

**АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ
БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.04. 2022.Tib.93.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ
БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

ИСАМИТДИНОВА НИЛУФАР ШАХОБОВНА

**БУХОРО ВИЛОЯТИНИНГ АРИД ҲУДУДЛАРИДА РЕВМАТОИД
АРТРИТ БИЛАН БИРГАЛИКДА КЕЧАДИГАН АУТОИММУН
ТИРЕОДИТНИНГ ЎЗИГА ХОС КЕЧИШИ**

14.00.05- Ички касалликлар

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

Бухоро – 2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of abstract of dissertation for the Doctor of Philosophy (PhD)

Исамитдинова Нилуфар Шахобовна

Бухоро вилоятининг арид худудларида ревматоид артрит билан биргаликда кечадиган аутоиммун тиреодитнинг ўзига хос кечиши..... 3

Исамитдинова Нилуфар Шахобовна

Особенности течения ревматоидного артрита ассоциированного с аутоиммунным тиреодитом в аридных зонах Бухарской области.....23

Isamitdinova Nilufar Shakhobovna

Features of the course of rheumatoid arthritis associated with autoimmune thyroiditis in arid zones of the Bukhara region 43

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works..... 48

**АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ
БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.04. 2022.Tib.93.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ
БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

ИСАМИТДИНОВА НИЛУФАР ШАХОБОВНА

**БУХОРО ВИЛОЯТИНИНГ АРИД ХУДУДЛАРИДА РЕВМАТОИД
АРТРИТ БИЛАН БИРГАЛИКДА КЕЧАДИГАН АУТОИММУН
ТИРЕОДИТНИНГ ЎЗИГА ХОС КЕЧИШИ**

14.00.05- Ички касалликлар

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

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2022.4.PhD/Tib.3129 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Бухоро давлат тиббиёт институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Алиахунова Мавжуда Юсуповна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Нурбоев Фармон Эргашович
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Ахмедов Халмурад Садуллаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Тожикистон давлат тиббиёт университети

Диссертация ҳимояси Бухоро давлат тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/.30.04.2022.Tib.93.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2024 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, Ғиждувон кўчаси, 23 уй. Тел./факс: (+99865) 223-00-50; e-mail: buhme@mail.ru).

Диссертация билан Бухоро давлат тиббиёт институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, Ғиждувон кўчаси, 1 уй. Тел./факс: (+99865) 223-00-50.

Диссертация автореферати 2024 йил «___» _____ куни тарқатилди.

(2024 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Д.Т. Ходжиева

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

Н.Ш. Ахмедова

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

Г.А. Ихтиярова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Ревматоид артрит (РА) - тизимли аутоиммун ревматик касаллик бўлиб, унга бўғимлар синовиал қобикларининг яллиғланиши, тоғай ва суяк тўқималарининг прогрессияланувчи емирилиши, бўғимдан ташқари бошқа аъзолар зарарланиш белгилари хос. Дунёнинг кўпгина давлатларида бўғимларнинг сурункали яллиғланиш касалликлари қаторида РА туфайли касалланиш ва ногиронлик кўрсаткичлари ортиб бормоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг маълумотларига кўра, ҳар йили дунёда 20 млн. га яқин аҳоли РА билан касалланади, улардан 50-55 % биринчи 5 йил ичида ногирон бўлиб қолади¹. Шу сабабли РА замонавий тиббиётда ўз ечимини кутаётган жиддий муаммолардан бири бўлиб қолмоқда. Бўғимдан ташқари клиник белгилар, хусусан, эндокрин тизимдаги бузилишларнинг бугунги кунда энг долзарб тиббий-ижтимоий муаммолардан бири сифатида эътироф этилиши, нафақат касалликнинг кечишида асосий ўринни эгаллаши билан бирга эрта ногиронликка олиб келиши эҳтимоли билан ҳам изоҳланади. Ревматоид артрит ва аутоиммун тиреоидитнинг келиб чиқишида, генетик омиллар билан бир қаторда иқлимнинг кучли таъсири ҳам муҳим аҳамиятга эга. Аутоиммун тиреоидит (АИТ) - бу қалқонсимон безнинг аутоиммун жараён туфайли яллиғланишидир. АИТ меҳнатга лаёқатли катта аҳолининг 2 % ва асосан аёлларда учраб, ревматоид артрит, 1-тип қандли диабет, витилиго ва бошқ. каби бир қатор аутоиммун касалликлар кластерида етакчилик қилади.

Жаҳон миқёсида клиник амалиётда турли иқлимий-географик ва экологик ҳудудларда РАнинг ўзига хос кечишини ўрганиш ҳамда олдини олиш чоратадбирларини такомиллаштириш, айниқса бир қатор ҳамроҳ касалликлардан азият чекаётган беморларда реабилитация стратегиясини ишлаб чиқишга қаратилган қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Ушбу икки касалликнинг ривожланиши оғир ногиронликка олиб келади, ҳаёт сифатини пасайтиради, ҳамда функционал чекловларни оширади. АИТ билан ассоцирланган РАнинг иқлимга оид хусусиятлари бўйича энг кам ўрганилган минтақаларга Марказий Осиёнинг кўпгина давлатлари қатори Ўзбекистон ҳам киради.

Республикамизда АИТ билан ассоцирланган РАда кечишининг ўзига хос хусусиятлари муҳим бўлиб қолмасдан, балки ногиронликка ва ҳаттоки ўлимга сабаб бўлиши мумкинлиги билан ҳам бугунги кунда энг долзарб тиббий-ижтимоий муаммолардан бири бўлиб ҳисобланади. “...Мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...”² каби

¹ ЖССТ Европа регионид асосий саломатлик кўрсаткичлари. ЖССТ, 2014 йил.

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

муҳим вазифалар тиббиёт ходимлари зиммасига юкланмоқда. Мазкур вазифаларни амалга ошириш орқали оилавий шифокорлар ва ревматологлар томонидан кўрсатиладиган тиббий хизмат даражасини ошириш, яъни касаллик хавф омилларини бартараф этиш, аҳоли орасида бўғим касалликларини эрта ташхислашни янада такомиллаштириш ҳамда ногиронлик кўрсаткичларини камайтириш имконини беради.

Мазкур илмий тадқиқот Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон “2022 - 2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида”ги Фармони, 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон “Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида”ги ва 2022 йил 25 апрелдаги ПҚ-215-сон “Бирламчи тиббий-санитария ёрдамини аҳолига яқинлаштириш ва тиббий хизматлар самарадорлигини ошириш бўйича қўшимча чора тадбирлар тўғрисида”ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республикада фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги. Ушбу тадқиқот республика фан ва технологияларини ривожлантиришнинг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. РАнинг қалқонсимон без патологияси билан биргаликда келиши муаммосига маҳаллий ва хорижий адабиётларда катта эътибор берилмоқда, бу ушбу патологияларнинг кўп учраши, иммуногенетик мойиллик, иммунопатогенез механизмлари ва ушбу касалликлардаги гормонал бузилишлар билан изоҳланади. Маълумотларга кўра, РА билан оғриган беморлар орасида қалқонсимон без патологиясининг тарқалиши 28% ни ташкил қилади (Pourak Fallahi, Silvia Martina Ferrari, Ilaria Ruffilli, 2016), Хашимото тиреоидити эса 4%-13,5% учрайди. Швецияда олиб борилган тадқиқотда беморларга РА ташҳиси қўйилгандан кейин АИТ билан касалланиш камайгани қайд этилган, бу эса РАни даволашда қўлланилган дори воситалари таъсири билан боғлиқ (Waldenlind K, Saevarsdottir S, Bengtsson C, 2018).

Ревматологик касалликлар билан оғриган беморларда қалқонсимон без аутоиммун патологияси ривожланиши кўп учрайди, бу мазкур касалликлар ривожланишида умумий иммунологик механизмлар мавжудлиги билан изоҳланади. Бу эса ревматологик касалликларга чалинган беморларда қалқонсимон без функциясини скрининг баҳолаш заруриятини белгилайди. Аҳоли орасида аутоиммун касалликлар учраш даражаси 5-8 %ни ташкил қилади (Lazurova I, Jochmanova 2014; P. Conigliaro 2016, L. Chaker 2017). Ушбу иккала гуруҳ касалликлари орасида аутоиммун жараёнлар устунлик қилиб, бу бир томондан қалқонсимон без (ҚБ) патологияси ва бошқа томондан РА ўртасида яққол намоён бўлади (Насонов Е.Л., Александрова Е.Н., Новиков А.А, 2015; P.Conigliaro 2020).

Ўзбекистонда ревматоид артрит ва унинг эрта асоратларини олдини олиш муаммоларига бағишланган бир қатор муаллифлар (Ахмедов Х.С., 2019; Зиядуллаев Ш.Х., 2020; Шадикулова Г.З. 2022; Ахмедов И.А. 2022) илмий тадқиқотлар олиб борилган. Аммо АИТ билан ассоцирланган РА хусусиятларини ўрганиш юзасидан тадқиқотлар олиб борилмаган.

Адабиётларда учрайдиган қалқонсимон без ва ревматологик касалликлар ўртасидаги боғлиқлик муаммоларига оид кўплаб маълумотлар бир-бирига зид бўлиб, айниқса чўл зонасида яшовчи аҳоли ўртасида ушбу йўналишда тадқиқотлар ўтказиш зарурлигини тақозо этади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасаси илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Ушбу диссертация Абу Али ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институти илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ (22/26.05.2022) “COVID – 19 дан кейинги даврда Бухоро минтақаси аҳолиси саломатлигига таъсир этувчи патологик омилларни эрта аниқлаш, ташҳислаш ҳамда янги даволаш профилактика усулларини ишлаб чиқиш” мавзуси доирасида бажарилган (2022-2026 йй.).

Тадқиқотнинг мақсади қуруқ иссиқ иқлим шароитида аутоиммун тиреоидит билан ассоцирланган ревматоид артрит касаллигининг клиник-лаборатор ўзгаришлари, хавф омиллари ва даволаш самарадорлигини баҳолашдан иборат.

Тадқиқот вазифалари:

Бухоро вилоятида ревматоид артритга чалинган беморларда касалликнинг кечиши, оқибати ва коморбидлигини ретроспектив таҳлил қилиш;

аутоиммун тиреоидит билан ассоцирланган ревматоидли артритда касаллик кечиш давомийлиги, фаоллик даражаси ва бўғим функционал ҳолатига таъсирини баҳолаш;

ревматоид артритли беморларда аутоиммун тиреоидит хавфини Бухоро вилоятининг қуруқ чўл иқлим шароитида ўзига хос кечишини таҳлил қилиш;

базис даволаш негизида ревматоид артритли беморларда аутоиммун тиреоидитнинг кечиши ҳамда клиник-лаборатор кўрсаткичларидаги ўзгаришларини баҳолаш.

Тадқиқот объекти сифатида 2018-2021 йилларда Бухоро вилоят кўп тармоқли тиббиёт маркази (БВКТТМ) ревматология бўлимида даволанган 1245 нафар беморлар касаллик тарихининг ретроспектив, ҳамда 2021-2023 йилларда стационар ва амбулатор даволанган жами 120 нафар проспектив, шулардан 60 нафар РА ҳамда 60 нафар АИТ билан ассоцирланган РА беморлар ўрганилган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида капилляр қон, беморлар веноз қон зардоби, пешоби олинган.

Тадқиқот усуллари. Тадқиқотни бажаришда умумий клиник, биокимёвий, серологик, иммунофермент, гормонал текширувлар, инструментал текширувлар, сўровнома ва статистик усуллардан

фойдаланилган. Шунингдек, ҳамда ҳаёт сифати (HAQ) кўрсаткичлари, бемор руҳий ҳолати ҳам баҳоланган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагидан иборат:

куруқ иссиқ иқлим шароитида ревматоид артритга чалинган беморларда аутоиммун касалликларнинг учраши ва бирга қўшилиб келиши баҳоланиб, натижада бундай беморларда аутоиммун тиреоидитнинг кўп тарқалганлиги аниқланган;

аутоиммун тиреоидит билан асоцирланган ревматоид артрит беморларда бўғим функционал фаолиятини баҳоловчи VAS, DAS-28 ва SDAI индексларининг ортиши, шунингдек касаллик давомийлигининг узайиши, фаоллик даражасининг ифодаланиши билан қалқонсимон без функцияларининг пасайиши орасида корреляцион боғлиқликлар асосланган;

Бухоро вилоятининг экологик шароити ноқулай бўлган ҳудудларнинг турли иқлимий физик кўрсаткичлари (ўртача иқлим индекси – $K_{\text{ўр}}$, ҳаво дағаллик кўрсаткичи - S , иқлим ўзгарувчанлик индекси - K_i ва ҳаво намлиги – f) ҳамда касаллик фаоллиги (DAS28 ва SDAI) ва тиреоид таҳлиллар динамикаси ўртасидаги корреляцион боғлиқликлар мазкур касалликнинг арид ҳудудларда оғирроқ кечиши ва салбий оқибатларга олиб келиши аниқланган;

аутоиммун тиреоидит билан асоцирланган ревматоид артритли беморларда базис модификацияловчи дори воситаларига нисбатан ген инженериясига асосланган давонинг иккала касаллик клиник-лаборатор таҳлилларида ижобий самара бериши исботланган

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

аутоиммун тиреоидит билан асоцирланган ревматоид артритли беморларда касаллик хавф омилларини аниқлашга мўлжалланган махсус мезонлар ишлаб чиқилган;

тадқиқот натижалари асосида ревматоид артритнинг серопозитив тури, юқори фаоллик ва узоқ давомийликдаги кечиши каби АИТни кучайтирувчи хавф омилларини назоратга олиш тавсия қилинган;

тадқиқот давомида аутоиммун тиреоидит билан асоцирланган ревматоид артритли беморларда қалқонсимон бездаги ўзгаришларни эрта ташхислаш ва даволаш орқали касалликнинг авж олиши ва асоратларининг олдини олишга эришилган;

аутоиммун тиреоидит билан асоцирланган ревматоидли артритли беморларда базис ва ген-инженер дори воситалари билан даволаш самарадорлиги исботланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқотни амалга оширишда қўлланилган назарий ҳамда амалий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг керакли миқдорда эканлиги, етарли даражада материал йиғилганлиги, қўлланилган текширув усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган клиник, иммунологик, асбобий ва статистик усуллар асосида ишлов берилганлиги, шунингдек тадқиқот натижаларининг ҳалқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, чиқарилган

хулоса ва олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти қуруқ иссиқ иқлим шароитида РА беморларда аутоиммун касалликлар учраши ва кечиши баҳолангани, АИТ билан ассоцирланган ревматоид артритли беморлар орасида касаллик давомийлиги узоқ, юқори фаоллик ва серопозитив тури каби тиреоид патологияни кучайтирувчи хавф омилларни назоратга олиниши, тиреоид гормонлар ва антитаналарнинг миқдор кўрсаткичлари каби лаборатор кўрсаткичлар, шунингдек, беморларнинг бўғим фаолиятини баҳолаш индекслари (DAS-28, SDAI) билан таққосланиб, улар орасида узвий корреляцион боғлиқлик борлиги, базис ва ген-инженер дори воситалар билан даволаш негизида самарага эришилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти аутоиммун тиреоидит билан ассоцирланган ревматоид артрит беморларда тиреоид патологиянинг учраш даражаси ва хавф омилларини аниқлашнинг махсус мезонлари, тиреоид патологияни кучайтирувчи хавф омилларини назоратга олиниши, эрта босқичда ташхислаш, даволаш, касалликнинг авж олиши, асоратлар ва ногиронликни олдини олиш ҳамда уларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Бухоро давлат тиббиёт институти Эксперт кенгашининг 2024 йил 8 майдаги № 24-Z/021-сон хулосасига кўра (илмий янгиликларни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича Соғлиқни сақлаш вазирлигига Бухоро давлат тиббиёт институти ректори томонидан 2022 йил 4-июлдаги 01-368 сонли хати юборилган):

биринчи илмий янгилик: қуруқ иссиқ иқлим шароитида ревматоид артритга чалинган беморларда аутоиммун касалликларнинг учраши ва бирга кўшилиб келиши баҳоланиб, натижада бундай беморларда аутоиммун тиреоидитнинг кўп тарқалганлиги аниқланган ва Ғиждувон туман тиббиёт бирлашмаси ҳамда Бухоро туман тиббиёт бирлашмаларида амалиётга тадбиқ қилинган (Соғлиқни сақлаш Вазирлигининг 2022 йил 27 июлдаги 8н-р/393-сон хулосаси) *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги* қуйидагилардан иборат: қуруқ иссиқ иқлим шароитида ревматоид артрит билан касалланган беморларда бошқа аутоиммун касалликларнинг юқори частотада ассоцирланишини инобатга олган ҳолатда касаллик оғирлик даражасини аниқлашга йўналтирилган ҳамда мақсадли даволаш усуллари қўллаш ҳисобига меҳнатга лаёқатсизлик кунларини камайтиришга эришилган.

иккинчи илмий янгилик: аутоиммун тиреоидит билан ассоцирланган ревматоид артрит беморларда бўғим функционал фаолиятини баҳоловчи ВАШ, DAS-28 ва SDAI индексларининг ортиши, шунингдек касаллик давомийлигининг узайиши, фаоллик даражасининг ифодаланиши билан қалқонсимон без функцияларининг пасайиши орасида корреляцион боғлиқликлар асосланган ва Ғиждувон туман тиббиёт бирлашмаси ҳамда

Бухоро туман тиббиёт бирлашмаларида амалиётга тадбиқ қилинган (Соғлиқни сақлаш Вазирлигининг 2022 йил 27 июлдаги 8н-р/393-сон хулосаси). *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги* қуйидагилардан иборат: аутоиммун тиреоидит ассоцирланган ревматоид артритга чалинган беморлар орасида касаллик узоқ давом этиши, юқори фаоллик даража ва серопозитив турдаги беморларда тиреоид патологияни кучайтирувчи хавф омиллари назоратга олиниши, беморларида тиреоид гормонлар ва антитиреоид антитаналарнинг кўрсаткичлари, шунингдек, беморларнинг бўғим фаолиятини баҳолаш индекслари (DAS-28 ва SDAI) билан таққосланиб, улар орасида узвий корреляцион боғлиқлик борлиги аниқланди.

