставов менее 10 (ПК=-3,5), наличие эрозий на ранней стадии (ПК=-3,5), индекс Ричи > 10 (ПК=-3,0), число суставов с экссудацией более трех (ПК=-2,5), уровень СРБ более 24 мг/% (ПК=-2,5), число болезненных суставов более пяти (ПК=-2,0).

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 ON AWARD OF
SCIENTIFIC DEGREES AT TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL
INSTITUTE**

TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE

MALLAEV SHUXRAT SHERQULOVICH

**CLINICAL - GENETIC CHARACTERISTICS OF JUVENILE
RHEUMATOID ARTHRITIS AND PROGNOSIS OF THE DURING
CHRONOTHERAPY**

14.00.09 – Pediatrics

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

Tashkent – 2021

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 B2020.2.PhD/Tib1358

The dissertation was carried out at the Tashkent pediatric medical institute.

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) and on the website of “ZiyoNet” information-educational portal at (www.ziynet.uz)

Scientific adviser: **Alimov Anvar Valievich**
Doctor of medical sciences, professor

Official opponents: **Shamansurova Elmira Amanullaevna**
Doctor of medical sciences, professor

Shamsiev Fazlitdin Sayfutdinovich
Doctor of medical sciences, professor

Leading organization: **Republican specialized scientific and practical medical center of pediatrics**

Defense will take place «__» _____ 2021 at _____ at the meeting of Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01_ at (to address: 100140, Uzbekistan, Tashkent, Yunusabad district, Bogishamol str, 223. Phone/fax: (99871) 262-33-14, e-mail:mail@tashpmi.uz).

The dissertation can be looked through in the information Resource Centre of Tashkent Pediatric Medical Institute (registered under №____. Address: 100140, Uzbekistan, Tashkent, Yunusabad district, Bogishamol str, 223. Phone/fax: (99871) 262-33-14.

The abstract of dissertation was distributed on «__» _____ 2021 year
(Registry report № _____ dated _____ 2021)

D.I.Akhmedova
Chairman of scientific council on award
of scientific degrees, MD, professor

K.N.Khaitov
Scientific secretary of scientific council on award
of scientific degrees, MD

A.M.Sharipov
Chairman of scientific seminar under scientific
council on award of scientific degrees, MD professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the research is to study develop a chronopharmacological approach to the treatment of juvenile rheumatoid arthritis and to determine the prognostic criteria for the outcome of the disease.

The object of the research the study included 84 children aged from 3 to 16 years (average age 11) with juvenile rheumatoid arthritis, including 74 (88.1%) with articular form, and 10 (11.9%) with systemic variant of the disease. Of the examined patients, 47 (55.9%) were boys, 37 (44.1%) were girls. Patients were divided into 2 groups depending on the therapy: 54 patients were the main group who received chronotherapy with nimesulide and 30 patients who were on traditional therapy were the comparison group. The control group consisted of 30 practically healthy children.

The scientific novelty of the research consists of the following:

with the help of the chronopharmacological method, a fundamentally new approach to the treatment of the most severe disease of childhood as JRA has been developed. Based on the information about the daily rhythm of the production of pro-inflammatory and anti-inflammatory hormones in the body, NSAIDs in JRA are recommended to be prescribed once in the acrophase of the pathological process, which meets the requirements of individualized therapy. The features of clinical and laboratory manifestations of JRA at the present stage are revealed.

the effectiveness of the currently conducted traditional therapy of JRA was analyzed and the specific weight of side effects of drug therapy was established. The expediency and high efficiency of chronotherapy of the JRA are justified and proved. A prognostic algorithm has been developed to determine the outcome of the disease, which will allow timely prescribing an adequate amount of therapeutic measures. a new approach to the treatment of JRA has been developed, which is safe and highly effective, providing a longer remission of the disease and reducing the risk of disability.

the results of the study will be used in the implementation of a regional problem aimed at preserving and strengthening the health of children, rehabilitation of children at risk and children with severe systemic diseases.

Implementation of the research results. Based on the obtained scientific results on optimizing the treatment of juvenile rheumatoid arthritis: the methodological recommendation "Clinical and genetic characteristics of juvenile rheumatoid arthritis and the prognosis of its outcome in chronotherapy" was approved (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan 8n-r/497 of November 23, 2020). This methodological recommendation contributes to the clinical improvement of the condition, normalization of laboratory parameters. Implementation of the results. The results of these studies implemented cardiologic departments hospital No. 4 of the city of Tashkent, at the Department of pediatric cardiorheumatology in clinics of TashPMI.

