

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

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ПЕДИАТРИЯ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

ИБРАГИМОВ АБДУБОСИТ АБДУРАХМОНОВИЧ

**БОЛАЛАРДА ТИЗИМЛИ БОШЛАНУВЧИ ЮВЕНИЛ АРТРИТНИНГ
ДАВО ВА РЕАБИЛИТАЦИЯСИНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

14.00.09 – Педиатрия

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

ТОШКЕНТ – 2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Contents of dissertation abstract of the doctor of philosophy (PhD)

Ибрагимов Абдубосит Абдурахмонович

Болаларда тизимли бошланувчи ювенил артритнинг
даво ва реабилитациясини оптималлаштириш 3

Ибрагимов Абдубосит Абдурахмонович

Оптимизация лечения и реабилитации детей с юношеским артритом с
системным началом 25

Ibragimov Abdubosit Abdurakhmonovich

Optimization of treatment and rehabilitation of children with juvenile
arthritis with systemic onset 47

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 51

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

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ПЕДИАТРИЯ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

ИБРАГИМОВ АБДУБОСИТ АБДУРАХМОНОВИЧ

**БОЛАЛАРДА ТИЗИМЛИ БОШЛАНУВЧИ ЮВЕНИЛ АРТРИТНИНГ
ДАВО ВА РЕАБИЛИТАЦИЯСИНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

14.00.09 – Педиатрия

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

ТОШКЕНТ – 2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2019.4.PhD/Tib1085 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Ахмедова Дилором Ильхамовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Шарипов Алишер Мирхамидович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Шамсиев Фазлиддин Сайфутдинович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Тошкент тиббиёт академияси

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc 04/30.12.2019.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2022 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: mail@tashpmi.uz).

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

Диссертация автореферати 2022 йил «___» _____ куни тарқатилди.

(2022 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.В.Алимов

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

К.Н.Хайтов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

А.М. Шарипов

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. Дунёда ювенил артрит болалар ва ўсмирлар орасида энг кўп тарқалган сурункали яллиғланиш касаллиги бўлиб ҳисобланади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг маълумотларига кўра, «... артрит билан сайёранинг ҳар бир ўнинчи фуқароси азият чекмоқда. Касалланганларнинг катта улушини болалар ташкил қилади, уларда касаллик ногиронликни келтириб чиқариши мумкин. Шу нуқтаи назардан, ювенил ревматоид артрит хавфлидир. Артритнинг ушбу шакли билан касалланган болаларнинг ярмида касалликнинг дастлабки 10 йилида оғир, кўпинча умрбод ногиронлик ривожланади. Учдан бир қисми ревматик касалликлар билан 9 ойликдан 1,5 ёшгача касалланади...»¹. Ювенил артритнинг энг оғир вариантларидан бири тизимли ҳисобланади. Тизимли бошланувчи ювенил артрит (ТБЮА) ноёб (орфан) ҳаёт учун хавфли ва сурункали зўрайиб борувчи, давосиз беморнинг ўлими ёки ногиронлигига олиб келадиган касаллик бўлиб ҳисобланади. Шу билан, ушбу патология салбий натижалар ва асоратларнинг юқори частотаси билан тавсифланади, бу эса эрта ногиронликнинг ривожланишига алоҳида мойилликдир. Касалликнинг болалар орасида кенг тарқалганлиги ва уларнинг ногиронлик даражасини камайтириш ҳаёт сифатини яхшилаш учун илмий изланишлар олиб борилиши зарурлигини такозо этмоқда.

Жаҳонда болалар орасида ревматик касалликларни диагностикаси ва даволашга мажмуий ёндошувни оптималлаштиришга қаратилган илмий тадқиқотлар ўтказилмоқда. Болаларда ТБЮА каби оғир касалликни камайтириш ва бартараф этиш бўйича даволаш ва профилактикасининг замонавий усуллари ишлаб чиқиш муҳим аҳамиятга эга. Шу муносабат билан илмий-тадқиқот ишларининг устувор йўналиши, ТБЮА нинг ривожланиш омиллари ва клиник белгиларининг хусусиятларини аниқлаш, шунингдек, болаларда ТБЮАни эрта диагностикасининг клиник, лаборатор ва инструментал мезонларини ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамни яхшилашга, айниқса, болаларда касалликларни эрта диагностикаси ва уларнинг асоратларини камайтиришга қаратилган чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Шу билан бирга, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 7 сентябрдаги “Кам учрайдиган (орфан) ва бошқа ирсий-генетик касалликларга чалинган болаларга тиббий ва ижтимоий ёрдам кўрсатишни янада яхшилаш чора-тадбирлари тўғрисида”ги ПҚ-4440-сонли Қарорида тизимли бошланувчи ювенил артритли болаларга ҳам, асосий дори воситаси, махсус озиқ-овқат ва тиббий маҳсулотлар билан кафолатланган бепул таъминлаш асосида тиббий-ижтимоий ёрдам кўрсатилиши кўзда тутилган².

¹ <https://news.un.org/ru/audio/2016/10/1036361>

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 7 сентябрдаги ПҚ-4440-сон Қарорини "Кам учрайдиган (орфан) ва бошқа ирсий-генетик касалликларга чалинган болаларга тиббий ва ижтимоий ёрдам кўрсатишни янада яхшилаш чора-тадбирлари тўғрисида"

Бу борада, болаларда ТБЮАда эрта ташхислаш мезонлари ва даволаш ҳамда профилактикасида янгича ёндошувларни ишлаб чиқиш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон “Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида”ги Фармони, 2019 йил 7 сентябрдаги ПҚ-4440-сон “Кам учрайдиган (орфан) ва бошқа ирсий-генетик касалликларга чалинган болаларга тиббий ва ижтимоий ёрдам кўрсатишни янада яхшилаш чора-тадбирлари тўғрисида” 2019 йил 8 ноябрдаги ПҚ-4513-сон “Репродуктив ёшдаги аёллар, хомилдорлар ва болаларга кўрсатиладиган тиббий ёрдам сифатини ошириш ва кўламини янада кенгайтириш тўғрисида”ги қарорлари, шунингдек ушбу соҳада қабул қилинган 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 IV. “Тиббиёт ва фармакология” устувор йўналиши мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Жаҳон адабиётларида тизимли бошланувчи ювенил артрит аутояллиғланиш касаллиги— бу мультифакторли, ҳаракат-таянч аппаратининг умумий зарарланиши ва ички аъзоларни иммунопатологик жараёнга жалб қилиниши билан кечадиган касалликдир. Унинг сабаби номаълум, аммо ирсий мойиллик, шунингдек, аутоиммун ва аутояллиғланиш патофизиологияси муҳим рол ўйнайши ҳақида тахмин қилинади (Ombrello M.J. et al, 2017; Henderson L.A. et al, 2020). Сўнгги йилларда касалликнинг иммунопатогенезини ўрганишдаги ютуқлар, беморларни даволаш нитажаларини сезиларли яхшиланишига олиб келувчи, мақсадли давони такомиллаштиришга ёрдам берди (De Benedetti F. et al. 2012; Ruperto N. 2012). Ҳозирги кунда IL-1 ёки IL-6 ингибиторлари терапиянинг биринчи қатори сифатида тавсия этилади (Onel K.V. et al, 2022). Шунга қарамай, ТБЮАли беморларнинг айрим гуруҳи ушбу терапияга чидамли бўлиб қолмоқда. Тахминан ТБЮА беморларнинг 7 нафаридан 1 таси IL-1 ёки IL-6 билан мақсадли даволашга сезгир эмас (Ambler W.G. et al, 2022). Мақсадли биологик даврда ҳам рефрактер касаллик бўлиб, 20% ҳолатда давом этаётган тизимли аломатлар ва/ёки синовит давом этиши жиддий муаммо ҳисобланади. Бир қатор беморларда асоциирланган макрофаглар активацияси синдроми, интерстициал ўпка касаллиги ёки амилоидоз каби асоратлар ривожланади, уларнинг ҳар бирини давосида эса фарқ бўлади (Chantarogh S. et al, 2017; Okuda Y.,2019; Yasin S. et al, 2020; Erkens R. et al, 2021; Sukharomana M. et al, 2022). Болаларда ТБЮА муаммосини ўрганиш зарурияти беморнинг индивидуал фенотипи, иммун йўллар бузилиши регуляцияси ва генетик тадқиқотлар асосида даволаш усуллари ишлаб чиқиш зарурияти билан боғлиқ (Shimizu M. et al, 2013; Arthur VL. et al. 2018).

Болаларда тизимли бошланувчи ювенил артритнинг диагностикасида қатор қийинчиликлар туғдиради, ишончли тасдиқлашга имкон берувчи битта ҳам симптом, лаборатор ва инструментал индикаторлар мавжуд эмас (Исупова Е.А, 2017). Касалликни даволаш динамикасида клиник, биокимёвий, иммунологик ва инструментал кўрсаткичларни баҳолаш орқали болаларда ТБЮАнинг оғир асоратлари ривожланишини башорат қилиш ва олдини олиш мумкин (Алексова А.М., 2017). ТБЮА билан касалланган болаларни даволаш долзарб бўлиб қолмоқда. Ушбу зўрайиб борувчи ҳаёт учун хавфли бўлган орфан касаллигига фармакорезистент вариантларини ривожланишининг юқори частотаси бўлган прогрессив кечиш хосдир (Баранов А.А., Алексеева Е.И., 2016). Мақсадли биологик терапия пайдо бўлишига қадар кўпинча беморларда кўпинча глюкокортикоидларни узок давр қабул қилишни талаб қиладиган оғир эрозив полиартикуляр артрит ривожланарди, ва бу эса глюкокортикоид захарланишга олиб келарди (Алексеева Е.И. ва ҳаммуалиф., 2009; Mасаubas С. et al, 2010).

Ўзбекистон Республикасида ҳам ювенил артритнинг ўрганишга қаратилган илмий изланишлар олиб борилган. Бу изланишлар кўпроқ болалардаги ЮАнинг суяк тўқималарининг структуравий-функционал кўрсаткичларини, генетик маркерларини ўрганишга қаратилган (Рахимгазиев У.Г., 2018), аммо ТБЮА беморларни давоси ва реабилитацияси муаммолари етарлича ёритилмаган.

Шуни таъкидлаш жоизки, замонавий ревматологиянинг муҳим муаммолардан бири эрта ташхислаш мезонлари ва ТБЮАли болаларда асоратлар ва ногиронликни олдини олиш ҳамда ҳаёт сифатини яхшилашга йўналтирилган даволаш ва реабилитациянинг персонафицирланган ёндошувларни ишлаб чиқиш ушбу диссертация мавзусининг долзарблигини асослайди.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт марказининг ПЗ-АЛ-422105551 “Замонавий иммуногенетик мезонлар ва диагностика ва прогнознинг самарали модели асосида тизимли бошланувчи ювенил артритли болаларни даволаш ва реабилитация қилиш учун янги персонафицирланган тиббиётини ишлаб чиқиш” (2021-2023 йиллар.) илмий-амалий лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади тизимли бошланувчи ювенил артритли болаларни даволаш ва реабилитациясининг персонафицирланган ёндошувларини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари куйидагилардан иборат:

тизимли бошланувчи ювенил артритли беморларни регистрини ишлаб чиқиш;

болаларда тизимли бошланувчи ювенил артритнинг частотаси, клиник белгилар ва кечишининг хусусиятларини баҳолаш;

ТБЮА ва ЮА бўғим вариантида иммунологик маркёр – модифицирланган цитруллинланган виментинга қарши антитаначаларнинг дифференциал диагностик ва прогностик аҳамиятини баҳолаш;

тизимли бошланувчи ювенил артритли болаларни комплекс даволашда, ген – инженерли биологик препарат тоцилизумабни қўллаш асосида, персонифицирланган ёндашувларни ишлаб чиқиш ва уларнинг самарадорлигини баҳолаш;

тизимли бошланувчи ювенил артритли болаларни реабилитация қилиш усулларини такомиллаштириш ва унинг самарадорлигини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт марказида 2015-2022 йиллар давомида даволанган ТБЮА ва ЮА бўғим шакли билан оғриган 80 нафар болалар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида беморнинг периферик қони ва қон зардоби олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, биокимёвий, иммунологик, инструментал ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

тизимли бошланувчи ювенил артрит орфан касаллигининг частотаси тўғрисида аниқ маълумот олиш, эрта диагностика белгиларини аниқлаш орқали касаллик диагностикаси сифатини ошириш, клиник симптомлар динамикасини кузатиш, нохуш ҳодисалар частотаси тўғрисида маълумотларни сезиларли даражада кенгайтириш, дозалар самарадорлиги ва уларни коррекция қилиш учун кўрсатмаларни, хавфсизлик назоратини кучайтириш имконини берадиган ТБЮА билан касалланган беморларнинг регистри ишлаб чиқилган;

ювенил артритнинг турли вариантларининг учраш частотаси аниқланган, унда касалликнинг полиартикуляр (40,13%) ва олигоартикуляр (33,86%) вариантлари устунлик қилиши ва ТБЮА частотаси 22,88% ташкил қилиши исботланган;

болаларда ювенил артритлар ҳар қандай ёшда бошланиши ва турли активлик даражасига эга бўлган артрит, тизимли белгилар, касалликнинг оғир кечиши ва тез-тез қайталаниши билан тавсифланиши исботланган;

болаларда ТБЮА кечишига касалликнинг II (47,8%) ва III даражаси (52,1%) хослиги, ТБЮА болаларда касалликнинг асосий клиник белгилари артрит (93,4%) артралгия билан (100%), истма 39-40°C (89.1%), транзитор доғли-папулез тошма (78,2%), серозитлар (26,1%) ва шунингдек умумий лимфоаденопатия (97,8%), гепатоспленомегалия (86,9%) эканлиги исботланган.

АМЦВ миқдорини ошиши бўғим синдромнинг шаклланиш эҳтимолини кўрсатиши ва фаол, кўпинча агрессив терапияни эрта тайинлаш учун асос бўлиши аниқланган. АМЦВ даражаси ЮА нинг тизимли ва бўғимли вариантларини дифференциал ташхислаш ҳамда ушбу кўрсаткични бўғим

белгиларидаги касалликнинг активлиги мониторинги ва даволаш самарадорлигини баҳолашда асос бўлиши исботланган.

ТБЮА билан оғриган болаларни даволашда ГИБП ТЦЗ ни тайинлашнинг шахсий ёндошувидан фойдаланиш касалликнинг фаоллигини камайтиришга, ёрдам бериши исботланган, бу клиник белгилар ва лаборатор кўрсаткичларнинг меъёрлашиши билан ифодаланади, глюкокортикод ва иммуносупрессорларнинг ортиқча ва узоқ муддатга тайинланишини олдини олади, шунингдек, қисқа муддатларда касалликнинг ремиссия даврига ўтиши исботланган;

ТБЮАли болаларни бўғимларидаги ҳаракатларни фаоллаштирувчи, бўғимлар ва мушакларда қон айланишини кучайтиришга ёрдам берадиган реабилитация усули ишлаб чиқилган; ушбу усул асоратлар ва ногиронликни олдини олади ва камайтиради, шунингдек, беморлар ҳаёт сифатини яхшиланиши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ТБЮАли болаларнинг регистрини юритиш беморларни ҳисобга олишда маълумотларни шакллантириш самарадорлигини ошириши асосланган;

ЮАда бўғим синдроми дифференциал диагностикасида АМЦВнинг аҳамияти аниқланган, унинг миқдорини ортиши эса ҳам бўғимли варианты, ҳам ТБЮАли болаларда фаол терапияни эрта тайинлаш учун самарали эканлиги асосланган;

ТБЮА болаларда касалликнинг кечиши, эҳтимолий нохуш ҳолатлар юзага келиши ва клиник-лаборатор маълумотлар, айниқса, АМЦВ даражаси, асосида ген-инженерли биологик восита – тоцилизумабни тайинлашга шахсий ёндашувлар ишлаб чиқилган ва асосланган;

пилатес даволаш гимнастикаси элементларини такомиллаштириш асосида ТБЮАли болаларни реабилитация қилиш усули ишлаб чиқилган ҳамда асосланган.

