

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02.
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

РАМАЗАНОВА НИГОРА АСРОРОВА

**ОСТЕОАРТРИТЛИ БЕМОРЛАРДА МЕТАБОЛИК ВА
ИММУНОЛОГИК БУЗИЛИШЛАРНИНГ КЛИНИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

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

ТОШКЕНТ – 2023

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

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

Рамазанова Нигора Асроровна

Остеоартритли беморларда метаболик ва иммунологик
бузилишларнинг клиник хусусиятлари..... 3

Рамазанова Нигора Асроровна

Клинические особенности метаболических и иммунологических
нарушений у больных остеоартритом..... 21

Ramazanova Nigora Asrorovna

Clinical characteristics of metabolic and immunological disorders in
patients with osteoarthritis..... 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 43

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02.
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

РАМАЗАНОВА НИГОРА АСРОРОВА

**ОСТЕОАРТРИТЛИ БЕМОРЛАРДА МЕТАБОЛИК ВА
ИММУНОЛОГИК БУЗИЛИШЛАРНИНГ КЛИНИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

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

ТОШКЕНТ – 2023

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2020.2.PhD/Tib1154 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:	Мирахмедова Хилола Тухтасиновна тиббиёт фанлари доктори, доцент
Расмий оппонентлар:	Хамраев Аброр Асрарович тиббиёт фанлари доктори, профессор Алиахунова Мавжуда Юсупахуновна тиббиёт фанлари доктори, профессор
Етакчи ташкилот:	Тошкент педиатрия тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2023 йил «_____» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (____ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-14).

Диссертация автореферати 2023 йил «_____» _____ кунни тарқатилди.
(2023 йил «_____» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.Г. Гадаев

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

Д.А. Набиева

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

А.Л. Аляви

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Остеоартрит (ОА) – кўп омилли гетероген касаллик бўлиб, кенг тарқалганлиги, ривожланиб боровчи характерда кечиши, харакатнинг чекланиши, эрта ногиронликка олиб келиши ва беморларнинг хаёт сифатини пасайиши сабабли нафақат тиббий, балки муҳим ижтимоий муаммолардан бирига айланган. Кейинги йилларда аҳолининг умр кўриш давомийлиги ва семизлик сонининг ортиши сабабли ОА билан касалланиш даражаси ортмоқда. Мазкур касаллик умумий популяцияда 12-14% тарқалган¹. Ҳозирги кунга келиб ОА этиологиясида кўплаб мустақил хавф омиллари аниқланган. Бу эса ОА билан касалланган беморларнинг фенотипик фарқланишини кўрсатади. Семизлик ҳозирги замоннинг янги сурункали "эпидемияси" сифатида тан олинган ва у ОАнинг асосий хавф омилли хисобланади. Ёғ тўқимаси фаол эндокрин аъзо бўлиб, унда хондроцитлар, липидлар ва бошқа унинг метаболизмида иштирок этувчи биологик фаол молекулалар ҳамда яллиғланишга қарши цитокинлар (адипокинлар, интерлейкинлар ва бошқалар) синтезланади. Ёғ тўқималарининг ортикча миқдори тоғайлар деградациясига, бўғимларда яллиғланиш жараёнларига ва касаллик ривожланишига олиб келиши ҳақида маълумотлар келтирилган. Шунинг учун ОА ривожланиши ва клиник кечишида метаболик ва иммунологик омилларни ўрганиш асосида, касаллик авж олишини олдини олиш зарурлиги тиббиётнинг долзарб муаммоси хисобланади.

Жаҳонда ОА патогенези, эрта ташхислаш ва даволаш самарадорлигига эришиш мақсадида қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Буларга ОАнинг келиб чиқиш сабаблари, касаллик кечишига таъсир қилувчи метаболик бузилишлар, биомаркерлар ўрни, ОАнинг клиник фенотипларини фарқлаш, ташхислашда лаборатор ва инструментал усулларнинг аҳамияти, ОА кечишини адипоцитокинлар билан боғлиқлигини асослашдан иборат. ОАда рентгенография, МРТ, денситометрия текширувнинг характерли параметрларини ОА клиник манзарасини ривожланишида метаболик синдромнинг ўрнини баҳолаш, амалга оширилган тадқиқотлар асосида ОАни эрта ташхислаш, авж олишини олдини олиш ва даволаш усулларини такомиллаштириш муҳим аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш ва аҳолини ижтимоий муҳофаза қилиш, тиббиёт тизимини жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, касалликларни эрта ташхислаш, даволаш ва олдини олиш борасида улкан ишлар амалга оширилмоқда. Аҳолига тиббий ёрдам кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда давлатимиз тиббиёт ходимлари олдида «...аҳолига ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатиш сифатини ошириш, профилактика, ташхис қўйиш ва даволашнинг замонавий усулларини жорий этиш...»² га қаратилган муҳим вазифаларни қўйди. Бунда касалликларни эрта

¹Aiyong Cui et al., 2020. Global, regional prevalence, incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies EClinicalMedicine

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли “Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида» ги Фармони

аниқлаш ва сифатли ташхис қўйиш, асоратларни олдини олиш муҳим аҳамиятни ташкил этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6110-сон “Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий этиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги фармонида белгиланган вазифаларни, 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон “Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида” қарорлари ва ушбу фаолиятга тегишли бошқа меърий- ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилган.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республикада фан ва технологиялар ривожланишининг VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишларига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Семизлик ва беморларнинг ёши ОАнинг асосий хавф омиллари ҳисобланади ва аҳолининг қариши ва семизлик эпидемияси мавжудлиги сабабли унинг тарқалиши келажакда ўсиб боради (Ewa M. Roos et al., 2016). Қон зардобидаги ИЛ-6 ва ТНФ- α миқдорида боғлиқ бўлган паст даражадаги яллиғланиш ОА патогенези ва симптоматикасида муҳим аҳамиятга эга (S. Kluzek et al., 2016; Варонько И.А., 2018; Лахин Д. И. 2013; Насонов Е.Л., 2021). ОА ни эрта ташхислаш муаммоси ўта долзарб ва мураккаб вазифадир (L. Zhongyang et al., 2021; Бадочкин В.В., 2013). Америка ревматологлар ассоциацияси (ACR) томонидан ОА таснифи таклиф қилинган ва у асосий ҳисобланади, лекин у касалликнинг кечки босқичларидаги белгиларини намоён қилади (Altman P., ва бошқ., 1991). Бугунги кунга ОАнинг эрта диагностик мезонлари ишлаб чиқилмоқда (Luyten F.P. et al., 2018). Кўпчилик муаллифлар томонидан ОАнинг кечиш хусусиятлари ўрганилган (Bastick A.N. et al., 2016; de Koning E.J., 2018; D. Schiphof et al., 2019). Касаллик авж олиши ва ривожланишига МСнинг таъсири борлиги ҳақида далиллар мавжуд ва ушбу ҳолатларда ОА юзага келиши хавфи 2 баробарга юқорилиги аниқланган (Benjamin Raud et al., 2020; Qizhao Tan, Ai Jiang, et al. 2021; Алексеева Л.И. и др., 2019; Воронкова Н. Б., 2005; Горбунова Д. Ю., 2018; Курылева К. В., 2004; Таскина Е.А. и др., 2018;). Унда МСнинг ҳар бир кўрсаткичи иштирок этиши мумкин бўлган омилнинг механизмлари ўрганилмоқда (Qizhao Tan, Ai Jiang, et al. 2021; Kenneth Lo, Manting Au et al., 2022).

Адипоцитокинларни ОА биомаркёрлари сифатида аниқлаш долзарб ҳисобланиб, касалликни эрта ташхислаш, унинг клиник кечишини башоратлаш ва индивидуал даражада даволаш самарадорлигини кузатиш имконини беради (Mobasher A. et al., 2017). Адипоцитокинлар ОАнинг эрта босқичини, касаллик клиник белгилари пайдо бўлгунга қадар аниқлаш имконини беради (Abella V. et al., 2017; Hoff P. et al., 2013; Acquarone E. et al., 2019; Головач И.Ю., 2015). Тизза бўғимлари ОАни ўрганишдаги ютуқлардан бири, бу патогенези ва клиник

кўринишлари билан фарқланадиган ОАни фенотипларга ажратиш зарурлигидир (Dell'Isola and Steultjens, 2018; Y. Henrotin 2022; Лила А.М., 2019).

Ўзбекистонда ҳам бир қатор олимлар ОАни ташхислаш ва даволаш бўйича илмий изланишлар олиб борганлар (Ажикулов Р. Н., 2016; Махмудова М. С., 2007; Таиров Э.С., 2012). Бундан ташқари ОАни остеопороз билан биргаликда кечиши бўйича илмий тадқиқотлар мавжуд (Абдуллаев А. Н., Бобаев Н. М., 2019; Камалова Н. А., 2012; Рустамова У. М., 2016).

Европа антиревматик лигаси (EULAR) ОАни ўрганишда тадқиқотларнинг куйидаги тўртта устувор йўналишини белгилаб берган: эпидемиология, патогенезидаги биомаркёрлар, визуализация ва даволашдан иборат (Peter M. et al., 2020). Бугунги кунда эрта ташхис қўйиш ва ОАнинг метаболик синдром билан кечишида яллиғланиш биомаркёрлари ва яллиғланишолди цитокинларининг аҳамияти кам ўрганилган бўлиб қолмоқда. Шунингдек МСда ОАнинг диагностикаси ва давоси алоҳида эътиборга лойиқ. МС билан кечувчи ОАнинг клиник ва иммунологик кўрсаткичларининг ўзаро боғлиқлиги ва касаллик фенотипларини аниқлаш бўйича мавжуд адабиётларда ҳозирги маълумотлар етарли даражада ёритилмаган.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилаётган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий-ишлари режасига мувофиқ №011800229 "Ички аъзолар касалликларини ташхислаш ва юқори самарали даволашнинг янги усулларини излаш. Касалликларни олдини олишнинг оқилона йўллари." (2018-2022йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади остеоартрит билан касалланган беморларда метаболик, клиник ва иммунологик бузилишларнинг хусусиятлари ва ўзаро боғлиқлигини баҳолашдан иборат.

Тадқиқот вазибалари:

остеоартрит клиник кечишига метаболик синдромнинг таъсирини ўрганиш;
остеоартритни ташхислаш ва клиник кечишида биомаркёрларнинг (адипонектин, лептин) аҳамиятини баҳолаш;

остеоартрит патогенезида яллиғланишолди цитокинларининг (интерлейкин-1 β , интерлейкин-6) ўрнини аниқлаш;

остеоартрит билан касалланган беморларнинг клиник фенотипларини ажратиш;

остеоартрит билан оғриган беморларда метаболик, клиник ва иммунологик бузилишларнинг ўзаро боғлиқлигини ўрганиш.

Тадқиқот объекти сифатида Тошкент тиббиёт академиясининг кўп тармоқли клиникаси ревматология ва Республика ревматология маркази артрологик ИАДК, ички касалликлар реабилитация бўлимларида стационар ва амбулатор шароитида даволанган, 45 ёшдан 75 ёшгача бўлган остеоартрит билан касалланган 166 нафар бемор олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида веноз қон зардоби, биокимёвий ва иммунологик лабаратор текшириш натижалари, бўғимларнинг рентгенографияси, магнит-резонанс томография (МРТ) ва денситометрия маълумотлари олинган.

Тадқиқот усуллари. Тадқиқот вазифаларини бажариш учун клиник, функционал (ВАН, WOMAC, НАQ, РНQ-9), лаборатор, биокимёвий, иммунологик (адипонектин, лептин, ИЛ-1 β , ИЛ-6), инструментал (рентгенологик, МРТ, денситометрик) ва статистик текширув усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

остеоартрит билан касалланган беморларда адипонектин даражасининг пасайиши, яллиғланиш маркёрлари (интерлейкин-1 β и интерлейкин-6) синтезининг ортиши билан боғлиқлиги аниқланган;

метаболик синдром негизда остеоартрит билан касалланган беморларда лептин концентрациясининг ортиши, яллиғланишолди цитокинлари миқдорининг (интерлейкин-1 β и интерлейкин-6) кескин ошиши ўртасида ўзаро боғлиқлик мавжудлиги исботланган;

адипонектин миқдорининг камайганлиги ва лептин концентрациясининг ортиши, шу билан биргаликда яллиғланиш олди цитокинларининг кўпайиши касаллик ривожланишининг жадаллашувига, бўғимларнинг функционал етишмовчилигига олиб келиши асосланган;

клиник, лаборатор, иммунологик ва инструментал кўрсаткичларга кўра, остеоартрит турли клиник фенотипларининг касаллик кечиши, даволаш ва башоратлашга таъсири асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

остеоартрит билан касалланган беморлардаги метаболик синдромни ташхислашда ёғ тўқималарининг ҳажми ва массасининг аҳамияти асосланган;

метаболик синдром фонида остеоартритнинг оғир кечишини баҳолашда яллиғланиш биомаркерлари (адипонектин, лептин) билан бир қаторда яллиғланишолди (ИЛ-1 β и ИЛ-6) цитокинлари аҳамияти баҳоланган;

остеоартрит билан касалланган беморларда касалликни эрта ташхислаш, структур ўзгаришларини баҳолашда МРТ текширувининг рентгенологик текширувидан афвзаллиги асосланган;

остеоартритни ташхислаш ва патогенетик асосланган даволашни танлаш учун унинг фенотипларини ҳисобга олган ҳолда ишлаб чиқилган алгоритмдан фойдаланиш тавсия этилган;

Тадқиқот натижаларнинг ишончлилиги. Тадқиқотни амалга оширишда қўлланилган барча ёндашувлар, олиб борилган тадқиқотда фойдаланилган усулларнинг кенг ахборот бериш имкониятига эга эканлиги, назарий ва амалий жиҳатдан аниқлиги, тадқиқот объектларининг етарлилиги, замонавий ташхислаш усулларининг қўлланилганлиги, ўзаро бир-бирини тўлдирувчи клиник, анамнестик, биокимёвий, инструментал ҳамда статистик усулларга таянганлиги, олинган маълумотларга замонавий компьютер технологиялар ёрдамида ишлов берилганлиги, шу билан бирга, тадқиқот давомида олинган натижаларнинг маҳаллий ва ҳорижий илмий изланишлар билан солиштирилганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти ОА билан оғриган беморларда метаболик синдромни ўрганиш жинсга, вазнга, ёғ, липид, углевод алмашинувининг

бузилишига мос равишда кўрсаткичларни учраши тез-тезлигидаги муайян қонуниятни аниқлаши имконини берди. ОА билан касалланган беморларда лептин, цитокинларнинг кўпайиши ва адипонектиннинг камайиши МС клиник кўринишларининг оғир кечиши ва касалликнинг зўрайиши билан боғлиқ. Олинган натижалар ташхислашни янги усуллари ва индивидуал даволанишни шакллантириш билан изоҳланган.

