

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

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ХАЛДАРБЕКОВА МАЛИКА АХИНЖАНОВНА

**ЮВЕНИЛ РЕВМАТОИД АРТРИТ БИЛАН ОҒРИГАН БОЛАЛАРДА
АНЕМИЯ КЕЧИШИНИНГ КЛИНИК-ПАТОГЕНЕТИК
ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.09 – Педиатрия

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

ТОШКЕНТ – 2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Content of the Dissertation Abstract of Doctor of Philosophy (PhD)

Халдарбекова Малика Ахинжановна

Ювенил ревматоид артрит билан оғриган

болаларда анемия кечишининг

клиник-патогенетик хусусиятлари.....5

Халдарбекова Малика Ахинжановна

Клинико-патогенетические особенности

течения анемии у больных

ювенильным ревматоидным артритом.....27

Khaldarbekova Malika Akhinjanovna

Clinical and pathogenetic features

of the course of anemia in patients with

juvenile rheumatoid arthritis.....51

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works56

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

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ХАЛДАРБЕКОВА МАЛИКА АХИНЖАНОВНА

**ЮВЕНИЛ РЕВМАТОИД АРТРИТ БИЛАН ОҒРИГАН БОЛАЛАРДА
АНЕМИЯ КЕЧИШИНИНГ КЛИНИК-ПАТОГЕНЕТИК
ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.09 – Педиатрия

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

ТОШКЕНТ – 2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2020.4.PhD/Tib1521 рақами билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Ашурова Дилфуза Ташпулатовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Агзамова Шоира Абдусаламовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Шамсиев Фурқат Мухитдинович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Тошкент тиббиёт академияси

Диссертация химояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2024 йил «___» _____ куни соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100140, Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223-уй. Тел./факс: (+99871) 262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz).

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

Диссертация автореферати 2024 йил «___» _____ куни тарқатилди.
(2024 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.В. Алимов

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

Т.А. Набиев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

Д.И. Ахмедова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертациясининг аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурийлиги. Дунёда сўнгги йилларда касалхонага ётқизилган болалар ўртасида анемия энг кўп кузатиладиган ҳамроҳ касалликка айланди. Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, “2019 йилда анемия ногиронлик туфайли 50 миллион йиллик соғлом ҳаётнинг йўқотилишига сабабчи бўлди. Камқонликнинг асосий сабаблари озик-овқатда темир танқислиги, сурункали касалликлар, талассемия... Анемияни олдини олиш ва даволаш мумкин...”¹. Анемия билан касалланиш ҳолатларини камайтириш Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ассамблеяси томонидан қабул қилинган олтита глобал мақсадлардан бири сифатида киритилган. ЖССТ кўп тармоқли ёндашув асосида анемиянинг олдини олиш, ташхислаш ва даволашга доир комплекс чора-тадбирлар тизимини ишлаб чиқиш мажбуриятини олган². Хозирги кунда болалар ва ўсмирларда ювенил ревматоид артритда (ЮРА) камқонликнинг кенг тарқалиши "ревматоид анемия" атамасининг пайдо бўлишига олиб келди. Шу билан бирга, анемиянинг клиник кечишидаги ўзига хослик, ЮРАда анемия ривожланишининг патогенетик механизмлари етарлича ўрганилмаганлиги, уни даволашга асоссиз ёндашувлар диагностикани такомиллаштириш ва даволашнинг самарали усулларини ишлаб чиқиш зарурлигини тақозо этади.

Жаҳонда анемиянинг дифференциал диагностикаси мезонларини ишлаб чиқиш ва ЮРА билан касалланган болаларда уни даволаш усулларини такомиллаштиришга қаратилган қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Шу сабабли келгусида касалликнинг клиник-патогенетик механизмларини ўрганиш, клиник-лаборатория диагностикасини такомиллаштириш, болаларда ЮРАда камқонликни даволашнинг комплекс ёндашувини ишлаб чиқишга йўналтирилган тадқиқотларнинг олиб борилиши алоҳида илмий-амалий аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамни янада яхшилаш, айниқса, болаларда касалликларни ташхислаш ва даволаш, асоратларнинг олдини олишга қаратилган чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Шу муносабат билан аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш “...тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий этиш...”³ бўйича муҳим вазифалар белгиланди. Кўрсатилган вазифаларни амалга ошириш учун ЮРА ва касалликнинг бўғимдан ташқари кўриниши сифатида анемияни ўз вақтида аниқлаш, ташхислаш ва даволаш, шу орқали ногиронликни камайтириш, болалар ва ўсмирлар ҳаёт сифатини яхшилашга ёрдам бериш мақсадга мувофиқ.

¹<https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/anaemia>. Global Health Metrics. Anaemia–Level 1 impairment. Lancet. 2019; 393

²Walters D, Kakietek J, Eberwein JD, Shekar M. An investment framework for meeting the global nutrition target for anemia. Washington DC: World Bank; 2017

³Ўзбекистон Республикаси Президентининг 07.12.2018й. “Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида”ги ПФ-5590-сон Фармони

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2021 йил 5 майдаги “Соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотларни изчил давом эттириш ва тиббиёт ходимларининг салоҳиятини ошириш учун зарур шарт-шароитлар яратиш тўғрисида”ги № ПФ – 6221 сонли, 2022 йил 28 январдаги “2022 — 2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида”ги ПФ-60-сонли Фармонларида, 2019 йил 7 сентябрдаги “Кам учрайдиган (орфан) ва бошқа ирсий-генетик касалликларга чалинган болаларга тиббий ва ижтимоий ёрдам кўрсатишни янада яхшилаш чора-тадбирлари тўғрисида”ги ПҚ-4440-сонли, 2022 йил 25 апрелдаги “Бирламчи тиббий-санитария ёрдами аҳолига яқинлаштириш ва тиббий хизматлар самарадорлигини ошириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида” ги ПҚ-215-сонли қарорларида, ҳамда ушбу соҳага оид қабул қилинган бошқа меъерий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация иши муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқот мавзусининг республикадаги фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Тадқиқот иши Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишларига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Жаҳонда хорижий олимларнинг маълумотларига кўра, сўнгги тадқиқотлар ЮРАда анемия механизмларининг патофизиологияси ва клиник хусусиятларини ўрганишга бағишланган. Nahid Janoudi ва Ammar AlDabbagh (2021) томонидан ревматоид артритнинг гематологик кўринишларига алгоритмли ёндашув таклиф этилган. Бу ёндашувда таснифлаш қоннинг зарарланган компоненти (тромбоцитлар, гемоглобин ёки лейкоцитлар) бўйича ўтказилган ва муаллифлар дифференциал ташхисни кенгайтиришни таклиф қилишган. Shatha M. Albokhari1, Mohammed Muzaffer (2021) томонидан ўтказилган ретроспектив тадқиқот анемия бемор болаларнинг тахминан 50% да кузатилганлиги ва асосий патофизиологик механизм сифатида яллиғланиш анемиясига жавоб бериши кўрсатиб берилган. Проспектив тадқиқотларда анемиянинг бўғимлардаги рентгенологик деструктив ўзгаришларнинг ишончли даражаси, шунингдек, яшаб қолишда узок муддатли прогнознинг ёмон даражаси бўлиши мумкинлиги исботланган (Moller B., et al., 2014, Thomas C., Thomas L., 2015).

МДХ олимларининг маълумотларига кўра, ЮРАда анемия патогенезининг асоси аутоиммун жавобнинг ривожланиши, яллиғланиш цитокинларининг ажралиб чиқиши ва ретикулоэндотелиал тизимда темирнинг тўпланиши билан биргаликдаги гипопролифератив ҳолат ҳисобланади (Гринштейн Ю.И., Шабалин В.В., Кусаев В.В., 2016). Яъни, сурункали касаллик анемиясида (СКА) темир танқислиги анемиясига (ТТА) хос бўлган аниқ лаборатор белгилари топилмайди (Андреичев Н.А., Андреичева Е.Н., 2018). Шу билан бирга, қатор тадқиқотчилар ўз ишларида РА билан оғриган беморларда нафақат СКА, балки темир танқислиги ҳолатлари ҳам кузатилишини таъкидлаганлар (Суржикова Г.С., Клочкова-Абельянц С.А., 2015).

Ўзбекистон Республикасида ҳам болаларда ювенил артритни ўрганиш бўйича тадқиқотлар олиб борилган. ЮРАда жигар шикастланишининг эрта диагностик белгилари (Шомурадова Ш.Ш., Алимов А.В.. 2016), суяк тўқимасининг структуравий-функционал кўрсаткичлари (Рахимгазиев У.Г., 2018), ЮРАнинг тизимли бошланиши бўлган болаларни даволаш ва реабилитация қилишда шахсий ёндошув ишлаб чиқиш билан бирга ирсий ва иммунологик белгилар ўрганилган (Ахмедова Д.И., Ибрагимов А.А., 2022). Бироқ, маҳаллий адабиётларда анемияни даволашга хронофармакологик ёндашувни ишлаб чиқиш билан ЮРА билан оғриган болаларда анемия кечишининг клиник-патогенетик хусусиятларига бағишланган тадқиқотлар деярли мавжуд эмас.

Шуни таъкидлаш жоизки, ушбу патология бўйича кўплаб тадқиқотлар мавжудлигига қарамай ЮРА билан оғриган болаларда анемия ривожланиш патогенетизи ва уни даволаш усуллари ҳақидаги савол очиклигича қолмоқда. Шу муносабат билан анемия синдромининг дифференциал диагностик мезонларини, асоратлар ва ногиронликнинг олдини олишга қаратилган даволаш усуллари ишлаб чиқиш, шунингдек, ЮРА билан касалланган болаларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш бўйича тадқиқотлар олиб бориш замонавий болалар ревматологиясининг муҳим муаммоларидан бири ҳисобланади, бу эса ушбу диссертация мавзусининг долзарблигини асослайди.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасаси илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг “Болаларда туғма ва орттирилган касалликлар диагностикаси, даволаш ва профилактикаси усуллари тақомиллаштириш” мавзусидаги №01980006703-сонли (2019-2022) илмий-тадқиқот ишлари доирасида бажарилган.

Тадқиқот мақсади ювенил ревматоид артрит билан оғриган болаларда анемия кечишининг клиник-патогенетик хусусиятларини ўрганиш, даволаш усуллари оптималлаштиришдан иборат.

Тадқиқот вазифалари:

Ретро ва проспектив таҳлил ўтказиш ёрдамида ЮРА билан оғриган беморларда ёш-жинс ва ЮРАнинг клиник хусусиятига боғлиқ ҳолда анемиянинг кузатилиш частотасини ўрганиш;

текширилаётган беморларда анемиянинг клиник кечиш хусусиятларини ва унинг оғирлигига ювенил ревматоид артрит фаоллигининг таъсирини аниқлаш;

ювенил ревматоид артрит билан оғриган болаларда анемиянинг кечиши патогенезидаги сабаб-оқибат боғлиқликларини аниқлаш;

ювенил ревматоид артрит билан оғриган болаларда анемияни даволашда хронофармакологик ёндашув самарадорлигини синовдан ўтказиш ва анъанавий даволаш усуллари билан қиёсий баҳолаш.

Тадқиқот объекти ТошПТИ ва ТМА клиникасининг кардиоревматология бўлимларида 2017-2022 йиллар давомида даволанган 502 боланинг касаллик тарихини ретроспектив таҳлили ҳамда 3 ёшдан 18 ёшгача

бўлган 129 нафар ЮРА билан оғриган, шу жумладан, 99 нафар анемия билан ва 30 нафар анемиясиз болаларни проспектив тахлили маълумотлари бўлди.

Тадқиқот предмети сифатида клиник ва анамнестик натижалар, биокимёвий тадқиқотлар учун веноз қон ва қон зардоби олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот давомида умумий клиник, биокимёвий, инструментал ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

ретикулоцитоз ва ретикутоцитларнинг гемоглобин билан тўйинганлигининг пасайиши (RET-Hb) болаларда ЮРАнинг кечиш давомийлиги ва фаоллигининг даражаси билан боғлиқ бўлган эритроцитларнинг морфологик бузилишлари, қон зардобидида темир танқислиги ва анемиянинг кечиш оғирлигини аниқлаб бериши исботланган;

патологик жараённинг фаоллик даражаси ва ИЛ-6 нинг юқори миқдори билан боғлиқ бўлган, енгил ва ўртача даражадаги анемияли болаларда мос равишда эритропоэтин кўрсаткичи (1,9 - 3,2 марта) ва ферропортин миқдорининг (1,2 - 1,6 марта) камайиши фонидида, трансферрин эрувчан рецепторлари (sTfR, 1,1-1,3 марта), трансферрин (1,3-1,6 марта) ва ферритин кўрсаткичларининг (3-6 марта) юқори бўлиши билан темир алмашинувининг оксил-транспорт функциясининг қўпол бузилишлари исботланган;

ишончли диагностик тестлар асосидида ишончли дифференциал ташхисни таъминлайдиган, ЮРА билан оғриган енгил ва ўртача даражадаги анемияли болаларни бошқариш алгоритми ишлаб чиқилган;

ювенил ревматоид артрит билан оғриган болаларда касалликнинг фаол даврида темир препарати ва одам рекомбинант эритропоэтини билан биргаликда анемия хронотерапиясининг превентив усули самарадорлиги енгил ва ўртача даражадаги анемия билан оғриган болалар учун клиник самарадорлик индекси мос равишда 86,0% ва 73,3% ни ташкил қилганлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ЮРА билан оғриган болаларда касалликнинг фаол даврида анемияни коррекциялаш учун хронотерапиянинг превентив усули ишлаб чиқилган, ушбу усул: per os (оғиз орқали) темир (III) препарати полималтозат гидроксид (малтофер 100 мг) 1 таблетка (чайналадиган) кунига 1 марта 8 ҳафта давомида соат 21.00 дан кейин; рЭПО - 2000 м ХБ ҳафтасига 1 марта елканинг ўрта учдан бир қисмига тери остига, 8 ҳафта давомида; тушликда қизил гўштли таомларни мажбурий киритиш билан тўғри овқатланишни ўз ичига олиши билан асосланган;

ЮРА билан оғриган енгил ва ўртача даражадаги анемияли болаларни бошқариш алгоритми ишлаб чиқилган ва бу ЮРАда анемияни ташхислаш учун касалликнинг оғирлигик даражасига қараб ишончли диагностик тестлар тўплами ишлаб чиқилганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги тадқиқотда ишида самарали, адекват, юқори ўзига хосликка эга бўлагн замонавий усуллардан фойдаланилганлиги, беморларнинг етарли сони ва статистик қайта ишланадиган тадқиқот натижаларининг аниқлиги, олинган натижаларнинг халқаро ва маҳаллий тадқиқотлар натижалари билан оқилона таққослаш ва

баҳолаш, олинган натижа ва хулосаларни ваколатли ташкилотлар томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти ЮРА билан оғриган болаларда анемия ривожланиш патогенези асосида ётувчи сабаб-оқибат муносабатлари аниқланганлиги, уларнинг қон зардобидида темир ва эритропоэтин танқислиги, патологик жараённинг фаоллик даражаси ва ИЛ-6 нинг юқори миқдори сабабли юзага келадиган эритроцитлар морфологияси ва темир алмашинувининг оксил-транспорт функциясидаги қўпол бузилишлари билан тавсифланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти ювенил ревматоид артрит билан оғриган болаларда касалликнинг фаол даврида темир препарати ва одам рекомбинант эритропоэтини билан биргаликда анемия хронотерапиясининг превентив усулини қўллаш, енгил ва ўртача даражадаги анемия билан оғриган болаларда мос равишда 86,0% ва 73,3% ҳолатда клиник самарадорликга эришиши аниқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларини жорий қилиниши. Тошкент педиатрия тиббиёт институти эксперт комиссиясининг 2023 йил 9 июндаги 03/43-сонли хулосасига асосан (Соғлиқни сақлаш вазирлигига бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларида илмий ишланмаларни жорий этиш бўйича Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг 2023 йил 27 ноябрь №03/2560 сонли хати юборилган):

биринчи илмий янгилик: ретикулоцитоз ва ретикутоцитларнинг гемоглобин билан тўйинганлигининг пасайиши (RET-Hb) болаларда ЮРАнинг кечиш давомийлиги ва фаоллигининг даражаси билан боғлиқ бўлган эритроцитларнинг морфологик бузилишлари, қон зардобидида темир танқислиги ва анемиянинг кечиш оғирлигини аниқлаб бериши Тошкент вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт марказининг 06.01.2023 йилдаги 116-сонли буйруғи ва Сирдарё вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт марказининг 31.05.2023 йилдаги 106-сонли буйруғига асосан амалиётга жорий этилган. **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:** анемиянинг кечиш оғирлигига қараб эритроцитларнинг морфологик бузилишлари ва гематологик ўзгаришларини тўғри талқин қилиш хатолар сонини камайтирган ҳамда диагностик ва терапевтик ёндашувни оптималлаштирган; бунда минимал иқтисодий инвестициялар билан (натижалар гематологик анализатор томонидан тақдим этилади) диагностика сифати яхшиланган. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:** абсолют ва нисбий гемограмма кўрсаткичларини таҳлил қилиш болаларда ЮРАда анемиянинг дифференциал диагностикаси ва 44 боланинг 29 тасида хронофармакологик ёндашув самарадорлигини баҳолаш яхшиланишига олиб келган. Бунда, 15 нафар беморга 5 миллион 250 минг сўмни иқтисод қилиш имконини берган. **Хулоса:** абсолют ва нисбий гемограмма кўрсаткичлари диагностикасининг татбиқ этилиши анемияни оғирлик даражаси ва кечиши бўйича тўғри фарқлаш, хатоларни минималлаштириш, давони белгилаш ва 1 нафар бемор болага 350 000 сўм бюджет маблағини тежаш имконини берган.

иккинчи илмий янгилик: патологик жараённинг фаоллик даражаси ва ИЛ-6 нинг юқори миқдори билан боғлиқ бўлган, енгил ва ўртача даражадаги анемияли болаларда мос равишда эритропоэтин кўрсаткичи (1,9 - 3,2 марта) ва ферропортин миқдорининг (1,2 - 1,6 марта) камайиши фониди, трансферрин эрувчан рецепторлари (sTfR, 1,1-1,3 марта), трансферрин (1,3-1,6 марта) ва ферритин кўрсаткичларининг (3-6 марта) юқори бўлиши Тошкент вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт марказининг 06.01.2023 йилдаги 116-сонли буйруғи ва Сирдарё вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт марказининг 31.05.2023 йилдаги 106-сонли буйруғига асосан амалиётга жорий этилган. **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:** анемияда касаллик кечишининг оғирлигига қараб темир алмашинувининг оксил-транспорт функциясининг биокимёвий кўрсаткичлари бузилишини таҳлил қилиш, ЮРАда ўз вақтида хронофармакологик коррекционни амалга ошириш, унинг самарадорлигини мониторинг қилиш имконини беради ва болаларнинг ҳаёт сифатини яхшилайдди. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:** анемияда касаллик кечишининг оғирлигига қараб темир алмашинувининг оксил-транспорт функциясининг биокимёвий кўрсаткичлари бузилишини таҳлил қилиш, ЮРАда анемиянинг дифференциал диагностикаси яхшиланишига ва 44 боладан 29 тасида хронофармакологик ёндашув самарадорлигининг яхшиланишига олиб келган. Бунда, 29 нафар беморга 10 миллион 350 минг сўмни иқтисод қилишга эришилган. **Хулоса:** анемияда касаллик кечишининг оғирлигига қараб темир алмашинувининг оксил-транспорт функциясининг биокимёвий кўрсаткичлари диагностикасининг жорий этилиши, ЮРАда анемиянинг етакчи дифференциал диагностика белгиларини аниқлаш ва бюджет маблағларини 1 нафар бемор болага 350 000 сўм миқдорида тежаш имконини берган.

учинчи илмий янгилик: ишончли диагностик тестлар асосида ЮРА билан оғриган енгил ва ўртача даражадаги анемияли болаларни бошқариш алгоритми Тошкент вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт марказининг 06.01.2023 йилдаги 116-сонли буйруғи ва Сирдарё вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт марказининг 31.05.2023 йилдаги 106-сонли буйруғига асосан амалиётга жорий этилган. **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:** енгил ва ўртача даражадаги анемияли ЮРА билан оғриган болаларни касалликнинг фаол даврида бошқариш алгоритминини ишлаб чиқиши ва татбиқ этилиши анемия синдромини ўз вақтида ишончли дифференциал ташхислаш ва даволашни оптималлаштириш имконини беради. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:** ЮРА билан оғриган енгил ва ўртача даражадаги анемияли болаларни аниқ диагностик тестларга асосланган ҳолда даволанишнинг ишлаб чиқилган алгоритми боланинг касалхонада даволаниш муддатини 3 кунга қисқартирди. Бунда, 29 нафар бемор учун 15 750 000 сўмни иқтисод қилишга эришилган. **Хулоса:** ЮРА билан оғриган енгил ва ўртача даражадаги анемияли болаларни ишончли диагностик текширувлар асосида даволаш алгоритмининг жорий этилиши 1 нафар бемор болага 1 050 000 сўм миқдорида бюджет маблағларини тежаш имконини берган.