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 маълумотлар билан таққосланганлиги билан асосланган, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлангани билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти ювенил артритнинг турли вариантларининг учраш частотаси ва ТБЮА болаларда клиник кечиши хусусиятларини аниқлаш бўйича тадқиқотлар натижаларининг илмий аҳамияти шундаки, улар келажакда республикада чуқурлаштирилган тадқиқотларни олиб боришга замин яратади, бу эса АМЦВни аниқлаш ушбу касаллик патогенезининг янги жиҳатларини очиб беради ва ЮАнинг бўғим ва тизимли вариантларининг дифференциал диагностикаси учун асос бўлиб

хизмат қилади, шунингдек, ушбу кўрсаткични активликни мониторинг қилиш ва даволаш самарадорлигини баҳолашда асос бўлиб, ГИБП тоцилизумабни тайинлашда персонифицирланган ёндашувларни қўллаш болаларда ТБЮА ни даво рефрактерлигини пасайишига ва унинг жиддий асоратларининг олдини олишга билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти, касалликни ташхислаш сифатини ошириш, клиник симптомлар динамикасини кузатиш, нохуш ҳолатлар частотаси, ГИБП самарадорлиги ҳақида маълумотларни сезиларли кенгайтириш имконини берувчи, ТБЮАли беморларнинг регистри ишлаб чиқилган, шунингдек, ЮАли болаларда бўғим синдроми шаклланишининг диагностикаси, дифференциал диагностикаси ва прогнози клиник-иммунологик қирралари аниқланган, ҳамда ТБЮАли болаларни даволаш ва реабилитация қилишда шахсий ёндошувлар ишлаб чиқилганки, буларнинг ҳаммаси ТБЮАли болаларнинг ногиронлиги ва ўлимни камаййтиришга ёрдам бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Болаларда тизимли бошланувчи ювенил артритнинг даво ва реабилитациясини оптималлаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

болаларда тизимли бошланувчи ювенил артритнинг ташхислаш ва даволаш усуларини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида «Болаларда тизимли бошланувчи ювенил артритнинг ген-инженерли биологик терапияси» услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 16 сентябрдаги №8н-д/474а-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома болаларда ТБЮАни даволаш самарадорлигини ошириш, зўрайиш эпизодлари, нохуш ҳолатлар частотаси ва асоратларини камаййтириш, ГКС ва иммуносупрессорларни ортиқча ва узоқ муддат тайинланишини олинган олиш, шунингдек, ушбу орфан касалликлари бўлган болаларда ҳаёт сифатини ошириш имконини берган;

болаларда ТБЮАнинг клиник-иммунологик хусусиятлари ва ушбу касаллиги бўлган болаларни даволаш ва реабилитация қилиш усуларини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Жиззах ва Сирдарё вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт марказининг, клиник амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 27 октябрдаги №08-33512-сон маълумотномаси). Олинган тадқиқот натижалари беморларни даволаш самарадорлигини ошириш, асоратларни олдини олиш, ҳаёт сифатини яхшилаш, ушбу орфан касаллигидан ногиронлик ва ўлим ҳолатларини камаййтириш имконини берган.

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

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 18 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, 2 та республика, 3 та хорижий журналларида нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, беш боб, хулоса, амалий тавсиялар, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва талабгорлиги, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари асослаб берилган, тадқиқот объекти ва предмети ифодаланади, тадқиқотнинг республика фан ва технологияларининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотни илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларни илмий ва амалий аҳамияти, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг биринчи **“Болаларда тизимли бошланувчи ювенил артрит ҳақида замонавий тасаввурлар”** бобида хорижий ва маҳаллий адабиётлар манбалари мисолида адабиёт маълумотлари, ЮА нинг ушбу вариантнинг тарқалиши ҳақидаги замонавий тасаввурларни таҳлили, касалликнинг клиник кечиши, шунингдек, болаларда ТБЮА аутоиммун маркёрларнинг аҳамияти таҳлил қилинган нашрлар ва ревматологлар амалиётида қўлланиладиган терапия усуллари келтирилган. Касаллик регистлари ва уларнинг аҳамияти ҳақида маълумотлар келтирилган. Таҳлил натижалари тадқиқотнинг долзарблиги, мақсади ва вазифаларини асослаган.

Диссертациянинг иккинчи **“Текширилган беморларнинг тавсифи ва фойдаланилган текшириш усуллари”** бобида тадқиқот материал ва усуллари ёритилган. ЮАнинг турли вариантларининг учраш частотасини аниқлаш учун 2015-2022 йиллар давомида Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг РИПИАТМ кардиоревматология бўлимида даволанган ЮАли 319 нафар болаларнинг касаллик тарихлари таҳлил қилинган. 80 нафар болалар текширилган, улардан 50 нафари – ТБЮАли (асосий гуруҳ); 30 нафар болалар – ЮА бўғим шакли билан (таққослаш гуруҳи). Текширилган болаларнинг ёши $12,5 \pm 7,5$ ёш (2 ёшдан 18 ёшгача) бўлган.

Ташхис шикоятлар, анамнез маълумотлари (онанинг акушерлик анамнези, боланинг ҳаёт ва касаллик анамнези, ўтказилган касалликлари, касалликнинг кечиши тавсифи ва давомийлиги), лаборатор (умумий гематологик таҳлил, қоннинг биокимёвий таҳлили, умумий оқсил, альбумин, глюкоза, умумий билирубин ва унинг фракциялари, мочевин, креатинин, АлТ, АсТ, ЛДГ, С-реактив оқсил, ревматоид омил, антистрептолизин-О, кальций, натрий, калий, магний, фосфор, хлор), клиник-функционал (ЭКГ, ЭхоКГ) ва инструментал (бўғимлар ва ички аъзолар рентгенографияси, ички органларнинг ультратовушли, мультиспирал компьютер томографияси) ILAR

мезонлари бўйича текшириш усуллари асосида қўйилди. Жараённинг фаоллиги клиник симптомларнинг яққоллиги, қон зардобидаги биокимёвий кўрсаткичлар фаоллиги, шунингдек, инструментал текширишлар асосида баҳоланди.

Ген-инженерли биологик терапия, ота-оналарнинг ёки боланинг расмий вакилининг розилиги асосида, фақат ТБЮАли болаларда қўлланилди.

ГИБПнинг самарадорлигини баҳолаш мақсадида ТБЮАли болалар олган давосига кўра 2 гуруҳга ажратилган:

- 1 гуруҳ (асосий) – 30 мажмуий давосида тоцилизумаб (Актемра) олган беморлар;

- 2 гуруҳ (таққослаш) - 20 беморлар, иммуносупрессорлар, глюкокортикостероидлар (ГКС) ва ностероид яллиғланишга қарши воситалар (НЯҚВ) олган беморлар.

Даволашнинг самарадорлигини, яъни жараён активлигини, сифатли баҳолашда, махсус ишлаб чиқилган JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) индекси қўлланилди. Бу қуйидаги кўрсаткичларнинг арифметик баллари суммаси: врач томонидан касаллик активлигини умумий баҳоси (ВАШ), ота-оналар/бемор томонидан касаллик активлигини баҳоси (ВАШ); 10 та ўзига хос бўғимларнинг ҳолатини баҳолаш ва фаол артритли бўғимлар сонини ҳисоблаш (JADAS10); нормаллаштирилган ЭЧТ кўрсаткичи.

ЛДГ, АЛТ ва АСТ фаоллигини аниқлаш қон зардобида "HUMAN" (Германия) компаниясининг биокимёвий автоанализаторида иммунофермент усулида амалга оширилди. Аутоиммун маркерларни аниқлаш (модификацияланган цитруллинланган виментинга антителалар - Anti- MCV, антинуклеар АТ - ANA, иммунофермент усул (ИФА) билан - Multiskan FS (Германия) аппаратида бажарилди. Биокимёвий ва иммунологик текширишлар РИПИАТМ экспериментал-лаборатор бўлимида ўтказилди (раҳбар – проф.А.Н.Арипов).

Рентгенологик текширишлар Shimadzu Flexavision F3 (Япония) рақамли рентгенологик аппаратида бажарилди. Тадқиқотларда олинган маълумотларни шахсий Pentium-IV компьютерида Microsoft Office Excel-2007 дастурий пакети ёрдамида, шу жумладан ўрнатилган статистик ишлов бериш функцияларидан фойдаланиб статистик ишлов берилди.

Диссертациянинг учинчи **“Болаларда тизимли бошланадиган ювенил артритнинг клиник кўринишлари хусусиятлари”** бобида болалардаги ЮАнинг турли шакллариининг учраши частотаси ва намоён бўлиш хусусиятлари тўғрисида ретроспектив таҳлил маълумотлари, шунингдек ТБЮА билан касалланган беморларнинг ишлаб чиқилган регистри келтирилган.

Республиканинг худудларида ЮАнинг учраш частотасини ўрганиш, касаллик Тошкент шаҳри (20,3%) ва Тошкент вилоятида (14,1%) энг кўп учрашини кўрсатди, Самарқанд вилоятида– 7,8% да, Наманган вилоятида– 6,9% да, Хоразм вилоятида – 6,6% да, қолган вилоятларда эса учраш частотаси деярли бир хил бўлиб, ўртача 5,6%ни ташкил қилади.

Касалликнинг вариантлари орасида энг кўп полиартикуляр (40,13%) ва олигоартикуляр (33,86%) вариантлари бўлди, ТБЮА частотаси эса 22,88% ташкил этди. Камроқ фоизда энтезит ва дифференцирланмаган артрит (1,25% дан) бўлди, псориастик артрит 0,63% болаларда диагностика қилинган.

Касалликнинг олиго - ва полиартикуляр вариантларининг бошланиши кўпроқ фоизда эрта ва кичик мактаб ёшига тўғри келди, ТБЮА эса кўпроқ мактабгача бўлган ёшда бошланади. ТБЮАли беморларнинг 29,7% да кўпроқ 5 ёшгача қайд қилинган.

Касалликнинг энг эрта бошланиши ҳаётнинг 8-ойига ва энг кеч ёши 10,8 ёшга тўғри келди. Касалликнинг бошланиши ўртача $5,4 \pm 3,2$ ёшда қайд этилган.

Биз ТБЮАли беморлар регистрини ишлаб чиқдик. Ишлаб чиқилган ТБЮАли беморлар регистри касалликнинг кечиши, даволаш усуллари ва оқибатларини кузатиш, прогноз ва беморларнинг ҳаёт сифатига таъсир қилувчи омилларни ўрганиш, тайинланган давонинг тўғрилиги ва ўз вақтидалигини баҳолаш ва назорат қилиш, ГИБПнинг самарадорлиги ва хавфсизлигини баҳолаш, ва умуман, тиббий ёрдам кўрсатиш сифатини назорат қилиш учун мўлжалланган воситадир. Регистр ШКда Access дастурий таъминоти ёрдамида ишлаб чиқилган. Маълумотларни ушбу дастурий таъминот мавжуд бўлган оддий ШКда киритиш мумкин. Регистрга ижтимоий маълумотлар тўлиқ блоки (Ф.И.Ш., жинси, туғилган санаси ва ёши, манзили), касаллик ҳақидаги маълумотлар, клиник кўрсаткичлар динамикаси, касаллик коди (касаллик оқибати, даволаш натижалари), хавф омиллари ва статистик маълумотлар киради.

Рўйхатга олиш пайтида тўпланган маълумотларни олиш ва таҳлил қилиш, эрта диагностика белгиларини (56,6%) аниқлаш орқали касалликнинг диагностикаси сифатини яхшилашга, ножўя ҳолатлар частотаси ҳақидаги маълумотларни анчагина кенгайтиришга (6,6%), дозалар самарадорлиги ва уларни коррекция қилиш учун кўрсатмалар (96,7%), даволаш ва реабилитация қилиш хавфсизлик назоратини (100%) кучайтиришга имкон берди. Болаларда ТБЮАнинг клиник хусусиятларини ўрганиш мақсадида касалликнинг тизимли (1-гурух - 50 беморлар) ва бўғимли (2-гурух - 30 беморлар) вариантларининг клиник белгилари қиёсий ўрганилди.

Таққослаш таҳлили шуни кўрсатдики, мойиллик омилларидан бири ирсий мойиллик бўлди. Ушбу касалликка ирсий мойиллик ҳолатлари текширилган 1-гурух болалари орасида таққослаш гуруҳига нисбатан 2,1 марта кўп (42% ва 20%) аниқланган.

Касаллик ривожланиш механизмини қўзғатадиган кўплаб омиллар мавжуд. 1-гурух беморларида омиллардан вирусли ёки аралаш бактериал-вирусли инфекция (54%), бўғимларнинг шикастланиши (8%) ва ЎРВИ фониде ёки касаллик ўтказилганидан кейин дарҳол инфекцияларга қарши амалга оширилган профилактик эмлашлар (4%) бўлган. 2-гурухда вирусли инфекциялар 40% ва жароҳатлар - 16,6% ни ташкил этди.

Касалликнинг бирламчи кўринишларидан бири бўғимларнинг шикастланиши бўлган. ЮАнинг бўғим шакли симптомлари 90% ҳолатларда ўткир намоён бўлди. ЮА бўғим вариантыда оғриқ синдроми фақат бўғимлардаги пассив ёки фаол ҳаракатларда, кескин ҳолатларда келиб чиққан; тинч ҳолатда болаларда бўғимлардаги оғриқдан шикаятлар бўлмаган. Эрталабки танглик, 2 гуруҳ беморларининг 55%га хос бўлиб, бир ёки бир неча бўғимларда қисқа муддатли увишиш, оқсоқланиш, оғриқ билан намоён бўлган. Бўғимлардаги дефигурация даражаси яллиғланиш жараёнининг турига ва табиатига боғлиқ: экссудатив ёки экссудатив пролифератив синовит. Беморларнинг 13,3 фоизида бўғимда пролифератив-склеротик ўзгаришлар устун келди ва жараён "қуруқ синовит" турига қараб кечди. Бундай кечиши кўпроқ ўсмирларда (32,0%) учради.

Иккала гуруҳдаги болалар учун йирик ва ўртача бўғимларнинг энг кўп зарарланиши хос бўлиб, айнан, тизза, тизза-товон, билак, тирсак, чаноқ-сон бўғимлар фаол эди. 1-гуруҳдаги 57,7% беморларда жараёнга қўл кафтининг майда бўғимлари ҳам жалб қилинган (1-жадвал).

Яллиғланиш жараёнига кўпроқ 2-гуруҳдаги тизза ва тизза-товон бўғимлари, камроқ кафт ва товон бўғимлари жалб қилинган. 1-гуруҳ болаларида касаллик кечишининг оғир вариантларида бўйин умуртқасининг "синовиал бўғимлари" (34,6%) ва деформацияланувчи артроз ривожланиши билан чакка-пастки жағ бўғим (26,9%) иштирок этган.

1-жадвал

Касаллик вариантыга кўра болаларда бўғимларнинг зарарланиши

Бўғимлар	1 гуруҳ	2 гуруҳ	p
Умуртқанинг бўйин қисми	34,6±6,7%	23,3±7,7%	p≤0,05
Жағ-чакка бўғими	26,0±6,2%	0	p≤0,05
Елка бўғими	46,0±7,1%	16,7±6,8%	p≤0,001
Тирсак бўғими	54,0± 7,1%	20±7,3%	p≤0,001
Билан-кафт бўғими	58,0± 6,98%	33,3±8,6%	p≤0,05
Қўл кафтининг майда бўғимлари	57,7± 6,98%	23,3±7,7%	p≤0,01
Чаноқ-сон бўғими	26,0±6,2%	23,3±7,7%	p≤0,05
Тизза бўғими	84,0 ±5,2%	63,3±8,8%	p≤0,001
Тизза-товон бўғими	62,0±6,86% %	70±8,4%	p≤0,05
Товон бўғимлари	26,0±6,2%	23,3±7,7%	p≤0,05

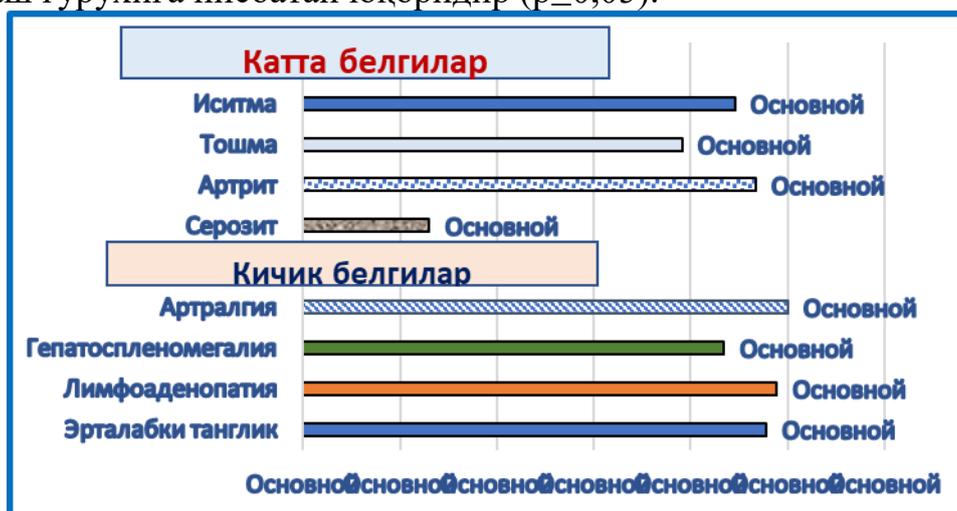
Касаллик 1-гуруҳ болаларида тизимли характерга эга бўлган. Дебютдаги бўғим синдроми қўл ва оёқларнинг бўғимларида артралгия ёки вақти-вақти билан пайдо бўладиган суюқлик билан чекланган. Турғун артрит 26,9% беморларда касаллик бошланганидан кейин фақат бир неча ойдан, 73,1% беморларда 1-2 йилдан кейин ривожланди. 1-гуруҳ болаларида кўпроқ II (44%) ва III активлик даражаси (48%) қайд қилинган бўлса 2-гуруҳда II даражали (45%) активликка нисбатан, I даражали (50%) активлик билан кўпроқ болалар бўлган. I даража активлик 1 гуруҳдаги 8% беморларда, III даражали активлик 2 гуруҳдаги 5% беморларда аниқланган.

Клиник белгилар тузилмасида 1 гуруҳ беморларида қуйидаги ўзгаришлар аниқланган: ТБЮА яққол бўлган тизимли ўзгаришлар ва турли фаоллик даражадаги артрит - 48,1%да, ТБЮА яққол бўлмаган тизимли ўзгаришлар ва турли фаоллик даражадаги артрит - 44,2% ва ТБЮА гемофагоцитар синдром белгилари билан - 5,8%.