учинчи илмий янгилик: Бухоро вилоятининг экологик шароити ноқулай бўлган ҳудудларнинг турли иқлимий физик кўрсаткичлари (ўртача иқлим индекси – $K_{\text{ўр}}$, ҳаво дағаллик кўрсаткичи - S , иқлим ўзгарувчанлик индекси - K_i ва ҳаво намлиги – f) ҳамда касаллик фаоллиги (DAS28 ва SDAI) ва тиреоид таҳлиллар динамикаси ўртасидаги корреляцион боғлиқликлар мазкур касалликнинг арид ҳудудларда оғирроқ кечиши ва салбий оқибатларга олиб келиши аниқланган ва Ѓиждувон туман тиббиёт бирлашмаси ҳамда Бухоро туман тиббиёт бирлашмаларида амалиётга тадбиқ қилинган (Соғлиқни сақлаш Вазирлигининг 2022 йил 27 июлдаги 8н-р/393-сон хулосаси). *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги* қуйидагилардан иборат: ревматоид артрит касаллигида аутоиммун тиреоидитни эрта аниқлаш ва уни прогнозловчи клиник–лаборатор маркерларининг аҳамиятини ўрганиш асосида кейинчалик ривожланиш эҳтимоллиги бўлган асоратларнинг олдини олиш имконини берган ва эрта ташхисот натижасида ногиронлик кузатилиши мумкин бўлган беморлар сонини камайтиришга эришилган.

тўртинчи илмий янгилик: аутоиммун тиреоидит билан ассоцирланган ревматоид артритли беморларда базис модификацияловчи дори воситаларига нисбатан ген инженериясига асосланган давонинг иккала касаллик клиник-лаборатор таҳлилларида ижобий самара бериши исботланган ва Ѓиждувон туман тиббиёт бирлашмаси ҳамда Бухоро туман тиббиёт бирлашмаларида амалиётга тадбиқ қилинган (Соғлиқни сақлаш Вазирлигининг 2022 йил 27 июлдаги 8н-р/393-сон хулосаси). *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги* қуйидагилардан иборат: аутоиммун тиреоидит ассоцирланган ревматоид артритда даволаш усулларини янада такомиллаштириш орқали беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш, жиддий асоратлар олдини олиш ва ногиронликни камайтириш имконини берган. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги* қуйидагилардан иборат: ревматоид артритга чалинган беморлар орасида аутоиммун тиреоидитни эрта ташхислаш ва шу орқали базис модификацияловчи ҳамда ген инженер биологик препаратлари орқали даволаш беморларда меҳнатга лаёқатсизлик кунларининг қисқариши ҳамда касалхонада стационар даволанишга бўлган эҳтиёжнинг камайиши ҳисобидан ҳар 1 нафар бемор учун бюджетдан сарфланадиган харажатларни 1 050 000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган. *Хулоса:* ревматоид артритга чалинган беморлар орасида аутоиммун тиреоидитни эрта аниқлаш орқали 1 нафар

бемор учун бир йилда бюджет ҳисобидан 1 050 000 сўм иқтисодий самарадорликка эришиш билан бирга 33% беморларда ногиронлик камайиб, ҳаёт сифати даражаси ошган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 6 та илмий анжуманларда, шу жумладан 3 таси халқаро, 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 16 илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини нашр этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан, 4 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда чоп этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, тўрт боб, хулоса, амалий тавсиялар ҳамда фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан ташкил топган. Диссертация ҳажми 130 саҳифадан иборат.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида тадқиқот ишининг долзарблиги ва зарурияти асосланган, унинг мақсади ва вазифалари, объекти ҳамда предмети тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ҳамда амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Ревматоидли артрит ва аутоиммун тиреодит ассоциацияси ҳақидаги замонавий қарашлар**» деб номланган биринчи бобида мавзу бўйича олиб борилган тадқиқот натижалари, хорижий ва маҳаллий адабиётлар таҳлили батафсил ёритилган. РА ва АИТ касалликлари ассоциациясининг патологияси, ўзига ҳос кечиши ва патогенетик механизмлари ва даволаш ҳақидаги замонавий қарашлар изоҳланган. РАда қалқонсимон без шикастланиши эҳтимоли юқорилигини инобатга олган ҳолда, уни аниқловчи кўрсаткичлардан фойдаланиш зарурлиги асосланган. Биринчи боб олиб борилган илмий-тадқиқот ишининг муҳимлигини асослаб берувчи хулоса билан яқунланган.

Диссертациянинг «**Тадқиқот материали ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида ревматоид артритда аутоиммун тиреодит касаллигини аниқловчи сўровнома, клиник, лаборатор-инструментал текшириш усуллари, Бухоро вилоятининг иқлим-географик омилларини баҳоловчи тасниф, уларнинг диагностик аҳамияти, тадқиқот ўтказиш тартиби ва баҳолаш мезонлари изоҳланган.

Клиник-инструментал ва анамнестик тадқиқотлар. Тадқиқот иши 2 босқичда олиб борилди. Биринчи босқичда Бухоро вилоятининг турли иқлимий-географик ҳудудларида РАнинг кечишини баҳолаш мақсадида 1245 нафар беморлар касаллик тарихи ретроспектив таҳлил қилинган. Иккинчи босқичда БВКТТМ ревматология бўлимида 2021-2023 йиллар давомида стационар даволанган 120 нафар беморнинг проспектив таҳлили олиб

борилган. Улар ўз навбатида иқлим типларини тавсифлашнинг Кеппен Гейгер бўйича таснифига асосан Бухоро вилояти ҳудудининг: қуруқ, чўл иқлимли - Газли, Олот, Қоракўл туманларида (I ҳудуд) истиқомат қилувчи 60 нафар ҳамда ярим қуруқ иқлимли - Бухоро, Когон, Гиждувон туманларида яшовчи (II ҳудуд) 60 нафар беморлардан иборат гуруҳларга ажратилган. РА ташхиси Америка ревматологлар жамияти ва Европанинг ревматизмга қарши лигаси таснифи мезонлари асосида (ACR 2010 / EULAR, 2010 й) қўйилган. Шунингдек, иқлим омилларининг РА кечиши ва бўғим синдромига таъсирини - ўртача иқлим индекси $K_{ур}$, ҳаво дағаллиги - S, иқлим ўзгарувчанлик индекси K_i ва ҳаво намлиги f каби кўрсаткичлари асосида таҳлил қилинган.

I ҳудудга истиқомат қилувчи 60 нафар (16 нафар эркак ва 44 нафар аёл) ва II ҳудудда яшовчи 60 нафар беморлар (18 нафар эркак ва 42 нафар аёл) ўз навбатида, АИТ билан асоцирланган ва асоцирланмаган иккитадан кичик гуруҳларга бўлинди.

Кузатувдаги барча беморларда умумқабул қилинган – умумий қон, пешоб таҳлили, биокимёвий ва серологик – ревмо омил (РО), С-реактив оқсил (СРО), антистрептолизин-О (АСЛО), қондаги қанд миқдори, мочевина, креатинин, холестерин; циклик цитрулин пептидига антитана (ЦЦПА), шунингдек, тиреоид статусни баҳоловчи - эркин Т3 (0,7-2,0 нг/л), эркин Т4 (4,8-11,6 мкг/л), ТТГ (0,3-4,0 мМЕ/л), тиреопероксидазага антитана (ТПОга АТ, 30 ЕД/мл) ҳамда тиреоглобулинга антитана (ТГга АТ, 100 МЕ/мл) каби лаборатор таҳлиллар, ҳамда бўғимлар рентгенграфияси, қалқонсимон без ултратовуш текшируви (УТТ) каби инструментал текширувлар ўтказилди.

Ўз навбатида, иккала гуруҳдаги беморларда синтетик базис ҳамда ген-инженер биологик дори воситаларининг РА ва АИТ клиник-лаборатор таҳлилларидаги силжишлари даволашдан олдин ва кейин таққослама ўрганилди.

Ўрганилаётган кўрсаткичларнинг таҳлилида ўртача арифметик (M), ўртача квадратик оғиш (σ), ўртача кўрсаткич стандарт хатоси (m), нисбий ўлчамларини (%) ҳисоблаш билан вариацион параметрик ва нопараметрик статистика усуллари қўлланилган. Гуруҳлар ўртасидаги тафовутлар ишончлилиги Студент мезонларини тоқ ва жуфт фарқларини қўллаш орқали аниқланди. Фаоллик даражаси кўрсаткичлари билан қатор бошқа биокимёвий таҳлил ёрдамида олинган натижаларнинг ўзаро боғлиқлиги Пирсон корреляцион коэффицентини қўллаш ва унинг аҳамиятини ишонччилик жадваллари асосида аниқлаш орқали ўтказилди. $P < 0,05$ ишонччилик даражаси статистик аҳамиятли ўзгаришлар сифатида қабул қилинган.

Диссертациянинг «**Бухоро вилоятининг турли иқлимий–географик ҳудудларида ревматоид артрит кечишининг ретроспектив ва проспектив таҳлил натижалари**» деб номланган учинчи бобида БВКТТМ ревматология бўлимида 2018-2021 йиллар давомида даволанган жами 1245 нафар бемор тиббий ҳужжатлари ретроспектив ўрганиб чиқилиб, уларнинг 647 нафари Бухоро вилоятининг қуруқ, чўл иқлимли - Газли, Олот, Қоракўл туманларида

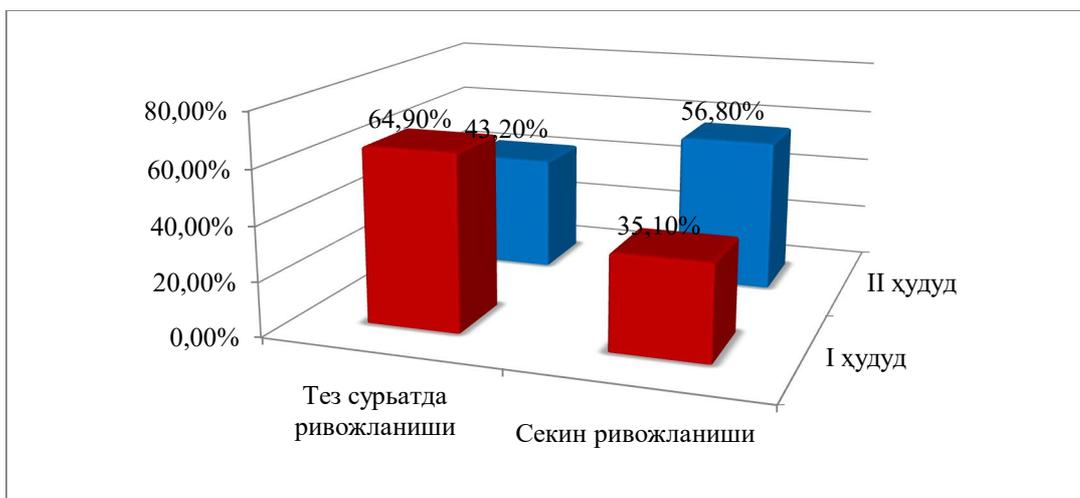
истиқомат қилувчи I ҳудудига, ҳамда 598 нафари ярим қуруқ иқлимли - Бухоро, Когон, Ғиждувон туманларида яшовчи II ҳудудига мансуб эди.

Беморлар ёши 18 дан 65 гача бўлган оралиқни ташкил қилиб, I ҳудудда асосан 51 ёшдан ошган РАли беморлар 22%, II ҳудудда 18-30 ёшдаги беморлар гуруҳи 44% дан иборат эди. Беморлар орасида аёллар нисбати эркакларга қараганда етакчилик қилиб (аёллар 70%, n=872; эркаклар 30%, n=373; 3:1 нисбат), қуруқ ва ярим қуруқ ҳудудларда беморларнинг жинси бўйича тақсимланишда ишончли тафовутлар аниқланмаган. Тадқиқотга жалб қилинган беморларнинг каттагина қисми РА касаллиги туфайли меҳнатга лаёқатсиз бўлиб, I ва II гуруҳ ногиронлик II ҳудудда 42 % (n=251) беморларда аниқланган бўлса, I ҳудудда ушбу кўрсаткич 80% (n=517) ни ташкил қилган.

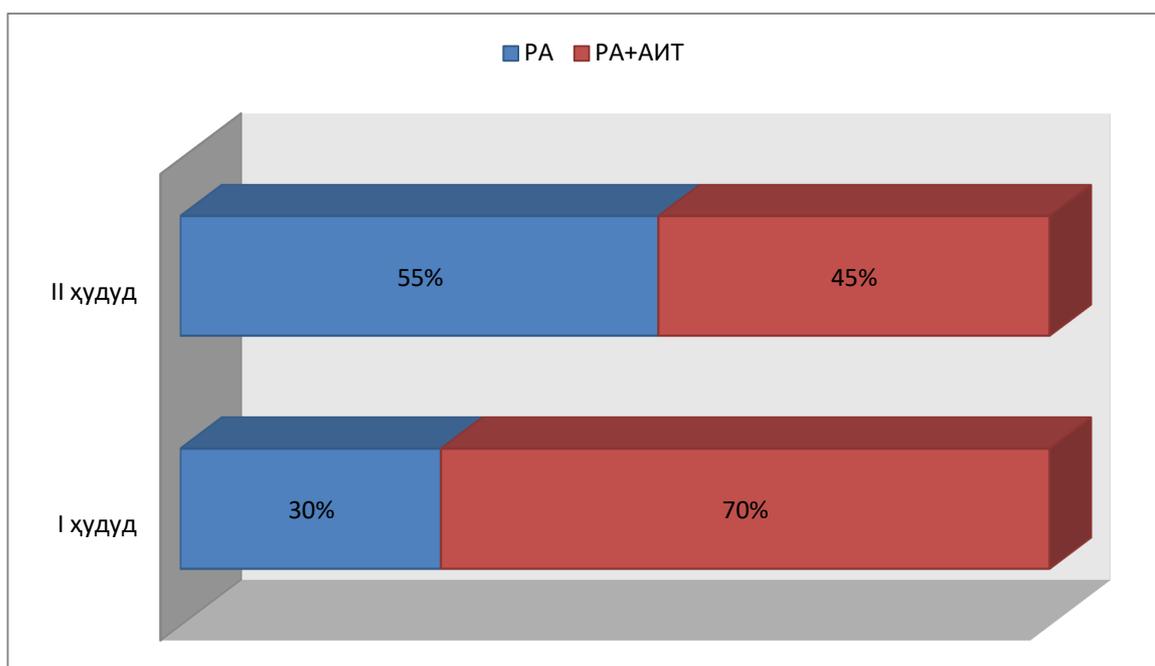
Изланишлар давомида ҳудудлардаги бўғим синдроми таҳлил қилинганда муайян тафовутлар кўзга ташланади. II ҳудудда асосан проксимал фалангаларо ва панжа қафт бўғимларининг (58,5% ва 10,9%) зарарланиш кузатилган бўлса ($p < 0,01$), I ҳудуддаги беморларда ($p < 0,01$) тизза ва чаноқ-сон каби катта бўғимларнинг (31,2% ва 47,3%) зарарланиши устунлиги қайд этилган.

Беморларнинг рентгенологик ўзгаришлари таҳлил қилинганда, I ҳудудда беморлар рентгенологик босқичлари тез суръатларда авж олиши (касаллик бошланганидан 2 йил ичида эрозияларнинг пайдо бўлиши ёки 4 йилда III ва IV рентгенологик босқичларнинг юзага келиши) 64,9% ҳолларда аниқланди (1-расм). II ҳудудда эса рентгенологик ўзгаришларининг нисбатан секин суръатларда ривожланиши (56,8%) кузатилган ($p < 0,05$).

Жами 1245 нафар РА беморлардан 487 (39,1%) нафарида ҳамроҳ аутоиммун касалликлар аниқланиб, улар орасида аутоиммун тиреоидит билан ассоцирланиш ҳолатлари 361 (29 %) нафар беморда кузатилди (2-расм). Шунингдек, I ҳудудда АИТ билан ассоцирланиш ҳолатлари 252 нафар (69,8%), II ҳудудда эса 109 нафар (30,1%) беморлар гуруҳлари ўртасида тафовутлар аниқланди ($p < 0,05$).