тўртинчи илмий янгилик: ювенил ревматоид артрит билан оғриган болаларда касалликнинг фаол даврида темир препарати ва одам рекомбинант эритропоэтини билан биргаликда анемия хронотерапиясининг превентив усулини қўллаш энгил ва ўртача даражадаги анемия билан оғриган болаларда мос равишда 86,0% ва 73,3% ҳолатда клиник самарадорликни исботлади, бу Тошкент вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт марказининг 06.01.2023 йилдаги 116-сонли буйруғи ва Сирдарё вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт марказининг 31.05.2023 йилдаги 106-сонли буйруғига асосан жорий этилган. **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:** ЮРАнинг фаол даврида анемия хронотерапиясининг профилактик усулини ишлаб чиқилиши ва татбиқ этилиши асоратларнинг кузатилиш частотасини камайтиради ва болаларнинг ҳаёт сифатини яхшилайти. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:** ЮРАнинг фаол даврида анемия хронотерапиясининг ишлаб чиқилган профилактик усули боланинг касалхонада даволанишини 3 кунга қисқартирди. Бунда, 29 нафар беморга 15 750 000 сўм иқтисод қилинган. **Хулоса:** ЮРАнинг фаол даврида анемия хронотерапиясининг превентив усулининг жорий этилиши 1 нафар бемор болага 1 050 000 сўм миқдоридаги бюджет маблағларини тежаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқот натижалари юзасидан 1 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида маъруза қилинган ва муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 14 та илмий иш нашр қилинган, шу жумладан 5 та журнал мақоласи Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертацияларнинг асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган илмий нашрларда, шундан 2 та хорижий ва 3 та республика илмий журналларида) чоп этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация иши кириш, бешта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 115 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертация ишининг биринчи боби- **“Ювенил ревматоид артритда анимеяни ташхислаш ва даволаш муаммосининг ҳолати ва ривожланиш механизмлари тўғрисидаги замонавий тасаввурлар (адабиётлар шарҳи)”**да хорижий ва маҳаллий адабиётларнинг таҳлилий шарҳи тақдим

этилган. Адабиётлар шарҳида ЮРАда анемиянинг тарқалиши ва эпидемиологияси, этиологияси ва патогенези бўйича замонавий маълумотлар таҳлил қилинган ва ЮРАнинг бўғимдан ташқари кўриниши сифатида анемиянинг клиник кечиши, уни ташхислашдаги мавжуд мезонлар батафсил баҳоланган. Ювенил ревматоид артрит билан оғриган болаларда анемияни даволаш стандартларига алоҳида эътибор қаратилган.

Диссертациянинг **“Клиник материал тавсифи ва беморларни текшириш усуллари”** номли иккинчи бобида тадқиқот материаллари ва усуллари ёритилган. Анемия синдромининг кузатилиш частотасини аниқлаш учун 2017-2022 йилларда ТошПТИ ва ТТА кардиоревматология бўлимларида даволанган 3-18 ёшли ЮРА билан оғриган беморларнинг 502 та касаллик тарихлари маълумотлари ретроспектив таҳлил қилинди. 3 ёшдан 18 ёшгача бўлган 129 нафар бола анемиянинг табиати ва унинг ЮРА фаоллиги даражасига боғлиқлигини аниқлаш учун тўлиқ клиник ва лаборатория текширувидан ўтказилди. Барча беморлар икки гуруҳга бўлинган: асосий гуруҳ - 99 (76,7%) ЮРА ва анемия синдроми ташхиси бўлган беморлар, қиёсий гуруҳ – 30 нафар (23,3%) анемиясиз ЮРА ташхиси мавжуд болалардан иборат.

Ювенил ревматоид артрит ташхиси Америка ревматологлари коллегиясининг ЮРА таснифий мезонлари асосида қўйилди (Алексеева Е.И. 2016). Касалликнинг фаоллик даражаси махсус ишлаб чиқилган индекс JADAS10 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score), шифокор томонидан ВАШ (визуал аналогли шкала) асосида баҳоланди. Беморларни функционал фаоллиги Штейнброккер мезонлари (2015) бўйича функционал синфлар (ФС I – IV) аниқлаш асосида баҳоланди. Тадқиқотга киритиш мезонлари куйидагилар бўлди: ЮРА билан касалланган ва гемоглобин миқдори 70-90 оралиғидаги (анемиянинг ўртача оғирлик даражаси) ва 90 -110 (енгил даражали анемия), ранг кўрсаткичи (РК) 0,8 дан паст бўлган беморлар. Истисно мезонлари ЮРАнинг тизимли шакли, бошқа турдаги анемиялар (гемолитик, мегалобластик, апластик ва б.к.), овқат ҳазм қилиш тизимининг зўрайиш босқичидаги ҳамроҳ касалликлари қайд этилган беморлар бўлди.

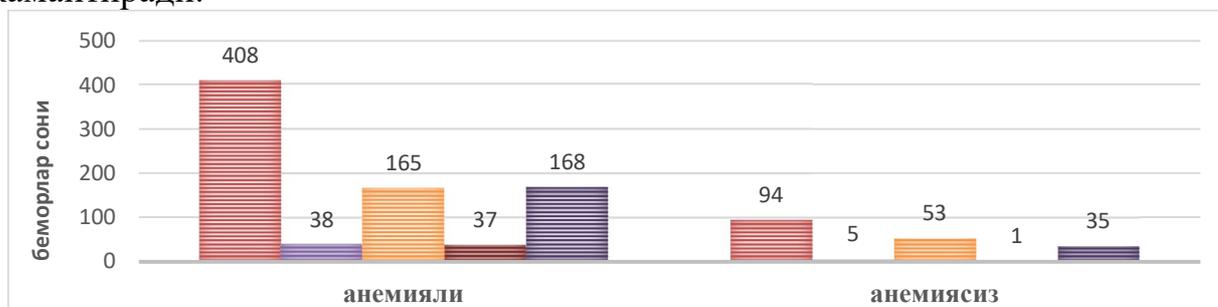
Асосий гуруҳдаги болаларда анемия ташхисини қўйиш учун куйидаги лаборатория кўрсаткичлари аниқланди: гемоглобин концентрацияси, эритроцитлар ва ретикулоцитлар сони, эритроцитар индекслар - ўртача эритроцитлар ҳажми (МСV), эритроцитлардаги ўртача гемоглобин миқдори (МСН) ва эритроцитлардаги ўртача гемоглобин концентрацияси (МСНС), ретикулоцитларнинг гемоглобин билан тўйинганлиги (RET-Hb). Организмда темир алмашинувини баҳолаш мақсадида қон зардобидида ферритин миқдори хемиллюминесцент усул ёрдамида аниқланди; қон зардобидидаги темир, УТБҚ ва ЛТБҚ ни ўрганиш Cobas Integra 400 plus Roche, (Швейцария) биокимёвий анализаторида IRON2 Roche (Швейцария) ва UIBCI Roche (Швейцария) тест-тизимлари тўпламлари ёрдамида ўтказилди. Зардобдаги трансферриннинг тўйинганлик коэффициенти ва зардобдаги трансферриннинг эрувчан рецепторлари (sTfR) миқдори нофелометрик усул ёрдамида аниқланди.

Қон зардобидаги ЭПО ва ферропортин миқдори иммунофермент таҳлил (ELISA) ёрдамида ўлчанди. Барча махсус текширувлар Республика гематология илмий амалий тиббиёт маркази лабораториясида ўтказилди.

Анемия ва унинг оғирлик даражасини аниқлашда Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилотининг 2015 йилги мезонларидан фойдаланилди.

Олинган маълумотларга STATISTICA v.6: «Basic Statistics and Tables дастурининг 6-версияси пакетиди ишлаб чиқилган дастурлардан фойдаланган ҳолда шахсий компьютерда статистик ишлов берилди. Хавф омилларининг таъсир частотаси, нисбий хавф RR (relative risk – $RR=Ie/Io=[a/(a+b)]/[c/(c+d)]$) ва атрибутив хавф - (attributable risk, $AP=Ie-Io=[a/(a+b)]-[c/(c+d)]$) атрибутив нисбат ёки этиологик фракцияни ($AP\%$, $AP\%=(AP/Ie)\times 100\%=[(Ie-Io)/Ie]\times 100\%$) ҳисоблаб баҳоланди. Таҳлил қилинаётган омилларнинг диагностик самарадорлигини интеграл баҳолаш учун тест сезгирлиги (sensitivity, Se , $Se=a/(a+c)$) ва ўзига хослиги (specificity, Sp , $Sp=d/(b+d)$) кўрсаткичлари, диагностик самарадорлик индекси ($ДС(a+d)/(a+b+c+d)$) ҳисобланди.

Диссертациянинг учинчи боби- **“Шахсий тадқиқот натижалари. ЮРА билан оғриган беморларда анемия синдромининг кузатилиш частотаси (ретроспектив тадқиқот маълумотлари)”**да анемиянинг кузатилиш частотаси, ЮРА билан оғриган болаларда анемиянинг ёш-жинс ва клиник-лаборатор кечиш хусусиятлари, ретропроспектив тадқиқотлар натижалари келтирилган. 2017 йилдан 2022 йилгача бўлган даврда ТошПТИ ва ТТА клиникасининг кардиоревматология бўлимларида даволанган 502 нафар ЮРА билан оғриган анемияли беморларнинг касаллик тарихини ретропроспектив таҳлил қилиш натижасида аниқландики, касалхонада даволанган ЮРА анемияли болалар сонидан 99 нафари (24,3%) Тошкент шаҳри ва Тошкент вилояти аҳолиси бўлган, қолган 309 нафари (76,7 %) республиканинг бошқа вилоятлари вакиллари бўлган, бунда Қашқадарё (53 нафар (12,9%)) ва Сурхондарё (43 нафар (8,6%)) вилоятлари болалари кўпчилиқни ташкил қилган. Энг кам миқдорда болалар Андижон (17, 4,1%), Наманган (18, 4,4%), Хоразм (19, 4,7%) ва Бухоро (21, 5,1%) вилоятларидан келган. Эҳтимол, юқорида қайд этилган ҳудудлардаги клиникаларнинг кардиоревматология бўлимларида кўрсатилаётган тиббий ёрдам ЮРА билан оғриган болаларнинг ТошПТИ ва ТТА клиникаларига мурожаатлари сонини камайтиради.



1-расм. Дастлабки мурожаатда анемия мавжудлигига қараб ЮРА билан оғриган болаларнинг тақсимланиши

ЮРА билан оғриган 502 бемордан 408 тасида (81,3%) анемия ҳамроҳ патология сифатида тасдиқланган (1-расм). Бунда, анемия қизларда (206,

50,5%) ўғил болаларга (203, 49,5%) нисбатан 3-7 ёшга қараганда (18,4%, 75), 8-18 ёш оралиғида (81,6%, 333, $p < 0,001$) кўпроқ қайд этилган (1-жадвал).

1-жадвал

ЮРА билан оғриган болаларнинг ёш ва жинс тавсифи, анемиянинг оғирлик даражасига кўра унинг кузатилиш частотаси (ретроспектив тадқиқот натижалари асосида)

Ёши	Анемияли ЮРА билан оғриган беморлар гуруҳи						Жами
	Ўғил болалар n=203, абс/%			Қиз болалар n=205, абс/%			
	Анемияни энгил дар.	Ўртача оғир дар.	Анемия оғир дар.	Анемия энгил дар.	Ўртача оғир дар.	Анемия оғир дар.	
3-7 ёш	22/ 17,3±3,3***	14/ 20,9±4,9	2/25,0	25/***/ 18,4±3,3	12/***/ 18,2±3,3		75/18,4
8-12 ёш	41/ 32,0±4,1***	25/ 37,3±5,9**	3/37,5	37/***/ 27,2±3,8	18/***/ 27,3±3,8	1/33,3	125/ 30,6
13-18 ёш	65/ 50,7±4,4	28/ 41,8±6,02	3/37,5	74/ 54,4±4,2	36/ 54,5±4,2	2/66,7	208/ 51,0
Жами	128	67	8	136	66	3	408

Изоҳ: ** - $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ - ёш гуруҳига нисбатан кўрсаткичлардаги фарқларни ишончлилиги

Қатор муаллифларнинг фикрига кўра, ЮРАда анемиянинг ривожланиш частотаси турли популяцияларда фарқланади. 2001 йилдан 2007 йилгача ревматоид артритли 10 397 беморни ўз ичига олган CORRONA (АҚШ) Регистри маълумотларига кўра, анемиянинг ривожланиш частотаси 16,7% ни ташкил этди (Furst D.E. et al., 2009). Shatha M. Albokhari et al., (2021) 2 ёшдан 18 ёшгача бўлган болаларда ювенил идиопатик артритда анемиянинг ретроспектив тадқиқотини ўтказдилар ва 2-6 ёшда (69,2%) анемия кузатилиш частотасининг юқори даражасини аниқладилар. Бизнинг ретроспектив тадқиқотимиз шуни кўрсатдики, 3-18 ёшдаги ЮРА билан оғриган болаларда анемия 81,3% ҳолатда ривожланади.

Энг қалтис давр 3-7 ёш ($RR=1,2$) ва аёл жинси билан боғлиқ бўлди ($Kass=0,77$, $p < 0,01$, $RR=7,7$). Энгил ва ўртача оғирликдаги анемия 13-18 ёшда ўғил болаларда ҳам ($p < 0,001$, $p < 0,01$), қизларда ҳам ($p < 0,001$, $p < 0,001$) 3-7 ва 8-12 ёш гуруҳларидаги болаларга нисбатан ($p < 0,001$, $p < 0,001$) кўпроқ қайд этилган. ЮРА кечишининг 3 йилдан 5 йилгача давом этишида анемия синдроми намоён бўлишининг юқори частотаси 1 йилгача ва 5 йилдан ортиқ давом этган болаларга қараганда 1,5 марта ($RR=1,5$) кўпроқ кузатилиши аниқланди. Анемия частотаси билан патологик жараённинг фаоллик даражаси ўртасида боғлиқлик мавжудлиги кузатилди, яъни 3-даражали ЮРА билан 41 бемор қайд этилган, анемиясиз ЮРАли беморлар сони 3 нафарни ташкил қилган, 2-даражали ЮРА билан анемияли беморлар сони 267 га, анемиясиз эса 51 га тенг бўлган. Шунингдек, бир нечта бўғимларнинг зарарланиши (полиартрит) билан ЮРА нинг кечиш вариантыда анемиянинг ривожланиши 180 беморда, олигоартритли беморларда биров кўпроқ – 203 беморда кузатилди, ваҳоланки анемиясиз беморлар сони полиартритли 36 нафарни ва олигоартритли 57 нафар беморни ташкил қилган.

Корреляция таҳлили анемия ривожланиш частотаси ва касалликнинг кечиш давомийлиги ($r=0,79$, $p<0,001$), шунингдек, ЮРА фаоллиги даражаси ($r=0,67$, $p<0,001$) ўртасида бевосита кучли боғлиқлик мавжудлигини кўрсатди. Болаларда анемия энг муҳим бўғимдан ташқари белги сифатида нафақат беморнинг ҳаёт сифатини ёмонлаштиради, балки касалликнинг юқори фаоллик билан ривожланишини башорат қилади (Гринштейн Ю.И. ва бошқ., 2016) ва ЮРАда яшаб қолишликнинг узоқ муддатли ноҳўш прогнозининг ишончли даракчиси ҳам бўлиши мумкин (Moller B., et al., 2014).

Ушбу ишнинг кейинги босқичи проспектив тадқиқот бўлди.

2-жадвал

Текширилган беморларнинг (1-гурух) ёши, жинси ва анемия оғирлигига кўра тақсимланиши

Ёши	Жами		Ўғил болалар, абс/М±m%		Қиз болалар, абс/М±m%	
	абс.	%	Анемиянинг энгил даражаси	Анемиянинг ўртача даражаси	Анемиянинг энгил даражаси	Анемиянинг ўртача даражаси
3-7 ёш	27	27,2±4,3 **	5/ 10,6±4,5	9/ 19,2±5,7	8/ 15,4±5,0	5/ 9,6±4,1
8-12 ёш	44	44,5±5,0	15/ 31,9±6,8	11/ 23,4±6,2*	14/ 26,9±6,1	4/ 7,7±3,7
13-18	28	28,3±4,5 **	4/ 8,5±4,1	3/ 6,4±3,5	17/ 32,7±6,5**	4/ 7,7±3,7
Жами:	99	100	24/ 51,0±7,3	23/ 49,0±7,3	39/ 75,0±6,0*	13/ 25,0±6,0

Изоҳ: ёш ва жинс кўрсаткичларидаги фарқ ишончилиги: * - $p<0,05$; ** - $p<0,01$.

Анемия кузатилишининг энг юқори частотаси 3-7 (27,2%, $p<0,01$) ва 13-18 ёш (28,3%, $p<0,01$) ёш гуруҳларига нисбатан сезиларли фарқ билан 8-12 ёш оралиғида аниқланган. Анемиянинг энгил даражаси қизларда (75,0%, $p<0,05$) ўғил болаларга (51,0%) қараганда 13-18 ёш оралиғида (32,7%, $p<0,01$, ўғил болалардаги 8,5% ҳолатга нисбатан) устунлик қилган. Ўртача даражадаги анемиянинг кузатилиш частотаси 3-7 (19,2%) ва 8-12 (23,4%) ёшдаги ўғил болаларда қизларга (9,6% ва 7,7%, мос равишда 3-7 ва 8-12 ёш) нисбатан юқори бўлган, бунда сезиларли фарқ фақат 8-12 ёш гуруҳида кузатилган (23,4%, $p<0,05$) (2-жадвал).



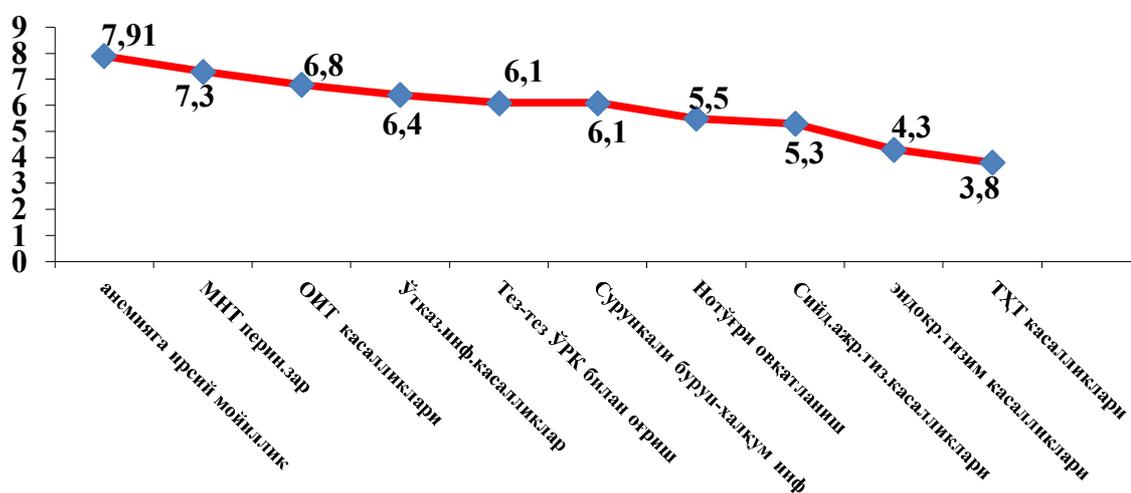
2-расм. Таҳлил қилинган гуруҳларда болаларнинг ёшга кўра тавсифи

Таҳлил қилинган гуруҳлардаги болаларнинг ёшга кўра тавсифи (2-расм) анемия ривожланиш хавфи 3-7 ёшдаги болаларда 8-12 ёшдаги ва 13-18 ёшдагиларга нисбатан 2 ва 5,5 баравар юқори эканлигини аниқлади, мос равишда ($RR=2,0$) ва ($RR =5,5$). Шунингдек, 8-12 ёшлилар гуруҳида анемия

13-18 ёшли болалар гуруҳига қараганда 2,7 (RR =2,7) марта кўп ривожланган. Шундай қилиб, проспектив тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, енгил ва ўртача ($p<0,05$) даражадаги анемия 8-12 ёшлилар гуруҳида ($p<0,01$), кўпроқ ўғил болаларда ривожланди. Аммо анемиянинг ривожланиш хавфи 3-7 ёш оралиғида 8-12 (RR = 2,0) ва 13-18 (RR = 5,5) ёшлиларга нисбатан 2 ва 5,5 баравар юқори, шунингдек, 8-12 ёшли болаларда (RR=2,7) 13-18 ёшдаги болаларга нисбатан 2,7 баравар юқори.

Олинган натижалар кичик фарқлар билан ретроспектив тадқиқот маълумотлари билан таққосланди. Ретроспектив маълумотлардан фарқли ўлароқ, енгил анемиянинг ривожланиши ўртача даражадаги анемия ривожланишидан устун эканлигини ва текширилган беморлар гуруҳида қон таркибий қисмлари билан коррекциялашни талаб қилувчи анемия синдромининг оғир даражаси топилмагани қайд этилди.