Клиник белгилар тахлили шуни кўрсатдики, ТБЮАли болаларда касалликнинг катта белгилари орасида артрит (93,4%), иситма 39-40°C (89,1%), транзитор доғ-папулез тошма (78,2%) ва серозитлар (26,1%), кичик белгилар орасида - артралгия (100%), шунингдек умумлашган лимфоаденопатия (97,8%), эрталабки танглик (95,6%), гепатоспленомегалия (86,9%) бўлди (1-расм).

Клиник тадқиқотлар давомида оғриқнинг интенсивлиги ва динамикасини баҳолашни объективлаштириш учун бир қатор воситалар ишлатилган: визуал аналог шкала (ВАШ) ва JADAS10 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) индекси.

2-жадвалдан кўриниб турибдики, 1-гуруҳ болаларида беморларнинг ўзлари ва шифокор баҳолари бўйича ўртача кўрсаткич баллари йиғиндиси таққослаш гуруҳига нисбатан юқоридир ($p \leq 0,05$).



1-расм. ТБЮАли беморларда ГИБП билан даволанишгача клиник симптомлар частотаси

Худди шу тенденция зарарланган/фаол бўғимлар сони ва юқори ЭЧТ кўрсаткичларига нисбатан ҳам кузатилди.

2-жадвал

ТБЮА болаларда визуал аналог шкаласи (ВАШ) ва JADAS10 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) индекси кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	1 гуруҳ	2 гуруҳ
Касалликнинг фаоллигини шифокор томонидан умумий баҳолаш	6,1±0,4*	4,8±0,4
Касалликнинг фаоллигини ота-оналар/беморлар томонидан умумий баҳолаш	7,1±0,5*	6,1±±0,4
Зарарланган/фаол бўғимлар сони бўйича баҳолаш	7,2±0,5*	4,2±±0,3
ЭЧТнинг юқори кўрсаткичи бўйича баҳолаш	2,5±±0,19*	1,4±0,09
JADAS10	22,8±1,9*	16,6±1,5*

Изоҳ: * - 1 ва 2 гуруҳ кўрсаткичлари орасидаги ишончли фарқ ($p \leq 0,05$)

Шундай қилиб, болаларда бўғимли ЮА турли активлик даражали артрит, тизимли кўринишда эса касалликнинг оғир кечиши ва тез-тез қайталаниш билан тавсифланади.

Диссертациянинг тўртинчи **“Болаларда ювенил артритлар кечишининг лаборатор-инструментал хусусиятлари”** бобида болаларда лаборатор ва инструментал текшириш натижалари ва ЮА клиник кечишидаги аутоиммун маркерларнинг роли келтирилган.

Лаборатор маълумотларни тахлили, 1-гуруҳ ($91,3 \pm 0,7$ г/л, $p < 0,05$ нормага нисбатан) ва 2-гуруҳ ($99,4 \pm 1,9$ г/л) болаларидаги ўртача гемоглобин даражаси энгил анемияга мослигини кўрсатди. Касалликнинг ўткир фазасида 1 гуруҳнинг 63,3% болаларида лейкоцитлар сонининг сезиларли ошганлигини, 30% беморларда эса ўртача ошганини кўрсатди, 2 гуруҳда эса бундай беморларнинг улуши мос равишда 16,7% ва 53,3% ни ташкил этди. 1-гуруҳ болаларида тромбоцитлар сонининг кўпайиши ҳам энг аниқ бўлиб, улар 45 (90%) беморларда қайд этилган. Уларнинг миқдори 1 мл қонда 195 000 – 1197 000 ни ташкил қилди. 5 (16,6%) беморларда тромбоцитлар сони меъёردа бўлди. 1 гуруҳдаги 98% болаларда ЭЧТнинг ортиши энг аниқ бўлди. Шу билан бирга ЭЧТ кўрсаткичларининг тебранишлари 15 дан 72 мм/с гача аҳамиятли бўлиб, ўртача $43,6 \pm 0,3$ мм/ч ни ташкил қилди. ЭЧТнинг меъерий кўрсаткичлари фақатгина 1 нафар беморда аниқланган. Таққослаш гуруҳида ЭЧТнинг максимал қиймати 45 мм/соат га етди ва унинг ўртача қиймати $34,9 \pm 0,4$ мм/ч ($p \leq 0,01$) ташкил қилди.

1-гуруҳ болаларда С-реактив оксил даражаси ($75,8 \pm 6,4$ г/л) 2-гуруҳ ($p < 0,01$) ва меъерий кўрсаткичларга нисбатан ($p < 0,01$) сезиларли ошган. СРО даражаси 1-гуруҳ болаларида меъерий кўрсаткичлардан 15,2 баравар, 2-гуруҳида – 8,8 бараварга ошиб кетган.

ЛДГ – тўқима деструкциясининг муҳим маркери бўлиб ҳисобланади. Беморларда ушбу ферментнинг даражаси ўрганиш 1-гуруҳдаги 80% болаларда юқори кўрсаткичларни кўрсатди. Бунда унинг ўртача кўрсаткичи $720,7 \pm 68,4$ ЕД/л ташкил қилди, бу меъёрнинг юқори чегарасидан 1,6 марта ($p < 0,05$) кўпдир. Олинган маълумотлар, ТБЮАда тўқималар зарарланиши ва хужайралар парчаланиши билан кечишини кўрсатди.

Шундай қилиб, тизимли яллиғланишли жараён лейкоцитоз, тромбоцитоз, ривожланувчи анемии, юқори даражадаги ЭЧТ, СРО нинг юқори даражаси, диспротеинемия ва ЛДГ юқори активлиги билан кечади.

Цитруллинланган виментин ревматоид артритда аутоантитаначалари учун антиген вазифасини бажаради. Болаларда АМЦВ даражасининг ошиши ЮА бўғим варианты бўлган 12 (40,0%) беморларда аниқланган, бу ТБЮАли болаларга нисбатан 3,3 баравар кўп ($12,0\%$ $p \leq 0,01$). Қон зардобидеги АМЦВ концентрацияси ЮА бўғим вариантыда 1,7 дан 413,2 ЕД/мл гача бўлган ва унинг ўртача қийматлари $39,4 \pm 2,8$ ЕД/мл ташкил этди. Аксинча, ТБЮА болаларда қон зардобидеги АМЦВ қийматлари анча паст эди ва тебранишлар

0,8 дан 30,5 ЕД/мл гача бўлди. Шу билан бирга, унинг ўртача қийматлари $12,1 \pm 1,6$ ЕД/мл ($p < 0,001$) ташкил этди (3-жадв).

**ЮА билан касалланган болаларда касаллик вариантыга қараб
АМЦВ ва АНАнинг концентрациясининг ўрта кўрсаткичлари**

Кўрсаткич	1 гуруҳ	2 гуруҳ	p
АМЦВ, ЕД/мл	12,1±1,6	39,4±2,8	<0,001
АНА, АУ/мл	26,4±1,9	32,01±2,7	<0,01

Изоҳ: p – таққослаш гуруҳлари орасида кўрсаткичларнинг ишончилиги.

АМЦВ нинг мавжудлиги бўғимларнинг деструктив ўзгаришларининг ривожланиши ва ЮА нинг янада тезроқ ривожланиши билан боғлиқ. АМЦВ нинг концентрацияси касалликнинг фаоллигини аниқ акс эттиради. Касалликнинг фаоллигини баҳолаш учун ҳар бир беморнинг кўрсаткичлари алоҳида таҳлил қилинган.

ЮА бўғим варианты бўлган 6 (16,2%) болаларда АМЦВ нинг юқори миқдори аниқланган (30 ЕД/мл кўп) ва унинг даражаси меъёрдан 5 марта кўп, 1 (2,7%) беморла – 9 мартадан кўп, бошқасида (2,7%) – 14 мартадан ортиқ, қолганларда антитаначаларининг миқдори жуда кам (20-30 ЕД/мл) ($p < 0,001$) бўлди. АМЦВ концентрациясининг кўпайиши ва даражаси ТБЮА билан таққослаганда касалликнинг бўғим варианты бўлган болаларда юқори бўлиб, бу бўғимларда деструктив ўзгаришлар мавжудлигини ЮАнинг зўрайишини кўрсатади.

Антинуклеар антитаначаларни (АНА) аниқлаш аутоиммун касалликларини диагностикаси учун катта аҳамиятга эга. АНА даражаси 1-гуруҳдаги 16,6% болаларда меъёр кўрсаткичларидан юқори бўлди, ва унинг ўртача миқдори 26,4±1,9 АУ/мл ташкил қилди. 2-гуруҳ болаларида АНА миқдори ўртача 32,01±2,7 АУ/мл, унинг даражаси юқори бўлган беморларнинг улуши 80%ни ташкил этди (4-жадв). Бу касалликнинг тизимли вариантнинг асосида аутояллиғланиш, бўғим вариантыда эса - аутоиммун маркерлар ортиши билан ифодаланадиган аутоиммун реакциялари эканлигини кўрсатади.

Шундай қилиб, АМЦВ ва АНА кўрсаткичлари ЮА турли вариантларида аутояллиғланиш ва аутоиммун жараёнларни аниқлашда муҳим аҳамиятга эга, бу уларни дифференция қилишга имкон беради. Шунда, АМЦВ даражасининг ошиши ЮА нинг бўғим вариантыга хос бўлган аутоиммун генезли зарарланиши, АНА даражасининг ошиши эса ТБЮАга хос бўлган аутояллиғланишли генезли зарарланишни кўрсатади.

Рентгенологик текширишларда зарарланган/фаол бўғимларни касалликнинг вариантдан қатъий назар, ўзгаришларнинг келиб чиқиш муддати билан фарқ қилиши аниқланган. Иккала гуруҳ болаларида бўғимларнинг зарарланиши симметрик бўлган. Ўзига хос белгилар кафт-бармоқ фалангаси ва биллак бўғимлари, кафт проксимал фалангалараро бўғимларининг симметрик зарарланиши ҳисобланади. Артритнинг бирламчи рентгенологик симптомлари, шунингдек биринчи эрозиялар, бўғимларида,

билак суякларининг бигизсимон ўсимталарида 1-гурухдаги 14% болаларда ва 2-гурухдаги 83,3% болаларда аниқланган. ЮАнинг кечки босқичларида кафт ва оёқнинг дистал фалангалари бўғимларида аниқланган.

ЮАнинг, бўғимлардаги артритнинг ривожланувчи симптомларини акс эттирадиган, рентгенологик босқичларига асосан, қуйидаги ўзгаришлар аниқланган: 1-босқич 1-гурух болаларида 36% ҳолатларда, 2-гурухда – 26,6% ҳолатларда. 2-босқич, бўғимларда бўғим атрофи остеопорозининг ортиши билан тавсифланадиган бошқа ўзгаришлар 1-гурухдаги 48% болаларда ва 2-гурухдаги 43,3% беморларда аниқланган. ЮАнинг ушбу босқичида бўғимларнинг ўртача ёки яққол деформацион ўзгаришлар, ярим чиқишлар, чиқишлар ва суяк анкилозлари ҳали мавжуд бўлмаган. 3-босқич, 2-босқичда аниқланган рентгенологик симптомлар ортиши билан тавсифланади, бу 1-гурухдаги 16% беморларда аниқланган, 2-гурух болаларида уларнинг миқдори юқори ва 26,6% ташкил этган. Ушбу босқичда 1 ва 2 гурух болаларида суяк эпифизларининг ўртача ва яққол деформациялари, алоҳида бўғимларда чала чиқишлар ва чиқишлар мос равишда 2% ва 10% ҳолатларда қайд этилган. Деструктив ўзгаришли 4-босқич иккала гурухда ҳам аниқланмаган.

Кўкрак қафасининг рентгенограммасида 1 гурухда асосан чап бўлмачалар ҳисобига юрак ўлчамларининг катталашганлиги 12% болаларда аниқланган, кардиоторакал индекс ўртача $59,6 \pm 0,3\%$ ташкил қилди. 1-гурух болаларида қорин бўшлиғи УТТда гепатомегалия (36%) эхобелгилари, гепатоспленомегалия (8%), ошқозонности беши паренхимаси диффуз ўзгаришлари (6%), асцит (4%), жигардаги реактив ўзгаришлар (14%), холецистит белгилари (4%) аниқланган. Шундай қилиб, инструментал ва функционал текширувлар, ЮА бўғим вариантли болаларга нисбатан, ТБЮАли болаларда суяк-мушак, юрак-қон томир ва овқат ҳазм қилиш тизимларида сезиларли ўзгаришларнинг мавжудлигини кўрсатди.

Диссертациянинг бешинчи **“Тизимли бошланадиган ювенил артритли болаларни даволаш ва реабилитацияси, унинг самарадорлигини баҳолаш”** бобида ТБЮАли болаларда ГИБП ва унинг самарадорлигини баҳолаш билан реабилитация усулларини такомиллаштириш натижалари келтирилган.

ГИБП самарадорлигини баҳолаш мақсадида давога қўра болалар 2 гурухга ажратилган: 1 гурух (асосий) – 30 (60%) ТЦЗ билан мажмуий даволанаётган беморлар; 2 гурух (таққослаш) – таркибида иммуносупрессор, глюкокортикостероидлар (ГКС) ва ностероид яллиғланишга қарши воситалар (НПВС) бўлган мажмуий даволанаётган беморлар.

Даволашни оптималлаштириш учун клиник белгилар (иситма, зарарланган/фаол бўғимлар, тошма) бўйича шахсий кўрсаткичлар, шунингдек, лаборатор маълумотларни (СРО, ЛДГ, тромбоцитлар, нейтрофиллар ва АМЦВ) ҳисобга олиб, қуйидаги даволаш схемасини таклиф этилди:

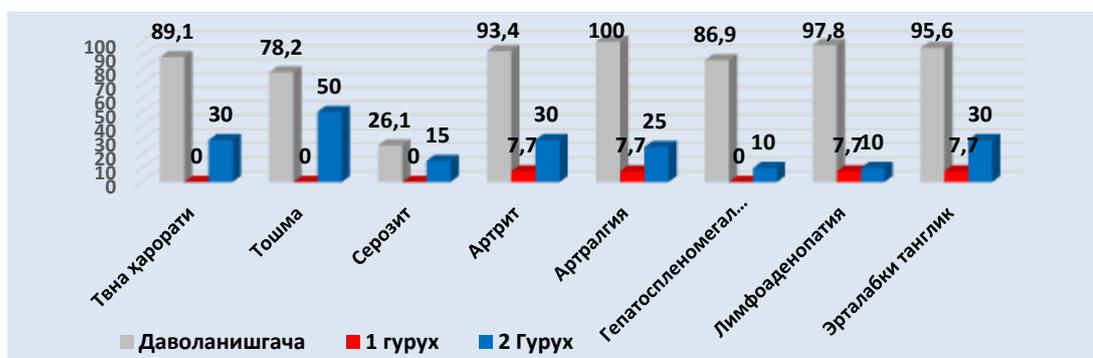
Тоцилизумабининг бошланғич дозаси тана вазнига 12 мг/кг (вазни <30 кг) ёки 8 мг/кг (вазни >30 кг) вена ичига томчилаб, ҳар ойда юқорида кўрсатилган клиник-лаборатор маълумотлар меъёрга келгунигача 2 марта қабул қилдилар, сўнгра дозани ва инъекция интервали ўзгартирилди.

Касаллик динамикасининг клиник-инструментал ва лаборатор баҳолаш бевосита ТЦЗ билан даволашдан аввал ва кейин ҳар 3 ойда ўтказилган.

ТБЮАли болаларда ТЦЗ билан даволашнинг асосий мақсади ноактив касаллик статусига эришиш.

Текширувлар натижасига кўра, даволаниш фонидида 3 ойдан кейин 1 гуруҳ болаларида бўғим синдроми билан биргаликда касалликнинг тизимли белгиларининг регрессияси тез қайд этилган, 2-гуруҳда ушбу кўрсаткичларнинг яхшиланиши секинроқ бўлган ($p \leq 0,01$). Дастлабки 3 ой давомида 1 гуруҳ беморларида ноўя таъсирлар қайд этилмаган, ва ушбу гуруҳдаги тизимли симптомларсиз беморларда ГКС дозаси пасайтирилган. Аммо 2 гуруҳда тизимли кўринишлар узок регрессияси ва бўғим симптомлари сабабли ГКС дозаси, 1-гуруҳга нисбатан, аста секин пасайтирилган.

Даволаш бошланганидан 6 ойдан кейин 1 гуруҳда касалликнинг барча клиник белгилари йўқолган, фақат 4 (15,3%) бемордаги анемия ва 6 (23,07%) беморларда тромбоцитоз каби иккита лаборатор ўзгаришлар сақланиб қолган. 2 гуруҳда ЮА клиник белгилардан 8 (40%) беморларда иситма, 14 (70%) – тери тошмалари, 8 (40%) – артралгия ва артрит симптомлари сақланган (2-расм).

