

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ХУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.30.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

АХМЕДОВ ХАЛМУРАД САДУЛЛАЕВИЧ

**ЎЗБЕКИСТОННИНГ ТУРЛИ ИҚЛИМ-ГЕОГРАФИК ВА ЭКОЛОГИК
ХУДУДЛАРИДА РЕВМАТОИД АРТРИТ ЎЗИГА ХОС КЕЧИШИ ВА
ОЛДИНИ ОЛИШДАГИ ЧОРА-ТАДБИРЛАРНИ
ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.05 – Ички касалликлар

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА
ДОКТОРЛИК (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент – 2017

Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации

Contents of the Doctoral (DSc) Dissertation Abstract

Ахмедов Халмурад Садуллаевич

Ўзбекистоннинг турли иқлим-географик ва экологик

худудларида ревматоид артрит ўзига хос кечиши ва олдини

олишдаги чора-тадбирларни такомиллаштириш 3

Ахмедов Халмурад Садуллаевич

Особенности течения ревматоидного артрита в различных

климато-географических и экологических зонах Узбекистана и

пути оптимизации профилактических мер 27

Akhmedov Khalmurad Sadullaevich

Peculiarities of course of rheumatoid arthritis in various climactogeo-

graphic and environmental zones of Uzbekistan and ways of

optimization of preventive measures 51

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works 55

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ХУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.30.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

АХМЕДОВ ХАЛМУРАД САДУЛЛАЕВИЧ

**ЎЗБЕКИСТОННИНГ ТУРЛИ ИҚЛИМ-ГЕОГРАФИК ВА ЭКОЛОГИК
ХУДУДЛАРИДА РЕВМАТОИД АРТРИТ ЎЗИГА ХОС КЕЧИШИ ВА
ОЛДИНИ ОЛИШДАГИ ЧОРА-ТАДБИРЛАРНИ
ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.05 – Ички касалликлар

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА
ДОКТОРЛИК (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент – 2017

Докторлик (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.1.DSc/Tib.1 рақами билан рўйхатга олинган.

Диссертацияси Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус) веб-саҳифасида www.tma.uz ҳамда «ZiyoNet» ахборот-таълим портали www.ziyounet.uz манзилларига жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:

Гадаев Абдиғаффор Гадаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Йилихаму Туохети (Хитой Халқ Республикаси)
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Хамраев Аброр Асрорович
тиббиёт фанлари доктори

Алияхунова Мавжуда Юсупахуновна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

**Тошкент врачлар малакасини ошириш
институту**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2017 йил «_____» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109 Тошкент, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел/факс: (+998 71) 1507825, e-mail: tta2005@mail.ru).

Докторлик (DSc) диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент, Фаробий кўчаси 2-уй. ТГА 2-ўқув бино «б» корпуси, 1-қават, 7-хона. Тел./факс: (99871)- 150-78-14.

Диссертация автореферати 2017 йил «_____» _____ да тарқатилди.
(2017 йил «_____» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

С. И. Исмаилов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
раиси ўринбосари, т.ф.д., профессор

Б. Х. Шагазатова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, т.ф.д., профессор

А. Л. Аляви

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
қошидаги илмий семинар раиси, т.ф.д., профессор

КИРИШ (докторлик диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бугунги кунда дунё аҳолиси орасида ревматоид артрит (РА) касаллигининг асорати оқибатида кузатиладиган ногиронликка бўғим тузилишининг ўзгариши, яъни ундаги анкилоз, деформация ва контрактура ҳамда унинг функционал етишмовчиликлари сабаб бўлмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг маълумотларига кўра йилига дунёда 20 млн. одам РА билан касалланади, улардан 50-55 % биринчи 5 йил ичида ногиронликка учраши қайд этилган¹. Шу боис РА масаласи бугун тиббиётдаги ечими топилиш зарур бўлган жиддий муаммо ҳисобланади.

Мамлакатимизда мустақилликнинг дастлабки кунларидан бошлаб аҳолига самарали тиббий хизмат кўрсатишни таъминлаш натижасида, аҳолининг турли қатламлари орасида РАни аниқлаш, ўз вақтида даво муолажалари қўллаш туфайли беморларнинг ишлаш қобилиятини тиклаш, таянч ҳаракат тизимидаги яққол ўзгаришлар ва касалликнинг асоратлари профилактикаси юзасидан муайян натижаларга эришилди. Соғлиқни сақлаш вазирлигининг маълумотларига кўра, «таянч ҳаракат тизими касалликларнинг аҳоли орасида тарқалиши 15% дан 10 %гача камайганлиги аниқланган»².

Жаҳон миқёсида клиник тиббиёт амалиётида РАни турли иқлимий-географик ва экологик ҳудудларида ўзига хос кечиши ва олдини олишдаги чора-тадбирларни такомиллаштириш юзасида қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда, бу борада, РАни кечишининг атроф-муҳит салбий омиллари орасидаги боғлиқлигини асослаш; РАнинг клиник кечиши, бўғим синдроми, бўғимдан ташқи кўриниши ва юзага келадиган оқибати, коморбидлигини ривожланиши, репродуктив саломатлик ҳамда иммункомпетент ҳужайралардаги дифференцирловчи антигенлар экспрессиясига ташқи муҳит омилларнинг салбий таъсирини исботлаш; касалликнинг фаоллаши ва беморлар ҳаёт сифатини ёмонлашувидаги бўғимда ўзгаришларни ўзига хос хусусиятлар ролини аниқлаш; турли ҳудудлардаги касаллик кечишининг ўзига хослигида патогенетик асосланган даволаш усуллари ҳамда келиб чиқадиган асоратларни олдини олиш механизмини ишлаб чиқиш кабилар алоҳида аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2007 йил 19 сентябрдаги ПФ–3923-сон «Соғлиқни сақлаш тизимини ислоҳ қилишни янада чуқурлаштириш ва уни ривожлантириш давлат дастурини амалга оширишнинг асосий йўналишлари тўғрисидаги» Фармони ва 2011 йил 28 ноябрдаги ПҚ–1652-сон «Соғлиқни сақлаш тизимини ислоҳ қилишни янада чуқурлаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган

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

² Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2009-2015 йилги ҳисоботлари.

вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи³.

Турли иқлимий-географик ва экологик ҳудудларида ревматоид артрит ўзига хос кечиши, ташхислаш, даволаш ҳамда олдини олишдаги чоратадбирларни такомиллаштиришига йўналтирилган қатор илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан, Stanford University Medical Center (АҚШ), University of Wisconsin Madison (АҚШ), Medizinische University Wien (Австрия), University of Vienna (Австрия), Revmogeoepidemiology (АҚШ), European Consortium on Rheumatoid Arthritis Families (Австрия), University Hospitals of Geneva (Швейцария), University Hospital (Дания), Institute of Rheumatology (Чехия), Россия ревматология институти (Россия) ва Тошкент тиббиёт академиясида (Ўзбекистон) олиб борилмоқда.

Ревматоид артритнинг турли минтақаларда тарқалиши, кечиши ҳамда профилактикасини мувофиқлаштириш бўйича амалга оширилган тадқиқотлар натижасида қатор, жумладан, қуйидаги илмий натижалар олинган: касаллик тарқалиши айнан, у ёки бу ҳудуднинг экологик ҳолатига боғлиқлиги аниқланган (Stanford University Medical Center (АҚШ)); атмосфера ҳавосидаги кремнийнинг юқори кўрсаткичлари РА ва тизимли қизил волчанка ривожланишидаги хавф омили сифатида ўрни исботланган (Stanford University Medical Center, (АҚШ)); баъзи кимёвий моддалар даражаси РАнинг патогенетик механизмларига таъсири аниқланган (Medizinische University Wien (Австрия)); ноқулай табиий иқлимий шароитлар таъсирида иккиламчи иммун танқисликнинг ривожланиши РАни келиб чиқишининг триггер механизмидаги ўрни исботланган (European Consortium on Rheumatoid Arthritis Families (Австрия)); РА клиник кўринишининг илк даврида ўзига хослиги, касалликнинг кечиш характери ва унинг айрим оқибатларини турли популяциялар орасида этник келиб чиқишига боғлиқлиги асосланган (University of Vienna (Австрия)).

Дунёда РАга ташқи муҳит омилларининг аҳамиятини мукамал ва батафсил ўрганиш бўйича қатор, жумладан қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда: касалликнинг патологик жараёнига таъсир этиш имкониятининг мақбул йўллари ва даволаш усулларини ишлаб чиқиш; РАда экологик омиллар туфайли юзага келадиган оқибат ва асоратларни

³Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи: <http://link.springer.com/>; <http://rheumatology.oxfordjournals.org/>; <http://rheumatology.stanford.edu/>; www.meduniwien.ac.at/web/en/; <https://www.all-acronyms.com/>; <http://www.oxfordjournals.org/>; <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.30129/full> ва бошқа манбалар асосида амалга оширилди.

прогнозлаш; жинсий гормонлар бузилишларини бартараф қилиш йўллари ишлаб чиқиш; касалликни кечишини яхшилаш ҳамда беморларнинг ҳаёт сифатини оширишда профилактикани мувофиқлаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ҳозирги вақтда жаҳонда РАнинг патогенетик механизмлари тўғрисида етарлича илмий тушунча шаклланган. Касалликдаги кузатиладиган бўғим синдроми, унинг рентгенологик кўриниши ва функционал ҳолати ҳамда бўғимдан ташқи тизимли кўриниш даражаси иммун бузилишларга боғлиқлиги исботланган (Feldmann M., 2001, Bombardieri S., 2007). Бунда аутоиммун жараён негизида юзага келадиган иммун яллиғланишни ривожланиш механизмлари аниқланган (Ledingham J., 2001, Felson D. et al., 2011, Насонов Е. Л., 2014). РАда бўғимларда яққол ўзгаришларни олдини олиш ва касалликнинг узок ремиссиясига эришишда базисли антиревматик препаратларининг эрта қўлланишида ўрни асосланган (Насонов Е. Л., Каратеев Д. Е., Чичасова Н. В., 2014). Адабиётдаги манбаларга кўра замонавий базисли инновацион ген-инженер биологик препаратлардан кенг фойдаланиш касалликнинг турғин юқори фаоллиги ва бўғимларда эрозияланишни эрта ривожланиш ҳолатларининг камайишига олиб келган (Nishimoto N., 2007, Finckh A. et al., 2010). Кейинги йилларда РА тарқалиши минтақадаги экологик вазиятга боғлиқлиги (Синяченко О. В., Петренко Е. А., 2011) ва атроф муҳитнинг кимё агентлар билан ифлосланиши касаллик кечишига ва оқибатига салбий таъсир кўрсатиши аниқланган (Герасименко А.М., 2009).

Ўзбекистонда сўнгги йилларда мавжуд адабиётларда кўплаб тиббий-географик йўналишдаги илмий ишлар амалга оширилганлиги кўрсатилган. Уларда асосан касалликнинг муайян гуруҳлари, ёки алоҳида олинган худудлар, ёки аҳолининг маълум қисми ўрганилган. Уларда келтирилган хулосалар кардиореспиратор касалликлар (Каландаров Д.М., 2001; Янбаева Х. И., 2003; Турсунов Х.Х., 2008), хусусан бронх ўпка патологияларининг ривожланишини иқлимий патогенетик механизмлари ҳақида (Ибрагимова Н.М., 2004; Шокирова Ш.Т., 2004) шаклланган муайян илмий қарашларни тушунишга имкон яратган.

Бироқ илмий адабиётлардан келтирилган маълумотлардан кўришиб турибдики, Ўзбекистоннинг иқлимий географик ва экологик ҳудудларига боғлиқ ҳолда РАнинг кечишини ўзига хослиги ўрганилмаган, мамлакатимизнинг яшаш ҳудудларига боғлиқ ҳолда атмосфера хавоси, тупроқ ва сувни таркиби билан РАга чалинган беморлардаги клиник белгилар ўртасидаги боғлиқликнинг сабаби аниқланмаган, жумладан, юқорида келтирилган омилларни аёллар жинсий гормонларига ва иммун ҳолатига таъсири, РАни кечишига барқарор салбий таъсири бўйича хавф минтақалари аниқланмаган. Шунингдек, умумий амалиёт шифокорлари фаолиятида РАга чалинган беморларда профилактика ва реабилитация чора тадбирлари негизида прогестерон етишмовчилигини мувофиқлаштириш масалаларига эътибор қаратилмаган.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим ёки илмий тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан

боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий-тадқиқот ишлари режасининг «Ички касалликларда ташхислаш ва даволаш самарадорлигини оширишнинг янги йўллари қидириш. Профилактиканинг рационал йўллари» (2008-2015) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади ташқи муҳит омиллари таъсирида ревматоид артритда клиник-функционал бузилишларни аниқлаш ва шу касалликда профилактика-даво тадбирларни такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

Хоразм, Наманган, Сурхондарё вилоятлари ва Тошкент шаҳридаги беморлар орасида касалликнинг кечиши, оқибати ва коморбидлигини ретроспектив ва проспектив таҳлил қилиш;

Ўзбекистоннинг турли ҳудудларида ревматоид артритни кечишига таъсир қилувчи устувор клиник белгиларни проспектив кузатиш негизида асослаш;

Ўзбекистоннинг турли иқлимий географик ва экологик ҳудудларида яшовчи ревматоид артритга чалинган беморлар иммун ҳолати кўрсаткичларини солиштирма таҳлил қилиш;

Ўзбекистоннинг турли иқлимий географик ва экологик ҳудудларига боғлиқ ҳолда ревматоид артритга чалинган репродуктив ёшдаги аёлларни қон зардобида хайз цикли фазасига мувофиқ жинсий гормонлар ўзгаришини аниқлаш;

ревматоид артритга чалинган, репродуктив ёшдаги аёллар жинсий гормонларини ўзгариши негизида иммун кўрсаткичлар динамикасини таҳлил қилиш;

Хоразм, Наманган, Сурхондарё вилоятлари ва Тошкент шаҳрининг иқлимий географик ва экологик салбий омилларини ревматоид артритнинг кечишига таъсирини аниқлаш;

умумий амалиёт шифокор фаолиятида ревматоид артритга чалинган беморларда прогестерон етишмовчилигини коррекциялаш негизида ўтказилган профилактика реабилитация тадбирлари самарадорлигини такомиллаштириш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 460 нафар РАга чалинган беморлар ва 20 нафар соғлом шахс (назорат гуруҳи) олинган.

Тадқиқотнинг предмети капилляр қон, веноз қон, биокимёвий, иммунгормонал текширувлар учун қон зардоби ҳамда пешоб.

Тадқиқотнинг усуллари. Умумклиник, клиник-функционал, биокимёвий, рентгенологик, сонографик, иммунологик, гормонал текширувлар ва сўровномалардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

ревматоид артритда бўғим синдроми, унинг агрессивлиги ривожланишидаги эрта деструкцияланиш механизми асосланган ва унинг авжланишида ксенобиотиклар (Al ва Ni) роли исботланган;

ревматоид артритга чалинган репродуктив ёшдаги аёлларда гипопрогестеронемия негизида хужайравий химояланиш жараёни ва

улардаги дифференцияловчи антигенлар (CD11b+, CD18+, CD25+ ва CD95+) экспрессиясидаги бузилишлари аниқланган;

ревматоид артритда водород фториди (FH) юкламаси негизида Т-хужайралар апоптозининг ҳаққоний авжланиши аниқланган ва унинг иммун тизими номуносивблигидаги ўрни асосланган;

ревматоид артритда беморлар яшаш жойига кўра клиник белгилари даражасининг динамикасини ўзига хослиги ва тизимланиш жараёнини шаклланишига олиб келувчи ташқи хавф омиллари (NO₂, FH, Cd, Al ва Pb) аниқланган;

ревматоид артритда турли иқлимий физик кўрсаткичлар (K_и, S, K_м ва K_{ўр}) негизида фаолланиш (DAS28 ва SDAI) ва клиник ремиссияланиш (2,6>DAS28>6 ой) жараёнини динамикаси орқали мазкур касалликка иқлимнинг қулайлик даражалари ишлаб чиқилган;

ревматоид артритда профилактика реабилитация тадбирлари негизида прогестерон танқислигини коррекциялашнинг аҳамияти асосланган ва ушбу тактика узоқ клиник ремиссияланишни таъминлаши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

тадқиқот натижаларига асосланиб иқлимий географик ва экологик омилларни касалликнинг фаоллик даражаси ҳамда авж олиб боришига салбий таъсири бўйича хавф минтақалари аниқланган;

клиник, лаборатор, рентгенологик ва иммунгормонал комплекс текширув асосида олинган натижалар Ўзбекистоннинг муайян иқлимий географик ва экологик ҳудудига РАнинг ривожланиб бориши боғлиқлигини кўрсатади ва бунинг негизида тиббиёт ҳамда давлат миқёсидаги устувор вазибаларни ишлаб чиқишга, шунингдек, ушбу касалликнинг махсус профилактикасини кенгайтириш учун замин яратилган;

РАда прогестерон етишмовчилигини коррекцияси касалликнинг иккиламчи профилактикасини мувофиқлаштиришда амалий аҳамиятга эга эканлиги асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, ревматоид артири билан касланган бемор сонининг етарли эканлиги билан асосланган, шунингдек, кенг қамровли клиник диагностик, иммунологик, гормонал, санитар-гигиеник кўрсаткичларга статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларнинг илмий аҳамияти асосланган хулоса ва таклифлар замида мамлакатимиз турли ҳудудларидаги иқлим-географик ва экологик омилларни салбий таъсирида РА ўзига хос клиник кўриниши ва касаллик кечишини шаклланиш жараёни, ревматология амалиёти ва умумий амалиёт шифокори фаолиятида РАга чалинган беморларга даволаш ва профилактика ёрдами кўрсатиш масалалари бўйича илмий тадқиқотларни такомиллаштирилиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларнинг амалий аҳамияти ишлаб чиқилган иқлимнинг қулайлик даражалари ва хавф минтақалари асосида РАнинг фаолланиши ва

авжланишини прогнозлаш имкониятини яратиш билан белгиланади ҳамда РАга чалинган аёлларда жинсий гормонлар номуносивблигини кузатилиши туфайли прогестерон етишмовчилигини коррекциялаш касалликнинг клиник кечишини яхшиланиши ва Т-хужайравий иммунитетнинг мувозанатлашувини таъминлаши, пировардида эса касалликнинг ремиссияланиш даври узайиши ҳамда беморларнинг ҳаёт сифати яхшиланишида хизмат қилиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. РАга чалинган беморларда яшаш минтақаларидаги клиник хусусиятлари бўйича олинган натижалар асосида:

«Умумий шифокор амалиётида ревматоид артритга чалинган беморларда стационарлараро даврда патогенетик даво негизида реабилитация тадбирлар дастури» услубий тавсиянома умумий амалиёт шифокорлари учун ишлаб чиқилган ва расмийлаштирилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йил 30 мартдаги 8Н-д/20-сон маълумотномаси);

ревматоид артритда профилактик тадбирлари негизида прогестерон етишмовчилигини коррекциялаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш тизимига, жумладан Тошкент шаҳридаги 9 ва 20 сонли оилавий поликлиникалар амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йил 30 мартдаги 8Н-д/20-сон маълумотномаси) амалиётга жорий қилинган тавсиялар натижасида РАнинг касаллик клиник ремиссиясини 64% ва унинг барқарорлиги 61,3% гача эришишни таъминлаб, беморларнинг соғлиғидаги муоммолари юзасидан мурожаатлар сонини 45,4% ва уларда шифохонада даволаниш эҳтиёжини 32,8%гача камайтирган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари, жумладан 11 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамалардан ўтган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 45 та илмий иш, шулардан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 17 та мақола, жумладан, 13 таси республика ҳамда 4 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, етти боб, хулосалар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 200 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш,

нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Ташқи муҳит омилларини ревматоид артрит кечишига таъсирининг замонавий талқини**» деб номланган биринчи бобида РАни назарий томонлари таҳлили қилинган ва бу борада тадқиқотлар тизимлаштирилган, касалликни муҳим патогенетик жиҳатларининг замонавий таҳлили, унинг кечишига ташқи омилларнинг таъсири, шунингдек касаллик давоси ва профилактикасига замонавий ёндошувлар тизими тўлиқ ақс этирилган. РАнинг турли иқлим географик ва экологик ҳолатлардаги ўзига хослиги, касалликни ташхислаш тизими ва даволашнинг самарали усуллари ҳал этилмаган ва аниқлаштиришнинг талаб қилувчи қирралари белгилаб олинган.

Диссертациянинг «**Ревматоид артритни турли иқлим географик ва экологик ҳолатлардаги ўзига хос кечишини аниқлаш методологияси**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқотда фойдаланилган материаллар ва усуллар тўлиқ баён этилган. Ушбу илмий изланиш жараёни Ўзбекистонда, яъни I ҳудуд шимолий – Тошкент шаҳри, II ҳудуд ғарбий - Хоразм вилояти, III ҳудуд шарқий - Наманган вилояти ва IV ҳудуд жанубий - Сурхандарё вилоятларида доимий яшаб келган РАга чалинган беморларда ўрганилган.

Қўйилган вазифаларни бажариш 4 босқичда амалга оширилган.

Биринчи босқичда РАга чалинган 2013 нафар беморларнинг амбулатор карталар ва шифохонада ётиб даволанган беморларнинг касаллик тарихидан кўчирмасини ретроспектив таҳлиliga асосланиб, касалликни клиник намоён бўлиши ўрганилган ва баҳоланган. Бунда I ҳудуд $n=461$, II ҳудуд $n=550$, III ҳудуд $n=504$ ва IV ҳудуд $n=498$ ни ташкил қилган.