ЮРА билан оғриган болаларда патологик жараённинг 2-даражали фаоллиги (79, $p<0,001$) ишончли тарзда кўпроқ аниқланган ва бу болаларда мантиқан анемиянинг кузатилиш частотаси сезиларли юқорилиги (65, $p<0,001$) кузатилган. Аммо анемиянинг ўртача оғирлик даражаси (Касс=0,71, $p<0,01$) патологик жараённинг 2-даражали фаоллиги билан боғлиқ бўлди ва бу ўртача сезувчанликка (Se=66%), жуда паст ўзига хосликка (Sp=25%) эга бўлди ва 5,8 марта кўпроқ кузатилди (RR=5,8). Ревматоид артритнинг 3-даражали фаоллигида ўртача оғирликдаги анемия 20 марта кўпроқ ривожланди (RR=20,0) у юқори ўзига хослик (Sp=93,7%) ва сезиларли ассоциация коэффиценти (Касс=0,85, $p<0,001$) билан паст сезувчанликка (Se=44%) эга бўлди.



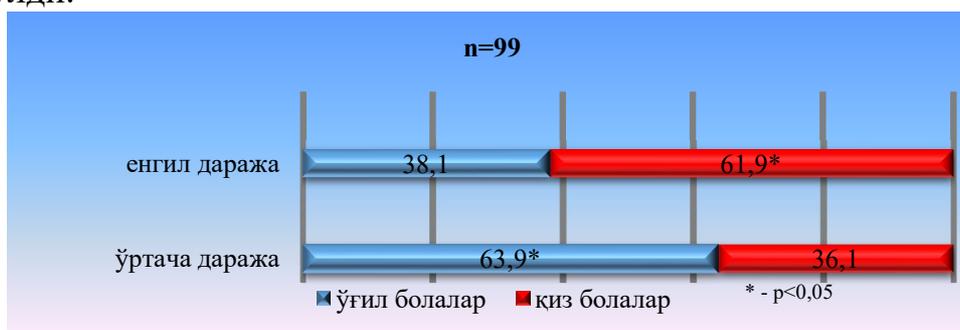
3-расм. ЮРА билан оғриган болаларда анемия ривожланишининг етакчи хавф омилларини ИН да тартиб бўйича тақсимлаш

Текширилган болалар ўртасида ЮРАда анемия ривожланишининг етакчи хавф омиллари рейтингини ёши ва жинсидан қатъи назар, имконият нисбати (ИН) бўйича қуйидагича тақсимланди: камайиш тартибида “анемияга ирсий мойиллик” - 7,91, “марказий асаб тизимининг перинатал шикастланишлари” - 7,3, “ошқозон-ичак тракти касалликлари” - 6,8, “ўтказилган юқумли касалликлар” - 6,4 ва бошқалар. Аҳамиятга эга омиллар “сурункали бурун-

халқум инфекциялари”, “нотўғри овқатланиш”, “сийдик ажратиш тизими касалликлари” бўлди (3-расм). Шундай қилиб, оилада анемияга ирсий мойиллик ва юқори коморбидлик ҳолати, шунингдек нотўғри овқатланиш ЮРАда анемия ривожланиш эҳтимолини 5,9 марта оширади.

Тадқиқот давомида JADAS10 кўрсаткичларининг ўртача қийматлари ҳисобланганда, Таққословчи гуруҳга нисбатан анемия билан оғриган беморлар гуруҳида сезиларли даражада юқори фаоллик аниқланди ($p < 0,05$). Шунга ўхшаш ҳолат ВАШ баллари билан боғлиқ ҳолда намоён бўлди. 2-гуруҳга нисбатан 1-гуруҳ болаларида шифокор, ота-оналар/бемор ($p < 0,05$, $p < 0,05$ мос равишда) томонидан баҳоланганда патологик жараённинг сезиларли даражада юқори фаоллиги аниқланди. "Зарарланган/фаол бўғимлар сони бўйича баҳолаш" ва "ЭЧТ ортиши бўйича баҳолаш" каби кўрсаткичлар анемиясиз ЮРА билан оғриган болалар гуруҳи энг катта фарқларга эга бўлди ($p < 0,001$, $p < 0,001$ мос равишда).

Штейнброккер мезонларига мувофиқ ЮРАнинг рентгенологик мезонларининг кузатилиш частотаси текширилган беморларнинг аксариятида ўзгаришларнинг биринчи босқичи қайд этилганлигини кўрсатди: суякларнинг эпифизар соҳасида остеопороз, бўғим тирқишининг торайиши ва битта-ярим эрозияларнинг мавжудлиги анемия билан оғриган беморлар гуруҳида 2,5 марта кўпроқ қайд этилган. Штейнброккер мезонларига мувофиқ бўғимларнинг функционал фаоллигини функционал синфлар бўйича баҳолаш анемия билан оғриган болаларда II функционал синф 2,9 марта ва III синф - 4,4 марта кўпроқ қайд этилганлигини аниқлади. IV- синф фақат 1-гуруҳ болалари учун хос бўлди. Анемиянинг оғирлиги Штейнброккер мезонларига мувофиқ ЮРА фаоллиги даражаси ($r = 0,78$, $p < 0,001$), JADAS10 ($r = 0,54$, $p < 0,001$) ва функционал синф ($r = 0,81$, $p < 0,001$) билан кучли тўғридан-тўғри корреляцияга эга бўлди.



4-расм. ЮРА билан оғриган болаларнинг анемиянинг оғирлик даражаси ва жинси бўйича тақсимланиши (%)

Анемияни ташхислаш мезонлари ва анемиянинг гемоглобин г/л концентрациясига асосланган оғирлик даражаси (ЖССТ, 2015) бўйича текширилган ЮРАли анемияси бор болалар, унинг даражасига кўра енгил (63, 63,6%) ва ўртача (36, 36,4%) оғирлик даражасига эга гуруҳларга бўлинди. Гемоглобин миқдори 69 г/л дан кам бўлган анемиянинг оғир даражаси билан оғриган беморлар бўлмади. Уларнинг 47 нафари ўғил ва 52 нафари қиз болалар бўлди (4-расм). Шу билан бирга, анемиянинг енгил даражаси қизларда ($p < 0,05$), ўғил болаларда эса ўртача даражаси ($p < 0,05$) устунлик қилди.

ЮРА билан оғриган беморларда периферик қоннинг гематологик кўрсаткичларининг хусусиятлари

Кўрсаткичлар	Таққослаш гуруҳи n=30	Анемиянинг энгил др n=63	Анемиянинг ўртача др n=36
Гемоглобин, г/л	127,7±1,38	100,33±0,7***	84,64±0,6***^^^
Эритроцитлар, $\times 10^{12}/л$	4,45±0,08	3,12±0,08***	3,02±0,08***
Ранг кўрсаткичи	0,86±0,01	0,7±0,008	0,7±0,01
Ретикулоцитлар	5:1000	4:1000	2:1000
Тромбоцитлар, $\times 10^9/л$	233,5±8,8	245,3±7,4	215,4±11,3^
Лейкоцитлар, $\times 10^9/л$	8,7±0,8	11,42±0,73**	14,01±0,7***^
Таёқча ядроли н, %	1,1±0,05	1,86±0,16***	2,64±0,3***^
Сегмент ядроли н, %	65,3±2,8	66,71±1,37	63,72±1,82
Эозинофиллар, %	2,1±0,1	2,66±0,19**	3,2±0,3
Лимфоцитлар, %	26,4±0,3	27,1±0,33	29,1±0,8
Моноцитлар, %	3,06±0,3	3,4±0,2	3,36±0,3
ЭЧТ, мм/соат	14,28±3,2	28,6±2,3	35,2±1,4*

Изоҳ: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ - таққослаш гуруҳи билан кўрсаткичлардаги; ^ - $p < 0,05$, ^^ - $p < 0,001$ - асосий гуруҳлар ичидаги фарқларнинг ишончлилиги

ЮРА билан оғриган анемияли беморларнинг периферик қонининг гематологик кўрсаткичларини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, ЮРА билан оғриган беморларда эритроцитлар ва гемоглобин миқдори таққослаш гуруҳига нисбатан анемия билан оғриган болаларнинг иккала гуруҳида сезиларли даражада пасайиш тенденцияси қайд этилди (мос равишда $p < 0,001$, $p < 0,001$) энгил ва ўртача даражадаги анемия билан оғриган болалар гуруҳлари) (3-жадвал). Гемоглобин концентрацияси ва эритроцитлар сони ($r = 0,66$, $p < 0,001$) ва ранг кўрсаткичи ($r = 0,69$, $p < 0,001$) ўртасида кучли ижобий боғлиқлик аниқланди.

ЮРА билан касалланган болаларда эритроцитларнинг морфологик табиатининг хусусиятлари

Кўрсаткичлар	Таққослаш гуруҳлари n=30	Анемиянинг энгил даражаси n=63	Анемиянинг ўртача даражаси n=36
MCV, (80-97 фл)	84,2±0,88	76,5±0,9***	73,9 ± 0,4***
MCH, (30-35пг)	29,3±0,39	24,1±0,5***	21,1±0,6 ***^^^
MCHC, (315-350г/л)	350,2±3,56	280,4±3,4***	250,2±2,2 ***^^^
RDW, (11-16%)	11,1±0,37	16,5±0,32*	18,3±0,14***
RET-Нь, (0-99пг)	28,0± 0,45	24,6 ± 0,34***	21,6 ± 0,24 ***^^^

Изоҳ: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ - таққослаш гуруҳи билан кўрсаткичлардаги фарқларнинг ишончлилиги; .^^^ - $p < 0,001$ - асосий гуруҳлар ичидаги фарқларнинг ишончлилиги.

Эритроцитларнинг морфологик хусусиятларининг кўрсаткичлари таққослаш гуруҳида ҳам, ўзаро ҳам, MCV ва RDW параметрларидан ташқари - фақат таққослаш гуруҳига нисбатан сезиларли даражада фарқ қилди. MCV - энгил ва ўртача даражадаги анемия билан оғриган беморларда микроцитар анемияга мос келди ($p < 0,001$, $p < 0,001$), анемияси бўлмаган болалар гуруҳига нисбатан эритроцитларда ўртача гемоглобин концентрациясининг пасайиши

(МСНС, $p < 0,001$, $p < 0,001$, мос равишда, асосий гуруҳлар) ва эритроцитларда ўртача гемоглобин миқдори сезиларли даражада пасайиши (МСН, $p < 0,001$, $p < 0,001$) қайд этилди (4-жадвал).

Ретикулоцитлар ва ретикулоцитларнинг гемоглобин билан тўйинганлиги (RET-Hb) эритронда темирнинг мавжудлиги ва етарлилиги ҳақидаги сўнги маълумотларни акс эттиради. Бу кўрсаткичлар таққослаш гуруҳига нисбатан сезиларли даражада паст бўлди ($p < 0,001$, $p < 0,001$, мос равишда, энгил ва ўртача даражадаги анемия гуруҳлари), бу анемиянинг регенератив кечишига ишора қилди.

Диссертациянинг “Ювенил ревматоид артрит билан оғриган болаларда анемиянинг кечиш патогенезида сабаб-оқибат муносабатлари” деб номланган тўртинчи бобида ЮРА билан оғриган болаларда эритропоэтин даражаси, темир ва унинг транспорт оқсиллари алмашинуви хусусиятларини, шунингдек, анемиянинг прогностик белгиларини таҳлил натижалари келтирилган.

5-жадвал

ЮРА билан оғриган беморларнинг қон зардобидан анемия даражасига кўра эритропоэтин (мМЕ/мл) ва транспорт оқсилларининг миқдори

Кўрсаткичлар	Таққослаш гуруҳи n=30	Анемиянинг энгил даражаси n=63	Анемиянинг ўртача даражаси n=36
ЭПО мМЕ/мл↓	38,8±0,34	20,3±0,54***	12,1±0,25***^^^
ИЛ 6 мМЕ/мл↑	5,8±0,03	12,5±0,22***	16,4±0,45***^^^
Ферритин ng/ml↑	35,3±0,51	104,6±6,9***	212,7±3,09***^^^
Ферропортин ng/ml↓	0,25±0,004	0,21±0,002***	0,16±0,003***^^^
Трансферрин, мг/дл↑	230,6±1,8	290,3±4,7*	315,7±2,4***

Изох: Реагент кўрсатмаларига мувофиқ болалар учун ферритиннинг норматив қийматлари 5 дан 100 нг / мл гача, трансферрин 200-300 мг / дл, ферропортин 0,2-0,3 нг / мл.ни ташкил қилади *** - $p < 0,001$ - таққослаш гуруҳи билан кўрсаткичлардаги фарқларнинг аҳамияти; ^^ - $p < 0,001$ - асосий гуруҳлар ичидаги фарқларнинг аҳамияти.

Анемия билан оғриган беморлар гуруҳида ЭПО даражасининг сезиларли пасайиши (5-жадвал) ЭПО ни блоклайдиган яллиғланишга қарши цитокин бўлган ИЛ-6 нинг сезиларли фаоллашуви ҳисобига аниқланди ($r = -0,76$; $p < 0,001$). Ферритин ўткир фазада яллиғланиш кўрсаткичи сифатида 1- ва 2-гуруҳлардаги беморларда кўпайди, аммо у ҳеч қандай тарзда барча таққослаш гуруҳларида ҳам ва ўзаро ҳам, организмдаги темир депосининг ҳолатини акс эттирмади ($p < 0,001$), яъни ювенил ревматоид артритнинг клиник кўриниши қанчалик кўп бўлса, ферритин шунчалик юқори бўлди ($r = 0,68$, $p < 0,001$). Ферропортин анемия даражасининг ортиши баробарида сезиларли даражада камайди ($p < 0,001$). Бошқа транспорт оқсиллари – трансферрин, қонда унинг кўпайиши юқори даражада ишончли бўлди (5-жадвал).

Шунингдек, sTfR тестининг юқори диагностик самарадорлиги аниқланди ($Se = 74\%$, $p < 0,001$, $Sp = 89\%$, $p < 0,001$), ўртача оғирлик даражасидаги анемия билан оғриган болаларда унинг 4,8 мг/л гача сезиларли ортиши қайд этилди (6-жадвал).

Асосий гуруҳ беморларда темир метобализми кўрсаткичлари (n=99)

Кўрсаткичлар	Таққослаш гуруҳи n=30	Анемиянинг энгил даражаси n=63	Анемиянинг ўртача даражаси n=36
pPTф, мг/л (1,05 – 3,05)↑↑	2,03±0,1	4,6±0,04***	4,8 ± 0,03***
Зардоб темири, мкмоль/л (7 -30)	19,3±0,9	13,9±0,3***	7,2±0,3***^^^
ЛТБҚ, мкмоль/л (22-60)	40,5±0,8	30,6±0,6***	28,3±0,4***
УТБҚ, мкмоль/л (41-77)	53,2±1,3	41,2±1,2***	38,6±1,7***
Зардоб ферритини, ng/ml (5-100)↑	35,4±0,5	104,6 ± 6,9***	212,6 ± 3,1***^^^
ТТТК, % (25,5-47,6)	36±0,4	34±0,5**	19±0,3***^^^

Изоҳ: * - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001 - таққослаш гуруҳи билан кўрсаткичлардаги; ^^ - p<0,001 - асосий гуруҳлар ичидаги фарқларнинг ишончилиги

ЮРА билан оғриган энгил ва ўрта даражадаги анемияли беморларда қон зардобдаги темир метабализмининг кўрсаткичларини таҳлил қилиш бир хил бўлмаган кўрсаткичларни аниқлади: қон зардобдаги темирнинг ўртача кўрсаткичлари ва ТТТК сезиларли даражада камайди, бу эса темир танқислиги анемиясини тавсифловчи ҳолат сифатида қаралиши мумкин. Ҳолбуки, УТБҚ ва ЛТБҚ меъёрий қийматлар доирасида бўлди, аммо қиёсий гуруҳ параметрларига нисбатан сезиларли фарқларга эга бўлган ва бу темир танқислиги ҳолатини тавсифловчи кўрсаткичларга хос бўлмаган. Шундай қилиб, ЮРА билан оғриган беморларда анемиянинг ўзига хос хусусияти борлигини тахмин қилишимиз мумкин, бу темир танқислиги анемиясининг лаборатория мезонларига ва сурункали касалликлар анемияси мезонларига мос келмайди.

Клиник, гемато-морфологик, иммунобиокимёвий кўрсаткичлар ассоциациялари асосида ЮРА билан оғриган болаларда анемиянинг диагностика мезонлари

№	Таҳлил қилинадиган кўрсаткичлар	Энгил даражадаги анемия	Ўртача даржадаги анемия
1	pPTф, мг/л	≤5,2	≥4,0
2	ИЛ-6, мМЕ/мл	≤16,0	≥12,3
3	RET-Нб, пг	≤24,9	≥21,3
4	Ферропортин, ng/ml	≤0,21	≥0,15
5	Нб, г/л	≤101,3	≥84,0
6	Трансферрин мг/дл	≤295,0	≥313,3
7	ЭПО, мМЕ/мл	≤20,84	≥11,8
8	Зардоб темири, мкмоль/л	≤19,3	≥5,1
9	JADAS10	≥14,0	≤24,0
10	УТБҚ мкмоль/л	≤56,0	≥20,0

ЮРА билан оғриган болаларда анемия ривожланишининг потенциал хавф омилларини клиник, гематологик, морфологик, иммуно-биокимёвий кўрсаткичлар асосида танқидий баҳолаш, диагностика самарадорлиги бўйича аҳамиятини камайиши тартибида қуйидаги тестларни анемиянинг энгил ва ўртача даражалари учун мос равишда аниқлади: $4,0 \leq pPTф \leq 5,2$ мг/л; $16,0 \leq ИЛ-6 \leq 12,3$ мМЕ/мл; $21,3 \leq RET-Нб \leq 24,9$ пг; $0,15 \leq Ферропортин \leq 0,21$ ng/ml;

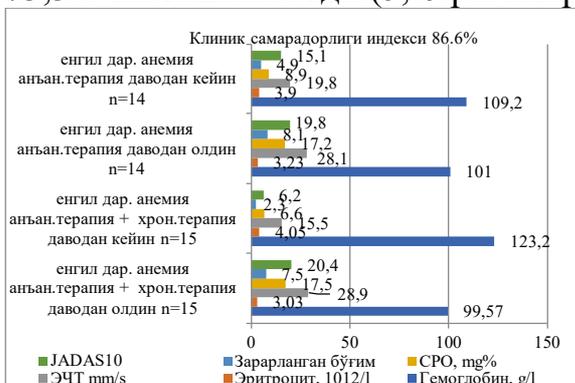
$84,0 \leq \text{Hb} \leq 101,3$ г/л; $313,3 \leq \text{Трансферрин} \leq 295,0$ мг/дл; $11,8 \leq \text{ЭПО} \leq 20,84$ мМЕ/мл; $5,1 \leq \text{Зардоб темири} \leq 19,3$ мкмоль/л; $\leq 24,0 \text{JADAS10} \geq 14,0$, $20,0 \leq \text{УТБҚ} \leq 56,0$ мкмоль/л. Ишлаб чиқилган ушбу мезонлар ЮРА билан оғриган болаларда анемияни ташхислаш ва башорат қилишда қўлланилиши мумкин (7-жадвал).

Диссертациянинг **“Ювенил ревматоид артритли болаларда анемияни даволаш самарадорлигини баҳолаш”** номли бешинчи бобда ЮРА билан оғриган болаларда анемия хронотерапияси натижалари келтирилган. Биз текширган аксарият болаларда ЮРАда анемия темир танқислиги ва яллиғланиш анемиясининг комбинацияси эканлигини ҳисобга олиб, темир препарати (мальтофер) ва одам рекомбинант эритропоэтинидан (рЭПО) комплекс фойдаланишни ўз ичига оладиган анемия хронотерапияси усули ишлаб чиқилди. Темир препаратларига сезувчанлик, хронофармакология натижаларига кўра, кечки соатларда яққолроқ бўлди, чунки темир кечки соатларда яхшироқ сўрилади ва ўзлаштирилади, қон зардобдаги темир концентрацияси эса бу вақтда эрталабки микдорга нисбатан 16-30% га камаяди (соат 21-24да). Бу бизни темир препаратини тайинлашда педиатрияда кўп қўлланиладиган хронотерапиянинг превентив усулидан фойдаланишга ундади. Шу сабабли биз темир препаратини соат 21.00 дан кейин, лекин 22.00 дан кечиктирмасдан қабул қилишни тайинладик.