1- расм. Рентгенологик белгиларнинг ҳудудлараро тафовути (%)

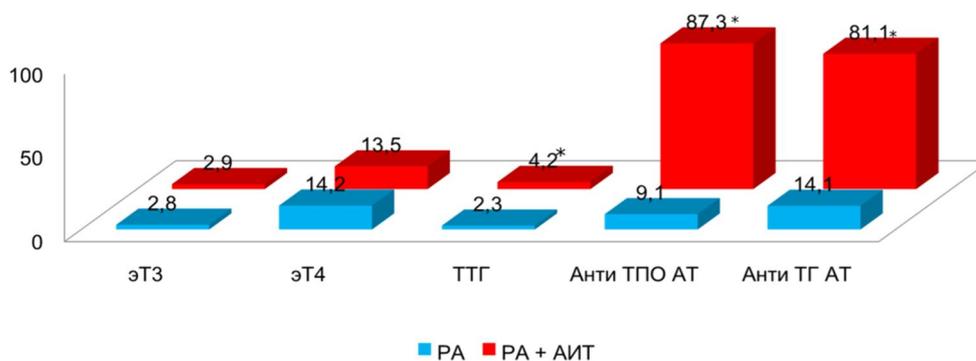


2–расм. Худудларда АИТ билан ассоцирланган РА беморлар нисбати (%)

Тадқиқотнинг проспектив таҳлили учун РА ташҳиси тасдиқланган, касаллик давомийлиги $8,01 \pm 3,8$ йил бўлган 120 нафар $50,5 \pm 5,6$ ёшдаги беморлар танланган. Улар Бухоро вилоятининг қуруқ, чўл худудлари: Қоракўл, Газли, Олот туманларида яшовчи (I худуд, $n=60$) ва ярим қуруқ худудлари: Бухоро туман, Когон, Ёғдудон туманида истиқомат қилувчи (II худуд, $n=60$) беморлардан иборат бўлиб, АИТнинг клиник ва лаборатор хусусиятларини ўрганиш мақсадида РА + АИТ ($n=60$) ва РА ($n=60$) гуруҳларига ажратилди. Барча беморлар дастлаб қалқонсимон без дисфункциясини аниқловчи сўровнома тўлдириб чиқишди. Сўровнома натижаларига кўра, бир неча клиник белгилар РА + АИТ ва РА гуруҳлари орасида юқори ишонччилик билан тафовутланди, яъни шишларнинг кучайиши ($\chi^2 - 11.4$ $p=0,001$) 75% ва 33%, кескин ифодаланган чарчоқ ($\chi^2 - 12.6$ $P=0,001$) 70% ва 30%, тери қуруқлиги ($\chi^2 - 12.6$, $P=0,001$) 75% ва 25 % шунингдек, қабзият ($\chi^2 - 17.8$ $P=0,001$) 80% ва 20% беморларда аниқланган. Секинлашган реакция РА + АИТ гуруҳида 75%, РА гуруҳида 54%, хотиранинг ёмонлашуви 55% ва 45 %, тана вазнининг ортиши 30% ва 18% беморларда кузатилиб, РА + АИТ гуруҳида РА гуруҳига нисбатан ишончли фарқлар аниқланди ($P < 0,05$; $P < 0,01$). Сўровнома ёрдамида тиреоид патологияси хавфи бор беморларда кейинги мақсадли текшириш режаси тузилди.

Шунингдек, РА + АИТ ҳамда РА беморлар гуруҳи орасида ҚБ гормонлари ва антитаналар (ТПО га АТ, ТГ га АТ) миқдори қийсий таҳлил қилинди. Натижада ТТГ қиймати РА + АИТ гуруҳида РА гуруҳига нисбатан 1,8 маротаба юқори нисбатларда аниқланди ($4,2 \pm 4,1$, $2,3 \pm 1,5$, $p < 0,01$). ТПО га АТ титрлари РА + АИТ гуруҳида РА гуруҳига нисбатан ишончли юқори қийматга эга бўлиб ($87,3 \pm 12,2$ ва $18,1 \pm 40,2$ $p < 0,01$), ТГ га АТ миқдори эса РА гуруҳига

нисбатан 5,75 мартаба ($81,1 \pm 39,6$ ва $14,1 \pm 38,4$ $p < 0,01$) ишончли юкори нисбатда аниқланди (3-расм).



*- РА гуруҳга солиштирилганда фарқлар ишончли, $p < 0,01$

3– расм. РА ва РА + АИТ беморларда ҚБ гормонлари ва антитиреоид антиганалар нисбати

РА+АИТ ($n=60$) беморлардан 22 нафарида (36,7%) субклиник, 9 нафарида (15%) манифест гипотиреоз ҳамда 29 нафар (48,3%) беморда эутиреоид тиреоидит аниқланиб, умумий беморлар тузилмасида мос равишда 18,3%, 7,5% ва 24,2% ни ташкил этади. Тадқиқотга жалб қилинган беморлар орасида ҚБ гиперфункцияси - гипертиреоз ҳолати рўйхатга олинмади.

Маълумки, РА ривожланиши ва авж олишида бир неча лаборатор таҳлилларидаги ўзгаришлар муҳим аҳамият касб этади. Турли адабиётлар маълумотларига кўра, липидлар миқдори ва артериал босим даражаси яллиғланиш жараёнининг фаоллигига, шу жумладан РАнинг фаоллик даражасига таъсир қилади (Gonzalez-Gay M. A., Gonzalez-Juanatey C., 2014). Шу сабабли тадқиқотда яллиғланиш ва метаболик синдромни баҳоловчи лаборатор таҳлиллар (холестерин, глюкоза, тана вазни индекси, сийдик кислота) ҳам қиёслама таҳлил қилинди. Наҳордаги глюкоза ва сийдик кислотасининг юкори титрлари РА+АИТ барча функционал гуруҳларида РА гуруҳига қараганда ишончли тафовутланди (1-жадвал).

Адабиёт манбаларига қараганда, қондаги глюкоза миқдорининг ортиши яллиғланиш фаоллиги ва метаболик синдром ривожланиши билан бевосита боғлиқ (Garcia-Carbonell R. et al., 2016). Қатор муаллифларнинг фикрича, (Zhu Y. et al., 2014), сийдик кислота инсулинорезистентликнинг ишончли индикаторларидан бири бўлиб, РА да инсулинорезистентликнинг кузатилиши касаллик кечишини оғирлаштиради.

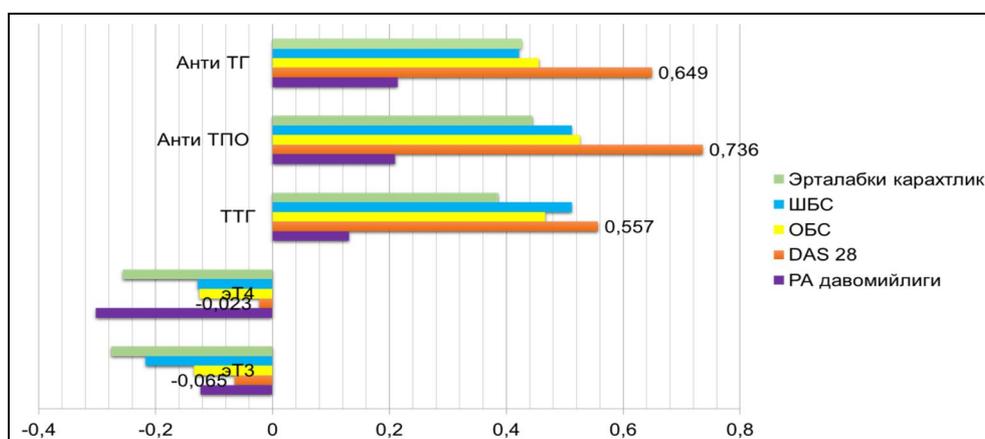
**Умумий яллиғланиш ва метаболик кўрсаткичларнинг таҳлили
натижалари**

| Кўрсаткичлар | РА n=60 | РА+АИТ субклиник гипотиреоз n=22 | РА+АИТ манифест гипотиреоз n=9 | РА+АИТ эутиреоз n=29 |
|---------------------|------------|---|---|----------------------------|
| ЭЧТ | 35,4±8,4 | 40±12,1 [#] | 45±15,4 [*] | 37,6±14,1 |
| СРО | 17,7±12,4 | 20,3±45,6 [#] | 22,4±40,3 [*] | 18,4±6,6 |
| РО | 93,4±16,8 | 141,2±20,5 ^{##} | 150,5±24,7 [*] | 101,7±15,4 |
| ЦЦПА | 9,4±3,2 | 27,3±5,2 ^{##} | 36,4±7,1 [*] | 16,4±6,4 |
| ХС | 5,4±1,2 | 5,7±1,1 | 5,9±1,3 | 5,6±1,4 |
| Глюкоза | 5,9±0,36 | 6,7±0,42 | 6,8±0,52 [*] | 6,2±0,55 |
| Креатинин | 72,4±3,1 | 74,2±3,4 | 76,3±2,56 | 75,5±2,67 |
| Сийдик кислотаси | 260±13,5 | 276,7±12,4 | 322,4±12,8 [*] | 267,5±16,2 |

Изох:- Р- гуруҳлар кўрсаткичлари фарқи ишончилиги: ишончли - * $p < 0,05$; ўртача - ** $p < 0,01$; ***юқори ишончли - $p < 0,001$; #- 1 – ва 2 – гуруҳлар, * - 1 – ва 3 – гуруҳлар ва ^Δ - 1 ва 4 гуруҳлар кўрсаткичлари фарқи ишончилиги.

РА+АИТ субклиник гипотиреоз гуруҳида серопозитив ЦЦПА ва РО кўрсаткичлар 27,3±5,2 ва 141,2±20,5 ни ташкил этиб, РА гуруҳига (9,4±3,2 ва 93,4±16,8) нисбатан 65,5% ва 33,8% юқори натижа қайд этилди (##** $p < 0,01$). Серопозитив ЦЦПА ва РО кўрсаткичлари АИТ билан ассоцирланган РАда касалликнинг оғирроқ кечишининг прогностик белгиси эҳтимолини белгилайди ($p < 0,01$).

РА клиник хусусиятлари ҳамда тиреоид статус орасидаги корреляцион боғлиқликлар 4-расмда акс эттирилган. Бунда ТПОга АТ ҳамда ТТга АТлар билан эрталабки карахтлик, шишган бўғимлар сони (ШБС), оғриган бўғимлар сони (ОБС), ДАС 28 орасида тўғри корреляцион боғлиқликлар мавжуд бўлиб, ТПО га АТ ва ТТ га АТ билан касаллик фаоллиги ўртасида 0,736 ва 0,649 боғлиқлик билан ишончли корреляцион тафовут аниқланди.



4 -расм. РА клиник хусусиятлари ва тиреоид статус корреляцияси

Фақатгина, тиреотроп гормони (ТТГ)нинг касаллик фаоллиги яъни DAS 28 орасида тўғри корреляцион боғлиқлик аниқланиб, эркин Т3 ва эркин Т4 титрлари ушбу индикаторлар орасида боғлиқлик аниқланмади.

Диссертациянинг «**Аутоиммун тиреодит билан ассоцирланган ревматоид артритда касаллик фаоллиги, давомийлиги ва бўғим синдромининг ўзига хос хусусиятлари**» деб номланган бўлимида, бир томондан, қалқонсимон без дисфункциясининг оғирлик даражаси, бошқа томондан РАнинг фаоллиги, артрит босқичи, касалликнинг давомийлиги ўртасидаги узвий боғланишлар таҳлил қилинган.

РАнинг фаоллик даражаси ортгани сайин бунга мос равишда ТТГ ва антитиреодит антитаналар титрининг пропорционал ортиши кузатилиб, қайд этилган натижалар ишончли қийматга эга: II фаоллик даражаси РА да ТТГнинг миқдори $5,4 \pm 0,5$ ни, III фаоллик даражаси РАда унинг қиймати $6,8 \pm 0,5$ ни ташкил этади (2-жадвал).

2 - жадвал

АИТ билан ассоцирланган РАда фаоллик даражасига кўра тиреодит статусининг таҳлили, n=60

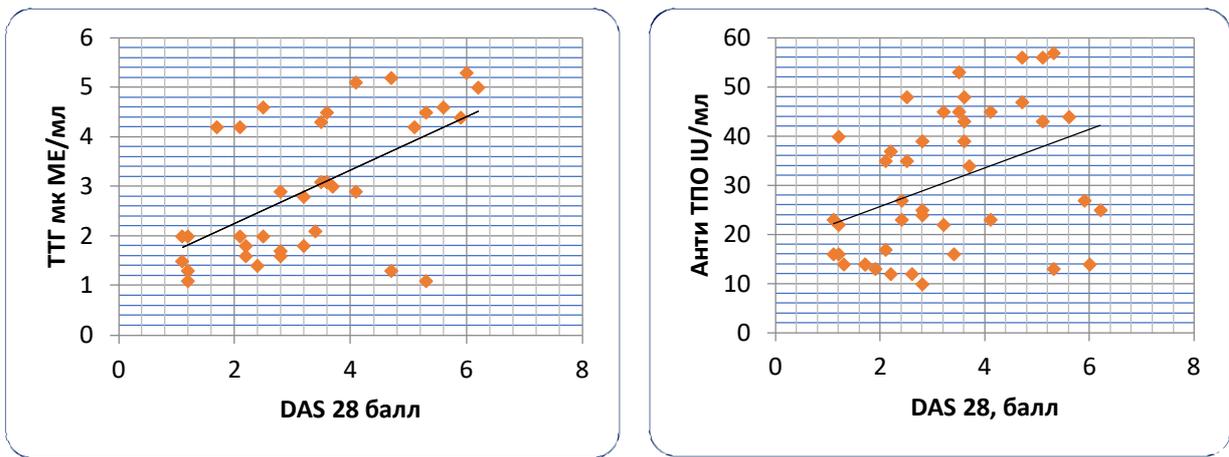
| Фаоллиги бўйича РА+ АИТ | ТТГ(мк МЕ/мл) | эТ3 (пг/мл) | эТ4 (пг/мл) | ТПО га АТ(IU/мл) | ТГ га АТ (МЕ/мл) |
|---|--------------------|-----------------|-----------------|---------------------|----------------------|
| I фаоллик (DAS28 <3,2) n=14 | $3,5 \pm 0,8$ | $2,1 \pm 0,5$ | $5,1 \pm 0,5$ | $46,1 \pm 0,4$ | $62,1 \pm 0,6$ |
| II фаоллик ($3,2 < DAS28 < 5,1$) n=19 | $5,4 \pm 0,5^*$ | $1,4 \pm 0,5$ | $3,1 \pm 0,6$ | $65,3 \pm 0,6$ | $82,8 \pm 0,5$ |
| III фаоллик (DAS28 >5,1) n=27 | $6,8 \pm 0,5^{**}$ | $1,6 \pm 0,5$ | $1,1 \pm 0,6^*$ | $96,1 \pm 0,6^{**}$ | $114,8 \pm 0,6^{**}$ |

*p<0,05, **p<0,01

Корреляцион таҳлил натижаларига кўра, РА фаоллик даражасининг юқорилиги АИТ равожланиш эҳтимолини белгилайди, чунки, РАнинг фаоллик даражаси ҳамда DAS 28 индекси ва тиреотроп гормон (ТТГ) миқдори ўртасида ишончли корреляцион боғлиқлик мавжуд (5-расм).

Диссертациянинг «**Арид ҳудуд ревматоид артритли беморларда аутоиммун тиреодит ривожланишининг хавф омили сифатида**» деб номланган бўлимида кўпгина адабиётларда келтирилган маълумотларига кўра АИТ ривожланиши ташқи муҳит омилларига боғлиқлиги таъкидланган. Ноқулай иқлимий-экологик ҳудудлар сифатида Газли, Олот, Қоракўл туманлари (I ҳудуд) эътироф этилган.

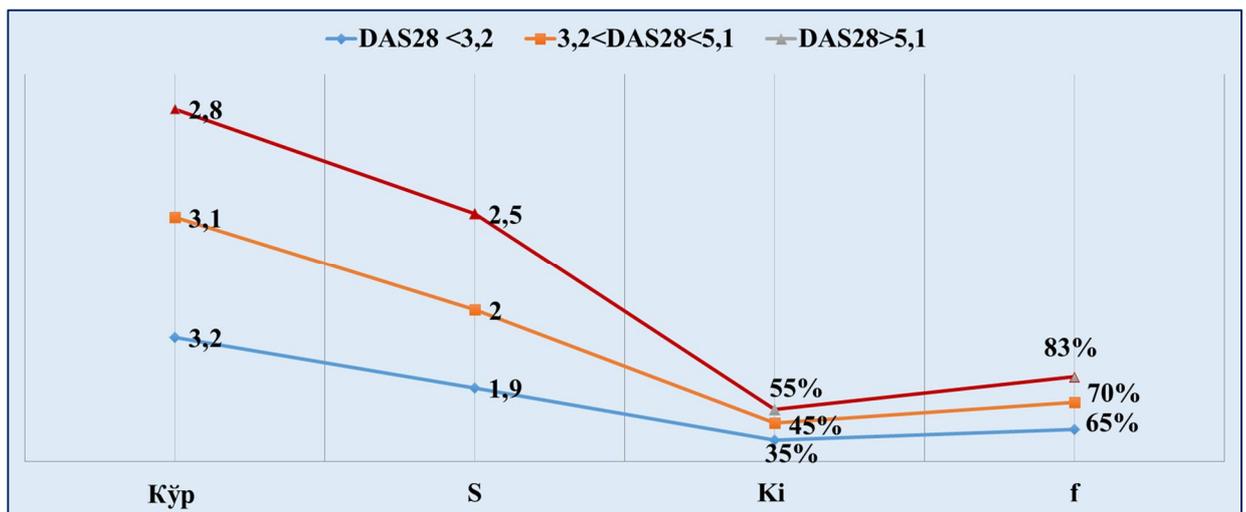
Маълумки, РАга чалинган беморлар об-ҳавонинг ўзгаришларига метеологик сезувчанликнинг юқорилиги билан ажралиб туради. Ҳудудлардаги асосий иқлим кўрсаткичлари орасидан қуйидаги физик омиллар танлаб олинди: иқлим ўртача индекси – $K_{\text{ўр}}$, ҳаво дағаллик кўрсаткичи - S , иқлим ўзгарувчанлик индекси - K_i ва ҳаво намлиги - f .