Иккинчи босқичда РАнинг ишончли ташхиси (ACR/EULAR, 2010) мавжуд 18 ёшдан катта беморларни шифохонада даволаниш давомида проспектив кузатуви амалга оширилган. Бунда текширувга 460 нафар (I ҳудуд $n=144$; II ҳудуд $n=112$; III ҳудуд $n=104$ ва IV ҳудуд $n=100$) РАга чалинган $40,6 \pm 9,1$ ёшдаги беморлар жалб қилиниб, уларда касалликнинг кечиш давомийлиги $9,9 \pm 4,7$ йилни ташкил этган. РАнинг ташхиси шубҳали бўлган, бошқа ҳудуддан келган беморлар текширувга олинмаган.

Учинчи босқичда иммунологик ва аёллар жинсий гормонлари текширувларга асосланиб солиштирма таҳлил ўтказилган. Текширув 120 нафар РАга чалинган (I ҳудуд – $n=30$; II ҳудуд – $n=30$; III ҳудуд – $n=30$ ва IV ҳудуд – $n=30$) 34 дан 47 ёшгача (ўртача ёш $38,5 \pm 4,1$) беморларни ўз ичига олиб, уларда касалликнинг давомийлиги $9,4 \pm 3,5$ йилни ташкил қилган. Назорат гуруҳига 20 нафар соғлом шахс жалб қилиниб, улар ёши ва жинси бўйича РАга чалинган беморлар билан мос келган (ўртача ёш $39,2 \pm 4,1$ йил). Тадқиқотга жалб қилинганларда иммун ҳолат моноклонал антителани қўллаш усулида ўрганилган. Гормонал текширувлар, яъни прогестерон ва эстрадиолни миқдорий аниқлаш иммунфермент таҳлил усули ёрдамида амалга оширилган.

Тўртинчи босқичда тадқиқот профилактика ва даво негизида ўтказилган. Кузатувга 180 та РАга чалинган беморлар жалб қилинган бўлиб, шундан 155

нафарини аёллар, 25 тасини эркаклар ташкил этган. Беморлар ёши 22 дан 47 гача ($36,7 \pm 3,9$), касаллик давомийлиги 8 ойдан 7 йилгача бўлган. Асосий гуруҳ (1-гуруҳ) 80 нафар РА мавжуд беморни, назорат яъни 2-гуруҳ 50 нафар ва 3-гуруҳ 50 нафар беморни ўз ичига олган. 1- ва 2- гуруҳдан фарқли равишда, 3-гуруҳни прогестерон етишмовчилиги кузатилмаган беморлар ташкил этган. Беморлар ёши, касаллик фаоллиги ва рентгенологик босқичи бўйича бир бирига яқин ҳолатда гуруҳларга ажратилган. Учта гуруҳ бир хил протокол асосида текширилган.

Барча беморлар клиник-лаборатор фаоллик даврда шифохона шароитида бўлишган. Амбулатория шароитида асосий гуруҳ беморларида умумий амалиёт шифокори томонидан даволаш профилактика тадбирлари олиб борилган. Бир вақтнинг ўзида барча беморларга касаллик-модификацияловчи антиревматик (базис) даво - цитостатиклар (метотрексат – 7,5–30 мг/ҳафтасига) ва аминохинолон қатори препаратлари, юқори фаолликда эса глюкокортикоидлар (преднизалон 10-25 мг) берилган.

Амбулатория шароитида УАШ томонидан йўлга қўйилган профилактика ва реабилитация тадбирлари – базис даво олаётган беморларнинг доимий назорати; фаол клиник-лаборатор даврда ўз вақтида фаол ёндашув (ревматологга юбориш ёки шифохона даволанишга юбориш); даволовчи жисмоний тарбия; ремиссия даврида физиотерапевтик муолажа; артрит (синовит)нинг яққол белгилари кузатилганда глюкокортикоидларни (бетаметазон) бўғим ичига юбориш; прогестерон етишмовчилигини коррекция қилиш; рухий қўллаб қувватлаш; ички-аъзолардаги ўзгаришларни специфик даволашдан иборат бўлган.

Прогестерон етишмовчилигини коррекциялаш мақсадида Дюфастон 10 мгдан 2 маҳал хайз циклининг 11- кунидан 25- кунигача 3 ой давомида қабул қилиш тавсия этилган.

2-гуруҳ беморларига 1-гуруҳдан фарқли равишда прогестерон танқислигини мувофиқлаштирувчи дори воситалари тавсия этилмаган. 3-гуруҳ учун эса фақат касалликни-модификацияловчи антиревматик (базис) даво-цитостатиклар (метотрексат – 7,5–30 мг/ҳафтасига) ва аминохинолон қатори препаратлари, юқори фаолликда эса глюкокортикоидлар (преднизалон 10-25 мг) буюрилган.

Натижалар таҳлили 3 йил давомида ҳаёт сифатини баҳолаш (SFB36), EULAR тавсияларига кўра DAS28 индекси, ACRнинг (ACR20, ACR50 ва ACR70) ижобий динамикасини % бўйича баҳолаш ва Health Assessment Questionnaire (HAQ) соғломлик ҳолати индекси сўровномаси асосида олиб борилган.

Иқлимий географик ва экологик кўрсаткичлар тўғрисидаги маълумотлар Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси қошидаги гидрометеорологик марказ (Ўзгидромет) ҳамда Ўзбекистон Республикаси Табиатни муҳофаза қилиш давлат қўмитасининг ҳисоботи ва расмий ҳужжатлари, шунингдек 2008-2013 йиллардаги санитария эпидемиология назоратининг лаборатор текширув таҳлилларидан олинган. РАнинг кечишига иқлимий географик ҳамда экологик омилларнинг таъсирини ўрганиш

мақсадида юқорида келтирилган барча босқичларда олинган натижалар ўртасидаги дисперсион ва корреляцион таҳлил ўтказилган. Ўзбекистоннинг иқлимий географик ҳудудларини таҳлили учун тадқиқот яққол аҳамиятли бўлган иқлим кўрсаткичларга ажратиб чиқилган. Шу сабабли баҳолаш иқлим қулайлигини (Архипова И. В., 2005) аниқлашга қаратилган. Бунинг учун – K_i –об-ҳаво ўзгариши индекси; S –об-ҳаво қаттиқлиги кўрсаткичи; меъёрий эквивалент самарали ҳарорат (МЭСХ); K_m – атмосфера тозаланишининг иқлимий потенциали ва $K_{ур}$ –иқлимий ўртача умумий индекси ҳисобланган.

Юқорида келтирилган ҳудудлардаги экологик шароит ҳолати, яъни атроф муҳит (ксенобиотиклар билан) ифлосланишининг учта объектига – атмосфера ҳавоси (ψ), сув (σ) ва тупроққа (ω) юклама кўрсаткичлари асосида баҳоланган.

Тадқиқотлардан олинган натижаларга Pentium IV компьютерида Microsoft Office Excel 2013 дастурий тўплами ёрдамида ҳамда ўрнатилган статистик ишлов бериш усулларида фойдаланилган ҳолда статистик ишлов берилди. Корреляцион таҳлилда Пирсон (r) даражали корреляция ва Спирмен корреляциясидан фойдаланилган. Шунда ҳудудлар орасида фарқланиш шартли белгилар, яъни: * - I ва II, # - I ва III; \$ - II ва III; & - I ва IV; ® - II ва IV; J - III ва IV ҳудудлар солиштирилганда қўлланилган.

Диссертациянинг «**Ўзбекистоннинг турли иқлимий-географик ва экологик ҳудудларида ревматоид артритнинг кечишини рестроспектив баҳолаш**» деб номланган учинчи бобида 2013 РАга чалинган беморларнинг тиббий хужжатларидан маълумотлар келтирилган. Таҳлилга кўра, III ҳудудда РАга чалинган беморлар орасида 60 ёшдан катта бўлганлари - 36% ва IV ҳудудда 40 ёшдан кичик беморлар - 50%ни ташкил қилган. Ўз навбатида, хужжатларга кўра, I ва II ҳудуддаги беморларнинг 72% ва 60% мос равишда аксарияти 40-60 ёшда бўлганлиги қайд этилган. Ўрганилган хужжатларга кўра 89,9% аёллардан иборат. Аёл ва эркеклар нисбати – 8,9:1 га тенг. Беморларнинг жинсий бўлиниш бўйича ҳудудлар орасида ишончли фарқланиш аниқланмаган, бу эса Ўзбекистонда РА кўпроқ “аёллар” касаллиги эканлигидан далолат берган.

Олинган маълумотлар шуни кўрсатадики, клиник кечиши бўйича РА гетероген ревматик касаллик ҳисобланади. Ретроспектив таҳлил асосида касалликнинг ўзгарувчанлиги унинг бошланғич даврларидаёқ юзага чиқиши ҳамда ушбу ўзгаришлар аста секин ёки тез суъратларда ривожланиб бориши мумкинлигини алоҳида қайд этиб ўтиш лозим. Ўрганилган бўғимларнинг рентгенограммаларига кўра, II ва IV ҳудудларда РАга чалинган беморларда рентгенологик ўзгаришлар тез суъратларда авж олиб бораётган қайталанувчи фаоллик билан кечган (50,3%; $p < 0,005^*$, $p < 0,05^s$ ва 74,8% $p < 0,002^{\&}$, $p < 0,001^J$ мос равишда). Ўз навбатида, III ҳудудда 55,1% ($p < 0,05^s$; $p < 0,02^{\&}$) секин рентгенологик авжланишга мойил бўлган фаоллик аниқланган.

Ретроспектив текширув натижалари кўра, турли ҳудудларда РАнинг бўғимдан ташқари кўринишлари бўйича ҳам фарқлик мавжуд. Бунда касалликнинг висцерал шакли II ҳудудда 49% ва IV ҳудудда 60,2% юқори кўрсаткичлар билан ажралиб турган. Таъкидлаш жоизки, IV ҳудудда

репродуктив тизим бузилиши устун бўлиб, 70,3% ни ташкил қилган ($p < 0,002^{\&}$; $p < 0,001^J$).

Олинган маълумотларни ўрганиш асосида IV ҳудуддаги беморларни йил давомида шифохонада даволанишга муҳтожлиги юқори эканлиги аниқланган (42,4%; $p < 0,05^J$), I ва III ҳудудлар эса ремиссияланиш даврининг узоклиги билан ажралиб турган (41,7%; $p < 0,05^*$; $p < 0,02^{\&}$ ва 61,2%; $p < 0,02^S$; $p < 0,01^J$ мос равишда).

Ретроспектив таҳлилда ёндош касалликнинг учраш даражаси ва тузилишини ҳудудлараро хилма-хиллиги, хусусан IV ҳудуд бошқа ҳудудлардан полиморбидлик билан ажралиб туриб, яъни Чарлсон индексининг ишонарли юқорилиги билан фарқланган ($2,2 \pm 0,05$ балл, $p < 0,002^{\&}$; $p < 0,05^{\text{®}}$; $p < 0,001^J$). Ўтказилган таҳлил касалликнинг муҳим оқибатлари, жумладан рўйхатга олинган РАли беморларни турли сабабларга кўра ўлим даражаси Ўзбекистоннинг яшаш ҳудудига боғлиқлигини кўрсатди. Шундай қилиб, III ҳудуд касаллик оқибатига кўра нисбатан ижобий эканлиги, II ҳудудда эса 3,5% ($p < 0,02^*$; $p < 0,05^S$) беморларда ўлим ҳолатлари ва 5,5% ($p < 0,005^*$; $p < 0,002^S$; $p < 0,002^{\text{®}}$) сон суяги бошчасининг асептик некрози ҳамда деструктив зарарланиши кузатилган. Ўз навбатида, I ҳудудда йирик бўғимлардаги суякларнинг зарарланиш ҳолатининг кўпроқ ва суякларни ўз-ўзидан синиш вазиятининг камроқ учраши билан фарқланган. Таҳлил натижалари шуни кўрсатадики, IV ҳудудда касалликнинг кечишида амилоидоз юзага чиқишининг юқорилиги (9,2%; $p < 0,005^{\&}$; $p < 0,002^J$) ва ўлим ҳолатлари (8%; $p < 0,001^{\&}$; $p < 0,05^{\text{®}}$; $p < 0,005^J$), хусусан буйрак етишмовчилиги ва глюкокортикоидларнинг асоратларни юзага келиши ($p < 0,001^{\&}$; $p < 0,05^{\text{®}}$; $p < 0,005^J$) бўйича “ёмон сифатли” кечиши қайд қилинган.

Демак, ретроспектив таҳлилга асосланиб шуни ҳулоса қилиш мумкинки, РАнинг оқибатлари Ўзбекистоннинг тўрта ҳудудида фарқланади.

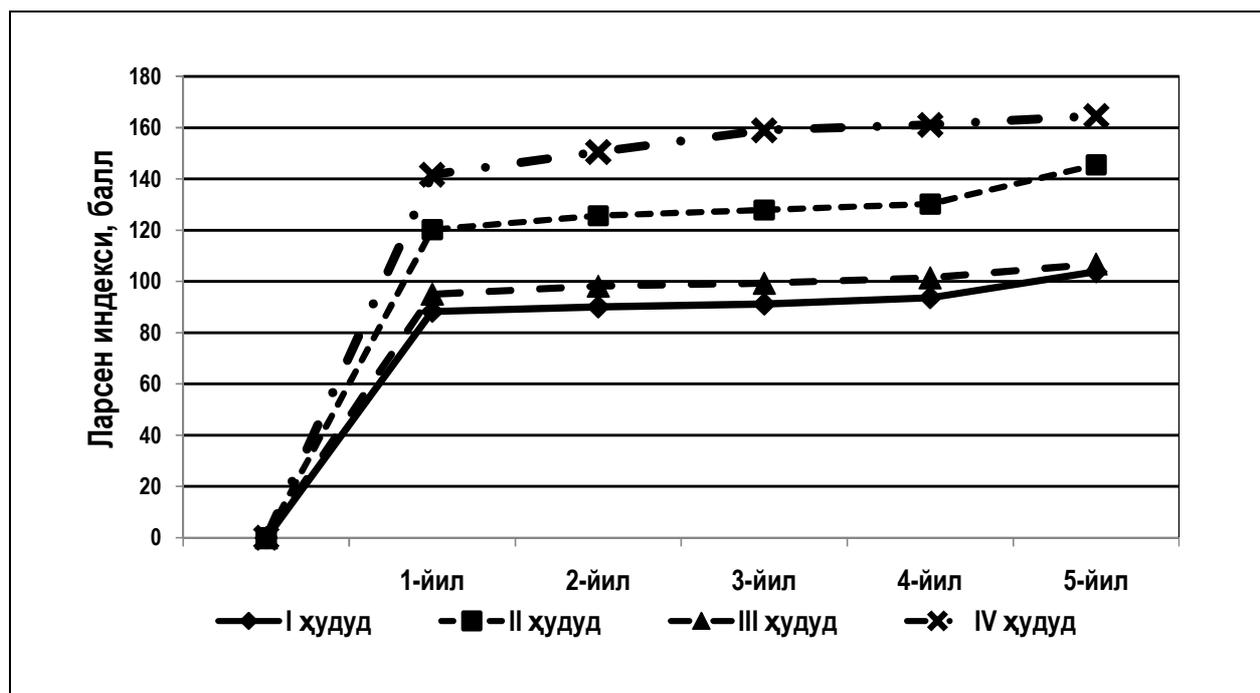
Диссертациянинг «**Ўзбекистоннинг иқлимий-географик ва экологик ҳудудларида ревматоид артрит кечишини ўзига хос хусусиятлари**» деб номланган тўртинчи бобда касалликнинг клиник кўринишини проспектив таҳлили акс эттирилган.

РА турли клиник кўришларда кечиши, унинг гетерогенлигини илдизли сабабини аниқлаш албатта беморларнинг яшаш ҳудудларидаги ўзига хос шароит, ташқи омиллар негизда касалликнинг кечишини кенг қиррали ўрганишдан иборатдир. Ҳақиқатан, мамлакатимизнинг турли иқлимий-географик ва экологик вазиятдаги ҳудудларда РАни авжланиши, бўғим синдроми ва унинг функционал имкониятларнинг чегараланиши билан бир биридан яққол фарқланиб турди.

Таққослама таҳлиллар шуни кўрсатдики, II ва IV ҳудуддаги РАга чалинган беморларда I ва III ҳудуддагиларга нисбатан бўғим синдроми ўзининг яққоллиги ва агрессивлиги билан ажралиб турди. Бу ўзига хослик беморларни бўғимдаги шиш ҳамда оғриқлар сони ортиши ($p < 0,05$), эрталабки қарахтлиликнинг давомийлиги ($p < 0,05^S$ ва $p < 0,05^J$) ва DAS 28 индексида ўз аксини топди ($p < 0,05$).

Шу билан бир қаторда, бўғим синдромини агрессив кечиш негизида функционал имкониятлар чегараланиб борган. Демак, II ва IV ҳудудларда НАQ индекси ёмон томонга ўзгарган, бу эса беш йил давомида функционал бузилишларни кучайиб боришидан далолат беради ($p < 0,05$).

Бизнинг тадқиқот натижаларига кўра, РАга чалинган беморлардаги кузатилаётган агрессив бўғим синдроми, касалликнинг бошланишидан рентгенологик ўзгаришларнинг динамикасини ўрганишдаги аниқланган эрта эрозияланиш ва унинг негизидаги бўғимнинг деструкцияланишини эрта ривожланиши ($p < 0,05^s$ ва $p < 0,05^j$) билан боғлиқдир. Бунда касалликлик бошлангандан $3,1 \pm 0,04$ ва $2,7 \pm 0,42$ йил ($p < 0,05^s$ ва $p < 0,05^j$; мос равишда) ичида уларда анкилоз қайд этилган. Шу билан бир қаторда, проспектив кузатувда, яъни беш йилгача бўлган муддатда амалга оширилган рентгенологик таҳлилнинг (Ларсен индекси – II ва IV ҳудудларда 25,4 ва 22,9 балл; I ва III ҳудудларда эса мос равишда 15,2 ҳамда 11,8 балл) солиштирма натижаларидаги ҳудудлар ўртасидаги топилган фарқликлар ҳам эрта деструкцияланиш ($p < 0,02^*$; $p < 0,05^&$; $p < 0,05^s$; $p < 0,05^j$) ривожланишини исботлади (1-расм).



1-расм. Рентгенологик авжланиш динамикаси (Ларсен индекси)

Ўз навбатида, I ва III ҳудудлари учун рентгенологик белгиларнинг секин авж олиб бориши ва динамикада касаллик фаоллигини камайиши бўлса, II ва IV ҳудудларда эса бўғим синдромини агрессивлиги рентгенологик ўзгаришларнинг тез суъратларда авж олиши ҳамда динамикада қайталанувчи фаоллик ($p < 0,02^*$; $p < 0,05^s$; $p < 0,02^&$; $p < 0,01^j$) билан тавсифланади. Бундан ташқари, клиник-рентгенологик ҳамда сонографик солиштирма текширув натижаларига кўра, II ва IV ҳудудларда тендовагинит, тизимли остеопороз ва Бейкер кисталарининг учраши бўйича устунлик кузатилган ($p < 0,05$).

Тадқиқот натижалари ҳар хил иқлим-географик ва экологик вазиятдаги ҳудудларда РАнинг бўғимдан ташқари белгилари ва касалликни тизимли кечиш жараёни турлича турлича бўлишини кўрсатди. Бунда III ҳудуд учун (11,5%) РАни тизимли кечишини камроқ учраши хос бўлса, II ва IV ҳудудларда эса у ишонарли даражада (52,7% ва 64% мос равишда; $p < 0,05$) устунлик қилган. Шу билан бир қаторда, IV ҳудудда РАга чалинган аёлларнинг репродуктив тизимидаги бузилиш ҳолатлари 79%, I ҳудудда 38,2% ($p < 0,001^{\&}$) ва III ҳудудда 48,1 % га ($p < 0,001^J$) тенг бўлган.

Шундай қилиб, РА кечиши Ўзбекистоннинг турли иқлимий географик ва экологик ҳудудларига боғлиқ ва бунда II ва IV ҳудудларда бўғим синдромининг агрессивлиги, унинг эрта деструктланиши билан намоён бўладиган гетероген касаллик ҳисобланади.

Диссертациянинг «**Иммунгормонал текширувлар**» деб номланган бешинчи бобида РАга чалинган беморларда иммун кўрсаткичлар ва аёллар жинсий гормонларининг ҳудудлар ўртасидаги қиёсий хулосалари келтирилган.

Маълумки, РАнинг патогенези ва ривожланишида лимфоцитлар ҳамда цитокинларга муҳим ўрин ажратилади. Бироқ, лимфоцитар тизими рецепторларининг молекуляр ҳолати ўрганилмаган ҳамда уларнинг РАда аҳамияти ҳақида маълумот етарлича эмаслиги муаммонинг долзарблигини англатади. Бундан ташқари, ушбу касалликдаги иммун тизимдаги силжишлари юзасидан бир бирига зид турли фикрлар мавжуд. Бизнинг фикримизча, РАда иммун силжишлар турлича бўлиши ушбу тизимга таъсир қилувчи ташқи омилларни олимлар томондан инобатга олмаслик билан боғлиқдир. Шунинг учун РАга чалинган беморларнинг иммун тизими республикамиз иқлим ва экологик шароити билан боғлиқ ҳолда ўрганилган илк илмий иш ҳисобланади.

Текширув натижаларига кўра, РАдаги аутоиммун жараён даражаси беморларнинг яшаш жойига боғлиқ. Бу тадқиқотга жалб қилинган тўртта ҳудуднинг иммун ҳолатидаги Т-ҳужайралар таркибида улар ўртасида етарлича тафовут борлигида ўз аксини топган (1-жадвал). Гарчи II ва IV ҳудудларда I ва III ҳудудлардан фарқли ўлароқ Т-лимфоцитларнинг умумий миқдори ($p < 0,05$ ва $p < 0,02$ мос равишда) ва уларнинг субпопуляцияларидан Т-хелпер ($P < 0,05$) ҳамда Т-супрессорлар ($p < 0,02$ ва $p < 0,05$ мос равишда) яққол камайиши ушбу минтақада РА аутоиммун жараёнини кескинлашуви билан кечишидан далолат беради.