Хронотерапиянинг ишлаб чиқилган превентив усули 8-12 ёш оралиғидаги енгил ва ўртача даражадаги анемия билан оғриган 23 нафар асосий ва 21 нафар таққослаш гуруҳи болаларида қўлланилди. Мақсадли танлаб олиш усулидан фойдаланиб, болалар 4 гуруҳга бўлинди. Асосий гуруҳларни 15 нафар енгил анемия ва 8 нафар ўртача оғирликдаги анемия, қиёсий гуруҳларни – 14 нафар енгил ва 7 нафар ўртача оғирликдаги анемияли болалар ташкил қилди. Таққослаш гуруҳларидаги болалар қатор сабабларга кўра (ота-оналарнинг рад этиши, боланинг рад этиши, оиладаги молиявий аҳвол) темир препаратлари ва рЭПО комплексини олмаган. ЮРА билан оғриган болаларда касалликнинг фаол даврида анемияни коррекциялаш учун хронотерапиянинг превентив усули ишлаб чиқилган, ушбу усул: per os (оғиз орқали) темир (III) препарати полималтозат гидроксид (мальтофер 100 мг) 1 таблетка (чайналадиган) кунига 1 марта 8 ҳафта давомида соат 21.00 дан кейин; рчЭПО - 2000 м ХБ ҳафтасига 1 марта елканинг ўрта учдан бир қисмига тери остига, 8 ҳафта давомида; тушликда қизил гўштли таомларни мажбурий киритиш билан тўғри овқатланишни ўз ичига олган.

Темир (III) гидроксиди полималтозат + рЭПО қабул қилган касал болаларда гемоглобин даражаси ($p < 0,001$, $p < 0,01$), эритроцитлар сони ($p < 0,01$, $p < 0,01$) мос равишда енгил ва ўртача даражадаги анемия билан оғриган кўпчиликда сезиларли даражада ошган. Таққослаш гуруҳларига нисбатан иккита асосий гуруҳдаги болаларда СРБ ($p < 0,01$, $p < 0,01$) ва ЭЧТ ($p < 0,01$, $p < 0,01$) микдорининг сезиларли пасайиш ҳам қайд этилди. Анемияни бартараф этиш, шунингдек, оғриётган бўғимлар сонининг камайиши ($p < 0,01$, $p < 0,05$, енгил ва ўртача даражадаги анемия билан оғриган болаларда) ва бўғимлардаги эрталабки қарахтлик давомийлигининг қисқариши

кўринишидаги бўғим синдромининг яхшиланишига олиб келди. Иккала асосий гуруҳда ҳам JADAS10 индексларида ижобий динамика қайд этилди ($p < 0.01$, $p < 0.01$). Темир (III) гидроксид полималтоза билан даволаш пайтида биз ҳеч қандай ножўя таъсирларни кузатмадик. Шу билан бирга, енгил ва ўртача даражадаги анемия билан оғриган асосий гуруҳ болалари учун профилактика усулининг клиник самарадорлик индекси мос равишда 86,0% ва 73,3% ни ташкил этди (5, 6-расмлар).

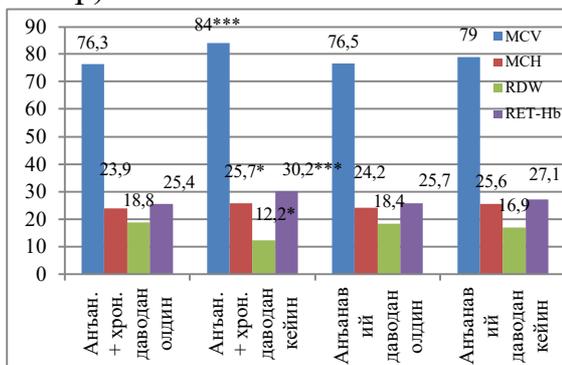


5- расм. ЮРА билан оғриган енгил даражали анемияли болаларда анъанавий терапияга темир (III) препарати полималтозат гидроксиди хронотерапияси ва рчЭПО киритилиши самарадорлиги қиёсий тавсифи

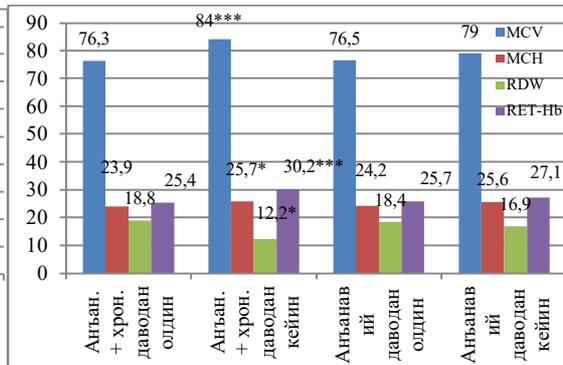


6 – расм. ЮРА билан оғриган ўртача даражали анемияли болаларда анъанавий терапияга темир (III) препарати полималтозат гидроксиди хронотерапияси ва рчЭПО киритилиши самарадорлиги қиёсий тавсифи

Эритроцитлар ҳажмини ва улардаги гемоглобин миқдорини баҳолашга имкон берадиган эритроцитар индекслар ҳам ижобий динамикани кўрсатди (7, 8-расмлар).



7-расм. ЮРА билан оғриган енгил даражадаги анемияли болаларда эритроцитлар морфологик хусусиятларининг 8 ҳафталик даврдан кейинги ўртача кўрсаткичлари



8 - расм. ЮРА билан оғриган ўртача даражадаги анемияли болаларда эритроцитлар морфологик хусусиятларининг 8 ҳафталик даврдан кейинги ўртача кўрсаткичлари.

Таклиф этилган усулдан фойдаланган ҳолда темир препарати ва рЭПО қўлланилгандан сўнг, асосий гуруҳлардаги беморларда гипохромия ифодаланишининг статистик жиҳатдан сезиларли пасайиши қайд этилди ($p < 0,05$, $p < 0,05$ мос равишда). Бундан ташқари, RET-Hb кўрсаткичининг ўсиш тенденцияси кузатилди ($p < 0,001$, $p < 0,001$, мос равишда, енгил ва ўртача даражадаги анемия бўлган болаларда), аммо MCV умумий ўсиш

тенденциясига эга бўлмади, лекин бу даволаш жараёнида эритропоэтинни рағбатлантирувчи омил (ЭПО) дан фойдаланиш ҳисобига эритроцитларнинг ёш шакллари (ретикулоцитлар) чиқарилиш миқдори билан изоҳланади.

Кейинчалик, биз темир сўрилишининг оксил-транспорт механизмида содир бўладиган ўзгаришларни ўрганиб чиқдик, бу ерда барча протеин параметрларининг гомеостазини ва эритропоэтин гормонининг тикланиши кайд этилди (8 - жадвал).

8-жадвал

Даволаш жараёнида (8 ҳафта) ЮРА билан оғриган беморларнинг қон зардобидаги эритропоэтин миқдори

Кўрсаткич	ЭПО (20-220 мМЕ/мл)		P
	Олдин	Кейин	
ЮРА ва энгил даражали анемия аънанвий терапияси + хронотерапия Fe3 препарати + рчЭПО, n=15	19,5±0,92	210,8±8,7	<0,001
Энгил даражали анемияли ЮРАнинг аънанвий терапияси n=14	21,2±0,5	25,2±3,7	
ЮРА ва ўртача даражали анемия аънанвий терапияси + хронотерапия Fe3 препарати + рчЭПО, n=8	12,1±9,6	154,1±12,7	<0,001
Ўртача даражали анемияли ЮРАнинг аънанвий терапияси n=7	12,8±7,5	21,5±11,2	

Биз томондан олинган маълумотлар юқори даражадаги ишончлилик билан $p < 0,001$ қонда эритропоэтиннинг стимуляциясида энгил анемияда ҳам (19,5 дан 210,8 мМЕ / мл гача), ўртача анемияда ҳам 12,1 дан 154, 1 мМЕ / мл гача кўпайишидан далолат беради (8-жадвал).

9-жадвал

ЮРА билан оғриган энгил анемияли беморларнинг қон зардобидаги транспорт оксилларининг даволаш жараёнидаги миқдори

Кўрсаткич	Энгил даражали анемияли ЮРАни аънан. терапияси + Fe3 преп. хронотерапияси+ ва рчЭПО, n=15		Энгил даражали анемияли ЮРАни аънанвий терапияси n=14	
	Олдин	Кейин	Олдин	Кейин
Ферритин ng/ml	97,7±11,3	36,1±10,1***	110,9±10,6	89,3±11,0
Ферропортин ng/ml	0,21±0,03	0,36±0,04**	0,21±0,04	0,24±0,05
Трансферрин, мг/дл	292,1±13,2	234,1±11,8**	290,7±13,9	269,4±12,1

Изоҳ: Бошланғич кўрсаткичлар билан таққослаганда фарқлар ишончлилиги: * - $p < 0,05$ да, ** - $p < 0,01$ да, *** - $p < 0,001$ да.

Беморларнинг қон зардобида дори воситаларини қўллаш натижасида келиб чиқадиган темир молекулаларининг кўшилиши ҳисобига эркин трансферрин даражаси 292,1 мг/дл дан 234,1 мг/дл гача тикланди. Ишончлилик даражаси $p < 0,01$ ни ташкил қилди (9-жадвал). Ўртача оғирлик даражасидаги анемия билан оғриган беморларда худди шу кўрсаткичларни таҳлил қилиб, ўрганилган оксилларнинг тикланишини эркин трансферрин бўйича юқори ишончлилигини кузатдик, эркин трансферрин 315,7 дан 257,3 нг/мл гача ($p \leq 0,001$) камайди. Тақдим этилган маълумотлар ферритин ва ферропортин ўртасида аниқланган тескари кучли корреляцион боғлиқликнинг бевосита далилидир ($r = - 0,74$, $p < 0,001$) (10-жадвал).

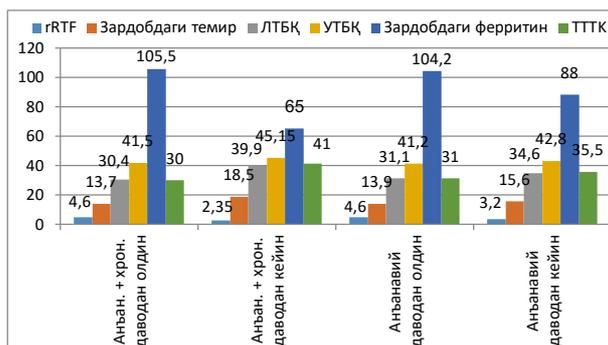
ЮРА билан оғриган ўртача даражадаги анемияли беморларнинг қон зардобдаги транспорт оксилларининг даволаш жараёнидаги миқдори

Кўрсаткич	Ўртача даражали анемияли ЮРАни анъан. терапияси + Fe3 преп. хронотерапияси+ ва рчЭПО n=8		Ўртача даражали анемияли ЮРАни анъанавий терапияси n=7	
	Олдин	Кейин	Олдин	Кейин
Ферритин (5 – 100 ng/ml)	212,7±13,4	64,5±17,1***	213,6±13,2	189,3±18,2
Ферропортин (0,2-0,3 ng/ml)	0,16±0,03	0,24±0,02**	0,17±0,04	0,18±0,05
Трансферрин (200-300 мг/дл)	315,7±14,4	257,3±17,7***	318,6±15,5	279,4±16,1

Изоҳ: Бошланғич кўрсаткичлар билан таққослаганда фарқлар ишончилиги: *- p < 0,05да, ** - p < 0,01да, *** - p < 0,001да.

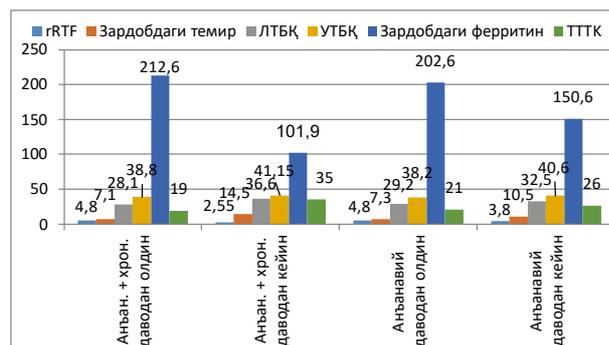
Ўртача оғирликдаги анемияни даволашда транспорт оксилларининг таркиби 68% ҳолатда 8 ҳафта давомида даволанишда юқори даражадаги асослилик билан меъёрий кўрсаткичларгача тикланганлиги аниқланди (p<0,001). 8 беморда ферритин даражаси 212,7 ng/ml дан 64,5 ng/ml гача (p<0,001), ферропортин 0,16 ng/ml (p<0,01) дан 0,24 ng/ml гача тикланди. Транспорт оксили трансферрин ҳам даволашдан сўнг юқори даражадаги ишончилилик билан меъёрий кўрсаткичларга етди ва ЮРА билан оғриган болаларнинг қон зардобда 257,3 мг/дл ни ташкил этди.

Даволаш динамикасида зардобдаги эрувчан трансферрин рецепторлари даражаси юқори даражадаги ишончилилик билан (p<0,001) 8 ҳафта давомида тўғриланди: унинг ўртача кўрсаткичи 2,35 мг/л ни ташкил этди, бу кўрсаткичнинг меъёрий параметри 1,03-3,05 мг/л га тенг. УТБҚ (p<0,05), ТТТК (p<0,001) ва қон зардобдаги темир (p<0,001) кўрсаткичларида ишончли ўсиш аниқланди. Анемиянинг ўртача даражаси билан касалланган болаларда ҳам худди шундай ижобий динамика кузатилди (9, 10 - расмлар).



9-расм. ЮРА билан оғриган енгил даражали анемияли беморларда темир метаболизмининг даводан олдин ва кейинги кўрсаткичлари

Шундай қилиб, биз томондан ЮРА билан оғриган беморларда анемияни даволашда синовдан ўтказилган хронофармакологик ёндашув ва унинг самарадорлигини баҳолаш ушбу даволаш усулининг оптимал ва хавфсиз эканлигини тасдиқлади. Хронотерапия усули - бу қўлланиладиган дори-дармонлар дозасини камайтириш билан бир вақтнинг ўзида даволаш

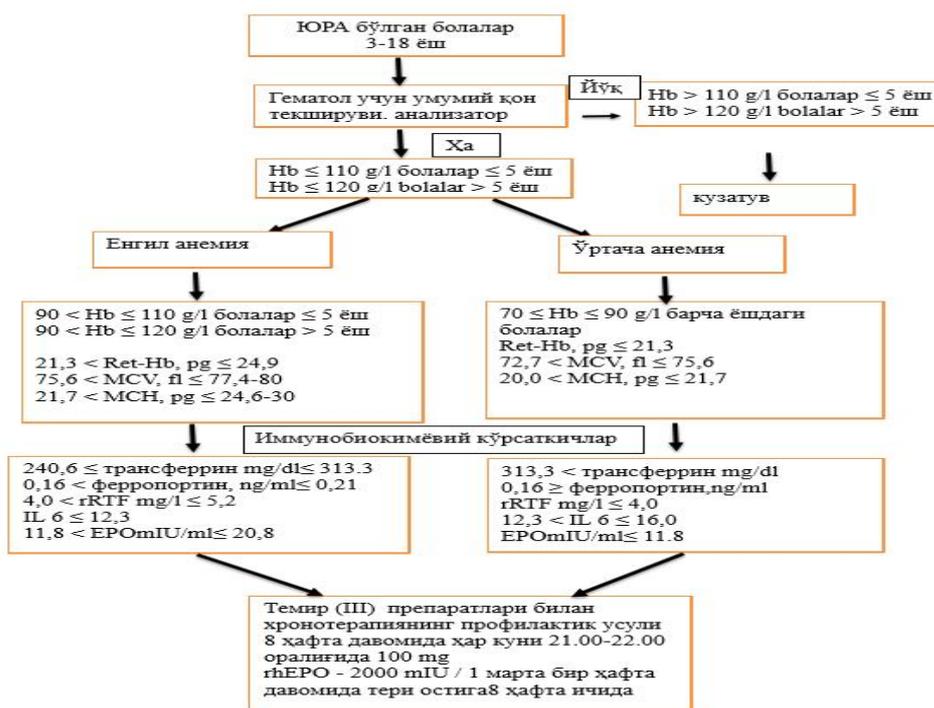


10-расм. ЮРА билан оғриган ўртача даражали анемияли беморларда даводан олдин ва кейинги темир алмашинуви кўрсаткичлари

сифатини самарали яхшилайдиган методика бўлиб, бунинг натижасида доридармонларнинг қўшимча таъсирининг эҳтимолий намоён бўлиши камаяди. Олинган тажриба ЮРАни фаол давридаги комплекс терапиясида ушбу усулдан фойдаланишни тавсия қилиш имконини беради.

Юқорида айтилганларнинг барчасини ҳисобга олган ҳолда, биз ишончли дифференциал ташхисни таъминлайдиган, ишончли диагностик тестлар асосида ЮРА билан оғриган енгил ва ўртача даражадаги анемияли болаларни даволаш алгоритминини ишлаб чиқдик (11-расм).

11-расм. ЮРА билан оғриган енгил ва ўртача даражадаги анемияли болаларни даволаш алгоритми



ХУЛОСА

1. Ретроспектив таҳлил натижаларига кўра, ЮРА билан оғриган 3-18 ёшли болаларда анемия 81,3% ҳолатда ривожланиши ва бу ЮРА кечишининг давомийлиги ($r=0,79$, $p<0,001$) ҳамда фаоллик даражаси билан ($r=0,67$, $p<0,001$) бевосита кучли ўзаро боғлиқликка эга эканлиги аниқланди. Энг қалтис давр 3-7 ёш ($RR=1,2$) ва аёл жинси билан боғлиқ бўлди ($Kass=0,77$, $p<0,01$, $RR=7,7$). Енгил ва ўртача оғирликдаги анемия 13-18 ёшда ўғил болаларда ҳам ($p<0,001$, $p<0,01$), қизларда ҳам ($p<0,001$, $p<0,001$) 3-7 ва 8-12 ёш гуруҳларидаги болаларга нисбатан ($p<0,001$, $p<0,001$) кўпроқ қайд этилган. Анемия ривожланиш частотаси ва касалликнинг кечиш давомийлиги ($r=0,79$, $p<0,001$), шунингдек, ЮРА фаоллиги даражаси ($r=0,67$, $p<0,001$) ўртасида бевосита кучли боғлиқлик аниқланган.

2. Проспектив тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, енгил ва ўртача ($p < 0,05$) даражадаги анемия 8-12 ёшлилар гуруҳида ($p < 0,01$), кўпроқ ўғил болаларда ривожланди. Аммо анемиянинг ривожланиш хавфи 3-7 ёш оралиғида 8-12 ($RR = 2,0$) ва 13-18 ($RR = 5,5$) ёшлиларга нисбатан 2 ва 5,5 баравар юқори бўлди. Беморларнинг максимал сони 2-даражали фаоллик билан кузатилган, бунда анемиянинг учраши 1-даражали фаоллик билан солиштирилганда 2,9 марта кўпроқ ($RR=2,9$) кузатилган ва бу тест сезгирлиги ($Se=66\%$) ва ўзига хослиги ($Sp=52\%$)га тенг бўлди. Жараён фаоллигининг 3-даражаси анемия ($Kacc=0,72$, $p < 0,01$) ($Sp=93,7\%$) ва анемиянинг юқори нисбий хавфи билан ($RR=6,2$) боғлиқ бўлди. Анемиянинг оғирлиги ЮРА фаоллиги даражаси ($r=0,78$, $p < 0,001$), JADAS10 ($r=0,54$, $p < 0,001$) ва Штейнброккер мезонларига мувофиқ функционал синф ($r=0,81$, $p < 0,001$) билан кучли тўғридан-тўғри корреляцияга эга бўлди.

3. Периферик қондаги гематологик кўрсаткичларнинг табиати (эритроцитлар миқдори, қоннинг Hb ва РК даражасининг камайиши) ва эритроцитлар морфологиясининг хусусиятлари (микроцитоз, гипохромия, анизоцитоз, ретикулоцитоз ва ретикутоцитларнинг гемоглобин билан тўйинганлигининг пасайиши (RET-Hb)) ЮРА билан оғриган анемияли болаларда СКА эмас, балки ТТА фойдасига гувоҳлик беради. Аммо ЮРА билан оғриган анемияси бор беморларда темир алмашинуви кўрсаткичлари (sTfRнинг юқори кўрсаткичлари, қон зардобидаги темир ва ТТТКнинг ўртача қийматлари пасайганлиги ва УТБҚ ҳамда ЛТБҚнинг меъърий қийматлари доирасида бўлганлиги) темир танқислиги анемиясининг лаборатория мезонларига ва сурункали касалликлар анемияси мезонларига мос келмаган.

4. ЮРА билан оғриган болаларда анемиянинг патогенези асосидаги сабаб-оқибат муносабатлари аниқланди, улар темир алмашинувининг оксил-транспорт функциясининг кўпол бузилиши билан тавсифланади: sTfR 2,5 марта, трансферрин 1,3 марта, ферритиннинг 3 мартадан кўпроқ юқори кўрсаткичлари, ферропортин миқдорининг енгил даражаги анемияли беморларда 1,2 марта ва ўртача даражадаги анемия билан оғриган беморларда 2 марта камайиши, ЭПО даражасининг пасайиши, патологик жараённинг фаоллик даражаси ва ИЛ-6 нинг юқори даражаси ($r=-0,70$, $p < 0,001$) билан асосланган.

5. ЮРА билан оғриган болаларда касалликнинг фаол босқичида анемияни даволашда (темир препарати ва рЭПО билан комплекс) хронофармакологик ёндашув ишлаб чиқилган ва самарали синовдан ўтказилган, бунда превентив усулнинг клиник самарадорлик индекслари енгил ва ўртача даражали анемия билан оғриган болаларда мос равишда 86,0% ва 73,3% ни ташкил этди.