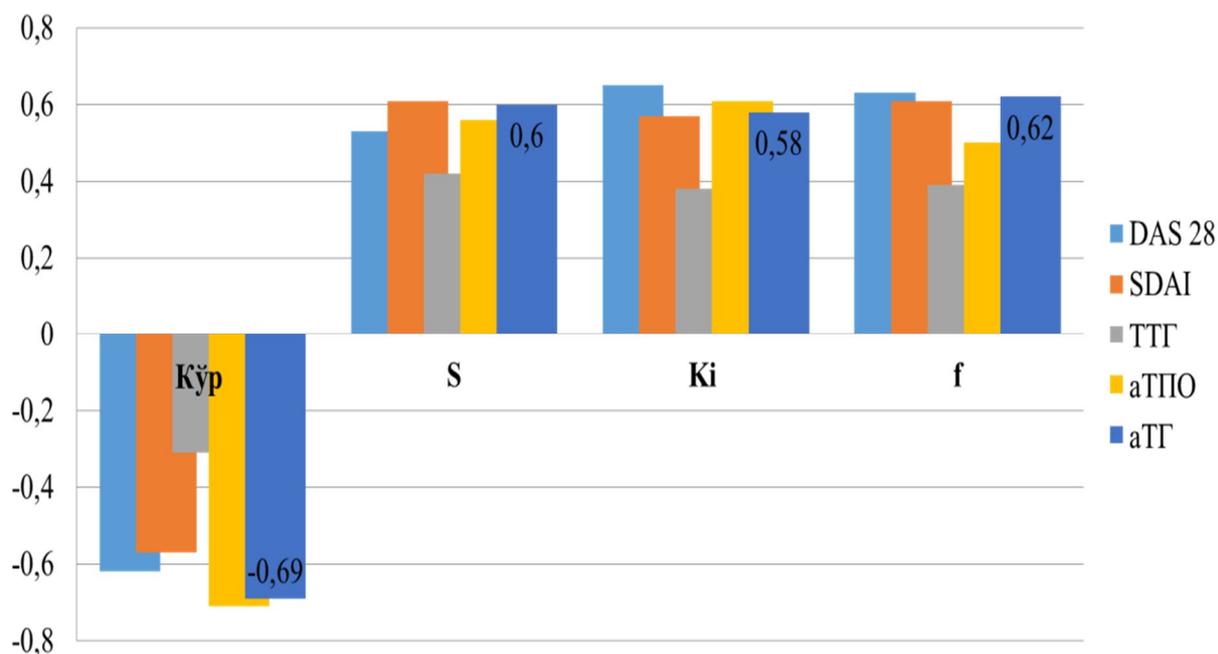
5-расм. DAS 28 фаоллигининг ТТГ ва ТПО га АТ орасидаги корреляцион боғлиқлик (балларда)

Таҳлил натижасида, иқлим ўртача индекси пасайиши билан РА фаоллик даражасининг ортиши орасида корреляцион ишончли фарқ аниқланган. Аммо ҳудудлардаги қолган уч физик омиллар таъсирининг ортиши касалликнинг фаоллик даражасига тўғри пропорционал (6 - расм).

Корреляцион таҳлил натижаларига кўра, иқлим омилларининг АИТ билан ассоцирланган РА кечишига таъсири катта бўлиб, бунда ўртача иқлим индекси ва ТПО га АТ ўртасида (-0,71) манфий корреляцион боғлиқлик мавжуд. Ҳаво дағаллик кўрсаткичи, иқлим ўзгарувчанлиги индекси ва ҳаво намлиги каби кўрсаткичлар билан ТПОга АТ орасида (0,56, 0,61, 0,5) мусбат корреляцион боғлиқликлар аниқланган. Фақатгина ТТГ гормони ҳамда иқлим омиллари ўртасида ишончли боғлиқлик аниқланмади (7-расм).



6- расм. Физик иқлим омиллари ҳамда РА фаоллик даражаси орасидаги корреляцияси



7-расм. Физик иқлим омиллари ҳамда РА фаоллик даражаси ва тиреоид статус орасидаги корреляцияси

Диссертациянинг «Ревматоид артритни даволаш негизда аутоиммун тиреоидитнинг клиник-лаборатор хусусиятлари» номли тўртинчи бобида РА беморларни даволашда тиреоид статусдаги ўзгаришларни баҳолаш мақсадида улар 2 гуруҳга ажратилган: базис модификацияловчи (БМ) дори воситалари ($n=60$) ва метотрексат+ген-инженер (МТ+ГИ) биологик дори воситалари қабул қилувчи беморлар гуруҳи ($n=60$).

БМ ва ГИ дори воситаларининг РА фаоллиги кўрсаткичлари ва таҳлиларида даволашдан олдин ва даволашдан кейинги қийматларнинг ишончли статистик фарқларига эришилган (3-жадвал). Бунда ОБС ва ШБС БМ билан даволашдан кейин $4,2 \pm 1,2$ ва $3,4 \pm 0,21$ ни ташкил қилиб, ГИ билан даволаш натижасида ОБС нинг 1,02 баравар ва ШБС нинг 1,13 баравар камайиши кузатилган. Касаллик фаоллик даражаси даволашдан сўнг БМ гуруҳда $4,6 \pm 0,07$, ГИ даволаш гуруҳида $3,7 \pm 0,04$ ни ташкил қилиб, ГИ дори воситасини қабул қилувчи беморлар гуруҳида базис дори воситаларини қабул қилувчиларга нисбатан 1,24 баравар самарадорлик аниқланган.

Шунингдек, даволаш тадбирларининг самарадорлигини объектив баҳолаш мақсадида EULAR тавсияларига кўра DAS28 индекси, ACRнинг (ACR20, ACR50 ва ACR70) ижобий динамикасини % бўйича баҳолаш асосида олиб борилди (8-расм).

МТ+ГИ биологик дори воситалари билан даволанган беморларда ACR 20% бўйича яхшиланиш 16 нафар (26,7%), ACR 50% бўйича 20 (33,3%) нафар ва ACR 70% бўйича эса 22 нафар беморда (36,7%) яхшиланиш кузатилди. 2 нафар беморда терапевтик самарадорлик кузатилмади (3,3%).

БМ ва ГИ даволаш негизда асосий клиник ва лаборатор кўрсаткичларнинг ўзгаришлари

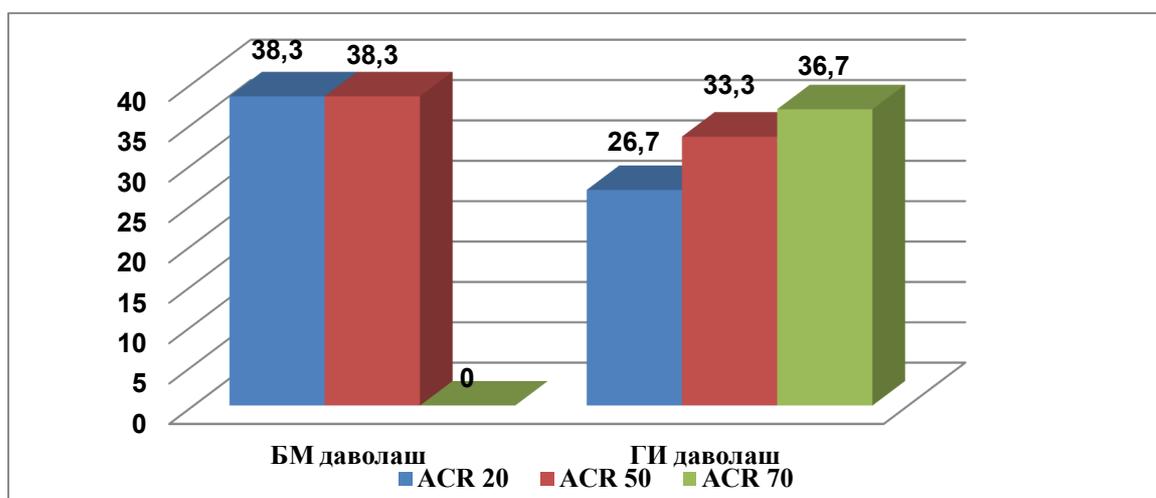
| Симптомлар | БМ n=60 | ГИ n=60 |
|-----------------------------|--|---|
| | Даволашдан олдин Даволашдан кейин | Даволашдан олдин Даволашдан кейин |
| ОБС | $9,8 \pm 1,4$ $4,2 \pm 1,2^*$ | $12,2 \pm 1,5$ $4,1 \pm 1,1^\diamond$ |
| ШБС | $5,8 \pm 0,46$ $3,4 \pm 0,21^*$ | $6,1 \pm 1,4$ $3,0 \pm 1,1^\diamond$ |
| Эрталабки карахтлик, мин | $80,4 \pm 3,2$ $37,3 \pm 2,6^*$ | $81,4 \pm 4,6$ $24,3 \pm 2,4^{\diamond\Delta}$ |
| DAS – 28 индекси | $5,9 \pm 1,6$ $4,6 \pm 0,07^*$ | $6,1 \pm 1,3$ $3,7 \pm 0,04^{\diamond\Delta}$ |
| SDAI индекси | $24,6 \pm 10,3$ $10,4 \pm 6,3^*$ | $25,3 \pm 8,6$ $9,3 \pm 5,1^\diamond$ |
| HAQ | $1,41 \pm 0,12$ $1,2 \pm 0,06^{**}$ | $1,42 \pm 0,14$ $0,91 \pm 0,02^{\diamond\Delta}$ |
| CPO | $22,6 \pm 6,4$ $8,4 \pm 3,1^*$ | $23,6 \pm 6,7$ $5,6 \pm 2,3^{\diamond\Delta}$ |
| ЭЧТ | $36,8 \pm 2,3$ $22,5 \pm 1,6^{**}$ | $41,3 \pm 3,4$ $20,6 \pm 1,5^\diamond$ |

* - БМ билан даволаш фониди фарқлар ишончилиги, $p < 0,05$

◇ - ГИ билан даволаш фониди фарқлар ишончилиги, $p < 0,01$

Δ - даволашдан кейин БМ гуруҳига нисбатан фарқлар ишончилиги, $p < 0,05$

ACR 20 % самарадорлик кузатилган беморлар тиреоид статусида статистик ўзгаришлар аниқланмади. 50 % яхшиланиш кузатилган беморларда эса, эТ4, ТТГ, ТПО га АТ ва ТГ га АТ қийматларининг статистик пасайиши кузатилган.



8 –расм. Базис ва ген-инженер дори воситаларининг ACR 20, ACR 50 ва ACR 70 ижобий динамикасининг таққослама таҳлили (%)

Тадқиқот доирасида олинган натижалар асосида даволаш муассасаларининг биринчи бўғинида РА беморларда АИТни эрта ташхислаш ва уларни олиб бориш мақсадида махсус мезон ишлаб чиқилган (1- илова). Ушбу тамойилга биноан, махсус сўровнома асосида аутоиммун тиреоидитга гумон қилинган беморларга қалқонсимон без функциясини кейинги мақсадли текшириш тавсия этилади. Бунда эТ3, эТ4, ТТГ, ТПО га АТ, ТГ га АТ ва УТТ таҳлиллари асосида ишончли аутоиммун тиреоидит ташхиси қўйилгач, РАли беморларда тиреоид патологияни кучайтирувчи омиллар аниқланади.

DAS-28 индекси бўйича юқори фаоллик даражали, давомийлиги 10 йилдан ортиқ бўлган, серопозитив (РО, ЦЦПА) РАли беморлар хавф гуруҳига киритилиб, ушбу беморларда стандарт терапия билан бирга ген-инженер биологик дори воситаларни қўллаш мақсадга мувофиқ. Биологик дори воситалари билан даволаш натижасида антитиреоид антитаналар (анти-тиреопероксидаза ишончли) миқдорининг пасайиши, эркин Т3, Т4 кўрсаткичларининг нормаллашуви ва қалқонсимон без таркибий-функционал ҳолати яхшиланиши каби самарадорликка эришилади.

ХУЛОСА

“Бухоро вилоятининг арид ҳудудларида ревматоид артрит билан биргаликда кечадиган аутоиммун тиреоидитнинг ўзига хос кечиши” мавзусидаги диссертация иши бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида куйидаги хулосалар тақдим этилган:

1. РА беморлар орасида бошқа аутоиммун касалликлар учраши таҳлил қилинганда, етакчи патология сифатида 29% АИТ билан ассоцирланиш ҳолатлар аниқланган. РАнинг кечишида ёши, бўғим синдроми, рентгенологик босқичлари ва коморбидлиги таҳлиliga кўра I ва II ҳудудларда тафовутлар аниқланган. Беморларнинг тизза ва чанок-сон бўғимлари шикастланиши I ҳудудда (31,2% ва 47,3%) II ҳудудга нисбатан устунлиги қилган ($p < 0,01$). Шу ҳудудда беморларнинг рентгенологик босқичлари тез суръатларда ривожланиши 64,9% қайд этилган ($p < 0,05$).

2. III фаоллик даражали РАда ТТГ қиймати $6,8 \pm 0,5$ ни ташкил этиб, АИТ ассоцирланмаган беморларга нисбатан 1,26 маротаба юқори қийматлар қайд этилган ($p < 0,01$). РА давомийлиги 10 йилдан ошган беморларда давомийлиги 5 йилгача бўлган беморларга нисбатан ТТГнинг миқдори 1,24 маротаба, ТПОга АТ 1,29 маротаба ва ТГга АТ 1,15 маротаба юқори қийматлари кузатилиб, статистик ишончли фарқ аниқланган ($p < 0,05$, $p < 0,01$). Бўғим функционал ҳолати бўйича рентгенологик ўзгаришларнинг кучайиши, касаллик фаоллигига мос ҳолатда тиреоид гормонларнинг статистик силжишлари характерли бўлган ($p < 0,01$). РАнинг юқори фаоллиги, 10 йилдан ортиқ давомийлиги ҳамда серопозитив тури АИТ ривожланишини кучайтирувчи омиллар сифатида назоратга олинган.

3. Қуруқ чўл ҳудуди бўлмиш I ҳудуднинг АИТ билан ассоцирланган РА беморлар гуруҳида РА гуруҳига нисбатан ногиронлик кўрсаткичлари, фаоллик даражаси ва тиреоид статус кўрсаткичларида юқори ишончли фарқлар аниқланган. I ҳудуддаги Кўр кўрсаткичи II ҳудудга нисбатан 1,14

марта пасайиши, ҳаво дағаллиги (S) нинг 1,3 маротаба, иқлим ўзгарувчанлик индекси K_i нинг 1,6 маротаба ва ҳаво намлиги (f) нинг 1,3 маротаба ортиши РА фаоллигининг ортишига ва тиреоид гормонларининг патологик силжишига сабаб бўлиб, ишончли фарқ қайд этилган ($p < 0,01$). АИТ билан ассоцирланган РА да иқлим ўртача идекси ва ТПО ўртасида (-0,71) манфий корреляцион боғлиқлик, ҳаво дағаллик кўрсаткичи, иқлим ўзгарувчанлик индекси ва ҳаво намлиги каби кўрсаткичлар билан аТПО орасида (0,56, 0,61, 0,5) мусбат корреляцион боғлиқликлар аниқланган ($p < 0,01$). Фақатгина ТТГ ҳамда иқлим омиллари ўртасида ишончли боғлиқлик аниқланмади.

4. АИТ билан ассоцирланган РАда касалликнинг фаоллик даражаси БМ дори воситалари билан даволашдан сўнг $4,6 \pm 0,07$, ГИ дори воситалари билан даволашдан сўнг эса $3,7 \pm 0,04$ га пасайиши кузитилиб, ГИ гуруҳидаги беморларда БМ гуруҳига нисбатан 1,24 маротаба самарадорлик кузатилган. ГИ биологик даволаш негизида РА беморларда ТПО га АТнинг 2,86 баравар ($42,3 \pm 71,2$ ва $14,8 \pm 21,3$; $p < 0,01$), ТГ га АТнинг 66% га ишончли пасайиши аниқланган ($37,4 \pm 65,4$ ва $12,6 \pm 11,7$; $p < 0,001$). Шунингдек, ГИ дори воситалари билан даволанган беморларнинг 16 нафарида (26,7 %) АСР 20% яхшиланиш, 20 нафарида (33,3%) АСР 50% ва 22 нафарида (36,7%) АСР 70% самарадорлик ($p < 0,01$) кузатилди. БМ дори воситалари билан даволаш гуруҳида бирор беморда АСР 70% самарадорлик кузатилмади, аксинча ГИ дори воситалари билан даволаш орқали юқори самарадорликка эришилди ($p < 0,001$).

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
DSc .04 / 30.04. 2022. № 93.02 . ПРИ БУХАРСКОМ
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ
ИМЕНИ АБУ АЛИ ИБН СИНА**

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ИМЕНИ АБУ АЛИ ИБН СИНА**

ИСАМИТДИНОВА НИЛУФАР ШАХОБОВНА

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА С
АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ В УСЛОВИЯХ АРИДНОЙ
ЗОНЫ БУХАРСКОЙ ОБЛАСТИ**

14.00.05- Внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)
по медицинским наукам**

Бухара - 2024 г.

Тема диссертации доктора философии наук (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2022.4.PhD/Tib.3129

Диссертация выполнена в Бухарском государственном медицинском институте.

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

Научный руководитель:

Алиахунова Мавжуда Юсуповна
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Нурбоев Фармон Эргашович
доктор медицинских наук, доцент

Ахмедов Халмурад Садуллаевич
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Таджикский государственный медицинский университет

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2024г. в _____ часов на заседании Научного совета DsC.04/.30.04.2022.Tib.93.02 при Бухарском государственном медицинском институте (Адрес: 200118, г. Бухара, улица Гиждуван, 23. Тел./факс: (+99865) 223-50-00. e-mail: buhme@mail.ru)

С докторской диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Бухарского государственного медицинского института (зарегистрирована за № ____). Адрес: 200118, Бухара, улица Гиждуван, 23. Тел./факс: (+99865) 223-00-50.

