

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ  
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ PhD.04/30.12.2019.Tib.102.01  
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ**

**ЭРГАШОВА МАДИНА МУХТОРОВНА**

**РЕВМАТОИД АРТРИТ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН АЁЛЛАРДА  
ИККИЛАМЧИ ОСТЕОАРТРОЗНИНГ КЛИНИК КЕЧИШИ,  
ДИАГНОСТИКАСИ ВА ДАВОЛАШНИНГ ЎЗИГА ХОС  
ХУСУСИЯТЛАРИ**

**14.00.05 – Ички касалликлар**

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

**САМАРҚАНД - 2022**

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

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

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

**Эргашова Мадина Мухторовна**

Ревматоид артрит билан касалланган аёлларда  
иккиламчи остеоартрознинг клиник кечиши, диагностикаси  
ва даволашнинг ўзига хос хусусиятлари..... 5

**Эргашова Мадина Мухторовна**

Особенности клинического течения, диагностики  
и лечения вторичного остеоартроза у  
женщин с ревматоидном артритом..... 23

**Ergashova Madina Mukhtorovna**

Clinical process of secondary osteoarthritis of women with rheumatoid  
arthritis its features, diagnosis and treatment..... 46

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works..... 49

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ ХУЗУРИДАГИ  
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ PhD.04/30.12.2019.Tib.102.01  
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ**

**ЭРГАШОВА МАДИНА МУХТОРОВНА**

**РЕВМАТОИД АРТРИТ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН АЁЛЛАРДА  
ИККИЛАМЧИ ОСТЕОАРТРОЗНИНГ КЛИНИК КЕЧИШИ,  
ДИАГНОСТИКАСИ ВА ДАВОЛАШНИНГ ЎЗИГА ХОС  
ХУСУСИЯТЛАРИ**

**14.00.05 – Ички касалликлар**

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

**САМАРҚАНД - 2022**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2020.2PhD/Tib1331 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Самарқанд давлат тиббиёт университетида бажарилган.

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

**Илмий раҳбар:** **Шодикулова Гуландом Зикрияевна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:** **Набиева Дилдора Абдумаликовна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор  
**Хусинова Шоира Акбаровна**  
тиббиёт фанлари номзоди, доцент

**Етакчи ташкилот:** **Андижон давлат тиббиёт институти**

Диссертация ҳимояси Самарқанд давлат тиббиёт университети ҳузуридаги илмий даражалар берувчи PhD.04/30.12.2019.Tib.102.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2022-йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ кунни соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: Самарқанд шаҳри, М.Улугбек кўчаси, 70А-уй, СамДТУ 2-сон клиникаси (Кўп тармоқли ихтисослашган болалар хирургия маркази), Тел/факс: 0(366)-233-58-92,233-79-03, e-mail: [shodikulovagulandom@mail.ru](mailto:shodikulovagulandom@mail.ru)).

Диссертация билан Самарқанд давлат тиббиёт университети Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ \_\_\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 140100, Самарқанд ш., Амир Темур кўчаси 18. Тел./факс: (99866) 233 -07-66).

Диссертация автореферати 2022-йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ кунни тарқатилди.

(2022-йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**А.М. Шамсиев**

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

**Д.Т. Раббимова**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш  
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

**Ж.О. Атакулов**

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

## **КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)**

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Бугунги кунда суяк ва бўғим тизими патологиялари умумий аҳолининг барча касалликлари орасида дунёда учинчи ўринни эгаллайди. Улардан энг кенг тарқалгани ревматоид артрит (РА) ва остеоартроз (ОА) касалликларидир. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра «...ревматоид артрит билан бутун дунё аҳолисининг 1-2% касалланган, касалликнинг дастлабки 5 йилида РА билан оғриган беморларнинг 40% дан ортиғи бўғимларнинг жиддий зарарланиши туфайли ногирон бўлиб қолмоқда, бу эса уларнинг ҳаёт сифатини сезиларли даражада ёмонлаштиради...»<sup>1</sup>. РА билан оғриган беморларда касалликнинг асоратлари орасида кўпинча иккиламчи остеоартроз учрайди, бу сўнгги маълумотларга кўра, дегенератив жараён сифатида эмас, балки яллиғланиш олди медиаторлар таъсирида бўғим тўқималарининг аномал ремоделланиши ҳисобланади. Шунинг учун, РА билан оғриган беморларда иккиламчи остеоартрознинг ривожланишини патогенетик механизми ва хавф омилларини ўрганиш, бўғимлар дисфункциясини эрта аниқлаш, ушбу патологияларни ташхислаш ва даволаш усулларини такомиллаштириш тиббиётда ечими топилиши зарур бўлган муаммолардан ҳисобланади.

Дунёда РА билан оғриган беморларда иккиламчи ОАни эрта ташхислаш, даволаш ва олдини олиш усулларини такомиллаштиришга қаратилган бир қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада РА билан оғриган беморлар орасида иккиламчи ОА ривожланишига сабаб бўлган асосий омилларни аниқлаш, касалликнинг кечиши, иккиламчи ОА нинг оғирлиги билан олигомер матриксли тоғай протеини (COMP) даражаси ўртасидаги боғлиқликни баҳолаш, диагностика тизимини такомиллаштириш, коморбид ҳолатлар учрашини таҳлил қилиш ва клиник-биокимёвий, рентгенологик кўрсаткичлар ўртасидаги корреляцион боғлиқликни баҳолаш ва даволаш тизимини такомиллаштиришга қаратилган илмий тадқиқотларни олиб бориш алоҳида аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, хусусан, меҳнатга лаёқатли аҳоли орасида ревматик характердаги патологияларни эрта аниқлаш, даволаш ва олдини олишга қаратилган кенг қамровли чора тадбирлар амалга оширилиб муайян натижаларга эришилмоқда. Бу борада «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, касалликларни эрта ташхислаш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизматини яратиш, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни олдини олиш ва самарали ташхислаш»<sup>2</sup> каби муҳим вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда, РА билан оғриган беморларда иккиламчи ОА ривожланишда қон зардобидеги олигомер

<sup>1</sup> World Health Organization. Musculoskeletal conditions. 8 February 2021 Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/musculoskeletal-conditions>

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармони тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисидаги қарори

матриксели тоғай протеини (СОМР), циклик цитрулин пептидга антитана (ЦЦПА), IL-6, TNF- $\alpha$  ва DAS 28 каби кўрсаткичлар қийматлари ўртасида боғлиқликни ўрганиш, асосий ва таққослаш гуруҳларида қон зардобидаги СОМР миқдорига боғлиқ ҳолда касалликнинг фаоллик даражаси ва бўғимларнинг шикастланишини аниқлаш, эрта ташхис қўйиш ҳамда даволаш алгоритмини ишлаб чиқиш, мақбул терапияни жорий этиш ўз навбатида РА асоратлари ва унинг натижасида ривожланадиган ногиронликни шаклланишини олдини олиш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022-йил 28-январдаги ПФ-60-сонли “Янги Ўзбекистонни 2022-2026-йилларда ривожлантириш стратегияси тўғрисида”ги, Ўзбекистон Республикасининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сонли “Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида”ги Фармонлари, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2021 йил 28 июлдаги ПҚ-5199-сонли “Соғлиқни сақлаш соҳасида ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатиш тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Муаммони ўрганилганлиги даражаси.** Замонавий жаҳон адабиётлари маълумотларига кўра, ревматоид артрит бириктирувчи тўқималарнинг сурункали тизимли аутоиммун яллиғланиш касаллиги бўлиб, у асосан периферик бўғимларнинг прогрессив эрозив-деструктив полиартрити шаклида намоён бўлади. (А.Гадаев, 2020). Бирламчи ва иккиламчи ОА нинг кенг тарқалишини ҳисобга олган ҳолда, замонавий биомаркерларни ўрганиш катта қизиқиш уйғотади бу, нафақат диагностик аҳамиятга эга, балки даволаш самарадорлигини кузатишда ҳам муҳим ўринга эгадир. Қўшма консолидирланган лойиҳалар натижаларига кўра, тадқиқотчиларнинг аксарияти тоғай олигомер матриксели оқсилени баҳолаш (СОМР) ОА ни эрта ташхислаш учун ишончли биомаркери сифатида белгилайдилар. (Бенца, Т.М. 2015). Бир қатор тадқиқотлар шуни кўрсатдики, РА билан касалланиш аҳоли орасида иккиламчи ОА тарқалишининг асосий сабабларидан биридир. РА ва иккиламчи ОА билан оғриган беморларни даволаш тактикасининг айрим масалалари ҳали ҳам очиқлигича қолмоқда (Ключкова-Абелянтс С.А., Суржикова Г.С. 2019 йил).

Н.М.Никитина ва бошқалар тадқиқотида РА билан оғриган беморларда коморбид касалликлар мавжудлиги кузатувларнинг турли йилларида 67,2% ва 86,6% ҳолларда аниқланган. РА билан касалланган беморларда қўшма касалликлар таркибида умумий ОАнинг етарлича юқори тарқалиши аниқланган. Масалан, бўғимдаги яллиғланиш сифатида намоён бўладиган РА,

иккиламчи ОА кўшилиши билан бўғимга ҳам зарар етказиши мумкин. (K.L. Gron et al. 2018). Бўғимларнинг деструкциясига олиб келадиган сурункали РАда иккиламчи ОА ривожланиши бу эрта ногиронликни тезлаштириши ва беморларнинг ҳаёт сифатини пасайтириши мумкин. (Моррелл ва бошқ. 2019).

Бундан ташқари, иккиламчи ОА, бирламчи ОАга қараганда эрта ёшда намоён бўлади ва тизимли касалликнинг мавжудлиги ҳақида дастлабки маълумот бериши мумкин. Патогенетик механизмлар нуктаи назаридан, РА гетероген касаллик бўлиб, унинг патогенези тизимли аутоиммун яллиғланишга асосланган бўлиб, асосан бўғимларнинг синовиал мембранасига таъсир қилади. Бу РА ни ОА дан ажратиб турадиган прогрессив назоратсиз синовиал яллиғланишнинг ривожланиши билан намоён бўлади (Е.Л. Насонова, В.А., 2015). Ҳозирги замонавий тушунчаларга кўра, ОА дастлаб яллиғланишсиз касалликдир, аммо яллиғланиш механизмлари (РАдан ташқари) ОА ривожланишига ҳисса қўшиши ва рағбатлантириши мумкин. Тоғайнинг шикастланиши турли сабаб ва оқибатларга олиб келадиган РА ва ОАда ҳам патологик жараённинг марказий бўғинидир. D.A.Walsh томонидан олиб борилган тадқиқотларда РА ва ОА га хос бўлган синовиал яллиғланишдаги ангиогенездаги фарқларни аниқлади, бу иккала ҳолатда ҳам оғриқ пайдо бўлишига ҳисса қўшади. РА 10% беморларда кўзиш даврининг ноёб эпизодлари билан тавсифланади, яъни у доимий моноциклик кечади. Беморларнинг учдан икки қисмида касаллик аста-секин ривожланиб боради, аммо ривожланишнинг аниқ белгилари билан, тўлиқ бўлмаган ремиссия ва тез-тез кўзиш билан кечади. Қолган беморларда бўғимларнинг кўплаб ва оғир шикастланиши кузатилади шу туфайли ички органларнинг дисфункцияси "оқибати ёмон" кечишига сабаб бўлади (Эдвардс К.Дж., Фаутрель Б., Шульце-Купс Х., Хейзинга Т.В., Крюгер К. 2017). Шунинг учун, РА фаоллигини аниқлашда бир вақтнинг ўзида бир нечта кўрсаткичларни рўйхатга олиш асосида интеграциялашган ёндашувга мурожаат қилиш одатий ҳолдир.

Ўзбекистонда бир қатор етакчи олимлар, хусусан, М.Ю. Алиахунова (2017), Х.Т. Мираҳмедова (2020). Ҳ.С. Ахмедов (2019), Д.А.Набиева (2020) бу йўналишда илмий изланишлар олиб борганлари эътиборга лойиқдир, аммо сўнгги ўн йилликларда ушбу ҳолатнинг тарқалиши, РА касаллигида иккиламчи ОАни бирга келишида даволашнинг анъанавий фармакологик усуллардан фойдаланиш ўрганилмаган ва бу масалани чуқурроқ тушуниш учун кейинги тадқиқотларни ўтказишни талаб қилади.

Ушбу муаммоларни ҳал қилиш, РАда иккиламчи ОАни эрта ташхислаш ва прогнозлаш самарадорлигини ошириш, шунингдек, соғлиқни сақлаш соҳасининг асосий вазифаларидан бири бўлган юзага келиши мумкин бўлган асоратларнинг олдини олиш имконини беради. Юқорида айтилганларга асосланиб, РА ва иккиламчи ОА билан касалланганларда эрта ташхис қўйиш ва асоратларни олдини олиш тамойилларини такомиллаштиришга қаратилган илмий тадқиқотларни амалда бажариш имконини беради.

**Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Самарқанд Давлат тиббиёт университети илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ, № ПЗ-2018-090921394-сонли «Она ва бола саломатлигини муҳофаза қилишнинг ташхисоти ва даволаш-профилактика чора-тадбирларини ҳудудий хусусиятларни ҳисобга олган ҳолда ишлаб чиқиш» (2017-2022 йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** ревматоид артрит ва иккиламчи остеоартроз билан касалланган беморларда клиник ва лаборатор кўрсаткичларини комплекс баҳолаш орқали эрта дифференциал диагностика самарадорлигини ошириш ва даволаш усулларини такомиллаштиришдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

РА билан оғриган беморларда иккиламчи ОА ривожланишининг хавф омилларини аниқлаш, унинг пайдо бўлиш частотаси ва клиник-лаборатор кўрсаткичлари ўртасидаги боғлиқлик мавжудлигини аниқлаш;

СОМР нинг диагностика имкониятларини аниқлаш ва ревматоид артритда иккиламчи артроз билан оғриган беморларни клиник-функционал текширув натижалари билан қон зардобидаги олигомер матриксели тоғай протеини орасида боғлиқликни таҳлил қилиш;

ревматоид артрит ва иккиламчи ОА билан касалланган беморларда яллиғланиш маркерларининг, хусусан ЦЦПА, СРО ва СОМРнинг орасидаги корелляцияон боғлиқлигини баҳолаш;

беморларнинг қонида СОМР, IL-6, TNF- $\alpha$  кўрсаткичларининг ўзгаришлар динамикаси тўғрисидаги маълумотларга асосланиб, РА учун стандарт терапияга қўшимча муқобил даволаш усулларини танлаш ва амалга ошириш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида Самарқанд шаҳар тиббиёт бирлашмаси марказий шифохонаси кардиоревматология бўлимида ревматоид артрит ташхиси билан даволанган 125 нафар беморлар танлаб олинган.