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

**ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

ХАЛДАРБЕКОВА МАЛИКА АХИНЖАНОВНА

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ
АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ
АРТРИТОМ**

14.00.09-Педиатрия

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

ТАШКЕНТ –2024

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инновации Республики Узбекистан за В2020.4.PhD/Tib1521

Диссертация выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте. Автореферат диссертации на трёх языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tashpmi.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научный руководитель:	Ашурова Дилфуза Ташпулатовна доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	Агзамова Шоира Абдусаламовна доктор медицинских наук, профессор
	Шамсиев Фуркат Мухитдинович доктор медицинских наук, профессор
Ведущая организация:	Ташкентская медицинская академия

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2024 г. в _____ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте (Адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, дом 223.Тел./факс: (+99871) 262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz).

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

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2024 года
(Реестр протокола рассылки №_____ от «_____» _____ 2024 года).

А.В. Алимов
Председатель Научного совета по присуждению
учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Т. А. Набиев
Учёный секретарь Научного совета по присуждению
учёных степеней, доктор медицинских наук

Д.И. Ахмедова
Председатель научного семинара при Научном совете
по присуждению учёных степеней,
доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире в последние годы анемия стала наиболее часто встречающаяся сопутствующей патологией у госпитализированных детей. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «В 2019 г. анемия стала причиной 50 миллионов лет здоровой жизни, потерянных по причине инвалидности. Основными причинами анемии были дефицит железа в рационе питания, хронические заболевания, талассемия...Анемию можно предотвратить и лечить...»¹. Сокращение числа случаев анемии включено в качестве одной из шести глобальных целей, принятых Всемирной ассамблеей здравоохранения. ВОЗ обязалась разработать комплексную рамочную программу действий по профилактике, диагностике и лечению анемии на основе многосекторального подхода². На сегодняшний день высокая распространенность анемии при ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА) у детей и подростков обусловила появления термина «ревматоидная анемия». При этом, специфика клинического течения анемии, недостаточная изученность патогенетических механизмов развития её при ЮРА, не обоснованные подходы к терапии обуславливают необходимость совершенствования диагностики и разработки эффективных методов терапии.

В мире проводится ряд научных исследований, направленных на разработку критериев дифференциальной диагностики анемии и совершенствование методов её лечения у детей больных ЮРА. В связи с этим, проведение дальнейших исследований, направленных на изучение клинко-патогенетических механизмов течения, совершенствование клинко-лабораторной диагностики, разработка комплексного подхода терапии анемии при ЮРА у детей приобретают особое научное и практическое значение.

В нашей стране реализуются меры, направленные на улучшение оказываемой медицинской помощи населению, особенно диагностику, лечение заболеваний у детей и профилактику осложнений. В связи с этим, определены важные задачи для поднятия уровня медицинского обслуживания населения на новый уровень «... повышение эффективности, качества и популярности медицинской помощи, а также формирование системы медицинской стандартизации, внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения...»². Для реализации указанных задач важно своевременно выявлять, диагностировать и лечить ЮРА и внесуставные проявления заболевания как анемия, способствуя тем самым снижению инвалидности, улучшению качества жизни детей и подростков.

¹<https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/anaemia>. Global Health Metrics. Anaemia–Level 1 impairment. Lancet. 2019; 393

²Walters D, Kakietek J, Eberwein JD, Shekar M. An investment framework for meeting the global nutrition target for anemia. Washington DC: World Bank; 2017

³ Указ Президента Республики Узбекистан УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан»

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит решению задач, определенных в Указах Президента Республики Узбекистан №УП-6221 от 5 мая 2021 года «О последовательном продолжении осуществляемых в системе здравоохранения реформ и создании необходимых условий для повышения потенциала медицинских работников»; №УП-60 от 28 января 2022 года «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы», в Постановлениях Президента Республики Узбекистан №ПП-4440 от 7 сентября 2019 года « О мерах по дальнейшему улучшению медицинской и социальной помощи детям с редкими (орфанными) и другими наследственно-генетическими заболеваниями», №ПП-215 от 25 апреля 2022 года «О дополнительных мерах по приближению первичной медико-санитарной помощи к населению и повышению эффективности оказания медицинских услуг», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. В мире, по данным зарубежных ученых, последние исследования посвящены изучению патофизиологии механизмов и клинических характеристик анемии при ЮРА. Nahid Janoudi и Ammar AlDabbagh (2021) предложили алгоритмический подход к гематологическим проявлениям ревматоидного артрита. При этом подходе классифицировали по пораженному компоненту крови (тромбоциты, гемоглобин или лейкоциты), авторы предложили расширить дифференциальный диагноз. Ретроспективное исследование Shatha M. Albokhari1, Mohammed Muzaffer (2021) показало, что анемия встречалась примерно у 50% детских пациентов и реагировала на анемию воспаления как основной патофизиологический механизм. Проспективные когортные исследования доказали, что анемия может быть достоверным предиктором рентгенологических деструктивных изменений суставов, а также худшего отдаленного прогноза выживаемости (Moller B., et al., 2014, Thomas C., Thomas L., 2015).

По данным ученых СНГ основой патогенеза анемии при ЮРА является гипопролиферативное состояние с развитием аутоиммунного ответа, выделением провоспалительных цитокинов и накоплением железа в ретикулоэндотелиальной системе (Гринштейн Ю.И., Шабалин В.В., Кусаев В.В., 2016). То есть, при АХЗ не обнаруживаются четкие лабораторные признаки дефицита железа, типичные для ЖДА (Андреичев Н.А., Андреичева Е.Н., 2018). В то же время ряд исследователей в своих работах отмечают, что у больных РА имеют место не только АХЗ но и железодефицитные состояния (Суржикова Г.С., Ключкова-Абельянц С.А., 2015).

В Республике Узбекистан также проведены исследования, посвященные изучению ювенильного артрита у детей. Были изучены ранние диагностические маркеры поражения печени при ЮРА (Шомурадова Ш.Ш.,

Алимов А.В.. 2016), структурно-функциональные показатели костной ткани и генетические (Рахимгазиев У.Г., 2018) и иммунологические маркеры с разработкой персонифицированного подхода в лечении и реабилитации детей ЮРА с системным началом (Ахмедова Д.И., Ибрагимов А.А., 2022). Однако, в местной литературе практически не освещены исследования посвященные клинико-патогенетическим особенностям течения анемии у детей больных ЮРА с разработкой хронофармакологического подхода к терапии самой анемии.

Следует отметить, что несмотря на наличие множества исследований по данной патологии, остается открытым вопрос о патогенезе развития и терапия анемии у детей больных ЮРА. В связи с этим, одной из важных проблем современной детской ревматологии является проведение исследований по разработке критериев дифференциальной диагностики анемического синдрома, подходов в терапии, направленных на предупреждение осложнений и инвалидизации, а также повышению качества жизни детей с ЮРА, что обосновывает актуальность и важность выбранной темы диссертации.

Связь темы диссертации с планами научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР Ташкентского педиатрического медицинского института № 01980006703 по теме «Совершенствование методов диагностики, лечения и профилактики врожденных и приобретенных заболеваний у детей» (2019-2022гг.).

Целью исследования является изучение клинико-патогенетических особенностей течения анемии у детей больных ювенильным ревматоидным артритом, оптимизация методов её терапии

Задачи исследования:

изучить частоту встречаемости анемии в зависимости от возрастно-половой и клинической характеристики ЮРА у детей больных ЮРА путем проведения ретро- и проспективного исследований;

выявить особенности клинического течения анемии и влияние активности ювенильного ревматоидного артрита на её тяжесть у обследуемых больных детей;

раскрыть причинно-следственные связи в патогенезе течения анемии у детей больных ювенильным ревматоидным артритом;

апробировать и провести сравнительную оценку эффективности традиционных методов лечения и хронофармакологического подхода при лечении анемии у больных ювенильным ревматоидным артритом.

Объектом исследования явились данные ретроспективного исследования историй болезни 502х детей за период 2017-2022 гг. и проспективного исследования 129 детей больных ЮРА в возрасте от 3 до 18 лет из них 99 с анемией и 30 без анемии, пролеченных в отделениях кардиоревматологии клиники ТашПМИ и ТМА.

Предметом исследования были клинико-anamnestические данные, венозная кровь и сыворотка крови для биохимических исследований.

Методы исследования. В работе использовались общеклинические, биохимические, инструментальные и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказано, что ретикулоцитоз и снижение насыщения ретикулоцитов гемоглобином (RET-Hb) определяли выраженность морфологических нарушений эритроцитов, дефицит сывороточного железа и тяжесть течения анемии, обусловленные длительностью течения и степенью активности ЮРА у детей;

доказаны грубые нарушения белково-транспортной функции обмена железа: высокие показатели растворимых рецепторов трансферрина (pРТФ, в 1,1-1,3 раза), трансферрина (в 1,3-1,6 раза), ферритина (в 3- 6 раз) на фоне сниженного показателя эритропоэтина (1,9 - 3,2 раза) и уровня ферропортина (1,2- 1,6раза), соответственно у детей с легкой и умеренной степенями анемии, обусловленные степенью активности патологического процесса и высоким уровнем ИЛ-6;

разработан алгоритм ведения детей больных ЮРА с легкой и умеренной степенями анемии, на основе достоверных диагностических тестов, что обеспечивает надежную дифференциальную диагностику.

доказана эффективность превентивного метода хронотерапии анемии в комбинации с препаратом железа и рекомбинантным эритропоэтином человека у детей больных ювенильным ревматоидным артритом в активном периоде заболевания, с индексом клинической эффективности 86,0% и 73,3%, соответственно для детей с легкой и умеренной степенями анемии;

Практические результаты исследования заключается в следующем:

разработан превентивный метод хронотерапии коррекции анемии у детей больных ЮРА в активный период заболевания включающий: per os (внутрь) препарат железа (III) гидроксид полимальтозата (мальтофер 100 мг) по 1 таблетке (жевательные) 1 раз в день после 21.00 ч. в течении 8 недель; рчЭПО – 2000МЕ 1 раз в неделю подкожно в среднюю треть плеча, в течении 8 недель; рациональное питание, с обязательным включением блюд из красного мяса на обед;

для диагностики анемии у детей больных ЮРА в зависимости от степени тяжести разработан комплекс достоверных диагностических тестов, с формированием алгоритма ведения детей с легкой и умеренной степенями анемии при ЮРА.

Достоверность полученных результатов исследования обосновывается применением современных диагностических методов, являющихся высокоспецифичными, эффективными, адекватными методами. Также подтверждается достаточным количеством пациентов и их данных подвергнутых статистической обработке, адекватной оценкой и сопоставлением полученных результатов с международными исследованиями и отечественными данными, одобрением полученных выводов и результатов уполномоченными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что установлены причинно-следственные связи, лежащие в основе патогенеза анемии при ЮРА у детей, характеризующиеся дефицитом сывороточного железа и эритропоэтина, грубыми нарушениями морфологии эритроцитов и белково-транспортной функции обмена железа, обусловленные степенью активности патологического процесса и высоким уровнем ИЛ-6.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что применение превентивного метода хронотерапии анемии в комбинации с препаратом железа и рекомбинантным эритропоэтином человека у детей больных ювенильным ревматоидным артритом в активном периоде заболевания, способствует клинической эффективности в 86,0% и 73,3% случаев, соответственно для детей с легкой и умеренной степенями анемии.

Внедрение результатов исследования.

Согласно заключению экспертной комиссии Ташкентского педиатрического медицинского института от 9 июня 2023 года №03/43 (в Министерство здравоохранения направлено письмо Ташкентского педиатрического медицинского института от 27 ноября 2023 года №03/2560 о внедрении научных разработок для других учреждений здравоохранения):

первая научная новизна: ретикулоцитоз и снижение насыщения ретикулоцитов гемоглобином (RET-Hb) определяли выраженность морфологических нарушений эритроцитов, дефицит сывороточного железа и тяжесть течения анемии, обусловленные длительностью течения и степенью активности ЮРА у детей было внедрено в практику в соответствии с приказом №№116 от 01.06.2023 года Детского многопрофильного медицинского центра Ташкентской области и приказом №106 от 31.05.2023 года Детского многопрофильного медицинского центра Сырдарьинской области. **Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем:** правильная интерпретация гематологических сдвигов и морфологических нарушений эритроцитов в соответствии со степенью тяжести течения анемии минимизирует количество ошибок и оптимизирует диагностику и терапевтический подход, при чем, при минимальных экономических вложениях (результаты выдает гематологический анализатор) улучшается качество диагностики. **Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем:** анализ абсолютных и относительных показателей гемограммы привело к улучшению дифференциальной диагностики анемии при ЮРА у детей и оценки эффективности хронофармакологического подхода у 29 из 44 детей. При этом на 15 пациентов позволило сэкономить 5 250 000 сум. **Заключение:** внедрение диагностики абсолютных и относительных показателей гемограммы позволило правильно дифференцировать анемию по степени тяжести и течению, минимизировать ошибки, определять лечение и сэкономить бюджетные средства в размере 350 000 сум на 1 больного ребенка;

вторая научная новизна: высокие показатели растворимых рецепторов трансферрина (рРТФ, в 1,1-1,3 раза), трансферрина (в 1,3-1,6 раза), ферритина (в 3- 6 раз) на фоне сниженного показателя эритропоэтина (1,9 - 3,2 раза) и

уровня ферропортина (1,2- 1,6браз), соответственно у детей с легкой и умеренной степенями анемии, обусловленные степенью активности патологического процесса и высоким уровнем ИЛ-6 было внедрено в практику в соответствии с приказом №№116 от 01.06.2023 года Детского многопрофильного медицинского центра Ташкентской области и приказом №106 от 31.05.2023 года Детского многопрофильного медицинского центра Сырдарьинской области. **Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем:** проведение анализа нарушений биохимических показателей белково-транспортной функции обмена железа при анемии в зависимости от степени тяжести её течения позволяет своевременно проводить хронофармакологическую коррекцию при ЮРА, мониторировать её эффективность и повышать качество жизни детей. **Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем:** анализ нарушений биохимических показателей белково-транспортной функции обмена железа при анемии в зависимости от степени тяжести её течения привело к улучшению дифференциальной диагностики анемии при ЮРА у детей и эффективности хронофармакологического подхода у 29 из 44 детей. При этом экономическая эффективность для 29 пациентов составила 10 350 000 сум. **Заключение:** внедрение диагностики биохимических показателей белково-транспортной функции обмена железа при анемии в зависимости от степени тяжести её течения позволило выявить ведущие дифференциально-диагностические маркеры анемии при ЮРА у детей и сэкономить бюджетные средства в размере 350 000 сум на 1 больного ребенка;

третья научная новизна: алгоритм ведения детей больных ЮРА с легкой и умеренной степенями анемии, на основе достоверных диагностических тестов, что обеспечивает надежную дифференциальную диагностику, было внедрено в практику в соответствии с приказом №№116 от 01.06.2023 года Детского многопрофильного медицинского центра Ташкентской области и приказом №106 от 31.05.2023 года Детского многопрофильного медицинского центра Сырдарьинской области. **Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем:** разработка и внедрение алгоритма ведения детей больных ЮРА в активный период с легкой и умеренной степенями анемии позволяет своевременно выявить и дифференцировать анемический синдром и оптимизировать лечение. **Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем:** разработанный алгоритм ведения детей больных ЮРА с легкой и умеренной степенями анемии, на основе достоверных диагностических тестов сокращает на 3 дня пребывание ребенка на стационарном лечении. При этом экономическая эффективность для 29 пациентов составила 15 750 000 сум. **Заключение:** внедрение алгоритма ведения детей больных ЮРА с легкой и умеренной степенями анемии, на основе достоверных диагностических тестов позволило сэкономить бюджетные средства в размере 1 050 000 сум на 1 больного ребенка;

четвёртая научная новизна: превентивный метод хронотерапии анемии в комбинации с препаратом железа и рекомбинантным эритропоэтином

человека у детей больных ювенильным ревматоидным артритом в активном периоде заболевания доказал свою клиническую эффективность на 86,0% и 73,3%, соответственно для детей с легкой и умеренной степенями анемии, что было внедрено в практику в соответствии с приказом №№116 от 01.06.2023 года Детского многопрофильного медицинского центра Ташкентской области и приказом №106 от 31.05.2023 года Детского многопрофильного медицинского центра Сырдарьинской области. **Социальная эффективность научной новизны** заключается в следующем: разработка и внедрение превентивного метода хронотерапии анемии при активном периоде ЮРА позволяет снизить частоту осложнений и повысить качество жизни детей. **Экономическая эффективность научной новизны** заключается в следующем: разработанный превентивный метод хронотерапии анемии при активном периоде ЮРА сокращает на 3 дня пребывание ребенка на стационарном лечении. При этом на 29 пациентов сэкономлено 15 750 000 сум. **Заключение:** внедрение превентивного метода хронотерапии анемии при активном периоде ЮРА позволило сэкономить бюджетные средства в размере 1 050 000 сум на 1 больного ребенка.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 1 международной и 2 республиканских научно-практических конференциях

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, из них: 5 журнальных статей, в том числе 2 в зарубежных и 3 в республиканских научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан, для публикации основных научных результатов диссертации.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 115 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и необходимость темы диссертации, формируются цели и задачи, характеризуются объект и предмет исследования, приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан. Показана научная новизна и практические результаты исследования, обоснована достоверность полученных результатов, выявлена теоретическая и практическая значимость результатов, приведен перечень внедрения результатов исследования, опубликованных работ и сведений о структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Современные представления о механизмах развития и состоянии проблемы диагностики и лечения анемии при ювенильном ревматоидном артрите (обзор литературы)**» представлен аналитический обзор зарубежной и отечественной литературы. В обзоре проанализированы современные данные о распространенности и

эпидемиологии, этиологии и патогенезе анемии при ЮРА и дана подробная оценка существующим критериям диагностики, клиническому течению анемии, как внесуставное проявление ЮРА. Особое внимание уделено стандартам терапии анемии у детей с ювенильным ревматоидным артритом.

Во второй главе диссертации **«Характеристика клинического материала и методы исследования больных» описаны материалы и методы исследований.** Для определения частоты встречаемости анемического синдрома проведен ретроспективный анализ 502 историй болезни пациентов с ЮРА в возрасте 3-18 лет, госпитализированных в 2017-2022 годы в кардиоревматологические отделения ТашПМИ и ТМА. Полному клинико - лабораторному обследованию подвергнуты 129 детей в возрасте от 3 по 18 лет включительно на предмет выявления характера анемии, ее зависимости от степени активности ЮРА. Все больные были разделены на две группы: основная группа 99 (76,7%) детей с диагнозом ЮРА и с анемическим синдромом, сравнительная группа 30 (23,3%) детей с ЮРА без анемии.

Диагноз ювенильного ревматоидного артрита устанавливался на основании классификационных критериев ЮРА Американской коллегии ревматологов (Алексеева Е.И. 2016). Оценка активности болезни проводилась на основании специально разработанного индекса JADAS10 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score), общая оценка активности болезни врачом (визуальная аналоговая шкала - ВАШ). Функциональная активность пациентов оценивалась в соответствии с критериями Штейнброккера (2015) с определением функциональных классов (ФК I – IV)., Критериями включения были следующие: больные ЮРА, у которых содержание гемоглобина было в пределах 70-90 (средняя степень тяжести анемии) и 90-110 (легкая степень), цветной показатель (ЦП) ниже 0,8. Критериями исключения были больные с системной формы ЮРА, с сопутствующими заболеваниями органов пищеварения в стадии обострения и с другими формами анемии (мегалобластные, апластические и др.).

Для постановки диагноза анемии у детей из основной группы проводилось определение следующих лабораторных показателей: концентрации гемоглобина, количества эритроцитов и ретикулоцитов, эритроцитарных индексов - среднего объема эритроцита (MCV), среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH) и средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCHC), насыщения гемоглобином ретикулоцитов (RET-Hb). С целью оценки метаболизма железа в организме определялись уровень ферритина сыворотки хемилюминесцентным методом, исследование сывороточного железа, ЛЖСС и ОЖСС проводилось на биохимическом анализаторе Cobas Integra 400 plus Roche, (Швейцария) наборами тест-систем IRON2 Roche, (Швейцария) и UIBCI Roche, (Швейцария). Нефелометрическим методом определялся коэффициент насыщения сывороточного трансферрина, уровень растворимых рецепторов трансферрина сыворотки (pPTф).

Уровни ЭПО и ферропортина в сыворотке крови измеряли методом иммуноферментного анализа (ELISA). Все специфические исследования проводились в лаборатории РНПМЦ Гематологии.

Для диагностики анемии и степени ее тяжести использовались критерии Всемирной организации здравоохранения 2015 года.