Автореферат диссертации разослан " ____ " _____ 2024г

Реестр протокола рассылки № от _____ 2024 г

Д.Т. Ходжиева
председатель научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Н.Ш. Ахмедова
ученый секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Г.А. Ихтиярова
председатель научного семинара при научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотации диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Ревматоидный артрит (РА) — системное аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся воспалением синовиальных оболочек суставов, прогрессирующей эрозией хрящевой и костной ткани, а также с признаками поражения других органов, помимо сустава. Хронические воспалительные заболевания суставов, в частности РА являются одной из глобальных проблем для многих стран мира, которые приводят к ранней инвалидизации и нарушению качества жизни. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире заболевают 20 миллионов человек, из них 50-55% становятся инвалидами в первые 5 лет. Таким образом, РА остается одной из серьезных проблем, ожидающих своего решения в современной медицине. Внеуставные клинические признаки, в частности нарушение эндокринной системы, одна из наиболее актуальных медико-социальных проблем на сегодняшний день. Это объясняет не только то, что она занимает главное место в течении заболевания, но и возможность ранней инвалидизации. В возникновении ревматоидного артрита и аутоиммунного тиреоидита наряду с генетическими факторами имеет значение и влияние окружающей среды. Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) – это заболевание, при котором происходит воспаление щитовидной железы вследствие аутоиммунного процесса. АИТ встречается у 2% взрослого трудоспособного населения, преимущественно у женщин, и возглавляет кластер других аутоиммунных заболеваний таких как ревматоидный артрит, сахарный диабет 1 типа, витилиго и др.

Во всем мире проводятся ряд научных исследований с целью изучения особенностей течения РА в различных климатических, географических и экологических регионах и совершенствование профилактических мер, особенно разработка стратегии реабилитации больных, страдающих рядом сопутствующих заболеваний. Развитие этих двух заболеваний приводит к тяжелой инвалидизации, снижению качества жизни, увеличению функциональных ограничений. Узбекистан, наряду со многими странами Центральной Азии, является наименее изученным регионом по климатическим характеристикам АИТ-ассоциированной с РА.

В нашей республике на сегодняшний день особенность течения АИТ ассоциированного РА является одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем не только из-за его важной роли в течении основного заболевания, но и потому, что он может привести к инвалидизации или даже летальному исходу. «...повышение эффективности, качества и популярности медицинской помощи, оказываемой населению в нашей стране, а также внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения, создание эффективных моделей патронажной службы и профилактория, поддержки здорового образа жизни и профилактики заболеваний...» такие важные задачи возлагаются на медицинский персонал. Реализация этих задач позволит повысить уровень оказываемых медицинских услуг врачей общей практики и

ревматологов, устранить факторы риска, дополнительно улучшить раннюю диагностику заболеваний суставов среди населения, что приведет к снижению уровня инвалидности.

В основу данного научного исследования были положены следующие документы: Указ Президента Республики Узбекистан № УП-60 от 28 января 2022 года «О Стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы», Постановление № ПП-5124 от 25 мая 2021 года «О дополнительных мерах по комплексному развитию сферы здравоохранения» и Постановление № ПП-215 от 25 апреля 2022 года «О дополнительных мерах по приближению первичной медико-санитарной помощи к населению и повышению эффективности оказания медицинских услуг» и другие нормативные правовые документы связанные с этой деятельностью в определенной степени.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в рамках приоритетного направления развития науки и техники республики VI.«Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Проблеме сочетания РА с патологией щитовидной железы уделяется большое внимание в отечественной и зарубежной литературе, что объясняется высокой встречаемостью этих патологий, иммуногенетической предрасположенностью, механизмами иммунопатогенеза и гормональными нарушениями при этих заболеваниях. По данным, распространенность патологии щитовидной железы среди больных РА составляет 28% (Pourak Fallahi, Silvia Martina Ferrari, Ilaria Ruffilli, 2016), а тиреоидит Хашимото встречается у 4-13,5%. В шведском исследовании сообщалось о снижении заболеваемости АИТ после того, как у пациентов был диагностирован РА, что было связано с действием лекарств от РА (Waldenlind K, Saevarsdottir S, Bengtsson C, 2018).

У больных с ревматологическими заболеваниями часто развивается аутоиммунная патология щитовидной железы, что объясняется наличием общих иммунологических механизмов в развитии этих заболеваний. Это определяет необходимость скрининга функции щитовидной железы у больных с ревматологическими заболеваниями. Распространенность аутоиммунных заболеваний среди населения составляет 5-8% (Lazurova I, Jochmanova, 2014; P. Conigliaro, 2016; L. Chaker, 2017). В основе этих двух заболеваний лежат аутоиммунные процессы, что проявляется патологией щитовидной железы (ЩЗ) с одной стороны и РА с другой (Парамонова О.В., Русанова О.А., Гонтарь И.П, 2012; Насонов Е.Л., Александрова Е.Н., Новиков А.А, 2015; P.Conigliaro,2020).

В Узбекистане рядом авторов (Ахмедов Х.С., 2019; Зиядуллаев Ш.Х., 2020; Шадикулова Г.З., 2022, Ахмедов И.А., 2022;) проведены научные исследования по проблеме профилактики ревматоидного артрита и его ранних осложнений. Однако исследования, изучающие характеристики РА, ассоциированного с АИТ, не проводились.

В литературе имеются противоречивые данные о взаимосвязи между

АИТ и РА и существует необходимость дальнейших исследований в этой области, особенно в пустынном регионе.

Связь темы диссертации с планом научного-исследовательских работ высшего учебного заведения. Данная диссертация соответствует плану ученого совета Бухарского государственного медицинского института имени Абу Али ибн Сины (22/26.05.2022) «Раннее выявление, диагностика и разработка новых методов лечения и профилактики патологических факторов, влияющих на здоровье населения Бухарской области в период после COVID-19» (2022-2026 гг.).

Цель исследования. Оценить клинико-лабораторные изменения, факторы риска и эффективность лечения аутоиммунного тиреоидита у больных с ревматоидным артритом в условиях сухого жаркого климата.

Задачи исследования:

ретроспективный анализ течения, исхода и коморбидности заболевания у больных ревматоидным артритом в Бухарской области;

оценка влияния на длительность заболевания, уровень активности и функциональное состояние суставов при ревматоидном артрите, ассоциированном с аутоиммунным тиреоидитом;

анализ риска развития аутоиммунного тиреоидита у больных ревматоидным артритом в засушливых, пустынных районах Бухарской области;

оценка течения аутоиммунного тиреоидита и изменения клинико-лабораторных показателей у больных ревматоидным артритом на фоне базисного лечения.

Объектом исследования ретроспективно были взяты истории болезней 1245 больных отделения ревматологии Бухарского областного многопрофильного медицинского центра (БОММЦ) в период с 2018 по 2021 годы. А объектом проспективного анализа послужили истории болезни и амбулаторные карты 120 больных, в том числе 60 РА и 60 РА ассоциированных с АИТ, находившихся на стационарном и амбулаторном лечении в ревматологическом отделении БОММЦ в период с 2021 по 2023 года.

Предмет исследования. Капиллярная кровь, сыворотка венозной крови, моча.

Методы исследования. Были определены общеклинические, биохимические, серологические, иммуноферментные, гормональные анализы, инструментальные и статистические методы, а также учитывались показатели качества жизни (HAQ) и психологический статус больных.

Научная новизна исследования заключается в том, что:

При оценки коморбидности аутоиммунных заболеваний у больных с ревматоидным артритом в условиях сухого и жаркого климата, была определена высокая встречаемость аутоиммунного тиреоидита у таких больных;

у больных ревматоидным артритом, ассоциированным с аутоиммунным тиреоидитом, наблюдается корреляция между увеличением индексов, оценивающих функциональную активность суставов (ВАШ, DAS-28 и SDAI), а также удлинением продолжительности заболевания, выраженностью уровня активности и снижением функций щитовидной железы;

Корреляционные связи между различными климато-физическими показателями регионов с неблагоприятными экологическими факторами Бухарской области (средний индекс климата - $K_{ср}$, индекс жесткости воздуха - S , индекс изменчивости климата - K_i и влажность воздуха - f) и активностью болезни (DAS28 и SDAI) в динамике тиреоидных анализов установлено, что данное заболевание более тяжело протекает в засушливых регионах и вызывает негативные последствия;

у больных с ревматоидным артритом ассоциированным с аутоиммунным тиреоидитом, генно-инженерная терапия по сравнению с базис-модифицирующими препаратами оказалась более эффективной и наблюдались положительные сдвиги в клинико-лабораторных анализах обоих заболеваний.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

Был составлен алгоритм, предназначенный для выявления факторов риска заболевания у больных ревматоидным артритом ассоциированным с аутоиммунным тиреоидитом;

по результатам исследования рекомендуется контролировать факторы риска, повышающие развитие АИТ, такие как серопозитивный тип ревматоидного артрита, высокая активность и длительность;

в ходе исследования удалось предотвратить обострение и осложнение заболевания путем ранней диагностики изменений в щитовидной железе и ранним лечением больных ревматоидным артритом ассоциированным с аутоиммунным тиреоидитом;

у больных ревматоидным артритом ассоциированным с аутоиммунным тиреоидитом, доказана эффективность лечения базисной терапией и генно-инженерными препаратами.

Достоверность результатов исследования. Теоретический и практический подход и методы, использованные в исследовании, методологическая корректность проведенного исследования, необходимое количество пациентов, сбор достаточного материала, современность используемых методов обследования, факт их обработки на основе дополняющие друг друга клинических, иммунологических, инструментальных и статистических методов, также результаты исследований сопоставляются с международным и местным опытом, сделанные выводы и полученные результаты подтверждаются компетентными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в оценке частоты и течения аутоиммунных заболеваний у больных ревматоидным

артритом в условиях сухого жаркого климата, контроле факторов риска, повышающих патологию щитовидной железы, таких как длительное течение заболевания у больных с ревматоидным артритом ассоциированным с АИТ, высокой активностью и серопозитивным типом, количественными показателями тиреоидных гормонов и антител, лабораторными показателями, а также сравнительная оценка функции суставов (ДАС-28, SDAI), объясняет наличие корреляции между выше перечисленными факторами и эффективность лечения базисными и генно-инженерными препаратами.

Практическая значимость результатов исследования заключается в распространенности патологии щитовидной железы и специальных критериях определения факторов риска у больных ревматоидным артритом, ассоциированным с аутоиммунным тиреоидитом, контроле факторов риска, усиливающих патологию щитовидной железы, ранней диагностике, лечении, прогрессировании заболевания, профилактике осложнений и предотвращении инвалидности, а также улучшение качества жизни.

Внедрение результатов исследований. Согласно заключению Экспертного совета Бухарского государственного медицинского института № 24-Z/021 от 8 мая 2024 года (письмо № 01-368 от 4 июля 2022 года направлено ректором Бухарского государственного медицинского института Министерству здравоохранения по поводу внедрения научных инноваций в другие учреждения здравоохранения):

первое научное новшество: при оценки коморбидности аутоиммунных заболеваний у больных с ревматоидным артритом в условиях сухого и жаркого климата, была определена высокая встречаемость аутоиммунного тиреоидита у таких больных и внедрена в практику в Гиждувонском и Бухарском районных медицинских объединениях (заключение Минздрава от 27 июля 2022 г. №8н-р/393). Социальная эффективность научной инновации заключается в следующем: с учетом высокой частоты ассоциации других аутоиммунных заболеваний у больных ревматоидным артритом в условиях сухого и жаркого климата, направлена на определение тяжести заболевания и сокращение дней нетрудоспособности за счет применения таргетных методов лечения.

второе научная новшество: у больных ревматоидным артритом, ассоциированным с аутоиммунным тиреоидитом, наблюдается корреляция между увеличением индексов, оценивающих функциональную активность суставов (ВАШ, DAS-28 и SDAI), а также удлинением продолжительности заболевания, выраженностью уровня активности и снижением функций щитовидной железы и внедрена в практику в Гиждувонском и Бухарском районных медицинских объединениях (заключение Минздрава от 27 июля 2022 г. №8н-р/393). Социальная эффективность научной инновации включает в себя: длительную продолжительность заболевания у больных аутоиммунным тиреоидитом, ассоциированным с ревматоидным артритом, высокий уровень активности и контроль факторов риска, усугубляющих патологию щитовидной железы у больных серопозитивного типа, показателей

тиреоидных гормонов и антитиреоидных антител у больных. , а также индексы оценки функции суставов пациентов (DAS-28 и SDAI) и установлено, что между ними существует сильная корреляция.

третье научное новшество: корреляционные связи между различными климато-физическими показателями регионов с неблагоприятными экологическими факторами Бухарской области (средний индекс климата - $K_{ср}$, индекс суровости воздуха - S , индекс изменчивости климата - K_i и влажность воздуха - f) и активностью болезни (DAS28 и SDAI) в динамике тиреоидных анализов установлено, что данное заболевание более тяжело протекает в засушливых регионах и вызывает негативные последствия, что было внедрено и внедрена в практику в Гиждувонском и Бухарском районных медицинских объединениях (заключение Министерства здравоохранения № 8н-р/393 от 27 июля 2022 г.). Социальная эффективность научной инновации заключается в следующем: раннее выявление аутоиммунного тиреоидита при ревматоидном артрите и изучение значения клинко-лабораторных маркеров, прогнозирующих его, позволили предотвратить возможные осложнения и при помощи ранней диагностики снизить количество инвалидизации.

Четвертое научное новшество: у больных с ревматоидным артритом ассоциированным с аутоиммунным тиреоидитом, генно-инженерная терапия по сравнению с базис-модифицирующими препаратами оказалась более эффективной и наблюдались положительные сдвиги в клинко-лабораторных анализах обоих заболеваний и внедрено в практику в Гиждувонском и Бухарском районных медицинских объединениях (заключение Министерства здравоохранения № 8н-р/393 от 27 июля 2022 г.). Социальная эффективность научной инновации заключается в следующем: за счет дальнейшего совершенствования методов лечения аутоиммунного тиреоидита ассоциированного с ревматоидным артритом больным удалось улучшить качество жизни, предотвратить тяжелые осложнения и снизить инвалидность.

Экономическая эффективность научной инновации заключается в следующем: ранняя диагностика аутоиммунного тиреоидита у больных ревматоидным артритом и лечение базис модифицирующими и генно-инженерными биологическими препаратами сокращает количество дней нетрудоспособности больных и снижает потребность в стационарном лечении. Сокращение бюджета на каждого пациента на 1 позволило сэкономить 1 050 000 сум. Заключение: за счет раннего выявления аутоиммунного тиреоидита среди больных ревматоидным артритом достигнута экономическая эффективность 1 050 000 сум в год на одного больного, снижена инвалидизация у 33% больных и повышено качество их жизни.

Утверждение результатов исследования. Результаты исследований обсуждались на 6 научных конференциях, из них 3 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. Всего по теме диссертации опубликовано 16 научных работ, из них 6 статей опубликовано в научных изданиях, рекомендованных к публикации основных научных результатов

диссертаций ВАК Республики Узбекистан, в том числе 4 в республике и 2 в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 130 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ.

Во введении обосновывается актуальность и необходимость научно-исследовательской работы, описываются ее цель и задачи, объект и предмет, обосновывается ее совместимость с приоритетными направлениями развития науки и техники республики, ее научная новизна и практическая направленность, излагается научная и практическая значимость полученных результатов, которые нашли применение на практике, сведения о структуре диссертации и опубликованных работ.

В первой главе диссертации, озаглавленной **«Современные взгляды связи ревматоидного артрита и аутоиммунного тиреоидита»**, подробно изложены результаты исследований, проведенных по теме, анализ зарубежной и отечественной литературы. Изложены современные взгляды на особенности течения, патогенетические механизмы и принципы лечения ассоциации РА и АИТ. Учитывая развитие поражения щитовидной железы при РА, объясняется необходимость определения маркеров, характерных для данной патологии. Первая глава завершается выводом, обосновывающим важность проведения данной исследовательской работы.

Во второй главе диссертации под названием **«Материалы и методы исследования»** представлены: опросник, клинические, лабораторно-инструментальные методы исследования, их диагностическое значение, была проведена оценка климатических и географических факторов Бухарской области, оценочные мероприятия с целью определения патологии щитовидной железы, в частности определение аутоиммунного тиреоидита, развившегося на фоне ревматоидного артрита.

Клинико-инструментальные и анамнестические исследования.

Исследовательская работа проводилась в 2 этапа. На первом этапе ретроспективно проанализированы истории болезни 1245 больных с целью оценки течения РА в различных климатических и географических регионах Бухарской области. На втором этапе был проведен проспективный анализ 120 пациентов, проходивших стационарное лечение в период с 2021 по 2023 годы в отделении ревматологии БОММЦ. В качестве субъектов исследования были выбраны 120 пациентов обоих полов с РА, ассоциированным и не ассоциированным с АИТ. Больные в свою очередь, были отобраны опираясь на классификацию типов климата Кеппена-Гейгера территории Бухарской области: из которых 60 человек, проживали в условиях сухого, пустынного климата - Газлинского, Алатского, Каракульского районов (I регион) и остальные 60 больных в условиях полузасушливого климата - проживающие в Бухарском, Каганском, Гиждуванском (II регион) районах. Диагноз РА был

установлен на основании критериев Американского общества ревматологов и Европейской лиги борьбы с ревматизмом (ACR 2010/EULAR, 2010). Также были приняты во внимание влияние климатических факторов на течение РА и суставного синдрома на основе таких показателей, как средний климатический индекс $K_{ср}$, жесткость воздуха - S , индекс изменчивости климата K_i и влажность воздуха f .

60 больных РА (16 мужчин и 44 женщины), проживающих в I регионе и 60 пациентов (18 мужчин и 42 женщины), проживающих во II регионе были разделены на АИТ ассоциированные и неассоциированные подгруппы.

У всех пациентов были взяты общепринятые анализы: общий анализ крови, мочи, из биохимических анализов - ревматоидный фактор (РФ), С-реактивный белок (СРБ), антистрептолизин-О (АСЛО), холестерин, мочевины, глюкоза; антитела к циклическому цитрулиновому пептиду (АЦЦП), а также были определены, оценивающие тиреоидный статус показатели: свободный Т3 (0,7-2,0 нг/л), свободный Т4 (4,8-11,6 мкг/л), ТТГ (0,3-4,0 мМЕ/л), антитела к тиреопероксидазе (антиТПО, 30 ЕД/л), антитела к тиреоглобулину (антиТГ, 100 МЕ/мл), инструментальные методы обследования такие как рентгенография суставов, УЗИ щитовидной железы.