**Тадқиқотнинг предмети**ни умумий клиник, иммунологик ва биохимик текшириш усуллари учун беморларнинг веноз қони ва зардоби ташкил этган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотда умумий клиник, лаборатор, функционал, биокимёвий, иммунологик (СОМР, ЦЦПА, IL-6, TNF- $\alpha$  ) ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

ревматоид артрит билан оғриган барча текширилган беморларнинг 49,6%да турли даражадаги иккиламчи остеоартроз ривожланиши ва унинг асосий касалликнинг давомийлиги ва фаоллиги билан тўғри корреляцион боғлиқлиги аниқланган;

РА билан касалланган беморларда яллиғланиш олди цитокинлари (IL-6, TNF- $\alpha$ ), иммунологик маркер (ЦЦПА) ва олигомер матриксели тоғай оқсили (СОМР) кўрсаткичларининг ўзгариши оқибатида тоғайларда иммун генезли жараён кечиши аниқланган;

РА ва иккиламчи ОА билан оғриган беморларда касалликнинг юқори фаоллиги ва бўғимларнинг чуқур шикастланиши, қон зардобида СОМР миқдорига тобелиги аниқланган;

РА ва иккиламчи ОА билан касалланган беморларда базис терапияга қўшимча хондропротекторлар ва кальций препаратларни қўллаш натижасида тоғай структурасининг тикланиши исботланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

ревматоид артритда иккиламчи остеоартрознинг дифференциал диагностикаси натижасини яхшилайдиган биологик белгилар аниқланган;

ревматоид артритда иккиламчи ОА билан оғриган беморларда терапиянинг толерантлилиги ва хавфсизлиги асосий касалликнинг табиатини аниқлаш асосида баҳоланган;

ревматоид артритли беморларда иккиламчи остеоартроз ривожланиши учун хавф омиллари аниқланган;

РА касаллигида иккиламчи ОА олдиндан башорат қилиш мезонлари такомиллаштирилган, ўз навбатида, ушбу касалликни эрта ташхислаш имконини берувчи дастур ва даволаш алгоритми ишлаб чиқилган, шу жумладан базис терапияга қўшимча кальций ва хондроитин сульфат препаратларини қўллаш билан даволаш усули такомиллаштирилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** тадқиқотда қўлланилган назарий ёндашувлар ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада беморлар сони танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган клиник-лаборатор, инструментал, иммунологик ва статистик тадқиқот усуллари асосида РА ва иккиламчи ОА мавжуд бўлган беморларда касалликни эрта ташхислаш ва кечишини олдиндан башорат қилишга қаратилган чора тадбирларнинг ўзига хослиги ҳалқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти, РАда иккиламчи ОАнинг ривожланиш механизмлари, клиник кечиши ва прогнозида олигомер матриксли тоғай оксиди (СОМР), ЦЦПА, IL-6, TNF- $\alpha$  кўрсаткичларини баҳолаш, уларнинг касаллик фаоллиги билан боғлиқлигини ўрганиш, қон зардобида СОМР миқдори юқори бўлган РА билан оғриган беморларда бўғимларнинг оғир шаклида зарарланиши ҳолатини аниқлаш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти, ўткир фазада яллиғланиш кўрсаткичлари ва олигомер матриксли тоғай оксиди (СОМР) миқдорини баҳолаш орқали РАда иккиламчи ОА ривожланиши бўғимларининг шикастланиш даражасини аниқлайдиган дастурни ишлаб чиқиш, шунингдек, анъанавий даволаш усулларига, хондропротекторлар ва кальций препаратларини биргаликда қўллаш бўйича тавсиялар яратиш, бу танланган даволаш усули самарадорлигини баҳолаш, асоратларни олдини олиш, ҳаёт сифати ва иш қобилиятини яхшилаш билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларини жорий қилиниши.** Ревматоид артритли аёлларда иккиламчи артрознинг клиник кечиши, диагностикаси ва даволаш хусусиятларини ўрганиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

РАда клиник ва лаборатория кўрсаткичлари асосида иккиламчи ОАнинг эрта ташхислашининг такомиллаштириши бўйича олиб борилган тадқиқотнинг илмий натижалари асосида ишлаб чиқилган «Ревматоид артрит билан касалланган аёлларда иккиламчи остеоартрознинг клиник кечиши, диагностикаси алгоритми» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 29 июлдаги № 8н-р/858). Мазкур услубий тавсиянома ревматоид артрит ва иккиламчи остеоартрози эрта ташхислашда СОМРнинг асосий ролини аниқлаш, касалликнинг асоратларини ва ногиронликни камайтириш имконини берган;

РА билан оғриган беморларда иккиламчи артрознинг клиник кечиш хусусиятларини ўрганиш бўйича олиб борилган тадқиқотнинг илмий натижалари асосида ишлаб чиқилган «Ревматоид артритли аёлларда иккиламчи остеоартрози рационал даволаш алгоритми» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 29 июлдаги маълумотномаси № 8н-р/855). Мазкур услубий тавсиянома ревматоид артрит билан касалланган беморларда иккиламчи ОАни даволаш самарадорлигини ошириш имконини берган;

ревматоид артритли аёлларда иккиламчи остеоартрознинг клиник кечиши, диагностикаси, даволаш ва прогнозлаш усуллари такомиллаштиришга қаратилган тадқиқотдан олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Самарқанд шаҳар тиббиёт бирлашмаси марказий шифохонаси, Жиззах вилояти Ш.Рашидов тумани тиббиёт бирлашмаси ва Самарқанд вилояти Тайлоқ тумани марказий шифохонаси терапевтик бўлимлари амалиётига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022-йил 5-сентябрдаги 8н-з/452-сонли хулосаси). Олинган натижаларнинг амалиётга татбиқ этилиши эрта ташхис қўйишни оптималлаштириш, касалликнинг кечишини башорат қилиш, асоратларнинг ўз вақтида олдини олиш, шунингдек, беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш ва терапевтик чоратадбирлар самарадорлигини ошириш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Тадқиқот натижалари 6 та илмий конфереция, жумладан, 2 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича 17 та илмий иш нашр этилган, шу жумладан 7 та мақола, улардан 5та республика ва 2та халқаро журналларда, барчаси Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда эълон қилинган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, тўртта асосий боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 110 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, унинг мақсад ва вазифалари баён этилган, объекти ва предмети тавсифланган, диссертация ишини Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий этилиши, нашр этилган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **“Ревматоид артрит билан касалланган беморларда иккиламчи остеоартроз ривожланишининг этиологияси ва патогенезига замонавий қараш”** деб номланган биринчи бобда ушбу мавзу бўйича олиб борилган тадқиқот натижалари, шунингдек, хорижий ва маҳаллий адабиётлар таҳлили батафсил баён этилган. Тадқиқот натижалари таҳлил қилиниб, дастлабки маълумотлар жаҳон ва Ўзбекистонда ревматоид артрит билан оғриган беморларда иккиламчи остеоартроз муаммоси бўйича расмий статистик маълумотлар кўрсаткичлари билан солиштирилган. Тадқиқотда касаллик патогенезида цитокинлар ва бошқа яллиғланиш омилларининг фаоллашини кўрсатилган. Бу жараёнлар нафақат бўғимларни, балки бошқа органлар ва тизимларнинг шикастланишига ҳам олиб келиши ва бунинг ёрқин мисоли РАда иккиламчи ОА ривожланишидир.

Диссертациянинг иккинчи боби анъанавий равишда клиник материаллар ва қўлланилган текширув усуллари тавсифлашга бағишланган. РА ташхиси Америка Ревматологлар Ассотсиацияси (ACR)/Ревматизмга қарши Европа Лигаси (EULAR 2016) томонидан қабул қилинган мезонлар билан тасдиқланган. Барча беморлар икки гуруҳга бўлинган: 1-гуруҳда РА билан оғриган 63 нафар бемор, 2-гуруҳда РА билан касалланган иккиламчи остеоартроз билан асоратланган 62 нафар беморлар. РА билан оғриган беморларнинг ўртача ёши  $52,8 \pm 1,4$  йил, касалликнинг давомийлиги  $8,6 \pm 0,7$  йилни ташкил этди.

Беморларни текширишда умумий қабул қилинган клиник, лаборатория ва инструментал усуллар қўлланилди. Ревматоид артрит клиникаси бўғим синдромлари билан намоён бўлди, бу беморларни бошқалардан ажратиб туради. Касалликнинг фаоллигини баҳолаш учун ушбу синдромнинг миқдорий кўрсаткичлари аниқланди: оғриқ индекси (балларда), эрталабки котиш давомийлиги (дақиқаларда), бўғим индекс (балларда), П. Ли тести (балларда) ва қўлларнинг манипуляция қобилияти (%) баҳоланди. РА нинг ривожланиш даражасини баҳолаш В.Насонова ва М.Астапенко (1989) томонидан таклиф қилинган мезонларга мувофиқ амалга оширилди. Бўғим синдромнинг кучайиши ва касаллик фаоллиги даражаси оғриқли ва шишган бўғимлар сони, DAS 28 индекслари ва 100 мм визуал аналог шкала (VASH) бўйича баҳоланди.

DAS 28 индекси қуйидаги формула бўйича ҳисобланади:

$$DAS\ 28 = 0,56 \times ОБС(с\ 28) + 0,28 \times ШБС(с\ 28) + 0,70 \times хЛн(ЭЧТ) + 0,014 \times УШ$$

Бу ерда, ОБС - оғриқли бўғинлар сони (68 тадан 28 таси), ШБС- шишган бўғинлар сони (66 тадан 28 таси), УСХ- умумий саломатлик ҳолати (ВАШ). DAS 28 индекси балларда баҳоланди: Бунга кўра >5,1 - (III) юқори РА фаоллиги; 3.3-5.1 - (II) РА нинг ўртача фаоллиги; 2.6-3.2 - (I) паст РА фаоллиги; <2,6 - РА ремиссия босқичи ҳисобланади.

РА билан оғриган беморларнинг иш қобилиятини етарли даражада баҳолаш учун улар функционал синфлар бўйича фарқланади. Бўғим синдром билан боғлиқ бир қатор касалликларни истисно қилиш учун барча текширилган беморлар кенг қамровли клиник, лаборатория ва инструментал текширувидан ўтказилди.

Ёши, асосий касалликнинг давомийлигини, клиник босқичини, РФ/ЦЦПА позитивлигини, рентген босқичини, шунингдек DAS 28 ва функционал синфга мувофиқ РА фаоллигини аниқлаш билан касаллик тарихининг батафсил таҳлили ўтказилди. Бундан ташқари, оғриқ интенсивлиги визуал аналог шкала (VASH) ёрдамида ва ҳаёт сифатини баҳолаш сўровномаси ёрдамида баҳоланди. Шунингдек, қон зардобиди ЦЦПА, СОМР, ИЛ-6, TNF- $\alpha$  биомаркерлари аниқланди.

Статистик маълумотларни қайта ишлаш Microsoft Excel ва «STATISTICA 6.0», дастурий таъминот тўплами ёрдамида амалга оширилди, бу ерда ўртача қийматлар (М - арифметик ўртача), ўртача стандарт хато (м) ва стандарт оғиш (с) аниқланди. Илмий иш жараёнида олинган натижаларнинг ишончлилиқ даражасини текшириш учун ҳисоб-китоблар амалга оширилди. Бунинг учун мустақил намуналар т-тестга параметрик муқобил бўлган Манн-Манна-Уитни U-тести ва параметрик Студент т-тести қўлланилди. Статистик жиҳатдан ( $p < 0,05$ ) таққосланган қийматлар ўртасидаги фарқ эҳтимоли 0,05 дан кам бўлган.

Диссертациянинг учинчи боби **«Ревматоид артрит ва иккиламчи остеоартроз билан оғриган беморларнинг клиник ва лаборатория хусусиятлари»** деб номланиб, учта кичик бўлимдан иборат, биринчи бўлимда РА билан оғриган беморларда иккиламчи ОА ривожланишининг тарқалиши ва хавф омиллари ўрганилди. Иккинчи кичик бобда касалликнинг фаоллик даражасига қараб ревматоид артрит ва иккиламчи остеоартрознинг клиник ва лаборатор хусусиятлари ҳақида маълумот берилган, учинчи бўлимда РА ва иккиламчи ОА билан оғриган беморларда қон зардобиди тоғай олигомер матриксли оксилени аниқлаш натижалари таҳлил қилинди.

Барча текширилган 125 нафар беморни таҳлил қилишда уларда касалликнинг аста-секин кечиши ва полиартрит мавжудлиги, 74 (59,3%) нафар беморда ижобий ревматик омил аниқланган. Биринчи гуруҳдаги беморларнинг ўртача ёши  $52,13 \pm 0,80$ , иккинчи гуруҳда эса  $53,75 \pm 1,23$  ёшни ташкил қилди. Назорат гуруҳидаги беморларда касалликнинг умумий давомийлиги 1 йилдан 15 йилгача, ўртача  $8,3 \pm 0,71$  йилни ташкил этди. Тадқиқотимизда иккала гуруҳда ҳам 46-55 ёшли беморлар ва касаллик давомийлиги 5-10 йилни ташкил этган беморлар кўпроқ кузатилди. Бўғим синдромдан ташқари, асосий гуруҳ беморлари умумий ҳолсизлик (88,3%), асабий-зўриқиш, уйқу ва диққатнинг

бузилиши (36,9%), кўзгалувчанлик (18,7%) ва кўркув (6,1%) ҳақида шикоят қилдилар.

Кўпгина беморлар учун ташхисни яқуний тасдиқлаш жуда кўп вақтни олди ва ўртача 12 ойни ташкил этди. Дастлабки кўрикда фақат 54та (25,2%) беморга РА ташхиси қўйилган. Кўпгина беморларга ревматизм, реактив артрит, асоратланмаган артрит ва остеоартроз ташхиси қўйилган.

НАQ сўровномасини тўлдиришда дастлаб РА ва иккиламчи ОА бўлган барча беморлар у ёки бу даражада соғлиқ муаммоларини қайд этдилар. Тадқиқотларда биз таққосланган гуруҳларда НАQ индексининг ўртача қийматлари қуйидагича эканлигини аниқладик: 1- гуруҳда  $1,21 \pm 0,08$  балл, II гуруҳда мос равишда  $2,01 \pm 0,7$ . Яъни 2-гуруҳимизда индекс кўрсаткичи бу беморларда ҳаёт сифатини пастлигидан дарак беради. Биринчи гуруҳда 62 бемордан 15та нафарида тизимли ўзгаришлар кузатилган бўлса, иккинчи гуруҳда эса 12та беморда юрак, буйрак ва жигарга зарарланиш ҳолатлари кузатилди. Биринчи гуруҳда I R-босқичи кўпроқ кузатилди, иккинчи гуруҳда эса III-IV R-босқичлар кузатилиб бу БФ чуқур зарарланишидан дарак беради. Бўғимларнинг функциясини баҳолашда биз 2-гуруҳда бўғимларнинг дисфункцияси кўпроқ қайд этилганлигини аниқладик, бу бўғим синдромнинг тез ривожланишини кўрсатади.

РАнинг кейинги муҳим белгилари эрталабки карахтлик, унинг давомийлиги ўртача  $145,2 \pm 3,4$  минут ва ЭЧТ  $32,52 \pm 1,19$  мм / с ни ташкил этди. Шунини таъкидлаш керакки, 3 дан ортиқ бўғимларга таъсир қилувчи кафт бўғим симметрик зарарланишдан беморлар барчаси шикоят қилдилар. Ўртача оғриқли бўғимлар сони  $25,2 \pm 0,6$ , шишган -  $15,9 \pm 0,4$  ташкил этди.

Беморларда касалликнинг фаоллиги DAS 28 шкаласи бўйича баҳоланди: ремиссия биринчи гуруҳда 3,2 фоизни ( $DAS\ 28 < 2,6$ ), асосий иккиламчи ОА билан оғриган беморлар гуруҳимизда юқори фаолликни кўпроқ учрашини аниқладик. Ремиссия даври кузатилган беморлар йўқ эди. Бу иккиламчи ОА билан оғриган беморларда РА нинг оғир кечишини яна бир бор тасдиқлайди. Кейинги таҳлиллар шунини кўрсатдики, паст фаоллик ( $2,6 < DAS\ 28 < 3,2$ ) фақат биринчи гуруҳдаги 11 (17,8%) беморда ва 2-гуруҳда 21 (33,3%) беморда кузатилган. (1-жадвал).