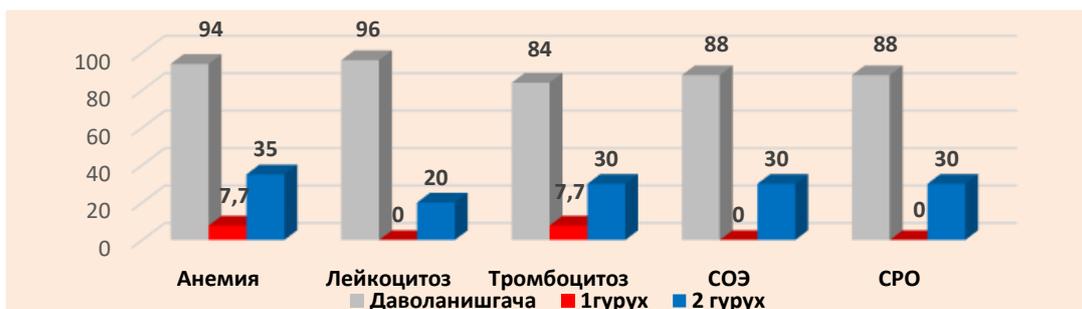


2-расм. ГИБП қўлланилганидан 6 ойдан кейин клиник кўрсаткичлар

Лаборатор кўрсаткичлар 10 (50%) беморларда анемия, 11 (55%) да - тромбоцитоз, 5 (25%) да - лейкоцитоз, 9 (45%)да - ЭЧТнинг тезлашиши ва 8 (40%) - СРО ортиши 2 гуруҳнинг беморларида мавжудлигини кўрсатган. Ушбу вақтга келиб 1 гуруҳ беморларида бўғимлардаги ўзгаришлар камайган ва ГКС дозасининг пасайтирилиши муваффақиятли кечган.

Аммо 2 гуруҳ беморларида давога қарамасдан бўғимларда деформация ва ҳаракатлардаги чекловлар келиб чиққандиги, ГКС дозасини камайтиришда қийинчилик туғдирган ва касалликнинг қайталанишларига олиб келган.

Болаларда ТБЮАни клиник хусусиятлари кечишини ўрганиш, даволаниш бошланганидан 9 ойдан кейин 92,3% беморларда клиник симптомлар ва лаборатор кўрсаткичларни яхшиланганлигини кўрсатган. 1-гуруҳдаги 1 беморда бўғимларида ўзгаришлар сақланганлиги истисно бўлган. 2 гуруҳ беморлари орасида даволашнинг 9 ойига келиб 30%да тана ҳарорати кўтарилиши, артрит ва артралгия, СРО юқори кўрсаткичлари, ЭЧТ ва тромбоцитлар миқдори сақланиб қолган, улар эса ушбу беморларда касалликнинг юқори фаоллиги сақланиб қолганлигини исботлайди (3-расм).



3-расм. ГИБП қўлланилганидан 9 ойдан кейин лаборатор кўрсаткичлар

1 гуруҳ болаларида даволаш фонида ГИБП ножўя таъсирлари кузатилмаган ва 75% беморларда ГКС муваффақиятли бекор қилинган. 2 гуруҳда 1 та беморда макрофаглар активацияси синдроми кўринишида оғир асорат кузатилди.

Даволаш самарадорлигини визуал аналоги шкаласи (ВАШ) ва JADAS10 индекси бўйича баҳолаш ТБЮА билан касалланган болаларда ГИБПдан фойдаланишнинг афзалликларини ҳам кўрсатди (4-жадвал).

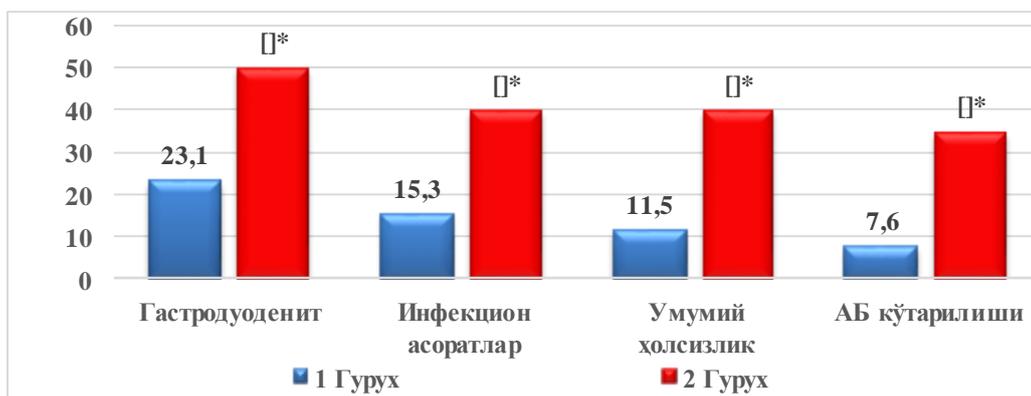
4-жадвал

ТБЮА болаларда визуал аналог шкаласи (ВАШ) ва JADAS10 индекси бўйича даволашнинг самарадорлигини баҳолаш

Кўрсаткичлар	1 гуруҳ		2 гуруҳ	
	Давогача	кейин	Давогача	кейин
Касалликнинг фаоллигини шифокор томонидан умумий баҳолаш	6,1±0,4* [^]	2,2±0,16 [^]	4,8±0,4	4,2±±0,3
Касалликнинг фаоллигини ота-оналар/ беморлар томонидан умумий баҳолаш	7,1±0,5*	2,6±0,19 [^]	6,1±±0,4	5,3±0,4
Зарарланган/фаол бўғимлар сони бўйича баҳолаш	7,2±0,5* [^]	1,3±0,09 [^]	4,2±±0,3	4,1±±0,3
ЭЧТнинг ошган кўрсаткичлари	2,5±±0,19*	0,1±0,009 [^]	1,4±0,09	1,38±0,09
JADAS10	22,8±1,9* [^]	6,2±±0,4 [^]	16,6±1,5*	14,9±1,3

Изох: * - даволанишгача ва ундан кейин кўрсаткичлар ишончлилиги ($p \leq 0,01$); [^] - 1 ва 2 гуруҳ кўрсаткичлари орасидаги ишочлилиги

Шуни таъкидлаш керакки, ТЦЗни қўллашда жиддий нохуш ҳолатлар юзага келмаган. Дориларни қўллашдан кейинги ножўя таъсирлар частотаси 2 гуруҳда кўпроқ кузатилди ($p \leq 0,01$) (4-расм).



4-расм. ТБЮАли болалар даволашдан кейинги ножўя таъсирлар частотаси.

Бир йил давомида касалликнинг қайталаниши 1 гуруҳда $13,3 \pm 6,2\%$ ташкил қилган, 2-таққослаш гуруҳида эса - $45,0\% \pm 11,1\%$ тенг бўлган ($p < 0,05$).

Олинган натижалар ТБЮАни мажмуий давосиги персонифицирланган ёндошув асосида ТЦЗни критилиши юқори самарасини тасдиқлайди. Олинган клиник-лаборатор маълумотлар асосида: 26 (86,7%) беморларда даволаниш бошлангандан 6 ойдан сўнг инъекциялар оралиги 15 кундан 45 кунгача узайтирилди; 3 (10,0%)та беморларда – ушбу интервалга 8 ойдан кейин ўтилди. Инъекциялар орасидаги интервалга ўтиш билан дорининг дозаси камайтирилди. Фақат, даволаш кеч бошланган, тошма ва 8 та бўғимларининг зарарланиши бўлган 1 бемор (3,3%) инъекцияни ҳар ойда 2 мартадан 12 ой давомида олган.

Олинган натижалар асосида тоцилизумбанинг куйидаги тайинлаш схемасини таклиф этамиз: тана вазнини 12 мг/кг дан 10 мг/кг (тана вазни <30 кг) гача камайтирилди; 8 мг/кг дан 6 мг/кггача (тана вазни >30 кг).

Бизнинг тадқиқотларимиз вазифаларидан бири ТБЮАли болаларда реабилитация чора-тадбирларини ишлаб чиқиш ва унинг самарадорлигини аниқлаш ҳисобланди. Бу мақсадда биз такомиллаштирилган пилатес даволаш гимнастикасини қўллашни таклиф қилдик.

Даволаш гимнастикаси барча беморларга тавсия этилди. Аммо беморларнинг бир қисми ҳар доим ҳам тавсияларга риоя қилмаган ва даволаш машқларини бажаришга имтиёқлари бўлмаган. Бундан келиб чиқиб, ТБЮАли беморларда даволаш жисмоний маўқларини самарадорлигини аниқлаш учун болалар 2 та гуруҳга ажратилди: 1- гуруҳ – 9 ой давомида махсус такомиллаштирилган даволаш машқлари (пилатес) билан шуғулланган ТБЮАли 20 нафар болалар; 2-гуруҳ – даволаш жисмоний машқларини бажаришга иштиёқи бўлмаган ТБЮАли 20 нафар болалар киритилди.

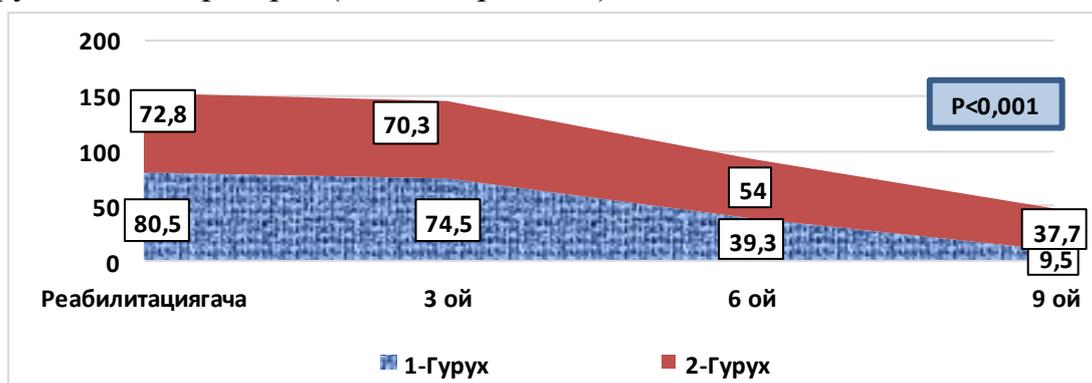
Реабилитация чора-тадбирлари сифатида такомиллаштирилган пилатес машқларини ҳафтасига 5 кун давомида 20 минутдан тавсия этилди. Машқлар ҳажми касалликнинг фаоллиги, яллиғланиш жараёни, беморнинг ёши ва рухий ҳолатига қараб аниқланди. Таркибида даволаш гимнастикаси бўлган реабилитация чора-тадбирлари 9 ой давомида, унинг самарадорлигини баҳолаш эса ҳар 3 ойда, яъни 3, 6 ва 9 ойларда ўтказилган.

Даволаш жисмоний тарбиясини ўтказишдан аввал беморларнинг фаоллиги ва функционал ҳолати аниқланган. Тадқиқотлар бошлангунича бўғимлардаги эрталабки танглик 1 ва 2 гуруҳларда барча беморларда кузатилган. Бўғимларда ҳаракат чекланиши 1 гуруҳдаги 18 (90,0%) ва 2 гуруҳдаги 19 (95,0%) беморларда кузатилган.

Беморларнинг ҳаёт сифати ва функционал имкониятлари (ФИ) баҳолаш учун Childhood health assessment questionnaires (СНАQ) воситасидан фойдаланилди. Беморлар ва ота-оналарга ТБЮАли боланинг кундалик ҳаёти учун хос бўлган функционал, жисмоний ва рухий-эмоциоал ҳолатини акс эттирган саволлар киритилган саволнома таклиф этилди. Сўровнома тадқиқотлар бошланишида ва динамикада ҳар 3 ойда 9 ой давомида ўтказилган.

Тадқиқотлар бошида СНАQ саволномасига кўра, беморларнинг ҳаёт сифати ва ФИ кўрсаткичлари 1-гуруҳда $80,5 \pm 0,7$ баллни, 2-гуруҳда - $72,8 \pm 0,69$ баллни ташкил қилди ($p \leq 0,05$). ТБЮАли беморлар жисмоний юкламанинг максимал ҳажмининг ярмидан ортигини бажараолдилар. Бемор болаларнинг саломатлиги билан боғлиқ эмоционал ва хулқ-атвор муаммолари мактабдаги фаоллиги ва кундалик мулоқотини чеклади.

5-расмда беморларнинг 3, 6 ва 9 ойларда динамикада ҳаёт сифати ва ФИ баҳолаш натижалари келтирилган. Расмдан кўришиб турибдики, 1-гуруҳ беморларининг ҳаёт сифати ва ФИ кўрсаткичлари динамикада сезиларли яхшиланган ва 2-гуруҳ беморларига нисбатан юқори бўлган ($p \leq 0,05$). Шунда, даволаш гимнастикаси машқларининг бошланганидан 3 ойдан кейин ҳаёт сифати ва ФИ 1- ва 2-гуруҳ беморлар сезиларсиз яхшиланди ва $74,5 \pm 0,69$ и $70,3 \pm 0,6$ баллни ташкил қилди. СНАQ саволномасига кўра, 6 ойдан кейин 1-гуруҳ беморларининг баллари деярли 2 бараварга ($39,3 \pm 0,4$ балл, $p < 0,001$), 2-гуруҳда - 1,3 бараварга ($54 \pm 0,48$, $p < 0,001$) пасайди.



5-расм. Саволнома (СНАQ) беморларнинг ҳаёт сифати ва функционал хусусиятлари, баллар

Таққосланаётган гуруҳларда 9 ойдан кейин кўрсаткичларда ишончли фарқ аниқланган (мос равишда $9,5 \pm 0,08$ ва $37,7 \pm 0,4$ балллар, $p < 0,001$), ТБЮАли 1-гуруҳ болаларида функционал, жисмоний ва рухий-ижтимоий ҳолатининг сезиларли яхшиланганлигини билдиради.

Функционал ҳолат ЮАли беморларнинг муҳим тавсифи ҳисобланади ва касалликнинг даволаниши самарадорлиги ва оқибатларининг мезони бўлиб

хизмат қилади. Қайта кўриб чиқилган АСР мезонларига кўра, 4 та функционал синф (ФС) ажратилади.

Тадқиқот натижалари 1-гурухда даволаш машқларини бажаришдан 3 ойдан сўнг 0 даражадаги ФС бўлган болалар сони 10%ни, 2-гурухда эса 9 ойдан сўнггина 5%ни ташкил қилган. 1 гуруҳда 9 ойдан сўнг 70% беморларда ФС 0 даражага етди. 3 ойдан сўнг 1 гуруҳда I даражали ФС - 35%, 6 ойдан кейин - 45%, 9 ойдан кейин - 30% беморларда, 2-гурухда эса: 3 ойдан кейин - 35%, 6 ойдан кейин – 30%, ва 9 ойдан кейин яна 25%га пасайган.

Реабилитацияни 3 ойида II даражали ФС бўлган беморлар фоизи 1 ва 2 гуруҳларда деярли бир хил бўлди ва мос равишда 50% ва 55%, 6 ойдан кейин мос равишда - 35% и 65% ташкил қилди. 9 ойдан кейин II даражали ФС бўлган беморлар фақат 2-гурухда (45%) кузатилган. ФСнинг III даражаси 3 ойдан кейин фақат гуруҳдаги 5% беморларда, кейини 6-9 ойларда умуман йўқлиги қайд қилинган. 2 гуруҳда 3 ойдан кейин 10% беморларда, 6 ойдан кейин 5% ва 9 ойдан кейин 25% беморларда ФСнинг III даражаси аниқланган (5-жадвал).

5-жадвал

**ТБЮАли болаларни реабилитация динамикасида
функционал ҳолати (%)**

Гуруҳлар	Муддати	Функционал синфлар даражаси, %			
		0	I	II	III
1 гуруҳ	3 ой	10,0±6,7*	35±10,7	50±11,2	5±4,9
	6 ой	20±8,9*	45±11,1*	35±10,7*	-
	9 ой	70±6,7*	30±10,3	-	-
2 гуруҳ	3 ой	-	35±10,7	55±11,2	10,0±6,7
	6 ой	-	30±10,3	65±10,7	5±4,9*
	9 ой	5±4,9	25±9,7	45±11,1*	25±9,7*

Изоҳ:* - таққосланаётган гуруҳларда кўрсаткичлар ишончилиги ($p \leq 0,05$)

Келтирилган маълумотлар асосида, 2 гуруҳдаги беморларнинг функционал ҳолатлари бузилиш даражаси, 1-гурухга нисбатан, аксарият беморларда сақланиб қолиши аниқланган.

Шундай қилиб, ушбу натижалар ТБЮАли болаларда даволашга персонифицирланган ёндошув ва даволаш гимнастикасини мунтазам равишда бажарилиши бўғимларда ҳаракатларни фаоллашиши, бўғим ва мушакларда қон айланишини яхшилиши, мушак атрофиясини йўқолиши, ногиронликни камайиши ва беморлар ҳаёт сифатини ошишига ёрдам беради.

ХУЛОСА

1. ТБЮАли болалар регистри касаллик ҳақида керакли маълумотларни киритилиш ва таҳлил қилиш, таъхис қўйиш, мониторинг ўтказиш, беморларни олиб борилишини баҳолаш ва назорат қилиш, ГИБП ТЦЗ қўллаш орқали (дозаси, уни ўзгартириш ва инъекциялар оралиғидаги вақт, ножўя ҳолатлар ва ҳавфсизлик) фойдаланиш, реабилитация ва унинг самарадорлиги, шунингдек, ТБЮА орфан касаллиги билан касалланган болаларга тиббий-ижтимоий ёрдам кўрсатиш самарадорлигини ошириш бўйича

давлат дастурига киритилган зарур қарорларни қабул қилиш ва тасвиялар ишлаб чиқиш учун зарур восита ҳисобланади.