Publication of the research results. 13 scientific papers were published on the topic of the dissertation, including 5 journal articles, including 3 in national and 2 in foreign journals recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for the publication of the main scientific results of doctoral dissertations.

The structure and volume of dissertation. The dissertation is presented on 118 pages of a computer set. It consists of an introduction, a review of the literature, a section "Materials and methods of research", three chapters of the results of their own research, conclusions, conclusions and practical recommendations.

Эълон қилинган ишлар рўйхати
Список опубликованных работ
List of published works

I бўлим (I часть; I part)

1. Mallaev Sh.Sh., Alimov A.V. Clinic - laboratory manifestation of juvenile rheumatoid arthritis // *Evroaziyskiy vestnik pediatrii*. – 2020. - № 3 – P. 56-60.
2. Маллаев Ш.Ш., Алимов А.В. Сравнительная эффективность традиционной терапии и хронотерапии в лечении ювенильного ревматоидного артрита // *Тиббиётда янги кун*. – 2020. - №1(29). – С. 258 -263. (14.00.00. - №22).
3. Маллаев Ш.Ш., Алимов А.В. Clinical course of juvenile rheumatoid arthritis and its treatment optimization // *Тиббиётда янги кун*. – 2020. - №4(32). – С. 68 -71. . (14.00.00. - №22).
4. Маллаев Ш.Ш., Алимов А.В. Клиническое течение ювенильного ревматоидного артрита и его оптимизация лечения // *Педиатрия*. – 2020. - №2 . – С. 200 -203. (14.00.00. - №16).
5. Mallaev Sh.Sh, Bobomuratov T.A., Sultanova N.S., Yusupova G.A., Hoshimov A.A. Clinical characteristics and prediction of the outcome of juvenile rheumatoid arthritis in chronotherapy // *Chin J Ind Hyg Occup Dis*: 2021, Vol.39 (No.7). pp. 135-140.

II бўлим (II часть; II part)

6. Маллаев Ш.Ш., Алимов А.В. Клинико – генетическая характеристика ювенильного ревматоидного артрита и прогноз его исхода при хронотерапии // методические рекомендации. Ташкент 2020.
7. Маллаев Ш.Ш. Современные особенности течения клинических вариантов ювенильного ревматоидного артрита // Межвузовского научного конгресса «Высшая школа: научные исследования» Москва, 2020. – С. 64 -65.
8. Маллаев Ш.Ш. Обоснование хронофармакологического подхода к лечению диффузных болезни соединительной ткани у детей // Межвузовского научного конгресса «Высшая школа: научные исследования» Москва, 2020. – С. 66 -67.
9. Маллаев Ш.Ш., Алимов А.В. Функциональное состояние надпочечников у детей с ювенильным ревматоидным артритом // Сборник статей по материалам XXXI международной научно-практической конференции № 1 (28) Москва 2020. – С.76-80.
10. Маллаев Ш.Ш., Алимов А.В. Новые подходы к лечению ювенильного ревматоидного артрита // Сборник статей по материалам XXXI международной научно-практической конференции № 2 (62) Москва 2020. – С. 18-22.
11. Маллаев Ш.Ш., Сулейманов А.С. Хронофармакологический подход к лечению ювенильного ревматоидного артрита // Материалы республиканской 25 – междисциплинарной дистанционной онлайн конференции на тему «Научно – практические исследования в Узбекистане» часть 18, Ташкент 2021 г. 9-10 стр.
12. Маллаев Ш.Ш., Бобомуратов Т.А. Оценка побочного действия базисной терапии ювенильного ревматоидного артрита на органы пищеварения // Материалы республиканской научно – практической онлайн конференции «Актуальные проблемы современной медицины в условиях эпидемии» 15 апрель 2021г. Термиз.333 стр.
13. Маллаев Ш.Ш., Эгамбердиев С.Б. Показатели клинических проявлений ювенильного ревматоидного артрита и новые подходы к лечению // II Международная онлайн научно – практическая конференция «Актуальные вопросы фармакологии: от разработки лекарств до их рационального применения» 6-7 мая 2021 года. Бухара. 52- 53 стр.