Полученные данные подвергались статистической обработке на персональном компьютере по программам, разработанным в пакете 6 версии программы STATISTICA v.6: «Basic Statistics and Tables. Оценивали частоту воздействия факторов риска, вычислением относительного риска RR (relative risk – $RR = I_e / I_o = [a/(a+b)] / [c/(c+d)]$) и атрибутивного риска – AP (attributable risk, $AP = I_e - I_o = [a/(a+b)] - [c/(c+d)]$), атрибутивной пропорции или этиологической фракции (AP%, $AP\% = (AP / I_e) \times 100\% = [(I_e - I_o) / I_e] \times 100\%$). Для интегральной оценки диагностической эффективности анализируемых факторов вычислялись показатели чувствительности (sensitivity, S_e , $S_e = a/(a+c)$) и специфичности (specificity, S_p , $S_p = d/(b+d)$) теста, индекса диагностической эффективности (Д.Э. = $(a+d) / (a+b+c+d)$).

В третьей главе «**Результаты собственных исследований. Частота встречаемости анемического синдрома у больных ЮРА (данные ретроспективного исследования)**» представлены частота встречаемости анемии, особенности возрастно-полового и клинико-лабораторного течения анемии у детей больных ЮРА - результаты ретро- проспективного исследований. Ретроспективный анализ 502 историй болезни пациентов с ЮРА пролеченных в отделениях кардиоревматологии клиники ТашПМИ и ТМА за период с 2017 по 2022 годы установил, что из общего числа детей ЮРА с анемией, которые получали лечение в стационаре 99 (24,3%) были жителями г. Ташкента и Ташкентской области, остальные 309 (76,7%) - являлись представителями других регионов республики, где превалировали дети из Кашкадарьинской (53, 12,9%) и Сурхандарьинской (43, 8,6%) областей. Самое меньшее количество детей поступали из Андижанской (17, 4,1%), Наманганской (18, 4,4%), Хорезмской (19, 4,7%) и Бухарской (21, 5,1%) областей. Видимо, оказываемая медицинская помощь в кардиоревматологических отделениях клиник в выше указанных областях, снижает число обращений детей с ЮРА в клиники ТашПМИ и ТМА.

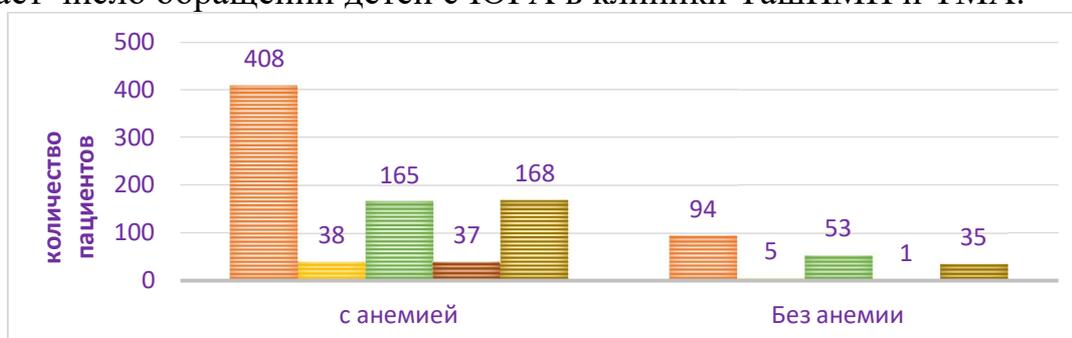


Рис. 1. Распределение детей с ЮРА, в зависимости от наличия анемии при первичном обращении

Из 502х пациентов с ЮРА у 408 (81,3 %) была верифицирована анемия как сопутствующая патология (рис.1). При этом анемия чаще

регистрировалась у девочек (206, 50,5%), чем у мальчиков (203, 49,5%), в возрастном диапазоне - 8-18 лет (81,6%, 333, $p<0,001$), чем в 3-7 лет (18,4%, 75) (табл. 1).

Таблица 1

Частота встречаемости анемии в зависимости от её степени тяжести, возрастно-половой характеристики детей больных ЮРА (по данным ретроспективного исследование)

Возраст	Группа больных ЮРА с анемией						Всего
	Мальчики n=203, абс/%			Девочки n=205, абс/%			
	Легкая степень анемии	Умеренная степень анемии	Тяжёлая степень анемии	Легкая степень анемии	Умеренная степень анемии	Тяжёлая степень анемии	
3-7 лет	22/ 17,3±3,3***	14/ 20,9±4,9	2/25,0	25/***/ 18,4±3,3	12/***/ 18,2±3,3		75/ 18,4
8-12 лет	41/ 32,0±4,1***	25/ 37,3±5,9**	3/37,5	37/***/ 27,2±3,8	18/***/ 27,3±3,8	1/33,3	125/ 30,6
13-18 лет	65/ 50,7±4,4	28/ 41,8±6,02	3/37,5	74/ 54,4±4,2	36/ 54,5±4,2	2/66,7	208/ 51,0
Всего:	128	67	8	136	66	3	408

Примечание: достоверность различий показателей при ** - $p<0,01$; *** - $p<0,001$ по отношению к возрастным группам

По данным ряда авторов, в различных популяциях частота развития анемии при ЮРА различна. По материалам Регистра CORRONA (США), куда вошли 10397 больных с ревматоидным артритом в период с 2001 по 2007 годы, частота развития анемии составила 16,7% (Furst D.E. et al., 2009). Shatha M. Albokhari et al., (2021) провели ретроспективное исследование анемии при ювенильном идиопатическом артрите у детей в возрасте от 2х до 18 лет и показали наибольшую частоту встречаемости анемии в возрасте 2-6 лет (69,2%). Наше ретроспективное исследование показало, что анемия развивается в 81,3% случаев у детей с ЮРА в возрастной группе 3-18 лет.

Самым уязвимым был возраст 3-7 лет (RR=1,2) и ассоциировался с женским полом (Касс=0,77, $p<0,01$, RR=7,7). Достоверно часто анемия легкой, умеренной степени тяжести регистрировалась в возрасте 13-18 лет, как у мальчиков ($p<0,001$, $p<0,01$), так и у девочек ($p<0,001$, $p<0,001$) по отношению к детям в возрастных группах 3-7 и 8-12 лет, соответственно.

Выявлено, что высокая частота проявления анемического синдрома при длительности течения ЮРА от 3х до 5 лет встречалась в 1,5 раза (RR=1,5) чаще, чем у детей с длительностью течения до 1 года и более 5 лет. Прослеживалась связь частоты развития анемии со степенью активности патологического процесса, так с ЮРА 3 степени было зафиксировано у 41 пациента, тогда как без анемии их количество составило – 3, с ЮРА 2 степени количество пациентов с анемией было равным 267, а без анемии 51. Также при варианте течения ЮРА с поражением нескольких суставов (полиартрит) развитие анемии встречалось у 180 пациентов, незначительно чаще у

пациентов с олигоартритом – 203, тогда как без анемии количество пациентов составило 36 пациентов с полиартритом и 57 с олигоартритом.

Корреляционный анализ показал прямые сильные взаимосвязи между частотой развития анемии и длительностью течения ($r=0,79$, $p<0,001$), а также степенью активности ЮРА ($r=0,67$, $p<0,001$). Как важнейший внесуставной признак – анемия у детей не только ухудшает качество жизни больного, но и прогнозирует развитие заболевания с более высокой активностью (Гринштейн Ю.И. и др., 2016), а также может быть достоверным предиктором неблагоприятного отдаленного прогноза выживаемости при ЮРА (Moller V., et al., 2014). Следующим этапом в настоящей работе было проспективное исследование.

Таблица 2

Распределение обследованных больных (1я группа) в зависимости от возраста, пола и степени тяжести течения анемии

Возраст	Всего		Мальчики, абс/М±m%		Девочки, абс/М±m%	
	абс.	%	Легкая ст. анемии	Умеренная ст. анемии	Легкая ст. анемии	Умеренная ст. анемии
3-7 лет	27	27,2±4,3 **	5/ 10,6±4,5	9/ 19,2±5,7	8/ 15,4±5,0	5/ 9,6±4,1
8-12 лет	44	44,5±5,0	15/ 31,9±6,8	11/ 23,4±6,2*	14/ 26,9±6,1	4/ 7,7±3,7
13-18	28	28,3±4,5 **	4/ 8,5±4,1	3/ 6,4±3,5	17/ 32,7±6,5**	4/ 7,7±3,7
Всего:	99	100	24/ 51,0±7,3	23/ 49,0±7,3	39/ 75,0±6,0*	13/ 25,0±6,0

Примечание: достоверность различий показателей по возрастному и гендерному признакам: при * - $p<0,05$; ** - $p<0,01$.

Наибольшая частота встречаемости анемии установлена в возрастном диапазоне 8-12 лет с достоверным отличием по отношению к возрастным группам 3-7 (27,2%, $p<0,01$) и 13-18 лет (28,3%, $p<0,01$). Легкая степень тяжести анемии достоверно чаще регистрировалась у девочек (75,0%, $p<0,05$), чем у мальчиков (51,0%) с преобладанием в возрасте 13-18 лет (32,7%, $p<0,01$, против 8,5% случаев у мальчиков). Частота встречаемости анемии умеренной степени тяжести была выше у мальчиков в возрастных диапазонах 3-7 (19,2%) и 8-12 (23,4%) лет, чем у девочек (9,6% и 7,7%, соответственно возрастам 3-7 и 8-12 лет), с достоверной разницей только для возрастной группы 8-12 лет (23,4%, $p<0,05$) (табл.2).

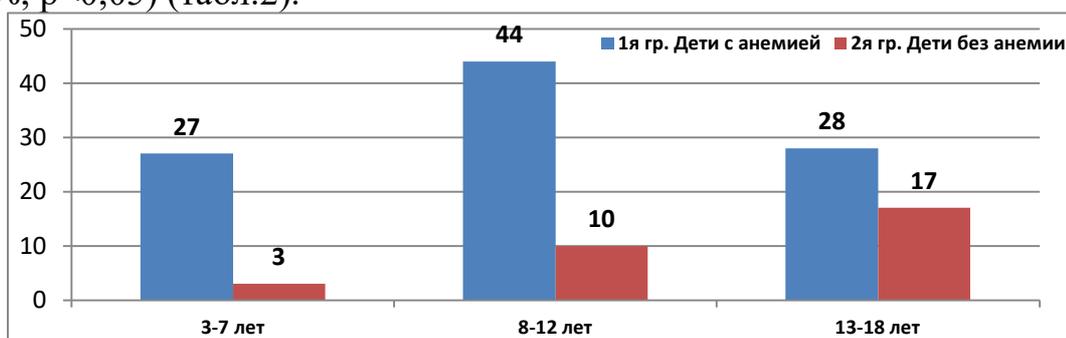


Рис. 2. Повозрастная характеристика детей, анализируемых групп

Повозрастная характеристика детей (рис.2) анализируемых групп выявила, что риск развития анемии в 2 и 5,5 раза выше в возрастной группе детей 3-7 лет по отношению к возрастам 8-12 (RR=2,0) и 13-18 (RR=5,5) лет, соответственно. Также, относительно к возрастной группе 8-12 лет, анемия развивалась в 2,7 (RR=2,7) раза чаще, чем в группе детей в возрасте 13-18 лет. Таким образом, результаты проспективного исследования показали, что достоверно чаще анемия как легкой, так и умеренной ($p<0,05$) степеней тяжести развивалась у детей с ЮРА в возрастной группе 8-12 лет ($p<0,01$) с преобладанием у мальчиков. Но риск развития анемии была в 2 и 5,5 раза выше в возрасте 3-7 лет, относительно возрастов 8-12 (RR=2,0) и 13-18 (RR=5,5) лет, также в 2,7 раза выше у детей в возрасте 8-12 лет (RR=2,7), чем в 13-18.

Полученные результаты сопоставимы с данными ретроспективного исследования с небольшим отличием. Нами отмечено, что в отличии от ретроспективных данных развитие анемии легкой степени преобладало над развитием умеренной степени анемии, а тяжелая степень анемического синдрома, требующая коррекции компонентами крови, не встречалась в обследуемой группе пациентов.

Установлено, что у детей с ЮРА достоверно часто была выявлена 2я степень активности (79, $p<0,001$) патологического процесса и логично прослеживается достоверно высокая частота встречаемости анемии (65, $p<0,001$) у этих детей. Но умеренная степень тяжести анемии ассоциировалась (Касс=0,71, $p<0,01$) со 2й степенью активности патологического процесса, обладала средней чувствительностью ($S_e=66\%$), очень низкой специфичностью ($S_p=25\%$) и встречалась в 5,8 раза чаще (RR=5,8). При 3й степени активности ревматоидного артрита в 20 раз (RR=20,0) чаще развивалась анемия умеренной степени тяжести, которая имела высокую специфичность ($S_p=93,7\%$) и низкую чувствительность ($S_e=44\%$) с достоверным коэффициентом ассоциации (Касс=0,85, $p<0,001$).

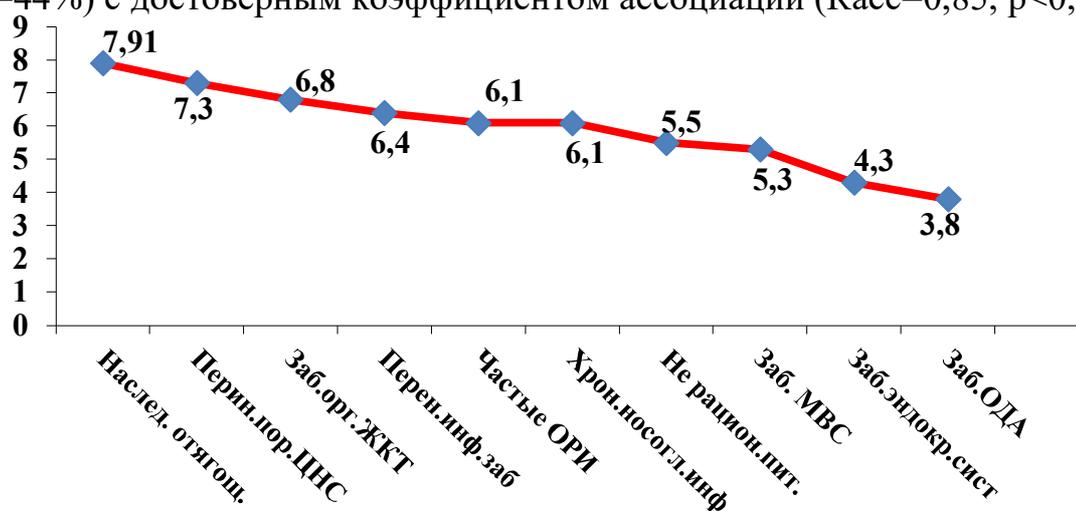


Рис. 3. Ранговое распределение ведущих факторов риска развития анемии у детей больных ЮРА по ОШ

Ранговые места ведущих факторов риска развития анемии при ЮРА среди обследованных детей по отношению шанса (ОШ) вне зависимости от

возраста и пола распределились следующим образом: в порядке убывания факторы «наследственная отягощенность по анемии» – 7,91, «перинатальные поражения ЦНС» - 7,3, «заболевания органов ЖКТ» - 6,8, «перенесенные инфекционные заболевания» - 6,4 и т.д. Значимыми были такие факторы как «хроническая носоглоточная инфекция», «не рациональное питание», «заболевания мочевыделительной системы» (рис. 3). Таким образом, отягощенная наследственность по анемии и высокое коморбидное состояние, а также не рациональное питание увеличивают шанс формирования анемии при ЮРА на 5,9 раз.

Вычисление усредненного показателя JADAS10 в ходе исследования, относительно ко 2й группе, установило достоверно высокий уровень активности в группе больных с анемией ($p < 0,05$). Аналогичная картина вырисовывается и по отношению показателей ВАШ. Установлена достоверно высокая активность патологического процесса при оценки её врачом, родителями/ пациентом ($p < 0,05$, $p < 0,05$, соответственно) у детей 1й группы, относительно 2й группы. Такие показатели как «оценка по количеству пораженных/активных суставов» и «оценка по повышенному показателю СОЭ» имели наибольшие достоверные различия ($p < 0,001$, $p < 0,001$, соответственно), по отношению к группе детей с ЮРА без анемии.

Частота встречаемости рентгенологических критерий ЮРА согласно критериям Штейнброккера показала, что у большинства обследованных больных отмечалась первая стадия изменений: остеопороз в эпифизарной области костей, сужение суставной щели и наличие единичных эрозий фиксировалось в 2,5 раза чаще в группе больных с анемией. Оценка функциональной активности суставов по функциональным классам в соответствии с критериями Штейнброккера выявила, что II функциональный класс в 2,9 и III класс – в 4,4 раза чаще регистрировались у детей с анемией. IV-класс был присущ только детям 1й группы. Тяжесть анемии имела сильную прямую корреляционную связь со степенью активности ЮРА ($r = 0,78$, $p < 0,001$), индексом JADAS10 ($r = 0,54$, $p < 0,001$) и функциональным классом ($r = 0,81$, $p < 0,001$) по Штейнброккеру.

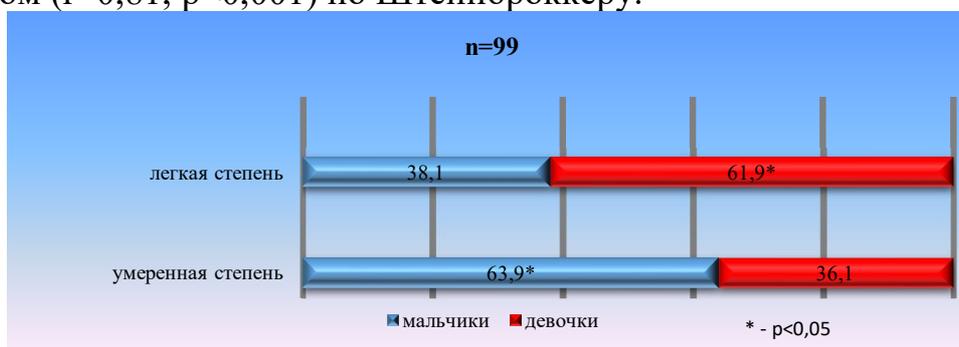


Рис.4. Распределение детей больных ЮРА с анемией по степени её тяжести и гендерному признаку (%)

Согласно критериям постановки диагноза анемии и степени ее тяжести на основании концентрации гемоглобина г/л (ВОЗ, 2015) обследуемые нами дети больные ЮРА были разделены на группы с легкой (63, 63,6%) и

умеренной (36, 36,4%) степени тяжести. С тяжелой степенью анемии с гемоглобином менее 69 г/л пациентов не было. Среди них 47 мальчиков и 52 девочек (рис.4). При этом, легкая степень анемии превалировала у девочек ($p < 0,05$), а умеренная степень у мальчиков ($p < 0,05$).

Таблица 3

Характеристика гематологических показателей периферической крови больных ЮРА с анемией

Показатели	Группа сравнения n=30	Легкая степень анемии n=63	Умеренная степень анемии n=36
Гемоглобин, г/л	127,7±1,38	100,33±0,7 ***	84,64±0,6***^^^
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	4,45±0,08	3,12±0,08 ***	3,02±0,08 ***
Цветовой показатель	0,86±0,01	0,7±0,008	0,7±0,01
Ретикулоциты	5:1000	4:1000	2:1000
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	233,5±8,8	245,3±7,4	215,4±11,3^
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	8,7±0,8	11,42±0,73**	14,01±0,7***^
Палочкоядерные н, %	1,1±0,05	1,86±0,16***	2,64±0,3***^
Сегментоядерные н,%	65,3±2,8	66,71±1,37	63,72±1,82
Эозинофилы, %	2,1±0,1	2,66±0,19**	3,2±0,3
Лимфоциты, %	26,4±0,3	27,1±0,33	29,1±0,8
Моноциты, %	3,06±0,3	3,4±0,2	3,36±0,3
СОЭ, мм/час	14,28±3,2	28,6±2,3	35,2±1,4*

Примечание: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ - достоверность различий показателей с группой сравнения; ^ - $p < 0,05$, ^^ - $p < 0,001$ - достоверность различий внутри основных групп

Анализ гематологических показателей периферической крови больных ЮРА с анемией показал, что у больных ЮРА отмечается тенденция к достоверному уменьшению содержания эритроцитов крови и уровня гемоглобина ($p < 0,001$, $p < 0,001$, соответственно групп детей с легкой и умеренной степенью анемии) в обеих группах детей с анемией относительно показателей группы сравнения (табл.3). Выявлена сильная положительная корреляция между концентрацией гемоглобина и количеством эритроцитов ($r=0,66$, $p < 0,001$), и цветовым показателем ($r=0,69$, $p < 0,001$).

Таблица 4

Особенности морфологической характеристики эритроцитов больных детей с ЮРА

Показатель	Группа сравнения n=30	Легкая степень анемии n=63	Умеренная степень анемии n=36
MCV, (80-97 фл)	84,2±0,88	76,5±0,9***	73,9 ± 0,4***
MCH, (30-35пг)	29,3±0,39	24,1±0,5***	21,1±0,6***^^^
MCHC,(315-350г/л)	350,2±3,56	280,4±3,4***	250,2±2,2***^^^
RDW, (11-16%)	11,1±0,37	16,5±0,32*	18,3±0,14***
RET-Нб, (0-99пг)	28,0± 0,45	24,6 ± 0,34***	21,6 ± 0,24***^^^

Примечание: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ - достоверность различий показателей с группой сравнения; ^^ - $p < 0,001$ - достоверность различий внутри основных групп

Показатели морфологической характеристики эритроцитов достоверно различались как с группой сравнения, так и между собой, за исключением

параметров MCV и RDW – только по отношению к группе сравнения. MCV – соответствует микроцитарной анемии у пациентов с легкой и умеренной степенями анемии ($p < 0,001$, $p < 0,001$), отмечается достоверное снижение среднего содержания гемоглобина в эритроцитах (MCH, $p < 0,001$, $p < 0,001$), уменьшение средней концентрации гемоглобина в эритроцитах (MCHC, $p < 0,001$, $p < 0,001$, соответственно, основных групп) по отношению к группе детей без анемии (табл.4).