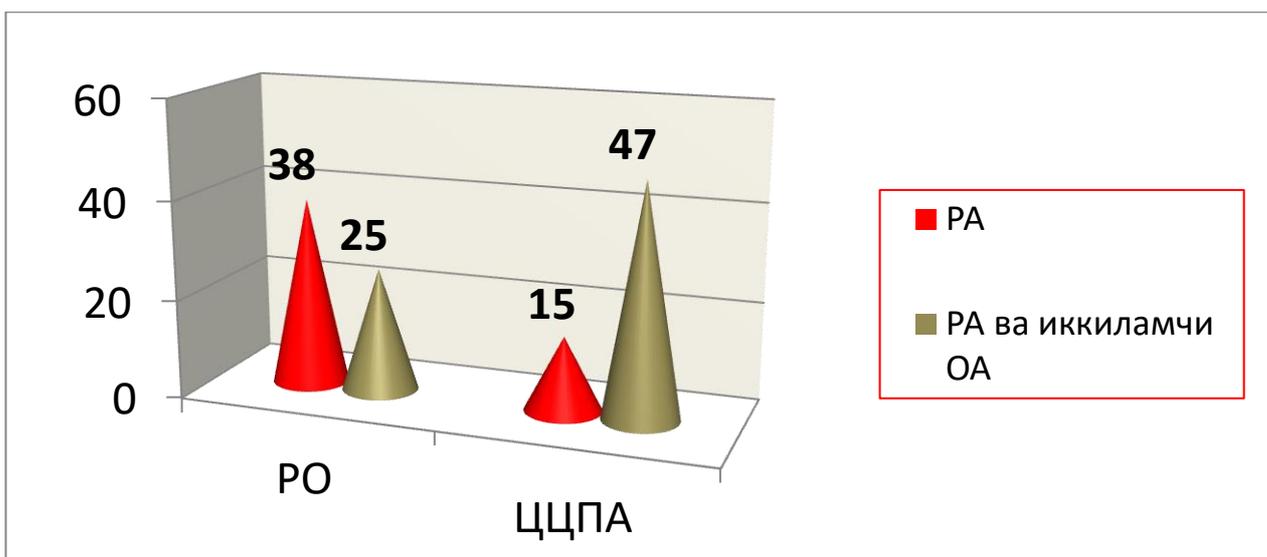
### 1-жадвал

#### РА билан оғриган беморларнинг клиник ва функционал хусусиятлари

Кўрсаткичлар	РА билан оғриган беморлар (n =62)	РА ва иккиламчи ОА билан оғриган беморлар (n =63)
Ёш, йиллар, $M \pm \sigma$	52.13	53.75
Касалликнинг давомийлиги, ойлар $Me [Q25; Q75]$	120 [6; 240]	120 [6; 240]

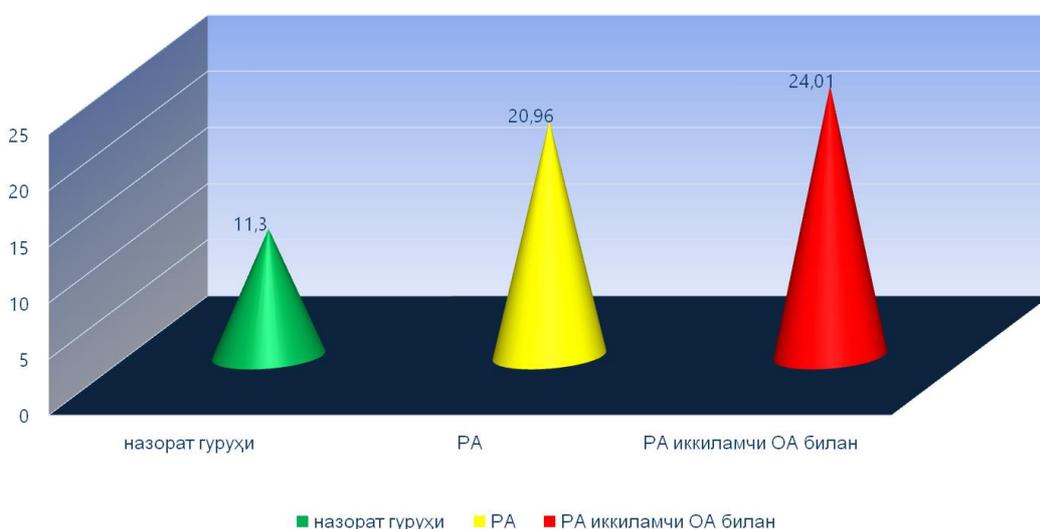
РФ позитивлиги, n	41 (66,1%)	40(63.5%)
ЦЦПА позитивлиги, n	61 (98,4%) (28,5 U/ml)	63 (100%) (34,6 U/ml)
DAS 28га мувофик касаллик фаоллиги, n (%):		
ремиссия (DAS 28<2,6)	2(3,2%)	0
паст (2,6< DAS 28<3,2)	11 (17,8%)	21 (33,3%)
ўртача (3,2< DAS 28<5,1)	26 (41,9%)	23 (36,5%)
юқори (DAS 28>5,1)	23 (37,1%)	19 (30,2%)
Тизимли кўринишлар, n (%)	15 (23.8%)	12 (19.3%)
Рентген босқичи, n (%):		
I	5 (8%)	8 (12,7%)
II	37 (59,7%)	26 (41,3%)
III	14 (22,6%)	20 (31,7%)
IV	6 (9,7%)	9 (14,3%)
Функционал синф, n (%):		
I	9 (14,5%)	8 (12,7%)
II	18 (29%)	20 (31,7%)
III	38 (61,3%)	27 (42,9%)
IV		8 (12,7%)

Таққосланган гуруҳларда иммунологик ҳолатни баҳолаш шуни кўрсатдики, РФ микдорини 1-гуруҳда, ЦЦПА эса иккинчи гуруҳда юқори бўлиши кузатилган. Бу яна бир бор ЦЦПА РА нинг эрта ва дифференциал диагностикаси учун сезгир ва юқори сезгир серологик тест, шунингдек, касалликнинг кечиши учун прогностик маркёр эканлигини яна бир бор исботлайди. (1-расм).



**Расм 1. Таққослаш гуруҳларида РФ ва ЦЦПА қийматлари**

РА ва иккиламчи остеоартроз билан оғриган беморларнинг қон зардобида олигомер матриксли тоғай оксилнинг таркибини ўрганиш унинг қийматлари назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада ошганлигини кўрсатди. ( $p < 0.001$ ). Шу билан бирга, РАда иккиламчи ОА бўлган беморлар гуруҳида СОМР концентрацияси РАни таққослаш гуруҳидаги натижалардан статистик жиҳатдан сезиларли даражада юқорилиги аниқланди. (2-расм)



**2-расм Таққослаш гуруҳларида СОМР даражасининг ўртача кўрсаткичлари.**

Тадқиқотимизда шунингдек, яллиғланиш олди IL-6 ва TNF- $\alpha$  цитокинларнинг диапазонларини аниқладик. Иккиламчи ОА бўлган РА билан оғриган беморларда IL-6 қийматлари коморбид патологияси бўлмаган РА

гуруҳига нисбатан 79% ва TNF- $\alpha$  39% га нисбатан ошганлигини аниқладик. (таб 2).

## 2-жадвал

### Даволашдан олдин ЦЦПА, COMP, IL-6, FNO- $\alpha$ нинг ўртача даражаси M $\pm$ m

Гуруҳлар	ЦЦПА (U/мл)	COMP (нг/л)	IL-6 (пг/мл)	TNF- $\alpha$ (пг/мл)
Назорат, n=20	5,3 $\pm$ 5,8	1005,4 $\pm$ 84,7	6,8 $\pm$ 0,72	8,04 $\pm$ 0,9
1-гуруҳ РА, n=62	38,8 $\pm$ 4,7	1974,4 $\pm$ 79,6	9,8 $\pm$ 0,64*	10,9 $\pm$ 0,73*
2-гуруҳ РА+иккиламчи ОА, n=63	53,0 $\pm$ 7,5*	2070,8 $\pm$ 113,0*	8,5 $\pm$ 0,51	9,7 $\pm$ 0,57

Эслатма: \*- назорат гуруҳи ва таққослаш гуруҳларидаги кўрсаткичларга нисбатан сезиларли кўтарилган

Биз РА билан оғриган беморларда иккиламчи ОА ни эрта ташхислаш алгоритмини ишлаб чиқдик (3-расм).



Диссертациянинг «Ревматоид артритда иккиламчи артрозни комплекс даволаш усуллари самарадорлигини таҳлил қилиш» деб

номланган тўртинчи боби иккита кичик бобдан иборат бўлиб, биринчи бўлим ревматоид артритли беморларни комплекс даволашга бағишланган. Иккинчи кичик бобда РА ва иккиламчи ОА билан касалланган беморларда хондропротекторлар билан даволаш самарадорлиги муҳокама қилинади.

РА билан оғриган беморларни даволаш замонавий тиббиётнинг энг қийин муаммоларидан биридир. Даволаш усули РА шаклига, яллиғланиш жараёнининг фаоллик даражасига, касалликнинг босқичига, ривожланиш тезлигига, беморнинг ёшига ва коморбид ҳолатга боғлиқдир. РА билан оғриган беморларни даволаш усулини танлашда биз патологик жараённинг фаоллигини, оғриқ синдроми даражасини, асосий дори-дармонларни қабул қилиш ва физиотерапия давомийлигини ҳисобга олдик. Асосий патологиянинг аънавий терапияси, Европа антиревматик лигаси ва Россия ревматологлар ассоциациясининг даволаш бўйича тавсияларига мувофиқ, «treat to target» (даволаш - мақсадга эришиш) стратегияси асосида ташкил этилган.

Яллиғланишга қарши терапия ностероид ва стероид яллиғланишга қарши дорилар билан ўтказилди. Ностероид яллиғланишга қарши терапияни барча 125 нафар (100%) бемор қабул қилди. Ностероид билан глюкокортикостероидлар биргаликда буюрилган 1-гурухда - 37 (58,7%) беморлар, 2-гурухда - 34 (54%) беморларни ташкил этди. РА фаоллиги юқори ва ўртача кўрсаткичлари кузатилган беморлар касалхонага ётқизилишидан олдин глюкокортикостероидларни қабул қилган бўлса, беморларга стационар шароитда даволашни гормонларни парентерал юбориш билан бошланди. Препаратлар, шунингдек, 100-200,0 мл физиологик эритма ёки 5% глюкоза эритмаси билан вена ичига юборилади. Даволаш курси метил преднизолон билан 2-4 кунни ташкил этди. Кейин даволаш перорал глюкокортикостероид (кунига 10 мг) билан давом эттирилди.

Барча ҳолатларда медикаментоз терапия асосий базис яллиғланишга қарши дори воситаларни (БЯҚДВ) ўз ичига олади: метотрексат 10-20 мг / ҳафта бир марта, лефлунамид 20 мг / кунига бир маҳ, сульфосалазин 2 г / кунига бир маҳ ва плаквенил 200 мг / кунига бир маҳ; ностероид яллиғланишга қарши дорилар (НЯҚДВ) ҳам буюрилган: ацеклофенак кунига 200 мг, диклофенак кунига 75-150 мг; селектив ЦОГ- 2 ингибитирлари: мелоксикам кунига 7,5-15 мг, нимесулид кунига 200-400 мг, целекоксиб кунига 200 мг; глюкокортикоидлар метилпреднизолон кунига 4-8 мг қабул қилдилар.

Асосий базис яллиғланишга қарши дори воситалар танлашда беморларнинг ёши, касалликнинг давомийлиги ва даражаси ҳисобга олинган. Асосий базис терапия қуйидаги дорилар билан ўтказилди: 1-гурухдаги 2 (3,2%) нафар ва 2-гурухдаги 14 (22,2%) нафар бемор лефлунамид, Делагил ва Плаквенил 1-гурух 10 (16,1%) нафар ва 2-гурух 15 (23,8%) қабул қилишди, Сульфосалазин 1-гурух 7 (11,1%) ва 2-чи гурух 7 (11,3%) қабул қилган, Метотрексат 1-гурух 51 (80,9%) ва 2-гурух 18 (29%) беморларга буюрилган. Делагил ва сульфасалазинни қўллашда ножўя таъсири кузатилмади, Метотрексат қабул қилган 4 нафар беморда тери тошмаси кузатилди. Беморларни даволаш натижаларини баҳолаш Россия Тиббиёт фанлари

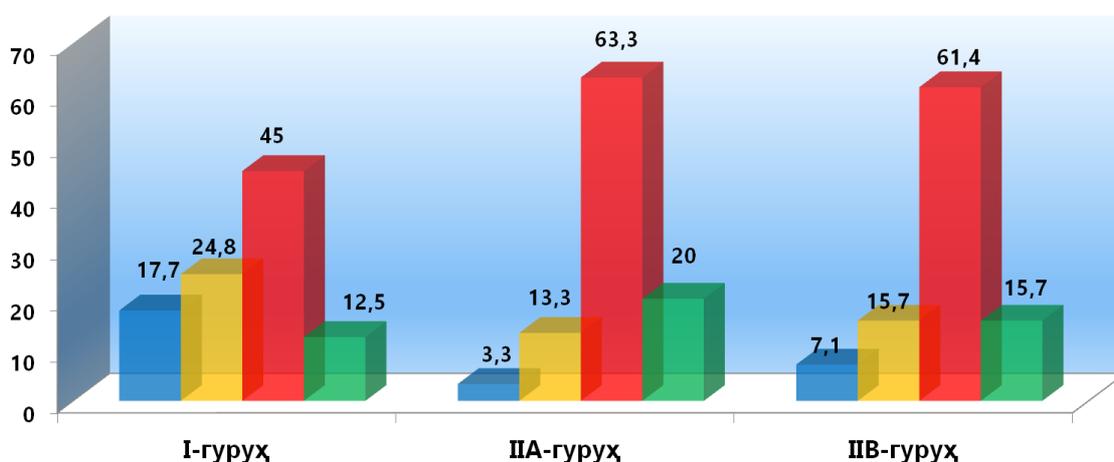
академиясининг ревматология илмий-тадқиқот университет мезонларига мувофиқ амалга оширилган. Терапияни баҳолашда беморларнинг умумий ҳолати, бўғимларнинг ҳаракат фаоллиги, бўғим синдромининг мавжудлиги ёки йўқлиги, лаборатория параметрларининг ўзгариши (ЭЧТ, С-РО, фибриноген ва бошқалар) ҳисобга олинади. Терапиядан сўнг ижобий натижалар билан (4-5) балл - таъсир яхши, маълум динамика бўлмаса - қониқарли (3 балл) ва қониқарсиз (2 балл), салбий кўрсаткичлар билан таснифланди.

Тақдим этилган коморбид касалликларнинг кенг тарқалишига қарамай, иккиламчи ОА билан оғриган беморларни, хусусан, РА билан оғриган беморларни даволашни ўрганишга қаратилган тадқиқотлар натижалари бўйича адабиётда етарли эмас.

Иккиламчи ОА учун даволаш стратегиясини танлаш беморнинг ёшига, касалликнинг оғирлиги ва клиник белгиларига боғлиқ. Яллиғланиш ва метаболик касалликлар бўлса, консерватив терапия асосий касалликни даволашга қаратилган бўлиши керак: аналгетиклар, машқлар терапияси, шунингдек маҳаллий /бўғим ичи инъекция, аналгетиклар ва глюкокортикостероидлар билан инфльтрациялар ўтказилган. РА бўлган барча беморларга стандарт даволаш буюрилган. Биз шартли равишда иккинчи гуруҳни 2 та кичик гуруҳлар IА ва IIВ га ажратдик. IА кичик гуруҳига 30 бемор, II В кичик гуруҳига 32 бемор ташкил этди. IА кичик гуруҳдаги 30 нафар беморлар асосий БЯҚДВ, НЯҚДВлар, хондропротекторлар, кальций препаратларни, II В кичик гуруҳдаги 32 нафар беморлар эса асосий БЯҚДВ, НЯҚДВлар ва кальций препаратларини қабул қилган. Ушбу терапевтик ёндашувда IА гуруҳдаги беморларга хондропротектор Глобавикс препаратини (таркиби глюкозамин сульфат натрий хлорид / хондроитин сульфат натрий) 1500/1200 мг дозада перорал 1 саше 200 мл сувда эритилиб кунига 1 марта қабул қилишган. Ушбу препарат комплекс терапиянинг бир қисми бўлиб, қабул қилиш давомийлиги 12 ҳафта ташкил этди.