Ишнинг амалий аҳамияти МСнинг ОА патогенези ва кечишига таъсири ҳамда клиник кўринишлари бўйича МСнинг аҳамияти, касалликни эрта ташхислашга комплекс ёндашув аниқланган. Бўғимларнинг МРТ ОА билан касалланган беморларни диагностика алгоритмига эрта ташхис қўйиш ва фаоллик даражасини аниқлаш, шу каби клиник ва рентгенологик ўхшаш белгиларга эга артритлар билан қиёсий ташхислаш усули сифатида киритиш учун таклиф этилади. ОА этиопатогенезининг хусусиятларини билиш умумий амалиёт шифокорлари, терапевтлар, ревматологларга даволаш тамойилларини аниқлашга ва касалликнинг олдини олишни яхшилашга имкон бериши билан изоҳланган. Остеоартритнинг клиник фенотипларига кўра ташхислаш ва даволаш механизми ишлаб чиқилди.

Тадқиқот натижаларини жорий қилиниши. Остеоартритли беморларда метаболик ва иммунологик бузилишларнинг клиник хусусиятлари бўйича олинган илмий натижалар асосида:

остеоартритнинг клиник фенотиплари ва даволашга ёндашув натижалари асосида ишлаб чиқилган «Тизза бўғими остеоартритининг клиник фенотиплари ва даволашга ёндашувлар» мавзусидаги услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 26 октябрдаги 8н-з/581 – сонли хулосаси). Ушбу услубий тавсиянома натижалари остеоартритни эрта ташхислаш, даволаш ва клиник фенотипларни фарқлаш имконини берган;

остеоартритни метаболик синдром фонида кечиш хусусиятлари ва даволашга ёндашувлари натижалари асосида ишлаб чиқилган «Остеоартритни метаболик синдром фонида кечиш хусусиятлари ва даволашга ёндашувлари» мавзусидаги услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 26 октябрдаги 8н-з/581 – сонли хулосаси). Ушбу услубий тавсиянома метаболик синдром билан кечувчи остеоартрит билан касалланган беморларнинг ҳаёт сифати кўрсаткичлари ва кечиш оқибатларини баҳолаш ва даволаш имконини берган;

остеоартрит билан касалланган беморларда метаболик ва иммунологик бузилишларнинг клиник хусусиятларини баҳолаш бўйича ўтказилган тадқиқотнинг илмий натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига хусусан, Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази, Тошкент тиббиёт академиясининг кўп тармоқли клиникаси Республика ревматология маркази артрологик ИАДК бўлими амалиётига тадбиқ қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг хулосаси 2022 йил 16 декабрдаги №08-39983 – сонли хулосаси). Амалиётда олинган натижалар ОА клиник фенотипига қараб касалликни ташхиси ва профилактикасини яхшилашга, даволашда самарадорликка эришишга, беморнинг касалхонада ётишини 2 ётоқ қунига ва даволаш харажатларини камайтиришга имкон берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Ушбу тадқиқот натижалари 4 та, жумладан 3 та халқаро ва 1 та республика илмий-амалий анжуманлари да муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларини эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 17 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссияси томонидан тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан 3 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулосалар, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Унинг ҳажми 107 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, Республика фан ва техника тараққиётининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий этилганлиги, шунингдек нашр этилган ишлар ва диссертациянинг тузилиши тўғрисида маълумотлар берилган.

Диссертациянинг **«Остеоартрит билан касалланган беморларда метаболик ва иммунологик бузилишларнинг клиник хусусиятлари (адабиётлар шарҳи)»** деб номланган биринчи бобида танланган мавзу бўйича замонавий адабиётлар таҳлили, касалликнинг этиологияси, патогенези, клиник кўринишлари, ташхис тамойиллари, метаболик, иммунологик бузилишларнинг ОА патогенезидаги ўрни, унинг клиник фенотиплари ҳақида маълумотлар берилган. Алоҳида эътибор ОА клиник кечиши ва ривожланишида семизлик, адипоцитокинларнинг аҳамияти ёритилган ва муаммонинг долзарблиги асослаб берилган.

Диссертациянинг **«Остеоартрит билан касалланган беморларда олиб борилган тадқиқот материаллари ва текшириш усуллари»** деб номланган иккинчи бобида тадқиқотга киритилган беморларнинг умумий тавсифи келтирилган, шунингдек тадқиқотда қўлланиладиган клиник, лаборатор, иммунологик ва инструментал усуллар тавсифланган. Белгиланган вазифаларни ҳал қилиш учун 166 та ОА билан касалланган 45 ёшдан 75 ёшгача бўлган беморлар (ўртача ёш $57,90 \pm 7,60$) олинган. Эркаклар 14,4% ва аёллар 85,6% ни ташкил этди. Тадқиқотлар Тошкент тиббиёт академиясининг кўп тармоқли клиникаси Республика ревматология маркази артрологик ИАДК ва ревматология бўлимларида олиб борилган.

Бўғим синдроми беморларни сўраб-суриштириш, жароҳатланган бўғимларни кўздан кечириш, пайпаслаш, функционал синамалар ўтказиш ва ОАнинг клиник мезонлари (ACR 1991й.) асосида баҳоланди. Бўғимларда оғрик интенсивлиги ВАШ, мм бўйича аниқланди. WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index) сўровномаси, HAQ (Health Assessment

Questionare) ҳаёт сифати функционал индекси, PHQ-9 депрессия шкалаларидан фойдаланилди, шунингдек бўғим функционал етишмовчилиги Steinbroser бўйича баҳоланди.

Метаболик синдром (IDF, NHLBI, АНА, WHF, IAS ва IASO 2009 йилги таснифи бўйича) 1 та асосий ва 2 та қўшимча мезонлар аниқланиши асосида қўйилди:

Антропометрик ўлчов натижаларига кўра тана вазни индекси (ТВИ) ҳамда танадаги ёғ тўқималарининг ҳажми ва массаси кўрсаткичлари ҳисоблаб чиқилган: умумий ёғ тўқима ҳажми (УЁТХ), висцерал ёғ тўқима ҳажми (ВЁТХ), тери ости ёғ тўқима ҳажми (ТОЁТХ), ёғ тўқима массаси (ЁТМ) ва ёғ тўқимаси бўлмаган масса ЁТБМ.

Лаборатор текширувлардан умумий қон ва пешоб таҳлили, ўткир фаза синамалари (С-реактив оксил ва ревматоид омил) қон биокимёвий текширувлари (АСТ, АЛТ, билирубин, умумий оксил, сийдик кислотаси, мочевино, креатинин, кальций, витамин Д) ўтказилган. Ўткир фаза синамалари миқдорий усулда Humalyzer Primus ярим автоматда Human Medical Осие реактиви ёрдамида аниқланди. Лаборатор текширувлар ТГА қўп тармоқли клиникасининг лабораториясида ўтказилди.

Иммунологик тадқиқотлар Ўз.Рес.ФА инсон иммунологияси ва геномикаси институтида ўтказилди. Қон зардобидоги цитокинларни (ИЛ-1 β , ИЛ-6) ИФА усулида АО «ВЕКТОР БЕСТ» (Россия) тест тизими ёрдамида, шунингдек адипонектин ва лептинни (DVC-Canada) бириктирилган кўрсатмаларга мувофиқ аниқланди.

Инструментал текширув усулларида бўғимлар рентгенографияси ўтказилди ва Kellgren-Lowrens таснифи бўйича баҳоланди. Суяк минерал зичлигини (СМЗ) аниқлаш мақсадида денситометрия, бўғимларда нафақат суяк, балки унинг таркибий қисмларидаги ўзгаришларини аниқлаш мақсадида бўғимларнинг МРТ текшируви, ЭКГ ва ЭХОКГ ўтказилди.

Олинган маълумотларнинг статистик таҳлили Microsoft Office Excel-2016 дастурий пакетидан фойдаланган ҳолда Pentium IV шахсий компютерида олиб борилган. Статистик аҳамиятини ўзгариши $p < 0.05$ ишончлилиқ миқдори ҳисобланди. Хусусиятларнинг ўзаро боғлиқлигини таҳлил қилиш учун Пирсон (r) жуфт корреляция коэффиценти ҳисоблаб чиқилди.

Диссертациянинг «**Остеоартритли беморларнинг клиник-лаборатор ва инструментал хусусиятлари**» номли учинчи бобида ОАнинг клиник белгилари, оғриқнинг табиати, эрталабки қарахтлик, бўғим функционал қобилиятининг пасайиши, оғриқли нуқталар, крепитация, яллиғланиш белгилари, бўғимлардаги босим ҳисси, бўғимлар деформацияси, метаболик синдром мезонлари, касалликнинг клиник-лаборатор кўрсаткичлари, инструментал текширув натижалари келтирилган.

МС мавжудлигига қараб, ОА билан касалланган беморлар 2 гуруҳга бўлинди: биринчи гуруҳни метаболик синдромсиз 53 нафар беморлар, иккинчи гуруҳни метаболик синдроми билан 113 нафар бемор ташкил қилди.

Иккала гуруҳда ҳам ОА билан касалланган беморларнинг аксариятида касаллик давомийлиги 2 йилдан ортиқ бўлган. Бўғимларнинг зарарланишига

кўра асосан билатерал жароҳатланиш қайд этилди. Оғриқ механик ва бошланғич характерига эга. Иккала гуруҳ беморларида эрталабки карахтлиқ 30 дақиқагача давом этди, беморларнинг 1/3 қисмида бўғимларда шиш ва деформация кузатилди, крепитация МС бўлган ОАли беморларнинг 84% да аниқланди.

МС бўлган ОАли беморларда бел айланаси (БА), бўкса айланаси (БкА), ТВИ эркаклар ва аёлларда бир хилда юқорилиги қайд этилди. Лекин гуруҳлар ўртасида кўрсаткичларнинг ишончли даражада ўсиши фақат аёллар ўртасида ($p<0,01$), эркакларда эса фақатгина ТВИ бўйича кузатилди ($p<0,05$).

Семизлик даражаларига кўра ОА ли беморларнинг 56% да II-III даражали семизлик аниқланди. Семизликнинг типига кўра беморларда семизликнинг аралаш типини 65% кузатилди.

1-жадвал

ОА билан касалланган беморларда ёғ тўқимасининг ҳажми ва масса кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	1-гуруҳ	2-гуруҳ
УЁТХ, л	19,41±5,02	42,41±7,98*
ВЁТХ, л	0,84±0,65	3,96±0,68**
ТОЁТХ, л	18,57±4,5	38,46±7,49*
ЁТМ, кг	17,91±4,64	39,15±7,37*
ЁТБМ, кг	55,16±3,46	58,09±4,85

Изоҳ: ОА ни МС сиз ва МС билан таққосланганда фарқнинг ишончилиқ даражаси:

* - $p<0,05$, ** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$.

МС билан касалланган беморлар гуруҳида тери ости ва висцерал ёғ тўқимасининг ҳажми ва массасининг барча кўрсаткичлари ошган ($p<0,05$) (1-жадвал). МС кузатилган беморларда умумий вазнининг ошиши, ёғ тўқимасининг массаси туфайли кузатилди. Маълумки, висцерал ёғнинг ортиқча тўпланиши, тана вазнидан қатъи назар, дислипидемияга, инсулинорезистентлиқга, артериал гипертензияга олиб келади ва ОА нинг жадал ривожланиши хавфини оширади.

ОА билан касалланган беморларнинг 71% да АГ, 51%да камқонлиқ, 46% пиелонефрит, 20% да 2 тип қандли диабет ва б.қ. учради.

Юқори АҚБ МС мезонларидан бири бўлганлиги сабабли систолик ва диастолик қон босимининг ўртача кўрсаткичлари кўриб чиқилди. МС билан кечган ОАли беморлар гуруҳида систолик ва диастолик АБ МС бўлмаган беморларга нисбатан ишончли даражада ошди ($p<0,05$). АҚБ бу ерда кўпроқ МС, пиелонефрит, 2-тип қандли диабет туфайли симптоматик генезга эга.

МС ни ОА нинг клиник кўрсаткичларига таъсирини ўрганиб чиқдик. Тизза бўғимларида оғриқ интенсивлиги, жисмоний функцияларни комплекс баҳолаш ВАШ, WOMAC сўровномаси орқали аниқланди. Функционал хаёт сифати индекси НАQ сўровномаси орқали, депрессия шкаласи РНQ-9 дан фойдаланган ҳолда аниқланди (2-жадвал).

Остеартрозда оғриқ ва жисмоний функцияларни баҳолаш

Кўрсаткичлар	1-гурух	2-гурух
ВАШ шкаласи бўйича оғриқ (мм)	45,0±3,54	67,0±3,54***
WOMAC оғриқ	10,12±1,24	13,88±1,26*
WOMAC карахтлиқ	5,4±0,98	6,88±0,90
WOMAC функционал етишмовчилиқ	45,75±2,28	56,4±2,69**
WOMAC суммар	68,61±4,03	83,63±3,51**
RHQ-9 депрессии шкаласи	7,0±1,36	12,0±1,55*
HAQ	1,6 ±0,21	2,1±0,12*

Изоҳ: ОА ни МС сиз ва МС билан таққосланганда фарқнинг ишончилиқ даражаси:
* - $p<0,05$, **- $p<0,01$, *** - $p<0,001$.