Ретикулоциты и насыщения гемоглобином ретикулоцитов (RET-Hb) отражают самую свежую информацию о наличии и доступности железа в эритроците. Данные параметры были достоверно низкими относительно группы сравнения ($p < 0,001$, $p < 0,001$, соответственно, групп с легкой и умеренной степенями анемии), что указывает на регенераторное течение анемии.

В четвертой главе «Причинно-следственные связи в патогенезе течения анемии у детей больных ювенильным ревматоидным артритом» диссертации приведены результаты анализа особенностей уровней эритропоэтина, метаболизма железа и его транспортных белков, а также прогностические маркеры анемии у детей больных ЮРА.

Таблица 5

Содержание эритропоэтина (мМЕ/мл) и транспортных белков в сыворотке крови больных ЮРА в зависимости от степени анемии

Показатель	Группа сравнения n=30	Легкая степень анемии n=63	Умеренная степень анемии n=36
ЭПО мМЕ/мл↓	38,8±0,34	20,3±0,54***	12,1±0,25***^^^
ИЛ 6 мМЕ/мл↑	5,8±0,03	12,5±0,22***	16,4±0,45***^^^
Ферритин ng/ml↑	35,3±0,51	104,6±6,9***	212,7±3,09***^^^
Ферропортин ng/ml↓	0,25±0,004	0,21±0,002***	0,16±0,003***^^^
Трансферрин, мг/дл↑	230,6±1,8	290,3±4,7*	315,7±2,4***

Примечание: Нормативные значения ферритина для детей согласно инструкции реагента составляют от 5 до 100 ng/ml, трансферин 200-300мг/дл, ферропортин 0,2-0,3 нг/мл. *** - $p < 0,001$ - достоверность различий показателей с группой сравнения;. ^^ - $p < 0,001$ - достоверность различий внутри основных групп.

Установлено достоверное снижение уровня ЭПО в группе пациентов с анемией (табл. 5) за счет достоверной активации ИЛ-6 - провоспалительного цитокина, который блокирует ЭПО ($r = -0,76$; $p < 0,001$). Ферритин как острофазовый показатель возрастал у пациентов в 1 и 2 группы, однако он никак не отражал состояние депо железа в организме ($p < 0,001$) у всех групп сравнения и между собой, т.е. чем больше были клинические проявления ювенильного ревматоидного артрита, тем выше становился ферритин ($r = 0,68$, $p < 0,001$). Ферропортин с нарастанием степени анемии достоверно $p < 0,001$ снижался. Другой транспортный белок - трансферрин, имел с высокой степенью достоверности прирост его в крови (табл.5).

Установлена высокая диагностическая эффективность теста рРТф ($S_e = 74\%$, $p < 0,001$, $S_p = 89\%$, $p < 0,001$), отмечено его значимое повышение до 4,8 мг/л у детей с умеренной степенью анемии (табл.6).

Таблица 6

Показатели метаболизма железа больных ЮРА с анемией (n=99)

Показатели	Группа сравнения n=30	Легкая степень анемии n=63	Умеренная степень анемии n=36
pPTф, мг/л (1,05 – 3,05)↑↑	2,03±0,1	4,6±0,04***	4,8 ± 0,03***
Сывороточное железо, мкмоль/л(7-30)	19,3±0,9	13,9±0,3***	7,2±0,3 ***^^^
ЛЖСС, мкмоль/л (22-60)	40,5±0,8	30,6±0,6***	28,3±0,4***
ОЖСС, мкмоль/л (41-77)	53,2±1,3	41,2±1,2***	38,6±1,7***
Ферритин сыворотки, ng/ml (5-100)↑	35,4±0,5	104,6 ± 6,9***	212,6 ± 3,1 ***^^^
КНТЖ, % (25,5-47,6)	36±0,4	34±0,5**	19±0,3***^^^

Примечание: *-p<0,05, **-p<0,01, ***-p<0,001-достоверность различий показателей с группой сравнения; ^^^-p<0,001-достоверность различий внутри основных групп

Анализ сывороточных показателей метаболизма железа у больных ЮРА с легкой и умеренной степенями анемии выявил неоднозначные показатели: усредненные показатели сывороточного железа и расчетный КНТЖ были достоверно снижены, что можно расценивать как состояние, характеризующее железодефицитную анемию. Тогда как показатели ОЖСС и ЛЖСС находились в пределах нормативных значений, но имели достоверные различия относительно параметров сравнительной группы, что не являются показателями, описывающие железодефицитное состояние. Таким образом, можно считать, что анемия у пациентов с ЮРА носит свой особенный характер, не укладывающийся в лабораторные критерии железодефицитной анемии и в критерии анемии хронических заболеваний.

Таблица 7

Критерии диагностики анемии у детей больных ЮРА на основе ассоциаций клинических, гемато - морфологических, иммунобиохимических параметров

№	Анализируемые показатели	Анемия с легкой ст. тяжести	Анемия с умеренной ст. тяжести
1	pPTф, мг/л	≤5,2	≥4,0
2	ИЛ-6, мМЕ/мл	≤16,0	≥12,3
3	RET-Нб,пг	≤24,9	≥21,3
4	Ферропортин, ng/ml	≤0,21	≥0,15
5	Нб, г/л	≤101,3	≥84,0
6	Трансферрин мг/дл	≤295,0	≥313,3
7	ЭПО, мМЕ/мл	≤20,84	≥11,8
8	Сывороточное железо, мкмоль/л	≤19,3	≥5,1
9	JADAS10	≥14,0	≤24,0
10	ОЖССмкмоль/л	≤56,0	≥20,0

Критическая оценка потенциальных факторов риска развития анемии при ЮРА на основе клинических, гематологических, морфологических, иммуно-биохимических параметров у детей при ЮРА установила по убывающей значимости следующие тесты по диагностической эффективности: $4,0 \leq pPTф \leq 5,2$ мг/л; $16,0 \leq ИЛ-6 \leq 12,3$ мМЕ/мл; $21,3 \leq RET-Нб \leq 24,9$ пг; $0,15 \leq Ферропортин \leq 0,21$ ng/ml; $84,0 \leq Нб \leq 101,3$ г/л;

$313,3 \leq \text{Трансферрин} \leq 295,0$ мг/дл; $11,8 \leq \text{ЭПО} \leq 20,84$ мМЕ/мл; $5,1 \leq \text{Сывороточное железо} \leq 19,3$ мкмоль/л; $\leq 24,0 \text{JADAS10} \geq 14,0, 20,0 \leq \text{ОЖСС} \leq 56,0$ мкмоль/л., соответственно для легкой и умеренной степеней анемии. Разработанные данные критерии можно использовать для диагностики, прогнозирования анемии у детей больных ЮРА (табл.7).

В пятой главе «**Оценка эффективности лечения анемии у детей больных ювенильным ревматоидным артритом**» диссертации представлены результаты хронотерапии анемии у детей больных ЮРА. Учитывая тот факт, что анемия при ЮРА представляет собой сочетание дефицита железа и анемии воспаления у большинства обследованных нами детей, разработан метод хронотерапии анемии, включающий комплексное применение препарата железа (мальтофер) и рекомбинантного эритропоэтина человека (рчЭПО). Чувствительность к препаратам железа по данным хронофармакологии, оказалось более выраженной в вечерние часы, так как железо лучше всасывается и усваивается в вечерние часы, а концентрация сывороточного железа в это время снижается на 16-30% (в 21-24 часы) относительно утреннего уровня. Это побудило нас использовать при назначении препарата железа превентивный метод хронотерапии, наиболее часто применяемый в педиатрии. В этом плане, препарат железа мы назначали после 21.00 часов вечера, но не позднее 22.00 часов.

Разработанный превентивный метод хронотерапии был использован среди 23х детей основной и 21го ребенка сравнительной групп с анемией легкой и умеренной степенями, соответственно, в возрастном диапазоне 8-12 лет. Методом целевой выборки дети были подразделены на 4 группы. Основные группы составили 15 детей с анемией легкой степени, и 8 – с умеренной степенью анемии, сравнительные группы - 14 детей с легкой и 7 с умеренной степенями анемии. Дети групп сравнения в силу ряда причин (отказ родителей, отказ ребенка, материальное положение в семье) не получали в комплексе препарат железа и рчЭПО. Комплексная коррекция анемии у детей больных ЮРА в активную стадию заболевания включала: per os (внутри) препарат железа (III) гидроксид полимальтозата (мальтофер 100 мг) по 1 таблетке (жевательные) 1 раз в день после 21.00 ч. В течении 8 недель месяцев; рчЭПО – 2000мМЕ 1 раз в неделю подкожно в среднюю треть плеча, в течении 8 недель; рациональное питание, с обязательным включением блюд из красного мяса на обед.

У больных детей, получавших железа (III) гидроксид полимальтозат+ рчЭПО отмечено достоверное повышение уровня гемоглобина ($p < 0,001$, $p < 0,01$), числа эритроцитов ($p < 0,01$, $p < 0,01$) с легкой и у большинства с умеренной степенями анемии, соответственно. Также зафиксировано достоверное снижение уровня СРБ ($p < 0,01$, $p < 0,01$) и СОЭ ($p < 0,01$, $p < 0,01$) у детей в двух основных группах по отношению к группам сравнения. Купирование анемии привело и к улучшению суставного синдрома в виде уменьшения количества болезненных суставов ($p < 0,01$, $p < 0,05$, соответственно детей с легкой и умеренной степенями анемии), сокращения

длительности утренней скованности. Отмечена также положительная динамика в значении индексов JADAS10 в обеих основных группах ($p < 0,01$, $p < 0,01$). Побочных явлений на фоне терапии железа (III) гидроксид полимальтозатот мы не наблюдали. При этом, индекс клинической эффективности превентивного метода составил 86,0% и 73,3%, соответственно для детей основных групп с легкой и умеренной степенями анемии (рис. 5 и 6).

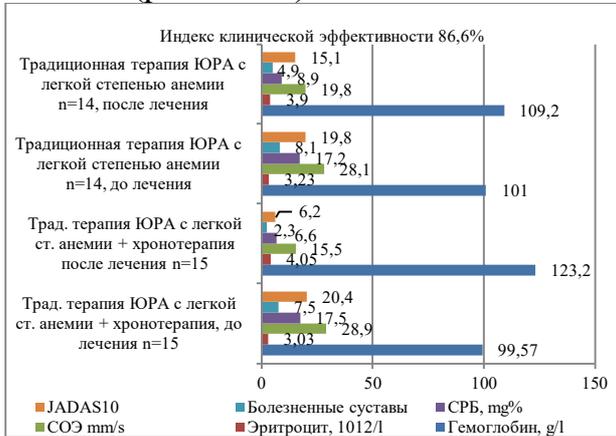


Рис. 5. Сравнительная характеристика эффективности включения хронотерапии железа (III) гидроксид полимальтозата и рчЭПО в традиционную терапию ЮРА у детей с легкой степенью анемии

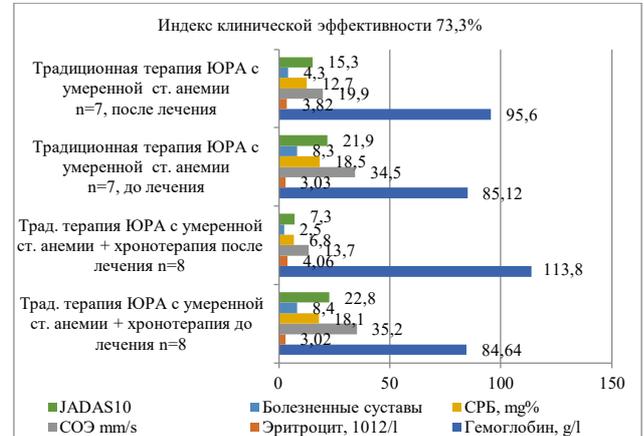


Рис. 6. Сравнительная характеристика эффективности включения хронотерапии железа (III) гидроксид полимальтозата и рчЭПО в традиционную терапию ЮРА у детей с умеренной степенью анемии

Эритроцитарные индексы позволяющие оценить размер эритроцитов и содержание в них гемоглобина также показали положительную динамику и представлены на рисунках 7, 8.

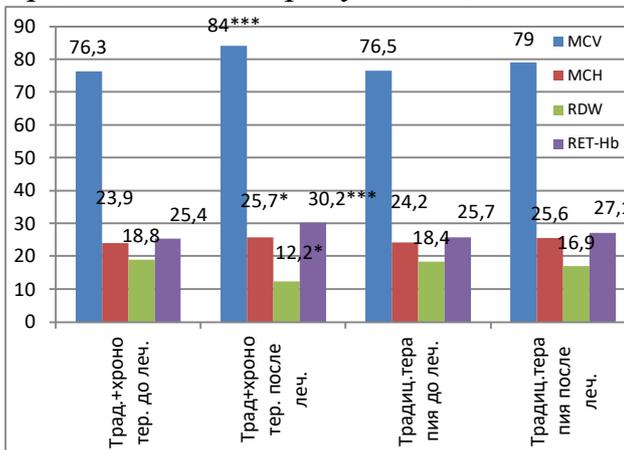


Рис. 7. Усредненные показатели морфологической характеристики эритроцитов детей больных ЮРА с легкой степенью анемии после 8 недель лечения

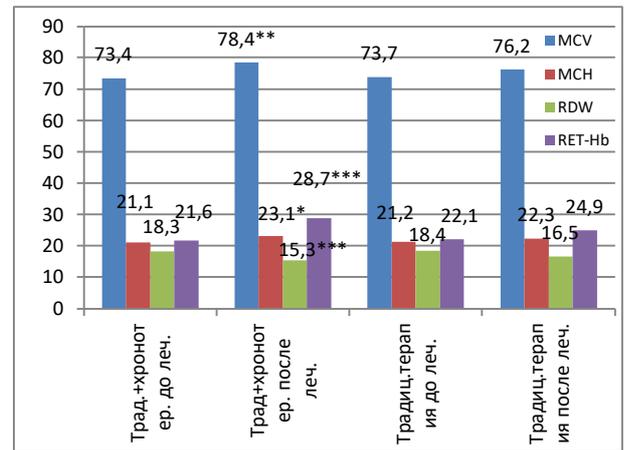


Рис. 8. Усредненные показатели морфологической характеристики эритроцитов детей больных ЮРА с умеренной степенью анемии после 8 недель лечения

После применения препарата железа и рчЭПО предлагаемой методикой отмечалось статистически значимое уменьшение выраженности гипохромии у пациентов основных групп ($p < 0,05$, $p < 0,05$, соответственно). Кроме того, регистрировалась тенденция к увеличению показателя RET-Hb ($p < 0,001$,

$p < 0,001$, соответственно детей с легкой и умеренной степенями анемии), но при этом MCV не имело в целом тенденции к росту, но это объясняется количеством выброса молодых форм эритроцитов (ретикулоцитов), за счет применения эритропоэтинстимулирующего фактора (ЭПО) в процессе лечения.

Далее нами были изучены изменения, происходящие в белково-транспортном механизме всасывания железа, где также было отмечено восстановление гомеостаза всех белковых показателей и гормона эритропоэтина (табл.8)

Таблица 8
Содержание эритропоэтина в сыворотке крови больных ЮРА в процессе лечения (8 недель)

Курсаткич	ЭПО (20-220 мМЕ/мл)		P
	До	после	
Традиционная терапия ЮРА с легкой степенью анемии + хронотерапия препаратом Fe ³⁺ и рчЭПО, n=15	19,5±0,92	210,8±8,7	<0,001
Традиционная терапия ЮРА с легкой степенью анемии n=14	21,2±0,5	25,2±3,7	
Традиционная терапия ЮРА с меренной степенью анемии + хронотерапия препаратом Fe ³⁺ +рчЭПО n=8	12,1±9,6	154,1±12,7	<0,001
Традиционная терапия ЮРА с умеренной степенью анемии n=7	12,8±7,5	21,5±11,2	

Полученные нами данные свидетельствуют об увеличении эритропоэтина в крови при его стимуляции с высокой степенью достоверности $p < 0,001$, как при легкой (с 19,5 до 210,8 мМЕ/мл), так и при умеренной степени анемии с 12,1 до 154,1 мМЕ/мл (табл.8).

Таблица 9
Содержание транспортных белков в сыворотке крови больных ЮРА с анемией легкой степени в процессе лечения

Показатель	Традиционная терапия ЮРА с легкой степенью анемии + хронотерапия препаратом Fe ³⁺ и рчЭПО, n=15		Традиционная терапия ЮРА с легкой степенью анемии n=14	
	До	После	До	После
Ферритин ng/ml	97,7±11,3	36,1±10,1***	110,9±10,6	89,3±11,0
Ферропортин ng/ml	0,21±0,03	0,36±0,04**	0,21±0,04	0,24±0,05
Трансферрин, мг/дл	292,1±13,2	234,1±11,8**	290,7±13,9	269,4±12,1

Примечание: Достоверность различий по сравнению с исходными показателями: *- при $p < 0,05$, ** - при $p < 0,01$, *** - при $p < 0,001$

Уровень свободного трансферрина был восстановлен с 292,1 мг/дл до 234,1 мг/дл в сыворотке крови пациентов, благодаря присоединению молекул железа поступающего от применения лекарственных препаратов. Уровень достоверности составил $p < 0,01$ (табл.9). Изучая аналогичные показатели пациентов с умеренной степенью анемии, мы наблюдали восстановление изучаемых нами белков с большей степенью достоверности по свободному трансферрину, который снизился с 315,7 до 257,3 нг/мл ($p \leq 0,001$). Представленные данные являются прямым доказательством об обнаруженной

обратной сильной коррелятивной связи между ферритином и ферропортином ($r = -0,74$, $p < 0,001$) (табл. 10).

Таблица 10

Содержание транспортных белков в сыворотке крови больных ЮРА с умеренной степенью анемии в процессе лечения

Показатель	Традиционная терапия ЮРА с средней степенью анемии + хронотерапия препаратом Fe3+рчЭПО n=8		Традиционная терапия ЮРА с средней степенью анемии n=7	
	До	После	До	После
Ферритин ng/ml	212,7±13,4	64,5±17,1***	213,6±13,2	189,3±18,2
Ферропортин ng/ml	0,16±0,03	0,24±0,02**	0,17±0,04	0,18±0,05
Трансферрин, мг/дл	315,7±14,4	257,3±17,7***	318,6±15,5	279,4±16,1

Примечание: Достоверность различий по сравнению с исходными показателями: *- при $p < 0,05$, ** - при $p < 0,01$, *** - при $p < 0,001$

Установлено, что содержание транспортных белков в процессе лечения умеренной степени анемии в 68% случаях было восстановлено за 8 недель терапии до нормативных значений с высоким уровнем доказательности ($p < 0,001$). Ферритин был нивелирован с 212,7 ng/ml до 64,5 ng/ml у 36 пациентов ($p < 0,001$), ферропортин был восстановлен до 0,24 ng/ml со значений 0,16 ng/ml ($p < 0,01$). Транспортный белок трансферрин также с высокой степенью достоверности после лечения достиг нормативных значений и составил 257,3 мг/дл в сыворотке крови детей с ЮРА.