2. Ювенил артритнинг турли вариантларининг учраш частотаси бўйича касалликнинг полиартикуляр (40,13%) ва олигоартикуляр (33,86%) вариантлари устунлик қилади, ТБЮА частотаси 22,88% ташкил этади. Болаларда ювенил артритлар ҳар қандай ёшда бошланиши ва турли активлик даражасига эга бўлган артрит билан тавсифланади.

Болаларда ТБЮА кечишига касалликнинг II (47,8%) ва III (52,1%) активлик даражалари хос. ТБЮА болаларда касалликнинг асосий катта клиник белгилари орасида артрит (93,4%), истма 39-40°C (89.1%), транзитор доғли-папулез тошма (78,2%) ва серозитлар (26,1%), кичик белгилари орасида артралгия (100%), умумий лимфоаденопатия (97.8%) ва гепатоспленомегалия (86,9%) ҳисобланади.

3. АМЦВ миқдорини ошиши бўғим синдромининг шаклланиш эҳтимолини кўрсатади, у кўпроқ бўғимларнинг сезиларли функционал етишмовчилиги ривожланишига олиб келади, бу эса беморга фаол терапияни эрта тайинлаш учун асос бўлади. АМЦВ кўрсаткичлари ЮАнинг тизимли ва бўғим вариантларини дифференцирланган диагностика қилиш учун катта аҳамиятга эга. АМЦВ даражасининг ошиши келиб чиқишида аутояллиғланиш бўлган шикастланишларни исботлайди, бу ЮАнинг бўғим варианты учун хосдир.

4. ТБЮАни даволашни оптималлаштириш ва самарадорлиги ошириш учун ГИБП тоцилизумаб тайинланишига персонифицирланган ёндашув лозим. Ҳар бир беморда даволаш давомийлиги, дорининг дозаси ва курсини, клиник-лаборатор кўрсаткичлар динамикаси, айниқса АМЦВ даражаси ($2,5 + 0,012 \text{Ед/мл}$, $p < 0,001$), асосида аниқлаш керак.

5. Даволашдаги персонифицирланган ёндошувни қўллаш касалликнинг энг дастлабки босқичларида касаллик фаоллигини пасайишига (касаллик бошланганидан 3 ойга), қисқа муддатларда ремиссия босқичига ўтишига (6 ойда) ва унинг чўзилишига, лаборатор маълумотларнинг (ЭЧТ, СРО, ЛДГ, Нб, лейкоцитлар, тромбоцитлар, АМЦВ) меъёрга келишига, шунингдек, ГКС, иммуносупрессорлар ва НЯҚП ортикча ва узоқ вақт тайинланиши олдини олишга, шу жумладан уларни бекор қилишга (ГКС - 76,6% беморларда: 20,0 % – 3 ойга, 30,0% - 6 ойга ва 26,6% - 9 ойда; метатрексат – 20,0% беморларда 9 ойда) ёрдам беради.

6. ТБЮАли болаларда даволашга шахсий ёндошув ва даволаш гимнастикасини мунтазам бажаришда такомиллаштирилган пилатес усулидан фойдаланиш даволаниш ва реабилитация бошланганидан кейинги 9 ойида беморларнинг функционал ҳолатини яхшиланишига (ФС 0 – 70,0%; ФС I – 30,0%), мушаклар атрофиясини йўқолишига, асоратлар ривожланишини олдини олишга, шунингдек, беморлар ҳаёт сифатини (8,4 марта) оширишга ёрдам беради.

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

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ПЕДИАТРИИ**

ИБРАГИМОВ АБДУБОСИТ АБДУРАХМОНОВИЧ

**ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ И РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С
ЮНОШЕСКИМ АРТРИТОМ С СИСТЕМНЫМ НАЧАЛОМ**

14.00.09 – Педиатрия

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

ТАШКЕНТ – 2022

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2019.4.PhD/Tib1085.

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре педиатрии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице по адресу www.tashpmi.uz и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу www.ziyo.net.

Научный руководитель: **Ахмедова Дилором Ильхамовна**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Шарипов Алишер Мирхамидович**
доктор медицинских наук, профессор
Шамсиев Фазлиддин Сайфутдинович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Ташкентская медицинская Академия**

Защита диссертации состоится «___» _____ 2022г. в _____ часов на заседании Научного совета PhD 04/30.12. 2019.Tib.29.01 при Ташкентском Педиатрическом Медицинском Институте (Адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, дом 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, дом 223.Тел.: (+99871) 262-33-14.)

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2022 года.
(Реестр протокола рассылки № ___ от «___» _____ 2022 года).

А.В.Алимов

Председатель научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

К.Н.Хаитов

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

А.М.Шарипов

Зам.председателя научного семинара при научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Юношеские (ювенильные) артриты являются самыми распространенными хроническими воспалительными заболеваниями у детей и подростков. По данным Всемирной организации здравоохранения, «... артритом страдает каждый десятый житель планеты. Большой процент среди заболевших составляют дети, у которых это заболевание может приводить к инвалидности. В этом отношении особенно опасен ювенильный ревматоидный артрит. У половины всех детей, заболевших этой формой артрита, в течение первых 10 лет болезни наступает тяжелая, часто пожизненная инвалидность. Треть детей заболевают ревматическими болезнями в возрасте от 9 месяцев до 1,5 лет».¹ Одним из самых тяжелых вариантов ювенильного ревматоидного артрита является системный. Юношеский (ювенильный) артрит с системным началом (ЮАсСН) у детей относится к редким (орфанным) жизнеугрожающим и хроническим прогрессирующим заболеваниям. Для данной патологии характерна высокая частота неблагоприятных исходов и осложнений, с отчетливой тенденцией к развитию ранней инвалидизации. Высокая частота неблагоприятных исходов требует разработки мер по ранней диагностике и лечению ЮАсСН у детей.

В мире проводятся научные исследования, направленные на оптимизацию комплексного подхода в диагностике и лечении артритов среди детей. Важное значение имеет разработка современных методов лечения и профилактики по уменьшению и устранению осложнений такого тяжелого заболевания у детей, как ЮАсСН. В этом плане приоритетным направлением научно-исследовательских работ является определение факторов развития и особенностей клинических проявлений ЮАсСН, а также разработка клинико-лабораторных и инструментальных критериев ранней диагностики и персонализированных подходов в лечении ЮАсСН у детей.

В нашей стране реализуются меры, направленные на улучшение оказываемой медицинской помощи населению, особенно на раннюю диагностику заболеваний у детей и уменьшению их осложнений. При этом, в Постановлении Президента Республики Узбекистан от 7 сентября 2019 года №ПП-4440 «О мерах по дальнейшему улучшению медицинской и социальной помощи детям с редкими (орфанными) и другими наследственно-генетическими заболеваниями», предусмотрено оказание медико-социальной помощи с гарантированным предоставлением на бесплатной основе основного лекарственного препарата, специальных продуктов питания и медицинских изделий соответственно детям с 5 редкими (орфанными) жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими заболеваниями, в том числе и с юношеским артритом с системным началом². В связи с этим, важное значение имеет разработка

¹ <https://news.un.org/ru/audio/2016/10/1036361>

² Постановление Президента Республики Узбекистан №ПП-4440 от 7 сентября 2019 года «О мерах по дальнейшему улучшению медицинской и социальной помощи детям с редкими (орфанными) и другими наследственно-генетическими заболеваниями»

критериев ранней диагностики и новых подходов к лечению и реабилитации детей с ЮАсСН.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит реализации задач, предусмотренных в Указе Президента Республики №УП-5590 от 7 декабря 2019 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан»; в Постановлениях Президента Республики Узбекистан №ПП-4440 от 7 сентября 2019 года «О мерах по дальнейшему улучшению медицинской и социальной помощи детям с редкими (орфанными) и другими наследственно-генетическими заболеваниями» и №ПП-4513 от 8 ноября 2019 года «Об улучшении и расширении качества медицинской помощи, оказываемой женщинам репродуктивного возраста, беременным и детям», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. Юношеский артрит с системным началом - это заболевание мультифакторной природы, протекающее с генерализованным поражением опорно-двигательного аппарата и вовлечением в иммунопатологический процесс внутренних органов. Причина его неизвестна, но полагают, что важную роль играют генетическая предрасположенность, а также аутоиммунная и аутовоспалительная патофизиология (Ombrello M.J. et al, 2017; Henderson L.A. et al, 2020). В последние годы достижения в изучении иммунопатогенеза заболевания способствовали усовершенствованию таргетной терапии со значительным улучшением результатов лечения пациентов (De Benedetti F. et al., 2012; Ruperto N., 2012). В настоящее время ингибиторы IL-1 или IL-6 рекомендуются в качестве терапии первой линии (Onel K.B. et al, 2022). Но несмотря на это, определенная подгруппа ЮАсСН остается рефрактерной к этой терапии. Примерно 1 из 7 больных с ЮАсСН невосприимчив к таргетной терапии IL-1 или IL-6 (Ambler W.G. et al, 2022). Даже в посттаргетную биологическую эру рефрактерное заболевание в 20% случаев с продолжающимися системными симптомами и/или синовитом представляет серьезную проблему. У ряда больных развиваются такие осложнения, как ассоциированный синдром активации макрофагов, интерстициальное заболевание легких или амилоидоз, лечение каждого из которых отличается (Chantarogh S. et al, 2017; Okuda Y.,2019; Yasin S. et al, 2020; Erkens R. et al, 2021; Sukharomana M. et al, 2022). Необходимость дальнейшего изучения проблемы ЮАсСН у детей связана с необходимостью разработки лечения, основанного на индивидуальном фенотипе пациента, нарушении регуляции иммунных путей и генетических исследований (Shimizu M. et al, 2013; Arthur V.L. et al, 2018).

Затруднительна также диагностика ЮАсСН. В настоящее время нет ни одного симптома, лабораторного и инструментального индикаторов, позволяющих достоверно подтвердить данную патологию (Исупова Е.А., 2017). При этом, прогнозирование и предупреждение развития тяжелых осложнений ЮАсСН у детей возможно при оценке клинико-биохимических, иммунологических и инструментальных показателей в динамике лечения заболевания (Алексова А.М., 2017). Актуальным остается лечение детей с ЮАсСН. Характерным для данного прогрессирующего жизнеугрожающего орфанного заболевания является прогрессивное течение с высокой частотой развития фармакорезистентных вариантов течения (Баранов А.А., Алексеева Е.И., 2016). До появления таргетной биологической терапии у больных часто развивался тяжелый эрозивный полиартикулярный артрит, часто требующий длительного приема глюкокортикоидов, что приводило к глюкокортикоидной токсичности (Алексеева Е. И. и соавт., 2009; Mасаубас С. et al, 2010).

В Республике Узбекистан также проведены исследования, направленные на изучение ювенильного артрита у детей. Эти исследования в большей степени включали изучение структурно-функциональных показателей костной ткани, а также генетических маркеров (Рахимгазиев У.Г., 2018). Однако, в них недостаточно освещены проблемы лечения и реабилитации ЮАсСН.

В связи с этим, одной из важных проблем современной ревматологии является проведение исследований по разработке критериев ранней диагностики и персонализированных подходов в лечении и реабилитации, направленных на предупреждение осложнений и инвалидизации, а также повышению качества жизни детей с ЮАсСН.

Связь диссертационного исследования с планами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено согласно плану научно-исследовательских работ, Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии в рамках прикладного гранта АЛ-422105551 «Разработка новой персонализированной медицины по лечению и реабилитации детей с ювенильным артритом с системным началом на основе современных иммуногенетических критериев и эффективной модели диагностики и прогноза» (2021-2023 гг.).

Целью исследования является разработка персонализированных подходов в лечении и реабилитации детей с юношеским артритом с системным началом.

Задачи исследования:

создать регистр больных с юношеским артритом с системным началом;
определить частоту ювенильных артритов, особенностей клинических проявлений и течения юношеского артрита с системным началом у детей;
выявить дифференциальную диагностическую и прогностическую значимость иммунологического маркера - антитела к модифицированному

цитруллинированному виментину (АМЦВ) при ЮАсСН и суставном варианте ЮА;

разработать персонифицированные подходы к комплексному лечению детей с юношеским артритом с системным началом с применением генно-инженерного биологического препарата тоцилизумаб и оценить их эффективность;

усовершенствовать метод реабилитации детей с юношеским артритом с системным началом и оценить его эффективность.

Объектом исследования были 80 детей с ЮАсСН и с суставной формой ЮА, пролечившихся 2015-2022 годах в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре педиатрии.

Предмет исследования: периферическая кровь и сыворотка крови больных.

Методы исследования. Общеклинические, биохимические, иммунологические, инструментальные и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые разработан регистр больных ЮАсСН, который позволяет получить точную информацию о частоте встречаемости данного орфанного заболевания, повысить качество его диагностики с помощью выявления ранних диагностических признаков, проследить динамику клинических симптомов, значительно расширить сведения о частоте нежелательных явлений, эффективности доз и показаниях к их коррекции, что позволяет усилить контроль безопасности и повысить эффективность лечения каждого больного;

определена частота встречаемости различных вариантов ювенильного артрита, где выявлено преобладание полиартикулярного (40,13%) и олигоартикулярного (33,86%) вариантов, частота ЮАсСН составила 22,88%;

установлено, что у детей ювенильные артриты могут дебютировать в любом возрасте и характеризуется разной степенью активности артрита, системных проявлений, тяжелым течением болезни и частыми рецидивами;

выявлено, что для течения ЮАсСН у детей характерна II (47,8%) и III степени (52,1%) активности заболевания, основными клиническими проявлениями заболевания у детей с ЮАсСН являются артрит (93,4%) с артралгией (100%), лихорадка 39-40°C (89,1%), транзиторная пятнисто-папулезная сыпь (78,2%), серозиты (26,1%), а также генерализованная лимфоаденопатия (97,8%) и гепатоспленомегалия (86,9%);

установлено, что повышение уровня АМЦВ указывает на вероятность формирования суставного синдрома и является обоснованием для раннего назначения активной, нередко агрессивной терапии с целью предотвращения инвалидизации больного. Уровень АМЦВ может служить основой для дифференциальной диагностики системного и суставного вариантов ЮА, а также для использования данного показателя при мониторинге активности болезни и оценке эффективности лечения с суставными проявлениями.

доказано, что использование в лечении детей с ЮАсСН индивидуальных подходов к назначению ГИБП тоцилизумаба способствует снижению активности болезни, которая выражается нормализацией клинических симптомов и лабораторных показателей, позволяет избежать излишнего и длительного назначения глюкокортикоидов и иммуносупрессоров, а также способствует в более короткие сроки переходу болезни в стадию ремиссии;

разработан метод реабилитации детей с ЮАсСН, который способствует улучшению функционального состояния больных путем активации движений в суставах, усиления кровообращения в суставах и мышцах; данный метод предупреждает и уменьшает осложнения и инвалидизацию, а также улучшает качество жизни больных.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

доказана высокая эффективность ведение регистра детей с ЮАсСН при формировании и анализе данных детей;

установлено значение АМВЦ в дифференциальной диагностике суставного синдрома при ЮА, а повышение его уровня является обоснованием для раннего назначения активной терапии детей как с суставным вариантом, так и при ЮАсСН;

разработаны индивидуальные подходы к назначению генно-инженерного биологического препарата тоцилизумаба (ТЦЗ) с учетом течения заболевания, возможных нежелательных явлений и клинико-лабораторных данных, особенно уровня АМВЦ у детей с ЮАсСН

разработан метод реабилитации детей с ЮАсСН на основе усовершенствования элементов лечебной гимнастики пилатеса.

Достоверность результатов исследования подтверждена правильностью применения современных методов и подходов, соответствие теоретических данных полученным результатам, методологическая точность обследований, адекватность количества пациентов, основанная на клинических, общеклинических, функционально-инструментальных, биохимических, морфологических, статистических данных; полученные результаты основываются на сопоставлении с зарубежными и отечественными исследованиями; заключение, полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования

Научная значимость результатов исследования по определению частоты встречаемости различных вариантов ювенильного артрита, и клинических особенностей течения ЮАсСН у детей заключается в том, они создадут основу для проведения в будущем углубленных исследований в республике. Определение АМЦВ раскрывает новые аспекты патогенеза данного заболевания и может служить основой для дифференциальной диагностики суставного и системного вариантов ЮА, а также для использования данного показателя при мониторинге активности болезни и оценке эффективности лечения; применение персонифицированных подходов к назначению ГИБП

ТЦЗа обуславливает снижение рефрактерности лечения ЮАсСН у детей и предупреждает его грозные осложнения.

Практическая значимость исследования заключается в том, что разработан регистр больных ЮАсСН, позволяющий повысить качество диагностики заболевания, проследить динамику клинических симптомов, значительно расширить сведения о частоте нежелательных явлений, эффективности ГИБП, а также определены клиничко-иммунологические аспекты формирования, диагностики, дифференциальной диагностики и прогнозирования суставного синдрома у детей с ЮА; разработаны индивидуальные подходы к лечению и реабилитации детей с ЮАсСН. Все это обусловит снижение инвалидизации и смертности у детей с ЮАсСН.