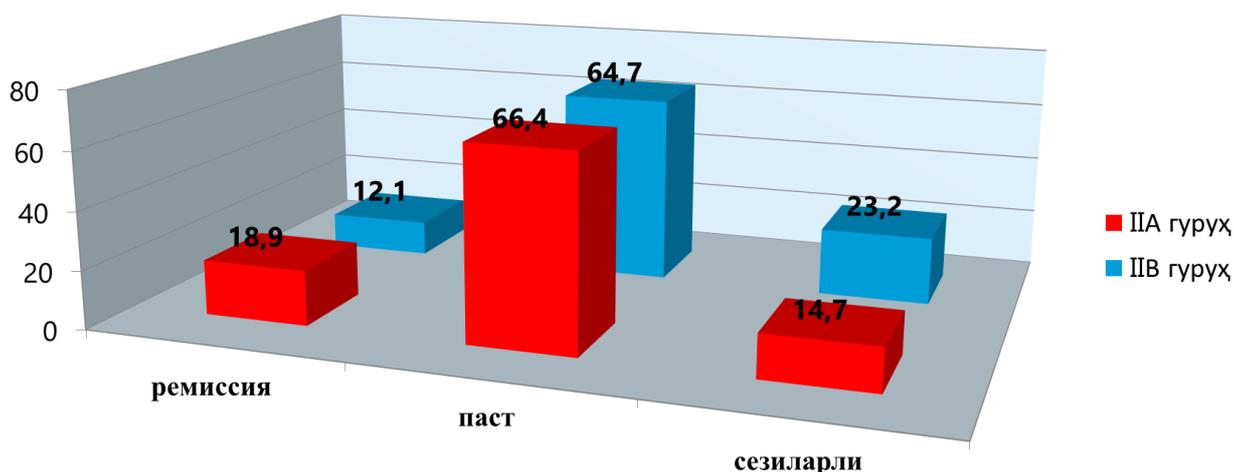
Даволашнинг самарадорлиги субъектив ва объектив маълумотларга кўра баҳоланди. Даволашдан сўнг яхши кўрсаткичлар 2-гуруҳда, кўпинча IА кичик гуруҳда топилганлиги қайд этилди.

Тадқиқот гуруҳларида субъектив ҳолатни баҳолаш шуни кўрсатдики, яхши натижалар 2- гуруҳда 1-гуруҳга қараганда кўпроқ қайд этилган. Бу оғриқнинг пасайиши, функционал фаолликнинг ошиши билан намоён бўлди (4-расм).



### 3-расм. Стационар даволаниш натижаларини баҳолаш (%).

Бошқа параметрлар билан бир қаторда, максимал натижалар 3 ойлик терапиядан кейин беморларнинг қайта кўригидан сўнг қайд этилган. Барча таҳлил қилинган гуруҳларда даволанишдан олдин ва кейин қийматлардаги фарқларнинг статистик юқори аҳамияти қайд этилган. РА билан оғриган беморларда иккиламчи ОА ни комплекс даволашда Глобавикс қабул қилган 2А гуруҳидаги беморларда DAS28 индексига кўра касаллик фаоллигини нафақат бошланғич қийматлардан, балки статистик жиҳатдан I ва II Вгуруҳларида даво натижаларига нисбатан ( $p < 0,001$ ) сезиларли фарқ билан пасайишига эришишга имкон берди. Даволанишдан сўнг биз барча гуруҳларда DAS28 бўйича касаллик фаоллигининг пасайишига эришдик, хусусан, энг яхши натижалар II А кичик гуруҳида бўлди. 2А да 3 ойлик даволанишдан сўнг DAS 28 даражаси  $3,77 \pm 0,11$  бошланғич қийматига нисбатан  $2,36 \pm 0,06$  (\*\* $p < 0,01$ ) га сезиларли даражада камайганлигини кузатдик (5-расм)



5-расм 3 ойлик даволанишдан кейин РАда иккиламчи ОА бўлган беморларда DAS 28 индекси динамикасини қиёсий таҳлил қилиш (\* $p < 0,001$ ; \*\* $p < 0,01$ )

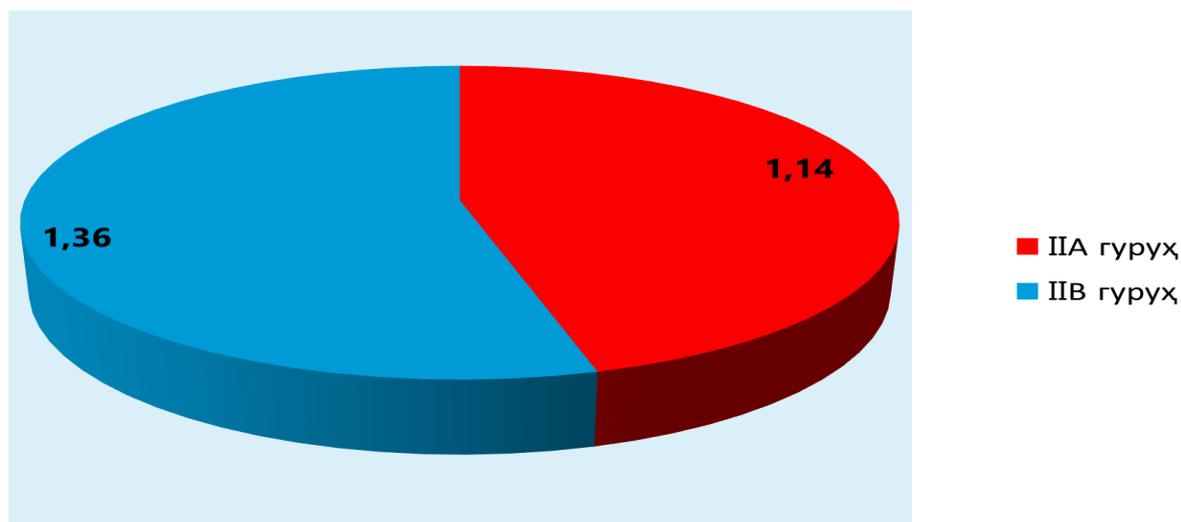
Шундай қилиб, биз даволаш сўнг барча гуруҳларда DAS28 га кўра касаллик фаоллиги пасайиши, хусусан, энг яхши натижалар II А кичик гуруҳ кузатилди. НАQ индекси натижаларини таҳлил қилганда, иккала кичик гуруҳда ҳам статистик жиҳатдан муҳим ижобий тенденция қайд этилган, II А кичик гуруҳида кўпроқ кузатилган. Таққослаш гуруҳларида давом этаётган терапияни ҳисобга олган ҳолда, 3 ойлик терапиядан сўнг беморлар клиник ва функционал параметрлар динамикасини кузатиш давом эттирилди. Олинган маълумотларга кўра, 3 ойдан сўнг ҳаракат пайтида VASНга кўра оғриқнинг сезиларли даражада пасайишини, даволашнинг максимал таъсири 3 ойлик терапияси охирида эришилди. I гуруҳдаги беморларда 3 ойдан кейин ҳаракат пайтида VASНга кўра оғриқнинг статистик жиҳатдан сезиларли даражада камайиши

кузатилди. 28,53 мм (43,6%) га,  $36,87 \pm 1,56^*$  га етди ( $p < 0,05$ ). Беморларнинг II гуруҳида худди шу кўрсаткич қайта кўрик давомида 26,5 мм га камайди.

Шундай қилиб, тадқиқот натижаларини солиштирганда, VASH кўрсаткичи бўйича ҳаракатланаётганда оғриқни камайтириш нуқтаи назаридан асосий даволаш фонидида тавсия этилган терапиядан фойдаланишнинг афзалликлари қайд этилди.

VASH бўйича оғриқни таҳлил қилишда тинч ҳолатда ва пальпация пайтида 3 ойдан кейин барча гуруҳларда статистик жиҳатдан сезиларли фарқ ( $p < 0,05$ ) қайд этилди. Шу билан бирга, комплекс даволашни қўллаш билан 2А гуруҳида дам олиш ва палпация пайтида VASH бўйича оғриқнинг динамикаси бўйича энг аниқ ўзгаришлар қайд этилган. РАда иккиламчи ОА билан оғриган беморларни кузатганимизда даволанишдан 3 ой ўтгач, WOMAC, Lequesne функционал ҳолати ва НАQ индекслари каби кўрсаткичларига нисбатан ҳам ижобий натижаларга эришилди.

Асосий терапияда бўлган РА беморларга нисбатан, РА ва иккиламчи ОА бўлган хондропротекторлар ва кальций ёрдамида комплекс терапия олган беморларга нисбатан НАQ индексининг камроқ аниқ динамикаси қайд этилган. Дастлабки қийматларга нисбатан I ва II гуруҳлардаги НАQ индексидидаги фарқ натижалари 39% ( $p < 0,05$ ) ва 3 ойдан кейин 27% ни, 6 ойда сўнг мос равишда 56% ( $p < 0,05$ ) ва 30% ( $p < 0,05$ ) ташкил этди. (6-расм)



Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, РА билан оғриган беморларда терапия таққослаш гуруҳларидан қатъи назар, гематологик кўрсаткичларга сезиларли таъсир кўрсатди. ЭЧТда 1,3 марта ишончли пасайиш кузатилди ( $p < 0,05$ ), аммо шунга қарамай, бу кўрсаткич биринчи гуруҳдаги меъёрдан ( $p < 0,001$ ) 2,78 баравар юқори бўлиб қолди. Иккинчи гуруҳдаги юқори ЭЧТ кўрсаткичлари даволанишдан кейин 1,57 бараварга камайди ( $p < 0,001$ ) ва норманинг юқори

чегараларига етди (п <0,001), аммо назорат гуруҳидаги қийматлардан юқори бўлиб қолди (3-жадвал). ).

### 3-жадвал

#### Таққослаш гуруҳларида беморларнинг гематологик параметрларининг динамик ўзгаришлари, М±м

Гуруҳлар	Нв, г/л	Эритроцитлар сони, x10 <sup>12</sup> /л	Лейкоцитлар сони, x10 <sup>9</sup> /л	ЭЧТ, мм/соат
Назорат, n =20	124,3±5,8	4,5±0,7	6,8±0,72	9,4±0,9
РА, n =62	107,45±1,09 <sup>а</sup>	3,92±0,07 <sup>а</sup>	7,17±0,23	34,14±1,26 <sup>а</sup> 26,12±0,81 <sup>а,б</sup>
	117,45±1,09	3,89±0,07	6,91±0,23	
РА+иккиламч и ОА, n =63	109,73±0,99 <sup>а</sup>	3,28±0,03 <sup>а</sup>	6,03±0,06	29,25±1,94/а
	114,90±0,83 <sup>а,б</sup>	3,35±0,03 <sup>а</sup>	6,05±0,06	18,6±1,25 <sup>а,б</sup>

Эслатма: 1) суратда даводан олдинги кўрсаткичлар, махражда даводан сўнг кўрсаткичлар; 2) а – соғломлар гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан ишонарли, б – даволашдан олдинги кўрсаткичларига нисбатан ишонарли.

Олинган маълумотларга асосланиб, РАда иккиламчи ОА билан оғриган беморларни комплекс даволашда хондропротекторлардан фойдаланиш асосий касалликнинг фаоллигини сезиларли даражада пасайишига ёрдам беради деган хулосага келиш мумкин.

Кўрсаткичларнинг корреляция ва регрессия таҳлиллари (ЦЦПА, IL ИЛ-6, TNF-α, DAS 28 ва COMP) натижаларига кўра, p=0,6 ва p=0,15 корреляция коэффициентларида I ва II гуруҳларда статистик жиҳатдан муҳим фарк (p<0,01) мавжуд эди.

РА билан оғриган беморларнинг I ва II гуруҳларида IL-6 даражасининг сезиларли даражада пасайиши қайд этилди, 3 ойлик даволанишдан сўнг деярли тўрт баравар статистик аҳамиятга эга (p<0,01) пасайиш кузатилди. Даволанишдан сўнг РА иккиламчи ОА билан оғриган беморларнинг қонида ИЛ-6 ва TNF-α даражасини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, 2 А кичик гуруҳида ИЛ-6 цитокин даражаси 1,5 баравар, 2 Б кичик гуруҳида эса 1,3 баравар камайган. TNF-α даражасининг сезиларли даражада пасайиши ҳам қайд этилган. Даволашдан сўнг, РАли иккиламчи остеоартроз билан оғриган беморларнинг қон зардобида олигомер матриксели тоғай оқсилнинг кўрсаткичи II А кичик гуруҳида сезиларли даражада камайди, бу РА ва иккиламчи ОА билан касалланган беморларида хондропротекторларни буюриш мақсадга мувофиқлигини кўрсатади (4-жадвал).

**Даволашнинг турли усуллари қўллаганда РА беморларда гематологик параметрларнинг динамик ўзгаришлари, М±м**

Гуруҳлар	ЦЦПА (U /мл)	СОМР (нг/л)	IL-6 (пг/мл)	TNF-α (пг/мл)
Назорат, n=20	5,3±5,81	1005,4±84,7	6,8±0,72	8,04±0,92
1-гуруҳ РА, n=62	5,3±5,81	1005,4±84,7	6,8±0,72	8,04±0,92
2-гуруҳ РА+иккиламчи ОА, n=63	$\frac{38,8±4,7^a}{32,66+3,69^{a,б}}$	$\frac{1974,4±79,6^a}{1625,6+69,9^{a,б}}$	$\frac{8,5±0,51^a}{7,26+0,69^{a,б}}$	$\frac{10,9±0,73^a}{8,86+0,69^{a,б}}$
ПА-гр Трад+ХП + кальций n=30	$\frac{55,70±6,05^a}{26,05+4,19^{a,б}}$	$\frac{2220,8±109,0^a}{1244,66+97,6^{a,б}}$	$\frac{9,38±0,4^a}{6,94+0,69^{a,б}}$	$\frac{9,41±0,77^a}{8,56+0,59^{a,б}}$
ПБ-гр Трад+ХП + кальций, n=32	$\frac{57,12±5,73^a}{22,7+4,61^{a,б}}$	$\frac{2253,23+104,5^a}{1154,32+97,63^a}$	$\frac{9,03+0,59^a}{6,99+0,49^a}$	$\frac{9,75+0,82^a}{8,16+0,23^{a,б}}$

Эслатма: 1) суратда даводан олдинги кўрсаткичлар, махражда даводан сўнг кўрсаткичлар; 2) а – соғломлар гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан ишонарли, б – даволашдан олдинги кўрсаткичларига нисбатан ишонарли.

Юқоридаги маълумотларга асосланиб, биз хондропротекторни кальций препаратлари билан биргаликда қўллаш РА билан оғриган беморларда иккиламчи артрозни даволашда самарали восита ҳисобланади деган хулосага келишимиз мумкин.

Шундай қилиб, муаммонинг ҳозирги ҳолатини таҳлил қилиб, ҳозирги вақтда РА билан оғриган беморларда иккиламчи ОАни даволашга ёндашувлар мавжуд эмаслигини тан олиш керак. Кўпгина шифокорлар ҳали ҳам битта касалликни даволашга асосланган. Шу билан бирга, касаллик эмас, балки бемор учун асосий терапияни амалга ошириш РА билан оғриган беморларни даволашда оптимал натижаларга эришиш учун асосдир. Буларнинг барчаси патогенетик мақсадга мувофиқлигини ва иккиламчи ОА билан оғриган РА беморларини комплекс даволаш самарадорлигини ўрганиш учун тадқиқотлар зарурлигини белгилайди.

## ХУЛОСАЛАР

“Ревматоид артрит билан касалланган аёлларда иккиламчи остеоартрознинг клиник кечиши, диагностикаси ва даволашнинг ўзига хос хусусиятлари” мавзусидаги фалсафа доктори диссертацияси (PhD) бўйича олиб борилган илмий изланишлар натижалари асосида қуйидаги хулосалар олинган:

1. Тадқиқотда иштирок этган РА билан касалланган беморларнинг ярмида турли хил даражадаги иккиламчи ОА ташхиси қўйилган, бу асосий касалликнинг давомийлиги, фаоллиги ва унинг рентгенологик босқичлари билан боғлиқлиги тавсифланади.
2. Тадқиқот натижаларига кўра, олигомер матриксли тоғай протеини (COMP), ЦЦПА, IL-6, TNF- $\alpha$  ҳамда DAS 28 индекси кўрсаткичларнинг қийматлари ўртасида боғлиқлик кўрсатилган. Қон зардобида олигомер матриксли тоғай протеини клиник ва функционал кўрсаткичлар билан ўртача даражада боғлиқлиги аниқланган ( $p=0,5$ ).
3. Иккиламчи ОА РА билан оғриган беморларнинг ҳаёт сифатига, меҳнат қобилиятига ва кундалик фаолиятига салбий таъсир кўрсатади ва бу патологиянинг оғирлигини баҳолаш эса касалликнинг кечиши ва натижаларини прогнозлаш имконини беради.
4. Ревматоид артрит ва иккиламчи остеоартроз билан оғриган беморларнинг қон зардобидаги COMP миқдори ўртача 2238 пг / мл гача ошди. Бу эса назорат гуруҳидаги қийматлардан 22% га юқорилиги аниқланди. Комплекс даволашда хондропротектор ва калций препаратларини қўлла ганда 3 ойлик терапия давомида бу кўрсаткичлар 1,8 баравар яхшиланди.
5. РА билан касалланган беморларнинг комплекс даволашда хондропротектор ва кальций препаратлари биргаликда қўлланилиши яллиғланишга қарши таъсирни оширади, барқарор ремиссияга эришиш ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини беради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ PhD.04/30.12.2019.Tib.102.01ПРИ  
САМАРКАНДСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ  
УНИВЕРСИТЕТЕ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ**

---

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ**

**ЭРГАШОВА МАДИНА МУХТОРОВНА**

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ, ДИАГНОСТИКИ И  
ЛЕЧЕНИЯ ВТОРИЧНОГО ОСТЕОАРТРОЗА У ЖЕНЩИН С  
РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

**14.00.5 – Внутренние болезни**

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

**САМАРКАНД - 2022**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №B2020.2.PhD/Tib1331.**

Диссертация выполнена в Самаркандском государственном медицинском университете.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета ([www.rscs.uz](http://www.rscs.uz)) и Информационно-образовательном портале «Ziyonet» ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)).