В динамике лечения уровень растворимых рецепторов трансферрина сыворотки с высокой степенью достоверности ($p < 0,001$) был нивелирован в течении 8 недель: его показатель в среднем, составил 2,35 мг/л при нормативных значениях этого показателя – 1,03-3,05 мг/л. Установлено достоверное повышение значений ОЖСС ($p < 0,05$), КНТЖ ($p < 0,001$) и уровня сывороточного железа ($p < 0,001$). Идентичная положительная динамика прослеживается и у детей с умеренной степенью анемии (рис. 9 - 10)

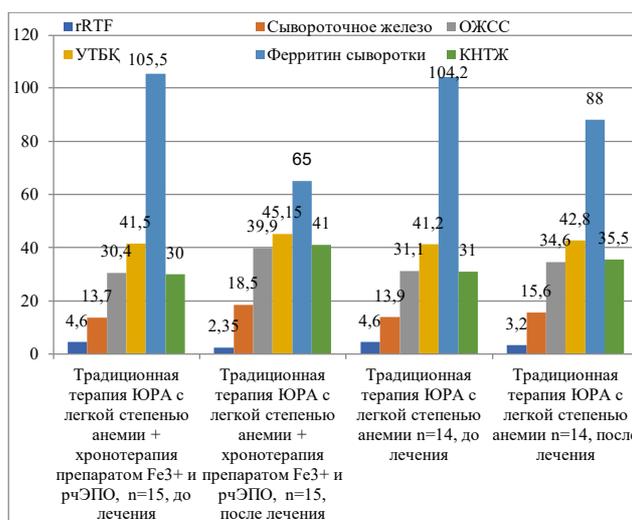


Рис. 9. Показатели метаболизма железа больных ЮРА с легкой степенью анемии до и после терапии

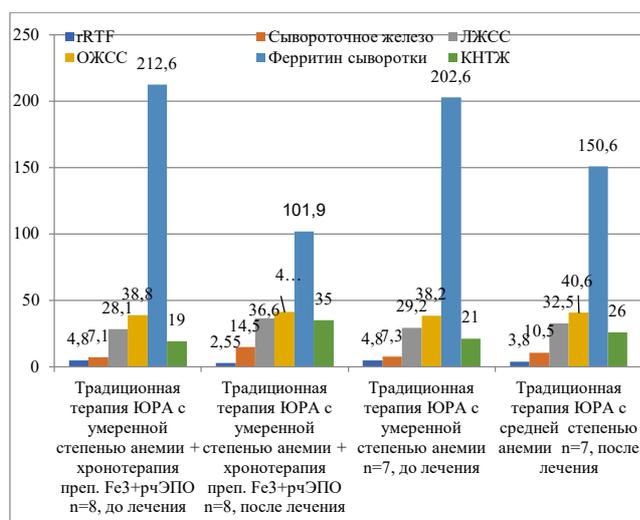
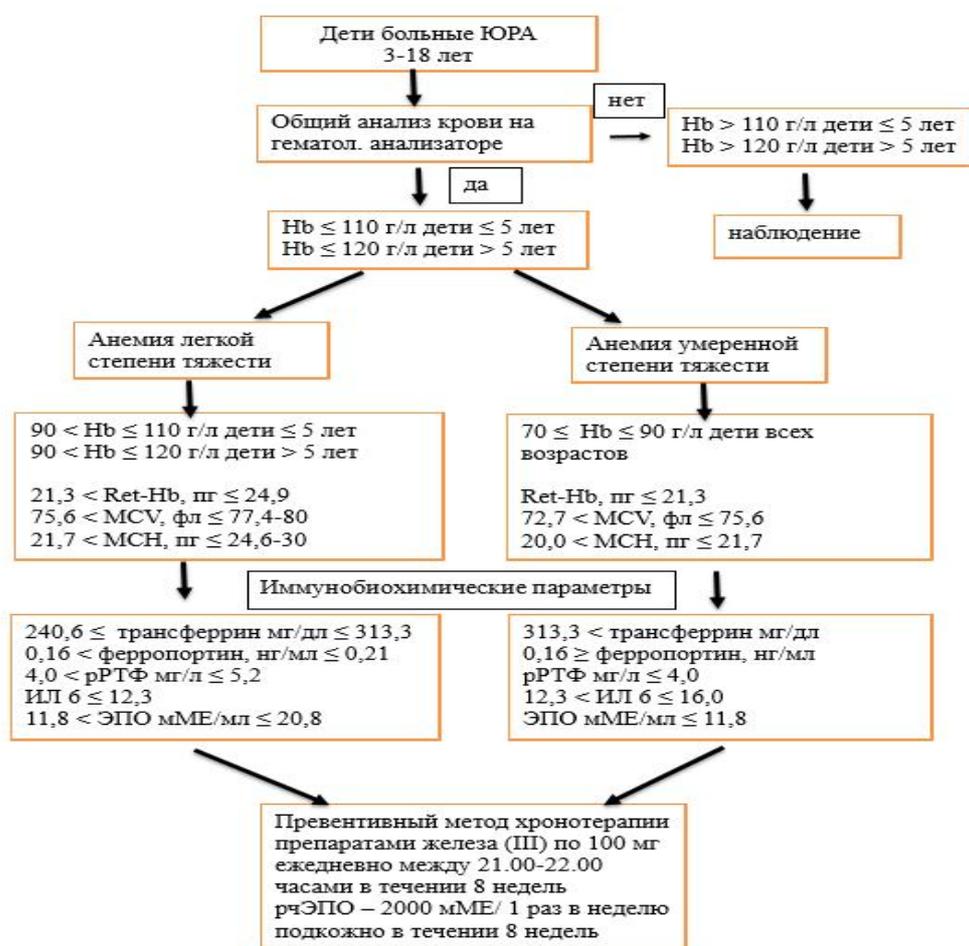


Рис. 10. Показатели метаболизма железа больных ЮРА с умеренной степенью анемии до и после терапии

Таким образом, апробированный хронофармакологический подход в лечении анемии у больных ЮРА и оценка его эффективности подтвердили, что он является оптимальным и безопасным методом терапии. Метод хронотерапии является методикой которая эффективно повышает качество терапии при одновременном редуцировании дозы применяемых лекарственных средств, в результате чего также уменьшаются возможные проявления их побочных действий. Полученный опыт позволяет рекомендовать применение данного метода в комплексной терапии ЮРА в активном периоде.

С учетом всего вышеизложенного, нами разработан алгоритм ведения детей больных ЮРА с легкой и умеренной степенями анемии, на основе достоверных диагностических тестов, что обеспечивает надежную дифференциальную диагностику (рис.11).

Рис. 11. Алгоритм ведения детей больных ЮРА с легкой и умеренной степенями анемии



ВЫВОДЫ

1. По ретроспективному анализу установлено, что у детей больных ЮРА в возрасте 3-18 лет в 81,3% случаев развивается анемия, которая имеет прямые сильные взаимосвязи с длительностью течения ($r=0,79$, $p<0,001$) и со степенью активности ЮРА ($r=0,67$, $p<0,001$). Самый уязвимый возраст – 3-7

лет ($RR=1,2$) и ассоциировался с женским полом ($K_{acc}=0,77$, $p<0,01$, $RR=7,7$). Достоверно часто анемия легкой, умеренной степени тяжести регистрировалась в возрасте 13-18 лет, как у мальчиков ($p<0,001$, $p<0,01$), так и у девочек ($p<0,001$, $p<0,001$) по отношению к детям в возрастных группах 3-7 и 8-12 лет, соответственно. Выявлены прямые сильные взаимосвязи между частотой развития анемии и длительностью течения ($r=0,79$, $p<0,001$), а также степенью активности ЮРА ($r=0,67$, $p<0,001$)

2. По результатам проспективного исследования установлено, что достоверно чаще анемия как легкой, так и умеренной ($p<0,05$) степеней тяжести развивалась у детей с ЮРА в возрастной группе 8-12 лет ($p<0,01$) с преобладанием у мальчиков. Но риск развития анемии была в 2 и 5,5 раза выше в возрастном диапазоне 3-7 лет, относительно возрастов 8-12 ($RR=2,0$) и 13-18 ($RR=5,5$) лет. Максимальное количество больных отмечалось со 2й степенью активности, при этом анемия развивалась в 2,9 раза чаще ($RR=2,9$), чем при 1й степени и данный тест имел чувствительность ($S_e=66\%$) и специфичность ($S_p=52\%$) средней силы. 3я степень активности процесса ассоциировалась с анемией ($K_{acc}=0,72$, $p<0,01$) ($S_p=93,7\%$) и высоким относительным риском по анемии ($RR=6,2$). Тяжесть анемии имела сильную прямую корреляционную связь со степенью активности ЮРА ($r=0,78$, $p<0,001$), индексом JADAS10 ($r=0,54$, $p<0,001$) и функциональным классом ($r=0,81$, $p<0,001$) по Штейнброккеру.

3. Выявлено, что характер гематологических показателей периферической крови (уменьшение содержания эритроцитов, уровня Hb и ЦП крови) и особенности морфологии эритроцитов (микроцитоз, гипохромия, анизоцитоз, ретикулоцитоз и снижение насыщения ретикулоцитов гемоглобином (RET-Hb)) у детей больных ЮРА с анемией свидетельствовали в пользу ЖДА, нежели АХЗ. Но показатели метаболизма железа больных ЮРА с анемией (высокие значение рРТФ, сниженные усредненные показатели сывороточного железа и КНТЖ и в пределах нормативных значениях ОЖСС и ЛЖСС) не укладывались в лабораторные критерии железодефицитной анемии и в критерии анемии хронических заболеваний.

4. Установлены причинно-следственные связи, лежащие в основе патогенеза анемии при ЮРА у детей, характеризующиеся грубыми нарушениями белково-транспортной функции обмена железа: высокими показателями рРТФ более в 2,5 раза, трансферрина в 1,3 раза, ферритина в 3 раза, снижением уровня ферропортина в 1,2 раза у пациентов с легкой степенью и в 2 раза у пациентов с умеренной степенью анемии, сниженными показателями ЭПО, обусловленные степенью активности патологического процесса и высоким уровнем ИЛ-6 ($r=-0,70$, $p<0,001$).

5. Разработан и эффективно апробирован хронофармакологический подход в лечении анемии у детей больных ЮРА в активную стадию заболевания (в комплексе препарат железа и рчЭПО), при котором индексы клинической эффективности превентивного метода составил 86,0% и 73,3%, соответственно для детей с легкой и умеренной степенями анемии.

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

TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE

KHALDARBEOVA MALIKA AKHINJANOVNA

**CLINICAL AND PATHOGENETIC FEATURES OF ANEMIA IN
PATIENTS WITH JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS**

14.00.09-Pediatrics

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

TASHKENT-2024

The theme of the dissertation of doctor of philosophy (PhD) on medical was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2020.4.PhD/Tib1521

The dissertation was carried out at the Tashkent Pediatric Medical Institute.

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

Scientific supervisor: **Ashurova Dilfuza Tashpulatovna**
Doctor of Medical Sciences, professor

Official opponents: **Agzamova Shoir Abdusalamovna**
Doctor of Medical Sciences, professor

Shamsiev Furkat Mukhitdinovich
Doctor of Medical Sciences, professor

Leading organization: **Tashkent Medical Academy**

The defence of the dissertation will be held on “___” _____ 2023, at _____ at the meeting of the Scientific Council .DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 at Tashkent Pediatric Medical Institute (Address: 223 Bogishamol str., Yunusabad district, 100140, Tashkent city. Tel./Fax: (+998) 71-262-33-14; e-mail: info@tashpmi.uz).

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

The abstract of dissertation was sent out on “___” _____ 2023.
(Registry report No. _____ dated “___” _____ 2023)

A.V. Alimov
Chairman of the Scientific Council on
Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medicine, Professor

T.A. Nabiev
Scientific Secretary of the Scientific Council on
Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine

D.I. Akhmedova
Chairwoman of the Scientific Seminar of the
Scientific Council on Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medicine, Professor

INTRODUCTION (abstract of the (PhD) dissertation)

The aim of the research was to study the clinical and pathogenetic features of the course of anemia in children with juvenile rheumatoid arthritis and to optimize methods of its treatment.

The object of the research was data from a retrospective study of medical records of 502 children for the period 2017-2022 and a prospective study of 129 children with JRA aged 3 to 18 years, including 99 with anemia and 30 without anemia, treated in the cardiorheumatology departments of the TashPMI and TMA clinic.

The scientific novelty of the study is as follows:

it has been proven that reticulocytosis and a decrease in the saturation of reticulocytes with hemoglobin (RET-Hb) determined the severity of morphological disorders of erythrocytes, serum iron deficiency and the severity of anemia, determined by the duration and degree of activity of JRA in children;

gross violations of the protein-transport function of iron metabolism have been proven: high levels of soluble transferrin receptors (sRTF, 1.1-1.3 times), transferrin (1.3-1.6 times), ferritin (3-6 times) against the background of a reduced erythropoietin level (1.9 - 3.2 times) and ferroportin level (1.2 - 1.6 times), respectively, in children with mild and moderate degrees of anemia, due to the degree of activity of the pathological process and high levels of IL-6;

an algorithm has been developed for the management of children with JRA with mild and moderate degrees of anemia, based on reliable diagnostic tests, which ensures reliable differential diagnosis;

the effectiveness of a preventive method of chronotherapy for anemia in combination with an iron supplement and recombinant human erythropoietin in children with juvenile rheumatoid arthritis in the active period of the disease has been proven, with a clinical effectiveness index of 86.0% and 73.3%, respectively, for children with mild and moderate degrees of anemia.

Implementation of research results. According to the conclusion of the expert commission of the Tashkent Pediatric Medical Institute dated June 9, 2023 No. 03/43 (a letter from the Tashkent Pediatric Medical Institute dated November 27, 2023 No. 03/2560 on the implementation of scientific developments for other health care institutions was sent to the Ministry of Health):

first scientific novelty: reticulocytosis and a decrease in the saturation of reticulocytes with hemoglobin (RET-Hb) determined the severity of morphological disorders of erythrocytes, serum iron deficiency and the severity of anemia, determined by the duration and degree of activity of JRA in children; it was introduced into practice in accordance with order No. 116 of 06/01/2023 Children's Multidisciplinary Medical Center of the Tashkent Region and Order No. 106 dated May 31, 2023 of the Children's Multidisciplinary Medical Center of the Syrdarya Region. *The social effectiveness of scientific novelty is as follows:* the correct interpretation of hematological changes and morphological disorders of red blood cells in accordance with the severity of anemia minimizes the number of errors and optimizes the diagnosis and therapeutic approach, and, with minimal economic

investment (the results are provided by a hematological analyzer), the quality of diagnosis improves. **The economic efficiency of scientific novelty is as follows:** the analysis of absolute and relative hemogram indicators led to improved differential diagnosis of anemia in JRA in children and assessment of the effectiveness of the chronopharmacological approach in 29 out of 44 children. At the same time, for 15 patients it was possible to save 5,250,000 sums. **Conclusion:** the implementation of diagnostics of absolute and relative hemogram indicators made it possible to correctly differentiate anemia by severity and course, minimize errors, determine treatment and save budget funds in the amount of 350,000 sums per 1 sick child;

second scientific novelty: high levels of soluble transferrin receptors (sRTF, 1.1-1.3 times), transferrin (1.3-1.6 times), ferritin (3-6 times) against the background of a reduced level of erythropoietin (1.9 - 3.2 times) and the level of ferroportin (1.2 - 1.6 times), respectively, in children with mild and moderate degrees of anemia, due to the degree of activity of the pathological process and high levels of IL-6, was introduced into practice in accordance with order No. 116 dated 06/01/2023 of the Children's Multidisciplinary Medical Center of the Tashkent Region and order No. 106 dated 05/31/2023 of the Children's Multidisciplinary Medical Center of the Syrdarya Region. **The social effectiveness of scientific novelty is as follows:** analysis of violations of the biochemical indicators of the protein-transport function of iron metabolism in anemia, depending on the severity of its course, allows for timely chronopharmacological correction in JRA, monitoring its effectiveness and improving the quality of life of children. **The economic efficiency of scientific novelty is as follows:** analysis of disturbances in the biochemical parameters of the protein-transport function of iron metabolism in anemia, depending on the severity of its course, led to an improvement in the differential diagnosis of anemia in JRA in children and the effectiveness of the chronopharmacological approach in 29 out of 44 children. At the same time, the economic efficiency for 29 patients amounted to 10,350,000 sums. **Conclusion:** the introduction of diagnostics of biochemical indicators of the protein-transport function of iron metabolism in anemia, depending on the severity of its course, made it possible to identify the leading differential diagnostic markers of anemia in JRA in children and save budget funds in the amount of 350,000 sums per 1 sick child;

third scientific novelty: an algorithm for the management of children with JRA with mild and moderate degrees of anemia, based on reliable diagnostic tests, which ensures reliable differential diagnosis, was introduced into practice in accordance with order No. 116 of 06/01/2023 of the Children's Multidisciplinary Medical Center of the Tashkent Region and by order No. 106 of May 31, 2023 of the Children's Multidisciplinary Medical Center of the Syrdarya Region. **The social effectiveness of scientific novelty is as follows:** the development and implementation of an algorithm for the management of children with JRA during the active period with mild and moderate degrees of anemia, based on reliable diagnostic tests, allows for timely identification and differentiation of anemic syndrome and optimization of treatment. **The economic efficiency of scientific novelty is as follows:** the developed algorithm for the management of children with JRA with mild and moderate degrees of anemia,

based on reliable diagnostic tests, reduces the child's stay in hospital treatment by 3 days. At the same time, the economic efficiency for 29 patients amounted to 15,750,000 sums. **Conclusion:** the introduction of an algorithm for the management of children with JRA with mild and moderate degrees of anemia, based on reliable diagnostic tests, allowed saving budget funds in the amount of 1,050,000 sums per 1 sick child;

fourth scientific novelty: a preventive method of chronotherapy for anemia in combination with an iron supplement and recombinant human erythropoietin in children with juvenile rheumatoid arthritis in the active period of the disease has proven its clinical effectiveness by 86.0% and 73.3%, respectively, for children with mild and moderate degrees anemia that was introduced into practice in accordance with order No. 116 dated 06/01/2023 of the Children's Multidisciplinary Medical Center of the Tashkent Region and order No. 106 dated 05/31/2023 of the Children's Multidisciplinary Medical Center of the Syrdarya Region. **The social effectiveness of scientific novelty is as follows:** the development and implementation of a preventive method of chronotherapy for anemia during the active period of JRA can reduce the frequency of complications and improve the quality of life of children. **The economic efficiency of scientific novelty is as follows:** the developed preventive method of chronotherapy for anemia during the active period of JRA reduces the child's stay in hospital treatment by 3 days. At the same time, 15,750,000 sums were saved for 29 patients. **Conclusion:** the introduction of a preventive method of chronotherapy for anemia during the active period of JRA allowed saving budget funds in the amount of 1,050,000 sums per 1 sick child.

Structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, five chapters, a conclusion, conclusions, practical recommendations, and a list of references. The volume of the dissertation is 115 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОКО ПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; Part I)

1. Халдарбекова М.А., Ашурова Д.Т., Арипова Г.М. Chronopharmacological approach to treatment anemia in patients juvenile rheumatoid arthritis // Евросиё педиатрия ахборотномаси –Тошкент. - 3 (18) 2023. (14.00.00; №286/7).
2. Халдарбекова М.А, Ашурова Д.Т. Патогенетические особенности клинического течения анемии при ювенильном ревматоидном артрите // Тиббиетда янги кун илмий рефератив, манавий марифий журнал -Тошкент. - 2023. -№ 12. -С. 29-33. (14.00.00; №22).
3. Халдарбекова М.А., Ашурова Д.Т. Сравнительная оценка эффективности традиционной терапии и современных методов лечения анемии у больных ювенильным ревматоидным артритом // Педиатрия. - Ташкент. -2023.-№3. – С.29-33. (14.00.00; №16).
4. Халдарбекова М.А, Ашурова Д.Т., Ядгарова Н.Д. Особенности анемии у детей больных ювенильным ревматоидным артритом // Журнал теоритической и клинической медицины. 2019.№2 С-26-28. (14.00.00; №3).
5. Халдарбекова М.А. Laboratory prognostic markers of anemia in patients with juvenile rheumatoid arthritis // Science and innovation, International scientific journal. -2024. Vol. 3. – С.10-14.(Impact factor-UIF-8.2)

II бўлим (II часть, PartII)

1. Ашурова Д.Т., Халдарбекова М.А. Метод хронотерапии железодефицитной анемии у больных ювенильным ревматоидным артритом //Методические рекомендации. -Ташкент. -2023. 16 с.
2. Халдарбекова М.А. Клинико-патогенетические особенности течения анемии у больных ювенильным ревматоидным артритом // The Way of Science, International scientific journal, Волгоград-2022. № 11 (105). С-47-51.
3. Халдарбекова М.А, Тозабоева С.А. Modern concepts on the etiopatogenesis of juvenile rheumatoid arthritis // Prospects of modern science and education Proceedings of the V International Scientific and Practical Conference. 2023, Stockholm, Sweden. С.267-269
4. Халдарбекова М.А. Pathogenetic features of the course of anemia in juvenile rheumatoid arthritis // International Conference Topics on Modern Science and Scientific Studies Vol 2, Issue 12, December 19th, France, -С. 2023, 357-359

5. Халдарбекова М.А., Ашурова Д.Т. Особенности течения анемии у больных ювенильным ревматоидным артритом // Материалы Республиканской 51 научно-практической конференции «Сегодняшние научные исследования в глазах молодежи». -Ташкент. -2023. -С. 720-721.
6. Халдарбекова М.А. Анемия хронического заболевания и дефицит железа у детей, больных ювенильным ревматоидным артритом // Материалы XXVI Международной медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина — человек и его здоровье». -Санкт-Петербург. – 2023. –С. 415-416.
7. Халдарбекова М.А., Ашурова Д.Т. Особенности анемии при ювенильном ревматоидном артрите // “Тиббий таълимда илм ва амалиётнинг долзарб муаммолари” тезислар тўплами. -Тошкент. -2019. – С. 125.
8. Халдарбекова М.А., Ашурова Д.Т. Characteristics of the current anemia in patients with juvenile rheumatoid arthritis // Ўзбекистон педиатрларининг VIII съезди материаллари. -Тошкент. -2019. – С. 40.
9. Халдарбекова М.А. Особенности поражения гастродуоденальной системы у больных ювенильным ревматоидным артритом // Материалы III Всероссийской 14-й межрегиональной с международным участием научных сессии молодых ученых и студентов журнал «Меди-Аль» №1. -Россия. -2017. –С. 63.