Внедрение полученных результатов. На основании полученных научных результатов по определению клинических, иммунологических особенностей течения ЮАсСН у детей и разработки способов лечения и реабилитации детей с данным орфанным заболеванием:

утверждены методические рекомендации «Генно-инженерная биологическая терапия ювенильного артрита с системным началом у детей» (справка Министерства здравоохранения Республики (№8н-з/474а от 16.09.2022 г.). Данные методические рекомендации способствовали повышению эффективности лечения детей с ЮАсСН: снижению активности заболевания, эпизодов обострений, частоты побочных эффектов и осложнений, обусловили предупреждение излишнего и длительного назначения ГКС и иммуносупрессоров, а также улучшение качества жизни детей с данным орфанным заболеванием;

полученные научные результаты по определению клиничко-иммунологических особенностей ЮАсСН у детей и разработке способов лечения и реабилитации детей с данным заболеванием внедрены в практическое здравоохранение, в частности, в практическую деятельность РСНПМЦП, детских многопрофильных медицинских центров Ташкентской, Сырдарьинской и Джизакской областей (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (№08-33512 от 27.10.2022 года). Внедрение результатов обусловило повышение эффективности лечения, предотвращения осложнений, улучшению качества жизни пациентов. Все это способствует снижению инвалидизации и летальных исходов от данного орфанного заболевания.

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

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, из них 5 журнальных статей, в том числе 3 - в зарубежных и 2 - в республиканских журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность проведения исследований, охарактеризованы цель и задачи, объект и предмет исследования, указано соответствие приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыто научное и практическое значение полученных результатов, приведены сведения о внедрении результатов исследования в практику, опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современные представления о юношеском (ювенильном) артрите с системным началом у детей»** представлен обзор литературных данных на примере источников зарубежной и отечественной литературы, проведен анализ современных представлений о распространенности данного варианта ЮА, клиническом течении заболевания, а также обзор публикаций, в которых рассмотрены вопросы значения аутоиммунных маркеров на течение ЮАсСН у детей и методах терапии, используемых в практике ревматологов. Представлена информация о регистрах заболеваний и их значимости. Результаты проведенного анализа обосновали актуальность, цель и задачи исследования.

Во второй главе диссертации **«Характеристика обследованных больных и примененные методы исследования»** описаны материалы и методы исследований. Для определения частоты встречаемости различных вариантов ЮА были проанализированы истории болезни 319 детей с ЮА, госпитализированных в 2015-2022 годы в кардиоревматологическое отделение РСНПМЦ Педиатрии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. Обследовано 80 детей: 50 детей – с ЮАсСН (основная группа); 30 детей - с суставной формой ЮА (группа сравнения). Возраст обследованных детей в среднем составил $12,5 \pm 7,5$ лет (от 2 лет до 18 лет).

Диагноз ставился на основании жалоб, данных анамнеза (акушерский анамнез матери, анамнез жизни и заболевания ребенка, перенесенные заболевания, характер течения и продолжительность заболевания), лабораторных, клиничко-функциональных (ЭКГ, ЭхоКГ) и инструментальных (рентгенография суставов и внутренних органов, УЗИ внутренних органов, МСКТ) методов обследования согласно критериев ILAR. Об активности процесса судили по выраженности клинических симптомов, активности биохимических показателей в сыворотке крови, а также по данным инструментальных исследований.

Генно-инженерную биологическую терапию получали только дети с ЮАсСН при согласии родителей или официального представителя ребенка.

С целью оценки эффективности ГИБП дети с ЮАсСН были разделены на 2 группы в зависимости от получаемой терапии:

- 1 группа (основная) - 30 больных, получавших в комплексном лечении ТЦЗ;

- 2 группа (сравнения) - 20 больных, получавших комплексное лечение, включающее иммуносупрессоры, глюкокортикостероиды (ГКС) и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).

Для качественной оценки эффективности терапии, показателем которого является активность процесса использовали специально разработанный индекс JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) – это арифметическая сумма баллов следующих показателей: общая оценка активности болезни врачом (ВАШ); оценка активности болезни родителями/пациентом (ВАШ); оценка состояния 10 определенных суставов и подсчет количества суставов с активным артритом (JADAS10); нормализованный показатель СОЭ.

Определение активности ЛДГ, АлТ и АсТ проводилось в сыворотке крови иммуноферментным методом на биохимическом автоанализаторе фирмы «HUMAN» (Германия). Определение аутоиммунных маркеров (антител к модифицированному цитруллинированному виментину Anti-MCV, антинуклеарные АТ - ANA, иммуноферментным методом (ИФА) - на аппарате Multiskan FS (Германия). Биохимические и иммунологические исследования проводились в экспериментально-лабораторном отделе РСНПМЦП (руководитель – проф. А.Н. Арипов).

Рентгенологическое исследование проводилось с использованием цифрового рентгенологического аппарата Shimadzu Flexavision F3 (Япония).

Полученные при исследовании данные подвергли статистической обработке с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2007, включая использование встроенных функций статистической обработки.

В третьей главе диссертации «**Особенности клинических проявлений юношеского артрита с системным началом у детей**» представлены данные ретроспективного и проспективного анализа по частоте встречаемости и особенностях манифестации различных форм ЮА у детей, а также представлен разработанный регистр больных с ЮАсСН.

Изучение частоты встречаемости ЮА в регионах республики показало, что заболевание чаще встречается в г.Ташкенте (20,3%) и Ташкентской области (14,1%), в Самаркандской области частота составила 7,8%, в Наманганской области – 6,9%, Хорезмской области – 6,6%, а в остальных регионах республики частота практически одинакова и составила в среднем 5,6%. Среди вариантов заболевания наиболее частыми были полиартикулярный (40,13%) и олигоартикулярный (33,86%) варианты. Частота ЮАсСН составила 22,88%. В меньшем проценте случаев были диагностированы энтезит и недифференцированные артриты (по 1,25%), а псориатический артрит был диагностирован у 0,63% детей. В наибольшем проценте случаев манифестация олиго- и полиартикулярного вариантов заболевания приходится на ранний и младший школьный возраста, тогда как

ЮАсСН чаще начинался в дошкольном возрасте. У 29,7% детей ЮАсСН чаще начинается в возрасте до 5 лет. самый ранний возраст начала болезни приходится на 8-й месяц жизни, а самый поздний возраст – на 10,8 лет. В среднем начало заболевания отмечалось в возрасте $5,4 \pm 3,2$ года.

Нами разработан регистр больных с ЮАсСН. Разработанный регистр больных с ЮАсСН представляет собой инструмент наблюдения течения заболевания, отслеживания метода лечения и исходов, изучения факторов, влияющих на прогноз и качество жизни больных, оценки и контроля правильности и своевременности назначенного лечения, оценки эффективности и безопасности ГИБП и, в целом, контроль качества оказания медицинской помощи. Регистр разработан с помощью программного обеспечения Access на ПК. Ввод данных может осуществляться на обычном ПК с наличием данного программного обеспечения.

Регистр включает полный блок социальной информации (ФИО, пол, дата рождения и возраст, адрес), сведения о заболевании, динамику клинических показателей, коды заболевания (исходы заболевания, результаты лечения), факторы риска и статистические данные. Анализ информации позволил повысить качество диагностики заболевания с помощью выявления ранних диагностических признаков (56,6%), значительно расширить сведения о частоте нежелательных явлений (6,6%), эффективности доз и показаниях к их коррекции (96,7%) и усилить контроль безопасности (100%) лечения и реабилитации.

С целью изучения клинических особенностей ЮАсСН у детей в сравнительном аспекте изучены клинические симптомы системного заболевания (1 группа - 50 больных) и суставного (2 группа - 30 больных) вариантов ЮА. Сравнительный анализ показал, что одним из предрасполагающих факторов является наследственная предрасположенность. Случаи наследственной предрасположенности были выявлены среди детей 1 группы в 2,1 раза чаще относительно группы сравнения (42% против 20%).

Существует множество факторов, запускающих механизм развития болезни. Наиболее частыми факторами в 1 группе больных были вирусная или смешанная бактериально-вирусная инфекция (54%), травмы суставов (8%), профилактические прививки (4%), особенно проведенные на фоне или сразу после перенесенной ОРВИ или бактериальной инфекции. Во 2 группе вирусные инфекции составили 40% и травмы - 16,6%. Одним из начальных проявлений заболевания было поражение суставов. Симптомы суставной формы ЮА проявлялись остро в 90% случаев. Болевой синдром при суставном варианте ЮА возникал только при пассивных или активных движениях в суставах, в крайних положениях; в покое у детей жалоб на боли в суставах не было. Утренняя скованность была характерна 55% больным 2 группы и проявлялась кратковременной хромотой с ощущениями онемения, болезненности в одном или нескольких суставах. Степень деформации сустава зависела от вида и характера воспалительного процесса:

экссудативный или экссудативно-пролиферативный синовит. У 13,3% больных в суставе преобладали пролиферативно-склеротические изменения, и процесс протекал по типу «сухого синовита». Такое течение чаще (32,0%) встречалось у подростков.

Для детей обеих групп было характерно наиболее частое поражение крупных и средних суставов, а именно активными были коленные, голеностопные, лучезапястные, локтевые, тазобедренные суставы. В 1 группе у 57,7% больных в процесс были вовлечены и мелкие суставы кистей (табл.1). Наиболее часто в воспалительный процесс у детей 2 группы были вовлечены коленные и голеностопные суставы, реже мелкие суставы кистей и стоп. При тяжелых вариантах течения заболевания у детей 1 группы были вовлечены «синовиальные суставы» шейного отдела позвоночника (34,6%) и височно-нижнечелюстной сустав с развитием деформирующего артроза (26,9%).

Таблица 1

Поражение суставов у детей в зависимости от варианта заболевания

Суставы	1 группа	2 группа	p
Шейный отдел позвоночника	34,6±6,7%	23,3±7,7%	p≤0,05
Челюстно-височный сустав	26,0±6,2%	0	p≤0,05
Плечевой сустав	46,0±7,1%	16,7±6,8%	p≤0,001
Локтевой сустав	54,0±7,1%	20±7,3%	p≤0,001
Лучезапястный сустав	58,0±6,98%	33,3±8,6%	p≤0,05
Мелкие суставы кистей рук	57,7±6,98%	23,3±7,7%	p≤0,01
Тазобедренный сустав	26,0±6,2%	23,3±7,7%	p≤0,05
Коленный сустав	84,0±5,2%	63,3±8,8%	p≤0,001
Голеностопный сустав	62,0±6,86%	70±8,4%	p≤0,05
Суставы стопы	26,0±6,2%	23,3±7,7%	p≤0,05

У детей 1 группы заболевание носило системный характер. Суставной синдром в дебюте был ограничен артралгиями или периодически возникающим выпотом в суставах верхних и нижних конечностей. Стойкий артрит развился только через несколько месяцев у 26,9% больных от начала заболевания и у 73,1% больных - по истечении одного-двух лет.

У больных 1 группы чаще регистрировалась активность II (44%) и III степени (48%), а во 2 группе - I степень активности (50%), чем II степени (45%). Активность I степени была выявлена у 8% пациентов 1 группы, активность III степени - у 5% пациентов 2 группы.

В структуре клинических признаков у больных 1 группы выявлены следующие изменения: ЮАсСН с выраженными системными изменениями и артритом с различной степенью активности - 48,1%; с невыраженными системными изменениями и артритом с различной степенью активности - 44,2%; с признаками гемофагоцитарного синдрома - 5,8%.

Основными клиническими проявлениями заболевания у детей с ЮАсСН среди больших признаков являются артрит (93,4%), лихорадка 39-40° С (89,1%), транзиторная пятнисто-папулезная сыпь (78,2%) и серозиты

(26,1%), а среди малых признаков - артралгия (100%), генерализованная лимфоаденопатия (97,8%), утренняя скованность (95,6%) и гепатоспленомегалия (86,9%) (рис.1).



Рис.1. Частота клинических симптомов у больных с ЮАсСН

С целью объективизации оценки интенсивности и динамики боли в ходе клинических исследований использовали визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) и индекс JADAS10 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score).

Как видно из таблицы 2, у детей 1 группы средний показатель суммы баллов при оценке самими пациентами и врачом выше относительно данных группы сравнения ($p \leq 0,05$). Такая же тенденция отмечалась в отношении количества пораженных/активных суставов и высокому показателю СОЭ.

Таблица 2
Показатели визуальной аналоговой шкалы и индекса JADAS10 у детей с ЮА

Показатели	1 группа	2 группа
Общая оценка активности болезни врачом	6,1±0,4*	4,8±0,4
Оценка активности болезни родителями/пациентом	7,1±0,5*	6,1±0,4
Оценка по количеству пораженных/активных суставов	7,2±0,5*	4,2±0,3
Оценка по повышенному показателю СОЭ	2,5±0,19*	1,4±0,09
JADAS10	22,8±1,9*	16,6±1,5*

Примечание: * - достоверность различий между показателями 1 и 2 групп ($p \leq 0,05$)

Таким образом, у детей суставной ЮА характеризуется разной степенью активности, а при ЮАсСН - тяжелым течением болезни и частыми рецидивами.

В четвертой главе диссертации «**Особенности лабораторно-инструментальных показателей у детей с юношеским артритом с системным началом**» представлены результаты лабораторных и инструментальных методов исследования и роль аутоиммунных маркеров в клиническом течении ЮА у детей.

Анализ лабораторных данных показал, что средний уровень гемоглобина у детей 1 группы ($91,3 \pm 0,7$ г/л, $p < 0,05$) и 2 группы ($99,4 \pm 1,9$ г/л) соответствовал анемии легкой степени. Во время острой фазы болезни у детей 1 группы выявлено значительное увеличение количества лейкоцитов -

у 63,3% больных, умеренное увеличение – у 30% больных, тогда как во 2 группе процент таких больных составил 16,7% и 53,3% соответственно. У детей 1 группы также наиболее выраженным было увеличение количества тромбоцитов, которое регистрировалось у 45 (90%) больных. У 5 (16,6%) пациентов количество тромбоцитов было в норме. Повышение СОЭ было наиболее выраженным у детей 1 группы (98%). При этом колебания показателя СОЭ были значительными - от 15 до 72 мм/ч, и в среднем составил $43,6 \pm 0,3$ мм/ч. Нормальный показатель СОЭ был выявлен только у 1 больного. В группе сравнения максимальное значение СОЭ достигло 45 мм/ч и среднее его значение составило $34,9 \pm 0,4$ мм/ч ($p \leq 0,01$).

Уровень С-реактивного белка у детей 1 группы был значительно повышен ($75,8 \pm 6,4$ г/л) по сравнению с показателем детей 2 группы ($44,0 \pm 4,1$ г/л, $p < 0,01$) и нормы ($p < 0,01$). Уровень СРБ у детей 1 группы превышал допустимые значения в 15,2 раза, а у детей 2-группы – в 8,8 раза.

Важным маркером тканевой деструкции является ЛДГ. Исследование уровня данного фермента у обследованных показало его высокие значения у 80% детей 1 группы. При этом, его среднее значение составило $720,7 \pm 68,4$ Ед/л, что превышает верхнюю границу нормы в 1,6 раза ($p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о том, что ЮАсСН сопровождается повреждением тканей и разрушением клеток.

Таким образом, системный воспалительный процесс протекает с крайне высокой степенью лабораторной активности в виде лейкоцитоза, тромбоцитоза, прогрессирующей анемии, значительно ускоренного СОЭ, высокого уровня СРБ, диспротеинемии и высокой активности ЛДГ.

При артритах в качестве антигена для аутоантител является цитруллинированный виментин. Повышение уровня АМЦВ было выявлено у 12 (40,0%) больных с суставным вариантом ЮА, что было в 3,3 раза больше, чем у детей с ЮАсСН (12,0% $p \leq 0,01$). Концентрация АМЦВ в сыворотке крови при суставном варианте ЮА колебалась от 1,7 до 413,2 ЕД/мл и среднее его значение составило $39,4 \pm 2,8$ ЕД/мл. В отличие от них у детей с ЮАсСН уровень АМЦВ в сыворотке крови был намного ниже ($12,1 \pm 1,6$ ЕД/мл, $p < 0,001$) и колебался от 0,8 до 30,5 ЕД/мл (табл.3).

Таблица 3

Средние значения концентрации АМЦВ и АНА у детей с ЮА в зависимости от варианта заболевания

Показатель	1 группа	2 группа	p
АМЦВ, ЕД/мл	$12,1 \pm 1,6$	$39,4 \pm 2,8$	$< 0,001$
АНА, АУ/мл	$26,4 \pm 1,9$	$32,01 \pm 2,7$	$< 0,01$

Примечание: p – достоверность показателей между сравниваемыми группами.

Наличие АМЦВ связано с развитием деструктивных изменений суставов и более быстрым прогрессированием ЮА. Концентрация АМЦВ более точно отражает активность заболевания. Для оценки активности заболевания были проанализированы показатели каждого больного по отдельности. У 6 (16,2%) детей с суставным вариантом ЮА отмечалось

высокое содержание АМЦВ (больше 30 Ед/мл) и его уровень превысил норму в 5 раз, у 1 (2,7%) больного – более чем 9-кратно, у другого (2,7%) – более чем 14-кратно, тогда как у остальных было выявлено низкое содержание антител (20-30 Ед/мл) ($p < 0,001$). Частота повышения и уровень концентрации АМЦВ был выше у детей с суставным вариантом заболевания по сравнению с ЮАсСН, что свидетельствует о наличии деструктивных изменений суставов и прогрессировании ЮА.