ВАШ кўрсаткичини қиёсий баҳолаганда МС билан касалланган ОАли беморларда, МС сиз бўлган беморларга кўра оғриқ синдромининг юқори даражада эканлиги аниқланди ($p<0,001$). WOMAC сўровномасига кўра, МС билан касалланган ОА беморларида оғриқлар интенсивлиги, карахтлиқ давомийлиги ва бўғимларнинг функционал етишмовчилиги юқорилиги кузатилди ($p<0,05$, $p<0,01$). МС бўлган беморлар гуруҳида HAQ функционал ҳаёт сифати индекси кўрсаткичи сезиларли даражада пасайганлиги аниқланди ($p<0,05$). Депрессия кўп ҳолларда "оғриқ-депрессия" патогенетик алоқасининг элементиدير. Депрессия ОА билан касалланган беморларда оғриқ хиссини бузади. Психо-эмоционал ҳолатни RHQ-9 шкаласи бўйича баҳолашда ОА нинг кечиш давомийлиги, семизлик даражаси, рентген босқичнинг юқори босқичига кўра оғриқ ва депрессия даражаси ортади.

Беморларда лаборатор ва инструментал текширув кўрсаткичлари ўрганиб чиқилди. Агар биз бир хил беморларда ЭЧТ ($p<0,05$) ва С-реактив оқсил ($p<0,01$) нинг ижобий кўрсаткичларини жамлаб чиқсак, беморларнинг деярли 1/3 қисмида ўткир фаза синамалари кўрсаткичлари ошганлигини ва бу ишончли равишда МС бўлган беморларда кузатилди. Бу эса синовитга хос бўлган клиник маълумотларда (оғриқ, бўғимларнинг шиши) ўз тасдиғини топди.

МСнинг таркибий қисмларини баҳолаш учун липид ва углевод алмашинуви кўрсаткичлари ўрганилди (3-жадвал).

ОАли беморларда липид ва углевод алмашинувининг кўрсаткичлари

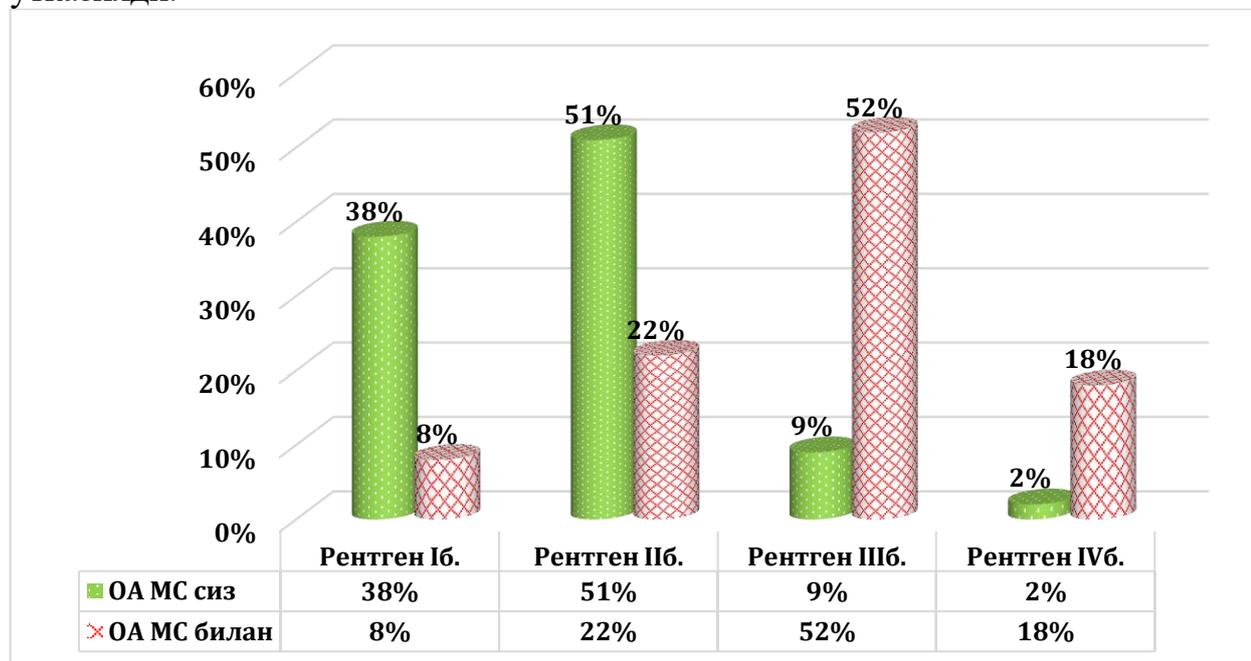
Кўрсаткичлар	1-гурух	2-гурух
Холестерин (ХС), ммоль/л	5,06±0,35	6,3±0,286***
ХС ПЗЛП, ммоль/л	3,72±0,203	4,16±0,122
ХС ЮЗЛП, ммоль/л	1,4±0,135	0,94±0,091**
Триглицеридлар (ТГ), ммоль/л	1,94±0,156	2,6±0,169**
Атерогенлик коэффиценти (АК)	3,6±0,431	5,7±0,201***
Оч қориндаги қанд миқдориининг бузилиши, ммоль/л	5,6±0,231	6,2±0,102**

Изоҳ: ОА МС сиз ва МС билан ОАни солиштирганда ишончилиқ фарқи: * - $p<0,05$, **- $p<0,01$, *** - $p<0,001$

Жадвалда ХС ПЗЛПдан ташқари МС сиз ОА бўлган беморларга нисбатан МС билан кечган беморларда барча кўрсаткичлар миқдори ишончли даражада юқори бўлган ($p < 0,01$, $p < 0,001$).

Суяк минерал зичлигини баҳолаш учун қондаги кальций ва витамин Д миқдори, ҳамда денситометрия усулидан фойдаланилди. Беморларнинг деярли ярмида қонда калций (46%) ва витамин Д (58%) миқдори меъеридан пастлиги кузатилди, денситометрия кўрсаткичларида эса 42% беморларда остеопения (30%) ва остеопороз (12%) белгилари аниқланди.

Беморларда зарарланган бўғимларни комплекс инструментал текширувлари ўтказилди.



1-расм. ОА нинг рентгенологик босқичлари

Рентгенологик маълумотларни таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, МС сиз ОАли беморларда II R босқич, МС кузатилган беморларда III R босқич қайд этилди. МРТ текшируви бўйича ҳам рентген текширувининг натижалари тақрорланди.

ОА МС билан оғриган беморларда МРТ натижаларига кўра бўғимларнинг таркибий ўзгаришлари ОА МС бўлмаган беморларга нисбатан устунлик қилди. Кўпроқ ОА МСли беморларда остеофитлар, менисклардаги патологик ўзгаришлар, синовит белгилари ва Бейкер кисталари каби белгилар қайд этилган.

Хулоса ўрнида айтиш лозимки МСнинг ОА даги бўғим синдромига салбий таъсир кўрсатиши аниқланди. МС нафақат бўғимларга механик юк, балки сурункали яллиғланиш ўчоғи сифатида салбий тизимли таъсир кўрсатади. МС билан оғриган беморлар гуруҳида ВАШ бўйича оғриқ интенсивлиги ҳаракат пайтида ва тинч ҳолатда ишончли ошди; липид ва углевод алмашинуви кўрсаткичлари ишончли баландлиги; ўткир фаза синама кўрсаткичлари (ЭЧТ, СРО) ошиши кузатилди. Шу сабабли МС касалликнинг ривожланишига салбий таъсирини кўрсатиши маълум бўлди. Олинган маълумотлар нафақат ОАнинг базис давосидан, балки бўғим синдромининг оғирлилик даражасини

камайтириш ва унинг даволаш самарадорлигини ошириш мақсадида МС компонентларини коррекциялаш ҳам муҳим аҳамиятга эга эганлиги асосланди.

Беморларни клиник, лаборатор кўрсаткичларда аниқланган ўзгаришларга қараб 6 та клиник фенотипга ажратдик. Фенотипни тўғри аниқлаш оптимал, дифференциал ва патогенетик даволаш стратегиясини тайинлаш имиконини беради. Шу билан бирга, турли хил фенотипларнинг асосий хусусиятлари айнан бир хил беморда бўлиши мумкинлигини ҳисобга олиш керак.

4-жадвал

ОАли беморларда фенотипларнинг учраш частотаси

Фенотип турлари	%	Таърифлар
Минимал бўғим касалликлари фенотиплари	49%	Касалликнинг давомийлиги узоқ бўлмаган (24 ойдан 48 ойгача), оғриқ даражаси паст ($ВАШ \leq 3/10$ бўйича), рентгенологик белгилар ўртача ($KL \leq II$ бўйича), клиник белгилар сезиларсиз ва касалликнинг секин ривожланиши кузатилган беморлар.
Сурункали оғриқ фенотипи	31%	Юқори даражадаги оғриқ. Кучли оғриқ бўлишига қарамасдан бўғимларда сезирарли дегенератив ўзгаришларсиз, депрессив ҳолатлар билан ва паст мушак кучига эга бўлган беморлар.
Биомеханик бузилишлар фенотипи	21%	Уш бу фенотип мушаклар кучи юқори, ТВИ даражаси паст бўлган фаол беморларда кузатилган. Уларда рентгенологик ўзгаришлар яққол намоён бўлишига қарамасдан, оғриқ суст даражада кузатилди.
Яллиғланиш фенотипи	34%	Беморларда синовит ва иммунологик бузилиш симптомлари кузатилган. Оғриқ юқори даражада ва рентгенологик зўриқиш жадал даражада ҳамда қонда адипоцитлар (лептин) ва цитокинлар (IL-1, IL-6 ва бошқ.) юқори концентрацияда бўлиши билан биргаликда бошқа яллиғланиш маркёрлари (ЭЧТ, СРО) кузатилган беморлар аниқланди.
Метаболик фенотип	87%	Ушбу фенотипда моддалар алмашинуви бузилиши ёки унинг таркибий қисмлари билан боғлиқ қандли диабет, семизлик, липид ва углевод алмашинувининг бузилиши билан оғриган беморлар тегишли бўлдилар. Ёғ тўқимаси ОА нинг зўриқишида ва ривожланишида асосий омил бўлган яллиғланиш олди цитокинларининг манбаи ҳисобланади. Шунингдек, семизлик бўғимларга механик зўриқишни келтириб чиқаради.
Суяк ва тоғай метаболизми ўзгариши фенотипи	8%	Суяк ва тоғай метаболизми бузилиши фенотипи калций, витамин Д, денситометрия ва МРТ маълумотларига асосланиб аниқланди.

Кўп ҳолларда метаболик фенотип (87%) ва минимал бўғим касаллиги фенотипи (49%) қайд этилди.

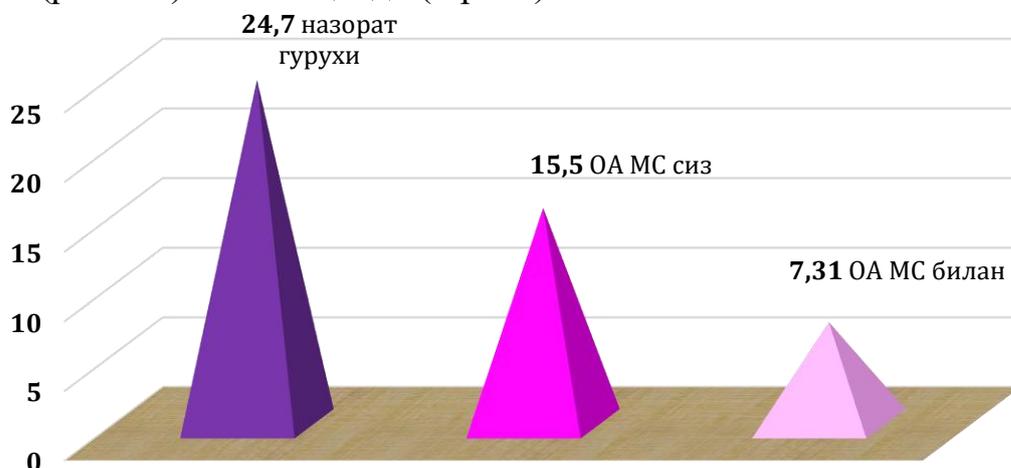
ОА билан касалланган беморларни профилактикаси, олиб бориш ва даволаш тактикаси аниқланган конкрет фенотипга боғлиқ бўлиши керак.

Диссертациянинг «ОА билан касалланган беморларда метаболик, клиник ва иммунологик бузилишларнинг ўзаро боғлиқлиги» деб номланган тўртинчи бобида адипокинлар (адипонектин ва лептин) миқдори, яллиғланиш

олди цитокинларининг (ИЛ-1 β , ИЛ-6) ОА клиникасига таъсири натижалари тахлил қилинган.

Назорат гуруҳидаги беморларнинг қон зардобидида ўртача адипонектин миқдори $24,7 \pm 1,5$ пг/мл ни ва лептин миқдори ўртача $21,7 \pm 2,9$ пг/мл ни ташкил этди.

МСсиз ОА ли беморларда адипонектин даражаси назорат гуруҳи маълумотлари билан таққослаганда 1,6 марта камайганлиги ва ўртача $15,5 \pm 0,7$ пг/мл ни ($p < 0.01$) ташкил қилди (2-расм).

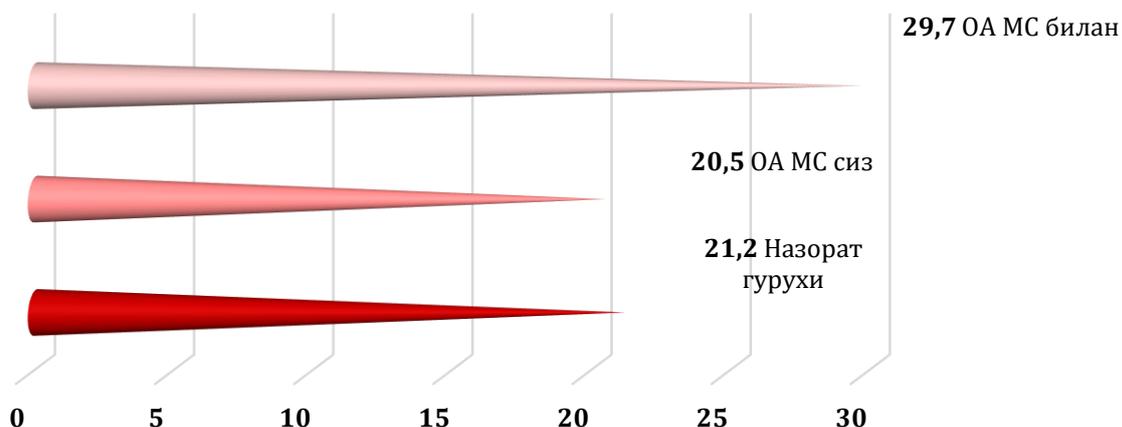


2-расм. ОАли беморларда адипонектин миқдори, пг/мл.