Научный руководитель: **Шодикулова Гуландом Зикрияевна  
доктор медицинских наук, профессор**

Официальные оппоненты: **Набиева Дилдора Абдумаликовна  
доктор медицинских наук, профессор**

**Хусинова Шоира Акбаровна  
кандидат медицинских наук, доцент**

Ведущая организация: **Андижанский государственный медицинский институт**

Защита диссертации состоится на заседании научного совета по присуждению научных степеней № PhD.04/30.12.2019.Tib.102.01 при Самаркандском государственном медицинском университете «\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 года в \_\_\_\_ часов. (Адрес: г.Самарканд, ул. М.Улугбека, 70а, 2-клиника СамГМУ (Многопрофильный специализированный центр детской хирургии) тел./факс: 0(366) 233-58-92, 233-79-03, e-mail: [shodikulovagulandon@mail.ru](mailto:shodikulovagulandon@mail.ru)).

С диссертацией можно ознакомиться в информационно-ресурсном центре Самаркандского государственного медицинского университета (зарегистрирована за № \_\_\_\_\_). Адрес: 140100, г.Самарканд, улица Амира Темура, дом 18. Тел./факс: (+99866) 233-30-34.

Автореферат диссертации разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 года.  
(протокол рассылки №\_\_ от \_\_\_\_\_ 2022 года).

**А.М. Шамсиев**

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

**Д.Т. Раббимова**

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

**Д.О. Атакулов**

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

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

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** На сегодняшний день патологии костей и суставов занимают третье место в мире среди всех болезней в общей популяции, а наиболее распространенными среди них являются ревматоидный артрит (РА) и остеоартроз (ОА). По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): «...РА страдает около 1-2% населения во всем мире. Уже в течение первых 5 лет болезни более 40% больных РА становятся инвалидами в связи с тяжелой деструкцией суставов, что значительно ухудшает качество их жизни...»<sup>3</sup>. Среди осложнений у больных РА чаще всего можно встретить вторичный артроз, который по последним данным, рассматривается не как дегенеративный процесс, а как аномальное ремоделирование тканей сустава, определяемое провоспалительными медиаторами. В связи с чем, изучение возникновения вторичного остеоартроза у пациентов с РА, установление раннего развития суставной дисфункции, совершенствование современных методов диагностики и лечения при данных патологиях остаются одними из наиболее актуальных медико-социальных проблем.

Особое внимание уделяется широко распространенным во всем мире исследованиям, направленным на совершенствование методов ранней диагностики, лечения и профилактики вторичного ОА у пациентов с РА. Определенное количество исследований показали, что РА является одним из основных факторов, являющихся причиной развития вторичного ОА среди населения, вследствие чего появляется необходимость решить некоторые вопросы терапевтической тактики у пациентов с данным заболеванием. Совершенствование системы оценки взаимосвязи между течением заболевания, тяжестью вторичного ОА и уровнем олигомерного матричного протеина хряща (СОМР) у пациентов с данной патологией при РА и наличие значимых корреляций между факторами риска, коморбидными состояниями, клинико-биохимическими и рентгенологическими проявлениями имеют особую ценность.

В нашей стране особое внимание уделяется повышению качества оказания медицинской помощи, в частности, профилактике и раннему выявлению заболеваний суставов, внедрению эффективных методов лечения и предупреждения патологий ревматического характера у трудоспособного населения. Такие задачи, как «...повышение эффективности и качества медицинской помощи, улучшение ее имиджа в стране, а также внедрение высокотехнологичных методов ранней диагностики и лечения заболеваний, поддержка здорового образа жизни и профилактика заболеваний за счет имплементации медицинского патронажа...»<sup>4</sup> выдвинуты перед работниками

---

<sup>3</sup> World Health Organization. Musculoskeletal conditions. 8 February 2021 Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/musculoskeletal-conditions>

<sup>4</sup> Указ Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения республики Узбекистан»

соответствующих структур и достигаются определенные результаты по ним. Исходя из этих задач, на сегодняшний день, можно удостовериться в актуальности проведения научных исследований, посвященных раннему выявлению факторов риска, профилактике коморбидных состояний, внедрению корректной терапии, которые, в свою очередь, будут лежать в основе уменьшения осложнений и инвалидности при РА среди населения.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, утвержденных Указами Президента Республики Узбекистан за № УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022 — 2026 годы» и за № УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», Постановлением Президента Республики Узбекистан за № ПП- 5199 от 28 июля 2021 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы оказания специализированной медицинской помощи в сфере здравоохранения», а также другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики.** Данная диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** Согласно современной мировой литературе, ревматоидный артрит - хроническое системное аутоиммунное воспалительное заболевание соединительной ткани, проявляющееся, преимущественно, в форме прогрессирующего эрозивно-деструктивного полиартрита периферических суставов. (А. Гадаев, 2020). Ввиду широкой распространенности ОА, как первичного, так и вторичного, большой интерес представляет изучение современных биомаркеров, имеющих не только диагностическую ценность, но и значимость в мониторинге эффективности лечения. Согласно данным консолидированного проекта большинство исследователей выделяют олигомерный матриксный протеин хряща (COMP) как надежный биомаркер дегградации хрящевой ткани для ранней диагностики ОА. (Бенца, Т.М. 2015). Ряд исследований показали, что заболеваемость РА является одной из основных причин распространенности вторичного ОА среди населения. Определенные вопросы тактики лечения у больных РА и вторичного ОА все еще остаются открытыми (Клочкова-Абельянц С.А., Суржикова Г.С. 2019).

В исследовании Н.М. Никитиной и соавт. наличие сочетанных заболеваний у больных РА выявлено в 67,2% и 86,6% случаев в разные годы наблюдений. Среди заболеваний, по результатам анализа, преобладала артериальная гипертония, заболевания желудочно-кишечного тракта и др. Установлена достаточно высокая распространенность генерализованного ОА в структуре сочетанных заболеваний у больных РА. РА, например, проявляющийся воспалением в суставе, может также повреждать сустав с манифестацией вторичного ОА (K.L. Gron et al. 2018). Хронический характер

течения РА с выраженной тенденцией к ухудшению деструкции суставов может приводить к развитию и прогрессированию вторичного ОА, что может способствовать ускорению ранней инвалидизации, снижению качества жизни пациентов (Morrell et al. 2019). Кроме того, вторичный ОА с большей вероятностью проявляется в более раннем возрасте, по сравнению с первичным и может быть первоначальным ключом к разгадке наличия системного заболевания. С точки зрения патогенетических механизмов, РА – гетерогенное заболевание, в основе патогенеза которого лежит системное аутоиммунное воспаление, более всего затрагивающее синовиальную оболочку суставов. Именно развитие прогрессирующего неконтролируемого синовиального воспаления отличает РА от ОА (Е.Л. Насонова, В.А., 2015). Согласно современным представлениям, ОА – это, первоначально, невоспалительное заболевание, но воспалительные механизмы (отличные от РА), могут способствовать и стимулировать развитию ОА. Повреждение хряща – центральное звено патологического процесса, как при РА, так и при ОА, имеющее различные причины и последствия. В исследовании D.A.Walsh установлены различия ангиогенеза при синовиальном воспалении, характерном для РА и ОА, что в обоих случаях может способствовать появлению боли. Несмотря на то, что конец XX столетия ознаменовался прорывом в разработке новых противовоспалительных препаратов, полученных с использованием биотехнологических методов (моноклональных антител), метотрексат остается «золотым стандартом» в лечении больных РА. Кроме того, принципы – «лечение до достижения цели» («*treat to target*») и «строгий контроль эффективности и переносимости» («*tight control*») являются сегодня общепризнанными стратегиями ведения больных РА (D.A.Walsh 2013).

РА - гетерогенное заболевание, встречающееся только у 10% пациентов и характеризующееся редкими эпизодами периода обострения, то есть имеет стойкое моноциклическое течение. У двух трети пациентов заболевание протекает медленно, но с явными признаками прогрессирования, с неполной ремиссией и частыми обострениями. У остальных пациентов множественное и тяжелое поражение суставов развивается стремительно, что приводит к «злокачественному» варианту течения заболевания, которое приводит к смерти вследствие дисфункции внутренних органов (Эдвардс К.Дж., Фаутрель Б., Шульце-Купс Х., Хейзинга Т.В., Крюгер К. 2017). Поэтому при определении активности РА принято прибегать к комплексному подходу, основанному на одновременной регистрации нескольких показателей.

В Узбекистане работы ряда ведущих учёных, в частности М.Ю. Алияхуновой (2017), Х.Т. Мирахмедовой (2020), Х.С.Ахмедова (2019), Д.А.Набиевой (2020) и др., проводивших исследования в этом направлении, заслуживают внимания, однако в последние десятилетия не изучались частота встречаемости этого состояния, использование традиционных фармакологических методов лечения сочетанных патологий РА с ОА и требует последующих исследований для более глубокого понимания данного вопроса.

Решение этих проблем, изучение патогенетической основы различных аспектов развития при РА и вторичного ОА в ревматологической практике

являются одними из основных задач здравоохранения, решение которых поможет в улучшении результатов ранней диагностики и лечения данной патологии. На основании вышеизложенного имеется возможность проведения научных исследований, направленных на улучшение ранней диагностики вторичного ОА и совершенствование принципов ведения больных РА с вторичным ОА.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование проводилось в соответствии с научно-исследовательскими планами Самаркандского государственного медицинского университета в рамках проекта № 012000260 по «Разработке передовых технологий профилактики, диагностики и лечения инфекционных и социально-значимых неинфекционных заболеваний» (2019-2021 гг).

**Цель исследования** заключается в комплексном изучении клинико-лабораторных показателей у больных РА и вторичным ОА для повышения эффективности ранней дифференциальной диагностики и проведения своевременного лечения.

**Задачи исследования:**

выявить факторы риска развития вторичного ОА у больных РА, определить частоту его возникновения и наличие взаимосвязи между клинико-лабораторными показателями;

выявить диагностические возможности и установить взаимосвязь хрящевого биомаркера (олигомерного матриксного протеина хряща) сыворотки крови с результатами клинико-функционального обследования больных вторичным остеоартрозом при ревматоидном артрите;

оценить корреляцию показателей воспалительных маркеров, в частности, АЦЦП, СРБ и СОМР при ревматоидном артрите с вторичным ОА;

осуществить селекцию и внедрение дополнительных альтернативных методов лечения к стандартной терапии РА, основываясь на данных динамики изменения СОМР, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  в крови пациентов.

**Объектом исследования** явились 125 женщины, обратившиеся с диагнозом ревматоидный артрит в отделение кардиоревматологии Самаркандского городского медицинского объединения.

**Предмет исследования** являлась венозная кровь больных и ее сыворотка для общеклинических и биохимических исследований.

**Методы исследования.** В исследовании использовались общеклинические, лабораторные, функциональные, биохимические, иммунологические (СОМР-белок, АЦЦП, Ил-6, ФНО- $\alpha$ ) и статистические методы исследования.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

выявлено развитие вторичного остеоартроза различной степени у 49,6% всех обследованных больных ревматоидным артритом и наличие

положительной корреляции данной патологии с длительностью и активностью основного заболевания;

установлено, что течение процесса иммунного генеза в хряще развивается впоследствии изменения показателей провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ), иммунологического маркера (АЦЦП) и олигомерного матриксного белка (СОМР);

Установлено наличие зависимости между уровнем активности заболевания, глубиной поражения суставов и показателем СОМР в сыворотке крови у больных РА и вторичным ОА;

Доказано восстановление структуры суставов в результате дополнения базисной терапии хондропротекторами и препаратами кальция у больных РА с вторичным ОА

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

определены биологические маркеры, улучшающие результат дифференциальной диагностики вторичного остеоартроза при ревматоидном артрите;

оценена переносимость и безопасность терапии больных вторичным остеоартрозом при ревматоидном артрите на основе определения характера течения основного заболевания;

определены факторы риска развития вторичного остеоартроза у больных ревматоидным артритом, ассоциированные с основным заболеванием;

усовершенствованы критерии прогнозирования течения РА и вторичного ОА, что, в свою очередь, индуцировало разработку программы, позволяющей осуществить раннюю диагностику данного заболевания и алгоритма лечения, предлагающее активное использование комбинации эффективных методов лечения включающие раннее начало лечения с базисными препаратами в комбинации кальция и хондроитин сульфата.

**Достоверность результатов исследования** подтверждается применением в научном исследовании современных методов и подходов, сопоставимостью теоретических данных с полученными результатами, методологической правильностью проведенных обследований, достаточным количеством больных, обоснованностью применяемых инструментальных, функциональных и статистических методов обследования, учетом специфики особенностей диагностики и лечения вторичным ОА при РА, использованием современных компьютерных технологий в обработке цифровых данных, а также сопоставлением результатов диссертации с данными международных и локальных исследований, подтверждением заключения и полученных результатов полномочными структурами.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость результатов исследования заключается в изучении взаимосвязи показателей олигомерный матриксный протеин хряща (СОМР), АЦЦП, ИЛ-6, TNF- $\alpha$  с активностью заболевания, обоснованию более активного течения заболевания и повышенная вероятность возникновения

тяжелой формы поражения суставов у пациентов с РА с содержанием СОМР в сыворотке крови достоверно повышающие в группы сравнения.

Практическая значимость исследования представлена разработкой программы, определяющей степень поражения суставов РА с вторичным ОА, по данным как о количестве белков острой фазы воспаления, так и олигомерный матриксный протеин хряща (СОМР) показателя; также созданием рекомендаций по комбинированию традиционного лечения, хондропротекторов и препаратов кальция, что повышает эффективность выбранного метода лечения, осуществляет своевременную профилактику инвалидности на уровне первичного звена медицинской помощи и способствует улучшению качества жизни пациентов.

**Внедрение результатов исследования.** На основании полученных научных результатов по изучению особенностей клинического течения, диагностики и лечения вторичного остеоартроза у женщин с ревматоидным артритом:

разработана и утверждена методическая рекомендация «Алгоритм рационального вторичного остеоартроза у женщин с ревматоидным артритом», направленная на усовершенствование ранней диагностики вторичного остеоартроза на основе соответствующих клинико-лабораторных показателей (Справка Министерство здравоохранения от 29 июля 2022 года за №8н-р/858). Данная методическая рекомендация позволила уменьшить количество случаев возникновения осложнений заболевания, определить ключевую роль СОМР в ранней диагностике ревматоидного артрита и вторичного остеоартроза, снизить инвалидность;

разработана и утверждена методическая рекомендация «Алгоритм диагностики и клиника вторичного остеоартроза у женщин больных ревматоидным артритом» по изучению особенностей клинического течения вторичного остеоартроза у больных РА (Справка Министерство здравоохранения от 29 июля 2022 года за №.8н-р/855). Данная методическая рекомендация позволила оценить риск развития, функциональную активность и эффективность лечения вторичного ОА у пациентов с ревматоидным артритом;

результаты научной работы по изучению особенностей клинического течения, диагностики и лечения вторичного остеоартроза у женщин с ревматоидным артритом применяются в практике здравоохранения, в частности в клинической практике центральной больницы Самаркандского ГМО, а также Ш.Рашидовского районного медицинского объединения Джиззахской области и Тайлакского РМО Самаркандской области (Справка Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-з/452 от 5 сентября 2022 г.). Внедрение полученных результатов на практике позволило оптимизировать раннюю диагностику, прогнозировать течение заболевания, осуществить своевременную профилактику осложнений, а также улучшить качество жизни пациентов и повысить эффективность лечебных мероприятий.