Определение антител к нуклеарным антигенам АНА имеет большое значение для диагностики аутоиммунных заболеваний. Уровень АНА превышал значения нормы у 16,6% детей 1 группы и его средние значения составили $26,4 \pm 1,9$ AU/ml. У детей 2 группы уровень АНА в среднем составил $32,01 \pm 2,7$ AU/ml, а процент больных с высоким АНА (табл.4) был 80%. Это свидетельствует о том, что в основе ЮАсСН лежит аутовоспалительная реакция, а при суставном варианте – аутоиммунная реакция, которая выражается повышением аутоиммунных маркеров.

Таким образом, показатели АМЦВ и АНА имеют важное значение в определении аутовоспалительных и аутоиммунных процессов при различных вариантах ЮА, что позволяет их дифференцировать. Так, повышение уровня АМЦВ свидетельствует о поражении аутоиммунного генеза, что характерно для суставного варианта ЮА, а повышение уровня АНА – о поражениях аутовоспалительного генеза, что характерно для ЮАсСН.

При рентгенологическом исследовании пораженных/активных суставов независимо от варианта заболевания выявлены изменения, которые отличались только по срокам возникновения. Типичными признаками явились симметричное поражение пястно-фаланговых и плюсне-фаланговых суставов, суставов запястий, проксимальных межфаланговых суставов кистей. Первые рентгенологические симптомы артрита были обнаружены в пястно-фаланговых суставах, межфаланговых суставах кистей, суставах запястий, лучезапястных суставах, шиловидных отростках локтевых костей у 14% детей 1 группы и у 83,3% детей 2 группы. Согласно рентгенологическим стадиям ЮА, отражающим прогрессирование симптомов артрита в суставах, были выявлены следующие изменения: 1-я стадия была выявлена в 1 группе больных в 36% случаев, а во 2 группе – в 26,6% случаев.; 2-я стадия – у 48% детей 1 группы и у 43,3% больных 2 группы; 3-я стадия была выявлена у 16% больных 1 группы, 26,6% – у детей 2 группы. На этой стадии у детей 1 и 2 групп отмечались умеренные и выраженные деформации эпифизов костей, подвывихи и вывихи в отдельных суставах в 2% и 10% случаев соответственно. Деструктивные признаки, характерные для 4-й стадии не были выявлены в обеих группах.

На рентгенограмме органов грудной клетки у 12 % детей 1 группы выявлено увеличение размеров сердца, кардиоторакальный индекс составил в среднем $59,6 \pm 0,3\%$. У детей 1 группы при УЗИ органов брюшной полости были выявлены эхопризнаки гепатомегалии (36%), гепатоспленомегалия

(8%), диффузных изменений паренхимы поджелудочной железы (6%), асцит (4%), реактивные изменения печени (14%) и признаки холецистита (4%).

Таким образом, у детей с ЮАсСН инструментальные и функциональные исследования указывают на наличие значительных изменений со стороны костно-мышечной, сердечно-сосудистой и пищеварительной систем по сравнению с детьми с суставным вариантом ЮА.

В пятой главе диссертации **«Лечение и реабилитация детей с юношеским артритом с системным началом»** представлены результаты применения ГИБП и усовершенствованного метода реабилитации с оценкой их эффективности у детей с ЮАсСН.

С целью оценки эффективности ГИБП дети с ЮАсСН были разделены на 2 группы: 1 группа (основная) - 30 больных, получавших в комплексном лечении ГИБП ТЦЗ; 2 группа (сравнения) - 20 больных, получавших комплексное лечение, включающее иммуносупрессор, глюкокортикостероиды (ГКС) и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Для оптимизации лечения с учетом индивидуальных позателей по клиническим (лихорадка, количество пораженных/активных суставов, сыпь), а также лабораторным данным (СРБ, ЛДГ, тромбоциты, нейтрофилы и АМЦВ), нами предложена следующая схема лечения: начальная доза ТЦЗ составила 12 мг/кг массы тела (при весе <30 кг) или 8 мг/кг (при весе >30 кг) и вводилась внутривенно капельно. Данную дозу больные получали 2-хкратно каждый месяц до нормализации вышеуказанных клинико-лабораторных данных с последующей коррекцией дозировки и интервала между инъекциями.

Клинико-инструментальная и лабораторная оценка проводилась непосредственно до начала терапии ТЦЗ и далее каждые 3 месяца.

Основная цель лечения была направлена на достижение статуса неактивного заболевания у детей с ЮАсСН на фоне терапии ТЦЗ.

Исследования показали, что через 3 месяца на фоне лечения ТЦЗ отмечалась быстрая регрессия системных проявлений заболевания, включая и суставной синдром в 1 группе больных, а во 2 группе улучшение этих показателей наступало медленно ($p \leq 0,01$). В течение первых 3 месяцев в 1 группе больных побочных эффектов не отмечалось, и у пациентов без системных симптомов в этой группе доза ГКС была снижена. Однако во 2 группе из-за длительной регрессии системных проявлений и суставных симптомов дозу ГКС снижали значительно медленнее, чем в 1 группе.

Через 6 месяцев лечения у пациентов 1 группы исчезли все клинические признаки заболевания, сохранялись только такие лабораторные изменения, как анемия у 4 (15,3%) больных и тромбоцитоз у 6 (23,07%) больных. Во 2 группе из клинических проявлений ЮА у 8 (40%) пациентов сохранялась лихорадка, у 14 (70%) - кожные высыпания, у 8 (40%) - симптомы артралгии и артрита. Лабораторные показатели свидетельствовали о наличии анемии у 10 (50%) больных, тромбоцитоза - у 11 (55%) больных, лейкоцитоза - у 5 (25%) больных, ускоренного СОЭ - у 9 (45%) больных и повышение СРБ - у 8

(40%) больных 2 группы. К данному времени у пациентов 1 группы уменьшились изменения суставов, и снижение дозы ГКС прошло успешно. Однако у больных 2 группы несмотря на получаемое лечение возникли деформации и ограничения движений в суставах, что вызывало трудности в снижении дозы ГКС и способствовало рецидивированию заболевания.

Изучение клинических особенностей течения ЮАсСН у детей через 9 месяцев от начала лечения показало нормализацию клинических симптомов и лабораторных показателей у 92,3% пациентов. Исключением явился 1 больной из 1 группы с сохраненными изменениями в суставах. Среди больных 2 группы к 9-му месяцу лечения у 30% сохранялись такие клинические проявления, как повышенная температура тела, артрит и артралгии, высокие показатели СРБ, СОЭ и количества тромбоцитов, которые свидетельствовали о высокой активности заболевания у этих больных (рис.2, 3).

У детей 1 группы побочных эффектов на фоне лечения ГИБП не наблюдалось и у 75% больных ГКС были успешно отменены. Во 2-й группе у 1 ребенка отмечалось тяжелое осложнение в виде синдрома активации макрофагов.

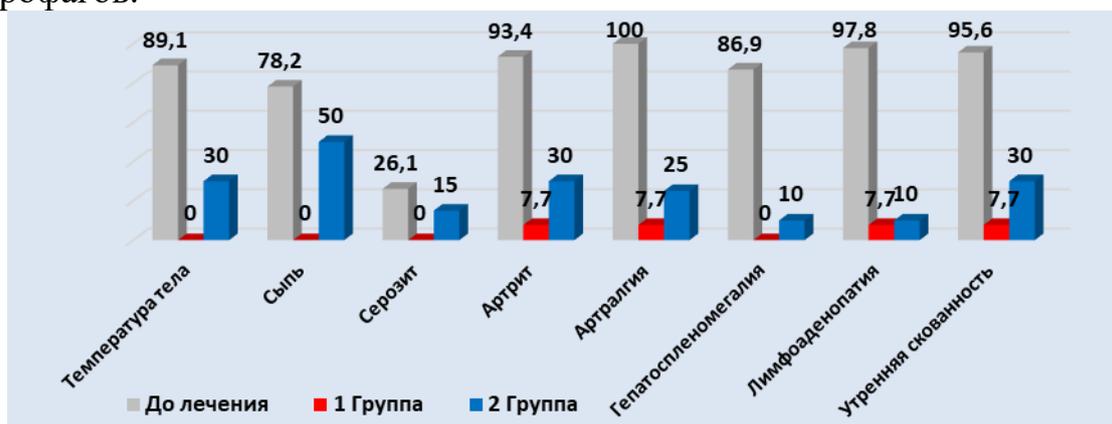


Рис.2. Клинические показатели у детей через 9 месяцев после применения ТЦЗ, %

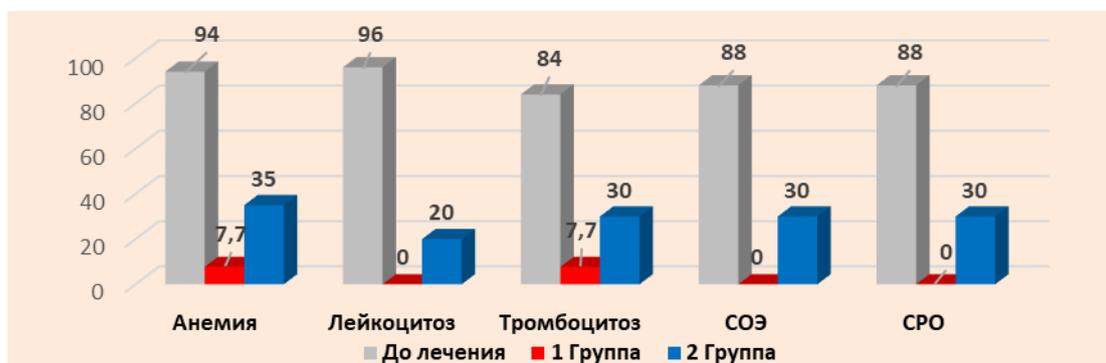


Рис.3. Лабораторные показатели у детей через 9 месяцев после применения ТЦЗ, %

Оценка эффективности лечения по ВАШ и по индексу JADAS10 также показала преимущества применения ГИБП у детей с ЮАсСН (табл.4).

Таблица 4

Оценка эффективности терапии по ВАШ и по индексу JADAS10

Показатели	1 группа		2 группа	
	До	После	До	После
Общая оценка активности болезни врачом	6,1±0,4*^	2,2±0,16^	4,8±0,4	4,2±±0,3
Оценка активности болезни родителями/пациентом	7,1±0,5*	2,6±0,19^	6,1±±0,4	5,3±0,4
Количество пораженных/активных суставов	7,2±0,5*^	1,3±0,09^	4,2±±0,3	4,1±±0,3
повышенный показатель СОЭ	2,5±±0,19*	0,1±0,009^	1,4±0,09	1,38±0,09
JADAS10	22,8±1,9*^	6,2±±0,4^	16,6±1,5*	14,9±1,3

Примечание: * - достоверность показателей до и после лечения ($p \leq 0,01$); ^ - между показателями групп

Необходимо также отметить отсутствие серьезных нежелательных явлений на введение ТЦЗ. Частота побочных эффектов от получаемых препаратов достоверно чаще регистрировалась во 2 группе больных ($p \leq 0,01$) (рис. 4).



Рис.4. Частота побочных явлений у детей с ЮАсСН в зависимости от получаемого лечения.

Частота рецидивов заболевания в течение года в 1 группе составила $13,3 \pm 6,2\%$, во 2 группе - $45,0\% \pm 11,1\%$ ($p < 0,05$).

Полученные результаты подтверждают высокую эффективность включения в комплексную терапию ЮАсСН ТЦЗ на основе персонифицированного подхода. Так, на основании полученных клинико-лабораторных результатов: у 26 (86,7%) больных интервал между инъекциями с 15 дней увеличили до 45 дней через 6 месяцев от начала лечения; у 3 (10,0%) больных – на данный интервал перешли через 8 месяцев. С переходом на интервал между инъекциями была также уменьшена дозировка препарата. Только 1 больной (3,3%), у которого лечение было начато поздно, а также были сыпь и выраженные поражения 8 суставов, продолжал получать инъекции 2-хкратно каждый месяц в течение 12 месяцев.

На основании полученных результатов, нами рекомендуется следующая схема назначения ТЦЗ: при нормализации клинико-лабораторных данных,

включая АМЦВ, удлинить интервал между приемами на 1,5 месяца со снижением дозы с 12 мг/кг массы тела до 10 мг/кг (при весе <30 кг); с 8 мг/кг тела до 6 мг/кг (при весе >30 кг).

Одной из задач исследования явилась разработка реабилитационных мер и определение их эффективности у детей с ЮАсСН. Предложено применение усовершенствованных элементов лечебной гимнастики пилатеса, которые были рекомендованы всем больным. Однако часть больных не всегда придерживались рекомендаций, и они не были привержены выполнению лечебных упражнений. Исходя из этого, для определения эффективности лечебной физкультуры дети с ЮАсСН были разделены на две группы: 1-я группа – 20 детей, которые регулярно занимались специальными усовершенствованными лечебными упражнениями (пилатес) в течение 9 месяцев; 2-я группа – 20 детей, которые не были привержены выполнению полностью назначенных лечебных упражнений.

Выполнение усовершенствованных упражнений пилатеса рекомендовано в течение 5 дней по 20 минут в неделю. Объём упражнений определяли в зависимости от активности заболевания, воспалительного процесса, возраста и психологического состояния больного. Реабилитационные мероприятия проводились в течение 9 месяцев, а оценка ее эффективности проводилась каждые 3 месяца - в 3, 6 и 9 месяцев.

Перед проведением лечебной физкультуры определяли активность и функциональные способности (ФС) больных. До начала исследований утренняя скованность в суставах в 1-й и 2-й группах наблюдалась у всех больных. Ограничение движений в суставах наблюдалось у 18 (90,0%) больных 1-й группы и у 19 (95,0%) больных 2-й группы.

Для оценки качества жизни и ФС больных использовали специальный инструмент Childhood health assessment questionnaires (СНАQ). Пациентам и родителям был предложен вопросник, включающий вопросы, регламентирующие функциональное, физическое и психосоциальное состояния детей с ЮАсСН в повседневной жизни. Опрос проводили в начале исследования и в динамике каждые 3 месяца до 9 месяцев.

В начале исследования показатели качества жизни и ФС больных согласно вопросника СНАQ в 1-й группе составило $80,5 \pm 0,7$ баллов, во 2-й группе - $72,8 \pm 0,69$ баллов ($p \leq 0,05$). Дети с ЮАсСН могли выполнить не более половины максимального объема физической нагрузки. Эмоциональные и поведенческие проблемы, связанные со здоровьем, у больных детей ограничивали школьную активность и повседневное общение.

Результаты оценки показателей качества жизни и ФС больных в динамике через 3, 6 и 9 месяцев свидетельствуют, что данные показатели у больных 1-й группы значительно улучшились в динамике и были выше, чем у больных 2-й группы ($p \leq 0,05$). Так, через 3 месяца от начала занятий лечебной гимнастикой показатели качества жизни и ФС больных 1-й и 2-й групп улучшились незначительно и составили $74,5 \pm 0,69$ и $70,3 \pm 0,6$ баллов (рис.5).

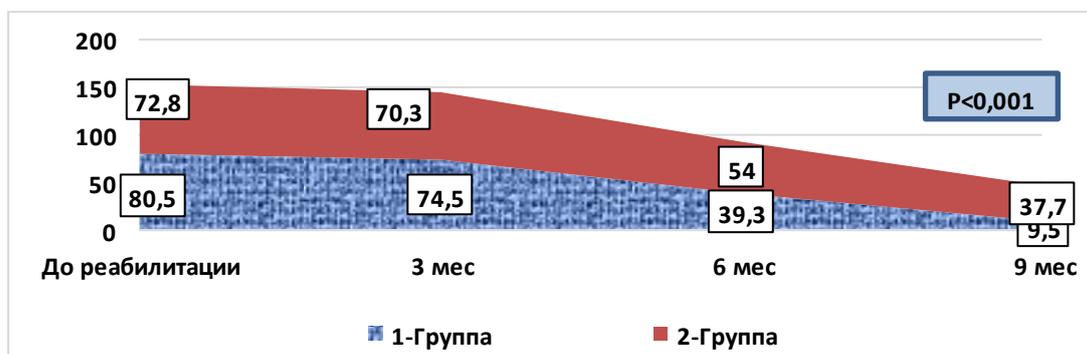


Рис.5. Показатели качества жизни и функциональной способности больных согласно вопросника (СНАQ), баллы

Через 6 месяцев согласно вопросника СНАQ количество баллов больных 1-й группы уменьшилось почти в 2 раза ($39,3 \pm 0,4$ баллов, $p < 0,001$), во 2-й группе - в 1,3 раза ($54 \pm 0,48$, $p < 0,001$).

Через 9 месяцев в сравниваемых группах была выявлена достоверная разница в показателях ($9,5 \pm 0,08$ и $37,7 \pm 0,4$ баллов соответственно, $p < 0,001$), которая свидетельствует о значительном улучшении функционального, физического и психосоциального состояния детей 1-й группы с ЮАсСН.

ФС является важнейшей характеристикой больного ЮА и служит критерием эффективности терапии и исходов заболевания. Согласно пересмотренным ACR критериям различают 4 функциональных класса (ФК).