ОА МСли беморларда адипонектин даражаси 3,4 мартага камайганлиги кузатилди, ўртача $7,31 \pm 0,4$ пг/мл ($p < 0,001$) ташкил қилди.

Олинган натижалар адипонектин миқдори ва висцерал ёғ тўқималарининг ўзаро боғлиқлигини кўрсатади. Ушбу адипоцитокиннинг қон зардобидидаги концентрацияси ёғ тўқималарининг миқдори билан тескари пропорционал боғлиқ. Натижаларимиз адабиёт маълумотлари билан мос келади (Khoramipour K. et al., 2021).

ОА МСли беморларда лептин даражаси сезиларли даражада ошди, ўртача $29,7 \pm 1,1$ пг/мл ни ташкил этди, бу назорат қийматларидан 1,4 баравар юқори ($p < 0,01$) лигини кўрсатади (3-расм).



3-расм. ОАли беморларда лептин даражаси, пг / мл.

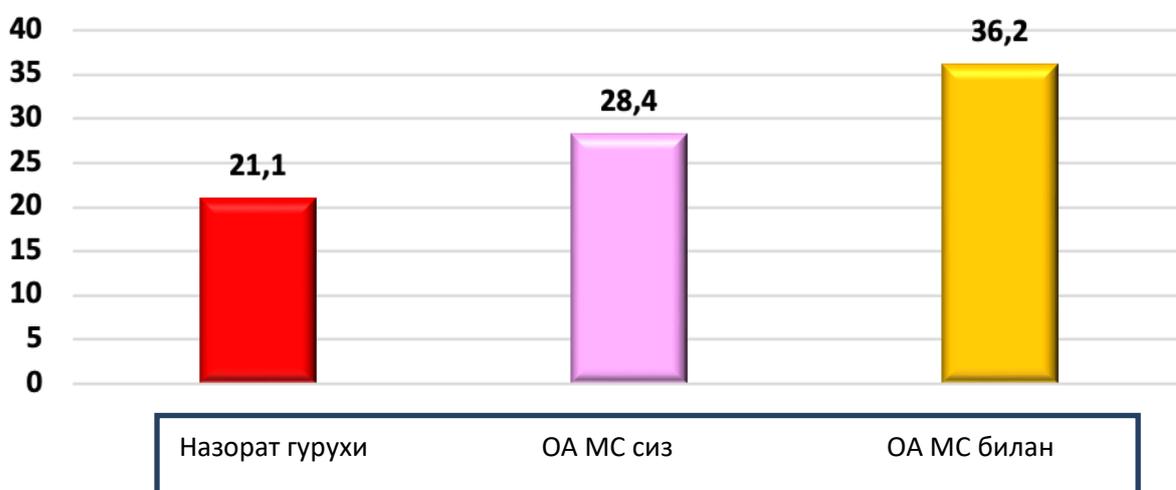
ОА МСсиз бўлган беморларда лептин даражаси назорат қийматлари доирасида бўлиб, ўртача $20,5 \pm 1,2$ пг/млни ташкил этди. ОА МС билан оғриган беморларда лептин миқдори ўртача ҳисобда $29,7 \pm 1,1$ пг/млни ташкил этиб, назорат гуруҳидан 1,4 марта исботли равишда ($p < 0,01$) ошган. Лептиннинг гиперэкспрессияси ОА да тоғайларнинг зарарланиш даражасининг ортиши билан корреляцияланади.

Шундай қилиб, семизликнинг ОА билан узвий боғлиқлиги бир қанча йўналишларда кўриб чиқилди. Биринчидан, ортикча тана вазни бўғимлардаги механик юкни ортиши ҳисобига бўғим биомеханикасини ўзгартиради. Бу эса босимга сезгир бўлган ва ҳужайрадан ташқари матрикс сигнали каскади билан боғланган хондроцитларнинг юзасида топилган механорецепторларга таъсир этади. Механорецепторлар ўз навбатида фаоллашиб тоғайнинг ҳужайрадан ташқари матриксига зарар етказувчи цитокинлар, матриксли металлопротеиназалар (ММП), простагландинлар ва азот оксиди синтезланишини таъминлайди.

Илмий тадқиқотимизда назорат гуруҳини ташкил этган амалий соғлом шахсларда ИЛ-1 β ва ИЛ-6 миқдорини таҳлил қилдик. ИЛ-1 β миқдори ўртача $21,2 \pm 0,8$ пг/млни, ИЛ-6 эса $4,5 \pm 0,3$ пг/мл ташкил этди.

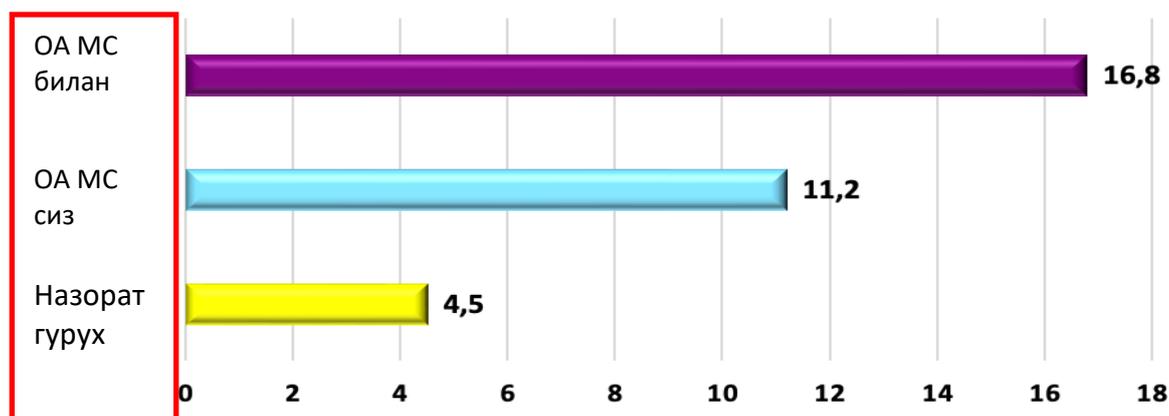
Маълумки, ИЛ-6 организмнинг кўплаб органлари ва тизимларига: қон, жигар, иммун ва эндокрин тизимлар, моддалар алмашинувига таъсир қилувчи яллиғланишолди цитокинидир.

ИЛ-1 β ни миқдори ОА МС сиз беморларда, ўртача $28,4 \pm 1,3$ пг/мл ни ташкил қилиб назорат гуруҳи маълумотларига нисбатан 1,35 баробар ортиши билан характерланади ($p < 0,05$), ОА МС ли беморларда эса бу кўрсаткич назорат гуруҳига нисбатан 1,73 марта ошган ($36,2 \pm 1,9$ пг/мл), ($p < 0,01$). Шунини таъкидлаш лозимки, ОА МС фонида бўлган беморларда ИЛ-1 β МС сиз беморларга нисбатан ишончли ошди ($p < 0,05$) (4-расм).



4-расм. ОАли беморларда ИЛ-1 β миқдори, пг/мл.

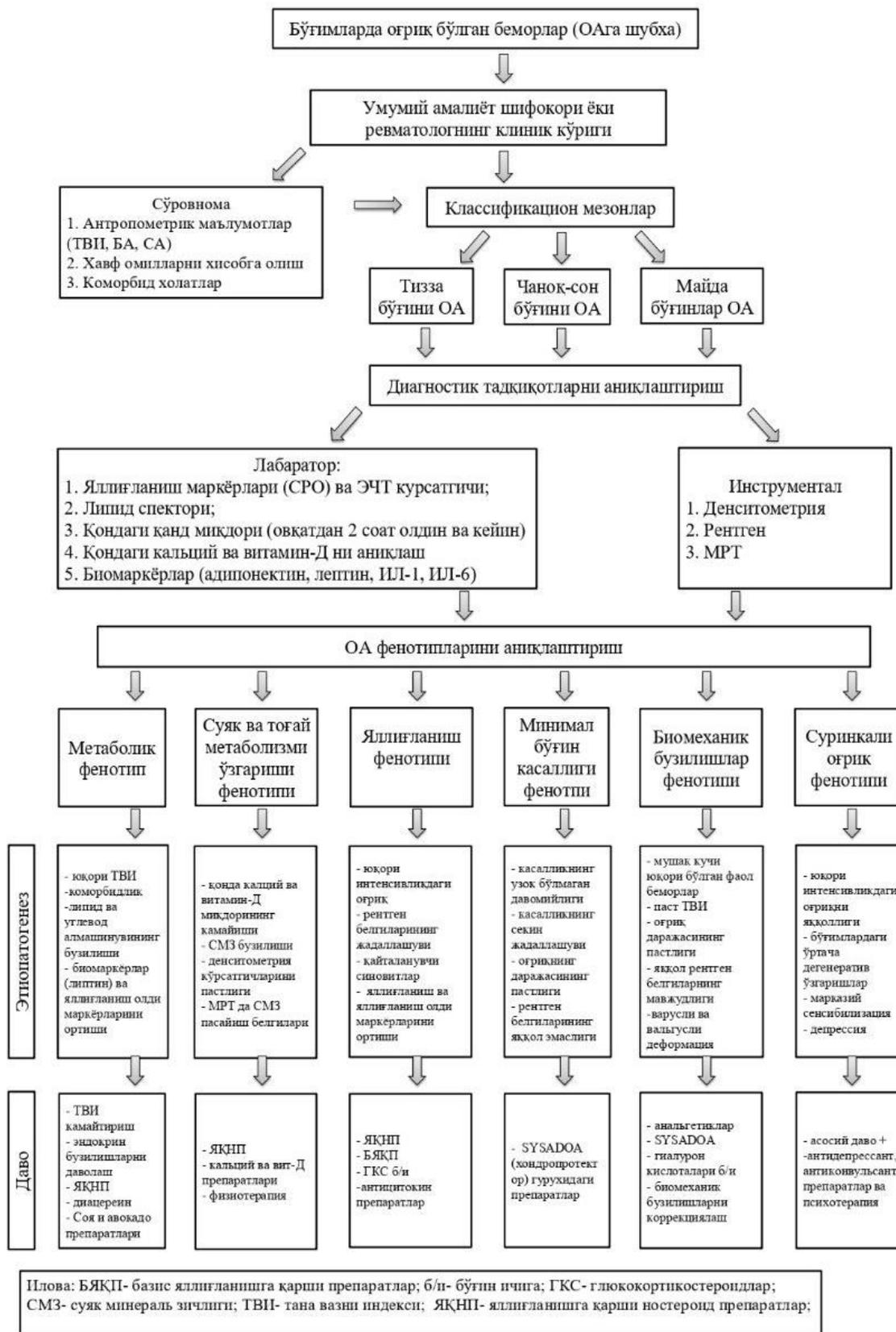
МС - ОА нинг кечишига таъсир этувчи омилдир. Текширилган беморларнинг орасида ИЛ-6 даражасини ўрганиш шуни кўрсатдики, ОА ИЛ-6 даражасининг ошишига ёрдам беради, бу ўртача $11,2 \pm 0,7$ пг/мл ни ташкил этган, бу назорат гуруҳи қийматларидан 2,5 баравар юқори ($p < 0,01$). Келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, МС билан касалланган ОАли беморларда ИЛ-6 даражаси ўртача $16,8 \pm 0,4$ пг/мл ни ташкил этган, бу назорат гуруҳи қийматларидан 3,7 баравар юқори ($p > 0,001$) (5-расм). Шунини таъкидлаш керакки, МС бўлган ОА беморлар гуруҳида ИЛ-6 синтези МС бўлмаган беморларга нисбатан 1,5 баравар юқори бўлиши кузатилди ($p < 0,01$).



5-расм. ОАли беморларда ИЛ-6 миқдори, пг/мл.

Биз цитокинлар ва касалликнинг давомийлиги, семизлик ва радиологик кўринишлар каби клиник аломатлар ўртасидаги узвий корреляцион боғлиқликни ўрганиб чиқдик. Адипонектин барча кўрсаткичлар билан тескари корреляцияга эга бўлди. Лептин ва ИЛ-6 барча кўрсаткичлар билан тўғри корреляцияга, ИЛ-1 β эса касаллик давомийлиги билан тескари, семизлик ва рентгенологик ўзгариш билан тўғри корреляцион боғлиқликга эга бўлди. Шундай қилиб, ОА турли хил этиологияли ва ўхшаш иммунологик ва клиник кўринишга, турли корреляцион боғлиқликга эга бўлган гетероген касаллик бўлиб, адипоцитокинлар ва яллигланиш олди цитокинлари иштирокида нафақат тоғай ва субхондрал суяклар зарарланиб, балки бўғимларнинг барча таркибий қисмларини жароҳатлайди. ОАли беморларда цитокинларнинг синтези эса ўз навбатида абдоминал семизлик билан узвий боғлиқ бўлиб, МС ОАда бўғинларнинг таркибий қисмларига, оғриқ синдромига, касалликнинг кечишига, рентген суратига ва функционал қобилиятига сезиларли даражада таъсир қилади.

ОАни эрта ташхислаш ва даволаш алгоритми.



ХУЛОСАЛАР

1. Ёғ тўқималарининг хажм ва масса кўрсаткичлари, семизлик ва метаболик бузилишлар мавжудлиги, ОА билан оғриган беморларда метаболик синдромнинг юқори частотада учраши ($p < 0,01$) аниқланди.