**Апробация результатов исследования.** Результаты исследования обсуждались на 6 научных конференциях, в том числе на 2-международных и 4-республиканских научно-практических конференциях.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликована 17 научная работа, из них 7 статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для опубликования основных научных результатов диссертаций, в том числе в 5-республиканских и 2-зарубежном научных журналах.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованной литературы. Объем ее составляет 110 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** обосновывается актуальность и требования к проведенному исследованию, цель и задачи, характеристика предмета и объекта исследования; обосновано соответствие диссертации приоритетным направлениям развития науки и технологий в Республике, охарактеризована научная новизна и практическая значимость результатов данной работы, приведены сведения о внедрении в практику полученных результатов исследования, а также о публикации результатов научной работы и данные о структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современные взгляд на этиологию и патогенез развития вторичного остеоартроза у больных с ревматоидным артритом»** подробно приведены результаты исследований по данной теме, а также развернут анализ зарубежной и отечественной литературы. Результаты исследования были подвергнуты анализу со сравнением исходных данных с показателями официальной статистики по проблеме вторичного остеоартроза у больных ревматоидным артритом в мире и в Узбекистане. Исследования показали активацию цитокинов и других воспалительных факторов в патогенезе больных. Эти процессы приводят не только к развитию воспалительного процесса в суставах, но и к поражению других органов и систем. Ярким примером этому служит развитие вторичного ОА при РА.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы, использованные в исследовании»** подробно описаны клинические материалы, лабораторные и статистические методы исследования и данные. Диагноз РА был подтвержден критериями, принятыми Американской ассоциацией ревматологов (ACR) / Европейской лигой против ревматизма (EULAR 2016). Все больные были разделены на две группы: в 1-ую группу были включены 63 пациента с РА, во 2-ую группу - 62 больных РА, осложненным вторичным остеоартрозом. Средний возраст больных в исследованных группах составил  $52,44 \pm 1,4$  года, продолжительность заболевания –  $8,6 \pm 0,7$  года.

В обследовании пациентов были использованы общепринятые клинические, лабораторные и инструментальные методы. Авангард клиники ревматического артрита был манифестирован суставным синдромом,

выделяющим данных больных в массе других. С целью оценки активности заболевания были определены количественные показатели данного синдрома, представленные: болевым индексом (в баллах), продолжительностью утренней скованности (в минутах), суставным индексом (в баллах), тестом П. Ли (в баллах) и манипулятивной способностью рук (в %). Оценка уровня развития РА, осуществлялась по критериям, предложенным В. Насоновой и М. Астапенко (1989). Выраженность суставного синдрома и степень активности заболевания оценивали по количеству болезненных и опухших суставов, индексам DAS 28 и боли в суставах по 100-миллиметровой визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

Индекс DAS28 рассчитывался по формуле:

$$\text{DAS28} = 0,56 \times \text{КБС (с 28)} + 0,28 \times \text{КОС (с 28)} + 0,70 \times \text{Ln(COЭ)} + 0,014 \times \text{ОСЗ}.$$

Где, КБС — количество болезненных суставов (28 из 68), КОС — количество опухших суставов (28 из 66), ОСЗ — общее состояние здоровья (по ВАШ).

Индекс DAS28 оценивался в баллах: >5,1 — (III) высокая активность РА; 3,3-5,1 — (II) средняя активность РА; 2,6-3,2 — (I) низкая активность РА; <2,6 — стадия ремиссии РА.

Для адекватной оценки функциональных возможностей пациентов с РА, они были дифференцированы по функциональным классам. Для исключения ряда заболеваний, ассоциированных с суставным синдромом, всем обследованным пациентам было проведено комплексное клинико-лабораторное и аппаратное обследование.

Был проведен подробный анализ историй болезни с выявлением возраста, длительности основного заболевания, клинической стадии, позитивности по РФ/АЦЦП, рентгенологической стадии, а также активности РА по DAS 28 и функционального класса. Дополнительно был определен уровень качества жизни пациентов с помощью опросника HAQ. Также исследование включало детекцию хрящевого биомаркера в сыворотке крови - олигомерного матричного протеина хряща (СОМР-белок), ИЛ-6, ФНО-1.

Обработка статистических данных была осуществлена с помощью пакета компьютерных программ Microsoft Excel и «STATISTICA 6.0.», где определяли средние величины ( $M$  – средняя арифметическая величина), стандартную ошибку среднего ( $m$ ) и средне - квадратического (стандартное) отклонения ( $\sigma$ ). Для проверки степени достоверности результатов, полученных нами в ходе научной работы, были произведены расчеты. Для этого были применены U-критерий Манна-Уитни, представляющий собой непараметрическую альтернативу t-критерию для независимых выборок и параметрический t-критерий Стьюдента. Статистически значимым ( $P < 0,05$ ) допускалась вероятность различия сравниваемых значений менее 0,05.

Третья глава диссертации **«Клинико-лабораторная характеристика больных ревматоидным артритом с вторичным остеоартрозом»** состоит из трех подглав, в первом из которой изучается распространенность и факторы риска развития вторичного ОА у больных с РА. Во второй подглаве приведены сведения о клинико – лабораторных особенностях ревматоидного артрита и

вторичного остеоартроза в зависимости от степени активности заболевания, а в третьей подглаве проведен анализ результатов определения олигомерного матричного протеина хряща в сыворотки крови у больных РА и вторичного ОА.

При анализе всех обследованных 125 больных было выявлено медленно прогрессирующее течение заболевания у них и наличие полиартрита, при этом положительный ревмофактор определялся у 74 (59,3%) больных. Средний возраст пациентов в первой группе было  $52,13 \pm 0,80$ , а во второй группе составило  $53,75 \pm 1,23$  года. У пациентов контрольной группы общая длительность заболевания составляла от 1 до 25 лет, в среднем  $8,3 \pm 0,71$  года. У 28 (22,4%) пациентов с РА длительность заболевания не превышала 5 лет, 63 (50,4%) исследуемых страдали РА от 5 до 10 лет, более 10 лет болезнь протекала у 34 (27,2%) больного (таблица 1). Помимо суставного синдрома, пациенты основной группы жаловались на общую слабость (88,3%), раздражительность, нарушения сна и внимания (36,9%), возбудимость (18,7%) и страх (6,1%). По данным, полученным ходе сбора анамнеза, выяснилось, что симптомы заболевания проявились в среднем в возрасте  $34,4 \pm 2,11$  года. У большинства пациентов на окончательное подтверждение диагноза уходило значительное количество времени, и в среднем оно составляло 12 месяцев. Только 54 (25,2%) пациентам был поставлен диагноз РА при первичном обращении. У большинства больных диагностировали ревматизм, реактивный артрит, неосложненный артрит, остеоартрит. При заполнении опросника HAQ исходно проблемы со здоровьем отметили в той или иной степени все больные РА с вторичным ОА.

В исследованиях нами было выявлено, что средние значения индекса HAQ в сравниваемых группах составили: в I группе  $1,21 \pm 0,08$  балла, во II группе –  $2,01 \pm 0,7$ , соответственно ( $p < 0,05$ ). В первой группе системные проявления отмечались у 15 пациентов из 62 больных. А во второй группе у 12 больных в виде поражения сердца, почек и печени. В первой группе чаще выявлялась I R-стадия, а во второй группе мы чаще наблюдали – III-IV R-стадию. При оценке функции сустава нами было установлено, что во 2 группе чаще отмечалось нарушение функции суставов, что говорит о быстром прогрессировании суставного синдрома, который приводит к ранней инвалидизации пациентов этой группы.

Следующими немаловажными признаками РА являлись утреннее онемение, длительность которого в среднем составила  $145,2 \pm 3,4$  минуты и показатель СОЭ -  $32,52 \pm 1,19$  мм / с. Следует отметить, что симметричный артрит с поражением более 3 суставов наблюдался у всех (100%) пациентов. Кроме того, все пациенты (100%) предъявляли жалобы на поражение ладоней, количество болезненных суставов в среднем составляло  $25,2 \pm 0,6$ , а опухших -  $15,9 \pm 0,4$ .

В наших исследованиях активность заболевания оценивалась по системе DAS 28, где в 1-гр были включены 3,2% больных с ремиссией основной патологии ( $DAS\ 28 < 2,6$ ), а в основной группе не было больных с ремиссией.

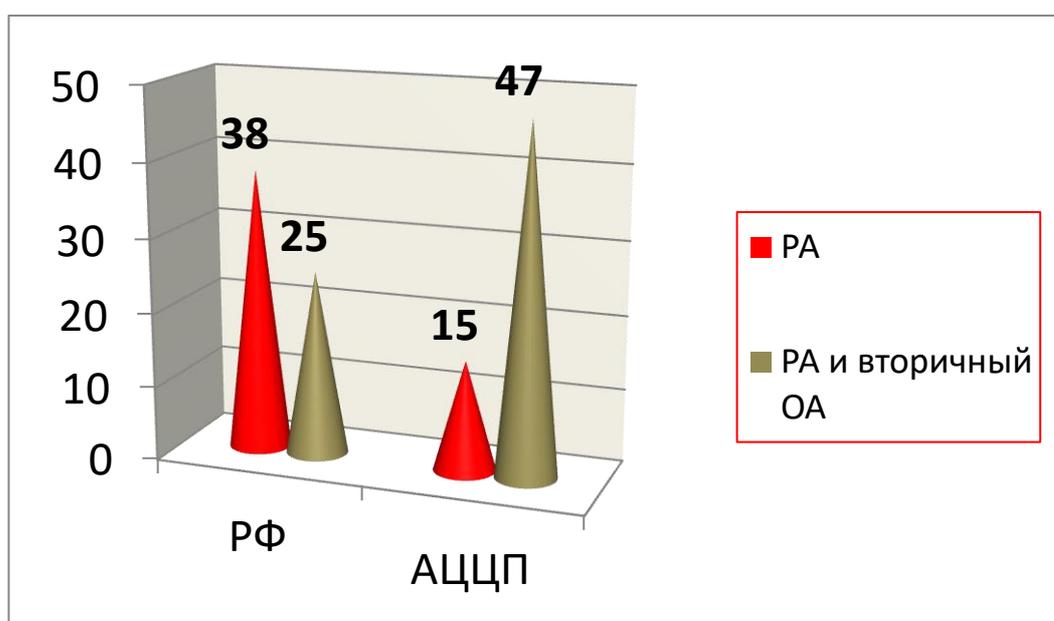
Это ещё раз подтверждает о тяжелом течении РА у больных с вторичным ОА. Дальнейший анализ показал, что низкая активность ( $2,6 < DAS\ 28 < 3,2$ ) отмечалась у всего лишь 11 (17,8%) пациентов первой группы и 21 (33,3%) больного 2-гр, соответственно. (таблица 1).

**Таблица 1**

**Клинико-функциональная характеристика больных РА**

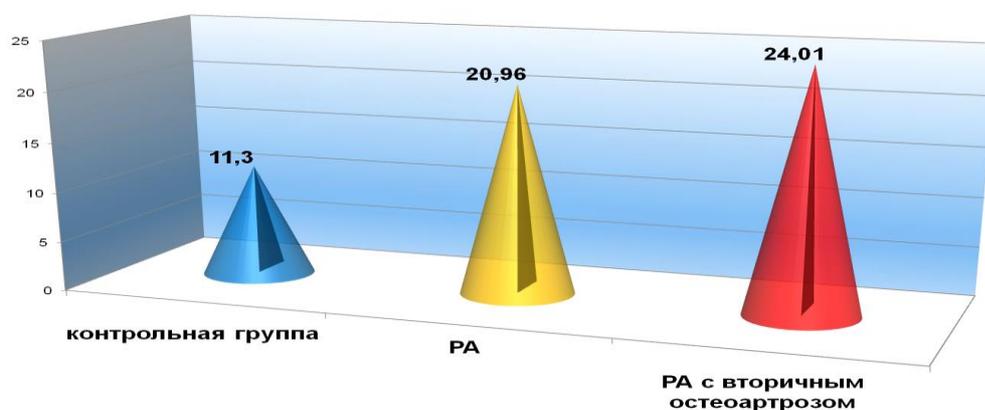
Показатели	Больные РА (n=62)	Больные РА и вторичным ОА (n=63)
Возраст, годы, $M \pm \sigma$	52,13	53,75
Длительность болезни, мес. Me [Q25; Q75].	120 [6; 240]	120 [6; 240]
Позитивность по РФ, n	41 (66,1%)	40 (63,5%)
Позитивность по АЦЦП, n	61 (98,4%) (28,5 U/ml)	63 (100%) (34,6 U/ml)
Активность заболевания по DAS 28, n (%):		
ремиссия ( $DAS\ 28 < 2,6$ )	2 (3,2%)	0
низкая ( $2,6 < DAS\ 28 < 3,2$ )	11 (17,8%)	21 (33,3%)
умеренная ( $3,2 < DAS\ 28 < 5,1$ )	26 (41,9%)	23 (36,5%)
высокая ( $DAS\ 28 > 5,1$ )	23 (37,1%)	19 (30,2%)
Системные проявления, n (%)	15 (23.8%)	12 (19.3%)
Рентгенологическая стадия, n (%):		
I	5 (8%)	8 (12,7%)
II	37 (59,7%)	26 (41,3%)
III	14 (22,6%)	20 (31,7%)
IV	6 (9,7%)	9 (14,3%)
Функциональный класс, n (%):		
I	9 (14,5%)	8 (12,7%)
II	18 (29%)	20 (31,7%)
III	38 (61,3%)	27 (42,9%)
IV		8 (12,7%)

Оценка иммунологического статуса в сравниваемых группах показало, что РФ чаще выявлялся в 1 группе, а АЦЦП – во второй. Это еще раз доказывает, что АЦЦП является чувствительным и высокочувствительным серологическим тестом для ранней и дифференциальной диагностики РА, а также прогностическим маркером течения заболевания (Рис.1).



**Рисунок 1. Значения РФ и АЦЦП в группах сравнения**

Изучение содержания уровня олигомерного матриксного протеина хряща в сыворотке крови больных вторичным остеоартрозом при РА показал достоверное превышение его значений по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ). При этом концентрация СОМР в группе больных вторичным ОА при РА статистически значимо превышала результаты в группе сравнения РА. (Рис 2)



**Рисунок 2 Средние показатели уровня СОМР в исследуемых группах.**

В исследованиях также были определены диапазоны провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и ФНО-α). Где нами выявлено, что у больных РА с вторичным ОА значения ИЛ-6 и ФНО-α достоверно превышали концентрацию данных цитокинов в аналогичной группе больных без коморбидной патологии на 15,3% (p<0,001) и 39% (p<0,01), соответственно. (Таб 2).

**Таблица 2**

**Средний уровень показателей АЦЦП ,COMP, ИЛ-6, FNO-α до лечения M±m**

Группы	АЦЦП (U/ml)	COMP (нг/л)	ИЛ-6 (pg/ml)	TNF-α (pg/ml)
Контрольная, n=20	5,3±5,8	1005,4±84,7	6,8±0,72	8,04±0,9
1-группа РА, n=62	38,8±4.7	1974,4±79,6	9,8±0,64*	10.9±0,73*
2-группа РА+вторичный ОА, n=63	53,0±7,5*	2070,8±113,0*	8,5±0,51	9.7±0,57

Примечание: \*- достоверно относительно показателей контрольной группы и в группах сравнения

Нами был разработан алгоритм ранней диагностики вторичного ОА у больных с РА (Рис.3)



Четвертая глава диссертации «Анализ эффективности методов комплексного лечения вторичного остеоартроза при ревматоидном артрите», состоит из двух подглав, первая из которых посвящена комплексному лечению больных ревматоидным артритом. Во второй подглаве обсуждается эффективность лечения хондропротекторами у пациентов с ревматоидным артритом, осложненным вторичным ОА.