Результаты исследования показали, что в 1-й группе процент больных с 0 степенью ФК уже через 3 месяца выполнения лечебной физкультуры составил 10%, тогда как во 2 группе только через 9 месяцев их процент достигал 5%. Через 9 месяцев в 1 группе 70% больных имели 0 степень ФК.

Процент больных с I степенью ФК в 1-й группе через 3 мес. составил 35%, через 6 мес. - 45%, через 9 мес. - 30%, а у детей 2-й группы: через 3 мес. - 35%, через 6 мес. - 30% и снова снизился на 9-м месяце до 25%. Процент больных с ФК II степени на 3-м месяце реабилитации в 1-й и 2-й группах был практически одинаковым и составил 50% и 55% соответственно, через 6 мес. - 35% и 65%. Через 9 мес. II степень ФК наблюдалась только во 2 группе (45%). ФК III степени отмечалась всего лишь у 5% больных 1 группы через 3 месяца и с их полным отсутствием в последующие 6-9 месяцев. Во 2 группе у 10% больных через 3 месяца, у 5% больных через 6 мес. и у 25% больных через 9 мес. был выявлен ФК III степени (табл.5).

Таблица 5

Функциональное состояние у детей с ЮАсСН в динамике реабилитации

Группы	Сроки	Степень функциональных классов, %			
		0	I	II	III
1 группа	3 мес	$10,0 \pm 6,7^*$	$35 \pm 10,7$	$50 \pm 11,2$	$5 \pm 4,9$
	6 мес	$20 \pm 8,9^*$	$45 \pm 11,1^*$	$35 \pm 10,7^*$	-
	9 мес	$70 \pm 6,7^*$	$30 \pm 10,3$	-	-
2 группа	3 мес	-	$35 \pm 10,7$	$55 \pm 11,2$	$10,0 \pm 6,7$
	6 мес	-	$30 \pm 10,3$	$65 \pm 10,7$	$5 \pm 4,9^*$
	9 мес	$5 \pm 4,9$	$25 \pm 9,7$	$45 \pm 11,1^*$	$25 \pm 9,7^*$

Примечание: * - достоверность показателей в сравниваемых группах ($p \leq 0,05$)

Установлено, что степени нарушения функционального состояния больных 2-й группы остаются высокими у значительного количества больных, чем у больных 1-й группы.

Таким образом, результаты исследований свидетельствуют о том, что у детей с ЮАсСН персонифицированный подход в лечении и регулярное выполнение лечебной физической гимнастики способствует активации движений в суставах, усилению кровообращения в суставах и мышцах, исчезновению мышечной атрофии, снижению инвалидизации и повышению качества жизни пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Регистр детей с ЮАсСН является необходимым инструментом для включения и анализа необходимых данных о заболевании, постановки диагноза, мониторинга, оценки и контроля введения больных, лечения с использованием ГИБП тоцилизумаба (дозировку, изменения в дозировке и интервале инъекций, нежелательных явлений и безопасности), реабилитации и их эффективности, а также разработки рекомендаций для принятия необходимых решений по включению в государственную программу по повышению эффективности медико-социальной помощи детям с орфанным заболеванием ЮАсСН.

2. По частоте встречаемости различных вариантов ювенильного артрита преобладают полиартикулярный (40,13%) и олигоартикулярный (33,86%) варианты, ЮАсСН составляет 22,8%. У детей ювенильный артрит может дебютировать в любом возрасте и характеризуется разной степенью активности артрита. ЮАсСН в большинстве случаев дебютирует в возрасте до 5 лет (29,7%).

Для течения ЮАсСН у детей характерна II (47,8%) и III степени (52,1%) активности заболевания. Основными клиническими проявлениями заболевания у детей с ЮАсСН среди больших признаков являются артрит (93,4%), лихорадка 39-40°C (89,1%), транзиторная пятнисто-папулезная сыпь (78,2%) и серозиты (26,1%), а среди малых признаков - артралгия (100%), генерализованная лимфаденопатия (97,8%) и гепатоспленомегалия (86,9%).

3. Повышение уровня АМЦВ указывает на вероятность формирования суставного синдрома, который чаще всего приводит к развитию значительной функциональной недостаточности суставов, что является обоснованием для раннего назначения активной терапии больного. Показатель АМЦВ имеет большое значение для дифференциальной диагностики системного и суставного вариантов ЮА. Так, повышение уровня АМЦВ свидетельствует о поражениях аутовоспалительного генеза, что характерно для суставного варианта ЮА.

4. Для оптимизации и повышения эффективности лечения ЮАсСН необходим персонифицированный подход к назначению ГИБП тоцилизумаб. Длительность лечения, дозу и кратность препарата следует определять на

основе динамики клинико-лабораторных показателей, особенно уровню АМЦВ ($2,5 \pm 0,012$ Ед/мл, $p < 0,001$), у каждого больного.

5. Применение персонифицированного подхода в лечении ЮАсСН способствует на более ранних этапах снижению активности заболевания (на 3-мес. от начала терапии), переходу в более короткие сроки в стадию ремиссии (на 6-й мес.) и ее удлинению, нормализации лабораторных данных (СОЭ, СРБ, ЛДГ, Нь, лейкоциты, тромбоциты, АМЦВ), а также позволяет избежать излишнего и длительного назначения ГКС, иммуносупрессоров и НПВС, а также их отмены (ГКС - у 76,6% больных: у 20,0 % – к 3 мес., у 30,0% - к 6 мес. и у 26,6% - к 9 месяцу; метатрексат – у 20,0% больных к 9 месяцу).

6. Персонифицированный подход к лечению и регулярное выполнение лечебной физической гимнастики с использованием усовершенствованного метода пилатеса у детей с ЮАсСН на 9-й месяц от начала лечения и реабилитации способствует улучшению функционального состояния больных (ФК 0 – 70,0%; ФК I – 30,0%), исчезновению мышечной атрофии, предупреждению развития осложнений, а также повышению качества жизни пациентов (в 8,4 раза).

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

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC-PRACTICAL MEDICAL
CENTER OF PEDIATRICS**

IBRAGIMOV ABDUBOSIT ABDURAKHMONOVICH

**OPTIMIZATION OF TREATMENT AND REHABILITATION OF
CHILDREN WITH JUVENILE ARTHRITIS WITH SYSTEMIC ONSET**

14.00.09 – Pediatrics

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

TASHKENT – 2022

The theme of the Doctor of Philosophy (PhD) dissertation was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under No. B2019.4.PhD/Tib1085.

The doctoral (PhD) dissertation was carried out at the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center for Pediatrics.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at www.tashpmi.uz and on the website of “ZiyoNet” Information and Educational Portal at www.ziynet.uz.

Scientificsupervisor:	Akhmedova Dilorom Ilkhamovna Doctor of Medicine, Professor
Official opponents:	Sharipov Alisher Mirkhamidovich Doctor of Medicine, Professor
	Shamsiev Fazliddin Sayfutdinovich Doctor of Medicine, Professor
Leadingorganization:	Tashkent Medical Academy

The defence of the doctoral dissertation will be held on “ ___ ” _____ 2022, at _____ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 at Tashkent Pediatric Medical Institute (Address: 223Bogishamol str., Yunusabad district, 100140, Tashkent city. Tel./Fax: (+998) 71-262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz).

The doctoral dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent Pediatric Medical Institute (registered under No.____). Address: 223, Bogishamol str., Yunusabad district, 100140, Tashkentcity; Tel./fax: (+998) 71-262-33-14.

The abstract of the dissertation was distributed on “ ___ ” _____ 2022 year.
(Registry record No. _____ dated “ ___ ” _____ 2022 year)

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

A.M. Sharipov
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 is the development of personalized approaches in the treatment and rehabilitation of children with juvenile arthritis with a systemic onset (JA_wSO).

The object of the research there were 80 children, 50 of them with JA_wSO; 30 children - with articular form of JA, who were under observation at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics.

The scientific novelty of the research consists of the following:

primarily a register of patients with JA_wSO was developed, which allows obtaining accurate information on the frequency of occurrence of this orphan disease, improving the quality of its diagnosis by identifying early diagnostic signs, tracking the dynamics of clinical symptoms, significantly expanding information on the frequency of adverse events, the effectiveness of doses and indications for their correction, which allows to strengthen safety control and increase the effectiveness of treatment for each patient;

the frequency of occurrence of various variants of juvenile arthritis was revealed, where the prevalence of polyarthritic (40.13%), oligoarthritic (33.86%) and systemic (22.88%) variants of the disease was revealed;

it was found that in children juvenile arthritis can debut at any age and is characterized by varying degrees of arthritis activity, systemic manifestations, severe disease and frequent relapses;

it was revealed that the course of JA_wSO in children is characterized by II (47.8%) and III degree (52.1%) disease activity, the main clinical manifestations of the disease in children with JA_wSO are fever 39-40°C (89.1%), transient spotted - papular rash (78.2%) and arthritis (93.4%) with arthralgia (100%), as well as generalized lymphadenopathy (97.8%), hepatosplenomegaly (86.9%) and serositis (26.1%) ;

it has been established that AMCV indicates the likelihood of articular syndrome formation and is the rationale for the early appointment of active, often aggressive therapy in order to prevent the patient from becoming disabled. The level of AMCV can serve as a basis for differentiated diagnosis and systemic and articular variants of JA, as well as for the use of this indicator in monitoring disease activity and evaluating the effectiveness of treatment with articular manifestations;

individual approaches to prescribing a genetically engineered biological drug (GIBD) - TCZ have been developed, taking into account the course of the disease, possible adverse events and clinical and laboratory data, especially the level of AMVC in children with JA_wSO.

It has been proven that the use of individual approaches to prescribing GIBD TCZ in the treatment of children with JA_wSO helps to reduce the activity of the disease, which is expressed by the normalization of clinical symptoms and laboratory parameters, avoids excessive and prolonged prescription of

glucocorticoids and immunosuppressants, and also contributes to the transition of the disease to the stage of remissions;

a method has been developed for the rehabilitation of children with JAWSO, which improves the functional state of patients by activating movements in the joints, increasing blood circulation in the joints and muscles, and preventing and reducing complications and disability, as well as improving the quality of life of patients.

Implementation of research results.

Based on the scientific results obtained to determine the clinical, immunological features of the course of JAWSO in children and the development of methods for the treatment and rehabilitation of children with this orphan disease:

approved the guidelines "Genetically engineered biological therapy for juvenile arthritis with systemic onset in children" (certificate of the Ministry of Health of the Republic (No 8n-d/474a dated September 16, 2022). the onset of JAWSO, a decrease in disease activity, exacerbation episodes, the frequency of side effects and complications, and also led to the prevention of excessive and long-term administration of corticosteroids and immunosuppressants, as well as to improve the quality of life of children with this orphan disease.

the obtained scientific results on determining the clinical and immunological features of JAWSO in children and developing methods for the treatment and rehabilitation of children with this disease have been introduced into practical healthcare, in particular, into the practical activities of the RSSPMCP, children's multidisciplinary medical centers in Tashkent, Syrdarya and Jizzakh regions (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic Uzbekistan No08-33512 dated 27.10.2022). The implementation of the results led to an increase in the effectiveness of treatment, prevention of complications, and improvement in the quality of life of patients. All this helps to reduce disability and death from this orphan disease.

The structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, 5 chapters, a conclusion, conclusions and practical recommendations, and a list of references. The volume of the dissertation is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; Part I)

1. Ахмедова Д.И., Ибрагимов А.А., Ахмедова Н.Р. Частота встречаемости различных форм ювенильного идиопатического артрита у детей // Педиатрия. -Ташкент, 2021. - №1. - С.67-72. (14.00.00; № 16).

2. Ахмедова Д.И., Ибрагимов А.А., Ахмедова Н.Р. Влияние генно-инженерной биологической терапии на течение ювенильного артрита с системным началом у детей // Педиатрия. -Ташкент, 2022- № 2. - С. 18-24. (14.00.00. № 16).

3. Akhmedova D.I., Ibragimov A.A., Akhmedova N.R. Evaluation of the effectiveness of genetic engineering biological therapy in children with juvenile arthritis with a systemic beginning // Art of Medicine International Medical Scientific Journal. 2022.-№ 2. - P.204-210. (14.00.00. № 2)

4. Ахмедова Д.И., Ибрагимов А.А., Ахмедова Н.Р. Оценка эффективности реабилитационных мероприятий у детей с ювенильным артритом с системным началом // Евразийский вестник педиатрии. -Ташкент, 2022-№ 3(14).-С. 3-9. (14.00.00. № 19).

5. Akhmedova D.I., Ibragimov A.A., Akhmedova N.R., Gazieva K.SH. The diagnostic value of antibodies to modified citrullinated vimentin in children with juvenile arthritis // 中华劳动卫生职业病杂志2022年13月第40卷第13期Chin J Ind Hyg Occup Dis, 2022.-P.662-665 Scopus

II бўлим (II часть; Part II)

6. Ахмедова Д.И., Ибрагимов А.А. Ювенил идиопатик артритли болаларда дори воситаларининг самараси // Сборник научных трудов VIII съезда педиатров Узбекистана «Оказание медицинской помощи детям на этапе реформирования системы здравоохранения Республики Узбекистан». - Ташкент, 2019.-С. 34-35.

7. Ахмедова Д.И., Ибрагимов А.А., Ахмедова Н.Р. Клинические проявления системного ювенильного идиопатического артрита у детей // Сборник научных трудов республиканской научно-практической on-line конференции «Инновационные подходы в улучшении здоровья детей и снижении детской смертности». - Ташкент, 2020. - С.23.

8. Ахмедова Д.И., Ибрагимов А.А., Ахмедова Н.Р. Нарушения роста при ювенильном идиопатическом артрите с системным началом // Сборник научных трудов Республиканской научно-практической конференции «Инновационные подходы в улучшении здоровья детей и снижении детской смертности». - Ташкент, 2020. - С. 24.

9. Ахмедова Д.И., Ибрагимов А.А., Ахмедова Н.Р. Частота встречаемости клинических форма ювенильного артрита у детей в

зависимости от возраста // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - Москва, 2021.- № 66. - С.208.

10. Ибрагимов А.А., Ахмедова Н.Р., Нурматова Д.А. Оценка эффективности генно-инженерной биологической терапии у детей с ювенильным артритом с системным началом // Сборник научных трудов Республиканской научно-практической конференции «Ўзбекистон Республикасида бирламчи бўғимда болаларга кўрсатилаётган тиббий ёрдам ва соғлом овқатлантириш масалалари». - Ташкент, 2021. - С. 26-27.

11. Нурматова Д.А., Ибрагимов А.А. Клиническая характеристика юношеского артрита с системным началом у детей // Сборник научных трудов Республиканской научно-практической конференции «Фармакология ва фармакотерапиянинг долзарб муаммолари». - Ургенч, 2021. - С.282-283.

12. Ахмедова Д.И., Ибрагимов А.А., Ахмедова Н.Р., Сабирова Ф.Б., Касымова И.Б., Газиева К.Ш. Генно-инженерная биологическая терапия ювенильного артрита с системным началом у детей: методические рекомендации. - Ташкент, 2022. - 16 с.

13. Akhmedova Nilufar, Saydalieva Farangiz, Ibragimov Abdubosit. Features of biochemical and immunological parameters in children with juvenile arthritis with systemic onset // Science, development and the latest development trends. Paris France, 2022.- P.171.

14. Ахмедова Д.И., Ахмедова Н.Р., Ибрагимов А.А. Антитела к модифицированному цитруллинированному виментину у детей с ювенильными артритами //Nazariy va klinik tibbiyot jurnali. -Ташкент, 2022.- № 4.-С.142-143.

15. Ахмедова Д.И., Ибрагимов А.А., Ахмедова Н.Р., Газиева К.Ш., Файзиев А.А. Значение нейтропений у детей с ювенильным артритом с системным началом при оценке эффективности генно-инженерной биологической терапии // Материалы Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы оказания медицинской помощи детям на современном этапе реформирования системы здравоохранения» Ташкент 2022. -С-17-18.

16. Ахмедова Н.Р., Ибрагимов А.А., Сайдалиева Ф.Ш., Сайидова М.Х. Показатели лактатдегидрогеназы у детей с ювенильными артритами // Материалы Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы оказания медицинской помощи детям на современном этапе реформирования системы здравоохранения» Ташкент 2022. -С-21-22.

17. Ахмедова Н.Р., Ибрагимов А.А., Ахмедова Д.И., Сайидова М.Х. Динамика уровня лактатдегидрогеназы у детей с ювенильным артритом с системным началом на фоне терапии // Материалы Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы оказания медицинской помощи детям на современном этапе реформирования системы здравоохранения» Ташкент 2022. -С-22-23.

18. Ибрагимов А.А., Ахмедова Д.И., Ахмедова Н.Р., Касимова И.Б. Антитела к модифицированному цитруллинированному виментину у детей с ювенильными артритами // Материалы Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы оказания медицинской помощи детям на современном этапе реформирования системы здравоохранения» Ташкент 2022. -С-30-31.

Автореферат « _____ » журналі
тахририятида тахрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги
матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Босмахона лицензияси:



9338

Бичими: 84x60 ¹/₁₆. «Times New Roman» гарнитураси.
Рақамли босма усулда босилди.
Шартли босма табағи: 3,5. Адади 100 дона. Буюртма № 69/22.

Гувоҳнома № 851684.
«Тірографф» МЧЖ босмахонасида чоп этилган.
Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Беруний кўчаси, 83-уй.