2. ОА билан МС беморларда бўғимларнинг билатерал зарарланиши, сурункали оғриқ синдромининг интенсивлиги ва давомийлиги, функционал фаолликнинг пасайиши, ҳаёт сифати индекси кўрсаткичлари (ВАШ, WOMAC, НАQ) камайиши қайд этилди.

3. ОАда адипонектин ишлаб чиқаришининг етишмовчилиги (назорат гуруҳи қийматларидан 1,6 марта паст, $p < 0,01$) яллиғланиш маркёрларининг юқори даражаси билан биргаликда (ИЛ-1 β 1,35 марта, $p < 0,05$ ва ИЛ-6 2,5 марта, $p < 0,01$) бўғимларнинг функционал етишмовчилигини ривожланишига мойиллик туғдиради.

4. ОАда МС фонида лептин концентрациясининг ортиши ОА нинг прогрессирланиши билан ва яллиғланиш маркёрларининг ИЛ-1 β 1,73 марта ($p < 0,05$) ва ИЛ-6 3,7 марта ($p < 0,001$) ортиши билан боғлиқ.

5. Адипоцитокинлар (адипонектин, лептин) касалликни ташхислашда ва ривожланишини прагнозлашда биомаркер бўлиб ҳисобланади.

6. Кенг қамровли клиник, биохимик, иммунологик ва инструментал текширув натижалари асосида ОА билан оғриган беморларда ОА нинг олтита клиник фенотиплари аниқланди, қайсики, метаболик бузилишлар, оғриқ синдромининг хусусияти, синовит ва бўғимларда деструктив жараёнлар билан ажралиб туради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

РАМАЗАНОВА НИГОРА АСРОРОВНА

**КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ И
ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ
ОСТЕОАРТРИТОМ**

14.00.05 – Внутренние болезни

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

ТАШКЕНТ – 2023

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2020.2.PhD/Tib1154.

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

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

Научный руководитель:

Мирахмедова Хилола Тухтасиновна
доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Хамраев Абдор Асрарович
доктор медицинских наук, профессор

Алиахунова Мавжуда Юсупахуновна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

**Ташкентский педиатрический
медицинский институт**

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2023 г. в ____ часов на заседании Научного совета 04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел./Факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована, № ____). (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фаробий, 2. Тел./Факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2023 год.
(Протокол рассылки № ____ от « ____ » _____ 2023 года)

А.Г. Гадаев

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

Д.А. Набиева

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

А.Л. Аляви

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Остеоартрит (ОА) – многофакторное гетерогенное заболевание, ставшее одной из важных социальных проблем в связи с его распространенностью, прогрессирующим течением, ограничением движений, ранней инвалидизацией, снижением качества жизни больных. В последние годы заболеваемость ОА увеличивается в связи с увеличением продолжительности жизни населения и количества случаев ожирения. Это заболевание распространено у 12-14% населения в целом¹. К настоящему времени в этиологии ОА выявлено множество независимых факторов риска. Это свидетельствует о фенотипической дифференциации больных ОА. Ожирение было признано новой хронической «эпидемией» современности и считается основным фактором риска ОА. Жировая ткань является активным эндокринным органом, синтезирующим хондроциты, липиды и другие биологически активные молекулы, участвующие в ее метаболизме, а также противовоспалительные цитокины (адипоцитокينات, интерлейкины и др.). Сообщается, что избыточное количество жировой ткани приводит к дегенерации костно-хрящевой ткани, воспалительным процессам в суставах и развитию заболеваний. В связи с этим на основании изучения метаболических и иммунологических факторов развития и течения ОА необходимость предупреждения прогрессирования заболевания считается актуальной, научной проблемой медицины.

В мире проводится ряд научных исследований по изучению патогенеза, достижению эффективности ранней диагностики и лечения ОА. Выявляются метаболические нарушения, влияющие на течение заболевания, роль биомаркеров, клинические фенотипы, значение лабораторных и инструментальных методов в диагностике ОА. Изучаются характерные рентгенологические, МРТ, денситометрические показатели. Большое значение имеет оценка роли метаболического синдрома в патогенезе, диагностике, развитии клинической картины, профилактике прогрессирования и методов лечения ОА.

В нашей стране ведется большая работа по совершенствованию системы здравоохранения и социальной защиты населения, адаптации медицинской системы к требованиям мировых стандартов. Для улучшения медицинской помощи государством поставлены важные задачи, направленные на «...повышение качества специализированного медицинского обслуживания населения, внедрение современных методов профилактики, диагностики и лечения...»². Важность в выполнении этих условий имеет первостепенное значение.

¹ Aiyong Cui et al., 2020. Global, regional prevalence, incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies EClinicalMedicine

² Указ Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года №5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения».

Диссертационное исследование решает задачи, определенные в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-6110 «О мерах по внедрению совершенно новых механизмов в деятельности первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности реформ в системе здравоохранения» от 12 ноября 2020 г., №ПП-4891 «О дополнительных мерах по обеспечению здоровья населения за счет дальнейшего повышения эффективности медицинской профилактики» от 12 ноября 2020 г., и другие нормативные акты, относящиеся к этой сфере деятельности.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан. Исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Ожирение и возраст больных являются основными факторами риска ОА, и его распространенность в будущем будет увеличиваться из-за старения населения и эпидемии ожирения (Ewa M. Roos et al., 2016). Слабовыраженное воспаление, связанное с уровнем IL-6 и TNF- α в сыворотке крови играет важную роль в патогенезе и симптоматике ОА. (S. Kluzek et al., 2016; Варонько И.А., 2018; Насонов Е.Л., 2013; Лахин Д. И. 2013;). Проблема ранней диагностики ОА крайне актуальна и является сложной задачей (L. Zhongyang et al., 2021; Бадочкин В.В., 2013). Американская ассоциация ревматологов (ACR) предложила классификацию ОА, которая считается основной, но она, отражает более поздние симптомы заболевания (Altman R., et al., 1991). На сегодняшний день идет разработка диагностических критериев раннего остеоартрита (Luyten F.P. et al. 2018). Многими авторами изучена особенность течения ОА (Bastick A.N. et al., 2016; de Koning E.J., 2018; D. Schiphof et al., 2019). Имеются данные о большом влиянии МС на развитие и прогрессирование ОА. Установлено возрастание риска развития ОА более чем в 2 раза у пациентов с МС (Benjamin Raud et al., 2020; Qizhao Tan, Ai Jiang, et al. 2021; Алексеева Л.И. и др., 2019; Воронкова Н. Б., 2005; Горбунова Д. Ю., 2018; Курылева К. В., 2004; Таскина Е.А. и др., 2018;). Рассмотрены возможные механизмы, с помощью которых каждый фактор МС участвует в возникновении и прогрессировании ОА (Qizhao Tan, Ai Jiang, et al. 2021; Kenneth Lo, Manting Au et al., 2022)

Определение адипоцитокинов как биомаркеров ОА является актуальным и позволяет проводить раннюю диагностику заболевания, прогнозировать клиническое течение и отслеживать эффективность лечения на индивидуальном уровне (Mobasher A. et al., 2017). Адипоцитокины указывают на предстадию ОА коленных суставов до появления клинических проявлений (Abella V. et al., 2017; Hoff P. et al., 2013; Acquarone E. et al., 2019; Головач И.Ю., 2015). Достижением в изучении ОА коленных суставов явилось выделение фенотипов (Dell'Isola and Steultjens, 2018; Y. Henrotin 2022; Лиля А.М., 2019), которые отличаются патогенезом и клиническими проявлениями.

В Узбекистане ряд ученых проводили научные исследования по диагностике и лечению ОА (Ажикулов Р. Н., 2016; Махмудова М. С., 2007;

Таиров Э.С., 2012). Имеются работы по сочетанию ОА с остеопорозом (Абдуллаев А. Х., Бобаев Н.М., 2019; Камалова Н. А., 2012; Рустамова У.М., 2016;).

Европейская антиревматическая лига (EULAR) определила четыре приоритетных направлений при изучении ОА: эпидемиология, биомаркеры, визуализация и терапия (Peter M. et al., 2020). До настоящего времени изучение значимости воспалительных биомаркеров и провоспалительных цитокинов для диагностики и влияния на клиническое течение ОА с МС остаётся малоизученным. Данные о взаимосвязи МС при ОА с клиническими и иммунологическими показателями и определением фенотипов заболевания в доступной литературе представлены недостаточно.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа проводилась в рамках плана научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии №011800229 по темам «Поиск новых способов диагностики и высокоэффективного лечения заболеваний внутренних органов» и «Разумные пути профилактики заболеваний» (2018-2022гг.)

Цель исследования: оценить влияние и взаимосвязь метаболических, клинических и иммунологических нарушений у больных остеоартритом.

Задачи исследования:

изучить влияние метаболического синдрома на клиническое течение остеоартрита;

оценить влияние биомаркеров (адипонектин, лептин) на клиническое течение и диагностику остеоартрита;

определить роль провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1 β , интерлейкин-6) в патогенезе остеоартрита;

выделить клинические фенотипы больных остеоартритом;

изучить связь метаболических, клинических и иммунологических нарушений у больных ОА;

Объектом исследования явились 166 больных остеоартритом в возрасте от 45-75 лет находившихся на стационарном и амбулаторном лечении в отделениях ревматологии, Республиканском ревматологическом центре СКАЛ артрологии, реабилитации внутренних болезней многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии.

Предмет исследования сыворотка венозной крови, результаты биохимических и иммунологических исследований, данные рентгенографического, денситометрического, МРТ исследования

Методы исследования. В исследование были включены клинические, функциональные (ВАШ, WOMAC, NAQ, RHQ-9), общеклинические лабораторные, биохимические, острафовые, иммунологические (адипонектин, лептин, ИЛ-1 β , ИЛ-6), инструментальные (рентгенологические, МРТ денситометрические) и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

выявлено, у больных остеоартритом снижение уровня адипонектина ассоциируется с повышенным синтезом маркеров воспаления (интерлейкин-1 β , интерлейкин-6);

доказано, что увеличение концентрации лептина у больных остеоартритом на фоне метаболического синдрома ассоциировано с резким нарастанием провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1 β , интерлейкин-6);

показано, что недостаточность продукции адипонектина и увеличение концентрации лептина в сочетании с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов, способствует прогрессированию заболевания и функциональной недостаточности суставов;

на основании клинико-лабораторных, иммунологических и инструментальных показателей основывается влияние различных клинических фенотипов остеоартрита на течение заболевания, лечение и прогноз;

Практические результаты исследования:

определена значимость объемов и массы жировой ткани у больных остеоартритом в диагностике метаболического синдрома;

предложено определение биомаркеров воспаления (адипонектин, лептин) и провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β и ИЛ-6) для оценки тяжести течения остеоартрита на фоне метаболического синдрома;

показано преимущество МРТ перед рентгенологическим исследованием больных остеоартритом в ранней диагностике и выявлении структурных изменений;

рекомендовано использовать алгоритм, разработанный с учетом фенотипов, для диагностики остеоартрита и выбора патогенетический обоснованного лечения;

Достоверность полученных результатов. Достоверность методов исследования обоснована наличием обширного спектра информационных методов, использованных в исследовании, их теоретической и практической точностью, достаточностью объектов исследования, использованием современных методов диагностики, основанных на клинических, анамнестических, биохимических, инструментальных и статистических методах, дополняемых друг друга, статистической обработкой полученных данных с использованием современных компьютерных технологий, а также сравнением результатов, полученных в ходе исследования с результатами отечественных и зарубежных исследований.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования обосновывается тем, что изучение МС у больных ОА позволило выявить закономерности его частоты в зависимости от пола, веса больных, нарушения липидного, углеводного обменов. Определено значение уровня адипоцитокинов и цитокинов в патогенезе ОА, выявлена зависимость этих показателей от МС. Так, увеличение лептина, цитокинов и снижение адипонектина у больных ОА

ассоциировано с МС, тяжелым течением клинических проявлений и прогрессированием заболевания.

Практическая ценность работы заключается в том, что показано влияние МС на патогенез, течение и на клинические проявления ОА. МРТ суставов предложено для включения в диагностический алгоритм обследования пациентов ОА в качестве метода своевременной постановки диагноза и определения степени активности, для дифференциальной диагностики артритов с заболеваниями со схожей клинико-рентгенологической картиной. Знание клинических фенотипов ОА позволит практическим врачам (врачам общей практики, терапевтам, ревматологам) проводить целенаправленную профилактику и определять тактику лечения. В этом поможет разработанный алгоритм диагностики и лечения больных ОА с учетом фенотипа заболевания.

Внедрение результатов исследования. На основании данных, полученных в ходе исследования с целью оценки клинических, метаболических и иммунологических нарушений у больных остеоартритом уверждена:

методическая рекомендация «Клинические фенотипы остеоартрита коленного сустава и подходы к их лечению» (Заключение Министерства здравоохранения №8 н-з/581 от 26.10.2022г.). Методическая рекомендация даёт возможность при определении клинических фенотипов проводить раннюю диагностику и этиопатогенетическое лечение остеоартрита;

методическая рекомендация «Особенности течения и подходы к терапии остеоартрита на фоне метаболического синдрома» (заключение Министерства здравоохранения №8 н-з/581 от 26.10.2022г.). Методическая рекомендация даёт возможность оценить течение и показатели качества жизни больных остеоартритом с метаболическим синдромом и проводить профилактику и соответствующее лечение;

Полученные научные результаты по клиническим особенностям, метаболическим и иммунологическим нарушениям у больных остеоартритом внедрены в клиническую практику Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации, Республиканского ревматологического центра СКАЛ многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии (Заключение Министерства здравоохранения от №08-39983 от 26.10.2022г.). Это внедрение в клиническую практику позволило улучшить диагностику и профилактику в зависимости от клинического фенотипа ОА, добиться эффективности лечения, сократить сроки пребывания больного в стационаре на 2 дня и снизить затраты на лечение.

Апробация результатов исследований. Результаты данного исследования были обсуждены на 4 научно-практических конференциях, в том числе на 3 международных и 1 республиканском.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 17 научных работы, из них 5 статей: в том числе 3 –

республиканских и 2 в зарубежных, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 107 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** сформированы актуальность и востребованность проведенного исследования, цели и задачи, показано соответствие исследований приоритетным направлениям развития современной науки изложены научная новизна и практические результаты, приведены сведения о внедрении результатов исследований в практику, а также опубликованные работы и структура диссертации.