Лечение больных РА - одна из сложных проблем современной медицины. Метод лечения зависит от формы РА, уровня активности воспалительного процесса, стадии заболевания, скорости прогрессирования, возраста пациента и коморбидного статуса. При выборе метода лечения пациентов с РА мы учитывали активность патологического процесса, степень болевого синдрома, длительность приема базисных препаратов и физиотерапевтической терапии. Терапия основной патологии, т.е. ревматоидного артрита у больных была организована в соответствии с рекомендациями по лечению Европейской антиревматической лиги и Ассоциации ревматологов России, на основе стратегии «*treat to target*» (лечить – цели достичь).

Противовоспалительная терапия проводилась нестероидными и стероидными противовоспалительными препаратами. Противовоспалительная терапия НПВС была назначена всем 125 пациентам (100%), НПВС в сочетании с ГКС: в 1-ой группе – 37 (58,7%) больным, во 2-ой группе – 34 (54%). В случаях, когда у пациентов была обнаружена высокая и средняя активности РА или больной до госпитализации уже получал ГКС, терапию начинали с парентерального приема пациентами гормонов. Препараты также вводили внутривенно (со 100-200,0 мл физраствора или 5% раствора глюкозы). Курс лечения составлял 2-4 инъекции с метил преднизолоном. Затем лечение было продолжено назначением ГКС перорально (10 мг в сутки).

Медикаментозная терапия во всех случаях включала базисную противовоспалительную терапию препаратами (БПВП): метотрексат 10 – 20 мг/неделю, лефлунамид в дозе 20 мг/сутки, сульфосалазин 2 гр/сутки и плаквинил 200 мг/сутки; также назначались нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): ацеклофенак 200 мг в сутки, диклофенак по 75 – 150 мг в сутки; селективные ингибиторы ЦОГ-2: мелоксикам 7,5 – 15 мг в сутки, нимесулид 200 – 400 мг в сутки, целекоксиб по 200 мг в сутки; глюкокортикоиды метилпреднизолон 4-8 мг в сутки.

При выборе основных препаратов учитывались возраст пациентов, длительность и степень активности заболевания. Базисная терапия проводилась следующими лекарственными средствами: Лефлунамид был назначен 2 (3,2%) пациентам 1-ой группы и 14 (22,2%) – второй, Делагил и Плаквинил принимали 10 (16,1%) больных 1-ой группы и 15 (23,8%) – 2-ой, сульфосалазин – 7 (11,3%) больных из первой группы и 7 (11,1%) пациентов из 2-ой, метотрексат был прописан 18 (29%) пациентам 1-ой группы и 51 (80,9%) больному 2-ой группы. Прием делагила и сульфасалазина не сопровождался наличием побочных эффектов, у 4 пациентов получавших метотрексат наблюдалась кожная сыпь. Оценка результатов лечения больных проводилась в соответствии с

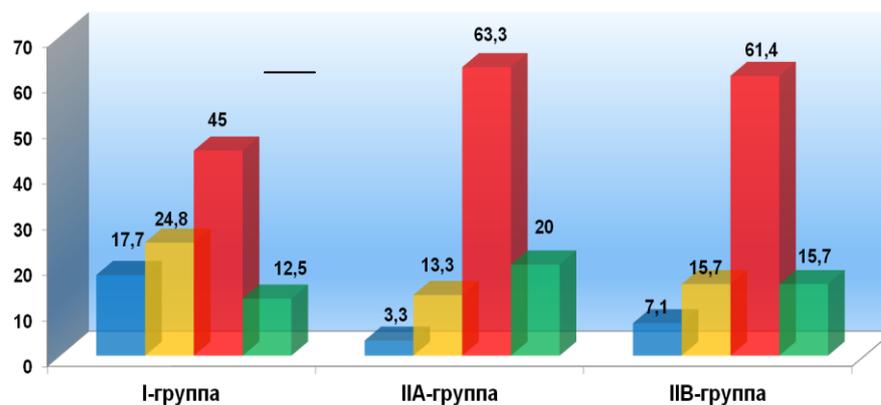
критериями НИИ ревматологии РАМН. При оценке проведенной терапии учитывались общее состояние пациентов, двигательная активность суставов, наличие или отсутствие суставного синдрома и изменение лабораторных показателей (СОЭ, С-реактивный белок, фибриноген и др.). Эффект лечения оценивался отдельно в каждой группе в соответствии с фенотипами гаптоглобина. При положительных результатах после терапии, эффект классифицировался как хороший (4-5 баллов), при отсутствии определенной динамики - удовлетворительный (3 балла) и как неудовлетворительный (2 балла), при негативных показателях.

В литературе нет достаточного количества материала результатов исследований, направленных на изучение лечения пациентов, имеющих вторичный ОА, в частности у больных РА, несмотря на широкую распространенность представленных коморбидных заболеваний.

Выбор стратегии лечения вторичного ОА зависит от возраста пациента, степени тяжести и клинических симптомов заболевания. В случае наличия воспалительных заболеваний и метаболических расстройств консервативная терапия должна быть направлена на лечение основного заболевания: анальгетики, лечебная физкультура, а также местные/внутрисуставные инъекции, инфильтрации с анальгетиками, кортикостеоидами. Всем больным РА было назначено лечение по стандартам. Вторую группу мы условно разделили на 2 подгруппы IА и IБ. В подгруппу IА вошли 30 больных, которым назначались: Базисные препараты, НПВС, Хондропротекторы, препараты кальция, а подгруппу IБ составили 32 пациента, принимавшие также базисные препараты, НПВС и препараты кальция. Данный терапевтический подход заключался в том, что пациенты IА группы принимали хондропротектор Глобавикс в дозе 1500\1200 мг (Глюкозамина сульфат натрия хлорид\ Хондроитин сульфат натрия) внутрь. Содержимое одного пакетика растворяли в 200 мл воды, принимали 1 раз в день. Продолжительность курса приема данного препарата в составе комплексной терапии составила 12 недель.

Оценивали эффективность лечения по субъективным и объективным данным. После проведенного лечения отмечалось, что относительное улучшение показателей было выявлено во II группе, в частности во IА подгруппе.

Оценка субъективного статуса в группах исследования показала, что хорошие результаты были отмечены во II группе больше по сравнению, чем в I группе. Это проявлялось уменьшением болей, увеличением функциональной активности (рис.4)



### Рисунок 3. Оценка результатов проведенного стационарного лечения (%).

Наряду с другими параметрами максимальные результаты были зарегистрированы при контрольном визите пациентов через 3 месяцев терапии. Статистически высокая достоверность различий значений до и после лечения отмечена во всех анализируемых группах. Использование глобавикса в комплексном лечении вторичного ОА у больных РА во IIА группе больных позволило добиться снижения активности заболевания по DAS28 со статистически значимым отличием не только от исходных значений, но и от результатов лечения в I и IIБ группах ( $p < 0,001$ ). После лечения мы добились снижения активности заболевания по DAS во всех группах, в частности самые лучшие результаты были во IIА подгруппе.

Сходная положительная динамика в отношении интегрального показателя оценки активности DAS28 была обнаружена и в более раннем периоде – через 1 месяц лечения (рис. 26). Статистически достоверные изменения индекса активности были выявлены во всех группах сравнения по отношению к исходному значению: в группе больных РА с вторичным ОА DAS 28 снизился с  $3,68 \pm 0,08$  до  $2,45 \pm 0,06^*$  ( $*p < 0,001$ ); у больных (IIБ группы), получавших хондропротектор на фоне базисной терапии, была отмечена сходная положительная динамика, т.е наблюдалось уменьшения значения искомого показателя с  $3,45 \pm 0,11$  до  $2,51 \pm 0,07^*$  ( $*p < 0,001$ ). В IIА через 3 месяца лечения уровень DAS 28 статистически достоверно снизился до  $2,36 \pm 0,06$  ( $**p < 0,01$ ) по отношению к исходному значению  $3,77 \pm 0,11$  (рис. 5).

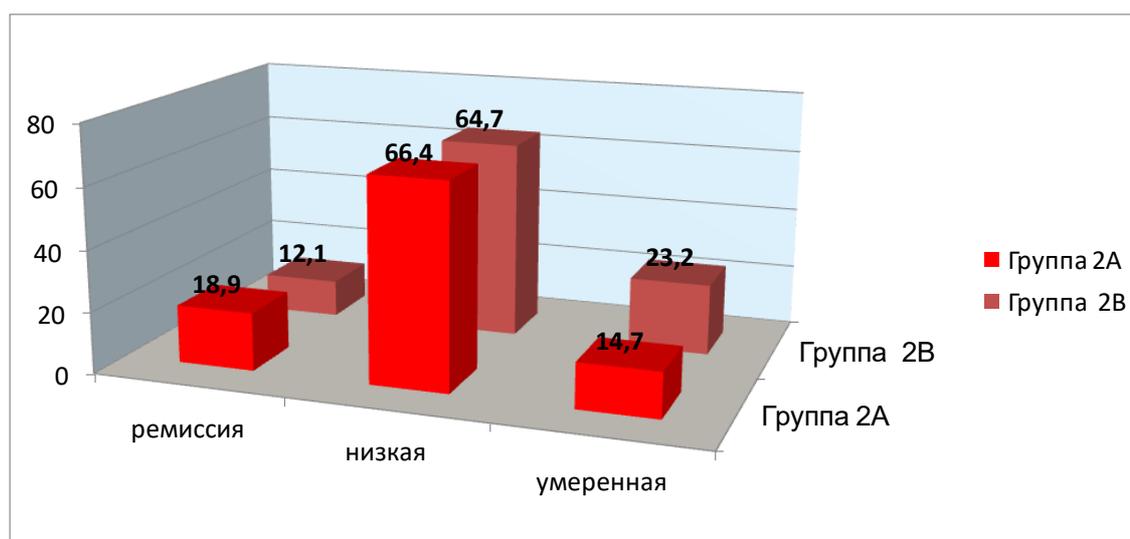


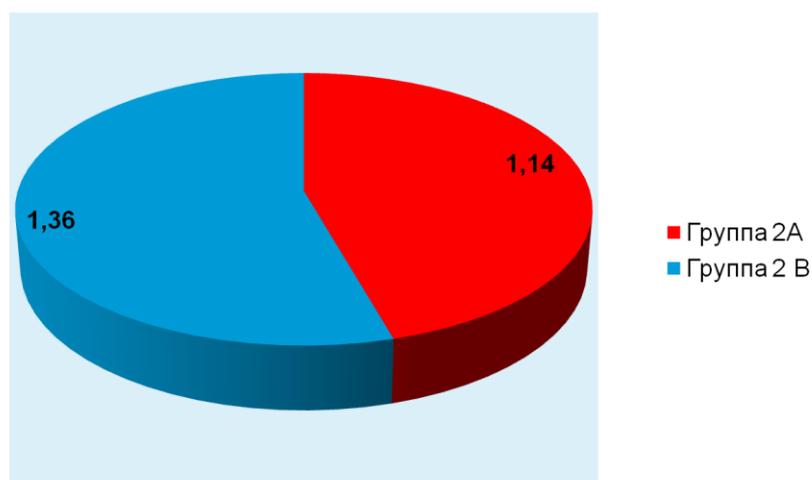
Рис. 5 Сравнительный анализ динамики индекса DAS 28 у больных вторичным ОА при РА через 3 месяца лечения ( $*p < 0,001$ ;  $**p < 0,01$ )

Таким образом, нами было выявлено, что после лечения отмечалось снижения активности заболевания по DAS во всех группах, в частности самые

лучшие результаты были во ПА подгруппе. При анализе результатов индекса НАQ также отмечена статистически значимая положительная динамика в обеих подгруппах, больше в ПА подгруппе. Через 3 месяцев терапии был продолжен мониторинг динамики клинико-функциональных показателей с учетом проводимой терапии в сравниваемых группах больных. Согласно полученным данным можно сказать достоверное снижение боли по ВАШ при движении через 3 мес. лечения, при этом максимальный эффект был достигнут к концу 3 месяца терапии. У больных I группы отмечено статистически достоверное снижение боли по ВАШ при движении через 3 мес. на 28,53 мм (43,6%), достигнув значений  $36,87 \pm 1,56^*$  ( $p < 0,05$ ). Во II группе больных аналогичный показатель уменьшился на 26,5 мм в контрольные сроки визита.

Таким образом, при сравнении результатов исследования были отмечены преимущества применения предложенной терапии на фоне базисного лечения в отношении снижения боли при движении по ВАШ.

При анализе боли по ВАШ в покое и при пальпации отмечена статистически достоверная разница ( $p < 0,05$ ) во всех группах через 3 мес. по сравнению с исходными значениями. При этом наиболее выраженные изменения, касающиеся как динамики боли по ВАШ в покое, так и при пальпации, отмечены в группе ПА при применении комплексного лечения. Положительные результаты через 3 месяца после лечения больных вторичным ОА при РА были также достигнуты и в отношении таких показателей функционального состояния как индексы WOMAC, Lequesne и НАQ. У больных вторичным ОА при РА, находившихся на базисной терапии, отмечена менее выраженная динамика индекса НАQ по сравнению с пациентами, получавшими комплексную терапию с использованием с хондропротекторов и кальция. Результаты различия индекса НАQ в I и во II группах больных по отношению к исходным значениям составили 39% ( $p < 0,05$ ) и 27% через 3 мес. и 56% ( $p < 0,05$ ) и 30% ( $p < 0,05$ ) через 6 мес, соответственно.



Исследования продемонстрировали, что терапия пациентов с РА оказывала существенное влияние на гематологические параметры независимо от групп сравнения. Наблюдалось убедительное снижение СОЭ в 1,3 раза ( $P < 0,05$ ), но, тем не менее, данный показатель все еще оставался повышенным относительно нормы в 2,78 раза ( $P < 0,001$ ) в первой группе. Высокие показатели СОЭ во второй группе снизились в 1,57 раза ( $P < 0,001$ ) после лечения и достигли отметки верхних пределов нормы ( $P < 0,001$ ), но все еще оставались выше значений контрольной группы (Таблица 3).

**Таблица 3**

**Динамические изменения гематологических показателей больных в группах сравнения,  $M \pm m$**

Группы	Нв, г/л	Число эритроцитов, $\times 10^{12}/л$	Число лейкоцитов, $\times 10^9/л$	СОЭ, мм/ч
Контрольная, n=20	124,3 $\pm$ 5,8	4,5 $\pm$ 0,7	6,8 $\pm$ 0,72	9,4 $\pm$ 0,9
РА, n=62	$\frac{107,45+1,09^a}{117,45+1,09}$	$\frac{3,92+0,07^a}{3,89+0,07}$	$\frac{7,17+0,23}{6,91+0,23}$	$\frac{34,14+1,26^a}{26,12+0,81^{a,b}}$
РА+вторичный ОА, n=63	$\frac{109,73+0,99^a}{114,90+0,83^{a,b}}$	$\frac{3,28+0,03^a}{3,35+0,03^a}$	$\frac{6,03+0,06}{6,05+0,06}$	$\frac{29,25+1,94^a}{18,6+1,25^{a,b}}$

Примечание: 1) в числителе указаны показатели до лечения, в знаменателе - после; 2) а – достоверно относительно показателей контрольной группы, б – достоверно относительно показателей до лечения.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что применение хондропротекторов в комплексном лечении больных вторичным ОА при РА способствует достоверному снижению активности основного заболевания.

По результатам корреляционного и регрессионного анализов показателей (ASSP, ИЛ-6, TNF- $\alpha$ , DAS 28 и COMP) отмечена статистически значимая разница ( $p < 0,01$ ) коэффициентов корреляции  $r=0,6$  и  $r=0,15$  в группах I и II.

В I и II группах больных РА отмечено значительное снижение уровня ИЛ-6, достигающее, практически четырех-кратного статистически достоверного ( $p < 0,01$ ) уменьшения через 3 месяца лечения. Анализ уровней ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  в крови больных РА с вторичным ОА после лечения показало, что в подгруппе ПА уровень цитокина ИЛ-6 снизилось в 1,29 раза, а в ПБ в 1,41 раза. Также было отмечено достоверное снижение уровня ФНО- $\alpha$ . После проведенного лечения содержание уровня олигомерного матриксного протеина хряща в сыворотке крови у больных с вторичным остеоартрозом при РА достоверно снижался во ПА подгруппе, что говорит о целесообразности назначения хондропротекторов у больных РА с вторичным ОА.