А также, сравнивались изменения показателей клинико-лабораторных анализов РА и АИТ на фоне базисной терапии и генно-инженерных биологических препаратов в обеих группах пациенты были обследованы до и после лечения.

При анализе изучаемых показателей использовали среднее арифметическое (M), среднее квадратическое отклонение (σ), стандартную ошибку среднего (m), вариационные параметрические и непараметрические статистические методы. Достоверность различий между группами определяли с использованием критерия Стьюдента для нечетных и четных различий. Корреляцию показателей уровня активности с другими результатами биохимического анализа осуществляли при помощи коэффициента корреляции Пирсона и определения его значимости на основании таблиц достоверности. Уровень достоверности $P < 0,05$ считался статистически значимым изменением.

В третьей главе диссертации, озаглавленной **«Результаты ретроспективного и проспективного анализа течения ревматоидного артрита в различных климатических и географических районах Бухарской области»**, был описан ретроспективный анализ 1245 историй болезней пациентов с РА, находившихся на лечении в отделении ревматологии БОММЦ в период с 2018 по 2021 годы. Из них 647 человек были жителями засушливого, пустынного климата Бухарской области - проживающие в Газлийском, Алатском, Каракульском районах были отнесены к I региону, а 598 человек принадлежали ко II региону, проживающему в полусухом климате – Бухарском, Каганском и Гиждуванском районах.

Возраст больных находился в диапазоне от 18 до 65 лет, причем в I регионе больные РА старше 51 года составляли 22%, а во II регионе группа больных в возрасте 18-30 лет составляла 44%. Женщины преобладали над мужчинами (женщины 70%, n=872; мужчины 30%, n=373; соотношение 3:1), достоверных различий в распределении больных по полу в засушливых и полувасушливых регионах не выявлено. Большинство включенных в исследование пациентов были инвалидами I и II группы. Во II регионе инвалидность выявлена у 42% (n=251) больных, тогда как в I регионе она составила 80% (n=517).

В ходе исследования при анализе суставного синдрома в регионах заметны определенные различия. Во II регионе поражение наблюдалось преимущественно в проксимальных межфаланговых и луче-запястных суставах (58,5% и 10,9%) ($p < 0,01$), у больных в I регионе ($p < 0,01$) в основном изменения были в крупных суставах, таких как коленный и тазобедренный. (31,2% и 47,3%).

При анализе рентгенологических изменений у больных в 64,9% случаев установлено (рис.1), что у больных I региона отмечалось быстрое прогрессирование рентгенологической стадии (появление эрозий в течение 2 лет от начала заболевания или возникновение III и IV рентгенологической стадии через 4 года). У пациентов II региона наблюдалось развитие рентгенологических изменений относительно медленно (56,8%), ($p < 0,05$).

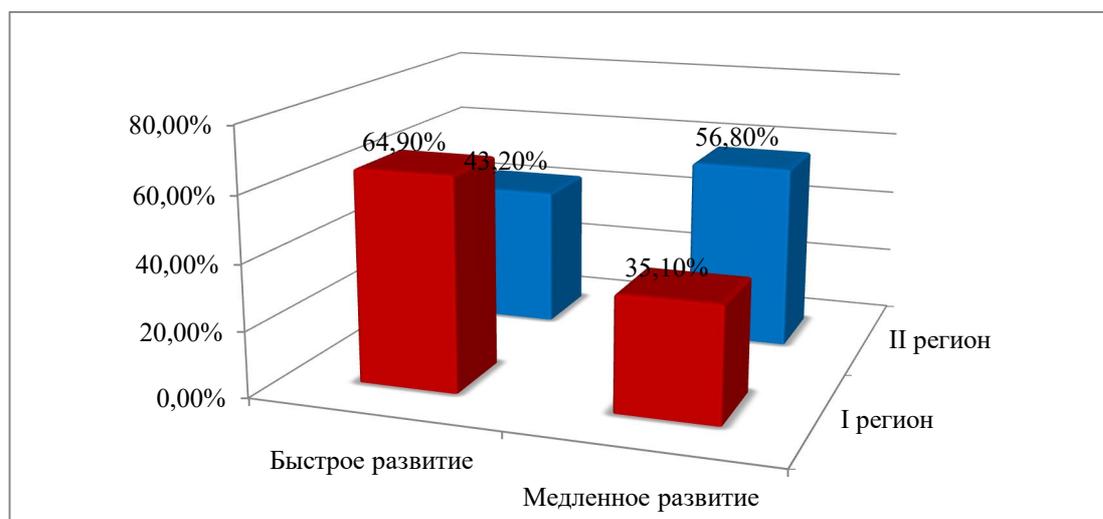


Рисунок 1. Различия рентгенологических стадий в зависимости от региона (%)

Из 1245 больных РА 487 (39,1%) имели сопутствующие аутоиммунные заболевания, из них случаи с аутоиммунным тиреоидитом наблюдались у 361 (29%) больного. Из них 252 (69,8%) случая ассоциации с АИТ в I регионе (рис. 2) и в 109 (30,1%) случаях во II регионе ($p < 0,05$).

Для проспективного анализа исследования были отобраны 120 пациентов в возрасте $50,5 \pm 5,6$ лет с подтвержденным диагнозом РА и давностью заболевания $8,01 \pm 3,8$ лет. Из них больные, проживающие в засушливых, пустынных районах Бухарской области: Каракульского,

Газлинского, Алатского (I регион, n=60) и полузасушливого региона Бухарского, Каганского, Гиждуванского районов (II регион, n=60). С целью изучения клинико-лабораторных характеристик они были разделены на группы РА+ АИТ (n=60) и РА (n=60). Всеми пациентами первоначально была заполнена анкета для определения дисфункции щитовидной железы.

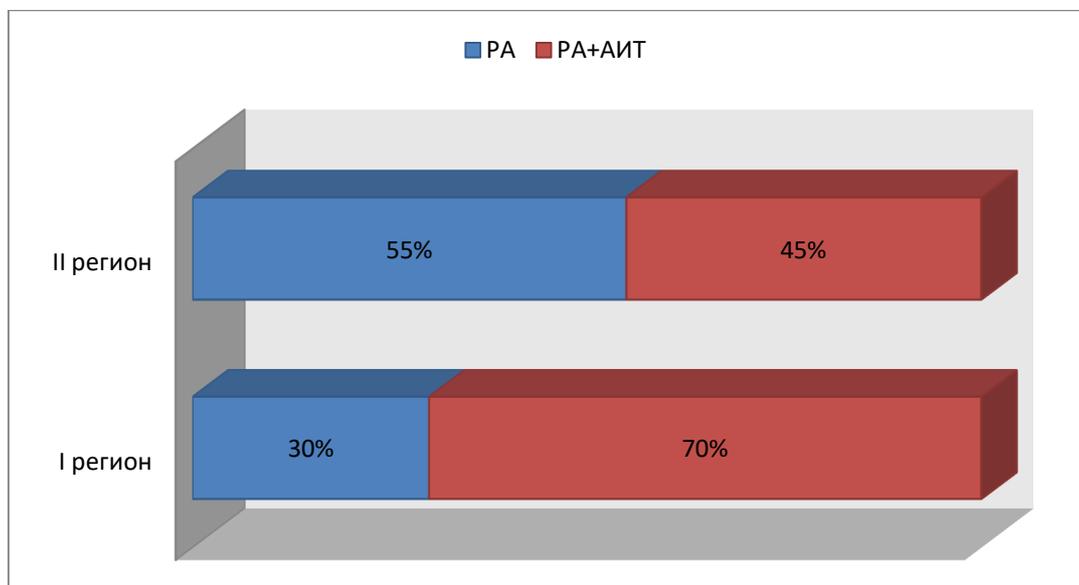


Рисунок 2. Выявление больных РА и АИТ по регионам (%)

По результатам опросника несколько клинических признаков с высокой достоверностью различались между группами РА +АИТ и РА, а именно: усиление отеков ($\chi^2 -11,4$ $p=0,001$) 75% и 33%, выраженная утомляемость ($\chi^2 -12,6$ $p=0,001$). 70% и 30%, сухость кожи ($\chi^2 -12,6$, $R=0,001$) выявлена у 75% и 25%, а также запоры ($\chi^2 -17,8$ $R=0,001$) у 80% и 20% больных. Замедление реакций наблюдалось у 75% группы РА+АИТ, и у 54% в группе РА, нарушение памяти у 55% и 45%, прибавка массы тела у 30% и 18% больных, достоверные различия выявлены в группе РА+АИТ по сравнению с группой РА ($p<0,05$; $p<0,01$). С помощью анкеты был составлен план дальнейшего целенаправленного обследования пациентов, входящих в группу риска патологии щитовидной железы.

Также было проанализировано количество гормонов ЩЗ и антител (антиТПО, антиТГ) среди групп больных РА+АИТ и РА. В результате значение ТТГ в группе РА+АИТ оказалось в 1,8 раза выше, чем в группе РА ($4,2\pm 4,1$, $2,3\pm 1,5$, $p<0,01$). Титры антиТПО были достоверно выше в группе РА+АИТ по сравнению с группой РА ($87,3\pm 12,2$ и $18,1\pm 40,2$ $p<0,01$), а антиТГ - в 5,75 раза выше, чем в группе РА ($81,1\pm 39,6$ и $14,1\pm 38,4$ $p<0,01$) было определено в достоверно высоком соотношении (рис. 3).

Среди больных РА+АИТ (n=60) у 22 (36,7%) больных был субклинический гипотиреоз, у 9 (15%) — манифестный гипотиреоз, у 29 (48,3%) — эутиреоидный тиреоидит, у 18,3%, 7,5% и 24,2 больных %

соответственно. Среди пациентов, включенных в исследование, гиперфункция ЩЖ - гипертиреоз не зарегистрирована.

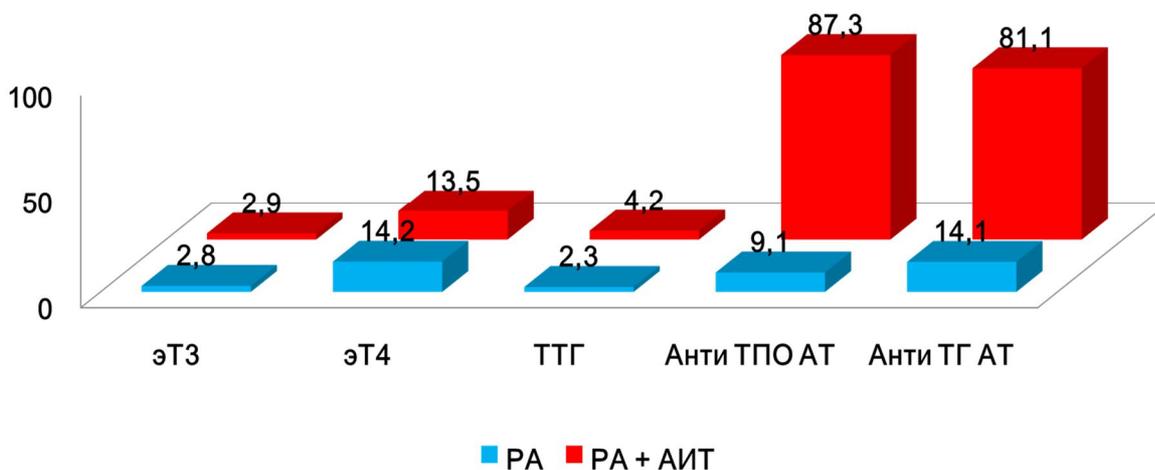


Рисунок 3. Количественное определения гормонов ЩЖ и анти тиреоидных антител у больных с РА и РА + АИТ

Известно, что изменения ряда лабораторных анализов имеют важное значение в развитии и прогрессировании РА. По данным различной литературы, количество липидов и уровень артериального давления влияют на активность воспалительного процесса, в том числе на уровень активности РА. (Hansel B., Bruckert E., 2010; Gonzalez-Gay M.A., Gonzalez-Juanatey C., 2014). Поэтому в исследовании также был проведен сравнительный анализ лабораторных показателей, оценивающих воспаление и метаболический синдром (холестерин, глюкоза, индекс массы тела, мочевая кислота). Высокие титры глюкозы и мочевой кислоты натошак достоверно отличались в функциональных группах РА+АИТ по сравнению с группой РА (табл. 1). По данным литературных источников, повышение уровня глюкозы в крови напрямую связано с воспалительной активностью и развитием метаболического синдрома (Garcia-Carbonell R. et al., 2016). По мнению ряда авторов (Zhu Y. et al., 2014), мочевая кислота является одним из надежных индикаторов инсулинорезистентности, а обнаружение инсулинорезистентности при РА говорит об усугублении течения заболевания.

В группе субклинического гипотиреоза РА+АИТ серопозитивные показатели АЦЦП и РФ составили $27,3 \pm 5,2$ и $141,2 \pm 20,5$, по сравнению с группой РА ($9,4 \pm 3,2$ и $93,4 \pm 16,8$) зафиксированные результаты выше на 65,5 и 33,8% (###** $p < 0,01$). Серопозитивные показатели АЦЦП и РФ прогностический признак, который является наиболее вероятными для тяжелого течения заболевания РА ассоциированного с АИТ ($p < 0,01$).

Корреляция между клиническими особенностями РА и статусом щитовидной железы показана на рисунке 4. В этом случае имеется правильная

корреляции между антиТПО и антиТГ с утренней скованностью, числом припухших суставов (ЧПС), числом болезненных суставов (ЧБС), DAS 28, а также между антиТПО и антиТГ с активностью заболевания обнаружена достоверная корреляция 0,736 и 0,649.

Таблица 1

Результаты анализа общевоспалительных и метаболических показателей у всех обследованных больных.

| Индикаторы | РА n=60 | РА+АИТ субклинический гипотиреоз n=22 | РА+АИТ манифестный гипотиреоз n=9 | РА+АИТ эутиреоз n=29 |
|--------------------|------------|--|--|----------------------------|
| СОЭ | 35,4±8,4 | 40±12,1# | 45±15,4* | 37,6±14,1 |
| СРБ | 17,7±12,4 | 20,3±45,6# | 22,4±40,3* | 18,4±6,6 |
| РФ | 93,4±16,8 | 141,2±20,5## | 150,5±24,7* | 101,7±15,4 |
| АЦЦП | 9,4±3,2 | 27,3±5,2## | 36,4±7,1* | 16,4±6,4 |
| ХС | 5,4±1,2 | 5,7±1,1 | 5,9±1,3 | 5,6±1,4 |
| Глюкоза | 5,9±0,36 | 6,7±0,42 | 6,8±0,52* | 6,2±0,55 |
| Креатинин | 72,4±3,1 | 74,2±3,4 | 76,3±2,56 | 75,5±2,67 |
| Мочевая кислота | 260±13,5 | 276,7±12,4 | 322,4±12,8* | 267,5±16,2 |

Примечание: P- достоверность разницы между группами: достоверная - *p<0,05; средний - **p<0,01; ***высокая достоверность - p<0,001; #- 1 – и 2 – группы, * - 1 – и 3 – группы и Δ - 1 и 4 группы – разница показателей достоверности.

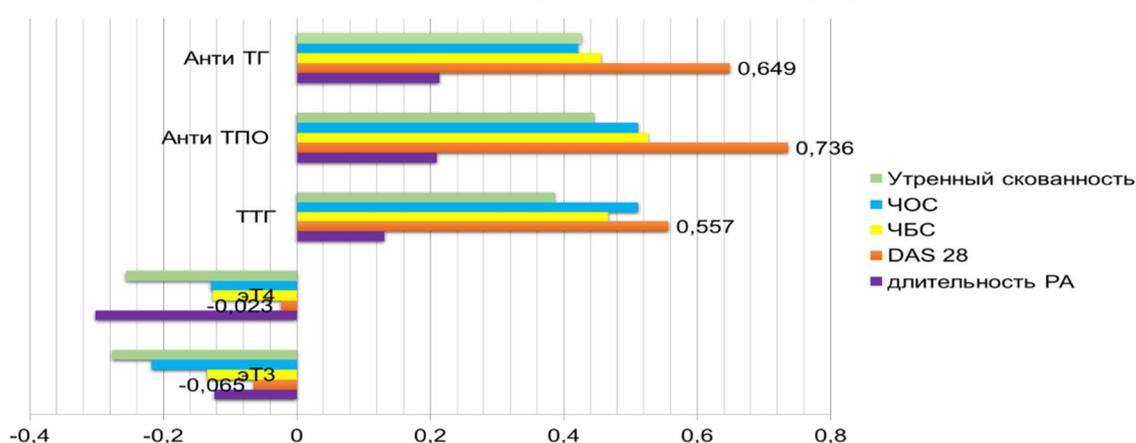


Рисунок 4. Корреляция между гормонами щитовидной железы и клиническими особенностями ревматоидного артрита

Только тиреотропный гормон (ТТГ) и активность DAS 28 коррелировала правильно, а титры свободного Т3 и свободного Т4 не коррелировали между показателями.

В разделе диссертации **«Особенности активности заболевания, длительности и суставного синдрома при ревматоидном артрите ассоциированного с аутоиммунным тиреоидитом»** рассмотрена органическая связь между выраженностью нарушения функции щитовидной железы с одной стороны, активностью, стадией и продолжительностью РА с другой стороны.

По мере повышения уровня активности РА наблюдается пропорциональное увеличение титра ТТГ и антитиреоидных антител, причем зафиксированные результаты имеют достоверное значение: количество ТТГ при РА II уровня активности составляет $5,4 \pm 0,5$, при РА III уровня активности, его значение составляет $6,8 \pm 0,5$ (табл. 2).