Первая глава диссертации **«Клинические особенности метаболических и иммунологических нарушений у больных остеоартритом (обзор литературы)»** посвящена анализу современной литературы, в которой приводятся данные о распространенности, этиологии, патогенезе, клинических проявлениях, принципах диагностики, о роли метаболических и иммунологических нарушений у больных ОА. Представлены сведения о клинических фенотипах ОА. Особое значение отведено роли ожирения и адипоцитокинов в развитии и прогрессии ОА.

Во второй главе **«Материал и методы исследования»** дана общая характеристика обследованных больных, а также описаны методы клинических, лабораторных, иммунологических и инструментальных исследований, использованных в работе. Для решения поставленных задач было обследовано 166 больных ОА в возрасте от 47 до 75 лет (средний возраст $57,90 \pm 7,60$), находившихся на лечении в отделениях ревматологии, реабилитации внутренних болезней Республиканском ревматологическом центре СКАЛ артрологии многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии. Мужчин было 14,4%, женщин 85,6%.

Суставной синдром оценивался на основании расспроса больных, осмотра пораженных суставов, пальпации, проведения функциональных проб, клинических критериев ACR 1991г. Оценка интенсивности боли проводилась по ВАШ. Использовали опросник WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities oateoarthritis index), функциональный индекс качества жизни HAQ (Health Assessment Questionare), шкалу депрессии PHQ-9, а так же степень функциональной способности суставов по Steinbroger.

Диагноз МС ставили на основании: 1 основного и 2 дополнительных критериев (по классификации IDF, NHLBI, АНА, WHF, IAS и IASO 2009 года).

Рассчитывались ИМТ и показатели объемов и массы жировой ткани в организме: объёмы общей жировой ткани (ОЖТ), висцеральной жировой ткани (ВЖТ), подкожный жировой ткани (ПЖТ); массы общей жировой ткани (ОЖТ) и без жировой ткани (БЖТ).

Лабораторные исследования включали общий анализ крови и мочи, острофазовые показатели (С-реактивный белок и ревматоидный фактор), биохимические исследования крови (сахар крови, липидный спектр, АСТ, АЛТ, билирубин, общий белок, мочевиная кислота, мочевиная, креатинин, витамин Д и кальций). Острофазовые показатели определяли количественным методом на полуавтомате Humalyzer Primus, реактив Human Medical Осие. Лабораторные исследования проводились в лаборатории многопрофильной клиники ТМА.

Иммунологические анализы исследовались в Институте иммунологии и геномики человека АН Рес.Уз. Для определения уровня сывороточных цитокинов (адипонектин, лептин, ИЛ-1 β , ИЛ-6) применялся метод ИФА с использованием тест-системы АО «ВЕКТОР БЕСТ» (Россия), (DVC-Canada) согласно инструкции.

Из инструментальных методов исследования проводили рентгенографию, МРТ и денситометрию. Рентгенографию суставов оценивали по классификации Kellgren-Lowgrens. С целью определения не только костных, но и структурных изменений суставов было проведено МРТ суставов. Минеральную плотность костей (МПК) определяли с помощью денситометрии. Проводились ЭКГ и ЭХОКГ.

Полученные данные были подвергнуты статистической обработке на персональном компьютере Pentium IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2016, включая использование встроенных функций. За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $p < 0,05$. Для анализа корреляции признаков был рассчитан коэффициент парной корреляции Пирсона (r).

В третьей главе **«Клиника-лабораторная и инструментальная характеристика больных остеоартритом»** приведены клинические данные ОА: характер боли, утренняя скованность, снижение функциональных возможностей сустава, болезненные точки, крепитация, признаки воспаления, ощущение напряжённости в суставе, деформация суставов, критерии метаболического синдрома, клинико-лабораторные и инструментальные показатели заболевания.

В зависимости от наличия метаболического синдрома больные ОА были разделены на 2 группы: 1-я (n=53) без метаболического синдрома, 2-я (n=113) с метаболическим синдромом.

В обеих группах большинство больных ОА имели длительность заболевания больше 2 лет. Чаще отмечалось билатеральное поражение суставов. Боль имела механический и стартовый характер. Наличие утренней скованности продолжительностью до 30 мин была у большинства больных в обеих группах. Крепитация суставов была характерна для 84% больных, тогда как припухлость и деформация, наблюдалась у 1/3 больных ОА.

ОТ, ОБ, ИМТ у больных ОА с МС увеличены у мужчин и женщин. Однако достоверное увеличение показателей между группами наблюдалось только среди женщин ($p < 0,01$), тогда как у мужчин только по ИМТ ($p < 0,05$).

Среди больных с МС превалировало ожирение II-III степени (56%). Ожирение смешанного типа было у 65% больных.

Таблица 1

Показатели объемов и массы жировой ткани у больных ОА

Показатели	ОА без МС	ОА с МС
ООЖТ, л	19,41±5,02	42,41±7,98*
ОВЖТ, л	0,84±0,65	3,96±0,68**
ОПЖТ, л	18,57±4,5	38,46±7,49*
МЖТ, кг	17,91±4,64	39,15±7,37*
МБЖТ, кг	55,16±3,46	58,09±4,85

Примечание: р-уровень значимости различия средних показателей при сравнении ОА без МС и с МС: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

Как видно из таблицы в группе больных с МС все показатели объемов и массы жировой ткани как подкожной, так и висцеральной повышены ($p < 0,05$). При наличии у больных МС увеличение общего веса наблюдалось за счет массы жировой ткани. Известно, что избыточное накопление висцерального жира, независимо от массы тела, ведет к дислипидемии, инсулинорезистентности, АГ и увеличивает риск прогрессирования ОА.

Наиболее часто встречающейся сопутствующей патологией у больных ОА были артериальная гипертензия у 71%, анемия у 51%, пиелонефрит у 46%, дисциркуляторная энцефалопатия у 44%, ИБС у 43%, жировой гепатоз у 25%, сахарный диабет 2 тип у 20%.

Высокое АД является одним из критериев МС. Показатели уровня систолического и диастолического АД достоверно повышались в группе больных с МС. АГ была чаще симптоматической за счет МС, пиелонефрита, сахарного диабета 2 типа.

Нами было изучено влияние МС на клинические показатели ОА. Комплексная оценка боли и функции в коленных суставах были изучены по шкале ВАШ и опроснику WOMAC. Функциональная способность определена по опроснику NAQ и шкале депрессии PHQ-9 (Табл.2)

Таблица 2

Оценка боли и физической функции у больных ОА

Показатели	ОА без МС	ОА с МС
Боль по шкале ВАШ (мм)	45,0±3,54	67,0±3,54***
WOMAC боль	10,12±1,24	13,88±1,26*
WOMAC скованность	5,4±0,98	6,88±0,90
WOMAC функциональная недостаточность	45,75±2,28	56,4±2,69**
WOMAC суммарный	68,61±4,03	83,63±3,51**
PHQ-9 шкала депрессии	7,0±1,36	12,0±1,55*
NAQ функциональный индекс качества жизни	1,6 ±0,21	2,1±0,12*

Примечание: р-уровень значимости различия средних показателей при сравнении ОА без МС и с МС: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

Сравнительная оценка показателя ВАШ выявила более значимый характер болевого синдрома у пациентов ОА с МС ($p < 0,001$). По опроснику WOMAC больные ОА с МС имели более интенсивную боль, более длительную скованность и большую степень функциональной недостаточности суставов ($p < 0,05$, $p < 0,01$). Показатель функционального индекса качества жизни HAQ снижен значительно в группе больных с МС ($p < 0,05$). Депрессия часто является элементом патогенетической связи «боль-депрессия». Депрессия извращает восприятие боли у больных ОА. При оценке психоэмоционального состояния по шкале PHQ-9 установлено, что по мере длительности ОА, степени ожирения и рентген выраженности стадии, уровень боли и депрессии возрастает.

Нами было изучено влияние МС на лабораторные и инструментальные показатели ОА. Если суммировать у одних и тех же больных положительные показатели СОЭ ($p < 0,05$) и С-реактивного белка ($p < 0,01$) то почти у 1/3 из них отмечалось их повышение, а у больных с МС с высокой достоверностью. Это подтверждают и клинические данные (болезненность и припухлость суставов) говорящие о синовите.

Для оценки компонентов МС были изучены показатели липидного и углеводного обменов.

Таблица 3
Показатели липидного и углеводного обменов у больных ОА

Показатели	ОА без МС	ОА с МС
Холестерин (ХС), ммоль/л	5,06±0,35	6,3±0,286***
ХСЛПНП, ммоль/л	3,72±0,203	4,16±0,122
ХСЛПВП, ммоль/л	1,4±0,135	0,94±0,091**
Триглицериды (ТГ), ммоль/л	1,94±0,156	2,6±0,169**
Коэффициент атерогенности (КА)	3,6±0,431	5,7±0,201***
Нарушения глюкозы натощак, ммоль/л	5,6±0,231	6,2±0,102**

Примечание: р-уровень значимости различия средних показателей при сравнении больных ОА без МС и с МС: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$;

Уровень всех показателей кроме ХС ЛПНП был выше со значимой разницей ($p < 0,01$, $p < 0,001$) у больных ОА с МС, по сравнению с больными ОА без МС.

Для определения минеральной плотности костей измерялся уровень кальция и витамин Д в крови, а также проводилось денситометрия. Почти у половины больных уровень кальция (46%) и витамина Д (58%) в крови находился ниже нормы. Снижение показателей денситометрии наблюдалось у 42% больных в виде остеопении и остеопороза. Остеопения отмечалась чаще (30%), чем остеопороз (12%).

Больным проводилось комплексное инструментальное обследование пораженных суставов.

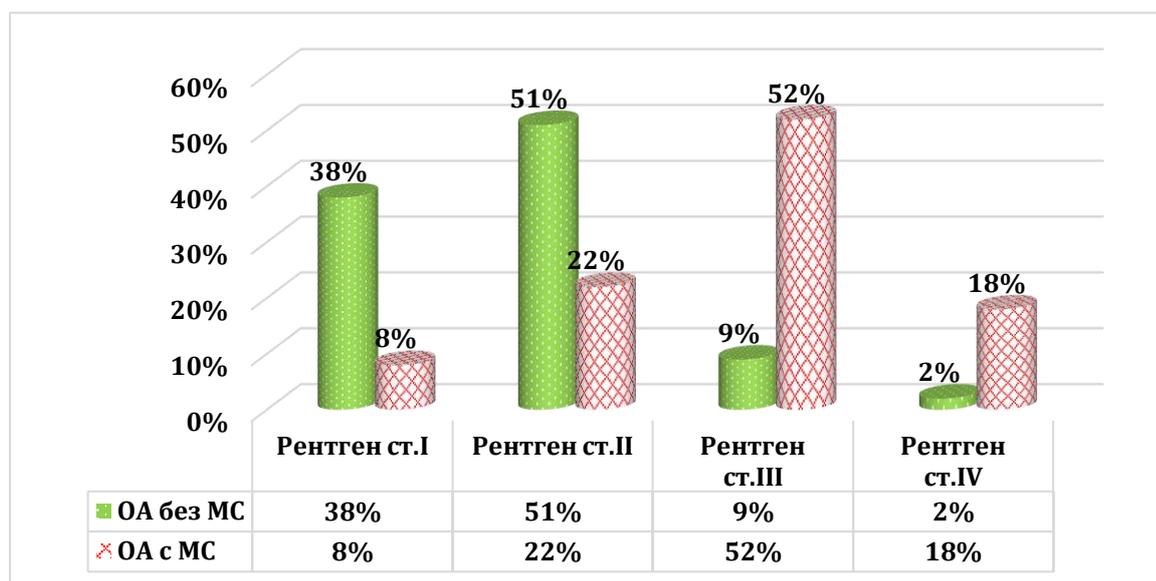


Рис. 1. Рентгенологические стадии ОА коленных суставов

Как видно из приведенных рентгенологических данных у больных ОА без МС превалировала II R стадия, у больных с МС III R стадия. По данным МРТ также повторялись выводы рентгена.

Все структурные изменения по данным МРТ у больных ОА с МС были более выражены по сравнению с больными без МС. Чаще у больных с МС отмечались остеофиты, патологические изменения менисков, признаки синовита и кисты Бейкера.

Нами установлено, что МС отрицательно влияет на течение суставного синдрома при ОА. МС не только оказывает механическую нагрузку на суставы, но и воздействует системно в виде вялотекущего воспаления. В группе больных с МС был достоверно интенсивней болевой синдром по ВАШ при движениях и в покое, были достоверно нарушены показатели липидного и углеводного обмена, повышены показатели воспаления (СОЭ, СРБ), что так же указывает на негативное влияние МС на течение заболевания. Полученные данные и выделенные фенотипы определяют необходимость проведения не только базисной терапии ОА, но и коррекцию компонентов МС и конкретного фенотипа для эффективности лечения.

Мы распределили больных на 6 клинических фенотипов в зависимости от клинических и лабораторных показателей. Правильное определения фенотипа ОА даст нам выбрать дифференцированную и оптимальную стратегию при лечении. Вместе с тем необходимо учитывать, что ключевые характеристики разных фенотипов могут присутствовать у одного и того же пациента.

Таблица 4

Частота встречаемости фенотипов больных ОА.