**Таблица 4**

**Динамические изменения гематологических показателей у больных РА  
при различных методах лечения, M±m**

Группы	АЦЩП (U/ml)	СОМР (нг/л)	IL-6 (pg/ml)	TNF-α (pg/ml)
Контрольная, n=20	5,3±5,81	1005,4±84,7	6,8±0,72	8,04±0,92
1-группа РА, n=62	$\frac{38,8 \pm 4,7^a}{32,66 + 3,69^{a,b}}$	$\frac{1974,4 \pm 79,6^a}{1625,6 + 69,9^{a,b}}$	$\frac{8,5 \pm 0,51^a}{7,26 + 0,69^{a,b}}$	$\frac{10,9 \pm 0,73^a}{8,86 + 0,69^{a,b}}$
2-группа РА+вторич ный ОА, n=63	$\frac{55,70 \pm 6,05^a}{26,05 + 4,19^{a,b}}$	$\frac{2220,8 \pm 109,0^a}{1244,66 + 97,6^{a,b}}$	$\frac{9,38 \pm 0,4^a}{6,94 + 0,69^{a,b}}$	$\frac{9,41 \pm 0,77^a}{8,56 + 0,59^{a,b}}$
ПА-гр Трад+Хд +кальций n=30	$\frac{57,12 + 5,73^a}{22,7 + 4,61^{a,b}}$	$\frac{2253,23 + 104,5^a}{1154,32 + 97,63^a}$	$\frac{9,03 + 0,59^a}{6,99 + 0,49^a}$	$\frac{9,75 + 0,82^a}{8,16 + 0,23^{a,b}}$
ПБ-гр Трад+Хд +кальций, n=32	$\frac{54,33 + 6,28^a}{29,38 + 5,18^{a,b}}$	$\frac{2190,83 + 112,07^a}{1340,95 + 99,06^a}$	$\frac{9,73 + 0,17^a}{6,89 + 0,53^a}$	$\frac{9,11 + 0,80^a}{8,96 + 0,52^{a,b}}$

Примечание: 1) в числителе указаны показатели до лечения, в знаменателе - после; 2) а – достоверно относительно показателей контрольной группы, б – достоверно относительно показателей до лечения.

Полагаясь на вышеприведенные данные, можно сделать вывод, что использование хондропротектора в сочетании с препаратами кальция является эффективным средством при лечении вторичного остеоартроза у пациентов с РА.

Таким образом, анализируя современное состояние проблемы, следует признать, что в настоящее время отсутствует подход к лечению вторичного ОА у больных РА. Большинство врачей до сих пор базируются на лечении одной болезни. Между тем осуществление терапии больного, а не болезни, является основой достижения оптимальных результатов в ведении больных РА. Все это определяет патогенетическую целесообразность и необходимость исследований по изучению эффективности комплексного лечения больных РА с вторичным ОА.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам на тему «Особенности клинического течения, диагностики и лечения вторичного остеоартроза у женщин с ревматоидным артритом» сделаны следующие выводы:

1. У половины всех обследованных больных РА, принявших участие в исследовании диагностирован вторичный ОА различного типа и степени, который характеризуется наличием корреляции с длительностью, активностью основного заболевания и его радиологическими проявлениями.
2. По результатам исследования установлена взаимосвязь между значениями таких показателей, как олигомерный матриксный протеин хряща (COMP), АЦЦП, ИЛ-6, TNF- $\alpha$ , DAS 28 в сыворотке крови, а также индекса DAS 28. Уровень хрящевого биомаркера в сыворотке крови умеренно коррелирует с клинико-функциональными показателями ( $r=0,5$ ).
3. Вторичный ОА отрицательно влияет на качество жизни, трудоспособность и повседневную активность пациентов с РА, а оценка степени тяжести данной патологии дает возможность прогнозировать течение и исход заболевания.
4. Содержание COMP в сыворотке крови больных вторичным остеоартрозом при ревматоидном артрите достоверно повышено в среднем до 2238 пг/мл, что на 222% превосходит значения в группе контроля. В течение 3 месяцев терапии с применением хондропротектора и препаратов кальция в комплексном лечении было достигнуто улучшение этих показателей в 1,8 раз. 1239
5. Применение хондропротектора и препаратов кальция в сочетании с комплексными методами лечения больных РА увеличивает противовоспалительное действие, позволяет добиться стойкой ремиссии и улучшить качество жизни пациентов.

**SCIENTIFIC COUNCIL ONAWARDING THE SCIENTIFIC DEGREE  
PhD.04/30.12.2019.Tib.102.01 ON AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREES  
AT THE SAMARKAND STATE MEDICAL UNIVERSITY**

---

**SAMARKAND STATE MEDICAL UNIVERSITY**

**ERGASHOVA MADINA MUXTOROVNA**

**CLINICAL PROCESS OF SECONDARY OSTEOARTHRISIS OF  
WOMEN WITH RHEUMATOID ARTHRITIS ITS FEATURES, DIAGNOSIS  
AND TREATMENT**

**14.00.05 – Internal diseases**

**ABSTRACT OF THE DISSERTATION  
OF THE CANDIDATE OF SCIENCES (PhD)**

**Samarkand-2022**

**The theme of the dissertation of the Doctor of philosophy (PhD) was registered at the Supreme Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with B2020.2PhD/Tib1331**

The dissertation was prepared at the Samarkand State Medical university.

The abstract of the dissertation was posted in three languages (Uzbek, Russian and English (resume)) on the website of Scientific Council ([www.sammu.uz](http://www.sammu.uz)) and on the website of information-educational portal «Ziyonet» ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)).

**Scientific supervisor:** **Gulandom Zikriyayevna Shodikulova**  
Doctor of medical sciences, professor

**Official opponents:** **Nabieva Dildora Abdumalikovna**  
Doctor of medical sciences, professor  
**Khusinova Shoira Akbarovna**  
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

**Leading organization:** **Andijon State Medical Institute**

The defense of the doctoral dissertation will held on «\_\_»\_\_\_\_2022, at\_\_at the meeting of the meeting of the Scientific Council PhD 04/30.12.2019.Tib.102.01 at Samarkand State Medical University (Address: 70A,Samarkand, M. Ulugbek str., 140100 Samarkand. Clinic No. 2 at Samarkand State Medical University (Multidisciplinary Specialized Center for Pediatric Surgery) tel./fax: 0(366) 233-58-92, 233-79-03, e-mail: shodikulovagulandon@mail.ru).

The doctoral dissertation can be looked through in the Information Resource Center of the Samarkand State Medical University (registered under №\_\_). (Address Samarkand, 18 Amir Timur str., 140100 Samarkand. Tel./fax: (+99866) 233-30-34.

The abstract of dissertation was distributed on «\_\_»\_\_\_\_2022.

(Register record № \_\_ dated \_\_\_\_\_2022).

**A.M. Shamsiyev**

Chairman of the Scientific Council on award of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Doctor of Medical Sciences, professor

**D.T. Rabbimoova**

Scientific Secretary of the Scientific Council on award of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences

**J.O. Atakulov**

Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council award of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor

## INTRODUCTION (abstract of PhD dissertation)

**The aim of the research.** The aim of the study is to comprehensively examine clinical and laboratory parameters in patients with RA and secondary OA to improve early differential diagnosis and timely treatment.

**The object of the research.** The subjects were 125 women presenting with rheumatoid arthritis to the cardio-rheumatology department of the Samarkand City Medical Association..

**The scientific novelty of the research consists of the following:**

it is shown that half of all RA patients examined have been diagnosed with secondary OA of various types and degrees, which is characterised by the presence of correlation with the duration and activity of the underlying disease;

the correlation between the values of such indices as oligomeric cartilage matrix protein (COMP), ASSP, IL-6, TNF- $\alpha$  in serum and DAS 28 was established;

a more active course of the disease and an increased likelihood of severe joint damage in RA patients with serum SOMR levels significantly higher than in comparison groups was substantiated;

early diagnosis of secondary OA was shown to negatively affect quality of life, ability to work and daily activities of RA patients, while assessment of the severity of the pathology provides an opportunity to predict the course and outcome of the disease.

**Implementation of research results.** Based on the scientific results obtained to study the features of the clinical course, diagnosis and treatment of secondary osteoarthritis in women with rheumatoid arthritis:

A methodological recommendation "Algorithm for rational secondary osteoarthritis in women with rheumatoid arthritis", aimed at improving early diagnosis of secondary osteoarthritis based on relevant clinical and laboratory indicators, was developed and approved (Ministry of Health Reference No. 8n-r/858 of 29 July 2022). This methodological recommendation made it possible to reduce the number of cases of disease complications, determine the key role of SOMR in the early diagnosis of rheumatoid arthritis and secondary osteoarthritis, and reduce disability;

a methodological recommendation "Diagnostic algorithm and clinical presentation of secondary osteoarthritis in female patients with rheumatoid arthritis" for the study of the features of the clinical course of secondary osteoarthritis in RA patients was developed and approved (Reference No.8n-r/855, Ministry of Health, July 29, 2022). This methodological recommendation made it possible to assess the risk of development, functional activity and effectiveness of treatment of secondary OA in patients with rheumatoid arthritis;

the results of scientific work on the study of features of clinical course, diagnosis and treatment of secondary osteoarthritis in women with rheumatoid arthritis are applied in practice, in particular in clinical practice of Samarkand central hospital, as well as Sh.Rashid district medical association of Jizzakh region and Taylak district medical association of Samarkand region (certificate No.8n-z/452 of

Ministry of Health of Uzbekistan dated 5 September 2022). The practical implementation of the results made it possible to optimize early diagnosis, predict the course of the disease, carry out timely prevention of complications, and improve the quality of life of patients and increase the effectiveness of therapeutic measures.

**The results of the study.** The results of the work were reported at 6 scientific and practical conferences, including 2 international and 4 national ones.

**Structure and volume of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, conclusions and a list of references. The volume of the dissertation is 110 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; Part I)**

1. Шодикулова Г.З., Эргашова М.М. Особенности клинического течения и ранняя диагностика вторичного остеоартроза у женщин с ревматоидным артритом. Терапевтический вестник узбекистана Научно-практический журнал 2021 №1. Узбекистан Ташкент 2021 №1 стр 84-87.
2. Ergashova Madina, Shodikulova Gulandom. Peculiarities of hemodynamic changes in heart in patients with rheumatoid arthritis and secondary osteoarthritis Журнал биомедицины и практики том 6 номер 1 ташкент 2021 ISSN 2181-9300 32. Узбекистан Ташкент 2021 ISSN 2181-9300 32 p-226-232.  
<http://dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2021-1-32>
3. Shodikulova G.Z., Ergashova M.M., Kurbanova Z.P. Revmatoid artrit va ikkilamchi osteoartroz bilan kasallangan ayollarda kardiovaskulyar xavfini baholash. Журнал биомедицины и практикитом. Том 7, №1 стр. 320-325 №1 (2022) DOI <http://dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2022-1> .
4. Shodikulova G.Z., Ergashova M.M., Umarov I. J., Atoev T.T. Characteristics of chronic pain in joints in patients with secondary osteoarthritis in revmatoid arthritis. International Journal of Early Childhood Special Education (INT-JECS) ISSN: 1308-5581 Vol 14, Issue 04 2022. 1133. DOI: 10.9756/INT-JECSE/V14I4.150.
5. Эргашова М.М., Шодикулова Г.З., Тоиров Э.С. Ревматоид артрит касаллигида компьютер денситометрия текширувини остеопороз жараёнини аниқлашдаги ахамияти. Биология ва тиббиет муаммолари. Халқаро илмий журнал №2(87) Узбекистан Самарканд 2016 стр 143
6. Эргашова М.М., Курбанова З.П. Ревматоид артрит касаллигида базис ва кальций дори воситаларининг самарадорлиги. Биология ва тиббиет муаммолари. Халқаро илмий журнал №2.1(100) Узбекистан Самарканд 2018 стр 144-148
7. Gulandom Zikriyaevna Shodikulova, Ulugbek Sunatovich Pulatov, Madina Mukhtorovna Ergashova, Zarangis Kamolovna Tairova, Tulkin Tolmasovich Atoev. The Correlation among Osteoporosis, Calcium-Phosphore Metabolism and Clinical Symptoms of Main Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis. //Annals of R.S.C.B., ISSN:1583-6258, Vol. 25, Issue 3, 2021, Pages. 4185 – 4190 Received 16 February 2021; Accepted 08 March 2021. (SCOPUS).

## II бўлим (II часть; Part II)

8. Shodikulova G.Z., Ergashova M.M. The features of the early diagnostics of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis .Достижения науки и образования. № 12 (53), 2019. стр. 110-112. Научно-методический журнал. [HTTPS://SCIENTIFICTEXT.RU](https://scientifictext.ru)
9. Shodikulova G.Z., Ergashova M.M.Umarov I. J. Qahhorova Sh.T. PAINless cardiac ischemia in women with rheumatoid arthritis. In Volume 3, Issue 10 of Web of Scientist: International Scientific Research Journal (WoS) Oct., 2022.
10. Kurbanova Zuxra Palvanovna, Ergashova Madina Muxtorovna, Umarov I. J The prevalence of lesions of the distal bronchial tree (bronchiolitis) in patients with rheumatoid arthritis . International interdisciplinary research journal (GIIRJ). ISSN: 2347-6915. SJIF. Volume 10, Issue 5, May, 2022 p: 1044-1051.
11. Shodikulova G.Z., Ergashova M.M, Sheranov A.M., Qahhorova Sh T. Kidney damage in rheumatoid arthritis: relationship with cardiovascular risk factors. . International interdisciplinary research journal (GIIRJ). ISSN: 2347-6915. SJIF. Volume 10, Issue 5, May, 2022 p: 857-862.
12. Ergashova M.M, Ergasheva M.T., Khusainova M.A. Yarmatov Suvon Totlibayevich. Hearts in rheumatoid arthritis: the relationship with immunological disorders. Spectrum Journal of Innovation, Reforms and Development .Volume 04, June, 2022. ISSN (E): 2751-1731. Website: [www.sjird.journalspark.org](http://www.sjird.journalspark.org)
13. Эргашова М.М., Курбанова З.П. Артериальная гипертония при ревматоидном артрите. // Российский национальный конгресс кардиологов 2019. 24-26 сентября 2019 года. Екатеринбург. С. 131
14. Эргашова М.М. Бекпулатов М.Х., Вохидов Ж.Ж. Ревматоидный артрит ва остеоартрит билан касалланган беморларда сурункали бугимлардаги огрикни тахлили. Journal of cardiorespiratory research special issue 1.1 2021 самарканд 2021-26 марта.
15. Shodikulova G.Z., Ergashova Madina Muhtorovna. Revmatoid artrit bilan kasallangan ayollarda ikkilamchi osteoartrozning klinik kechishi, diagnostikasi va davolashning o'ziga xos xususiyatlari. Современная медицина и фармацевтика: новые подходы и актуальные исследования материалы 75-ой Международной научно-практической конференции студенто-медиков и молодых учёных (Самарканд, 18 мая 2021 г.) p-433
16. Эргашова М.М. Особенности клинического течения, диагностики и лечения вторичного остеоартроза у женщин с ревматоидным артритом// «Фундаментальная наука в современной медицине» Материалы международной научно-практической онлайн конференции (Самарканд, 16 октября 2020 г.) С. 72-73
17. Эргашова М.М., Таирова З.К. «Корреляционная взаимосвязь минеральной плотности костной ткани у пациентов с сердечно-сосудистой патологией при ревматоидном артрите. »Тибби муосир ва тахсилоти муосир. Материалы

республиканской научно-практической конференции ГОУ ХГМУ (II-ая годовичная), посвященная 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан и 5-летию деятельности Хатлонского государственного медицинского университета 24 декабря 2021 (Dangara) С. 77

**Автореферат «Биология ва тиббиёт муаммолари» журнали тахририягида тахрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида (резюме) даги матнлар мувофиқлаштирилди.**

**Отпечатано в типографии Самаркандского государственного медицинского института 140100. Г. Самарканд, ул. Амир Темура, 18. Подписано в печать 16.12.2020 г. Усл. Печ. Л. 2,79. Формат 60x84, <sup>1/16</sup>.**  
**Тираж: 50 экз. Заказ № 186-2020**  
Тел/факс: 0(366)2330766  
e-mail: [samgmi@mail.ru](mailto:samgmi@mail.ru), [www.sammi.uz](http://www.sammi.uz)

---