Таблица 2

Изменение гормонального статуса щитовидной железы в зависимости от активности заболевания у больных РА с АИТ, n=60

| РА+ АИТ по активности | ТТГ (мкМЕ/мл) | свТ3 (пг/мл) | свТ4 (пг/мл) | антиТПО (МЕ/мл) | антиТГ (МЕ/мл) |
|--|--------------------|---------------|-----------------|---------------------|----------------------|
| Активность I (DAS28 <3,2) n=14 | $3,5 \pm 0,8$ | $2,1 \pm 0,5$ | $5,1 \pm 0,5$ | $46,1 \pm 0,4$ | $62,1 \pm 0,6$ |
| Активность II ($3,2 < \text{DAS28} < 5,1$) n=19 | $5,4 \pm 0,5^*$ | $1,4 \pm 0,5$ | $3,1 \pm 0,6$ | $65,3 \pm 0,6$ | $82,8 \pm 0,5$ |
| Активность III (DAS28 >5,1) n=27 | $6,8 \pm 0,5^{**}$ | $1,6 \pm 0,5$ | $1,1 \pm 0,6^*$ | $96,1 \pm 0,6^{**}$ | $114,8 \pm 0,6^{**}$ |

*p<0,05, **p<0,01

По результатам корреляционного анализа высокий уровень активности РА определяет вероятность развития АИТ, поскольку существует достоверная корреляция между уровнем активности РА и индексом DAS 28 и количеством ТТГ (рис. 5).

В разделе диссертации **«Аридная территория как фактор риска развития аутоиммунного тиреоидита у больных с ревматоидным артритом»** подчеркивается, по данным, представленным во многих литературных источниках что развитие АИТ зависит от внешних факторов. Газлинский, Алатский, Каракульский районы (I регион) признаны неблагоприятными климатическими и экологическими районами.

Известно, что больные с РА отличаются высокой метеорологической чувствительностью к изменениям погоды. Из основных показателей климата в регионах были выбраны следующие физические факторы: средний индекс

климата - $K_{\text{ср}}$, индекс жесткости воздуха - S , индекс изменчивости климата - K_i и влажность воздуха - f .

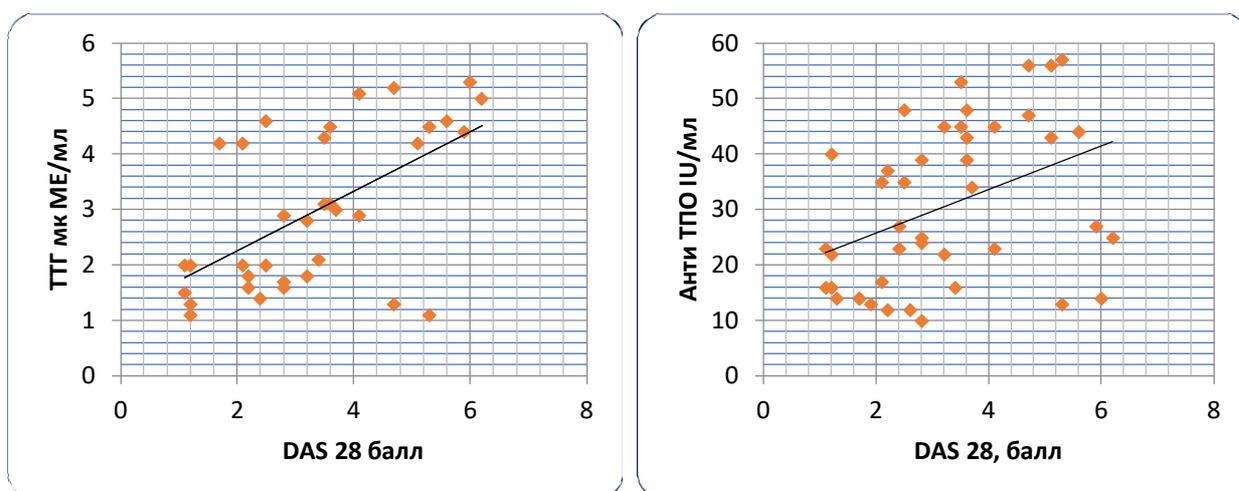


Рисунок 5. Корреляция между ТТГ и анти-ТПО с активностью DAS 28 (в баллах).

В результате анализа выявлена корреляционная достоверная различие между снижением среднего климатического индекса и увеличением уровня активности РА. А повышение остальных трех физических факторов в регионах прямо пропорционально уровню активности заболевания (рис. 6).

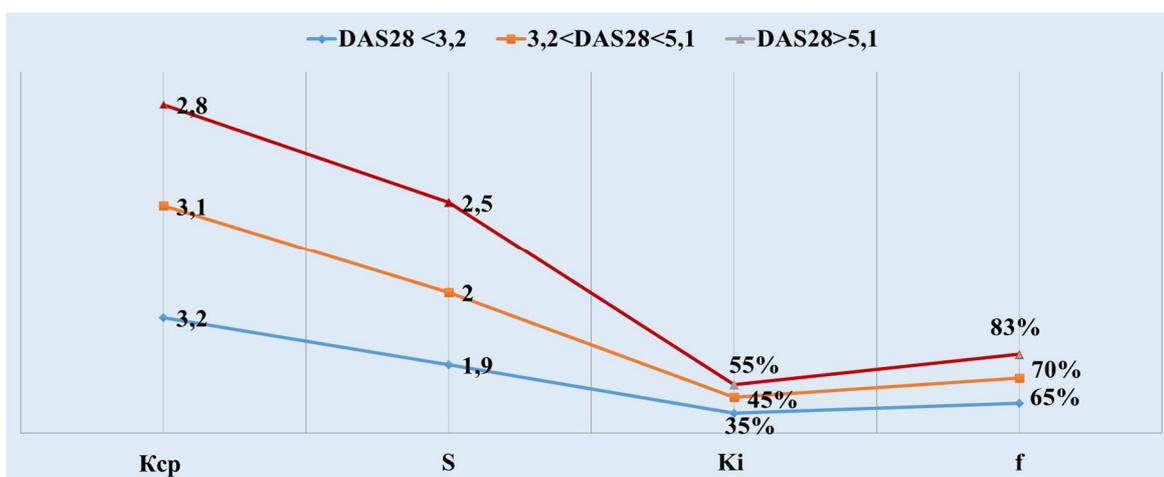


Рисунок 6. Корреляция между физическими климатическими факторами и уровнем активности РА

По результатам корреляционного анализа, климатические факторы оказывают существенное влияние на течение РА ассоциированного с АИТ, где существует отрицательная корреляция (-0,71) между средним климатическим индексом и антиТПО. Положительные корреляции (0,56, 0,61, 0,5) обнаружены между антиТПО с индексом жесткости воздуха, индексом изменчивости климата и влажности воздуха. Лишь между гормоном ТТГ и климатическими факторами достоверной корреляции не выявлено (рис. 7).

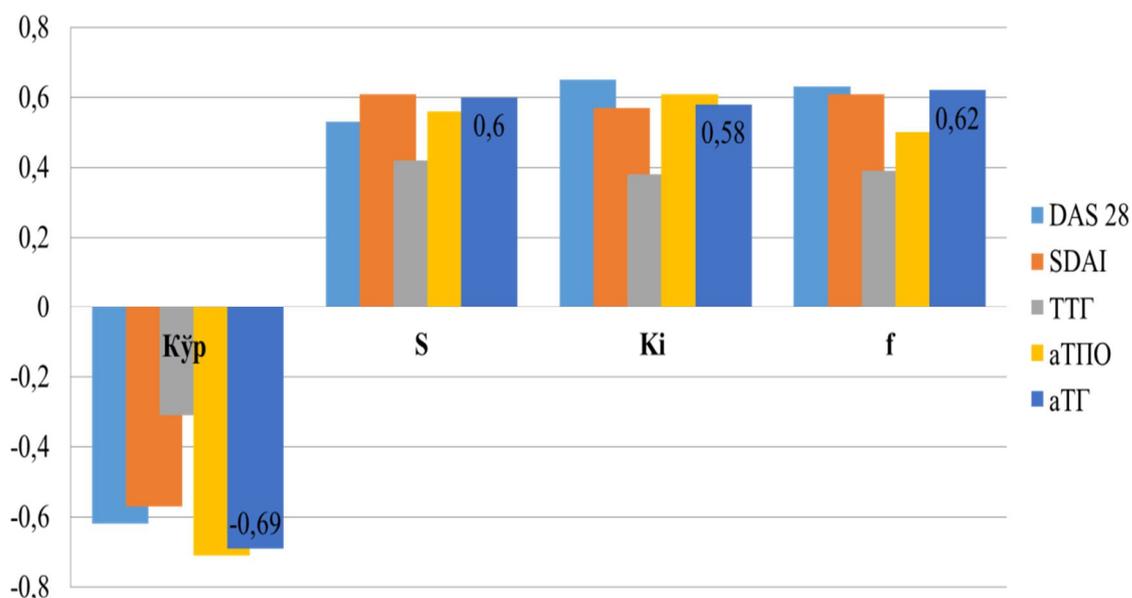


Рисунок 7. Корреляция между физическими климатическими факторами, уровнем активности РА и статусом щитовидной железы

В четвертой главе диссертации «Клинико-лабораторная характеристика аутоиммунного тиреоидита на фоне лечения ревматоидного артрита» с целью оценки изменений тиреоидного статуса на фоне лечения больных РА были разделены на 2 группы: больные, принимающие базис-модифицирующие (БМ) препараты (n=60) и группу пациентов, принимающих метотрексат+генно-инженерные (МТ+ГИ) биологические медикаменты (n=60).

Показатели активности и лабораторные данные РА при применении БМ и ГИ были достигнуты достоверные статистические различия до и после лечения (таблица 3). При этом ЧПС и ЧБС после лечения БМ составили $4,2 \pm 1,2$ и $3,4 \pm 0,21$, а в результате лечения ГИ препаратами ЧБС снизилось в 1,02 раза, а ЧПС - в 1,13 раза. После лечения уровень активности заболевания составил $4,6 \pm 0,07$ в группе БМ, $3,7 \pm 0,04$ в группе лечения ГИ, что в 1,24 раза эффективнее в группе пациентов получавших ГИ препараты, по сравнению с получавшими базисное лечение.

Также для объективной оценки эффективности лечебных мероприятий согласно рекомендациям EULAR оценивали индекс DAS28, ACR (ACR20, ACR50 и ACR70), оценка положительной динамики в процентах (рис. 8).

Среди пациентов, получавших биологические препараты, у 16 (26,7%) показатель ACR составил 20%, у 20 (33,3%) — ACR 50%, а у 22 (36,7%) наблюдалось улучшение ACR на 70%. Терапевтическая эффективность не наблюдалась у 2 пациентов (3,3%).

У пациентов с ACR 20 в тиреоидном статусе изменений не выявлено. У пациентов с улучшением ACR 50% наблюдалось снижение значений свТ4, ТТГ, антиТПО и антиТГ.

На основании результатов, полученных в рамках исследования, был разработан специальный алгоритм с целью ранней диагностики АИТ у

больных с РА, дальнейшее их введение и лечение в первичном звене (приложение 1).

Таблица 3

Изменение основных клинико-лабораторных показателей больных РА на фоне лечения БМ и ГИ препаратами

| Симптомы | БМ препараты n=60 | ГИ препараты n=60 |
|---------------------------|--|--|
| | До лечения После лечения | До лечения После лечения |
| ЧБС | $9,8 \pm 1,4$ $4,2 \pm 1,2^*$ | $12,2 \pm 1,5$ $4,1 \pm 1,1 \diamond$ |
| ЧПС | $5,8 \pm 0,46$ $3,4 \pm 0,21^*$ | $6,1 \pm 1,4$ $3,0 \pm 1,1 \diamond$ |
| Утренняя скованность, мин | $80,4 \pm 3,2$ $37,3 \pm 2,6^*$ | $81,4 \pm 4,6$ $24,3 \pm 2,4 \diamond \Delta$ |
| Индекс ДАС-28 | $5,9 \pm 1,6$ $4,6 \pm 0,07^*$ | $6,1 \pm 1,3$ $3,7 \pm 0,04 \diamond \Delta$ |
| Индекс SDAI | $24,6 \pm 10,3$ $10,4 \pm 6,3^*$ | $25,3 \pm 8,6$ $9,3 \pm 5,1 \diamond$ |
| HAQ | $1,41 \pm 0,12$ $1,2 \pm 0,06^{**}$ | $1,42 \pm 0,14$ $0,91 \pm 0,02 \diamond \Delta$ |
| СРБ | $22,6 \pm 6,4$ $8,4 \pm 3,1^*$ | $23,6 \pm 6,7$ $5,6 \pm 2,3 \diamond \Delta$ |
| СОЭ | $36,8 \pm 2,3$ $22,5 \pm 1,6^{**}$ | $41,3 \pm 3,4$ $20,6 \pm 1,5 \diamond$ |

* - достоверность различий на фоне лечения БМ, $p < 0,05$

\diamond - достоверность различий на фоне лечения ГИ, $p < 0,01$

Δ - достоверность различий по сравнению с группой БМ после лечения, $p < 0,05$

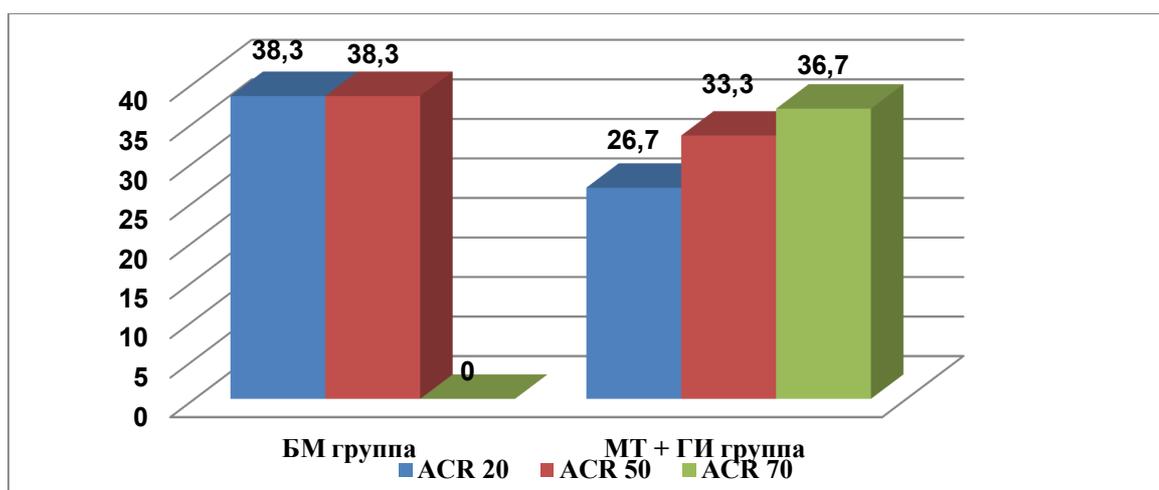


Рисунок 8. Эффективность базисного и генно-инженерных методов лечения на основе критериев ACR 20, ACR 50 и ACR 70.

Согласно этому принципу больным с подозрением на аутоиммунный тиреоидит на основе специального опросника, биохимических и

серологических исследований рекомендуется дальнейшее исследование щитовидной железы. При этом после установления достоверного диагноза аутоиммунного тиреоидита на основании анализов ТТГ, антиТПО, антиТГ и УЗИ у больных РА определяют факторы, ведущие к патологии щитовидной железы.

Больные с серопозитивным (РФ, АЦЦП) РА и высоким уровнем активности по DAS 28, продолжающимся более 10 лет, входят в группу риска, и у этих больных целесообразно применение стандартной терапии и генно-инженерных препаратов. В результате лечения биологическими препаратами происходит снижение количества антитиреоидных антител (более достоверный - антиТПО), нормализация показателей свободного Т3, Т4, улучшение структурно-функционального состояния щитовидной железы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования, проведенного по диссертационной работе на тему «Особенности течения ревматоидного артрита с аутоиммунным тиреоидитом в условиях аридной зоны Бухарской области» были сделаны следующие выводы:

1. При анализе встречаемости других аутоиммунных заболеваний среди больных РА выявлено 29% случаев, ассоциированных с АИТ как ведущей патологией. Выявлены различия в течении РА в I и II регионах по возрасту, суставному синдрому, рентгенологическим стадиям и анализу коморбидности. Поражение коленных и тазобедренных суставов у больных преобладало в I регионе (31,2 и 47,3%) по сравнению со II регионом ($p < 0,01$). В этом регионе у 64,9% больных рентгенологические стадии отличались быстро прогрессирующим течением ($p < 0,05$).

2. При РА III степени активности значение ТТГ составляет $6,8 \pm 0,5$, что в 1,26 раза превышает значения по сравнению с больными без ассоциации с АИТ ($p < 0,01$). При сравнении пациентов с продолжительностью РА более 10 лет количество ТТГ было выше в 1,24 раза, показатели антиТПО - в 1,29 раза, антиТГ - в 1,15 раз, выявлена статистически достоверная разница ($p < 0,05$, $p < 0,01$). Характерна связь между рентгенологическим прогрессированием и функциональным состоянием суставов, а также статистическими сдвигами гормонов щитовидной железы, соответствующим активности заболевания ($p < 0,01$). Высокая активность РА, продолжительностью более 10 лет и серопозитивный тип являются провоцирующими факторами к ассоциации АИТ.