Маълумки, РАга чалинган беморларда гуморал иммунитетини фаоллашуви кузатилади, яъни бунда периферик қонда В-лимфоцитлар миқдори ошиши негизда циркуляциядаги иммун комплекслар кўпайиб боради. Бироқ, бизнинг илмий иш натижаларида IV ҳудуддан ташқари барча ҳудудлардаги беморларда В-лимфоцитлар умумий миқдори камайиши кузатилган. Ўз навбатида, 1-жадвалдан кўриниб туридики, В-лимфоцитлар субпопуляцияларининг ҳудудларда беморларнинг яшаш жойига мувофиқ яққол фарқ қилиши иммун силжишлар, яъни иммун номутаносибликнинг ташқи хавф омилларига таъсирчанлигини инкор қилишни тақоза қилади. Шу

билан бирга, маълумки, табиий киллерлар (ТК) Т-хужайралар пролиферациясини тезлаштиради ва В-лимфоцитлар шаклланишини ҳамда антитаначалар ҳосил бўлишини аксинча сусайтиради. Ваҳоланки, III худудда бошқа худудлардан фарқли равишда унинг силжимаганлиги ушбу минтақада РАга чалинган беморларда иммун тизимини яққол таранглашмаслигидан далолат беради.

1-жадвал

Ўрганилган худудлар бўйича иммун тизим кўрсаткичлари

Кўрсаткич	Соғлом (n=20)	I худуд (n=30)	II худуд (n=30)	III худуд (n=30)	IV худуд (n=30)	P
Т-лимфоцит	69,4±5,1	66,8±7,64	51,1±3,22 ⁱ	66,6±5,76	41,4±3,35 ⁱⁱ	<0,05 ^{&} ; <0,05 ^J
В-лимфоцит	16,5±2,92	14,6±2,1	13,5±1,73	14,3±1,42	21,5±3,8 ⁱ	<0,05 ^{&} ; <0,05 ^{\$} ; <0,05 ^J
Т-хелперлар	37,5±2,43	39,1±5,6	23,2±2,4 ⁱ	39,6±3,65	20,1±2,2 ⁱ	<0,05 [*] ; <0,02 ^{&} ; <0,02 ^{\$}
Т-супрессор	16,8±1,12	17,8±2,9	10,1±0,92 ⁱⁱ	14,2±3,31	11,4±0,55 ⁱ	<0,05 [*] ; <0,05 ^{&}
V _γ -лимфоцит	9,1±2,4	8,2± 2,42	7,3±1,67	7,4±2,52	4,1±1,2 ⁱⁱⁱ	<0,05 ^{&} ; <0,05 [®] ; <0,05 ^J
V _μ -лимфоцит	4,4±0,25	6,7 ± 0,9	6,9±0,3 ⁱ	6,2 ± 1,12	7,2±1,12 ⁱⁱ	-
ТК	8,9±0,31	6,7±0,25	4,2±0, 5	7,1±0,12	4,1±0,41	<0,05 ^{\$} ; <0,05 ^J
CD11b+	39,4±3,4	36,3±2,81	28,2±2,4 ⁱ	35,5±3,4	24,2±1,51 ⁱ	<0,05 ^{&}
CD 18+	98,8±6,5	93,1±6,8	73,9±4,7 ⁱ	88,4±5,9	60,1±3,45 ⁱ	<0,05 ^{&} ; <0,05 ^J
CD 25+	45,9±4,3	38,9±4,9	32,2 ±3,7 ⁱ	37,7±5,52	29,5 ±2,87 ⁱ	-
CD 95+	59,1±4,2	54,5±3,9	42,4±4,6 ⁱ	48,9±5,3	28,4±2,34 ⁱⁱⁱ	<0,02 ^{&} ; <0,05 [®] ; <0,02 ^J

Изоҳ: статистик ишончлилик даражаси: * - I ва II худудлараро; # - I ва III худудлараро; \$ - II ва III худудлараро; & - I ва IV худудлараро; ® - II ва IV худудлараро; J - III ва IV худудлараро ўртасидаги белги. Соғлом гуруҳига нисбатан: p<0,05ⁱ, p<0,02ⁱ, p<0,01ⁱⁱ.

Маълумки, Т- ва В-лимфоцитлар юзасидаги дифференцирловчи антигенларни аниқлаш иммунокомпетент хужайраларнинг шаклланиш даражасини кўрсатиб беради. Шунинг учун, бу патогенизида аутоиммун жараён ётган РАда уларнинг экспрессиясидаги силжишларни минтақавий ўзига хос хусусиятларини аниқлашга имконият яратади ва бу Ўзбекистонда илк бор амалга оширилган. Бунда ўзида адгезия молекуласига CD 11b+ ва CD 18+ ҳамда фаоллашган Т-лимфоцитларда интерлейкин-2 рецептори эга бўлган – CD 25+ хужайраларни ўрганиш орқали яллиғланиш олди жараёнини баҳолаш

мумкин. CD 95 +, яъни апоптозга чақирувчи молекулага эга бўлган ҳужайралар миқдорини аниқлаш орқали эса иммунтанқисликни оғирлик даражасига баҳо бериш мумкин.

Дарҳақиқат, бажарилган тадқиқот натижаларга кўра (1-жадвал), ҳудудларга боғлиқ равишда уларни экспрессиясидаги силжишлари аниқланиб, улар II ва IV ҳудуд беморларида камайган ($p < 0,05$). Айниқса IV ҳудуд РАга чалинган беморларда CD 95 + ҳужайралар икки баробар ($p < 0,001$) камайиши қайд этилган. Бу эса аутоиммун жараён чуқурлигини англатади. Ўз навбатида, II ҳудуддан бошқа барча РАга чалинган беморларда I синф гистомувофик (HLA-1) антигенлари мономорф детерминантларининг камайиши кузатилди ($p < 0,05$), аксинча II синф гистомувофиклик антигени (HLA DR) эса ушбу ҳудудда бошқа гуруҳларга нисбатан баланд бўлиши аниқланган. IV ҳудудда эса ушбу антиген кўрсаткичларини паст даражалиги қайд этилган ($p < 0,05$).

Шуни таъкидлаш жоизки, РАнинг ривожланишига фақат аутоиммун жараён билан боғлиқ алоҳида тушунча батафсил жавоб бера олмайди. Касалликнинг эркакларга нисбатан аёлларда кўпроқ учраши унинг ривожланишида жинсий гормонлар аҳамияти юқори эканлигидан далолат беради. Дарҳақиқат, бизнинг текширишимизда (2-жадвал) аёллар жинсий гормонларининг номутаносиблиги, хусусан II ва IV ҳудудлардаги аёлларда эстроген ва айниқса прогестерон миқдорининг камайганлиги аниқланди ($p < 0,05$).

Иммун тизим ва аёллар жинсий гормонлари орасида ўтказилган корреляцион таҳлил шуни кўрсатдики, РАга чалинган репродуктив ёшдаги аёлларда гипопрогестеронемия негизида Т-бўғини ва табиий киллерлар сони камаяди, яъни ҳужайравий ҳимояланиш жараёни ҳамда улардаги дифференцияловчи антигенлар (CD 11b+, CD 18+, CD 25+ ва CD 95+) экспрессиясидаги бузилишлар кузатилади. Бу эса иммун номутаносибликни янада оғирлашуви ва аутоиммун жараённи кескинлашуvidан далолат беради.

2-жадвал

Аёллар жинсий гормонларининг ўзгариши (пг/мл)

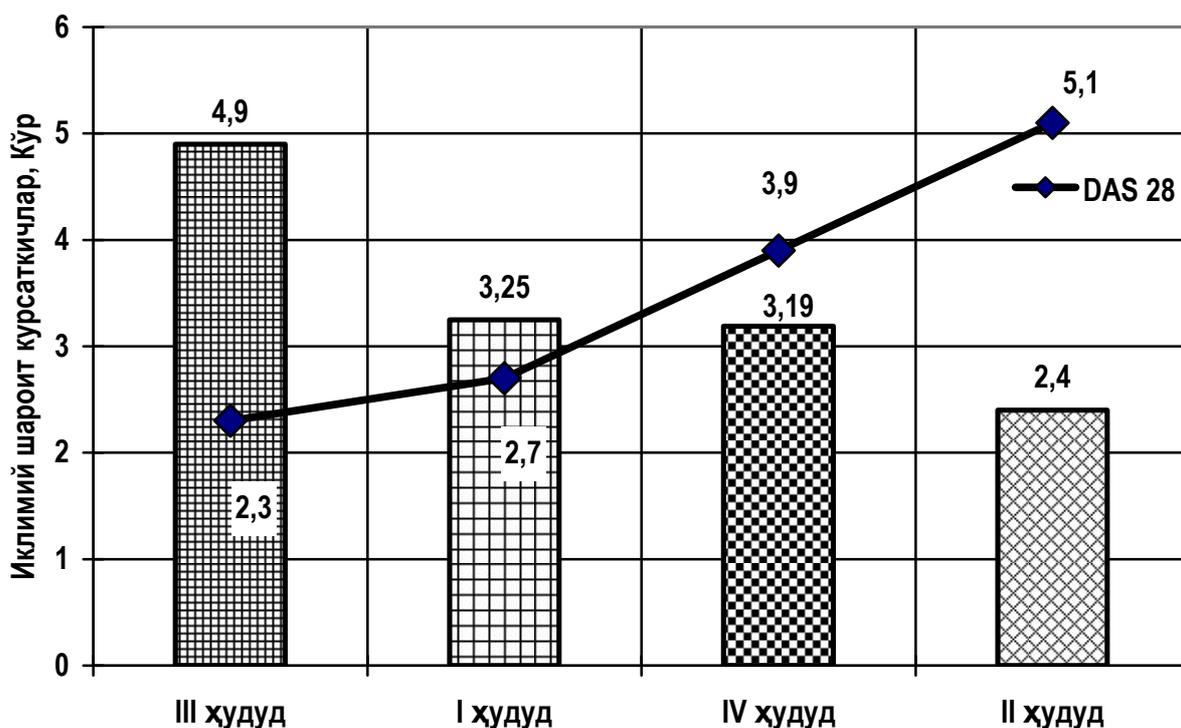
Кўрсаткич	Хайз цикли фазаси	Соғлом n=20	I ҳудуд n=30	II ҳудуд n=30	III ҳудуд n=30	IV ҳудуд n=30
Прогестерон	I фаза	1,2±0,03	0,9±0,03	0,05±0,02**	0,9±0,03	0,04±0,02**
	II фаза	20,7±2,16	18,9±2,55	1,6±0,07**	17,9 ± 3,1	1,8±0,05**
Эстрадиол	I фаза	117,8±30,2	99,8±31,3	50,9±11,5*	93,1±41,3	53,1±9,3*
	II фаза	98,1±14,4	78,3±19,7	25,1±5,34**	145,1±14,4*	23,7±5,31**

Изоҳ: * - фарқлар соғлом гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$)

Шундай қилиб, I ва III ҳудудларга нисбатан II ва IV ҳудудлардаги РАга чалинган беморларда аутоиммун жараёни кескинлиги, шунингдек аёллар жинсий гормонлари сўниши билан фарқланади.

Диссертациянинг «Ревматоид артрит кечишига иқлим географик ва экологик омилларнинг таъсири» деб номланган олтинчи бобида турли иқлим ва ксенобиотикларни касалликнинг клиник белгилари даражасининг динамикасига ва тизимланиш жараёни ҳолатига таъсири акс эттирилган. Маълумки, РАга чалинган беморлар йил мавсумларидаги об-ҳаво ўзгаришларга метеологик сезувчанлиги билан ажралиб туради. Ушбу илмий ишда турли иқлимий физик кўрсаткичлари (K_i , S , K_m ва $K_{\text{ўр}}$) силжишларини РАнинг клиник кечиши ва индикаторларга таъсири ўрганилиб, улар асосида Ўзбекистон шароитида илк маротаба мазкур касалликка нисбатан иқлимни қулайлик даражалари ишлаб чиқилган.

Текширув натижасида ёзнинг иссиқ ва қуруқ ҳавоси, 40°C ($r=-0,73$) дан юқори ҳарорат, паст намгарчилик $f<80\%$ ($r=-0,8$), ҳамда қуёш радиациясининг интенсивлиги ($r=-0,77$) касаллик кечишига ижобий таъсир кўрсатиши аниқланган. II ҳудудда ёғингарчиликка бой мавсумлар негизида ($Ob\geq 56$. $r=0,71$; $p<0,05$) $K_i=55\%-65\%$ ($r=0,63$; $p<0,05$) ва $S=3,00-3,2$ ($r=0,77$; $p<0,05$) бўлиши эса беморларнинг шифокорга мурожаати ва шифохона шароитида даволаниш сонини ортишига олиб келган ($r=0,79$; $p<0,05$).



2-расм. Кўр турли кўрсаткичлар негизида DAS 28 динамикаси

Иқлим омилларининг РА фаоллигига таъсири шуни кўрсатадики, $K_{\text{ўр}}$ нинг камайиши натижасида DAS28 ортади (2-расм), яъни кўрсаткичлар ўртасида манфий корреляцион боғланиш юзага келади ($r=-0,8$; $p<0,05$). 40°C дан юқори ҳарорат ($r=-0,73$), паст намлик $f<80\%$ ($r=-0,8$) ва юқори қуёш радиацияси ($r=-0,77$) натижасида SDAI индекси ўзгаради, яъни июл ойидаги

ҳароратнинг баланд бўлиши, намликнинг камайиши ва қуёш радиациясининг кўпайиши натижасида SDAI нинг фаоллиги пасаяди.

Олинган натижаларга асосланиб, ўзаро боғлиқлик ҳамда уларнинг давомийлиги бўйича физик кўрсаткичлар ва иқлим индекслари негизида касалликка нисбатан иқлимни қулайлик даражаларига ажратилган:

қулай иқлим даражаси – унга қуйидаги кўрсаткичлар хос: иқлим ўртача индекси ($K_{\text{ўр}}$) 3,25 дан юқори; иқлим ўзгарувчанлик индекси (K_i) 40%дан кам; ҳаво намлиги f 70% дан паст ва ҳаво ҳарорати 40°C дан юқори. Қулай иқлим даражаси РАнинг клиник авжланишига таъсир қилмайди, лекин клиник ремиссияланишнинг давомийлигига ижобий таъсир кўрсатади.

мўътадил иқлим даражаси – унга қуйидаги кўрсаткичлар хос: иқлим ўртача индекси ($K_{\text{ўр}}$) 3,19 - 3,25 оралиғи; иқлим ўзгарувчанлик индекси (K_i) 40-45% оралиғи; ҳаво намлиги f 80% дан паст ва ҳаво ҳарорати 40°C дан юқори. Мўътадил иқлим даражаси РАнинг клиник авжланишига таъсир қилмайди, лекин фаолланишига таъсир кўрсатади.

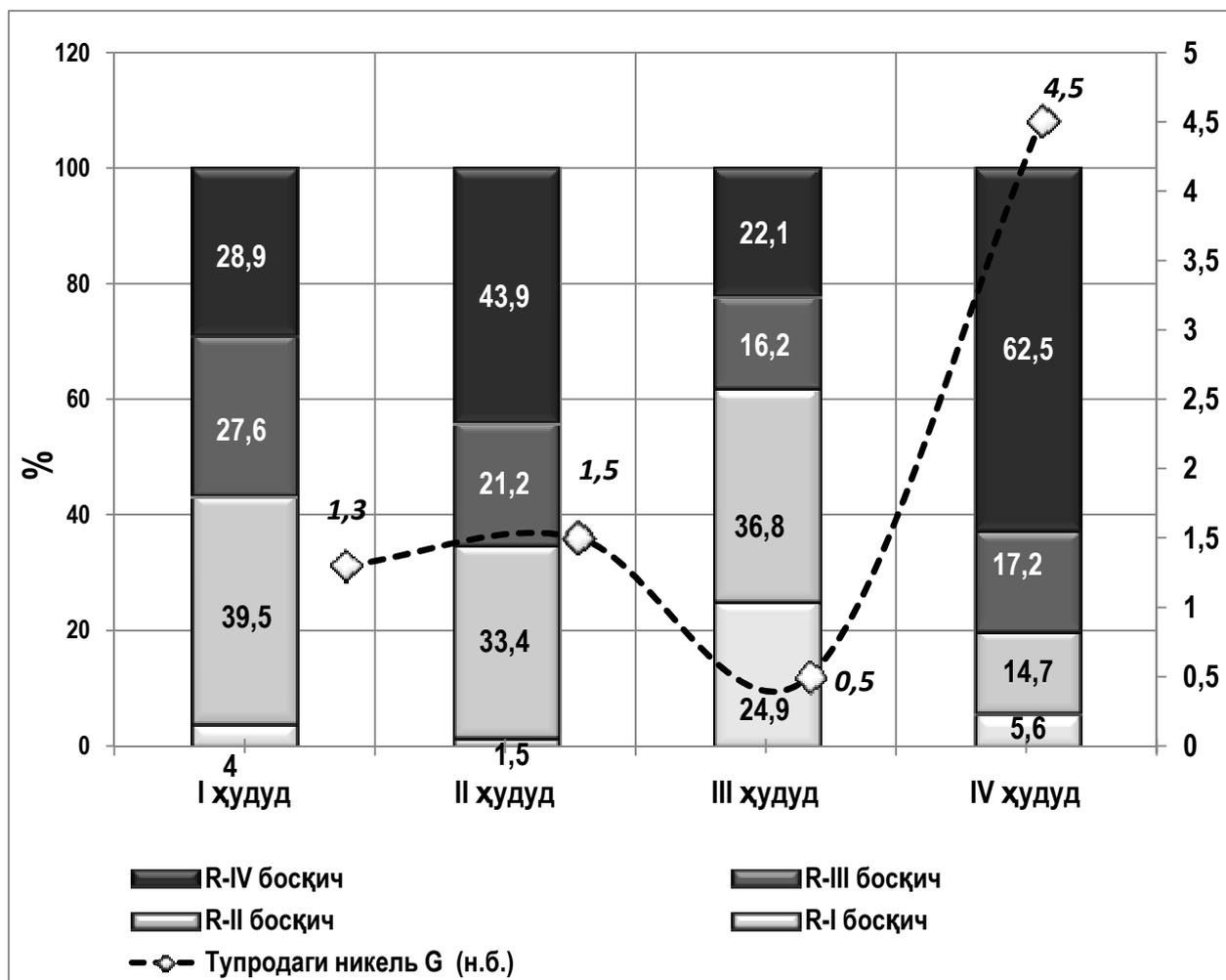
ноқулай иқлим даражаси – унга қуйидаги кўрсаткичлар хос: иқлим ўртача индекси ($K_{\text{ўр}}$) 3,19 дан паст; иқлим ўзгарувчанлик индекси (K_i) 45% юқори; ҳаво намлиги f 80% дан баланд. Ноқулай иқлим даражаси касаллик РАнинг клиник авжланишига салбий таъсир кўрсатади, яъни унинг негизида клиник фаолланиш кучаяди ва аксинча ремиссия даври камаяди.

Атмосфера (ψ), сув (σ) ва тупроқ (ω) ифлосланишига сабабчи бўлаётган кимёвий моддалар ичидан хавф туғдирувчи омилларни ажратиб олиш амалий аҳамият касб этади, чунончи бу РАнинг авжланиши, унинг ривожланиш механизми, бўғимлардаги анатомик дефект ёки ундаги деструкцияланиш жараёнларнинг турлича кечишидаги ўрнини аниқлаб беради. Тадқиқот натижаларига кўра, водород фторидини (FH) РАнинг кечишида ташқи хавф омили сифатида ўрни исботланди. Чунончи, унинг атмосфера ҳавосида (IV ҳудудда) техноген зўриқиши негизида касаллик фаолланиши ортиб боради (DAS28 ва SDAI; $p=0,024$) ва клиник ремиссияланиш даври яққол камайиши ($p=0,048$) кузатилади. Қолаверса, унинг миқдори ошганда РАда тизимланиш жараёнини ривожланиш, полиморбидлик ҳамда репродуктив фаолият бузилиш ҳолатларнинг учраш даражаси кўпаяди ва шу сабабли у салбий омил ҳисобланади. Ўз навбатида, у хелпер-супрессор даражасига таъсир қилиб, РА даги аутоиммун жараёни кескинлаштиради, яъни беморларда Т-лимфоцитлар умумий миқдори ($p=0,0302$), Т-хелпер ($p=0,041$) ва Т-супрессорлар ($p=0,045$) ишончли камаяди. Шу билан бир қаторда, унинг юкламаси негизида Т- хужайралар апоптози авжланади, яъни CD95+ хужайралар кескин камаяди ҳамда носпецифик ҳимоя омили фагоцитоз фаоллашади ($p=0,0481$) Бу эса унинг РАда иммун тизими номутаносиблигидаги ўрни борлигидан далолат беради.

Илмий иш натижасида кейинги аниқланган салбий омил бу олтингугурт диоксиди (SO_2) бўлиб, унинг ҳаводаги техноген зўриқишида шифохонадаги давога эҳтиёж кўпаяди ($p=0,048$) ва у Т-лимфоцит субпопуляцияларига ўз таъсирини кўрсатади. Ис газининг (CO) атмосферада миқдори кўпайиб бориши негизида эса касалликнинг фаолланиш даражасини ошиб боради (II

худуд; $p=0,041$). Шу билан бир қаторда, атмосферадаги чанг миқдорининг кўпайиши билан касалликнинг полиморбид ҳолатлари ошади (II худуд; $p=0,024$).