Типы фенотипа	%	Определения
Фенотип минимального заболевания суставов	49%	У больных с фенотипом минимального заболевания суставов, была не большая продолжительность болезни (от 24 до 48 месяцев), низкий уровень боли (по ВАШ $\leq 3/10$) умеренные рентгенологические признаки (по $KL \leq II$),

		незначительные клинические симптомы и медленное прогрессирование заболевания.
Фенотип хронической боли	31%	У пациентов с фенотипом хронической боли наблюдался самый высокий уровень боли. Сильная боль сочеталась с умеренными дегенеративными изменениями суставов, низкой мышечной силой и депрессивным состоянием.
Фенотип биомеханических нарушений	21%	Фенотип биомеханических нарушений наблюдался у активных больных с хорошей мышечной силой, невысоким ИМТ. У них отмечался низкий уровень боли несмотря на выраженные рентгенологические изменения.
Воспалительный фенотип	34%	У больных с воспалительным фенотипом имелись симптомы синовита и иммунологические нарушения. У этих пациентов был высокий уровень боли и более быстрое рентгенографическое прогрессирование и высокая концентрация адипоцитокинов (лептин) и цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6 и др.). Цитокины были связаны с другими маркерами воспаления (СОЭ, СРБ).
Метаболический фенотип	87%	Метаболический фенотип наблюдался у пациентов с ожирением или с его компонентами. Больные сахарным диабетом, ожирением, нарушением липидного и углеводного обменов относились к этому фенотипу. Жировая ткань рассматривается как источник противовоспалительных цитокинов, которые являются основным фактором развития и прогрессирования ОА. Ожирение так же оказывает и механическую нагрузку на суставы.
Фенотип изменения метаболизма костей и хряща	8%	Фенотип изменения метаболизма костей и хряща определялся по данным содержания кальция, витамина Д, денситометрии и МРТ.

Чаще всего отмечались метаболический фенотип (87%) и фенотип минимального заболевания суставов (49%).

Стратегия профилактики, ведения и лечения больных ОА должна зависеть от выявленного конкретного фенотипа.

В четвертой главе «**Взаимосвязь метаболических, клинических и иммунологических нарушений у больных ОА**» анализируется содержание адипоцитокинов (адипонектин и лептин) и влияние провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6) на клинику ОА.

Среднее значение уровня адипонектина в сыворотке крови у лиц контрольной группы составило $24,7 \pm 1,5$ пг/мл, а уровень лептина в среднем $21,7 \pm 2,9$ пг/мл.

У больных ОА без МС уровень адипонектина снижен в 1,6 раза по сравнению с данными контрольной группы и составил в среднем $15,5 \pm 0,7$ пг/мл (рис.2).

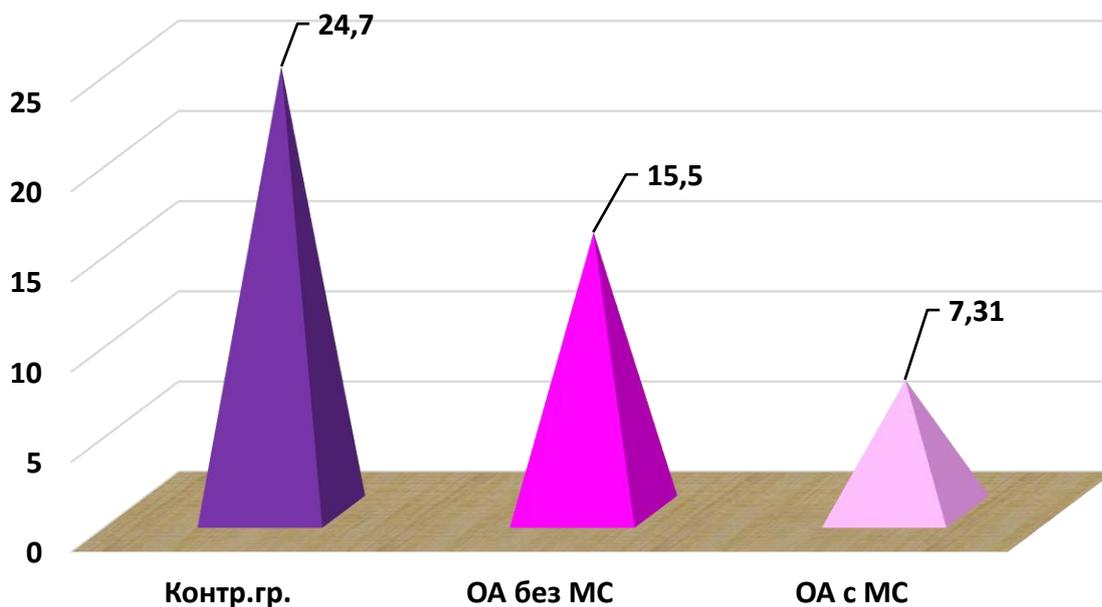


Рис. 2. Уровень адипонектина у больных ОА (пг/мл).

Уровень адипонектина у больных ОА с МС показал, что наблюдается его снижение в 3,4 раза, составляя в среднем $7,31 \pm 0,4$ пг/мл ($p < 0,001$).

Полученные результаты свидетельствуют об ассоциации уровня адипонектина с висцеральной жировой тканью. Концентрация данного адипоцитокина в сыворотке крови отрицательно коррелирует с количеством жировой ткани. Наши результаты совпадают с данными литературы (Khoramipour K. et al., 2021).

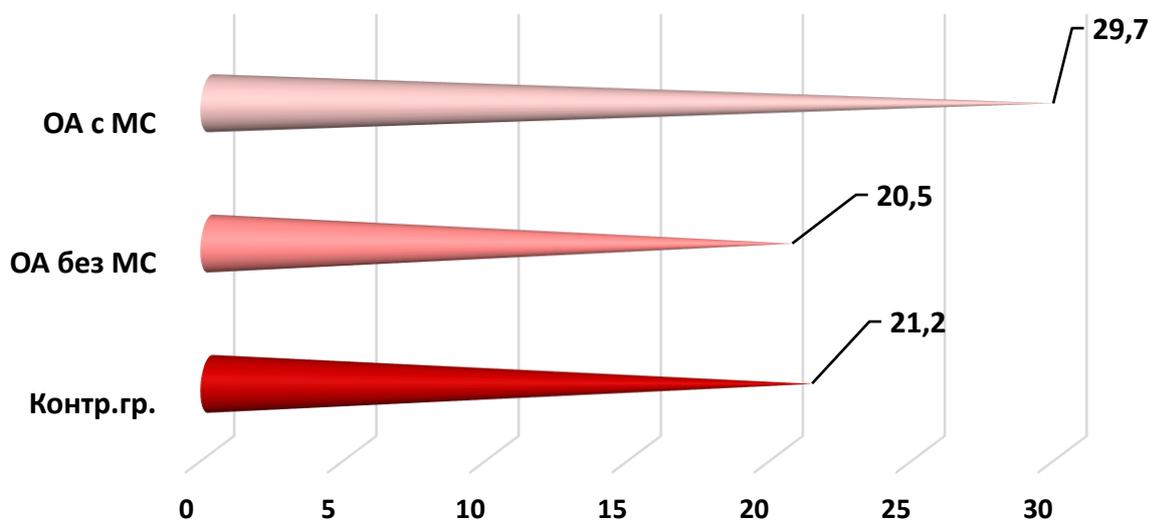


Рис. 3. Уровень лептина у больных ОА (пг/мл).

У больных ОА без МС уровень лептина был в пределах контрольных значений и составил в среднем $20,5 \pm 1,2$ пг/мл. Уровень лептина у больных ОА с МС достоверно повышался, составляя в среднем $29,7 \pm 1,1$ пг/мл, что в

1,4 раза выше контрольных значений ($p < 0,01$) (рис.3). Гиперэкспрессия лептина в хряще при ОА коррелирует со степенью его разрушения.

Таким образом, взаимосвязь ожирения и ОА рассматривается с нескольких позиций. Во-первых, избыточная масса тела меняет биомеханику сустава, увеличивая механическую нагрузку. А так же на поверхности хондроцитов обнаружены механорецепторы, чувствительные к давлению и связанные с внеклеточным матриксом сигнальным каскадом. После активации механорецепторов могут синтезироваться цитокины, матриксные металлопротеиназы, простагландины и оксид азота, повреждающие внеклеточный матрикс хряща.

Мы проанализировали ИЛ-1 β и ИЛ-6 у практически здоровых лиц, составивших контрольную группу. Как видно из представленных данных, на рисунке 5, уровень ИЛ-1 β составил в среднем $21,2 \pm 0,8$ пг/мл, а уровень ИЛ-6 составил в среднем $4,5 \pm 0,3$ пг/мл.

Как известно, ИЛ-6 – провоспалительный цитокин, оказывает влияние на многие органы и системы организма: кровь, печень, иммунную и эндокринную системы, обмен веществ.

Для пациентов ОА без МС было характерно повышение уровня ИЛ-1 β в 1,35 раза, составляя в среднем $28,4 \pm 1,3$ пг/мл ($p < 0,05$), а у больных ОА с МС этот показатель был повышен относительно контрольной группы в 1,73 раза ($36,2 \pm 1,9$ пг/мл), ($p < 0,01$). Уровень ИЛ-1 β у больных с ОА на фоне МС был достоверно выше относительно больных без МС ($p < 0,05$) (рис. 4).

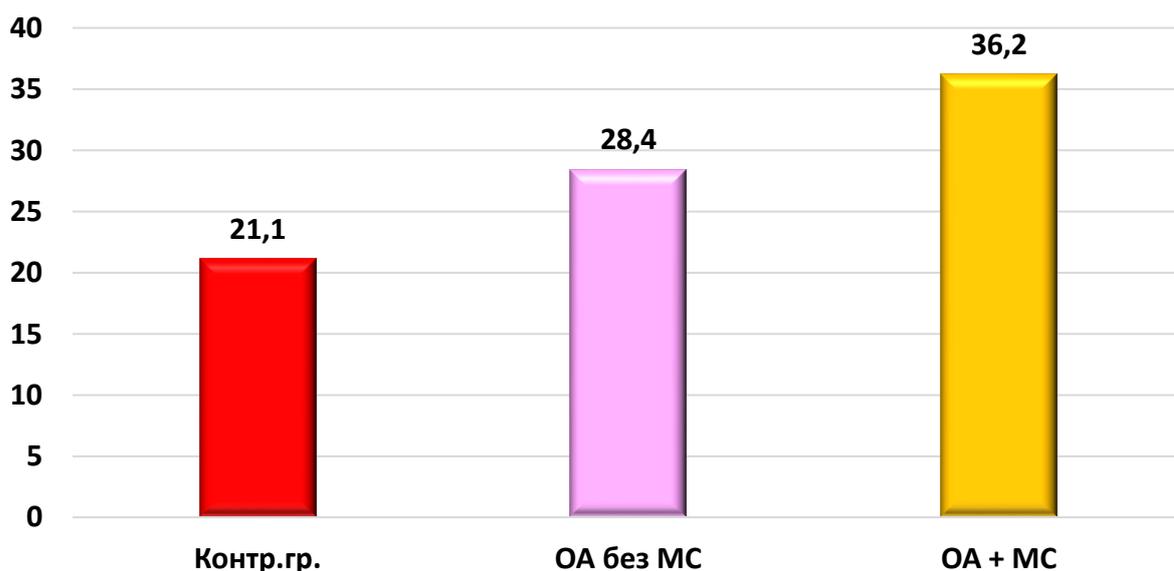


Рис. 4. Уровень ИЛ-1 β у больных ОА (пг/мл).

Уровень ИЛ-6 у больных ОА повышается и в среднем составил $11,2 \pm 0,7$ пг/мл, что МС является фактором влияющим на течение ОА. Изучение уровня ИЛ-6 у обследованных больных показал, что ОА способствует повышению уровню ИЛ-6, который в среднем равняется $11,2 \pm 0,7$ пг/мл, что в 2,5 раза выше значений контрольной группы ($p < 0,01$). Как видно из представленных

данных, у больных ОА с МС уровень ИЛ-6 составил в среднем $16,8 \pm 0,4$ пг/мл, что в 3,7 раза выше значений контрольной группы ($p > 0,001$) (Рис.5.). Синтез ИЛ-6 в группе больных ОА с МС в 1,5 раза выше, чем у больных без метаболического синдрома ($p < 0,01$).