3. Климатические факторы в Газлинском, Алатском и Каракульском районах Бухарской области выявили достоверные показатели по уровню инвалидизации, активности и показателям тиреоидного статуса у больных РА ассоциированным с АИТ по отношению к группе с РА. Уменьшение индекса $K_{ср}$ в I регионе по сравнению со II регионом в 1,14 раза, увеличение

жесткости воздуха (S) в 1,3 раза, индекса изменчивости климата K_i в 1,6 раза и влажности воздуха (f) в 1,3 раза связаны с повышением активности РА и патологическим сдвигом тиреоидных гормонов, отмечается достоверная разница ($p < 0,01$). При РА, ассоциированном с АИТ, наблюдалась отрицательная корреляция между средним климатическим индексом и антиТПО (-0,71), а также положительная корреляция между антиТПО (0,56, 0,61, 0,5) с такими показателями, как жесткость воздуха, индекс изменчивости климата и влажность воздуха ($p < 0,01$). Лишь между ТТГ и климатическими факторами достоверной корреляции не наблюдалось.

4. Уровень активности заболевания РА, связанный с АИТ, снизился до $4,6 \pm 0,07$ после лечения БМ и до $3,7 \pm 0,04$ после лечения ГИ препаратами, а активность заболевания была в 1,24 раза более эффективной в группе ГИ по сравнению с БМ. На основании биологического лечения МТ+ГИ у больных РА выявлено 2,86-кратное ($42,3 \pm 71,2$ и $14,8 \pm 21,3$; $p < 0,01$) антиТПО и 66% достоверное снижение антиТГ ($37,4 \pm 65,4$ и $12,6 \pm 11,7$ $p < 0,001$); Также у 16 (26,7%) пациентов, получавших препараты МТ+ГИ, наблюдалось улучшение ACR 20%, у 20 (33,3%) ACR 50% и у 22 (36,7%) ACR 70% ($p < 0,01$). Ни у одного из пациентов в группе лечения БМ не была достигнута эффективность ACR 70%, поэтому эти изменения подтверждают более высокую эффективность лечения МТ+ГИ по сравнению с БМ ($p < 0,001$).

**THE SCIENTIFIC COUNCIL ON THE ADMISSION OF SCIENTIFIC
DEGREES DSc 04/30.04.2022.Tib.93.02 AT THE BUKHARA STATE
MEDICAL INSTITUTE NAMED AFTER ABU ALI IBN SINO**

**BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE
NAMED AFTER ABU ALI IBN SINO**

ISAMITDINOVA NILUFAR SHAXOBOVNA

**FEATURES OF THE COURSE OF RHEUMATOID ARTHRITIS WITH
AUTOIMMUNE THYROIDITIS IN THE ARIID ZONE OF BUKHARA
REGION**

14.00.05 – Internal disease

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

The theme of the Doctor of Philosophy (PhD) dissertation is registered in the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under No. B2023.1.PhD/Tib.3291.

The doctoral (PhD) dissertation was carried out at Bukhara state medical institute.

The abstract of the dissertation in three languages (uzbek, russian and english (resume)) is available on the website of the Scientific council (www.bsmi.uz) in the information and educational portal «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Scientific adviser: **Aliakhunova Mavjuda Yusupovna**
doctor of medical sciences, professor

Official opponents: **Nurboyev Farmon Ergashovich**
doctor of medical sciences, associate professor

Akhmedov Khalmurad Sadullaevich
doctor of medical sciences, professor

Leading organization: **Tajik State Medical University**

The dissertation will be defended on «__» _____ 2024, at __ hours at a meeting of the Scientific Council DSc04/30.04.2022.Tib.93.02 at Bukhara state medical institute (Address: 200118, Bukhara, Givduvon St., 23. Tel/fax: (+99865)2230050, e-mail:buhmi@mail.ru).

The dissertation can be viewed at the Information Resource Center of Bukhara State Medical Institute (registered under № ____). Address: 200118, Bukhara, Givduvon St., 23. Tel./Fax: (+99865) 223-00-50.

The abstract of dissertation distributed on «__» _____ 2024
(Registry record № ____ dated «__» _____ 2024)

D.T. Khodjieva
Chairman of the Academic Council,
doctor of medical sciences, professor

N.Sh. Akhmedova
Scientific secretary of the Academic
Council, doctor of medical sciences,
professor

G.A. Ikhtiyarova
Chairman of the scientific seminar under
the Academic Council, doctor of medical
sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of PhD dissertation)

The aim of the research is to evaluate the clinical and laboratory changes, risk factors and treatment effectiveness of rheumatoid arthritis associated with autoimmune thyroiditis in a dry hot climate.

The object of the research was the results of capillary blood, venous blood serum and urine of patients were obtained.

The scientific novelty of the study is as follows:

the occurrence and combination of autoimmune diseases in patients with rheumatoid arthritis in dry and hot climates was evaluated, and as a result, the prevalence of autoimmune thyroiditis in such patients was determined;

in patients with rheumatoid arthritis associated with autoimmune thyroiditis, there are correlations between the increase of VASh, DAS-28 and SDAI indexes, which evaluate the joint functional activity, as well as the prolongation of the duration of the disease, the expression of the level of activity and the decrease of thyroid gland functions;

Correlation relationships between different climatic and physical indicators of regions with unfavorable environmental conditions of Bukhara region (average climate index - Kar, air roughness index - S, climate variability index - Ki and air humidity - f) and disease activity (DAS28 and SDAI) and dynamics of thyroid analysis it has been determined that this disease is more severe in arid regions and causes negative consequences;

In patients with rheumatoid arthritis associated with autoimmune thyroiditis, gene-engineering therapy compared to base-modifying drugs has been shown to have a positive effect in clinical-laboratory analyzes of both diseases.

Implementation of research results. According to the conclusion of the Expert Council of the Bukhara State Medical Institute No. 24-Z / 021 dated May 8, 2024 (letter No. 01-368 dated July 4, 2022 sent by the Rector of the Bukhara State Medical Institute to the Ministry of Health regarding the introduction of scientific innovations in other healthcare institutions):

the first scientific innovation: when assessing the comorbidity of autoimmune diseases in patients with rheumatoid arthritis in dry and hot climates, a high incidence of autoimmune thyroiditis was determined in such patients and introduced into practice in the Gijduvan and Bukhara district medical associations (conclusion of the Ministry of Health dated July 27, 2022 No. 8n-r /393) *The social effectiveness of the scientific innovation is as follows:* taking into account the high frequency of association of other autoimmune diseases in patients with rheumatoid arthritis in dry and hot climates, it is aimed at determining the severity of the disease and reduction of days of incapacity for work due to the use of targeted treatment methods.

the second scientific innovation: in patients with rheumatoid arthritis associated with autoimmune thyroiditis, a correlation is observed between an increase in indices assessing the functional activity of the joints (VAS, DAS-28 and SDAI), as well as an increase in the duration of the disease, the severity of the level of activity and a decrease in thyroid function and has been put into practice in the Gijduvan and Bukhara district medical associations (conclusion of the Ministry of Health dated

July 27, 2022 No. 8n-r/393) *The social effectiveness of the scientific innovation includes:* a long duration of the disease in patients with autoimmune thyroiditis associated with rheumatoid arthritis, a high level of activity and control of risk factors that aggravate thyroid pathology in patients of the seropositive type, thyroid hormone levels and antithyroid antibodies in patients. , as well as indices for assessing the function of the joints of patients (DAS-28 and SDAI) and it was found that there is a strong correlation between them.

the third scientific innovation: correlation links between various climatic and physical indicators of regions with unfavorable environmental factors of the Bukhara region (average climate index - Kar, air severity index - S, climate variability index - Ki and air humidity - f) and disease activity (DAS28 and SDAI) in the dynamics of thyroid tests, it was found that this disease is more severe in arid regions and causes negative consequences, which was introduced and put into practice in the Gijduvan and Bukhara district medical associations (conclusion of the Ministry of Health No. 8n-r/393 dated July 27, 2022). *The social effectiveness of the scientific innovation is as follows:* early detection of autoimmune thyroiditis in rheumatoid arthritis and the study of the value of clinical and laboratory markers that predict it made it possible to prevent possible complications and reduce the number of disabilities with the help of early diagnosis.

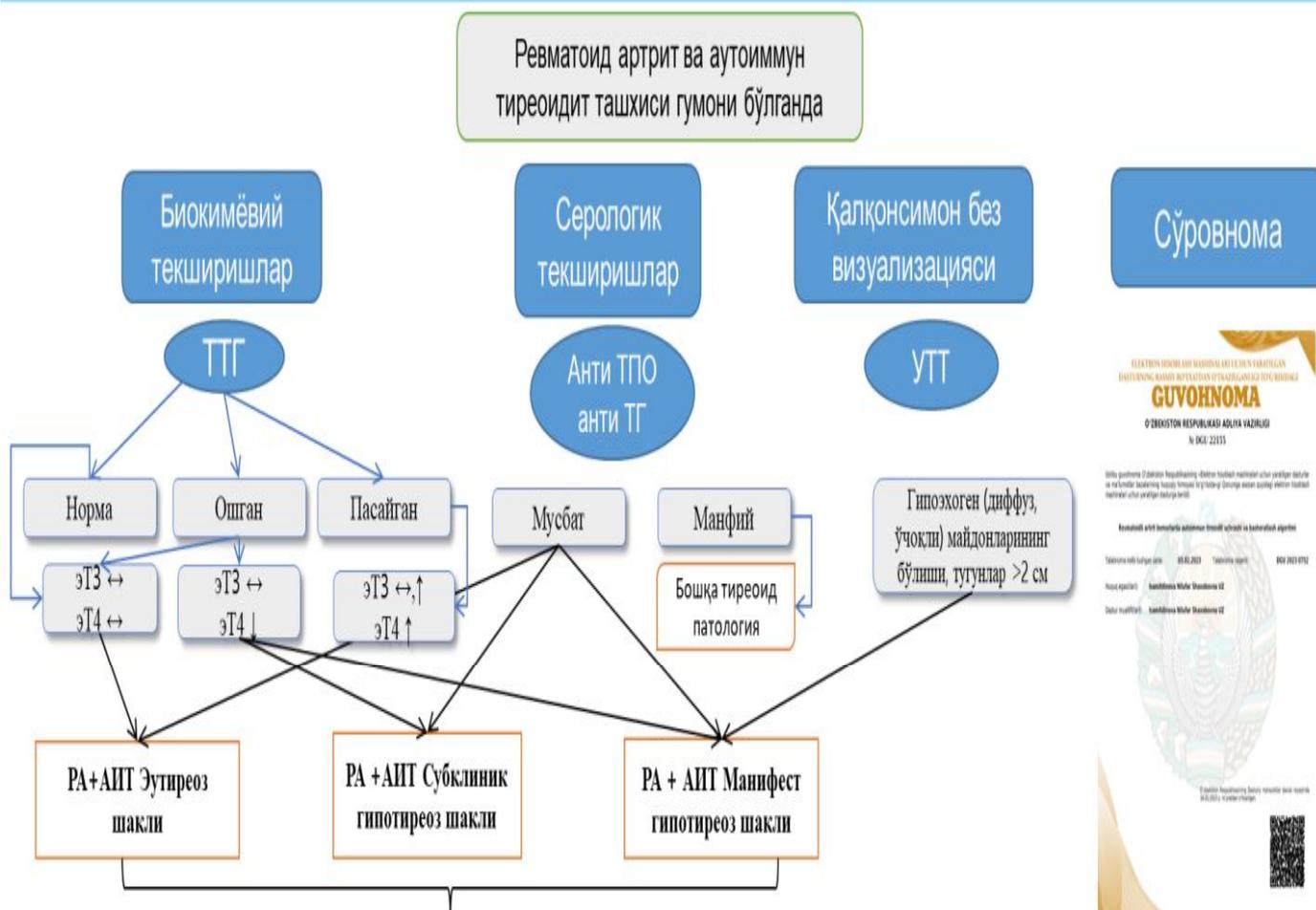
The fourth scientific innovation: in patients with rheumatoid arthritis associated with autoimmune thyroiditis, genetic engineering therapy, compared with disease-modifying drugs, turned out to be more effective and positive changes were observed in clinical and laboratory analyzes of both diseases and was introduced into practice in the Gijduvan and Bukhara district medical associations (conclusion of the Ministry of Health No. 8n-r/393 dated July 27, 2022). The social effectiveness of the scientific innovation is as follows: due to further improvement of methods for treating autoimmune thyroiditis associated with rheumatoid arthritis, patients were able to improve their quality of life, prevent severe complications and reduce disability. *The economic efficiency of the scientific innovation is as follows:* early diagnosis of autoimmune thyroiditis in patients with rheumatoid arthritis and treatment with basic modifying and genetically engineered biological drugs reduces the number of days of disability of patients and reduces the need for inpatient treatment. Reducing the budget for each patient by 1 allowed saving 1,050,000 sum. *Conclusion:* due to early detection of autoimmune thyroiditis among patients with rheumatoid arthritis, economic efficiency of 1,050,000 sum per year per patient was achieved, disability was reduced in 33% of patients and their quality of life was improved.

The structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, practical recommendations and a list of used literature. The thesis consists of 130 pages.

1- Илова (приложение 1)

АИТ билан ассоцирланган РА беморларда эрта ташхислаш ва даволаш тамойили

РА АИТ БИЛАН БИРГА КЕЛГАНДА БЕМОРЛАРНИ ЭРТА ТАШХИСЛАШ ВА ДАВОЛАШ ТАМОЙИЛИ



РА АИТ беморларда касаллик ривожланиши хавф омилларини аниқлаш:



ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАРИ РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Алиахунова М.Ю., Исамитдинова Н.Ш. Состояние функциональной активности щитовидной железы при ревматоидном артрите // Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2022. - № 2. - С. 121-123. (14.00.00; № 7).
2. Исамитдинова Н.Ш., Ревматоид артрит ва аутоиммун тиреоидит бирга кечган беморларда қалқонсимон без ултратовуш текширишлари натижаларининг ўзига хослиги // Тиббиётда янги кун. – Тошкент, 2022. - № 12 (50). - Б. 192-197. (14.00.00; № 22)
3. Исамитдинова Н.Ш., Ревматоид артрит ва аутоиммун тиреоидит бирга кечган беморларда қалқонсимон без патологиясини эрта аниқлаш тамойиллари // Тиббиётда янги кун. – Тошкент, 2022. - № 12 (50). - Б. 675-683. (14.00.00; № 22)
4. Алиахунова М.Ю., Исамитдинова Н.Ш. Ревматоид артрит ва аутоиммун тиреоидитли беморларда қалций-фосфор алмашинуви ва денситометрик текшириш усуллари // Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2023. - № 1. - Б.111-116. (14.00.00; № 7)
5. Isamitdinova N.Sh. Evaluation of thyroid ultrasound findings in patients with rheumatoid arthritis combined autoimmune thyroiditis // British medical Journal. – 2022. – Volume 2, № 4. - P. 376-383. (14.00.00; №6)
6. Isamitdinova N.Sh. Methodology of early detection of thyroid pathology on patients with rheumatoid arthritis and autoimmune thyroiditis // Pakistan heart journal. – 2023. - № 56(01). - P. 31-38. (Scopus 14.00.00; Q4).

II бўлим (II часть; part II)

7. Алиахунова М.Ю., Исамитдинова Ш.С., Исамитдинова Н.Ш. Изучение тиреоидного состояния у больных с ревматоидным артритом в условиях аридной зоны бухарской области // Научно-практическая конференция посвященная 130 летию Бухарского областного много-профильного медицинского центра «Актуальные проблемы современной медицины и пути их решения». - Бухара 30 октябрь 2021. - С. 21-22.
8. Алиахунова М.Ю., Исамитдинова Ш.С., Исамитдинова Н.Ш. Изучение сочетанной патологии – ревматоидного артрита с другими аутоиммунными забо-леванями в условиях аридной зоны бухарской области // Научно-практическая конференция посвященная 130 летию Бухарского областного много-профильного медицинского центра «Актуальные проблемы современной медицины и пути их решения». - Бухара 30 октябрь 2021. - С. 20-21.
9. Aliaxunova M.Y., Isamitdinova N.Sh. The significance of systemic manifestation in shaping the clinical course of the disease in patients with rheumatoid

arthritis and autoimmune thyroiditis // International conference on developments in education. Canada, Toronto conference proceedings. - December 5th 2022. - P. 25-26.

10. Isamitdinova N.Sh., Analysis of immunoenzymatic analysis of thyroid status in patients with rheumatoid arthritis and autoimmune thyroiditis // European journal of science archives conferences series. - November-december 2022. - P. 34-35.

11. Isamitdinova N.Sh., The principles of timely diagnosis of thyroid pathology in patients with rheumatoid arthritis and autoimmune thyroiditis // The International Multidisciplinary Conference "TECH-FEST-2023" published with Conference International Database, hosted online from Glasgow. – UK, - December 30th 2023. - P. 275-286

12. Исамитдинова Н.Ш. Ревматоид артрит ассоцирланган аутоиммун тиреоидитда даволаш самарадорлигини баҳолаш // Естественные науки в современном мире: теоретические и практические исследования. – 2023. - Том 2 №12. – С. 28-38.

13. Isamitdinova N.Sh. The efficacy and specificity of target therapy in autoimmune thyroiditis associated with rheumatoid arthritis// Научно-практическая конференция посвящена памяти д.м.н., профессора Орзиева Завкиддина Мансуровича «Актуальные проблемы внутренних болезней, новый подход к лечению». – Бухара 5-6 март 2024. - С. 33-34

14. Алиахунова М.Ю., Исамитдинова Н.Ш. Ревматоид артрит билан биргаликда кечган аутоиммун тиреоидитда қалқонсимон без патологиясини эрта аниқлашнинг янги усули. Услубий тавсиянома, Бухоро, 2023. 19 бет.

15. Исамитдинова Н.Ш. Бухоро вилоятининг арид худудларида ревматоид артрит билан кечадиган аутоиммун тиреоидит клиник кечишининг баҳолаш тамойиллари. // Услубий тавсиянома, Бухоро, 2023. 19 бет.

16. Isamitdinova N.Sh. Revmatoidli artrit bemorlarda autoimmun tireoidit uchrashi va bashoratlash algoritmi // Elektron hisoblash mashinalari uchun yaratilgan dastur. № DGU 22155. 03.02.2023.