Ўз навбатида, РАни асосий клиник кўриниши, яъни бўғим синдроми сув ва тупроқнинг ифлосланиш даражасига боғлиқ бўлади. Бунда Al ва Ni миқдори юкламаси негизда унинг агрессивлик даражаси оғирлашади. Нининг аккумуляцияси ошиши (IV худудда) негизда бўғимлардаги анкилозли (РА нинг рентгенологик IV босқичи) ҳолат (3-расм) кучаяди ва айниқса Ларсен индекси динамикада ортиб боради ($p=0,0023^S$; $p=0,033^J$). Бу эса бўғим синдромининг агрессивлиги ривожланишидаги эрта деструкцияланиш механизми авжланашини англатади. Шуни айтиш жоизки, Al нинг аккумуляцияси ортиши негизда эса бўғимларда яллиғланиш жараёни кучайиб боради.



3-расм. РА даги рентгенологик ўзгаришларнинг тупроқдаги никел (Ni) G кўрсаткичидан боғлиқлиги

Шу билан бир қаторда, илмий ишимиз натижаларга кўра, бўғим синдромига таъсир қилувчи ташқи салбий омиллардан Znни ҳам ҳисоблаш мумкин, чунончи унинг етишмовчилиги (II ва IV худудларда) бўғимларнинг

функционал фаолиятини (HAQ индекси: $p=0,0034^s$; $p=0,043^j$) ёмонлашига ва Т-хужайравий иммунитет пасайишини кескинлашига ($p<0,05$) олиб келади.

Олинган натижаларимизга кўра, РАга чалинган беморларни яшаш ҳудудларида тупроқнинг шўрланиш даражаси ортиши (II ҳудуд) билан бўғимдаги анатомик дефект кучайиб боради, яъни тендовагинит ($p=0,033$), лигаментоз, Бейкер кистаси ($p=0,054$) ва Гофф таначалари ($p=0,023$) учраш даражаси кўпаяди. Қолаверса, тупроқнинг шўрланиш даражаси ошиши негизда II ҳудудда HLA DR ортади ($p=0,031$) ва сезиларли даражада тери васкулити учраши кўпаяди ($p=0,039$).

Бизнинг тадқиқотимиз РА нинг бўғимдан ташқари белгиларини учраш даражаси ёки тизимланиш жараёни атмосферадаги FНдан ташқари NO₂нинг миқдори ва тупроқда Cd, Al, Pb, F ва Ni, шунингдек шўрланиш даражасига боғлиқлигини аниқлади. Юқорида кўрсатиб ўтилган ксенобиотиклар негизда РАнинг тизимланиш жараёни авжланади ва шу сабабли II ва IV ҳудудларда касалликнинг бўғимдан ташқари кўринишларига нисбатан номуқобил минтақалар ҳисобланишини билдиради.

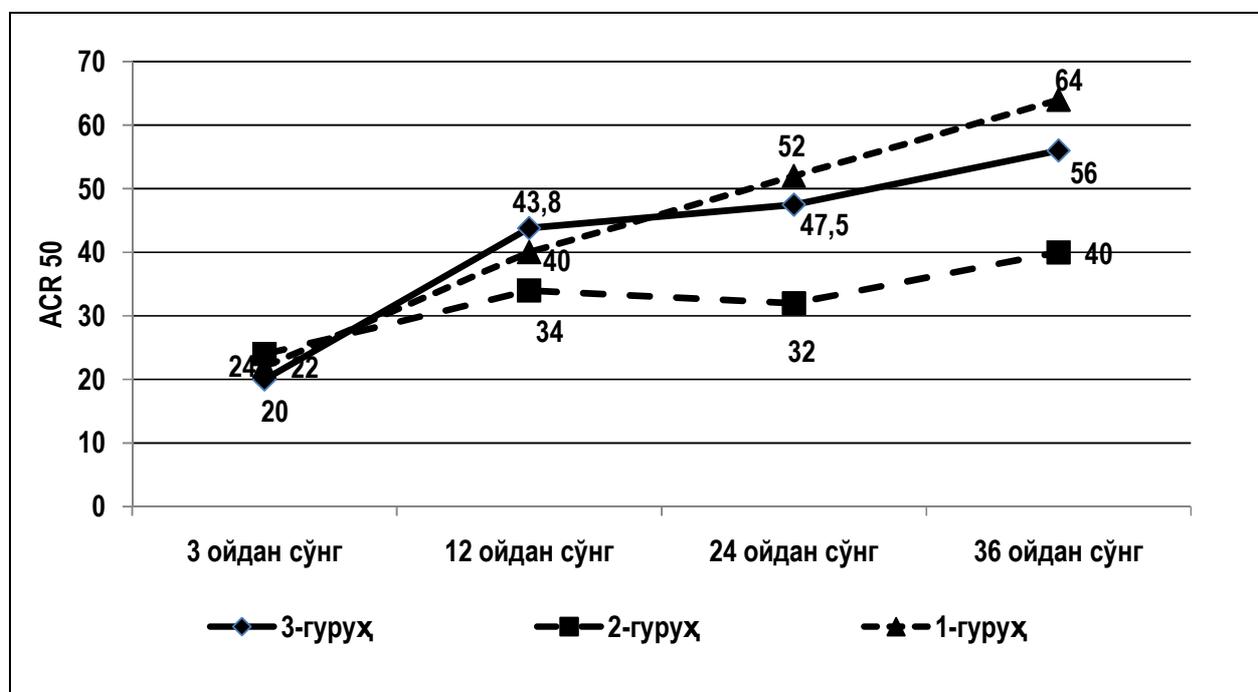
Ўз навбатида, таққослама таҳлил кўрсатишича, тадқиқотга жалб қилинган ҳудудлардаги атроф муҳит ҳолати, жумладан, экологик омиллар РАга чалинган беморларнинг репродуктив тизимига аҳамиятли таъсир кўрсатади. Натижаларга қараганда, беморлар репродуктив функциясига нисбатан нафақат FН, балки чанг, SO₂ ва СО техноген юкламаси салбий хавф омили ҳисобланади. Бу шуни билдирадики, РА да репродуктив тизимдаги бузилиш юқорида айтиб ўтилган атмосферадаги барча ксенобиотиклар билан боғлиқ. Бир омилли дисперсион таҳлил маълумотларига кўра, тупроқни Pb билан зарарланиши интеграл кўрсаткичи ω репродуктив ёшдаги РАга чалинган аёллар жинсий гормонлари динамикасини ўзгаришига олиб келади. Бунда тупроқда Pb тўпланишини ортиши билан прогестерон етишмовчилиги яққолроқ намоён бўлади. Шунинг учун, IV ҳудуд репродуктив ёшдаги РАга чалинган аёллар учун хавф ҳудудига айланади.

Шундай қилиб, Ўзбекистонда ўрганилган ҳудудлардаги РАни клиник белгилари даражасининг динамикасига ва тизимланиш жараёнини шаклланишига ташқи географик ва экологик хавф омиллари таъсир кўрсатади.

Диссертациянинг «**Фаол профилактика ва реабилитация тадбирлари негизда ревматоид артритнинг клиник-функционал динамикаси**» деб номланган еттинчи бобида Ўзбекистонда илк марта УАШ фаолиятида профилактика ва реабилитация тадбирлари негизда прогестерон танқислиги коррекциясини ўз ичига олган комплекс ёндошувга бағишланган. АСР мезони доирасида ўтказилган бизнинг тадқиқот натижаларини кўрсатишича, ушбу ёндошув клиник ремиссияга эришиш ва унинг турғунлигини таъминлашда муҳим ўрин тутди. 4-расмда кўрсатилганидек, 1- асосий гуруҳ беморларида 36-ойи охирига АСР 50 жавоби 64% ҳолларда ва мазкур тадқиқотда самарадорликнинг асосий мезони бўлган узоқ муддатли клиник ремиссия 61,3% беморларда кузатилган. 2-назорат гуруҳи беморларда у эса

метотрексат дозасини кунига 25-30 мгга етказилганлигига қарамай 40%да ва узоқ муддатли клиник ремиссия атиги 34% ҳолатда қайд этилган.

Таъкидлаб ўтиш керакки, ACR 70 мезонларига кўра, 36-ойи охирига келиб 1-гурухнинг 26,2%да, 3-гурухнинг 19%да, хусусан, 2-гурухда бу кўрсаткич деярли 2 баробар паст бўлган ва бу 10% ни ташкил қилган. Бизнинг фикримизча, РАга чалинган беморларда прогестерон этишмовчилиги аутоиммун жараёни янада кескинлашувига олиб келади. Дарҳақиқат, тадқиқот натижаларига кўра, бу танқисликнинг коррекцияси Т-лимфоцитларнинг умумий миқдори ($p<0,05$) ҳамда уларнинг субпопуляцияси – Т-хелпер ($p<0,02$) ва Т-супрессорларнинг ($p<0,05$) ижобий динамикасига олиб келган. Натижада Т-хужайравий иммунитетнинг ижобий динамикаси негизда клиник яхшиланиш кузатилган. Айтиб ўтиш керакки, прогестерон этишмовчилиги бўлмаган 3-назорат гуруҳи беморларида фақатгина базис терапия негизда ACR 50 жавоби 36-ойи охирида 56% ва узоқ клиник ремиссияга эришган беморларнинг 50% да қайд этилган.



4-расм. Аралашувлар негизда ACR 50 га (%) мувофиқ динамика

Уч йиллик кузатув давомида бўғимларнинг функционал имкониятлари ҳам маълум динамикага эга бўлган. 12-ойи охирига келиб уларнинг функционал ҳолатини динамикасида сезиларли ўзгаришлар содир бўлган (чунки биринчи ойларда унинг самараси паст бўлган). 1-гурух беморларида $0,36 \leq \Delta \text{HAQ} < 0,80$ доирасидаги қониқарли самара 48,8% билан бир пайтда $\Delta \text{HAQ} \geq 0,80$ – 15% ҳолатида бўғимларнинг функционал яққол самараси кузатилган. Бу динамик силжиш 24 ва 36-ойи охирларида ҳам сақланиб қолиб, $\Delta \text{HAQ} \geq 0,80$ доирасидаги ижобий ўзгариш 1-гурухда 2-гурухга нисбатан 8 ($p<0,001$), 3-гурухга нисбатан эса 2 баробар ($p<0,05$) кўпроқ аниқланган.

Ўз навбатида, ҳаёт сифатини баҳолаш сўровнома (SFB-36) натижаларини таҳлили шуни кўрсатадики, 1-гуруҳда жисмоний фаолликнинг (PF) ўсиши 2-гуруҳдагига нисбатан 90,5% ($p < 0,05$), 3-гуруҳдагига нисбатан эса 46,3% ($p < 0,05$) ни ташкил этди. Бу PF нинг яхшиланиши ҳисобига 1-ва ($p < 0,001$) 3-гуруҳларда ($p < 0,05$) ижодий фаолият (RP) кўрсаткичлари кескин ошганлигидан дарак беради. Лекин 1-гуруҳда RP ни ўсиши 2-гуруҳга нисбатан – 103,5% ($p < 0,0001$) ва 3-гуруҳдагига нисбатан 77,1% ($p < 0,01$) ташкил этди. Шу билан бирга 1-гуруҳда ижтимоий фаолият (SF) кўрсаткичларининг ўсиши 3-гуруҳдагига нисбатан 44,9% ($p < 0,05$), 2-гуруҳга нисбатан эса 87% ($p < 0,002$) эканлиги қайд этилди. Руҳий ҳолат (RE) кўрсаткичлари яъни, бемор иш ёки бошқа кундалик юмушларни бажариши учун ҳалақит берадиган кўрсаткичнинг ўсиши 2-гуруҳга нисбатан 104,6% ($p < 0,0001$) ва 3-гуруҳга нисбатан эса 69,7%га ($p < 0,01$) тенг бўлди. Шунингдек 2-гуруҳга нисбатан 79,7% ($p < 0,002$) сезиларли ўсиш кузатилган. 1-гуруҳ беморларининг руҳий саломатлик (MH) кўрсаткичларига нисбатан эса 87,4% ($p < 0,05$) ни ташкил этган.

Шундай қилиб, УАШ фаолиятида РАга чалинган беморларда ўтказилган профилактика ва реабилитация тадбирлари негизда прогестерон етишмовчилигини коррекциялаш касалликнинг профилактикасини мувофиқлаштиришда муҳим аҳамият касб этади. У турғун ACR 50 жавоби ва узоқ муддатли клиник ремиссияланишни таъминлайди, шунингдек бўғимларнинг функционал имкониятларини яхшилади. Шу билан бир қаторда, унинг негизда иммунитетнинг Т-бўғинида ижобий силжиш кузатилиб, беморлар ҳаёт сифатини, жисмоний, ижодий ва ижтимоий фаолият каби кўрсаткичларининг яхшиланиши таъминланади ҳамда уларнинг руҳий ҳолати ва саломатлигига ижобий замин яратилади.

ХУЛОСА

«Ўзбекистоннинг турли иқлимий-географик ва экологик ҳудудларида ревматоид артрит ўзига хос кечиши ва олдини олишдаги чора-тадбирларни такомиллаштириш мавзусидаги докторлик диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. РА гетероген касаллик бўлиб, унинг фаоллиги ва бўғимлардаги деструктив жараённинг авж олиб бориши Ўзбекистоннинг иқлим-географик ва экологик ҳудудларига боғлиқ. Мамлакатимизнинг I ва III ҳудудлари учун рентгенологик белгиларнинг секин авж олиб бориши ва динамикада касаллик фаоллигини камайиши хос бўлса, II ва IV ҳудудларда эса бўғим синдромини агрессивлиги рентгенологик ўзгаришларнинг тез суъратларда авж олиб бориши ҳамда динамикада қайталанувчи фаоллик билан тавсифланади. IV ҳудудда касалликнинг манифестацияси фаолликнинг полиморбидлик негизда авжланиши билан биргаликда кечади.

2. РАнинг оқибати беморларни яшаш ҳудудига кўра фарқланади, хусусан I ҳудуд учун катта бўғимларнинг камдан-кам зарарланиши ҳамда қўл ва оёқ суяқларининг ўз-ўзидан синиш ҳолатлари хос бўлса, II ҳудуд учун эса

катта бўғимларнинг деструктив зарарланиши характерлидир. III ҳудуд учун касалликнинг нисбатан яхши оқибатлари хос бўлса, IV ҳудуд касалликнинг “ёмон сифатли” кечиши ва кўп ҳолларда амилоидоз ҳамда ўлим ҳолатларини ривожланиши билан намоён бўлади. Ўз навбатида, I ва III ҳудудларда РАнинг клиник кечиши турғун клиник ремиссия ($DAS28 < 2,6$) ва унинг негизда шифохона даволанишга бўлган эҳтиёжнинг камайиши билан ифодаланса, II ва IV ҳудудларда унга эҳтиёж ҳолатларини устунлиги кузатилади.

3. Ўзбекистоннинг турли ҳудудларида РАнинг кечиши иммун ҳолатнинг силжишлари билан узвий боғлиқликка эга. II ва IV ҳудудларда РАнинг кечиши Т-хужайравий иммунитетнинг танқислиги, шунингдек CD 11b, CD 18+ ва CD 25+ ва CD 95+ хужайраларнинг камайиши билан намоён бўлади, бу эса аутоиммун жараённинг чуқурлигини ифодалайди. Бунда IV ҳудуд учун В-лимфоцитларнинг умумий миқдори ошиши хос бўлса, II ҳудудда фақат В_μ-лимфоцитлар ортади. Ўз навбатида, I, II ва III ҳудудларда HLA-1 кўрсаткичларининг пасайиши юзага келса, II ҳудуддаги РАли беморларга эса HLA DRнинг ортиши характерлидир.

4. II ва IV ҳудудларда РАга чалинган репродуктив ёшдаги аёлларда касаллик эстрадиол ва прогестероннинг хайз циклини ҳар иккала фазасида камайиши билан кечади ва гипопрогестеронемия негизда иммунитетнинг Т-бўғини ва дифференцияловчи антигенлар (CD11b+, CD18+, CD25+ ва CD95+) экспрессиясидаги бузилишлари кузатилади, бу эса иммун номутаносибликни янада оғирлаштиради.

5. РАнинг клиник кечиши Ўзбекистоннинг турли ҳудудларини иқлимий географик омилларига боғлиқ. II ҳудуд шароитида иқлим омиллари РАнинг фаоллик даражасига салбий таъсир кўрсатади ва клиник ремиссияланиш ҳолатларининг камайишига сабаб бўлади. Ўз навбатида III ҳудуднинг иқлим омиллари нисбатан қулай ҳисобланади, шунга кўра, ушбу ҳудуддаги беморларда касалликнинг узок муддатли ремиссияланиш кузатилади ҳамда шифохонага даволанишга бўлган эҳтиёж сони камаяди.

6. РАнинг кечиши беморлар яшайдиган Ўзбекистонни турли ҳудудларининг экологик омилларига боғлиқ. Атмосфера ҳавосида водород фториднинг техноген зўриқиши негизда, хусусан IV ҳудудда РАнинг клиник белгилари кескин тарзда авжланади, Т-хужайравий иммунитет кўрсаткичлари ва CD95+ хужайраларининг пасайиши кузатилади ҳамда касалликнинг бўғимдан ташқари белгиларининг ривожланиши, полиморбидлик ва репродуктив фаолият бузилиш ҳолатлари кўпайиб боради. Атмосфера ҳавосида углерод оксиди ва чанг миқдорини ортиши билан II ҳудудда касалликнинг фаоллиги ва полиморбидлик ҳолатлари ортади.

7. РАда бўғим синдромининг клиник, рентгенологик ва сонографик белгилари сув ва тупроқнинг ифлосланиш даражасига боғлиқ бўлади. Бунда алюминий, никель миқдори ва тупроқ шўрланишини ортиши бўғим синдромининг агрессивлиги ривожланишидаги эрта деструкцияланиш механизми юзага келади. II ва IV ҳудудлардаги тупроқда рух миқдорининг камайиши эса бўғимларнинг функционал имкониятларини ёмонлашига олиб

келади ва аксинча III худудда унинг миқдорини ортиши функционал имкониятларга ижобий таъсир кўрсатади.

8. II ва IV худудларнинг атмосфера ҳавосидаги водород фториди ва азот диоксиди миқдори, тупроқда эса кадмий, алюминий, кўрғошин, фтор, никель, нитрат азоти каби захарли моддалар, шунингдек унинг шўрланиш даражасининг ортиши негизида РАнинг бўғимдан ташқари белгилари кўпайиб боради ва улар тизимланиш жараёни учун хавф омиллари ҳисобланади. Тупроқдаги кўрғошин кўрсаткичлари ошиши негизида эса РАга чалинган аёлларнинг репродуктив тизимида зарарланиш ҳолатлари кўпаяди.

9. II ва IV худудларда РАга чалинган беморларда иммун мувозанатни бузилиши атмосфера ҳавода олтингугурт диоксиди концентрациясининг ортиши ва тупроқда алюминий, кўрғошин ва фтор каби захарли моддалар, шунингдек сувда кадмий концентрациясини ортишига мувофиқ равишда кескинлашиб боради.

10. Умумий амалиёт шифокори фаолиятида РАга чалинган беморларда ўтказилган профилактика ва реабилитация тадбирлари негизида прогестерон этишмовчилигини коррекциялаш касалликнинг профилактикасини мувофиқлаштиришда муҳим аҳамият касб этади. У турғун АСР 50 жавоби (64%) ва узок муддатли клиник ремиссияни (61,3%) таъминлайди, шунингдек бўғимларнинг функционал имкониятларини яхшилайдди. Шу билан бир қаторда, унинг негизида иммунитетнинг Т-бўғинида ижобий силжиш кузатилиб, беморлар ҳаёт сифатини жисмоний, ижодий ва ижтимоий фаолият каби кўрсаткичларининг яхшиланиши таъминланади ҳамда уларнинг руҳий ҳолати ва саломатлигига ижобий замин яратилади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.30.02 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ
МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

АХМЕДОВ ХАЛМУРАД САДУЛЛАЕВИЧ

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА
В РАЗЛИЧНЫХ КЛИМАТОГЕОГРАФИЧЕСКИХ И
ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ЗОНАХ УЗБЕКИСТАНА И ПУТИ
ОПТИМИЗАЦИИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕР**

14.00.05 – Внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ (DSc) ДИССЕРТАЦИИ
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

Ташкент – 2017

Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2017.1.DSc/Tib.1.

Докторская диссертация выполнена в Ташкентской Медицинской Академии.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекском, русском) размещен на веб-странице по адресу www.tma.uz и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу www.ziyo.net.

Научный консультант:

Гадаев Абдигаффор Гадаевич
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Йилихаму Туохети
доктор медицинских наук, профессор

Хамраев Аброр Асроровия
доктор медицинских наук

Алиахунова Мавжуда Юсупахуновна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

**Ташкентский институт
усовершенствования врачей**

Защита состоится «___» _____ 2017 г. в ___ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.30.02 при Ташкентской Медицинской Академии (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел./факс: (+998 71) 1507825, e-mail: tta2005@mail.ru).

С докторской диссертацией (DSc) можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирован № ____). Адрес: 100109, г. Ташкент, ул. Фароби, 2. Ташкентская медицинская академия, 2 учебный корпус “б” крыло, 1 этаж, 7 кабинет. Тел./Факс: (+99871) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2017 года.
(протокол рассылки № _____ от «___» _____ 2017 года.)

С. И. Исмаилов
Заместитель председателя Научного совета по присуждению
ученых степеней, д.м.н., профессор

Б. Х. Шагазатова
Учёный секретарь Научного совета по присуждению
ученых степеней, д.м.н., профессор

А. Л. Аляви
Председатель научного семинара при Научном совете
по присуждению ученых степеней, д.м.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. В настоящее время в мире основной причиной инвалидности вследствие ревматоидного артрита (РА) среди населения является изменение структуры сустава, в частности, его анкилоз, деформация и контрактура, а также его функциональная недостаточность. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире ежегодно регистрируется около 20 млн. больных РА, из которых 50-55% инвалидность получают в первые 5 лет болезни⁴. По этой причине сегодня РА является очень серьезной проблемой, требующей решения.

С целью повышения качества медицинской помощи населению с первых дней независимости в нашей стране ведется целенаправленная работа и достигнуты определенные результаты по улучшению диагностики РА среди различных слоев населения, восстановлению трудоспособности на фоне своевременных лечебных вмешательств, профилактики глубоких изменений опорно-двигательного аппарата и осложнений РА. Согласно статистическим данным Министерства здравоохранения, «распространенность заболеваний опорно-двигательного аппарата среди населения уменьшилась с 15 % до 10%»⁵.

На сегодняшний день в мире ведется ряд научно-исследовательских работ в клинической медицинской практике, связанных с научными проблемами по изучению особенностей течения РА в различных климатогеографических и экологических условиях проживания больных и оптимизации профилактических вмешательств, таких как: обоснование взаимосвязи между течением РА и факторами внешней среды; изучение влияния факторов внешней среды на клинические проявления, суставной синдром, внесуставные проявления, коморбидность, исход болезни, репродуктивное здоровье, а также на экспрессию дифференцировочных антигенов на иммуннокомпетентных клетках при РА; обоснование роли суставных изменений в прогрессировании болезни и ухудшении качества жизни больных; разработка патогенетически - обоснованного лечения с учетом особенностей течения заболевания в различных условиях проживания больных, а также профилактических механизмов по предотвращению осложнений вследствие влияния факторов риска внешней среды.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных постановлением Президента Республики Узбекистан ПП-3923 от 19 сентября 2007 г. «Об основных направлениях дальнейшего углубления реформ и реализации государственной программы развития здравоохранения» и постановлением Президента Республики Узбекистан ПП-1652 от 28 ноября 2011 г. «О мерах по дальнейшему углублению

⁴ Основные показатели здоровья в Европейском регионе ВОЗ. ВОЗ, 2014 год.

⁵ Отчет за 2009-2015 гг. Министерства здравоохранения.

реформирования системы здравоохранения», а также других нормативно-правовых документов, принятых в данной сфере.

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

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации⁶.

Научно-практические работы, направленные на изучение особенностей течения ревматоидного артрита, его лечение и совершенствование профилактических мер в зависимости от различных климато-географических и экологических регионов, осуществляются в ведущих медицинских центрах мира, в частности: Stanford University Medical Center (США); University of Wisconsin Madison (США); Medizinische University Wien (Австрия); University of Vienna (Австрия); Revmogeoepidemiology (США); European Consortium on Rheumatoid Arthritis Families (Австрия); University Hospitals of Geneva (Швейцария); University Hospital (Дания); Institute of Rheumatology (Чехия); Российский ревматологический институт (Россия) и Ташкентская медицинская академия (Узбекистан).

В исследованиях, проведенных в мире по изучению распространенности, течения и оптимизации профилактических мероприятий при РА, получен ряд научных результатов, в том числе: установлена зависимость распространенности РА от экологической обстановки регионов проживания больных (Stanford University Medical Center (США)); доказана роль кремния как фактора риска прогрессирования РА и системной красной волчанки (СКВ) при его высоком содержании в атмосферном воздухе (Stanford University Medical Center, (США)); установлено влияние некоторых химических веществ в почве зон проживания больных РА на патогенетические механизмы болезни (Medizinische University Wien (Австрия)); доказано влияние неблагоприятных климатических факторов на формирование вторичного иммунодефицита, являющегося пусковым механизмом развития РА (European Consortium on Rheumatoid Arthritis Families (Австрия)); описаны особенности клинических проявлений РА с учетом особенностей дебюта, характера течения и отдаленных исходов болезни на основании сравнительного анализа между различными популяциями в зависимости от этнической принадлежности (University of Vienna (Австрия)).

По целенаправленному изучению вопросов влияния факторов внешней среды на РА в мировом масштабе проводятся исследования по ряду приоритетных направлений, в том числе: разработка рациональных путей воздействия на патологический процесс и рациональной основы для адекватных методов терапии; разработка принципов прогнозирования последствий и

⁶ Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации осуществлялся на основе: <http://link.springer.com/>; <http://rheumatology.oxfordjournals.org/>; <http://rheumatology.stanford.edu/>; www.medun-wien.ac.at/web/en/; <https://www.allacronyms.com/>; <http://www.oxfordjournals.org/>; <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.30129/full> и другие источники.

осложнений заболевания в результате влияния экологических факторов; разработка способов коррекции дисбаланса женских половых гормонов; оптимизация методов профилактики с целью улучшения течения заболевания и качества жизни больных.

Степень изученности проблемы. К настоящему времени в мире уже сложилось определенное научное представление о патогенетических механизмах РА. Доказана зависимость степени выраженности суставного синдрома, рентгенологических нарушений и функциональной недостаточности, а также внесуставных системных проявлений от иммунологических нарушений (Feldmann M., 2001, Bombardieri S., 2007). При этом установлены механизмы развития иммунного воспаления на фоне аутоиммунного процесса (Ledingham J., 2001, Felson D. et al., 2011, Насонов Е. Л., 2014). Обоснована роль базисных антриревматических препаратов в профилактике изменений в суставах и поддержании длительной ремиссии РА при их использовании на ранних стадиях заболевания (Насонов Е. Л., Каратеев Д. Е., Чичасова Н. В., 2014). Согласно литературным данным, широкое использование современных генно-инженерных биологических препаратов приводит к снижению случаев стойкой активности заболевания и раннего развития эрозирования в суставах (Nishimoto N., 2007, Finckh A. et al., 2010). В последние годы установлена взаимосвязь между распространенностью РА и экологической обстановкой (Синяченко О. В., Петренко Е. А., 2011), выявлено отрицательное влияние окружающей среды, загрязненной химическими веществами, на течение и исход заболевания (Герасименко А.М., 2009).

В последние годы Узбекистан является объектом многих научных работ медико-географической направленности. Однако имеющие научные работы в основном касались либо отдельных групп болезней, либо отдельных контингентов населения, либо отдельно взятых регионов. Эти работы демонстрируют особенности течения некоторых других заболеваний в различных климато-географических зонах нашей республики, где изложенные результаты позволяют понять формирование научных представлений о климато-патогенетических механизмах развития кардиореспираторных заболеваний (Каландарова Д. М., 2001; Янбаева Х. И., 2003; Гурсунов Х.Х., 2008) и бронхолегочной патологии (Ибрагимова Н.М., 2004; Шокирова Ш. Т., 2004).

Однако, данные из вышеуказанных источников научной литературы свидетельствуют, что изучение особенностей течения РА в зависимости от климато-географических и экологических зон Узбекистана не проводилось, не установлены взаимосвязи между качеством атмосферного воздуха, воды, почвы и клиническими проявлениями у больных РА, в частности, не изучено влияние вышеуказанных факторов на иммунный статус и динамику женских половых гормонов, не определены климато- географические зоны риска неблагоприятного влияния факторов внешней среды на течение РА. Не уделено внимание вопросам коррекции недостаточности прогестерона у больных РА в условиях общеврачебной практики.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного или научно-

исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в рамках научно-исследовательской темы Ташкентской медицинской академии «Поиск новых путей повышения эффективности диагностики и лечения внутренних болезней. Рациональные пути профилактики» (2008-2015гг).

Целью исследования является определение особенностей клинико-функциональных нарушений при ревматоидном артрите на фоне влияния факторов внешней среды и оптимизация лечебно-профилактических вмешательств при данном заболевании.

Задачи исследования:

провести ретроспективный и проспективный анализ особенностей течения, коморбидности и исхода ревматоидного артрита среди больных Хорезмской, Наманганской, Сурхандарьинской областей и города Ташкента;

выявить приоритетные клинические признаки, влияющие на течение ревматоидного артрита в различных регионах Узбекистана на основе проспективного наблюдения;

провести сравнительный анализ показателей иммунного статуса у больных ревматоидным артритом в зависимости от климато-географических и экологических зон Узбекистана;

установить особенности динамики женских половых гормонов в сыворотке крови при ревматоидном артрите у женщин репродуктивного возраста с учетом фаз менструального цикла в зависимости от климато-географических и экологических зон Узбекистана;

оценить динамику иммунологических показателей на фоне изменения женских половых гормонов у больных ревматоидным артритом;

установить основные климато-географические и экологические факторы в Хорезмской, Наманганской, Сурхандарьинской областях и городе Ташкенте, влияющие на течение ревматоидного артрита;

оптимизировать профилактические и реабилитационные вмешательства в общеврачебной практике с коррекцией прогестероновой недостаточности у больных ревматоидным артритом.

Объектом исследования явились 460 больных с РА и 20 здоровых лиц (группа контроля).

Предмет исследования капиллярная кровь, венозная кровь, сыворотка крови для проведения биохимических, иммуно-гормональных исследований, а также моча.

Методы исследования. Были использованы общеклинические, клинико-функциональные, биохимические, рентгенологические, сонографические, иммунологические и гормональные исследования, а также анкетирование.

Научная новизна диссертационного исследования заключается в следующем:

доказана и обоснована роль ксенобиотиков (Al и Ni) в развитии механизма ранней деструкции суставов, способствующей прогрессированию агрессивности суставного синдрома при ревматоидном артрите;

выявлено снижение клеточного иммунитета и нарушение экспрессии ряда дифференцировочных антигенов (CD11b+, CD18+, CD25+ и CD95+) на фоне гипопрогестеронемии у женщин репродуктивного возраста с ревматоидным артритом;

выявлено прогрессирующее апоптоз Т-клеток на фоне нагрузки фторида водорода (FH) и обоснована его роль в дисбалансе иммунной системы при ревматоидном артрите;

выявлены особенности динамики клинических проявлений ревматоидного артрита в зависимости от зон проживания больных и установлены факторы риска внешней среды (NO₂, FH, Cd, Al и Pb), способствующие формированию системных проявлений болезни;

разработаны степени климатической комфортности для данного заболевания на основании динамики клинической активности (DAS28 и SDAI) и процесса ремиссии ($2,6 > DAS28 > 6$ месяцев) при различных климато-физических показателях (K_i , S, K_m и K_{cp});

обосновано значение профилактических мероприятий с коррекцией прогестероновой недостаточности при ревматоидном артрите и доказана эффективность данной тактики в поддержании длительной клинической ремиссии заболевания.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

установлены зоны риска по степени влияния климатогеографических и экологических факторов на степень активности и прогрессирования РА;

результаты комплексных клинических, лабораторных, рентгенологических и иммуногормональных методов исследований обосновывают значительную роль факторов внешней среды на прогрессирование РА в соответствующих климатогеографических и экологических зонах Узбекистана и это будет способствовать разработке приоритетных задач медицинского и государственного значения, а также послужит расширению специфической профилактики данного заболевания;

обосновано практическое значение коррекции прогестероновой недостаточности у больных РА в оптимизации вторичной профилактики заболевания.

Достоверность результатов исследования обосновывается корректностью примененного в работе теоретического подхода, методов, точностью произведенных проверок, достаточным объемом выборки, применением современных статистических методов анализа полученных клинко-диагностических, иммунологических, гормональных, санитарно-гигиенических данных.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования обосновывается тем, что выводы и рекомендации, полученные в ходе изучения вопросов отрицательного влияния климатогеографических и экологических факторов различных регионов на течение РА, дополняют научные знания в вопросах оптимизации лечебной и профилактической помощи больным в ревматологической и общеврачебной практике.

Практическая значимость результатов исследования обосновывается тем, что разработанные степени климатической комфортности и выявленные зоны риска расширяют возможности прогнозировать прогрессирование РА, а также полученные результаты в ходе коррекции прогестероновой недостаточности на фоне базовых вмешательств у женщин с РА способствуют улучшению клинических проявлений и положительной динамике Т-клеточного звена иммунитета, удлинению фазы ремиссии, уменьшению скорости прогрессирования заболевания, а также благоприятно влияет на качество жизни больных.

Внедрение результатов исследования. По результатам научного исследования клинических особенностей мест проживания больных РА:

разработана и утверждена методическая рекомендация «Программа реабилитационных мероприятий в межстационарный период у больных ревматоидным артритом в условиях общеврачебной практики на фоне патогенетической терапии» для врачей общей практики (Заключение 8Н-д/20 от 30.03.2016 года Министерства здравоохранения Республики Узбекистан);

полученные научные результаты в ходе профилактических мер с включением коррекции прогестероновой недостаточности у больных РА внедрены в практику семейных поликлиник №9 и №20 г.Ташкента (Заключение 8Н-д/20 от 30.03.2016 года Министерства здравоохранения Республики Узбекистан); внедренная программа способствует достижению клинической ремиссии заболевания в 64% и ее устойчивости в 61,3% случаев, что приводит к снижению на 45,4% обращаемости больных по поводу проблем со здоровьем и на 32,8% случаев - потребности их в госпитализации.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены, в том числе на 11 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 45 научных работ, в том числе 19 журнальных статей, из них 13 - в республиканских и 6 - в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, семи глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 200 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику ре-

зультатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современные представления о влиянии факторов внешней среды на течение ревматоидного артрита»** представлен обзор теоретических аспектов проблем РА и систематизирована научная информация, описаны современные представления о патогенетических аспектах болезни, роли влияния факторов внешней среды на течение заболевания, а также о современных подходах в лечении и профилактике РА. Раскрываются не решенные проблемы, связанные с особенностями течения РА в различных климатогеографических и экологических условиях, диагностики, эффективными способами лечения данного заболевания.

Во второй главе диссертации **«Методология исследования при ревматоидном артрите, а также мониторинг влияния климатогеографических и экологических факторов на течение болезни»**. приводится описание материалов и методов исследования. В ходе настоящего научного исследования проводились на больных РА с постоянным местом проживания в следующих регионах Узбекистана: I зона, северный регион – город Ташкент; II зона, западный регион — Хорезмская область; III зона, восточный регион — Наманганская область и IV зона, южный регион — Сурхандарьинская область.

Для решения поставленных задач исследование проводилось в 4 этапа.

На первом этапе проводилось изучение и оценка клинических проявлений РА на основе ретроспективного анализа, где материалами исследований явились амбулаторные карты и выписки из историй болезни 2013 больных РА с I зоны $n=461$, II зоны $n=550$, III зоны $n=504$ и IV зоны $n=498$.

На втором этапе проводились проспективные исследования на больных старше 18 лет с достоверным диагнозом РА (ACR/EULAR, 2010) в период их стационарного лечения. В исследование были включены 460 больных (I зона, $n=144$; II зона, $n=112$; III зона, $n=104$ и IV зона, $n=100$) в возрасте $40,6 \pm 9,1$ лет, с продолжительностью заболевания $9,9 \pm 4,7$ года. Больные с сомнительным диагнозом РА и переехавшие из других зон проживания были исключены из исследования.

На третьем этапе сравнительный анализ проводился на основании иммунологических и гормональных исследований. В исследование включено 120 больных РА (I зона – $n=30$; II зона – $n=30$; III зона – $n=30$ и IV зона – $n=30$) в возрасте $38,5 \pm 4,1$ лет, с продолжительностью заболевания $9,4 \pm 3,5$ года. Группу сравнения составили 20 здоровых лиц, сопоставимые по полу и возрасту (средний возраст $39,2 \pm 4,1$ лет) с больными РА. Оценку иммунного статуса здоровых и больных РА проводили с использованием метода моноклональных антител. Количественное определение прогестерона и эстрадиола осуществлялось методом иммуноферментного анализа.

На четвертом этапе исследование проводилось на фоне профилактических и лечебных вмешательств. К исследованию были привлечены 180 больных РА, из которых женщины составили 155 человек, а мужчины 25 больных. Возраст больных составил от 22 до 47 лет ($36,7 \pm 3,9$) с длительностью заболевания от 8 месяцев до 7 лет. Основную группу (1-я группа) составили 80

больных РА, контрольную, т.е. вторую 50 (2-я группа) и третью также 50 (3-я группа). В 3-ю группу в отличие от 1-й и 2-й не были включены больные с проявлениями прогестероновой недостаточности. Больные были распределены между группами приблизительно одинаково с учетом возраста, степени активности заболевания и рентгенологической стадией. Все три группы исследовали по одному и тому же протоколу.

Все больные в период активности клинико-лабораторных проявлений находились в стационарных условиях. В межстационарный период больным основной группы была проведена лечебно-профилактическая тактика в условиях общеврачебной практики. Одновременно всем больным проводилась болезнь-модифицирующая антиревматическая (базисная) терапия – цитостатики (метотрексат – 7,5–30 мг/нед) и препараты, аминихинолинового ряда, а при высокой степени глюкокортикоиды (преднизалон 10-25 мг).

Основу профилактических и реабилитационных мероприятий в межстационарный период со стороны ВОП составили: обязательный контроль приема больными базисных препаратов; своевременные активные вмешательства в период активности клинико-лабораторных проявлений (направление к ревматологу или госпитализация); лечебная физкультура; в период ремиссии физиотерапевтические процедуры; при явных признаках артрита (синовита) – внутрисуставное введение глюкокортикоидов (бетаметазон); коррекция прогестероновой недостаточности; психологическая поддержка и органоспецифическое лечение.

С целью коррекции прогестероновой недостаточности был использован препарат Дюфастон, который назначался по 10 мг 2 раза в день внутрь с 11 по 25 день менструального цикла в течение 3 месяцев.

Для больных 2-группы коррекция прогестероновой недостаточности не проводилась в отличие от 1-группы, а для 3-контрольной проводилась только патогенетическая терапия, т.е. антиревматическая (базисная) терапия – цитостатики (метотрексат – 7,5–35 мг/нед) и препараты, аминихинолинового ряда, а при высокой степени глюкокортикоиды (преднизалон 10-25 мг).

Анализ результатов, т.е. в течение 3 лет проводилось с учетом оценки качества жизни (SFB36), а также использовали рекомендации EULAR, динамику индекса DAS28, оценивая улучшение в %, в соответствии с ACR (ACR20, ACR50 и ACR70) и функциональные нарушения по индексу состояния здоровья по анкете Stanford Health Assessment Questionnaire (HAQ).

Фактические уровни климато-метеорологических и экологических параметров получены из Центра гидрометеорологической службы при Кабинете министров Республики Узбекистан (Узгидромет), а также из отчетов и докладов Государственного комитета Республики Узбекистан по охране окружающей среды и результатов лабораторных исследований санитарно-эпидемиологического надзора за 2008-2013гг.

С целью оценки влияния климатогеографических, а также экологических факторов на течение РА во всех вышеперечисленных этапах изучен дисперсионный и корреляционный анализ между полученными результатами. Для анализа климатогеографических зон Узбекистана использовалась оценка

комфортности климата (Архипова И. В., 2005). Поэтому высчитывались – K_1 – индекс изменчивости погоды; S –показатель жесткости погоды; нормальные эквивалентно-эффективные температуры (НЭЭТ); K_m –климатический потенциал самоочищения атмосферы, а также K_{cp} – средний климатический индекс.

Состояние экологической обстановки оценивалось с учетом неблагоприятной нагрузки загрязнения окружающей среды (кенобиотиками) в трех ее объектах — атмосферном воздухе (ψ), воде (σ) и почве (ω).

Статистическая обработка результатов исследования проведена с применением прикладных программ Microsoft Office Excel 2013 на компьютере Pentium IV. При корреляционном анализе использовались уровень корреляции (r) Пирсона или ранговая корреляция по Спирмену. При этом условными знаками различия показателей p между зонами считалось: * - при сравнении I и II зон; # - при сравнении I и III зон; \$ - при сравнении II и III зон; & - при сравнении I и IV зон; ® - при сравнении II и IV зон; J - при сравнении III и IV зон.

В третьей главе диссертации, «**Ретроспективная оценка течения ревматоидного артрита в зависимости от климатогеографических и экологических зон Узбекистана**», приводятся данные результатов анализа медицинской документации 2013 больных РА.

Полученные данные показали, что среди больных РА III зоны преобладают пациенты старше 60 лет - 36% и моложе 40 лет – 50% в IV зоне, где с возрастанием возраста больных РА наблюдается тенденция к снижению случаев с РА. В то же время большинство больных входили в возрастную группу 40-60 лет среди больных II зоны - 72% и I зоны – 60%. В изученных документах 89,9% составили женщины. Отношение женщина:мужчина = 8,9:1. При половом распределении больных между зонами достоверных различий не обнаружено, это демонстрирует тот факт, что РА является в Узбекистане преимущественно женским заболеванием.

Полученные данные доказывают, что по своему клиническому проявлению РА является гетерогенным ревматическим заболеванием, и необходимо указать, что на основании ретроспективного анализа вариабельность РА прослеживается уже на начальном этапе болезни, которая может развиваться либо постепенно, либо прогрессировать. Так согласно изученным рентгенологическим снимкам больные РА II и IV зоны достоверно отличались быстрыми рентгенологическими изменениями с рецидивирующей активностью (50,3%; $p < 0,005^*$, $p < 0,05^{\$}$ и 74,8% $p < 0,002^{\&}$, $p < 0,001^J$ соответственно). В свою очередь, в 55,1% случаев у больных III зоны ($p < 0,05^{\$}$; $p < 0,02^{\text{®}}$) отмечается активность с тенденцией к снижению с медленными рентгенологическими изменениями.

Ретроспективное изучение позволило оценить различие между зонами по внесуставным проявлениям РА. Так, частота встречаемости, особенно с висцеральными формами во II зоне составила 49 %, а в IV зоне – 60,2 %. Следует указать, что в IV зоне преобладали случаи с нарушением репродуктивной системы в 70,3% случаев ($p < 0,002^{\&}$; $p < 0,001^J$).

Изучая определенные индикаторы, выяснилось, что среди больных IV зоны достоверно преобладала частота случаев с потребностью в стационарном лечении (42,4%; $p < 0,05^J$) в течение года, а среди больных I и III зон напротив преобладали случаи с длительной ремиссией (41,7%; $p < 0,05^*$; $p < 0,02^{\&}$ и 61,2%; $p < 0,02^{\$}$; $p < 0,01^J$ соответственно).

Ретроспективный анализ позволил обнаружить существенные различия между регионами по частоте и структуре сопутствующих заболеваний, в частности IV зона отличалась по достоверному высокому индексу Чарлсона ($2,2 \pm 0,05$ балл, $p < 0,002^{\&}$; $p < 0,05^{\textcircled{R}}$; $p < 0,001^J$), т.е. полиморбидностью. Проведенный анализ демонстрирует важнейшие исходы болезни, а также частоту зафиксированных случаев смерти больных РА от различных причин в зависимости от зон проживания в Узбекистане. Так, III зона характеризовалась наиболее благоприятным исходом болезни, тогда как во II зоне в 5,5% случаев ($p < 0,005^*$; $p < 0,002^{\$}$; $p < 0,002^{\textcircled{R}}$) было характерно развитие деструктивного поражения крупных суставов с асептическим некрозом костей, а также 3,5% ($p < 0,02^*$; $p < 0,05^{\$}$) летального исхода. В свою очередь, для I зоны было характерно редкое поражение крупных суставов и, в отличие от других, редко встречались случаи с самопроизвольными переломами костей конечностей. Исходя из результатов анализа следует указать, что IV зона представляет собой вариант «злокачественного» течения болезни с наибольшей частотой амилоидоза (9,2%; $p < 0,005^{\&}$; $p < 0,002^J$) и летального исхода (8%; $p < 0,001^{\&}$; $p < 0,05^{\textcircled{R}}$; $p < 0,005^J$), в частности от почечной недостаточности, а также, в отличие от других зон, в 8% ($p < 0,001^{\&}$; $p < 0,05^{\textcircled{R}}$; $p < 0,005^J$) случаев отмечаются осложнения на фоне лечения.

Таким образом, на основании ретроспективного анализа можно сделать заключение о том, что исход болезни отличается в четырех зонах Узбекистана.

В четвертой главе диссертации, «**Особенности течения ревматоидного артрита в зависимости от климатотопографических и экологических зон Узбекистана**», приведена характеристика клинических особенностей течения ревматоидного артрита на основе проспективного исследования.

РА характеризуется многообразием клинических проявлений и поэтому, при установлении корневых причин гетерогенности данного заболевания, необходимо учитывать особенности зон проживания больных и всесторонне изучить течение болезни на фоне влияния внешних факторов. Действительно, результаты нашей работы показали явное отличие по степени прогрессирования, суставному синдрому и функциональным проявлениям РА в зависимости от климатотопографических и экологических зон Узбекистана, включенных в исследования. Так, как показал сравнительный анализ, у больных РА II и IV зон, по сравнению с другими, суставной синдром отличался своей выраженностью и агрессивностью. Как видно из табл.1, эти особенности отражены на количестве болезненных и припухших суставов ($p < 0,05$), продолжительности утренней скованности ($p < 0,05^{\$}$ и $p < 0,05^J$) и индексе DAS 28 ($p < 0,05$).

Вместе с тем, на фоне агрессивного течения суставного синдрома происходило ограничение функциональных возможностей суставов. Это означало, что индекс НАQ имел отрицательную динамику, т.е. у больных II и IV зон в течение пятилетнего наблюдения прогрессировали функциональные нарушения ($p=0,0451$ и $p=0,0335$ соответственно).

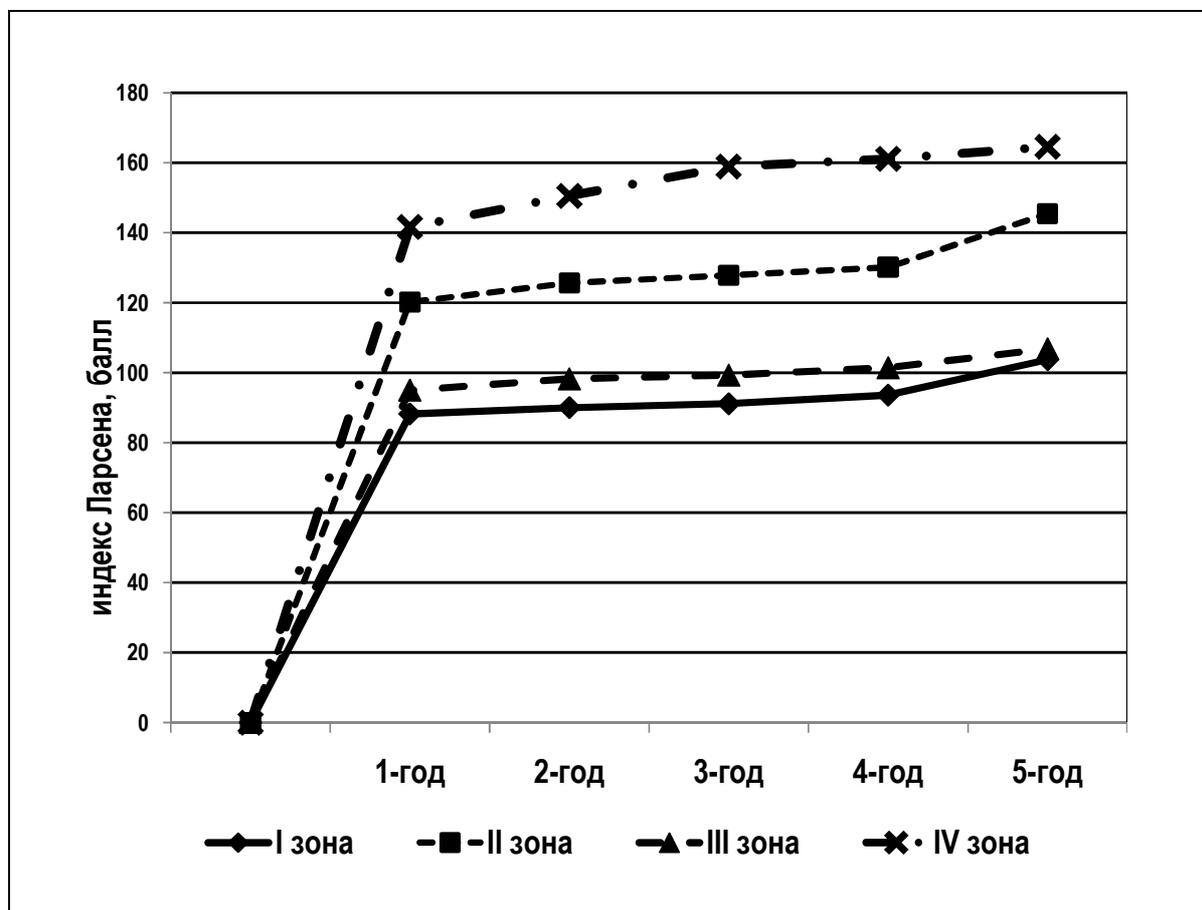


Рис. 1. Динамика рентгенологического прогрессирования (индекс Ларсена)

Согласно полученным результатам, у больных РА в вышеуказанных зонах агрессивность суставного синдрома связана с ранним развитием эрозии, впоследствии которой развился ранний процесс деструкции суставов ($p<0,05^S$ и $p<0,05^J$). Так, по рентгенологическим данным анкилозирование наблюдается в течение $3,1\pm 0,04$ и $2,7\pm 0,42$ лет ($p<0,05^S$ и $p<0,05^J$ соответственно). Более того, полученные данные в результате (рис.1) сравнительного анализа динамики ($p<0,02^*$; $p<0,05^{\&}$; $p<0,05^S$; $p<0,05^J$) рентгенологических изменений суставов (индекс Ларсена – во II и IV зонах 25,4 и 22,9 баллов; а в I и III зонах 15,2 и 11,8 баллов соответственно) в течение пяти лет свидетельствуют в пользу ранней деструкции последних. В свою очередь, при этом, для I и III зон были характерны умеренные рентгенологические изменения с тенденцией к снижению активности в динамике, тогда как РА во II и IV зонах протекает с высоким возрастанием рентгенологических изменений с тенденцией к рецидивирующей активности в динамике

($p < 0,02^*$; $p < 0,05^{\$}$; $p < 0,02^{\&}$; $p < 0,01^J$). Также проведенный сравнительный анализ отдельных клинико-рентгенологических и сонографических признаков РА показал преобладание во II и IV зонах таких признаков как тендовагиниты, системные остеопорозы и киста Бейкера ($p < 0,05$).

Как показывают проведенные исследования, в различных климатогеографических и экологических условиях, внесуставные признаки и системные проявления РА имеют свои особенности. Так III зона характеризовалась низкими показателями системности проявления болезни (11,5%), тогда как во II и IV зонах преобладает висцеральная форма болезни (52,7% и 64% соответственно; $p < 0,05$). Вместе с тем, среди женщин РА в IV зоне преобладали случаи с нарушением репродуктивной системы в 79% случаев напротив 38,2 % в I зоне ($p < 0,001^{\&}$) и 48,1% случаев в III зоне ($p < 0,001^J$).

Таким образом, течение РА зависит от климатогеографических и экологических зон Узбекистана и во II и IV зонах суставной синдром протекает с наибольшей агрессивностью и его ранней деструкцией.

В пятой главе диссертации, «**Иммуногормональные исследования**», приведены результаты сравнительного анализа иммунологических показателей и женских половых гормонов у больных РА между зонами.

Известно, что в патогенезе и развитии РА особую роль отводят лимфоцитам и цитокинам. Однако изучение состояния молекулярных рецепторов лимфоцитарной системы при РА остается актуальной и недостаточно исследованной проблемой. Кроме того, существуют противоречивые мнения касательно различных иммунологических сдвигов при данном заболевании. На наш взгляд, это связано с тем, что учеными не учитывались факторы внешней среды, которые, оказывают влияние на иммунную систему. Поэтому изучение иммунного статуса у больных РА в зависимости от климатогеографических и экологических зон проживания в условиях нашей республики проводилось впервые.

Результаты нашего исследования показали, что глубина аутоиммунного процесса при РА зависит от зон проживания больных. Так, сравнение иммунного статуса четырех зон позволило выявить существенные различия Т-клеток (табл.1). Поскольку, в отличие от I и III зон во II и IV зонах наблюдается достоверное снижение как общего пула Т-лимфоцитов ($p < 0,05$ и $p < 0,02$ соответственно), так и их субпопуляции – Т-хелперов ($p < 0,05$) и Т-супрессоров ($p < 0,02$ и $p < 0,05$ соответственно), то это свидетельствует, что в условиях проживания больных в этих регионах, РА сопровождается более выраженным аутоиммунным процессом.

Известно, что РА сопровождается активацией гуморального звена иммунитета, т.е. наблюдается повышение циркулирующих иммунных комплексов в крови на фоне увеличения количества В-лимфоцитов. Однако, результаты нашей работы показали, что, в отличие от IV зоны, во всех остальных зонах прослеживается снижения общего пула В-лимфоцитов.

В свою очередь, как видно из табл.1, между зонами проживания больных имеются достоверное количественное различие по субпопуляции В-лимфоцитов, следовательно, это требует исключения роли влияния факторов

внешней среды на иммунологические сдвиги или иммунный дисбаланс. Вместе с тем, общеизвестно, что натуральные киллеры (НК) потенцируют пролиферацию Т-клеток и напротив они подавляют формирование В-лимфоцитов и синтез антител. Следовательно, отсутствие изменений НК у больных РА III зоны, в отличие от других, свидетельствует о неявной напряженности у них иммунной системы.

Таблица 1

Показатели иммунной системы в изучаемых зонах (%)

Показатели	Здоровые (n=20)	I зона (n=30)	II зона (n=30)	III зона (n=30)	IV зона (n=30)	p<
Т-лимфоцит	69,4±5,1	66,8±7,64	51,1±3,22 ⁱ	66,6±5,76	41,4±3,35 ⁱⁱ	<0,05 ^{&} ; <0,05 ^j
В-лимфоцит	16,5±2,92	14,6±2,1	13,5±1,73	14,3±1,42	21,5±3,8 ⁱ	<0,05 ^{&} ; <0,05 ^s ; <0,05 ^j
Т-хелперлар	37,5±2,43	39,1±5,6	23,2±2,4 ⁱ	39,6±3,65	20,1±2,2 ⁱ	<0,05 [*] ; <0,02 ^{&} ; <0,02 ^s
Т-супрессор	16,8±1,12	17,8±2,9	10,1±0,92 ⁱⁱ	14,2±3,31	11,4±0,55 ⁱ	<0,05 [*] ; <0,05 ^{&}
В _γ -лимфоцит	9,1±2,4	8,2± 2,42	7,3±1,67	7,4±2,52	4,1±1,2 ⁱⁱⁱ	<0,05 ^{&} ; <0,05 [®] ; <0,05 ^j
В _μ -лимфоцит	4,4±0,25	6,7 ± 0,9	6,9±0,3 ⁱ	6,2 ± 1,12	7,2±1,12 ⁱⁱ	-
НК	8,9±0,31	6,7±0,25	4,2±0, 5	7,1±0,12	4,1±0,41	<0,05 ^s ; <0,05 ^j
CD11b+	39,4±3,4	36,3±2,81	28,2±2,4 ⁱ	35,5±3,4	24,2±1,51 ⁱ	<0,05 ^{&}
CD 18+	98,8±6,5	93,1±6,8	73,9±4,7 ⁱ	88,4±5,9	60,1±3,45 ⁱ	<0,05 ^{&} ; <0,05 ^j
CD 25+	45,9±4,3	38,9±4,9	32,2 ±3,7 ⁱ	37,7±5,52	29,5 ±2,87 ⁱ	-
CD 95+	59,1±4,2	54,5±3,9	42,4±4,6 ⁱ	48,9±5,3	28,4±2,34 ⁱⁱⁱⁱ	<0,02 ^{&} ; <0,05 [®] ; <0,02 ^j

Примечание: статистически значимые различия показателей: * - между I и II зонами; # - между I и III зонами; \$ - между II и III зонами; & - между I и IV зонами; ® - между II и IV зонами; J - между III и IV зонами. По отношению к группе здоровых: p<0,05ⁱ, p<0,02ⁱⁱ, p<0,001ⁱⁱⁱ, p<0,0001ⁱⁱⁱⁱ.

Изучение дифференцировочных антигенов на поверхности Т- и В-лимфоцитов позволяет оценить степень созревания иммунокомпетентных клеток. Поэтому, оценка нарушений их эксперсии при РА, сопровождающееся аутоиммунным процессом, даст возможность определить их особенности

в зависимости от зон проживания больных и это исследование проводилось впервые.

При этом следует указать, что изучение клеток, несущих молекулы адгезии CD 11b+ и CD 18+, а также клеток с молекул, представляющих собой рецепторы ИЛ-2, активированных на Т-лимфоцитах – CD 25+ позволяет оценить состояние провоспалительного процесса. В свою очередь, изучение CD 95+ клеток, несущих молекул, опосредующих апоптоз на активированных Т- и В-лимфоцитах позволяет оценить глубину иммунодефицитного состояния. Действительно, результаты наших исследований свидетельствуют о наличии региональных особенностей нарушений в их экспрессии (табл.1). Так, обнаружено снижение количества вышеуказанных клеток у больных РА II и IV зон ($p < 0,05$), особенно почти в 2 раза уменьшено количество CD 95+ клеток ($p < 0,001$), что свидетельствует о глубине аутоиммунного процесса. Проведенное исследование выявляемости мономорфной детерминанты антигенов гистосовместимости I класса (HLA-I) выявило их достоверное снижение у больных РА всех зон ($p < 0,05$) по сравнению с показателями здоровых людей кроме больных II зоны, у которых, напротив, в отличие от других зон, наблюдается достоверное повышение ($p < 0,05$) выявляемости мономорфной детерминанты антигенов гистосовместимости II класса (HLA DR). При этом у больных РА IV зоны наблюдается достоверное снижение HLA DR ($p < 0,05$).

Таблица 2

Динамика женских половых гормонов (пг/мл)

Показатели	Фазы менструального цикла	Здоровые n=20	I зона n=30	II зона n=30	III зона n=30	IV зона n=30
Прогестерон	I фаза	1,2±0,03	0,9±0,03	0,05±0,02**	0,9±0,03	0,04±0,02**
	II фаза	20,7±2,16	18,9±2,55	1,6±0,07**	17,9±3,1	1,8±0,05**
Эстрадиол	I фаза	117,8±30,2	99,8±31,3	50,9±11,5*	93,1±41,3	53,1±9,3*
	II фаза	98,1±14,4	78,3±19,7	25,1±5,34**	145,1±14,4*	23,7±5,31**

Примечание: * - различия относительно данных здоровой группы значимы (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$)

Однако, объяснение исключительной роли аутоиммунного процесса при развитии РА не дает ответов на все вопросы. Преобладание РА среди женщин, свидетельствует о высоком значении половых гормонов в его развитии. Эти факты хорошо согласуются с нашими результатами, поскольку обнаружен дисбаланс женских половых гормонов, в частности, как видно из таб.2, отмечается снижение эстрогена и особенно прогестерона у больных РА, женщин репродуктивного возраста II и IV зон ($p < 0,05$).

Изучение корреляционных взаимосвязей между иммунной системой и женскими половыми гормонами выявило, что у больных женщин РА (II и IV

зон), репродуктивного возраста, на фоне гипопрогестеронемии наблюдается угнетение Т-клеточного иммунитета и НК, а также нарушение экспрессии ряда дифференцировочных антигенов (CD 11b+, CD 18+, CD 25+ и CD 95+). Это свидетельствует о глубине иммунодефицитного состояния и аутоиммунного процесса.

Таким образом, в отличие от I и III зон, у больных II и IV зон течение РА сопровождается выраженным аутоиммунным процессом и угнетением женских половых гормонов.

В шестой главе диссертации, «Влияние климато-географических и экологических факторов на течение ревматоидного артрита», приведены результаты влияния различных климатических факторов и ксенобиотиков на динамику степени клинических и состояние системных проявлений болезни. Известно, что больные РА метеочувствительны к сезонным погодноклиматическим изменениям. По результатам данной научной работы, впервые разработаны степени комфортности климата для данного заболевания в условиях Узбекистана на основании оценки влияния колебаний различных климатофизических показателей (K_i , S , K_m и K_{cp}) на клиническую динамику РА и индикаторы.

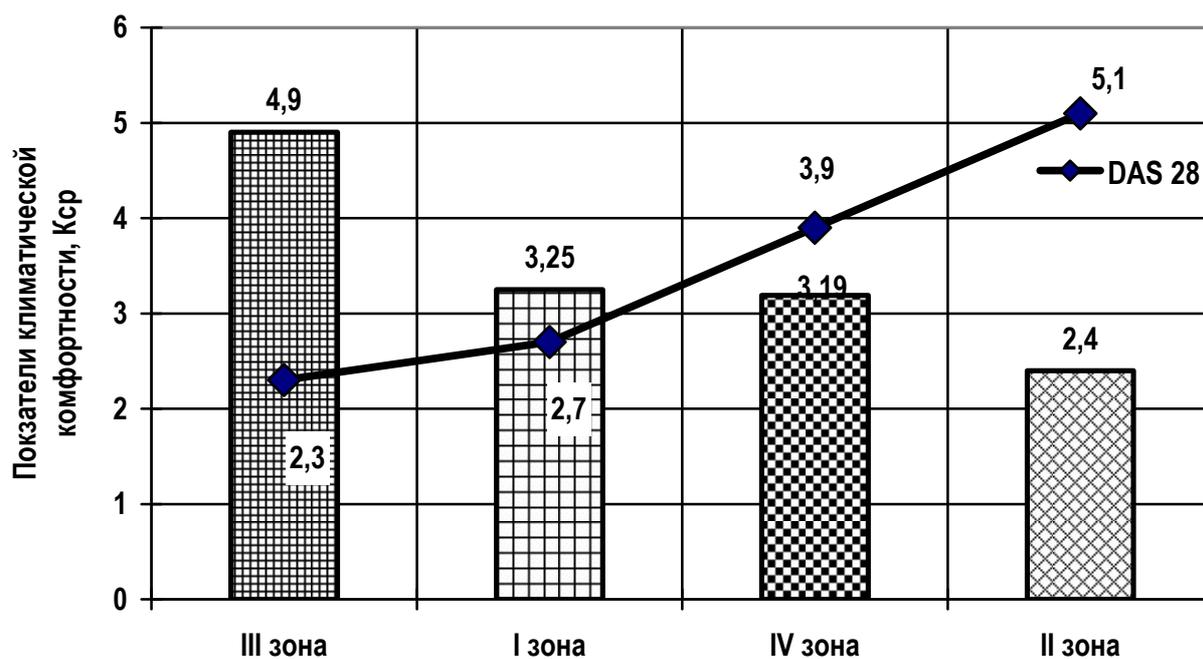


Рис.2. Динамика DAS 28 на фоне различных показателях K_{cp}

Как показывают результаты анализа, высокая температура выше 40°C ($r=-0,73$) с низкой влажностью $f<80\%$ ($r=-0,8$), а также повышенная интенсивность солнечной радиации ($r=-0,77$) оказывают благоприятное влияние на течение РА.

Во II зоне на фоне длительной продолжительности периода с пасмурными погодами ($Ob\geq 5б$. $r=0,71$; $p<0,05$) при $K_i=55\%-65\%$ ($r=0,63$; $p<0,05$), а также при значениях $S-3,00-3,2$ ($r=0,77$; $p<0,05$) отмечается увеличение ча-

стоты обращения пациентов к врачу и показаний к госпитализации ($r=0,79$; $p<0,05$).

При анализе влияния климатических факторов на активность РА выяснилось, как видно из рис.2, что с уменьшением K_{cp} показатели DAS28 увеличиваются, о чем свидетельствуют отрицательные корреляционные взаимосвязи между указанными показателями ($r=-0,8$; $p<0,05$). При высокой температуре выше $40^{\circ}C$ ($r=-0,73$) с низкой влажностью $f<80\%$ ($r=-0,8$), а также повышенной интенсивности солнечной радиации ($r=-0,77$) показатели активности SDAI притерпывают изменения, т.е. с уменьшением влажности воздуха и увеличением интенсивности солнечной радиации и повышением температуры в июле месяце показатели активности SDAI уменьшаются.

На основании изучения динамики климатических физических показателей и индексов, впервые разработаны степени комфортности климата по отношению РА:

комфортная степень климата – характерны: средний климатический индекс (K_{cp}) выше 3,25; индекс изменчивости погоды (K_i) ниже 40%; влажность воздуха $f<70\%$ и температура воздуха выше $40^{\circ}C$. Данные климатические факторы не оказывают влияния на прогрессирование РА, но положительно влияют на продолжительность клинической ремиссии заболевания;

умеренная степень климатической комфортности – характерны: средний климатический индекс (K_{cp}) в пределах 3,19 - 3,25; индекс изменчивости погоды (K_i) 40% - 45%; влажность воздуха $f<80\%$ и температура воздуха выше $40^{\circ}C$. Данные климатические факторы оказывают влияние на степень активности болезни, но не влияют на прогрессирование РА;

дискомфортная степень климатической комфортности – характерны: средний климатический индекс (K_{cp}) ниже 3,19; индекс изменчивости погоды (K_i) выше 45%; влажность воздуха $f>80\%$. и температура воздуха выше $40^{\circ}C$. Данные климатические факторы оказывают существенное влияние как на степень активности болезни (снижая продолжительность клинической ремиссии), так и на прогрессирование РА.

Выделение факторов риска среди химических веществ, оказывающих неблагоприятную экологическую нагрузку на атмосферу (ψ), воду (σ) и почву (ω) играет практическое значение, т.к. это позволит определить их роль в прогрессировании и механизмах развития РА, а также особенности анатомического дефекта в суставах и процессе деструкции в них. Как показали результаты анализа, фтористый водород (FH) является фактором риска внешней среды, оказывающим влияние на течение РА, поскольку на фоне его техногенной нагрузки в атмосферном воздухе (IV зона) достоверно прогрессирует активность болезни (DAS28 и SDAI; $p=0,024$) и уменьшается продолжительность клинической ремиссии ($p=0,048$). Более того, повышение концентрации FH приводит к учащению частоты встречаемости системных проявлений РА, полиморбидности и нарушений репродуктивной функции у больных, что позволяет говорить о нем как о факторе риска для данного заболевания. В свою очередь, на фоне повышения его концентрации в воздухе происходит углубление аутоиммунного процесса при РА, т.к. достоверно

снижается общий пул Т-лимфоцитов ($p=0,0302$), Т-хелперов ($p=0,041$) и Т-супрессоров ($p=0,045$). Вместе с тем, также прогрессирует апоптоз Т-лимфоцитов, поскольку у больных значительно снижается количество CD95+ клеток, а также активизируется фактор неспецифической защиты фагоцитоз ($p=0,0481$). Поэтому, это свидетельствует о значительной роли FH в нарушении иммунного дисбаланса при РА.

Следующий фактор, который был выявлен в ходе исследования, диоксид серы (SO_2) также является неблагоприятным по отношению к РА. Так, с повышением его техногенной нагрузки, увеличивается потребность в стационарном лечении ($p=0,048$), в связи с обострением процесса, и снижаются показатели субпопуляций Т-лимфоцитов. В свою очередь, с повышением концентрации оксида углерода (СО) прогрессирует активность РА (II зона; $p=0,041$). Следует отметить, с повышением показателей пыли в атмосферном воздухе достоверно увеличивается полиморбидность (II зона; $p=0,024$).

Результаты исследований показывают, что основное клиническое проявление РА, т.е. выраженность суставного синдрома зависит от степени загрязнения воды и почвы. С повышением концентрации Al и Ni, он приобретает агрессивный характер. Так, с увеличением аккумуляции Ni (IV зона) учащаются случаи с анкилозом (рентгенологическая IV стадия РА) суставов (рис.3) и особенно прогрессирует индекс Ларсена ($p=0,0023^S$; $p=0,033^J$) в динамике. Это означает, что причиной агрессивности суставного синдрома при данных случаях является развитие механизма ранней деструкции суставов. В свою очередь, на фоне аккумуляции Al усиливается воспалительный процесс в суставах.

Согласно полученным данным, одним из внешних факторов, влияющих на суставной синдром также является Zn, поскольку со снижением его концентрации в почве (II и IV зоны) ухудшаются функциональные возможности сустава (индекс НАQ: $p=0,0034^S$; $p=0,043^J$) и снижаются показатели Т-клеточного иммунитета ($p<0,05$).

Результаты исследования показали, что с увеличением степени засоленности почвы в зонах проживания больных РА (II зона) усугубляется анатомический дефект в суставах, т.к. увеличиваются случаи с тендовагинитом ($p=0,033$), лигаментозом, кистой Бейкера ($p=0,054$) и тельцами Гоффа ($p=0,023$). Более того, также повышаются показатели HLA DR ($p=0,031$) и достоверно учащаются случаи с васкулитом кожи ($p=0,039$).

Полученные результаты показывают, что частота встречаемости внесуставных и системных проявления РА зависит не только от концентрации FH в атмосферном воздухе, но и от NO_2 , Cd, Al, Pb, F и Ni, а также степени засоленности почвы. На фоне повышения концентрации вышеуказанных ксенобиотиков, достоверно учащаются случаи с системными проявлениями РА, следовательно, это означает, что II и IV зоны являются неблагоприятными в отношении внесуставных проявлений РА.

В свою очередь, сравнительный анализ показал влияния окружающей среды зон проживания больных РА, в частности экологических факторов на репродуктивную систему. Согласно полученным данным, неблагоприятными

факторами по отношению к репродуктивной системе являются не только FH, но и высокая степень засоленности почвы, SO₂ и CO. Это означает, что нарушение репродуктивной системы зависит от вышеуказанных ксенобиотиков. Согласно однофакторного дисперсионного анализа, аккумуляция почвы Pb способствует нарушению динамики женских половых гормонов у женщин с РА, репродуктивного возраста. Так, с повышением концентрации Pb, прогестероновая недостаточность приобретает выраженный характер. Поэтому, IV зона является неблагоприятной зоной риска в отношении женщин РА, репродуктивного возраста.

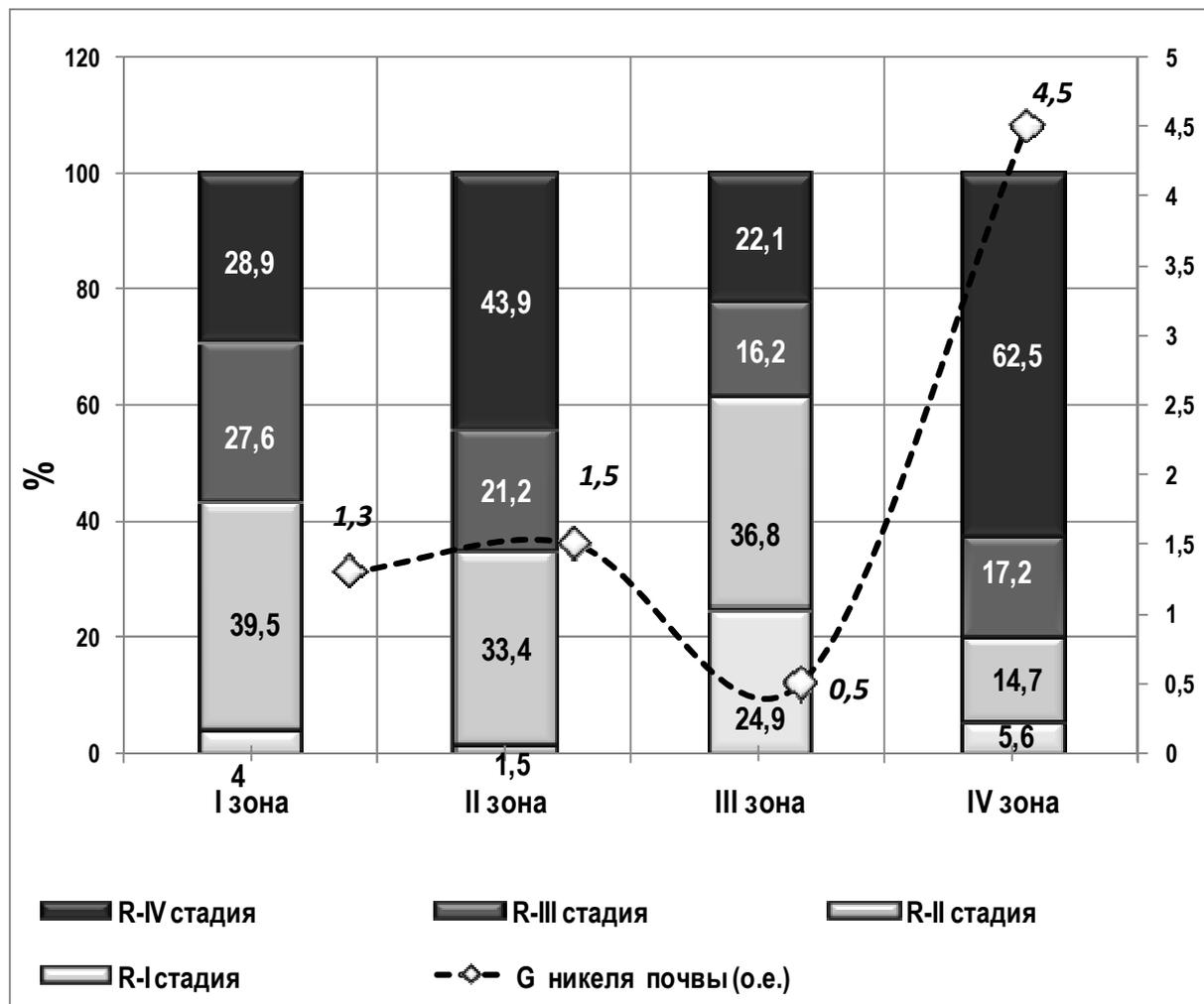


Рис 3. Зависимость рентгенологических изменений от G никеля почвы

Таким образом, на клиническое течение и системные проявления РА влияют климатогеографические и экологические факторы зон Узбекистана.

В седьмой главе диссертации, «Клинико-функциональная динамика на фоне активной профилактики и реабилитационных мероприятий при РА», приводятся результаты анализа динамики клинических показателей, а также функционального состояния на фоне профилактических и лечебных вмешательств, основанных на комплексном подходе с коррекцией прогестероновой недостаточности в условиях общеврачебной практики в Узбекистане, которые осуществлялись впервые.

Как показали результаты наших исследований в рамках критерия ACR, проведенная тактика в условиях общеврачебной практики, имеет определенные преимущества с позиции достижения как клинической ремиссии, так и ее устойчивости. Так, как видно из рис.4, у больных 1-й основной группы ACR 50 ответ отмечено в 64% случаев к концу 36 мес и 61,3% больных с длительной клинической ремиссией, являющийся основным критерием эффективности в настоящем исследовании, тогда как у больных 2-й контрольной группы составил 40% случаев и только 34% больных с длительной клинической ремиссией. Это означало, что базисная терапия у 2-й группы была недостаточной, несмотря на доведение дозы метотрексата до 25-30 мг в неделю.

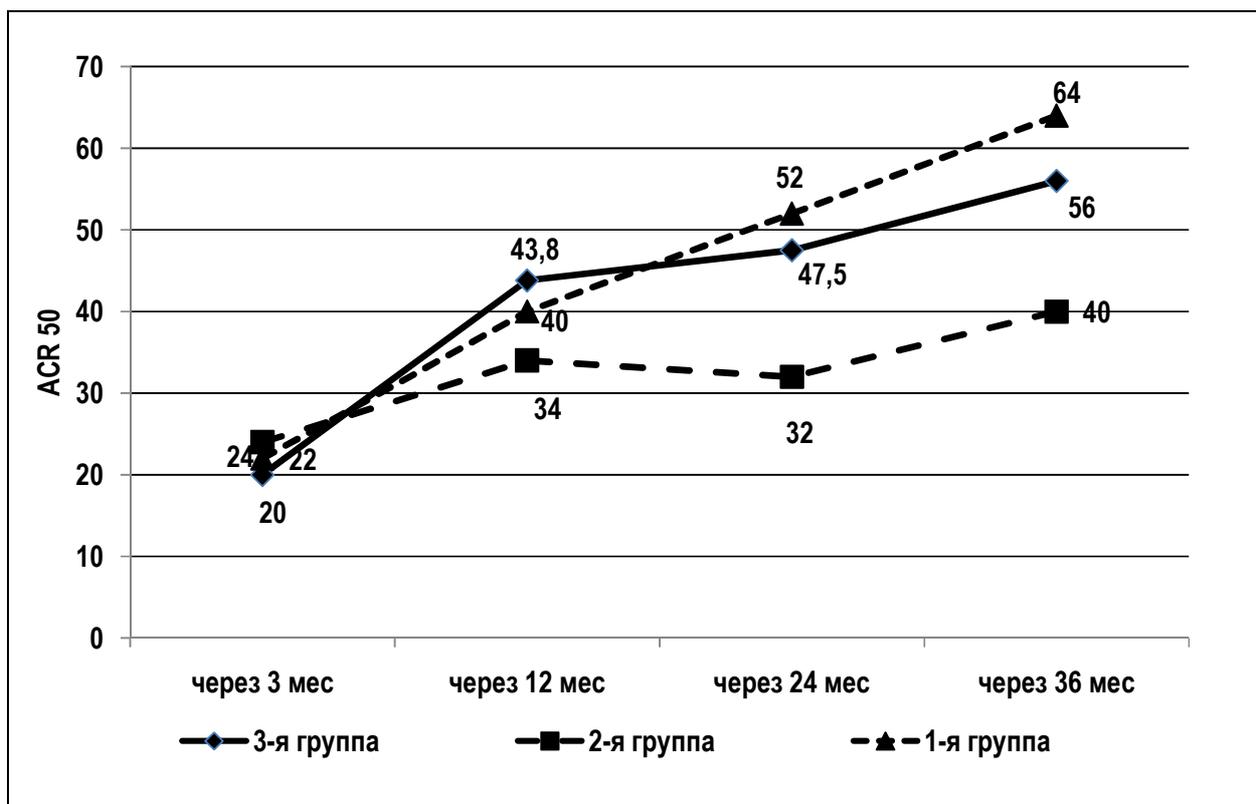


Рис. 4. Динамика в соответствии с ACR 50 на фоне вмешательств (%)

Следует отметить, что согласно критериям ACR 70 ответ к концу 36 мес отмечался у 26,2% больных 1-й группы и у 19% больных 3-й группы, когда у больных РА 2-й группы этот показатель был почти в два раза меньше – 10%. На наш взгляд, прогестероновая недостаточность усугубляет аутоиммунный процесс у больных РА. Действительно, как показали результаты исследований, коррекция этой недостаточности приводит к положительной динамике как общего пула Т-лимфоцитов ($p < 0,05$), так их субпопуляций – Т-хелперов ($p < 0,02$) и Т-супрессоров ($p < 0,05$). Следовательно, на фоне положительной динамики Т-клеточного иммунитета происходит клиническое улучшение. Следует указать, у больных, которые не имели исходно прогестероновую недостаточность, т.е. у 3-контрольной группы ACR 50 ответ отмечена в 56%

случаев к концу 36 мес и 50% больных с длительной клинической ремиссией на фоне только базисной терапии.

В свою очередь, в ходе 3-х летнего наблюдения, функциональные возможности больных РА также имели определенную динамику. К концу 12 мес динамика функционального статуса была заметной (поскольку в первые месяцы после ее проведения эффект был низким) и у больных 1-й группы уже преобладал как удовлетворительный эффект в рамках $0,36 \leq \Delta \text{HAQ} < 0,80$ – 48,75%, так и выраженный эффект в рамках функционального статуса $\Delta \text{HAQ} \geq 0,80$ – 15%. Эта тенденция сохранилась и к концу 24 и 36 мес, поскольку у 1-й группы по сравнению со 2-й группой, почти в 8 раз ($p < 0,001$) и с 3-й группой, в 2 раза ($p < 0,05$) больше отмечается выраженный эффект $\Delta \text{HAQ} \geq 0,80$.

На основании изучения результатов анкетирования с использованием опросника оценки КЖ (SFB-36) выявлено, что по физическому функционированию (PF) в 1-й группе прирост по отношению ко 2-й группе составил 90,5% ($p < 0,05$) и 3-й группе – 46,3% ($p < 0,05$). В свою очередь, за счет улучшения PF, отмечено достоверное увеличение показателей ролевой функции (RP) как в 1-й группе ($p < 0,001$), так и в 3-й группе ($p < 0,05$). Но, прирост последней 1-й группы значительно превышал по отношению ко 2-й группе – 103,5% ($p < 0,0001$) и 3-й группе – 77,1% ($p < 0,01$). В свою очередь, прирост в 1-й группе показателей социального функционирования (SF) по отношению 3-й группе составил 44,9% ($p < 0,05$) и 2-й группе – 87% ($p < 0,002$). Что касается показателей эмоционального состояния (RE), т.е. когда последнее мешает больным в выполнении ими работу или другой повседневной деятельности, то прирост при этом составил по отношению к 2-й группе – 104,6% ($p < 0,0001$) и к 3-й группе – 69,7% ($p < 0,01$), а также отмечен значительный прирост на 79,7% ($p < 0,002$) больше чем 2-я группа и на 87,4% ($p < 0,05$) больше показателей психического здоровья (MH) у больных 1-й группы.

Таким образом, профилактические реабилитационные меры с коррекцией прогестероновой недостаточности у больных РА в условиях общеврачебной практики имеют большое значение в оптимизации профилактики заболевания. Это обеспечивает стойкий ACR 50 ответ и длительную клиническую ремиссию, а также улучшает функциональные возможности суставов. Вместе с тем, данная тактика достоверно способствует к положительной динамике T-звена иммунитета и показателей качества жизни, таких как физическое, ролевое и социальное функционирование, а также благоприятно влияет на эмоциональное состояние и психическое здоровье.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по докторской диссертации на тему «Особенности течения ревматоидного артрита в различных климатогеографических и экологических зонах Узбекистана и пути оптимизации профилактических мер» сформулированы следующие выводы:

1. РА по своей активности и темпу деструктивного процесса в суставах является гетерогенным заболеванием, течение которого различается в зависимости от климатогеографических и экологических зон Узбекистана. Для I и III зон нашей страны характерно умеренное возрастание рентгенологических изменений с тенденцией к снижению активности в динамике, для II и IV зон – быстрое возрастание рентгенологических изменений с тенденцией к рецидивирующей активности в динамике. В IV зоне манифестация заболевания характеризуется прогрессированием активности на фоне полиморбидности.

2. Исход РА зависит от зон проживания больных в Узбекистане, для I зоны характерно редкое поражение крупных суставов и самопроизвольные переломы костей конечностей, тогда как для II зоны – развитие деструктивного поражения крупных суставов. В III зоне чаще регистрируется благоприятный исход болезни, а для IV зоны характерно злокачественное течение заболевания с высокой частотой амилоидоза и летального исхода. В свою очередь, клиническое течение РА в I и III зонах отличается длительной клинической ремиссией ($DAS28 < 2,6$), на фоне которых потребность в стационарном лечении уменьшается, тогда как во II и IV зонах достоверно чаще регистрируются случаи госпитализации.

3. Течение РА сопряжено с определенными иммунологическими изменениями в зависимости от зон проживания Узбекистана. Для II и IV зон характерен дефицит Т-клеточного звена иммунитета, а также снижение CD 11b+, CD 18+, CD 25+ и CD 95+ клеток, что отражает тяжесть аутоиммунного процесса. При этом в IV зоне присуще повышение общего пула В-лимфоцитов, тогда как во II зоне отмечено повышение только В_м-лимфоцитов. В I, II и III зонах отмечается снижение HLA-1, а в IV зоне – повышение показателей HLA DR.

4. Во II и IV зонах течение РА у женщин репродуктивного возраста сопровождается достоверным снижением эстрадиола и прогестерона в обе фазы менструального цикла, на фоне гипопрогестеронемии происходит угнетение Т-клеточного звена иммунитета и нарушение экспрессии дифференцировочных антигенов (CD11b+, CD18+, CD25+ и CD95+), усугубляющего тяжесть иммунного дисбаланса.

5. Клиническое течение РА зависит от климатогеографических факторов зон проживания в Узбекистане. В условиях II зоны климатические факторы отрицательно влияют на активность болезни и способствуют уменьшению длительности клинической ремиссии. В свою очередь, в условиях III зоны климатические факторы являются благоприятными, на фоне которых случаи ремиссионного периода болезни удлиняются и отмечается снижение случаев потребности больных в стационарном лечении.

6. Течение РА зависит от экологических факторов зон проживания больных в Узбекистане. На фоне техногенной нагрузки фтористым хлоридом в атмосферном воздухе в IV зоне РА достоверно прогрессирует, снижаются показатели Т-клеточного звена иммунитета и CD95+ клеток, а также выше частота развития внесуставных проявлений, полиморбидности и репродук-

тивных дисфункций. С увеличением предельно допустимой концентрации окиси углерода и пыли в атмосферном воздухе во II зоне активность болезни прогрессирует, характерно увеличение полиморбидности.

7. От степени загрязнения воды и почвы зависят клинические, рентгенологические и сонографические признаки суставного синдрома при РА. С повышением концентрации алюминия, никеля и засоленности почвы происходит ранняя деструкция хрящевой ткани, приводящая к агрессивности суставного синдрома. При этом во II и IV зонах со снижением концентрации цинка в почве ухудшаются функциональные возможности сустава и, напротив, в III зоне с повышением его концентрации они улучшаются.

8. С повышением концентрации фтористого водорода и диоксида азота в атмосферном воздухе, а также с возрастанием содержания кадмия, алюминия, свинца, фтора, никеля и нитрата азота в почве и ее засоленности повышается частота и выраженность системных внесуставных проявлений РА. На фоне аккумуляции свинца в почве нарастает число случаев нарушений репродуктивной системы у женщин с РА.

9. Иммунный дисбаланс при РА во II и IV зонах усугубляется с повышением в атмосферном воздухе концентрации двуокиси серы и с повышением в почве содержания алюминия, свинца и фтора, а также концентрации кадмия в воде.

10. Активные профилактические и реабилитационные мероприятия у больных РА в условиях общеврачебной практики на фоне коррекции прогестероновой недостаточности направлены на оптимизацию профилактики заболевания, поскольку достоверно обеспечивают стойкий ACR 50 ответ (64%) и длительную клиническую ремиссию (61,3%), улучшают функциональные возможности суставов. Они также достоверно способствуют положительной динамике показателей Т-клеточного звена иммунитета и индикаторов качества жизни, таких как физическое, ролевое и социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье.

**SCIENTIFIC COUNCIL AWARDING OF THE SCIENTIFIC DEGREES
DSc.27.06.2017.Tib.30.02 AT THE TASHKENT
MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

AKHMEDOV KHALMURAD SADULLAEVICH

**PECULIARITIES OF COURSE OF RHEUMATOID ARTHRITIS IN
VARIOUS CLIMACTO GEOGRAPHIC AND ENVIRONMENTAL ZONES
OF UZBEKISTAN AND WAYS OF OPTIMIZATION
OF PREVENTIVE MEASURES**

14.00.05 – Internal diseases

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF SCIENS (DSC)
ON MEDICAL SCIENCES**

Tashkent – 2017

The theme of doctoral dissertation (DSc) was registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under number B2017.1.DSc/Tib1.

The doctoral dissertation has been prepared at the Tashkent Medical Academy.

The abstract of the dissertation is posted in two (Uzbek, Russian) languages on the website of Scientific Council www.tma.uz and on the website of “ZiyoNet” Information and educational portal www.ziynet.uz.

Scientific consultant:	Gadaev Abdigaffor Gadaevich Doctor of medical sciences, professor
Official opponents:	Yilihamu Tuoheti Doctor of medical sciences, professor Khamraev Abror Asrorovich Doctor of medical sciences Aliakhunova Mavjuda Usupakhunovna Doctor of medical sciences, professor
Leading organization:	Tashkent Institute of Advanced Medical

The defense will take place « ____ » _____ 2017 ____ at _____ at the meeting of Scientific Council at the Scientific Council No 14.07.2016.Tib.17.02.at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Uzbekistan, Tashkent, Farobi street, 2. Phone/fax : (99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mai.ru Conference hall of the 1st academic building of the Tashkent Medical Academy).

The doctoral dissertation can be reviewed at the Information Resource Centre of the Tashkent Medical Academy (is registered under № ____) (Farobi street, 2, Tashkent Medical Academy, Almazar district, Tashkent, Uzbekistan 100109, Phone/fax : (+99871)150-78-14).

Abstract of dissertation sent out on « ____ » _____ 2017 year.
(mailing report № ____ on « ____ » _____ 2017 year)

S.I. Ismailov
Chairman of the Scientific council awarding of the scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor

B.Kh.Shagzatova
Secretary of the Scientific council awarding of the scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor

A.L. Alyavi
Chairperson of the Scientific Seminar at the Scientific council awarding of the scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of DSc thesis)

The urgency and relevance of the dissertation topic. According to the World Health Organization, around 20 million cases of rheumatoid arthritis (RA) are recorded in the world annually, 50-55% of them are received disability in the first 5 years of the disease.

Today in the world conducted a number of research projects in the clinical practice of medicine related to scientific problems to study features in clinical courses of RA in various climatogeographic and ecological conditions of living of patients and optimization of preventive interventions, in particular such as: to substantiate the existence of the relationship between the clinical course of the RA and the factors of the external environment; to prove negative influence of environmental factors on clinical signs, joint syndrome, extra-articular manifestations, comorbidity, outcome of the disease, reproductive health, and also on the expression of differentiation antigens on immunocompetent cells in RA; develop pathogenetically based treatment, taking into account characteristics of the disease in different living conditions of patients, as well as preventive mechanisms for the prevention of complications due to the influence of the environment risk factors.

The aim of the research work. The aim of the study is to determine the features of clinical and functional disorders in rheumatoid arthritis on the background of the influence of environmental factors and the optimization of preventive and curative interventions in this disease.

The objects of the research work were 460 patients with RA and control group – 20 healthy people.

Scientific novelty of the research work:

The role of xenobiotics (Al and Ni) in the development of the mechanism of early destruction of joints, contributing to the progression of the aggressiveness of articular syndrome in rheumatoid arthritis, is proved and justified;

revealed a decrease in cellular immunity and a violation of the expression of a number of differentiation antigens on the background of hypoprogesteronemia in women of reproductive age with rheumatoid arthritis;

revealed progression of apoptosis of T-cells against a background load of hydrogen fluoride and proved its role in the immune system imbalance in rheumatoid arthritis;

the peculiarities of the dynamics of clinical manifestations of rheumatoid arthritis depending on the patients' living areas and the environmental risk factors (NO₂, FH, Cd, Al va Pb), which contribute to the formation of systemic manifestations of the disease, are identified;

the degrees of climatic comfort for this disease were developed on the basis of the dynamics of clinical activity and the remission process under different climatic-physical parameters (K_i, S, K_m and K_{sr});

the importance of preventive measures with correction of progesterone insufficiency in rheumatoid arthritis is substantiated and the effectiveness of this tactic in maintaining long-term clinical remission of the disease is proved.

Implementation of the research results. Based on the results of scientific research, a methodical recommendation for general practitioners «The program of rehabilitation measures in the intersteady period in patients with rheumatoid arthritis in the con-

ditions of general medical practice on the background of pathogenetic therapy» was developed and approved. The received scientific results are introduced into practice of family polyclinics №9 and №20 of Tashkent city.

The outline of the thesis. The results of retrospective and prospective analysis have shown that the clinical course and systemic manifestations of RA and its outcome depend on climatogeographical and ecological zones of Uzbekistan. Depending on the areas of residence of Uzbekistan, RA is associated with certain immunological changes. In the II and IV zones, the course of RA is characterized by a deficiency state of T-cell immunity, which reflects the severity of the autoimmune process and on the background of hypoprogesteronemia there is a depression of the T-cell immunity and a violation of the expression of differentiation antigens, which signifies the severity of the immune imbalance.

The results of the dispersion analysis showed that the current of RA depends on the ecological and climatic geographic factors of the living areas in Uzbekistan. In conditions of zone II, climatic factors adversely affect the activity of the disease and contribute decreasing in the duration of clinical remission. In turn, in the conditions of zone III, climatic factors are favorable, since on the background of which the cases of the remission period of the disease increase, and noted decreasing in number of cases of patients' need for inpatient treatment.

On the background of technogenic load of FH in the atmospheric air in the IV zone of the RA significantly progresses and decreases the indices of T-cell immunity and CD95 + cells, and it is unfavorable in relation to the development of extraarticular manifestations of RA, polymorbidity and reproductive function. With increasing concentrations of Al, Ni and soil salinity, occurs early destruction, leading to aggressive articular syndrome. At the same time, in the II and IV zones with decreasing in the zinc concentration in the soil, the functional capabilities of the joint deteriorate and, on the contrary, in the III zone, with increasing in its concentration, improve. The extra-articular manifestations in the II and IV zones of the RA increase according to increasing the concentration of hydrogen fluoride and nitrogen dioxide in the atmospheric air and toxic substances in the soil, such as cadmium, aluminum, lead, fluorine, nickel and nitrogen nitrate, and the degree of salinity and they are unfavorable risk factors in relation to systemic manifestations. On the background of accumulation of lead in the soil, cases with a violation of the reproductive system in women of RA are increasing.

Active preventive and rehabilitation measures in RA patients in the conditions of general medical practice against the background of correction of progesterone insufficiency play an important role in optimization of disease prevention, because it reliably provides a long-term clinical remission and also improves the functional capabilities of the joints.

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

I бўлим (I часть; I part)

1. Ахмедов Х.С. Роль реабилитационных мероприятий у больных с ревматоидным артритом в условиях общеврачебной практики//Вестник Ташкентской медицинской академии – Ташкент, 2012. –№ 1. –с. 117-120. (14.00.00; №13)

2. Akhmedov Kh.S., Gadaev A.G., Sayfiyev N.Ya. Variation of the clinical manifestation of rheumatoid arthritis depending on the residence areas// International Journal of Biomedicine. – New-York, USA, 2013. – Volume 3. Issue 4. – p. 45-47. (14.00.00; (5) Global impact factor 0,422)

3. Ахмедов Х.С. Зависимость иммунного статуса у больных с ревматоидным артритом от зон проживания в Узбекистане//Инфекция, иммунитет ва фармакология – Тошкент, 2014. –№6. –б.48-53. (14.00.00; №15)

4. Ахмедов Х.С., Абдурахимова Л.А. Ревматоид артритга чалинган беморларда репродуктив тизимдаги Ўзбекистоннинг турли худудларида кўра ўзгаришлари// Инфекция, иммунитет ва фармакология – Тошкент, 2014. –№6. –б.43-47. (14.00.00; №15)

5. Akhmedov Kh. S. Dependence of immune status in rheumatoid arthritis patients in accordance with the living areas in Uzbekistan//Тошкент тиббиёт академиясининг ахборотномаси. – Тошкент, 2014. –№ 4. –б. 30-33. (14.00.00; №13)

6. Ахмедов Х.С., Гадаев А.Г., Хуррамов М.О. Ўзбекистонда худудларига кўра ревматоидли артритга чалинган беморларда иммун ўзгаришлар//Ўзбекистон тиббиёт журнали – Тошкент, 2015. –№ 1. –б.17-21. (14.00.00; №8)

7. Ахмедов Х.С. Ўзбекистоннинг турли худудларида яшовчи ревматоид артритга чалинган беморларда репродуктив тизимдаги ўзгаришлар//Ўзбекистон тиббиёт журнали – Тошкент, 2015. –№ 2. –б.42-45. (14.00.00; №8)

8. Ахмедов Х.С., Гадаев А.Г., Абзалова Д.А. Ўзбекистоннинг иқлимий-географик ва экологик минтақаларига қараб ревматоид артритда клиник кўрсаткичларининг ўзгариши//Ўзбекистон терапия ахборотномаси. – Тошкент, 2015. №4. –б.97-100. (14.00.00; №7)

9. Akhmedov Kh. S., Khaydarov F. Dynamics of quality of life in patients with rheumatoid arthritis on a background of correction of sex hormones// Ўзбекистон терапия ахборотномаси. – Тошкент, 2015. №4. –б.116-118. (14.00.00; №7)

10. Akhmedov Kh.S., Kulkarayev A.K. Influence of climatogeographic factors on the course of rheumatoid arthritis//Тошкент тиббиёт академиясининг ахборотномаси – Тошкент, 2015. –№ 4. –б. 113-115. (14.00.00; №13)

11. Ахмедов Х.С., Хуррамов М.О. Особенности суставных и внесуставных проявлений у больных ревматоидным артритом в условиях различных климато-географических зонах Узбекистана//Медицинский журнал Узбекистана – Ташкент, 2015. –№5. –с.55-58. (14.00.00; №8)

12. Akhmedov Kh.S., Rakhimova M., Abdurakhmanova N., Khalmetova F. Comparative characteristics of clinical and functional parameters of rheumatoid arthritis, depending on the zone of residence// European science review – Vienna, Austria, 2015. –№ 11–12. –р.59-61. (14.00.00; №19)

13. Ахмедов Х.С., Гадаев А.Г., Абзалова Д.А. Ревматоид артритга чалинган беморларда иккиламчи профилактикани мувофиқлаштиришда жинсий гормонлар ўзгаришини коррекциялашнинг аҳамияти// Ўзбекистон терапия ахборотномаси. – Тошкент, 2016. №1. –б.72-75. (14.00.00; №7)

14. Akhmedov Kh.S., Abdurakhimova L.A., Tashpulatova M.M. Influence of ecological factors to articular syndrome in rheumatoid arthritis//Инфекция, иммунитет ва фармакология – Тошкент, 2016. –№2. –б.430-434. (14.00.00; №15)

15. Akhmedov Kh.S. Hurramov M.O. Environmental factors impact on articular syndrome in rheumatoid arthritis//Ўзбекистон тиббиёт журнали – Тошкент, 2016. –№ 2. –б.82-85. (14.00.00; №8)

16. Ахмедов Х.С. Особенности состояния иммунного статуса при ревматоидном артрите в зависимости от климато-географических и экологических зон Узбекистана//Научно-практическая ревматология. – Москва, 2016; 54(2). – С.183-186. (14.00.00; №88)

17. Akhmedov Kh.S., Rakhimova M., Abdurakhimova L., Abdurakhmanova N., Khalmetova F. Influence of xenobiotics on the course of rheumatoid arthritis // European science review – Vienna, Austria, 2016. –№ 3–4. –р.56-59. (14.00.00; №19)

II бўлим (II часть; II part)

18. Akhmedov Kh.S., Gadaev A. G., Sayfiyev N. Y. Analysis of the course of rheumatoid arthritis depending on the climatic and geographic zones of Uzbekistan //Reumatizam – Croatia, 2014. – Т. 61. – №1. – р. 13-16.

19. Ахмедов Х.С., Гадаев А.Г. Анализ течения ревматоидного артрита в зависимости от климато-географических зон Узбекистана// Терапевтический вестник Узбекистана – Ташкент, 2011. –№2-3. –с.150-151.

20. Ахмедов Х.С., Гадаев А.Г. Сравнительный анализ особенности течения ревматоидного артрита в различных климато-географических зонах Узбекистана// Роль профилактики и реабилитации в обеспечении качества жизни населения на современном этапе. Материалы Международной научно-практической конференции – РФ, Махачкала, 2013. –с.22-24.

21. Akhmedov Kh. S., Khaydarov F., Khudaybergenova N. Shifts immunological parameters in rheumatoid arthritis depending on the geographical and ecological zones of Uzbekistan //Austrian Journal of Technical and Natural Sciences. – Vienna, Austria, 2015. –№. 5-6. –р. 68-72.

22. Akhmedov Kh.S., Dadaboeva R.K., Sayfiyev N.Ya. The analysis of the course of rheumatoid arthritis depending on the climatic and geographical zones of Uzbekistan//The Fourth International Medical Congress of the Southeast European Medical Forum – Portoroz, Slovenia, 2013. –p.91-92.

23. Ахмедов Х.С., Гадаев А.Г., Дадабоева Р.К. Зависимость функционального состояния суставов при ревматоидном артрите от активных профилактических мер// Республиканская научно-практическая конференция «Инновационные технологии в диагностике и терапии внутренних болезней» – Бухара, 2013. –с.18-19.

24. Ахмедов Х.С., Разакова Ф.С. Ревматоид артритга чалинган беморларда ҳаёт сифатини яхшилашда реабилитацион чора-тадбирларнинг аҳамияти//Проблемы биологии и медицины. Материалы научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы медицинской реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины» – Самарканд, 2014. –с.27.

25. Ахмедов Х.С., Ахмедова М.С., Садуллаева Г.Х. Значение оптимизации вторичной профилактики у больных ревматоидным артритом в условиях первичного звена здравоохранения// Проблемы биологии и медицины. Материалы научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы медицинской реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины» – Самарканд, 2014. –с.28.

26. Ахмедов Х.С. Роль коррекции прогестероновой недостаточности при оптимизации вторичной профилактики у больных ревматоидным артритом// Современная медицина: Актуальные вопросы – Новосибирск, 2015. № 3 (39). –с.78-83.

27. Ахмедов Х.С. Различие иммунологических показателей при ревматоидном артрите в зависимости от зон проживания в Узбекистане// Universum: Медицина и фармакология: электронный научный журнал. 2015. №4(17). URL: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/2069>.

28. Садуллаева Г.Х., Ахмедов Х.С., Ташпулатова М.М., Сайфиев Н.Я. Роль коррекции сдвигов концентраций половых гормонов при ревматоидном артрите//Фундаментальная наука и клиническая медицина-человек и его здоровье. XVIII Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей – Санкт-Петербург, 2015. –с.467-468.

29. Сайфиев Н.Я., Ахмедов Х.С. Клинические особенности ревматоидного артрита в зависимости от зон проживания в Узбекистане//Фундаментальная наука и клиническая медицина-человек и его здоровье. XVIII Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей – Санкт-Петербург, 2015. –с.468-469.

30. Akhmedov Kh.S., Sayfiyev N.Ya. The Analysis of the Course of Rheumatoid Arthritis Depending on the Climatic and Geographical Zones of Uzbekistan// The 4th Joint Meeting of ECTS and IBMS – Rotterdam, The Netherlands, 2015. Poster presentations. p.6.

31. Ахмедов Х.С., Хайдаров Ф.С., Худайбергенова Н.Х. Значение роли коррекции сдвигов половых гормонов в оптимизации вторичной профилак-

тики больных ревматоидным артритом// Вестник Медицинского центра Управления Делами Президента Республики Казахстан – Астана, 2015. –№2 (59). –с. 42-46.

32. Ахмедов Х.С. Динамика суставного синдрома при ревматоидном артрите на фоне коррекции прогестероновой недостаточности// Тиббиётда янги кун – Тошкент, 2015. –№2 (10). –б. 18-19.

33. Ахмедов Х.С. Роль активных профилактических вмешательств при ревматоидном артрите в условиях общеврачебной практики//Особенности формирования здорового образа жизни: факторы и условия. Материалы III Международной научно-практической конференции – Улан-Удэ, 2015. –с.31-34.

34. Ахмедов Х.С., Гадаев А.Г., Рустамова Р.П., Разакова Ф.С. Влияние коррекции прогестероновой недостаточности на показатели суставного синдрома при ревматоидном артрите//Особенности формирования здорового образа жизни: факторы и условия. Материалы III Международной научно-практической конференции – Улан-Удэ, 2015. –с.71-73.

35. Ахмедов Х.С., Хайдаров Ф.С., Ахмедова М.С. Роль коррекции сдвигов половых гормонов в оптимизации профилактики ревматоидного артрита//Вестник КГМА имени И.К. Ахунбаева. Материалы 1-го съезда врачей общей практики и семейных врачей Кыргызстана – Бишкек, 2015. –№3(2). –с.76.

36. Ахмедов Х.С., Разакова Ф.С., Садуллаева Г.Х. Влияние климатогеографических факторов на течение ревматоидного артрита// Вестник КГМА имени И.К. Ахунбаева. Материалы 1-го съезда врачей общей практики и семейных врачей Кыргызстана – Бишкек, 2015. –№3(2). –с.28-29.

37. Akhmedov Kh.S. Features of influence of climatic factors on the course of rheumatoid arthritis in the conditions of Uzbekistan// Проблемы биологии и медицины. Материалы научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы клинко-лабораторной и функциональной диагностики с клинической патофизиологией» – Самарканд, 2015, –№4 (85). –с.174-175.

38. Ахмедов Х.С., Кулкараев А.К., Хайдаров Ф.С., Разакова Ф.С. Сравнительная характеристика функциональных показателей при ревматоидном артрите в зависимости от климатогеографических зон Узбекистана//«Перспективы развития современной медицины» Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции – Воронеж, 2015. Выпуск II. – с.151-154.

39. Ахмедов Х.С., Разакова Ф.С. Реабилитация больных с ревматоидным артритом в условиях общеврачебной практики, как важный этап в оптимизации профилактики заболевания//Формы и методы социальной работы в различных сферах жизнедеятельности. Материалы IV Международной научно-практической конференции, посвященной 10-летию открытия первого в Бурятии кабинета медико-социальной помощи в поликлиническом звене – РФ, Улан-Удэ, 2015. –с.30-31.

40. Tashpulatova M.M., Akhmedov Kh. S. Influence of ecological factors to articular syndrome in rheumatoid arthritis// Научный журнал «Juvenis scientia – Санкт-Петербург, 2016. –№1. –с.29-32.

41. Ахмедов Х.С. Программа реабилитационных мероприятий в межстационарный период у больных ревматоидным артритом в условиях общеврачебной практики на фоне патогенетической терапии/ Методические рекомендации. – Ташкент, – 2016. - 42 с.

42. Ахмедов Х.С., Гадаев А.Г. Изменение показателей иммунного гомеостаза при ревматоидном артрите от экологических факторов// Научный журнал «GLOBUS». Том 1. Материалы VI международной научно-практической конференции «Достижения и проблемы современной науки», Санкт-Петербург, 2016. –с.47-50.

43. Ахмедов Х.С., Рустамова Р.П., Исмаилова А.М. Влияние климато-географических факторов на течение ревматоидного артрита в условиях Узбекистана // Научный журнал «GLOBUS». Том 1. Материалы VI международной научно-практической конференции «Достижения и проблемы современной науки», Санкт-Петербург, 2016. –с.51-55.

44. Ахмедов Х.С., Разакова Ф.С., Ахмедова М.С. Влияние активных профилактических вмешательств на фоне коррекции прогестероновой недостаточности на функциональный исход у больных ревматоидным артритом//Состояние здоровья: медицинские, социальные и психолого-педагогические аспекты. VII международная научно-практическая интернет-конференция. – Чита, 2016. –с.56-63.

45. Ахмедов Х.С. Клинические особенности ревматоидного артрита в зависимости от климато-географических и экологических зон Узбекистана //Состояние здоровья: медицинские, социальные и психолого-педагогические аспекты. VII международная научно-практическая интернет-конференция. – Чита, 2016. –с.64-71.

Автореферат «Тошкент Тиббиёт Академияси Ахборотномаси»
журнали тахририятида
тахрирдан ўтказилди (20 июн 2017 йил)

Босишга рухсат этилди: 03.07.2017 йил
Бичими 60x45 ¹/₁₆, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табағи 5. Адади: 100. Буюртма: № 128.

Ўзбекистон Республикаси ИИВ Академияси,
100197, Тошкент, Интизор кўчаси, 68

АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.