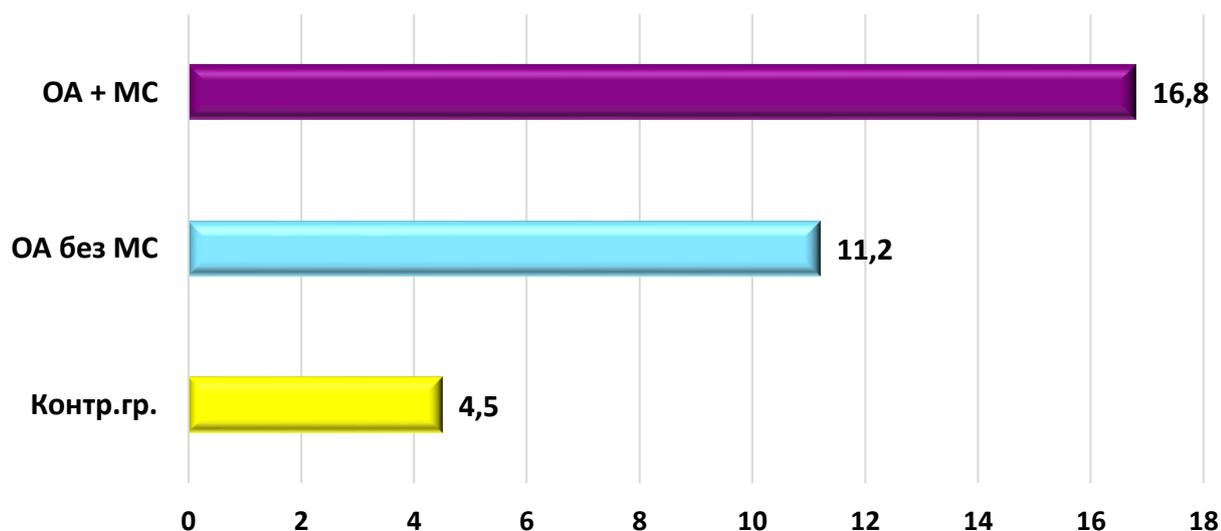
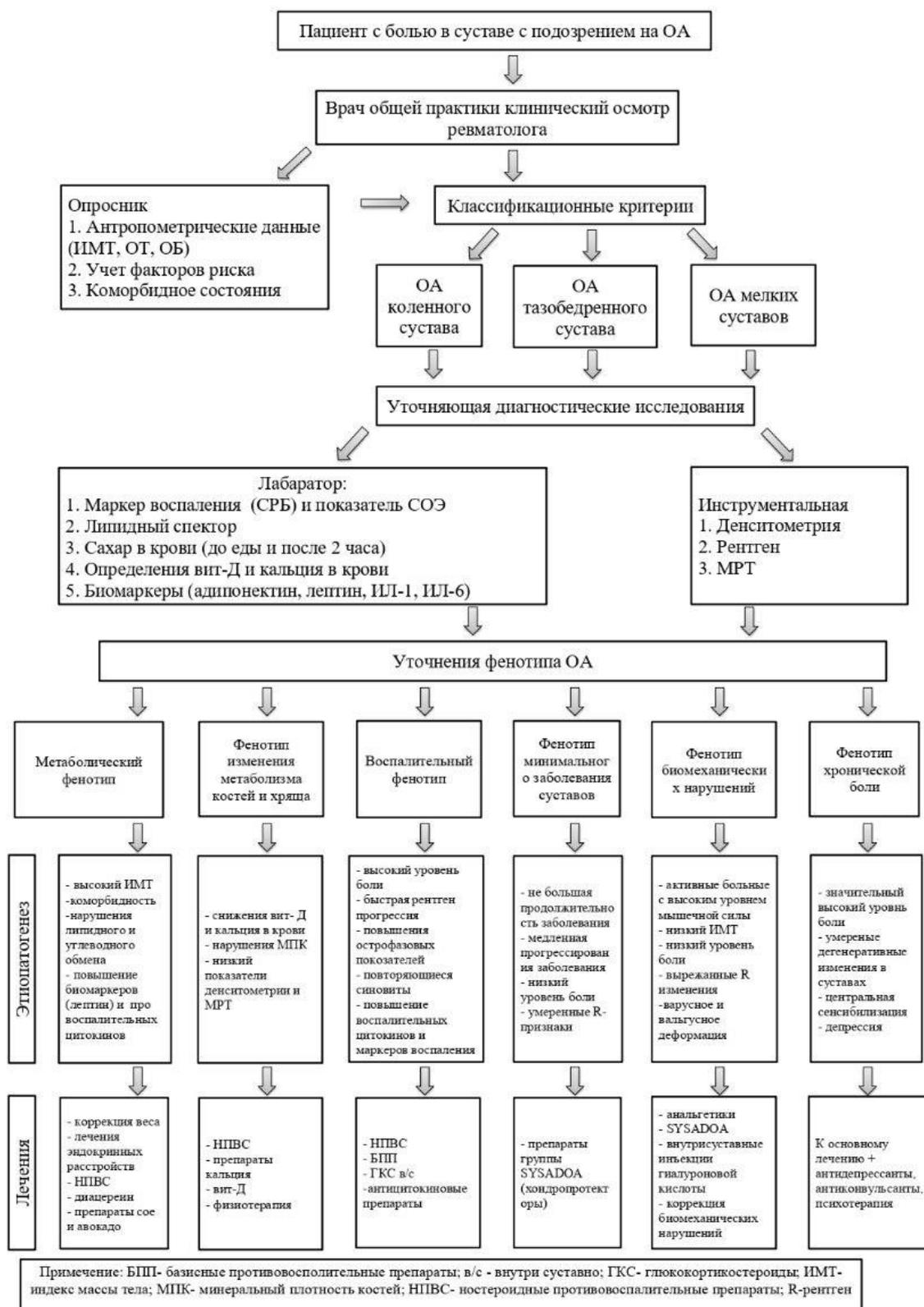


Рис. 5. Уровень ИЛ-6 у больных ОА (пг/мл)

Мы изучили прочность корреляционной связи между цитокинами и такими клиническими симптомами как длительность заболевания, ожирения и рентгенологические проявления. Адипонектин имел обратную корреляцию со всеми показателями. У лептина и ИЛ-6 со всеми показателями была прямая. Корреляционная связь у ИЛ-1 β была обратная с длительностью заболевания и прямая с ожирением и рентген изменением.

Таким образом ОА является гетерогенной группой заболеваний с различной этиологией со сходными иммунологическими и клиническими проявлениями и различной корреляционной связью. При ОА за счет адипоцитокинов и провоспалительных интерлейкинов поражаются все ткани суставов, хрящ и субхондральные кости. Выброс цитокинов у больных ОА связан с абдоминальным ожирением. МС при ОА значительно влияет на структуру суставов, болевой синдром, течение заболевания, рентгенологическую картину и функциональную способность.

Алгоритм диагностики и терапии больных ОА



ВЫВОДЫ

1. Показатели объемов и массы жировой ткани, наличие ожирения и обменных нарушений определило высокую частоту ($p < 0,01$) МС у больных ОА.

2. ОА с МС характеризуется билатеральным поражением, интенсивностью и длительностью хронического болевого синдрома, низкими показателями функциональной активности, индекса качества жизни (ВАШ, WOMAC, HAQ).

3. Недостаточность продукции адипонектина при ОА (в 1,6 раза ниже значений контрольной группы, ($p < 0,01$)) в сочетании с повышенным уровнем маркеров воспаления ИЛ-1 β в 1,35 раза ($p < 0,05$) и ИЛ-6 в 2,5 раза ($p < 0,01$) способствует развитию ОА и функциональной недостаточности суставов.

4. Увеличение концентрации лептина при ОА с МС ассоциировано с прогрессированием заболевания и нарастанием маркеров воспаления ИЛ-1 β в 1,73 раза, ($p < 0,05$) и ИЛ-6 в 3,7 раза ($p < 0,001$).

5. Адипоцитокينات (адипонектин, лептин) являются биомаркерами диагностики и прогрессирования заболевания.

6. На основании результатов комплексного: клинического, биохимического, иммунологического и инструментального обследований у больных ОА выделено шесть клинических фенотипов, которые отличаются выраженными метаболическими нарушениями, характером болевого синдрома, синовитами и деструктивными процессами в суставах.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING
THE SCIENTIFIC DEGREE DSc. 04/30.12.2019.Tib.30.02. AT
THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

RAMAZANOVA NIGORA ASROROVNA

**CLINICAL CHARACTERISTICS OF METABOLIC AND
IMMUNOLOGICAL DISORDERS IN PATIENTS WITH
OSTEOARTHRITIS**

14.00.05 – Internal disease

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

TASHKENT-2023

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2020.2.PhD/Tib1154.

The dissertation was prepared at the Tashkent medical academy.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at (www.tma.uz) and on the website of “ZiyoNet” information educational portal at (www.ziynet.uz).

Scientific adviser: **Mirakhmedova Khilola Tukhtasinovna**
Doctor of Medical Sciences, Docent

Official opponents: **Khamraev Abror Asrarovich**
Doctor of Medical Sciences, Professor

Aliakhunova Mavjuda Yusupakhunovna
Doctor of Medical Sciences, Docent

Leading organization: **Tashkent Pediatric Medical Institute**

The defense of the dissertation will take place on «____» _____ 2023 y., at _____ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel/fax: (+99878)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

The dissertation can be reviewed in the Information Resource Centre of the Tashkent Medical Academy, (registered No.____), (Address: 100109. Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel fax: (+99878) 150-78-14).

Abstract of the dissertation sent out on «____» _____ 2023 year.
(mailing report №.____ on «____» _____ 2023 year).

A.G. Gadaev
Chairman of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

D.A. Nabieva
Scientific Secretary of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

A.L. Alyavi
Chairman of the Scientific Seminar under the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the study: to assess the impact and relationship of metabolic, clinical and immunological disorders in patients with OA.

The object of the study: was 166 patients with osteoarthritis with predominant lesion of the knee joints from 45 to 75 years old who were undergoing inpatient and outpatient treatment in the departments of rheumatology, rehabilitation of internal diseases the clinic multidisciplinary of the Tashkent Medical Academy from 2018-2021.

The scientific novelty of the study is as follows:

it was found that in patients with osteoarthritis, a decrease in the level of adiponectin is associated with an increased synthesis of inflammatory markers (IL-1 β and IL-6);

it has been shown that an increase in leptin concentration in patients with osteoarthritis in the context of the metabolic syndrome is associated with a sharp increase in proinflammatory cytokines (IL-1 β and IL-6);

insufficient adiponectin production and increased leptin concentration, combined with increased levels of proinflammatory cytokines, have been shown to contribute to disease progression and functional failure of the joints;

six clinical phenotypes were identified in patients with OA based on clinical, laboratory, immunological, and instrumental parameters.

Implementation of the results of the research. Based on the scientific results obtained during the study to assess the clinical features of metabolic and immunological disorders in patients with osteoarthritis:

The methodological recommendation “Clinical phenotypes of osteoarthritis of the knee joint and approaches to its treatment” was approved (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8 n-z / 581 of 26.10.2022). These guidelines provide an optimal method for the early diagnosis of osteoarthritis and for determining the clinical phenotypes of osteoarthritis of the large joints;

The methodological recommendation “Peculiarities of the course and approaches to the treatment of osteoarthritis against the background of metabolic syndrome” was approved (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8 n-z / 581 dated 26.10.2022). This guideline provides an opportunity to assess the development and course of osteoarthritis in patients with the metabolic syndrome;

The obtained scientific results on clinical features, metabolic and immunological disorders in patients with osteoarthritis have been introduced into clinical practice of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation, the Republican Rheumatology Center SKAL of the multidisciplinary clinic of the Tashkent Medical Academy (Conclusion of the Ministry of Health dated No. 08-39983 dated 26.10.2022). This introduction into clinical practice has made it possible to improve the diagnosis and prevention depending on the clinical phenotype of OA, to achieve the effectiveness of treatment, to reduce the length of the patient's stay in the hospital by 2 days and to reduce the cost of treatment.

The structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of introduction, 4 chapters, conclusions, practical recommendations, and a list of references. The volume of the dissertation is 107 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Рамазанова Н.А., Дадабаева Н.А., Мирахмедова Х.Т. Метаболик синдром фонида остеоартритнинг кечиш хусусиятлари // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. – Тошкент. №2, 2022. – 98-100-б. (14.00.00; №13)
2. Рамазанова Н.А. Яллигланиш цитокинларининг остеоартрит клиник хусусиятларига таъсири // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. – Тошкент. №2, 2022. – 137-139-б. (14.00.00; №13)
3. Рамазанова Н.А. Современные взгляды на фенотипы остеоартрита // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. – Тошкент. №2, 2022. – С. 140-144 (14.00.00; №13)
4. Рамазанова Н.А. The level of adipokines (adiponectin and leptin) in patients with osteoarthritis // British medical journal. Great Britain. – №4(2), 2022. – P. 68-75. (14.00.00; №6)
5. Рамазанова Н.А., Дадабаева Н.А., Мирахмедова Х.Т., Саидрасулова Г.Б., Effects of the metabolic syndrome on the level of proinflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) in patients with osteoarthritis // International medical scientific journal. Art of medicine. – America. №1(2),2022. – P. 429-435. (14.00.00; №3)

II бўлим (II часть; II part)

6. Мирахмедова Х.Т., Дадабаева Н.А., Рамазанова Н.А. Патогенетические взаимосвязи остеоартроза с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Тошкент тиббиёт ахборотномаси. Специальный выпуск. Тошкент. 2018. – С. 68-70.
7. Рамазанова Н.А., Дадабаева Н.А., Донокулова З.Н. Проблемы и социальная значимость остеоартроза // Тошкент тиббиёт ахборотномаси. Специальный выпуск. Тошкент. 2018. – С. 123.
8. Рамазанова Н.А., Дадабаева Н.А., Махамадходжаева Х.Б. Клинико-морфологические проявления стадий остеоартроза. // Тошкент тиббиёт ахборотномаси. Специальный выпуск. Тошкент. 2018. – С. 123.
9. Мирахмедова Х.Т., Дадабаева Н.А., Махмудова М.С, Рамазанова Н.А. Кардиоваскулярные нарушения у больных остеоартритом крупных суставов // Сборник тезисов. X международный конгресс «Кардиология на перекрестке наук». Россия, Тюмень. 2019. – С.251-252.
10. Рамазанова Н.А., Дадабаева Н.А., Хамраев А.А. Коморбидные заболевание у больных остеоартрозом. // Тошкент тиббиёт ахборотномаси. «Медицинская наука XXI века взгляд в будущее» Международная научно-практическая конференция молодых учёных к 100-летию образования Ташкентской Медицинской Академии. Тошкент. №2, 2020. – С. 93

11. Рамазанова Н.А., Дадабаева Н.А., Хамраев А.А. Частота сопутствующих заболеваний у больных остеоартрозом крупных суставов. // Ташкент тиббиёт ахборотномаси. «Медицинская наука XXI века взгляд в будущее» Международная научно-практическая конференция молодых учёных к 100-летию образования Ташкентской Медицинской Академии. Ташкент. №2,2020. – С. 94.

12. Рамазанова Н.А., Мирахмедова Х.Т., Дадабаева Н.А. Влияние компонентов метаболического синдрома на течение остеоартрита. // қазақистан ревматологиясы. қазақистан. №2(6)2022. – С. 44-49

13. Рамазанова Н.А. Клинические проявления остеоартрита под влиянием цитокинов // қазақистан ревматологиясы. қазақистан. №2(6)2022. – С. 63-66

14. Рамазанова Н.А., Мирахмедова Х.Т. Age-related, metabolic and post-traumatic osteoarthritis phenotypes in II and III stage of knee joints osteoarthritis // France international scientific-online. conference: “Scientific approach to the modern education system”. France. №5,2022. – P. 267.

15. Рамазанова Н.А. Metabolic and immunological aspects of osteoarthritis // Texas Journal of Medical Science. America. №10,2022. – P. 1-5. ISSN NO:2770-2936. <https://zienjournals.com>.

16. Рамазанова Н.А., Мирахмедова Х.Т., Дадабаева Н.А. Особенности течения и подходы к терапии остеоартрита на фоне метаболического синдрома // Методическая рекомендация. – Ташкент, 2022. – 27 стр.

17. Рамазанова Н.А., Мирахмедова Х.Т., Дадабаева Н.А. Клинические фенотипы остеоартрита коленного сустава и подходы к их лечению. // Методическая рекомендация. –Ташкент, 2022. – 26 стр.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали
таҳририятида таҳрирдан ўтказилди.



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: 19 января 2023 года
Объем – 2,0 уч. изд. л. Тираж – 50. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 2087 - 2023. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru

