

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

РАХИМГАЗИЕВ УМИД ГАЗИВАЕВИЧ

**БОЛАЛАРДА ЮВЕНИЛ РЕВМАТОИД АРТРИТНИНГ
КЛИНИК-ПАТОГЕНЕТИК ЖИҲАТЛАРИ**

14.00.09 – Педиатрия

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

ТОШКЕНТ – 2018

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Рахимгазиев Умид Газиваевич	3
Болаларда ювенил ревматоид артритнинг клиник-патогенетик жихатлари.....	
Рахимгазиев Умид Газиваевич	
Клинико-патогенетические аспекты ювенильного ревматоидного артрита у детей.....	19
Rakhimgaziev Umid Gazivaevich	
Clinical and pathogenetic aspects of juvenile rheumatoid arthritis	35
Эълон қилинган ишлар рўйхати	
Список опубликованных работ	
List of published works	39

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

РАХИМГАЗИЕВ УМИД ГАЗИВАЕВИЧ

**БОЛАЛАРДА ЮВЕНИЛ РЕВМАТОИД АРТРИТНИНГ
КЛИНИК-ПАТОГЕНЕТИК ЖИҲАТЛАРИ**

14.00.09 – Педиатрия

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

ТОШКЕНТ – 2018

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.1.PhD/Tib56 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.tashpmi.uz) ҳамда «ZiyoNet» ахборот - таълим порталига (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар: **Шамансурова Эльмира Амануллаевна**
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар: **Шамсиев Фазлитдин Сайфутдинович**
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Бобомурадов Турдикул Акрамович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот: **Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт маркази**

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашининг 2018 йил «__» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100140, Тошкент шаҳри, Боғишамол кўчаси, 223-уй. Тел./факс: (+99871) - 262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz).

Диссертация билан Тошкент педиатрия тиббиёт институти Ахборот – ресурс марказида танишиш мумкин (____ - сон билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100140, Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, 223 - уй. Тел./Факс: (+99871) 262-33-14).

Диссертация автореферати 2018 йил «__» _____ куни тарқатилди.
(2018 йил «__» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А. В.Алимов

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

К.Н. Хаитов

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

Д. И. Ахмедова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда ювенил ревматоид артрити (ЮРА) замонавий педиатрия ва ревматологиянинг ечими топилмаган муаммолардан бири бўлиб қолмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра «ЮРА дунёда болалар ҳаёт сифати пасайиши, юқори даражадаги ногиронлик, жамият ва оилага сезиларли ижтимоий-иқтисодий зарар келтирадиган касалликдир»¹. Сўнги йилларда «ЮРАнинг турли мамлакатларда тарқалганлиги 0,05% дан 0,6% гача кўрсаткични ташкил этади ва йилига ҳар 100000 болага 2 дан 19 гача касалланиш ҳолати тўғри келади»². Болалар ревматологик касалликлар ичида ЮРА олдинги ўринлардан бирини эгаллайди ва касалликнинг биринчи беш йиллигида 50% ортиқ болалар ва ўсмирлар меҳнатга лаёқатлилигини йўқотадилар.

Жаҳон миқёсида, болалар касалликлари, жумладан ювенил ревматоид артритни келиб чиқиш сабаблари, унинг кечиши ва даволаш тактикасининг натижалари бўйича юқори самарадорликка эришиш мақсадида қатор илмий-тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада аҳоли орасида ювенил ревматоид артритларни барвақт ташхислаш; учраш даражаси ва ривожланиш омилларини аниқлаш; беморларда умумий ва маҳаллий ўсишга таъсир этувчи турли омилларни аниқлаш; болаларда ювенил ревматоид артрит шакли ва кечиши вариантыга боғлиқ гормонал ҳолат хусусиятларини аниқлаш; болаларда суяк-мускул тизимининг структура-функционал ва минерал алмашинуви кўрсаткичлари ҳолатини баҳолаш; ЮРАни эрта ташхислаш ва кечишини прогноз лашнинг алгоритминини ишлаб чиқиш; амбулатория ва стационар шароитида сифатли даволаш ва реабилитация тизимини ишлаб чиқиш; асоратларини камайтириш, касаллик профилактикасига тизимли ёндашиш, аҳоли ҳаёт сифатини яхшилашга қаратилган тадбирларни такомиллаштириш илмий тадқиқотларнинг устивор йўналиши бўлиб қолмоқда.

Мамлакатимиз аҳолисининг турли қатламлари орасида терапевтик касалликларни эрта ташхислаш ва асоратларини камайтириш бўйича маълум натижалар олинди. Шу билан бир қаторда соғлиқни сақлаш тизимида бир қанча муаммолар мавжуд. Бу борада ҳаракат аъзолари, айниқса бўғим касалликларини аниқлаш ва олдини олиш муҳимдир. 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясида «...оила саломатлигини мустаҳкамлаш, оналик ва болаликни муҳофаза қилиш, оналар ва болаларнинг сифатли тиббий хизматга эришишини кенгайтириш, уларга ихтисослаштирилган ва юқори технологияларга асосланган тиббий ёрдам кўрсатиш, чақалоқлар ва болалар ўлимини камайтириш бўйича комплекс чора-тадбирларни янада

¹ Underweight and stunting, in: World health statistics 2010, Geneva, World Health Organization, 2010. <http://www.int/healthinfo/statistics>.

² Elhai M, Bazeli R, Freire V. Radiological peripheral involvement in a cohort of patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis at adulthood. J Rheumatol. 2013 Apr;40(4):520-7.

амалга ошириш»³ вазифалари белгиланган. Бундан келиб чиққан ҳолда аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш, болаларда ювенил ревматоид ташхислаш ва даволашнинг турли усулларини такомиллаштириш, айниқса улардан кузатиладиган асоратларни камайтириш алоҳида аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисидаги» ПФ-4947-сон Фармони, 2016 йил 2 ноябрдаги «Ўзбекистонда 2016–2020 йилларда оналик ва болаликни муҳофаза қилиш тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ–2650-сон ва 2017 йил 20 июндаги «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ-3071-сон қарорлари ҳамда бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Болалар ва ўсмирларда ЮРАнинг турли жиҳатлари бўйича кўплаб тадқиқотлар олиб борилганига қарамай, касалликнинг этиологияси, патогенези, шунингдек, ташхислаш масалалари тадқиқотчи ва амалиётчи шифокорлар диққат-эътиборидаги мавзу бўлиб қолмоқда (Hashkes PJ., 2013; Hilderson D, Euckmans L., 2012). ЮРАнинг сабаблари ва оқибатлари, шунингдек клиник ташхиснинг тўғри белгиланиши катта амалий аҳамиятга эга бўлиб, натижада, беморларнинг ушбу контингентини даволаш тактикаси ва чора-тадбирларини белгилайди (Horneff G., 2013; Узунова А.Н., Аксёнов А.В., 2012).

ЮРА кўп омилли касаллик бўлиб, унинг патогенези жуда мураккаб ва кўп ҳолларда етарлича ўрганилмаган. Замонавий нуқтаи назарларга кўра, ревматоид артритда патологик жараёнларни ривожлантирувчи асосий бўғинлардан бири иммун тизимнинг дисфункциясидир. Маълумки, иммунитет организмнинг гомеостаз бошқарувида меъёрда ҳам, турли патологик ҳолатлардаги асосий мослашув бўғинлари сифатида ҳам етакчи роль ўйнайди (Алимов А.В. ва бошқ., 2016; Anink J. et al., 2012).

Сўнги йилларда, хориж нашрларида касалликнинг юқори муддатларидаги ЮРА натижаларининг айрим параметрлари ҳақида маълумотлар (жумладан, саломатлилик ҳолати, функционал ҳолат, фаоллик, ремиссиянинг мавжудлиги, рентгенологик ўзгаришлар) келтирилган, бироқ кўплаб муаллифларнинг маълумотлари бир-бирига зид, бу масалага оид маҳаллий тадқиқотлар эса кам. Бундан ташқари, ЮРА натижаларига

³ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сон Фармони

бағишланган тадқиқотларда беморларнинг умумий жисмоний ривожланиши, касалликнинг экстраартикуляр кўриниши, узоқ йиллар сурункали яллиғланган бўғим касалликларига чалинган беморлардаги рентгенологик ўзгаришлар борасидаги маълумотлар тарқоқ, болалар ва ўсмирлар, катта ёшлиларда ЮРАнинг узоқ муддат кечишининг аниқ тавсифи мавжуд эмас (Скударнов Е.В., 2011; Bertilsson L. et al., 2013).

Касаллик фаоллигини баҳолаш, болаларда касалликнинг кучайишида полиартикуляр ва тизимли ЮРА юзага келишининг патогенетик механизмининг босқичларини, шунингдек организмнинг моддалар алмашуви механизмининг миқдорий ҳолатини аниқлаш, касалликларини камайтириш ва уларни даволаш самарадорлигини ошириш масалалари педиатриянинг энг долзарб муаммоси бўлиб қолмоқда.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасанинг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги.

Диссертация тадқиқоти Тошкент педиатрия тиббиёт институти илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №02090011 «Она, ҳомила, болалар ва ўсмирлар касалликларини эрта ташхислаш, даволаш ва профилактик усулларини ишлаб чиқиш» (2011-2016 йй) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади болалар ювенил ревматоид артритининг клиник кечишини замонавий хусусиятларини аниқлаш ва ушбу касалликнинг турли вариантларида прогнозлаш усулларини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

болалар ювенил ревматоид артритининг турли шакллари ва вариантлари клиник кечиши хусусиятларини аниқлаш;

ЮРА бўлган беморлар умумий ва локал ўсишига таъсир қилувчи турли омилларни баҳолаш;

болалар ювенил ревматоид артритининг турли шакли ва вариантлари клиник кечишида гормонал ҳолат хусусиятларини аниқлаш;

болалар минераллар алмашинуви кўрсаткичлари ва суяк-мускул тизими структура-функционал ҳолатини баҳолаш;

ЮРАни эрта ташхислаш ва кечишини прогнозлаш алгоритминини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Тошкент шаҳри клиникалари болалар кардиоревматологияси бўлимларида даволанган 3 ёшдан 16 ёшгача бўлган 315 нафар ЮРА синдромли ва 34 нафар амалий соғлом болалар олинди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида болалар вена қони зардоби гормонал ва минерал алмашинув тадқиқотлари учун олинди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда клиник (анамнез маълумотлари, объектив ҳолати ва касалликнинг кечиш динамикаси), функционал (ЭхоКГ, ЭКГ), инструментал (суяк тизими рентгенографияси, денситометрия), клиник-биокимёвий, гормонал ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

ревматоид артритнинг замонавий клиник кечишини патологик жараённинг персистив ва прогрессивлигига мойиллиги остида суст кечиши

билан тавсифланиши исботланган;

беморлар бўй ўлчамининг ортда қолиши ЮРАнинг клиник вариантлари, хусусан тизимли варианты билан ўзаро корреляцион боғлиқлиги кузатилган;

суяк метаболизмининг гипокальциемия, гиперкальциурия, гиперфосфатемия, гипомагниемия, остеокальцин даражасини пасайиши, жисмоний ривожланишнинг ортда қолиши кўринишларидаги остеопоротик бузилишлари ЮРАнинг полиартикуляр ва тизимли вариантларида нисбатан чуқурроқ тус олиши исботланган;

суяк тўқимасининг структура-функционал бузилишлари болаларда ЮРАнинг тизимли вариантыда полиартикуляр ва олигоартикуляр вариантларига нисбатан икки карра кўпроқ корреляцион аниқлиги исботланган;

ЮРА билан касалланган болаларда тиреоид статуснинг десинхронизацияси касалликнинг шакли ва давомийлигига ўзаро ишонарли даражада боғлиқлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ЮРА билан касалланган болалар суяк тўқимаси структура-функционал ҳолатини таклиф этилган усулда баҳолаш асосида ЮРА оқибатларини прогнозлаш мезонлари ишлаб чиқилган;

Ювенил ревматоид артрит бўлган болаларнинг жисмоний ривожланишдан ортда қолиши тўғридан-тўғри касаллик кечишининг клиник варианты ва оғирлиги билан узвий боғлилиги аниқланган;

қалқонсимон без гормонлари фаоллигининг бузилиши касалликнинг шакли, фаоллиги ва давомийлиги билан боғлиқлиги исботланган;

касаллик натижаларини ва даволаш чора-тадбирлар ҳажмини ўз вақтида аниқлашга имкон берувчи ташхислаш алгоритми ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқотда қўлланилган ёндошув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлари билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундаки, болаларда ювенил ревматоид артритнинг клиник шакллари ва мазкур болаларнинг жисмоний ривожланиши ўртасида боғлиқлик аниқ кўрсатиб берилган. Тадқиқот натижалари ювенил артритнинг ривожланиши ва кечишида гормонал ва минерал алмашинув ҳолатлари бузилиши, унинг тавсифланган вариантлари патологиянинг узлуксиз давоми эканлигини асосланиши касаллик патогенезининг янги жиҳатларини аниқлаш имконини бериши билан изоҳланади. АЦЦП кўрсаткичлари касалликнинг оғирлиги ҳамда салбий

прогноз шаклланишида индикатор бўлиб хизмат қилиши мумкинлиги исботланган ва эрта агрессив даво буюриш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, ЮРА билан касалланган болаларнинг жисмоний ривожланишдан ортда қолиши антропометрик аниқлаш, болалар гормонал тизимининг функционал фаоллиги ҳамда суяк тўқимаси структура-функционал ҳолатини таклиф этилган усулда баҳолаш ЮРА оқибатларини прогнозлаш имконини яратади. ЮРА оқибатлари эҳтимоллигини аниқлашда келтирилган прогнозлаш коэффициентлари ўз вақтида адекват даволаш усулини танлаш имконини беради.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Болаларда ювенил ревматоид артритнинг клиник-патогенетик жиҳатлари бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Болаларда гормонал ҳолат ва минераллар алмашинуви асосидаги ювенил ревматоид артритнинг турли клиник шакллларини ташхислаш усуллари» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 7 февралдаги 8н-р/22-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма болаларда ушбу касалликни ташхислаш аниқлигини ошириб, ҳар бир беморда бўғим ўзгаришларини адекват ва анча самарали даволаш схемасини қўллаш имконини яратган;

«Болаларда ювенил ревматоид артритни эрта ташхислаш ва унинг кечишини прогнозлаш» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 7 февралдаги 8н-р/22-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма маълумотлари болаларда ушбу касалликда бўғим ўзгаришларини прогнозлашга хизмат қилган;

болаларда ювенил ревматоид артритнинг ташхислаш ва прогнозлаш принциплари бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт маркази ва Қашқадарё вилояти кўп тармоқли болалар тиббиёт маркази клиник амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 7 февралдаги 8н-р/22-сон маълумотномаси). Жорий қилинган натижалар ювенил ревматоид артрит билан касалланган болаларда ташхислаш ва прогнозлашнинг янги услубларни қўллаш орқали эрта ташхислашни 1,6 мартага оширишга имкон берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқотнинг натижалари 2 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича 12 та илмий иш нашр этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, шундан, 4 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертация ҳажми 117 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, мақсад ва вазифалари, шунингдек тадқиқотнинг объект ва предмети шакллантирилган, тадқиқот ишининг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, илмий янгиликлар ва тадқиқотнинг амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини жорий қилиш, чоп этилган ишлар ва диссертация структураси ҳақида маълумотлар берилган.

Диссертациянинг «**Ювенил ревматоид артритнинг асосий клиник-патогенетик жиҳатлари**» деб номланган биринчи бобида адабиётлар шарҳи келтирилган. Маҳаллий ва хорижий адабиётларидаги муаммонинг замонавий ҳолати таҳлил қилинган. Ушбу патологиянинг тиббий-ижтимоий жиҳатлари акс эттирилган, болаларда ювенил ревматоид артритнинг айрим патогенетик хусусиятлари тасвирланган. Асосий эътибор ювенил ревматоид артритнинг дифференциациявий даволаш тамойилларига қаратилган.

Диссертациянинг «**Ювенил ревматоид артритли беморлар тавсифи ва қўлланилган тадқиқот усуллари**» деб номланган икинчи бобида 3 ёшдан 16 ёшгача ЮРА бўлган 315 нафар текширилган болаларнинг умумий тавсифи келтирилган. Назорат гуруҳини худди шу ёшдаги 34 та мутлак соғлом болалар ташкил этади. Жинсга қараб тақсимлашга мос равишда, ЮРА бўлган болалар ўртасида ўғил ва қиз болаларнинг ўзаро нисбати (49,4 ва 50,6%) деярли бир хил.

ЮРАни эрта ташхислашнинг етарлича аниқ мезонларига қарамай, кузатилаётган беморларда касалликни ташхислашга учта ҳолатда бир йилдан ошиқроқ вақт ҳаракат қилдик ва фақат 49 та (15,6%) беморда ташхис ўз вақтида белгиланди.

Жисмоний ривожланишнинг баҳоси антропометрик кўрсаткичлар – узунлик ва тана вазнига асосан ўтказилди. Барча болаларда ўсиш тезлигининг кўрсаткичлари (см/йил), шунингдек, трансформациялаштирилган ўсиш тезлигининг ушбу хронологик ёш ва жинс учун ўртача аҳоли сонидан ортиши даражасини тавсифловчи стандарт оғишма (SDS) кўрсаткичлари ҳам ҳисобланди.

Болаларнинг жисмоний вояга етишини комплекс баҳолаш учун суяк ёши (КВ)ни белгилаш билан билан бўғимлари ва қўл қафти рентгенографияси маълумотларига кўра скелетнинг ўсиш даражаси таҳлил қилинди. Скелетнинг дифференцировкаси (КВ) Грейлих ва Пайл, шунингдек, Вайтхауз ва Таннер томонидан ишлаб чиқилган меъёр бўйича баҳоланди. Шунингдек, суяк ёши Садофьев бўйича шикастланмаган тирсак бўғимлари рентгенограммаси маълумотларига кўра баҳоланди.

Барча бемор болаларни текширишда умумклиник тадқиқот методидан ташқари, эндокрин бузилишлар кўрсаткичлари (ТТГ, Т3, Т4) қўлланди.

Суяк-мускул тўқималарининг структуравий-функционал хоссаларини ўрганишда остеоденситометрия ва биокимёвий таҳлил усуллари

фойдаландик.

Олинган натижаларнинг статистик таҳлили ўзгарувчан статистика усули ёрдамида олиб борилди. Фарқлар ишончилигини Стъюдент (t) мезони асосида хатолар эҳтимоллигини (P) ҳисоблаш билан меъёрий тақсимланиш ва асосий дисперсия тенглигини текширишда (F – Фишер мезони) баҳоланди. Корреляцион таҳлил Спирмен (Rs) ва Пирсон (r) усулларида фойдаланиб ўтказилди.

Диссертациянинг «**Болалар ювенил ревматоид артрити турли вариантларининг клиник тавсифи**» деб номланган учинчи бобида болалардаги ЮРАнинг клиник ва антропометрик тадқиқотлари натижалари таҳлил қилинган.

Наслий оғир ҳолат ЮРА бўлган кўп – 52,4% (165) болаларда кузатилди. Она томондан наслий мойиллик 57,0% (94) болада, ота томондан 43,0% (71) болада белгиланди. Ҳомиладорлик вақтида она организмига тератоген омиллар таъсирида вирусли инфекциялар туфайли ЮРАга мойиллик билан туғилишнинг юқори эҳтимоллигини ҳисобга олиб, текширилаётган болаларнинг оналарида ҳомиладорлик даврини таҳлиллашга қизиқиш уйғонди. ЮРА билан касалланган болалар оналарининг ярмида (29 – 50,9%) ҳомиладорлик тушиш хавфи билан ўтган. 3 та (5,3%) она ҳомиладорликнинг III уч ойлигида ОРВИга чалинишган. 11 та (19,3%) онада жинсий соҳада касаллик аниқланди. 12 та (21,05%) она ҳомиладорлик даврида гормонал воситалар қабул қилишган. Текширилаётган бемор болаларнинг ярмидан кўпи сунъий озиклантирилган (65 – 52,4%).

Болалар инфекцияси орасида энг кўп сувчечак кузатилди (71 – 57,2%); ҳар бешта бола қизилча билан касалланган - 25 (20,1%). Бунда болалар деярли ОРВИ билан касалланмаган, шамоллаш касалликлари билан (8 - 6,4%) ва ичак инфекцияси (5 - 4,0%) билан даволанган. Аллергик ҳолатлар ЮРАнинг энг кўп йўлдоши сифатида етарлича (72 – 58,06%) болаларнинг ярмидан кўпида аллергия касаллигининг айрим турлари аниқланди. Сигир сутини кўтара олмаслик 15 та (12,09%) болада белгиланди.

Текширилаётган беморларнинг мутлақо кўпчилигига 3 ойдан ва ундан кўпроқ муддатда давом этаётган артрит, эркин ҳаракатлана олмаслик, 3 ой олдин ёки кечроқ пайдо бўлган иккинчи бўғим артрити, майда бўғимларнинг симметрик шикастланиши, бўғим бўшлиқларидаги йиринг каби мезонлар хос бўлган. Шикастланган бўғимда оғриқ, шиш, деформация ва ҳаракат чегараланиши кузатилди. Кўп ҳолларда йирик ва ўрта бўғимлар - тизза, оёқ тирсақлари, биллак, тирсақ, сон-тос шикастланган.

Рентгенологик жиҳатдан Штейнброккер бўйича II даража устунлиги белгиланди. Бу вариантнинг ўткир даражада бошланиши бошқаларга қараганда кўпроқ биллак, панжа бармоқ суяги ва бармоқлараро бўғимлар жараёнларида кузатилди.

Касаллик фаллигининг биринчи даражаси 4 тадан ошиқ бўғимлар шикастланган, СОЭнинг минимал кўрсаткичлари соатига 20 мм\сгача, СРБ меъёрий миқдорда бўлган 161 та (51,1%) беморда; иккинчи даража

артритнинг интермит кўринишида ва СОЭ кўрсаткичи 40 мм/с, чегараланган миқдорда СРБ ошган 120 нафар (38,1%) болада, учинчи даража артритнинг тизимли бошланиши мавжудлигида, шишган ва касалланган бўғимлар сони жуда юқори, бир соатдан ошиқроқ вақтгача ҳаракатлана олмаслик ва юқори гуморал фаоллик – СРБнинг юқори кўрсаткичи ва/ёки мусбат РФ, СОЭ соатига > 40 мм / с бўлган 34 та (10,8%) беморда белгиланди.

Бундан ташқари, DAS4 ёрдамида ревматоид жараён фаоллигини баҳолашда: 1-даража фаоллик $DAS4 < 2,4$ бирлик кўрсаткичида баҳоланди; 2-даража фаоллик $2,4 < DAS4 < 3,7$ бирлик оралиқдаги кўрсаткичларга хос бўлган; 3-даража фаоллик - $DAS4 > 3,7$ бирликда белгиланди. Гуруҳлардаги DAS4нинг ўртача кўрсаткичи тахминан белгиланган чегаралар билан мос бўлган (1-жадвал).

1-жадвал.

Текширилаётган беморларда DAS4 индекси ёрдамида ревматоид жараёни фаоллиги кўрсаткичлари

Кўрсаткич	Фаолликнинг 1-даражаси	Фаолликнинг 2-даражаси	Фаолликнинг 3-даражаси
DAS4	1,83±0,02 1,37 -2,29	3,09±0,1 2,48-3,7	4,12±0,2 3,71-4,54

DAS4 кўрсаткичларининг гуруҳлар ичидаги таҳлили минимал фаоллик бўлган беморлар гуруҳида параметрлар сезиларли ўзгармади ёки кўп болаларда пасайишга мойиллик бўлган, 2-даража белгиланган беморларда 59,3% ҳолатда DAS4 ошгани, 40,6% ҳолатда айрим пасайишлар ёки параметрларда ўзгаришларнинг йўқлигини кўрсатди. Фаолликнинг 3-даражаси белгиланган беморларда 44,4% ҳолатда DAS4 сезиларли ошгани билан параллел равишда фаоллик ошгани (СОЭ 46дан 50 мм/сгача (48,5±2,6 мм/с), СРБ- 6 мг/%дан 36 мг/% гача (19,8±4,5 мг/%) ва полиартрит бўлган беморлар сони ошгани билан кузатилди. 55,6% ҳолатда DAS4 кўрсаткичи сезиларли ўзгармади ёки сезилмас пасайишга мойил бўлишган.

Ремиссия муддатлари таҳлили, 82,1% беморларнинг мутлақо кўпчилигида ремиссиянинг ўртача давомийлиги 4 ойни ташкил этганини, бунда касалликнинг фаоллашган даражасига боғлиқлик аниқланганини кўрсатди. Бу олиб борилган терапиянинг тўлиқ клиник-лабораториявий ремиссияга олиб келмаслигини, натижада касалликнинг тез-тез қайталаниши ва ривожланиши кузатилишини кўрсатади. Шундай қилиб, клиник вариантлар ва ювенил ревматоид артритнинг таҳлили касаллик кечишининг агрессив ва ривожланиш хусусиятини кўрсатди, бу касалликнинг замонавий ёш эволюциясини акс эттиради ва ушбу касалликни даволашнинг самарали усуллари топиш зарурлигини кўрсатади.

170 нафар болада ўртача ўсишдан стандарт (SDS) оғишма кўрсаткичларига трансформацияланган антропометрик маълумотлар натижаларига кўра беморлар 2 гуруҳга бўлинди: SDS -2 ва камроқ кўрсаткичлар билан 67 та бола (20 та ўғил ва 47 та қиз) биринчи гуруҳни ташкил этди, яъни гуруҳдаги болаларда ўсиш кўрсаткичлари меъёр

чегарасидан паст бўлган. Иккинчи гуруҳни ўсиш кўрсаткичи 2 SDS дан ортган 103 нафар (28 та ўғил бола ва 75 та қизлар) бемор ташкил этди, яъни ўсиш ушбу жинс ва ёш учун меъёр чегараларини ошиб ўтган. Гарчи жисмоний ривожланишдан орқада қолган болалар 1-гуруҳда $5,5 \pm 3,3$ ёш иккинчи гуруҳда $4,3 \pm 2,6$ ёшга қарши эрта ёшда касалланган бўлишса-да, гуруҳлар ўртасида жинс таркибида фарқ белгиланмади. Касалликнинг ўртача давомийлигида барча гуруҳларда $78,3 \pm 2,8$ ой (24дан 160 ойгача) ташкил этганда, ўртача давомийлик 1-гуруҳда ($84,3 \pm 4,5$ ой.) иккинчи гуруҳга қараганда ($72,33 \pm 3$ ой) ишончли юқори бўлган. 1-гуруҳда ЮРАнинг тизимли варианты билан касалланган беморлар сони кўп бўлган ($p < 0,01$), шу билан бирга 2-гуруҳда ЮРАнинг олигоартикуляр варианты билан касалланган болалар кўп бўлган ($p < 0,05$).

Текширилаётган гуруҳларда SDS ўсиш кўрсаткичларини таҳлиллада биринчи гуруҳда уларнинг иккинчи гуруҳга нисбатан сезиларли камлиги белгиланди, ушбу қонунийлик ЮРАнинг барча шакллари учун ҳаққоний бўлган (2-жадвал).

Болаларнинг 2 йил давомида босқичма-босқич кузатувдаги ўсиш тезлигини баҳолашда биринчи гуруҳда унинг иккинчи гуруҳга нисбатан ишончли паст бўлгани белгиланди ($2,83 \pm 1,81$ см/йилига ва $5,18 \pm 2,34$ см/йилига мос равишда $p < 0,05$).

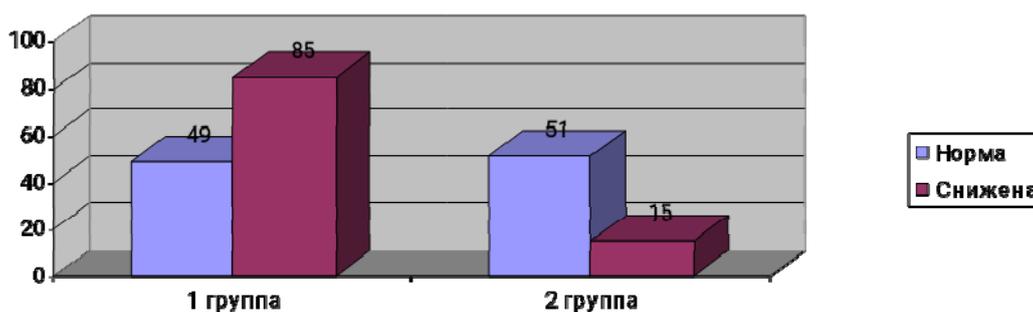
Шу билан бирга, иккала гуруҳда ҳам болалар сўнгги кузатув йилида ўсишнинг нормал тезлигида бўлишган (SDS ўсиш тезлигининг стандарт оғишган коэффиценти 2 мартага ортди), шунингдек паст ўсиш тезлигида ҳам (SDS ўсиш тезлиги тенг бўлган ёки 2 марта паст).

2-жадвал.

Текширилаётган гуруҳларда ЮРАнинг турли шаклларида SDS ўсиш кўрсаткичи

ЮРА варианты	I группа	II группа	Ишончлилик
Тизимли	$-3,56 \pm 1,49$	$-0,2 \pm 1,19$	$< 0,001$
Полиартикуляр	$-2,61 \pm 1,35$	$-0,1 \pm 1,1$	$< 0,001$
Олигоартикуляр	$-1,63 \pm 0,10$	$0,3 \pm 1,1$	$< 0,001$
Танлаш бўйича	$-2,95 \pm 1,52$	$-0,08 \pm 0,1$	$< 0,001$

Биринчи гуруҳда паст ва нормал ўсиш тезлиги деярли бир хил болалар сонидан белгиланди, шунда иккинчи гуруҳда кўпчилик болалар ўсишнинг нормал тезлигига эга бўлишган (1-расм).



1-расм. SDS ўсиш тезлигининг кўрсаткичи

ЮРА бўлган беморларда суяк ёшини (КЁ) баҳолаш биринчи гуруҳда хронологик жиҳатдан 2 йилга ва кўпроқ КЁ орқада қолган болалар сони (61.2%) иккинчи гуруҳга нисбатан (20,3%) ишончли кўп бўлганини ($p < 0,01$) кўрсатди. Биринчи гуруҳда 32 та (47,6%) болада КЁнинг орқада қолиши 4 йилдан юқори бўлган. Иккинчи гуруҳда бундай кескин орқада қолиш ҳеч қайси болада белгиланмади ($p < 0,01$).

Шундай қилиб, ЮРА бўлган 170 нафар беморда жисмоний ривожланиш кўрсаткичлари 40% болада ўсишнинг бузилишини кўрсатди, улардан 17%ида - 4 SDS ўсиш сезиларли паст, 23% ида эса – мўътадил (SDS ўсиш -2дан -4 SDSгача).

Диссертациянинг «Болалар ювенил ревматоид артрити кечишининг турли шаклларида гормонал ҳолат ва минераллар алмашинуви хусусиятлари» деб номланган тўртинчи бобида ЮРА бўлган болаларда гормонал статус ва минераллар алмашинувининг биокимёвий маълумотлари таҳлил қилинган.

ЮРА бўлган болаларда гипофизар-тиреоид тизим гормонлари миқдорини тадқиқ қилиш ТТГ миқдорининг $1,5 \pm 0,06$ мМЕ/лгача ишончли пасайганини ($p < 0,05$), Т4 кўрсаткичи $91,9 \pm 2,57$ нмоль/лгача ошганини аниқлади ($p < 0,001$), бу соғлом болаларга нисбатан деярли 2 марта юқори (3-жадвал) ва Т3 миқдорининг $2,53 \pm 0,13$ нмоль/лгача ошгани аниқланди ($p > 0,05$).

3-жадвал.

ЮРА бўлган беморларда касаллик шакли, фаоллиги ва давомийлигига боғлиқ тиреоид гормонлар кўрсаткичлари

		ТТГ, мМЕ/л	Т ₃ , нмоль/л	Т ₄ х10, нмоль/л
1.	Назорат	$1,96 \pm 0,08$	$1,93 \pm 0,07$	$5,71 \pm 0,4$
2	Бўғим шакли	$1,45 \pm 0,08^*$	$2,43 \pm 0,09^*$	$10,3 \pm 0,3^*$
3	Полиартикуляр	$1,52 \pm 0,04^*$	$2,34 \pm 0,1^*$	$11,2 \pm 0,3^*$
4	Олигоартикуляр	$1,57 \pm 0,09^*$	$2,53 \pm 0,02^*$	$8,7 \pm 0,9^*$
5	Ремиссия	$1,36 \pm 0,07^*$	$2,75 \pm 0,08^*$	$12,1 \pm 0,5^*$
6	Паст фаоллик	$1,42 \pm 0,05^*$	$2,58 \pm 0,1^*$	$10,8 \pm 0,4^*$
7	Ўргача фаоллик	$1,7 \pm 0,09^*$	$2,44 \pm 0,1^*$	$8,2 \pm 0,3^*$
8	1-3 йил	$1,47 \pm 0,07^*$	$3,51 \pm 0,15^*$	$10,3 \pm 0,7^*$
9	3-6 йил	$1,43 \pm 0,03^*$	$2,68 \pm 0,1^*$	$9,1 \pm 0,4^*$
10	6 йилдан кўпроқ	$1,59 \pm 0,09^*$	$1,47 \pm 0,09^*$	$9,7 \pm 0,6^*$
11	Паст бўйли болалар	$1,38 \pm 0,08^*$	$2,62 \pm 0,07^*$	$11,9 \pm 0,4^*$

Изоҳ: * - ишончилилик назорат гуруҳи билан таққослашдаги фарқда.

Касалликнинг клиник шаклларига боғлиқ гормонлар кўрсаткичларини таҳлил қилишда ТТГ концентрациясининг ЮРАнинг тизимли вариантыда янада кўпроқ пасайиши билан камайгани, Т4 миқдорининг бўғим-висцерал шаклда юқори кўрсаткичлар билан ишончли ошгани белгиланди. Бунда Т3 миқдори бўғим шаклида бир мунча юқори бўлган. Бу маълумотлар кўпроқ акс этган гормонлар секрецияси ўзгаришлари касалликнинг тизимли оғир вариантыда кузатилганини кўрсатди. Энг паст ТТГ миқдори касаллик давомийлиги 3 йилдан 6 йилгача бўлган болаларда аниқланди. Т3 ва Т4

миқдори соғлом болаларга нисбатан юқори бўлса-да, касаллик олдиндан давом этаётганлигининг ошиши унинг пасайишга мойиллигини кўрсатади. Болаларда паст ўсишдаги минерал ҳолатнинг кўрсаткичларини ўрганишда SDS ўсиш кўрсаткичларининг қон зардобида Са, Р ва Mg кўрсаткичи миқдори билан ва Р экспрессиянинг сийдик билан ўзаро муносабатини белгилади (4-жадвал).

4-жадвал.

SDS ўсишга боғлиқ минерал алмашинуви бузилишининг кўрсаткичлари (M±m)

Гуруҳлар	Қонда			Сийдикда	
	Са, ммоль/л	Р, ммоль/л	Mg, ммоль/л	Са, ммоль/л	Р, ммоль/л
< SDS -2	2,29±0,02	1,1±0,07	0,66±0,04	2,84±0,1	12,5±0,2
> SDS -2	2,48±0,04*	1,34±0,03*	0,81±0,05*	2,41±0,2*	17,4±0,7*

Изоҳ: Р – ишончилилик кўрсаткичлар фарқига кўра: *- p < 0,05

Полиартикуляр ва олигоартикуляр шаклларда қон зардобининг фосфор ўртача кўрсаткичларининг камайгани ва кальцийнинг пешоб билан кунлик экспрессиясининг ошгани белгиланди (p < 0,05). Шундай қилиб, бўғим шаклида умумий кальций миқдори 2,33±0,05 ва 2,34±0,06 ммоль/л, ноорганик фосфор — 1,22±0,06 и 1,21±0,07 ммоль/л ни ташкил этди; Полиартикуляр ва олигоартикуляр шаклларда шаклларда - 2,30±0,02 ммоль/л, 1,17±0,09 ммоль/л ни мос равишда ташкил этди, бу суяк резорбцияси жараёнининг тезлашганини кўрсатди.

ЮРАнинг тез ривожланиб кечишида касалликнинг секин ривожланиб кечишига қараганда қон зардобида Са, Mg нинг паст миқдори, пешобда Са миқдорининг ошиши белгиланди. Яллиғланиш жараёни фаоллигининг ошишида қон зардобида Са (p < 0,01) ва Mg (p < 0,05) миқдорининг камайгани, бир вақтнинг ўзиде Са экспрессиясининг пешобда ошгани белгиланди (p < 0,05) ва Р (p < 0,05).

ЮРА бўлган 36 та беморда суяк-мускул тизимининг структуравий-функционал ҳолати ўрганилди. ЮРА бўлган беморларда ультра товушли денситометриянинг асосий кўрсаткичларини қиёслаб таҳлил қилишда КГ билан таққослаганда барча кўрсаткичларнинг ишончли пасайгани аниқланди. (p < 0,001) (5-жадвал).

5-жадвал.

Суяк тўқималари структура-функционал ҳолати тавсифи

Таҳлил қилинаётган кўрсаткичлар	Айнан ёшдаги соғлом болалар n=20	ЮРА бўлган беморлар n=36	ишончилилик, Р.
Зичлик индекси (ИП, %)	91,23±0,94	72,08±0,83	< 0,001
Ультратовушнинг кенг чизиқли сустлашуви (ШОУ, дБ/МГц)	98,66±0,84	82,14±0,6	< 0,001
Ультратовуш тезлигининг тарқалиши (СРУ, м/с)	1582,12±1,07	1538±1,46	< 0,001

Изоҳ: Р – ишончилилик ЮРА назорат гуруҳидаги беморларнинг кўрсаткичлари фарқига кўра

Бунда ИП КТ кўрсаткичлари 21 та (15,0%) ЮРА бўлган беморларда ёш меъёри оралиғида бўлган; КГ дан паст кўрсаткичлар 119та (85,0%) болада (улардан 51 таси (82,3%) ўғил бола ва 68 таси (87,2%) қизлар), ИП КТ кўрсаткичларининг меъёрдан юқорилиги аниқланмади. ЮРА бўлган беморларнинг кўпчилигида СФС КТнинг остеопения шаклида бузилиши – 66 та (47,1%) ва остеопороз – 53 нафар (37,9%) текширилаётганларда устун бўлган. СФС КТнинг остеопороз шаклида бузилиши қизлар гуруҳида 1,5 марта кўпроқ қайд этилди.

ИП КТ индексининг SD нисбатан 2,5 мартадан кўпроқ пасайиши 17 та (42,5%) касалликнинг 6 йилдан бери давом этаётган гуруҳдаги болаларда белгиланди; 13 та (33,3%) бемор – касаллик 4 йилдан 6 йилгача давом этаётганида; 19 та (31,1%) касаллик 3 йилгача давом этган беморларда белгиланди, бу остеопорознинг мавжудлигини кўрсатди.

Услубий тавсия натижаларининг самарадорлигини баҳолаш ва жорий этиш учун болаларда ЮРА пайдо бўлишини эрта ташхислаш усуллари ва гормонал кўрсаткичлар, минераллар алмашинуви ва суяк-мускул тизимининг структуравий-функционал ҳолати асосида унинг кечишини прогнозлаш тақдим этилди (6-жадвал).

6-жадвал

Болаларда ЮРА эрта пайдо бўлишини ташхислаш ва кечишини башоратлаш жадвали

Кўрсаткичлар	1 балл	2 балл	3 балл
Денситометрия (Z-критерии)	<1 SD	1-2,5 SD	2,5 SD<
Са, ммоль/л	>2,5	2,34-2,30	2,30<
Р, ммоль/л	>1,48	1,21-1,17	1,17<
Мg, ммоль/л	>0,85	0,81-0,76	<0,76
ТТГ, мМЕ/л	>1,96	1,97-1,7	<1,7
Т ₃ , нмоль/л	>1,93	1,94-2,44	<2,44
Т ₄ , нмоль/л	<5,7	5,8-8,2	>8,3

Бемор ҳолатини ушбу жадвалда келтирилганлар бўйича баҳолаш балларни умумийлаштириш ва умумий кўрсаткични чиқариш билан яқунланади. Олинган кўрсаткичлар бошланғич кўрсаткичлар шкаласи ва касаллик шаклига кўра таққосланади ҳамда ремиссия босқичини прогнозлайди.

Агар бола 7-9 балл тўпласа – ЮРА бўғим шаклининг ремиссия босқичидаги паст фаоллиги; 10-14 балл – ЮРА бўғим шаклининг ўртача фаоллигида ремиссия босқичида суяк тўқималарининг структуравий-функционал ҳолатининг бузилиши (остеопения) белгиланади; 15-21 балл – касалликнинг юқори фаоллиги, полиартикуляр ва олигоартикуляр шакллари, суяк тўқималарининг структуравий-функционал ҳолатининг бузилиши (остеопороз), гипофизар-тиреоид тизимда бузилиш белгиланди.

Тақдим этилган ЮРАнинг эрта пайдо бўлиши диагностика жадвалининг сезувчанлик ва ўзига хослигини баҳолашда ва унинг кечишини прогнозлашда ушбу усулнинг сезувчанлиги 92%ни мос равишда, ўзига хослик – 94%,

умумий аниқлик – 95%ни мос равишда ташкил этди.

Диссертациянинг «Ювенил ревматоид артрит натижасини башоратлаш» деб номланган бешинчи бобида ЮРА натижаси эҳтимоллигини белгилаш учун Вальд таҳлили натижаси асосида тузилган, прогностик коэффициентлар келтирилган, ҳар бир белги (+) ёки (-) белги билан ўзининг миқдорий ўлчамига эга. Хулосани белгилаш учун қабул қилинган бошланғич миқдор (95% эҳтимоллик билан) ± 13 га тенг. У алгебра йўли билан ҳар бир жадвалда келтирилган белгиларнинг прогностик коэффициентларини қўшиш билан олинади (8-жадвал).

Асосий шарт сифатида прогнозлашда ЮРА бўлган бемор баъзи стандарт шароитда бўлиши, ҳозирги вақтда касалликни даволашга ишлатиладиган дори-дармонларни қабул қилиши ва ҳоказолар, бундан ташқари аниқроғи, кўпинча прогноз хатосига тегишли бўлган ё яхши томонга ё ёмон томонга оғиш кабилар белгиланади. Тақдим этилган жадвалда тахминан 5% прогноз хатоси режалаштирилган. Прогнознинг реаллик билан фарқи иккита сабабга боғлиқ бўлади. Биринчидан, прогнозлаш вақтида ҳамма таъсир этувчи омиллар ҳисобга олинмайди; иккинчидан, бола саломатлигига кейинчалик қўшилиб кетадиган омиллар таъсир кўрсатади, шунинг учун прогнозни белгилашда ҳисобга олинмаган.

8-жадвал

ЮРА натижаларини белгилаш учун прогностик коэффициентлар

	Салбий прогноз	ПК	Ижобий прогноз	ПК
1	Экссудацияли бўғимлар сони учтадан кўп	-2,5	Экссудация бўғимлар сони учтадан кам	+1,5
2	Касалланган бўғимлар сони бештадан кўп	-2,0	Касалланган бўғимлар сони бештадан кам	+2,0
3	Ричи индекси 10тадан кўп	-3,0	Ричи индекси 10тадан кам	+2,5
4	Эрта босқичда яра мавжудлиги	-3,5	Эрта босқичда яра йўқлиги	+3,0
4	Фаол бўғимлар сони 10 тадан кам	-3,5	Фаол бўғимлар сони 10 тадан кўп	+2,0
5	DAS4 индекси > 3,5	-4,0	DAS4 индекси <3,5	+3,0
6	СОЭ 30 мм/с дан кўпроқ	-3,0	СОЭ 30 мм/с дан камроқ	+2,5
7	СРБ миқдори 24 мг/%дан кўп	-2,5	СРБ миқдори 24 мг/% дан кам	+2,0
8	АЦЦП кўрсаткичларининг ошиши >30,0 Ед/мл	-4,5	АЦЦП кўрсаткичларининг ошиши <30,0 Ед/мл	+4,2
9	Асосий терапиянинг кеч бошланганлиги	-4,0	Асосий терапия касалликнинг илк пайтидан бошланган	+3,5

Агар шифокор текширишнинг биринчи босқичиданоқ бу омилларни ҳисобга олса ва уларнинг пайдо бўлишини олдиндан кўра олса, прогноз аниқлиги ошади. Умумийлаштирилган прогностик коэффициент шартли бошланғич ўлчамдан кам бўлган ҳолатларда (± 13), олинган натижалар ҳисобга олинishi ва профилактик чора-тадбирларни амалга оширишда қўлланиши шарт.

Шундай қилиб, ПК ($\pm 10,0$) баллар жамланмасида (90 % эҳтимоллик даражаси ёки 10 тадан 8 та имконият) прогнозланадиган ходисаларнинг амалга ошишининг жуда юқори эҳтимоли ҳақида гапиришимиз мумкин, ПК

(± 6,0) баллар жамланмасида хавфнинг 4 марта ошганини; ПК (± 3,0-5,5) баллар жамланмасида прогнозланган ҳолатларнинг амалга ошиши мумкинлиги ҳақида гапирамиз.

Прогностик жиҳатдан салбий белгилар: касалликнинг фаоллиги (кўп сонли касалланганлар ва бўғимлар шиши), эрта босқичларда эрозиянинг мавжудлиги, СОЭ ва ёки СРБ миқдорининг, шунингдек АЦЦП кўрсаткичларининг ошиши касаллик ривожлангани ва беморнинг юқори ногиронлик хавфини прогнозлашга асос бўлади. ЮРАда ёмон прогноз, шунингдек, бўғимлар деструкциясини рентгенологик ривожланишини, таянч-ҳаракат аппарати функциясининг қайтарилмас пасайишининг шаклланишини, бўғимларда хирургик операцияларни амалга оширишга бўлган талаб хавфининг ошиши ва беморлар ҳаёти давомийлигининг қисқаришини билдиради. Салбий натижаларни прогнозлаш ўлим кўрсаткичларини кўрсатмай қолмайди, у ўзининг бутун кучини ва замонавий тиббиёт воситаларини бундай натижанинг олдини олишга қаратиши шарт.

Шундай экан, ЮРАнинг салбий натижалари хавфини белгилаш учун прогностик ёндашувларни қўллаш касаллик ривожланиши олдини олишнинг замонавий ва самарали ҳамда даволаш тактикасининг оптимал вариантини танлаш йўли ҳисобланади.

ХУЛОСА

1. Жинсий етилмасдан олдин касалланган 40% беморда кузатилган жисмоний ривожланишнинг орқада қолиши ЮАнинг энг кўп учрайдиган асорати ҳисобланади. ЮРА бўлган беморларда ўсишнинг бузилишига ёрдам берувчи сабаблар орасида ЮРАнинг патогенетик механизмларига боғлиқ омиллар (касалликнинг фаоллиги назорат қилиб бўлмайдиган клиник тури), ГК терапия ва конституционал-генетик омилларга салбий таъсири тенг аҳамиятга эга;

2. Болаларда суяк тўқималарининг структуравий-функционал параметрларининг ўзгариши, ЮРАнинг полиартикуляр, олигоартикуляр ва бўғим шакллари бўлган беморлар хусусиятларига кўра фарқ қилган, бунда бу ўзгаришларнинг акс этиши касаллик шаклига боғлиқ бўлади;

3. Олинган маълумотлар болалардаги ЮРАнинг турли шакллари суяк тўқималари структуравий-функционал кўрсаткичларни ўрганиш зарурлигини кўрсатади, бу реабилитация чора-тадбирларини олиб бориш самарадорлигини баҳолашга имкон беради;

4. ЮРА бўлган болаларда қалқонсимон без гормонларининг кучайишида пайдо бўладиган эндокрин тизим ишлашида десинхронизация кузатилади, бузилишнинг акс этиши касалликнинг шакли ва давомийлигига боғлиқ;

5. ЮРА синдромли бемор болаларда суяк тўқималари структуравий-функционал параметрларининг ўзгариши турли даражада акс этган остеопароз ёки остеопения шаклида пайдо бўлади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.29.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ
ПЕДИАТРИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

РАХИМГАЗИЕВ УМИД ГАЗИВАЕВИЧ

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА У ДЕТЕЙ**

14.00.09 – Педиатрия

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

ТАШКЕНТ – 2018

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №B2017.1.PhD/Tib56.

Диссертация выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте.

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

- Научный руководитель:** **Шамансурова Эльмира Амануллаевна**
доктор медицинских наук, профессор
- Официальные оппоненты:** **Шамсиев Фазлитдин Сайфутдинович**
доктор медицинских наук, профессор
- Бобомурадов Турдикул Акрамович**
доктор медицинских наук, профессор
- Ведущая организация:** **Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии**

Защита диссертации состоится «__» _____ 2018 г. в «__» час. на заседании Научного совета по присуждению ученых степеней DSc.27.06.2017.Tib.29.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте (Адрес:100140, г.Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, 223.Тел./факс: (+99871) 262-33-14, e-mail: mail @tashpmi. uz).

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

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2018 год.
(Протокол рассылки № __ от _____ 2018 года).

А. В. Алимов

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

К.Н. Хаитов

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

Д. И. Ахмедова

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) является одной из наиболее актуальных проблем педиатрии и ревматологии. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ЮРА – это заболевание, которое снижает качество жизни, приводит к высокому уровню инвалидизации и значительным социально-экономическим потерям для общества и семьи¹. По результатам различных исследований распространенность ЮРА в разных странах составляет от 0,05% до 0,6%, а заболеваемость от 2 до 19 случаев в год на 100000 детского населения². Среди ревматологических заболеваний у детей ЮРА занимает одно из первых мест и в 50% случаев приводит к потере трудоспособности в течение первых пяти лет заболевания.

На сегодняшний день в мире основным направлением научных исследований является определение роли патогенетических механизмов в диагностике и лечении детских болезней, в частности ювенильного ревматоидного артрита, а так же роли различных факторов, способствующих нарушению общего и локального роста у больных ЮРА особенностей физического развития ребенка; установление особенности гормонального статуса у детей с ювенильным ревматоидным артритом у детей в зависимости от формы, и вариантов течения заболевания; оценить состояния показателей минерального обмена и структурно-функционального состояния костно-мышечной системы у обследуемых детей; разработать алгоритм для ранней диагностики и прогноза течения ЮРА.

В нашей Республике важную роль играет осуществление комплексной программной деятельности, направленной на раннюю диагностику и сокращение осложнений соматических заболеваний. Согласно Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан на 2017–2021 годы, для дальнейшего улучшения оказания медицинской помощи населению поставлены важные задачи, направленные на «укрепление здоровья семьи, защиту матери и ребенка, оказание высококвалифицированной технологической медицинской помощи матери и ребенку, внедрение комплексных мер по снижению младенческой и детской смертности»³. Исходя из этого, необходимо поднять на новый уровень качества оказания медицинской помощи населению, создание здоровой среды, снижение распространенности ювенильного ревматоидного артрита и улучшение качества жизни больных, особенно среди детей, разработка оптимальных методов лечения данной патологии.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит решению задач, предусмотренных в Постановлениях Президента Республики

¹ Underweight and stunting, in: World health statistics 2010, Geneva, World Health Organization, 2010. <http://www.int/healthinfo/statistics>.

² Elhai M, Bazeli R, Freire V. Radiological peripheral involvement in a cohort of patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis at adulthood. J Rheumatol. 2013 Apr;40(4):520-7.

³ Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года №УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан».

Узбекистан: УП-4947 указ президента от 7 февраля 2017 года «Пять приоритетных направлений стратегии Действий развития Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», ПП-2650 постановление президента от 2 ноября 2016 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы охраны материнства и детства в Узбекистане на 2016-2020 годы», ПП-3071 постановление президента от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Связь исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в рамках приоритетного направления развития науки и технологий республики VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Несмотря на многочисленные исследования по различным аспектам ЮРА у детей и подростков, вопросы этиологии, патогенеза, а также диагностики остаются предметом пристального внимания исследователей и практических врачей (Hashkes P.J., 2013; Hilderson D, Eysckmans L., 2012). Трактовка причины и следствия ЮРА, также как и правело постановка клинического диагноза имеют большое практическое значения, что, в конечном счете определяет мероприятия и тактику введения данного контингента больных (Horneff G., 2013; Узунова А.Н., Аксёнов А.В., 2012).

Установлено, что ЮРА является многофакторным заболеванием, патогенез которого весьма сложен и во многом недостаточно изучен. По современным представлениям, одним из ключевых звеньев развития патологического процесса при ревматоидном артрите является дисфункция иммунной системы. А иммунитету, как известно, принадлежит ведущая роль в регуляции гомеостаза организма, как в норме, так и в качестве основных звеньев адаптации при различных патологических состояниях (Алимов А.В. и соавт., 2016; Anink J. et al., 2012).

В зарубежных публикациях последних лет представлены сведения о некоторых параметрах исхода ЮРА при большом сроке заболевания (в том числе, состояние здоровья, функциональный статус, активность, наличие ремиссии, рентгенологические изменения), однако данные различных авторов противоречивы, а отечественные исследования, касающиеся этих вопросов, немногочисленны. Кроме того в работах, посвященных исходам ЮРА, представлены разрозненные сведения относительно общего физического развития пациентов, экстраартикулярных проявлений болезни, рентгенологических изменений у пациентов, много лет страдающих хроническими воспалительными заболеваниями суставов, отсутствуют четкие характеристики длительно текущего ЮРА у больных детского и подросткового возраста и взрослых пациентов (Скударнов Е.В., 2011; Bertilsson L. et al., 2013).

Вместе с тем, для адекватного контроля эффективности проводимой

терапии наряду с оценкой активностью, интерес представляет определение стадия патогенетического механизма возникновения, а также количественный статус обменных механизмов организма детей с полиартикулярным и системным ЮРА в фазе обострения заболевания.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского педиатрического медицинского института «Разработка методов профилактики, ранней диагностики и лечения заболеваний матери, плода, детей, подростков» №02090011 (2011-2016 гг.).

Цель исследования определить особенности современного клинического течения ревматоидного артрита и разработать методы прогноза различных вариантов данной патологии у детей.

Задачи исследования:

определить особенности клинического течения различных форм и вариантов ювенильного ревматоидного артрита у детей;

оценить роль факторов, влияющих на общий и локальный рост у больных с ЮРА;

изучить особенности гормонального статуса у детей с ювенильным ревматоидным артритом при различных формах и вариантах течения;

оценить состояние показателей минерального обмена и структурно-функционального состояния костно-мышечной системы у детей;

разработать алгоритм для ранней диагностики и прогноза течения ЮРА.

Объектом исследования явились 315 детей с ЮРА, проходивших лечение в детских кардиоревматологических отделениях клиник города Ташкента в возрасте от 3 лет до 16 лет. Контрольную группу составили 34 практически здоровых детей того же возраста.

Предметом исследования: для изучения показателей гормонального и минерального обмена были использованы образцы сыворотки крови.

Методы исследования: клинические (изучение анамнестических данных, объективного статуса и динамики течения заболевания), функциональные (ЭхоКГ, ЭКГ), инструментальные (рентгенография костной системы, денситометрия), клиничко-биохимические, гормональные и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

показано, что современная эволюция ревматоидного артрита характеризуется торпидностью течения с тенденцией к персистированию и прогрессированию патологического процесса;

установлено что развитие низкорослости у больных ассоциировалось с клиническим вариантом ЮРА и наблюдалось преимущественно при системном варианте;

установлено, что нарушения костного метаболизма в виде гипокальциемии, гиперкальциурии, гиперфосфатемии, гипомагниемии,

задержка физического развития более выражены у детей с полиартикулярным и системным вариантами ЮРА;

установлено, что структурно-функциональные нарушения костной ткани в два раза чаще выявляются у детей с системными вариантами ЮРА, чем при полиартикулярном и олигоартикулярном варианте;

установлено, что у детей с ЮРА наблюдается десинхронизация в работе эндокринной системы выраженность, которой зависит от формы и длительности заболевания.

Практические результаты исследования:

предложенная оценка структурно-функционального состояния костной ткани у детей с различными формами ЮРА позволила разработать прогностические критерии исходов ЮРА;

задержка физического развития детей с ЮРА напрямую зависит от клинического варианта течения болезни, что и обуславливает тяжесть заболевания;

доказано, что выраженность нарушений активности гормонов щитовидной железы зависит от формы, выраженной активности и длительности заболевания;

разработан алгоритм диагностики для определения исхода заболевания, который позволит своевременно назначить адекватный объем лечебных мероприятий.

Достоверность результатов исследования подтверждается использованными в исследовании современными клиническими, лабораторно-инструментальными и статистическими методами, достаточным количеством больных, адекватностью полученных результатов теоретическим и практическим выкладкам, сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследованиями, заключением, подтверждением полученных результатов уполномоченными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость работы заключается в установлении взаимосвязи физического развития детей с ЮРА с клинической формы заболевания. Результаты исследования позволили раскрыть новые аспекты патогенеза ЮРА, а именно связь нарушений минерального и гормонального статуса с вариантом течения заболевания. Показано, что показатели АЦЦП могут служить индикаторами тяжести заболевания с формированием неблагоприятного прогноза, что является основанием для назначения агрессивной терапии.

Практическая значимость заключается в том, что предложенная оценка структурно-функционального состояния костной ткани у детей с различными формами ЮРА позволила прогнозировать исход болезни. Представленные прогностические коэффициенты для определения вероятного исхода ЮРА позволили своевременно назначить адекватную терапию.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных

научных результатов по определению клинико-патогенетических особенностей ювенильного ревматоидного артрита у детей:

утверждены и внедрены методические рекомендации «Способ диагностики различных клинических форм ювенильного ревматоидного артрита на основании показателей гормонального статуса и минерального обмена у детей» (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-р/22 от 7 февраля 2018 г.). Данные рекомендации позволяют повысить точность диагностики и тем самым обеспечить адекватность и наиболее эффективную для каждого больного схему лечения суставных изменений при данной патологии у детей;

утверждены и внедрены методические рекомендации «Ранняя диагностика ювенильного ревматоидного артрита и прогнозирование его течения у детей» (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-р/22 от 7 февраля 2018 г.). Данные рекомендации позволяют прогнозировать исход заболевания суставных изменений при данной патологии у детей;

принципы диагностики и прогнозирования течения ЮРА у детей внедрены в практическое здравоохранение, в том числе в РСНПМЦ Педиатрии, Кашкадарьинский областной многопрофильный медицинский детский центр (Заклучение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-р/22 от 7 февраля 2018 г.). Включение в комплекс диагностики разработанных схем диагностики и прогнозирования способствует повышению ранней диагностики детей с ЮРА в 1,6 раз.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 2 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из них: 5 журнальных статей, в том числе 4 в республиканских и 1 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 5-ти глав, заключения, списка использованной литературы и примечаний. Объем диссертации составляет 117 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи, характеризуется объект и предмет изучения, приведено соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрывается значимость полученных результатов. Приведены данные по внедрению результатов исследования в практику здравоохранения, представлены сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе **«Основные клиничко-патогенетические аспекты ювенильного ревматоидного артрита»** диссертации приводится обзор литературы. Проанализированы данные отечественной и зарубежной литературы по современному состоянию проблемы. Отражены данные о медико-социальных аспектах данной патологии, описаны некоторые варианты патогенетических особенностей ювенильного ревматоидного артрита у детей. Особое внимание было уделено принципам дифференцированного лечения ювенильного ревматоидного артрита.

Во второй главе **«Характеристика больных с ювенильным ревматоидным артритом и использованные методы исследования»** диссертации дана общая характеристика обследованных детей 315 детей с ЮРА в возрасте от 3 лет до 16 лет. Контрольную группу составят 34 практически здоровых детей того же возраста. Согласно распределению по полу было установлено, что соотношение девочек и мальчиков (49,4 и 50,6% соответственно) среди детей с ЮРА было практически одинаковое.

Несмотря на достаточную четкость критериев ранней диагностики ЮРА, на диагностику заболевания у наблюдаемых нами больных в более чем трети случаев потребовалось более года, и только у 49 (15,6%) больных диагноз был поставлен своевременно.

Оценка физического развития проводилась на основании антропометрических показателей - длины и массы тела. У всех больных вычислялся показатель скорости роста (см/год), также трансформированный в степень стандартного отклонения (SDS) скорости роста, характеризующий степень отклонения скорости роста ребенка от средней в популяции для данного хронологического возраста и пола.

Для комплексной оценки физиологической зрелости детей проводился анализ степени созревания скелета по данным рентгенографии кистей рук с лучезапястными суставами с определением костного возраста (КВ) Дифференцирование скелета (КВ) оценивалось по нормам, разработанным Грейлихом и Пайлом, а также Вайтхаузом и Таннером. Также костный возраст оценивался по данным рентгенограмм непораженных локтевых суставов по Садофьевой.

При обследовании всех больных детей кроме общеклинических методов исследования определяли показатели эндокринных нарушений (ТТГ, Т3, Т4).

При изучении структурно-функциональных свойств костно-мышечной ткани нами были использованы методы остеоденситометрии и биохимического анализа.

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью методов вариационной статистики. Достоверность различий средних оценивалась на основе критерия Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения и равенства генеральных дисперсий (F – критерий Фишера). Корреляционный анализ проводился с использованием методов Спирмена (Rs) и Пирсона (r).

В третьей главе «**Клиническая характеристика детей с различными вариантами ювенильного ревматоидного артрита**» диссертации проанализированы результаты клинических и антропометрических исследований детей с ЮРА.

Наследственная отягощенность имела место у большинства детей с ЮРА – 52,4% (165) детей. По материнской линии наследственная предрасположенность отмечалась у 57,0% (94) детей, по отцовской у 43,0% (71) детей. Учитывая высокую вероятность рождения детей с предрасположенностью к ЮРА после перенесенных вирусных инфекций, воздействия тератогенных факторов на организм матери во время беременности представляло интерес проанализировать течение беременности у матерей, наблюдаемых нами детей. У половины (29 – 50,9%) матерей детей, страдающих ЮРА, беременность протекала с угрозой прерывания. ОРВИ перенесли 3 (5,3%) матерей в III триместре беременности. У 11 (19,3%) матерей выявлялись заболевания половой сферы. 12 (21,05%) принимали гормональные средства во время беременности. Более половины обследованных больных детей находилось на искусственном вскармливании (65 – 52,4%).

Среди детских инфекций наиболее часто встречалась ветряная оспа (71 – 57,2%); каждый пятый ребенок болел коревой краснухой - 25 (20,1%). При этом дети практически не болели ОРВИ, простудными заболеваниями (8 - 6,4%), и кишечными инфекциями (5 - 4,0%). Аллергические состояния были достаточно частыми спутниками ЮРА - более чем у половины (72 – 58,06%) детей выявлялись те или иные аллергические заболевания. Непереносимость белка коровьего молока встречалась у 15 (12,09%) детей.

Абсолютного большинства обследованных нами больных были характерны такие критерии как, артрит продолжительностью 3 мес. и более, утренняя скованность, артрит второго сустава, возникший через 3 мес. и позже, симметричное поражение мелких суставов, выпот в полость сустава. В пораженном суставе отмечались боль, отек, деформация и ограничение движения, повышение температуры кожи.

Рентгенологически определялась преимущественно II степень по Штейнброккеру. При остром начале этого варианта болезни чаще других вовлекались в процесс лучезапястные, пястно-фаланговые и межфаланговые суставы кисти.

Первая степень активности заболевания установлена у 161 (51,1%) больного с поражением не более 4 суставов, минимальными значениями СОЭ – до 20 мм\час, нормальным уровнем СРБ; вторая степень документирована у 120 (38,1%) пациентов при интермиттирующем течении артрита и значениях СОЭ не более 40 мм/час, погранично повышенных СРБ; третья степень регистрировалась у 34 (10,8%) при наличии системных проявлениях артрита, большого количества припухших и болезненных суставов, длительностей утренней скованности более часа и высокой гуморальной активности – высокие значения СРБ и /или положительный РФ, СОЭ > 40 мм / час.

Кроме того, оценку активности ревматоидного процесса с помощью индекса DAS4: 1-я степень активности оценивалась при значениях $DAS4 < 2,4$ единицы; 2-я степень активности характеризовалась значениями в пределах $2,4 < DAS4 < 3,7$ единицы; 3-я степень – при $DAS4 > 3,7$ единицы. Выявлено, что средние значения DAS4 в группах примерно соответствовали установленным границам (табл. 1).

Таблица 1

Показатели активности ревматоидного процесса с помощью индекса DAS4 у обследованных больных

Показатель	1-я степень активности	2-я степень активности	3-я степень активности
DAS4	1,83±0,02 1,37 -2,29	3,09±0,1 2,48-3,7	4,12±0,2 3,71-4,54

Внутригрупповой анализ показателей DAS4 установил, что в группе больных с минимальной активностью параметры существенно не изменялись или имели тенденцию к снижению у большинства детей. У пациентов с 2-й степенью активности в 59,3% случаев выявлено увеличение DAS4, в 40,6% случаев – некоторое снижение или отсутствие изменений параметра.

У пациентов с 3-й степенью активности в 44,4% случаях отмечалось значительное увеличение DAS4 параллельно с увеличением активности (СОЭ от 46 до 50 мм/час ($48,5 \pm 2,6$ мм/час), СРБ- от 6 мг/% до 36 мг/% ($19,8 \pm 4,5$ мг/%) и количества больных с полиартритом. В 55,6% случаях значения DAS4 существенно не изменялись или имели тенденцию к незначительному снижению.

Анализ сроков ремиссии показывает, что у абсолютного большинства больных 82,1% средняя длительность ремиссии составляет 4 месяца, при этом не выявлена зависимость от степени активности заболевания. Это свидетельствует о том, что проводимая терапия не приводит к полной клинико–лабораторной ремиссии, следствием чего являются частые рецидивы и прогрессирование заболевания.

Таким образом, проведенный анализ клинических вариантов и течения ювенильного ревматоидного артрита свидетельствует об агрессивности и прогрессирующем характере течения заболевания, которая отражает современную возрастную эволюцию болезни, что диктует необходимость поиска эффективных методов лечения данного заболевания.

По результатам антропометрических данных среди 170 детей, трансформированных в показатели стандартного отклонения от среднего роста (SDS), больные были распределены в 2 группы 67 детей (20 мальчиков и 47 девочек) с показателями SDS -2 и менее составили первую группу, то есть группу детей с показателями роста меньше нижней границы нормы. Во вторую группу были включены 103 ребенка (28 мальчиков и 75 девочек) с показателями роста, превышающими -2 SDS, т. е. рост которых укладывался в границы нормальных значений для данного пола и возраста.

Между группами не отмечено различий в половом составе, хотя дети,

имеющие задержку физического развития заболели в более раннем возрасте $4,3 \pm 2,6$ лет в 1-ой группе против $5,5 \pm 3,3$ лет во 2-ой группе. При средней длительности болезни в целом по группе $78,3 \pm 2,8$ мес (от 24 до 160 мес) средняя длительность в 1-ой группе ($84,3 \pm 4,5$ мес.) была достоверно больше, чем во 2-ой группе ($72,33 \pm 3$ мес.). Закономерно оказалось, что в 1-ой группе была больше доля больных с системным вариантом ЮРА ($p < 0,01$), в то время как во второй группе было больше детей с олигоартикулярным вариантом ЮРА ($p < 0,05$).

Анализируя показатели SDS роста в обследованных группах, обращено внимание, что в первой группе они были значительно меньше, чем во второй группе, причем данная закономерность была справедлива для всех форм ЮРА (табл. 2)

Таблица 2

SDS роста у больных исследуемых групп при различных вариантах ЮА на момент обследования

Вариант ЮРА	I группа	II группа	Достоверность
Системный	$-3,56 \pm 1,49$	$-0,2 \pm 1,19$	$< 0,001$
Полиартикулярный	$-2,61 \pm 1,35$	$-0,1 \pm 1,1$	$< 0,001$
Олигоартикулярный	$-1,63 \pm 0,10$	$0,3 \pm 1,1$	$< 0,001$
В целом по выборке	$-2,95 \pm 1,52$	$-0,08 \pm 0,1$	$< 0,001$

Оценивая скорость роста детей за 2 года проспективного наблюдения, отмечено, что в первой группе она была достоверно ниже, чем во второй группе ($2,83 \pm 1,81$ см/год и $5,18 \pm 2,34$ см/год соответственно $p < 0,05$)

В то же время в обеих группах, были дети как с нормальной скоростью роста за последний год наблюдения (коэффициент стандартного отклонения SDS скорости роста превышал -2), так и низкой (SDS скорости роста был равен или меньше -2) Причем в первой группе низкую и нормальную скорость роста имели практически одинаковое количество детей, тогда как во второй группе большинство детей имели нормальную скорость роста (рис. 1).

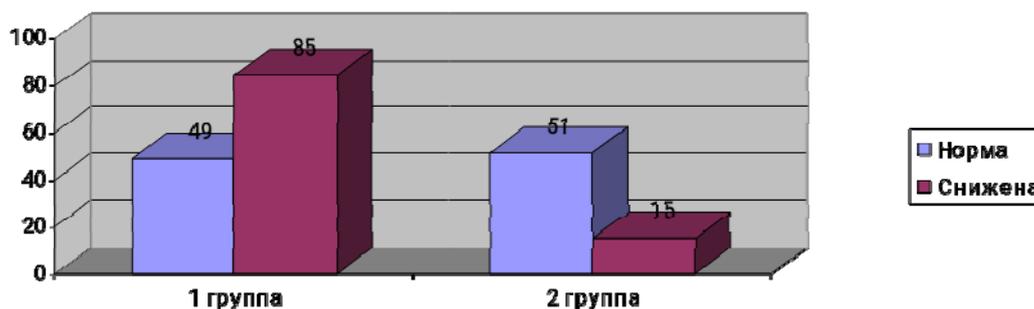


Рис. 1. Показатели SDS скорости роста

Оценка костного возраста (КВ) у больных ЮРА показала, что в первой группе количество детей, имевших отставание КВ от хронологического на 2 года и более было достоверно больше (61,2%), чем во второй группе (20,3%) ($p < 0,01$) В первой группе у 32 (47,6%) детей выявлено значительное

отставание КВ - более 4-х лет. Во второй группе такого резкого отставания не отмечено ни у одного ребенка ($p < 0,01$). Таким образом, анализ показателей физического развития у 170 больных ЮРА выявил нарушение роста у 40% детей, из них у 17% - значительно меньше -4 SDS роста, а у 23% - умеренное (SDS роста от -2 до -4 SDS).

В четвертой главе «**Особенности гормонального статуса и минерального обмена ювенильного ревматоидного артрита у детей при различных формах течения**» диссертации проанализированы данные биохимических показателей гормонального статуса и минерального обмена у детей с ЮРА.

Проведенное исследование уровней гормонов гипофизарно-тиреоидной системы у детей с ЮРА выявило достоверное снижение уровня ТТГ до $1,5 \pm 0,06$ мМЕ/л ($p < 0,05$), повышение содержания Т4 до $91,9 \pm 2,57$ нмоль/л ($p < 0,001$), что практически в 2 раза выше, чем у здоровых детей (табл. 3), и увеличение содержание Т3 до $2,53 \pm 0,13$ нмоль/л ($p > 0,05$). При анализе показателей гормонов в зависимости от клинической формы заболевания были выявлены: уменьшение концентрации ТТГ с более выраженным снижением при системном варианте ЮРА, достоверное повышение содержания Т4 с наибольшими показателями при полиартрикулярной форме.

При этом уровень Т3 был несколько выше при олигоартикулярной форме. Эти данные свидетельствуют о том, что более выраженные изменения секреции гормонов наблюдались при системном, более тяжелом варианте заболевания. Самый низкий уровень ТТГ выявлен у детей с длительностью заболевания от 3 до 6 лет. Содержание Т3 и Т4 хотя и было выше, чем у здоровых детей, но с увеличением давности заболевания наметилась тенденция к его снижению.

Таблица 3

Показатели тиреоидных гормонов у больных ЮРА в зависимости от формы, активности и длительности заболевания

		ТТГ, мМЕ/л	Т ₃ , нмоль/л	Т ₄ х10, нмоль/л
1.	Контроль	$1,96 \pm 0,08$	$1,93 \pm 0,07$	$5,71 \pm 0,4$
3.	Системный	$1,45 \pm 0,08^*$	$2,43 \pm 0,09^*$	$10,3 \pm 0,3^*$
4.	Полиартрикулярный	$1,52 \pm 0,04^*$	$2,34 \pm 0,1^*$	$11,2 \pm 0,3^*$
5.	Олигоартрикулярный	$1,57 \pm 0,09^*$	$2,53 \pm 0,02^*$	$8,7 \pm 0,9^*$
6.	Ремиссия	$1,36 \pm 0,07^*$	$2,75 \pm 0,08^*$	$12,1 \pm 0,5^*$
7.	Низкая активность	$1,42 \pm 0,05^*$	$2,58 \pm 0,1^*$	$10,8 \pm 0,4^*$
8.	Умеренная активность	$1,7 \pm 0,09^*$	$2,44 \pm 0,1^*$	$8,2 \pm 0,3^*$
9.	1-3 года	$1,47 \pm 0,07^*$	$3,51 \pm 0,15^*$	$10,3 \pm 0,7^*$
10	3-6 лет	$1,43 \pm 0,03^*$	$2,68 \pm 0,1^*$	$9,1 \pm 0,4^*$
11	Более 6 лет	$1,59 \pm 0,09^*$	$1,47 \pm 0,09^*$	$9,7 \pm 0,6^*$
12	Низкорослые дети	$1,38 \pm 0,08^*$	$2,62 \pm 0,07^*$	$11,9 \pm 0,4^*$

Примечание: * - достоверность различия показателей при сравнении с контрольной группой.

Изучение показателей минерального статуса детей с низким ростом установила взаимосвязь показателей SDS роста и уровнем содержания Са, Р и Mg в сыворотке крови и экскреции Р с мочой (табл. 4).

Таблица 4

Изменение показателей минерального обмена в зависимости от SDS роста (M±m)

Группы	В крови			В моче	
	Ca, ммоль/л	P, ммоль/л	Mg, ммоль/л	Ca, ммоль/л	P, ммоль/л
< SDS -2	2,29±0,02	1,1±0,07	0,66±0,04	2,84±0,1	12,5±0,2
> SDS -2	2,48±0,04*	1,34±0,03*	0,81±0,05*	2,41±0,2*	17,4±0,7*

Примечание: P – достоверность отличия показателей: * - $p < 0,05$

При системной форме отмечалось уменьшение среднего значения фосфора сыворотки крови и увеличение суточной экскреции кальция с мочой ($p < 0,05$). Так, при полиартикулярной и олигоартикулярных формах уровень общего кальция составил $2,33 \pm 0,05$ и $2,34 \pm 0,06$ ммоль/л, неорганического фосфора — $1,22 \pm 0,06$ и $1,21 \pm 0,07$ ммоль/л; при системном - $2,30 \pm 0,02$ ммоль/л, $1,17 \pm 0,09$ ммоль/л соответственно, что свидетельствует об ускорении процессов костной резорбции.

При быстро прогрессирующем течении ЮРА отмечалось более низкое содержание Ca, Mg в сыворотке крови, увеличение уровня Ca в моче, чем при медленно-прогрессирующем течении. С увеличением активности воспалительного процесса отмечалось уменьшение содержания Ca ($p < 0,01$) и Mg ($p < 0,05$) в сыворотке крови при одновременном увеличении экскреции с мочой Ca ($p < 0,05$) и P ($p < 0,05$). Изучено структурно-функциональное состояние костно-мышечной системы у 36 больных ЮРА. В ходе сравнительного анализа основных показателей ультразвуковой денситометрии у больных ЮРА было выявлено достоверное ($p < 0,001$) снижение всех показателей, в сравнении с КГ (табл.5).

Таблица 5

Характеристика структурно-функционального состояния костной ткани

Анализируемые показатели	Здоровые дети аналогического возраста n=20	Больные дети с ЮРА n=36	Достоверность, P.
Индекс плотности (ИП, %)	91,23±0,94	72,08±0,83	< 0,001
Широкополосное ослабление ультразвука (ШОУ, дБ/МГц)	98,66±0,84	82,14±0,6	< 0,001
Скорость распространения ультразвука (СРУ, м/с)	1582,12±1,07	1538±1,46	< 0,001

Примечание: P – достоверность отличия показателей больных ЮРА с контролем.

При этом показатели ИП КТ находились в пределах возрастной нормы у 21 (15,0%) больного ЮРА; ниже показателей КГ – у 119 (85,0%) детей (из них у 51 (82,3%) мальчика и 68 (87,2%) девочек), значений ИП КТ выше нормативных выявлено не было. У большинства больных ЮРА преобладали нарушения СФС КТ в виде остеопении – у 66 (47,1%) и остеопороза – у 53 (37,9%) обследованных. Изменения СФС КТ в виде остеопороза

регистрировались в 1,5 раза чаще в группе девочек. Снижение индекса ИП КТ более чем на 2,5 SD наблюдалось у 17 (42,5%) детей в группе с длительностью заболевания более 6 лет; у 13 (33,3%) – при продолжительности болезни от 4 до 6 лет; у 19 (31,1%) больных в группе с длительностью заболевания до 3-х лет, что указывало на наличие остеопороза.

Для оценки эффективности и внедрения результатов методических рекомендаций был предложен способ диагностики ранних проявлений ЮРА у детей и прогнозирование его течения на основании показателей гормонального, минерального обмена и структурно-функционального состояния костно-мышечной системы (табл. 6).

Таблица 6.

Диагностическая таблица ранних проявлений ЮРА у детей и прогнозирование его течения

Показатели	1 балл	2 балла	3 балла
Денситометрия (Z-критерии)	<1 SD	1-2,5 SD	2,5 SD<
Ca, ммоль/л	>2,5	2,34-2,30	2,30<
P, ммоль/л	>1,48	1,21-1,17	1,17<
Mg, ммоль/л	>0,85	0,81-0,76	<0,76
ТТГ, мМЕ/л	>1,96	1,97-1,7	<1,7
T ₃ , нмоль/л	>1,93	1,94-2,44	<2,44
T ₄ , нмоль/л	<5,7	5,8-8,2	>8,3

Оценка состояния больного, проведенная по данной таблице, завершается суммированием баллов и выведения общего значения. Полученное значение сравнивают по шкале пороговых значений и определяют активность и форму заболевания, а так же прогнозируют стадию ремиссии.

Так если ребенок набирает 7-9 баллов – низкая активность полиартикулярной и олигоартикулярной форм ЮРА; 10-14 баллов – средняя активность полиартикулярной и олигоартикулярной форм ЮРА, отмечаются нарушения структурно-функционального состояния костной ткани (остеопения); 15-21 балл – высокая активность заболевания, системная форма, выраженные нарушения структурно-функционального состояния костной ткани (остеопороз), нарушения в гипофизарно-тиреоидной системе. При оценке чувствительности и специфичности предложенной диагностической таблицы ранних проявлений ЮРА у детей и прогнозирование его течения установлено, что чувствительность данного метода составила 92% соответственно, специфичность –94% соответственно, а общая точность –95% соответственно.

В пятой главе «**Прогнозирование исхода ювенильного ревматоидного артрита**» диссертации представлены прогностические коэффициенты для определения вероятного исхода ЮРА, составленной на основании последовательного анализа Вальда, каждый из признаков имеет свою числовую величину со знаком (+) или (-). Числовой порог для принятия определенного заключения (с 95 % вероятностью) равен ± 13 . Он получается

путем алгебраического сложения прогностических коэффициентов каждого предлагаемого в таблице признака (табл. 8).

Таблица 8

Прогностические коэффициенты для определения исхода ЮРА

	Неблагоприятный прогноз	ПК	Благоприятный прогноз	ПК
1	Число суставов с экссудацией более трех	-2,5	Число суставов с экссудацией менее трех	+1,5
2	Число болезненных суставов более пяти	-2,0	Число болезненных суставов менее пяти	+2,0
3	Индекс Ричи больше 10	-3,0	Индекс Ричи меньше 10	+2,5
4	Наличие эрозий на ранней стадии	-3,5	Отсутствие эрозий на ранней стадии	+3,0
4	Число активных суставов менее 10	-3,5	Число активных суставов более 10	+2,0
5	Индекс DAS4 > 3,5	-4,0	Индекс DAS4 < 3,5	+3,0
6	СОЭ более 30 мм/час	-3,0	СОЭ менее 30 мм/час	+2,5
7	Уровень СРБ более 24 мг/%	-2,5	Уровень СРБ менее 24 мг/%	+2,0
8	Повышение показателей АЦЦП >30,0 Ед/мл	-4,5	Повышение показателей АЦЦП <30,0 Ед/мл	+4,2
9	Позднее начало базисной терапии	-4,0	Базисная терапия начата в дебюте болезни	+3,5

Так, при сумме баллов ПК ($\pm 10,0$) (90 % уровень вероятности или 8 шансов из 10) можно говорить об очень высокой вероятности свершения прогнозируемого события, при сумме баллов ПК ($\pm 6,0$) можно говорить об увеличении риска в 4 раза; при сумме баллов ПК ($\pm 3,0-5,5$) можно говорить о возможном свершении прогнозируемого события.

Наличие прогностически неблагоприятных признаков: активная болезнь (большое число болезненных и припухших суставов), наличие эрозий на ранней стадии, повышение СОЭ и/или СРБ, а так же показателей АЦЦП дает основание прогнозировать прогрессирование заболевания и высокий риск инвалидизации больного. Плохой прогноз при ЮРА означает также рентгенологическое прогрессирование деструкции суставов, формирование необратимого снижения функции опорно – двигательного аппарата, увеличение риска необходимости проведения хирургических операций на суставах и уменьшение продолжительности жизни больных. Прогнозирование неблагоприятного исхода не является фатально неизбежным, оно должно мобилизовать все силы и средства современной медицины на предотвращение такого исхода.

Таким образом, применение прогностического подхода для определения угрозы неблагоприятного исхода ЮРА является современным и эффективным путем профилактики прогрессирования заболевания и выбора наиболее оптимального варианта терапевтической тактики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Задержка физического развития является частым осложнением ЮА, встречающимся у 40% пациентов, заболевших до наступления полового созревания. Среди причин, способствующих нарушению роста у больных ЮРА, равнозначное влияние имеют факторы, связанные с патогенетическими механизмами ЮРА (неконтролируемая активность заболевания, клинический вариант).
2. Изменение параметров структурно-функционального состояния костной ткани у детей, больных ЮРА с системной, полиартикулярной и олигоартикулярной формами заболевания, различалось по своему характеру, при этом выраженность их зависела от формы заболевания.
3. Полученные данные свидетельствуют о необходимости изучения показателей структурно-функционального состояния костной ткани у детей с различных форм ЮРА, что позволит оценить прогноз заболевания.
4. У детей с ЮРА наблюдается десинхронизация в работе эндокринной системы, которая проявляется в усилении гормонов щитовидной железы, выраженность нарушений зависит от формы, выраженной активности и длительности заболевания.
5. Изменения параметров структурно-функционального состояния костной ткани у детей, больных ЮРА проявляются виде остеопороза или остеопении разной степени выраженности.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.27.06.2017.Tib.29.01 ON AWARD OF
SCIENTIFIC DEGREES AT TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL
INSTITUTE**

TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE

RAKHIMGAZIEV UMID GAZIVAEVICH

**CLINICAL AND PATHOGENETIC ASPECTS OF JUVENILE
RHEUMATOID ARTHRITIS**

14.00.09 — Pediatrics

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

TASHKENT – 2018

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) on medical sciences was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2017.1.PhD/Tib56.

The dissertation was carried out at the Tashkent pediatric medical institute.

The abstract of the dissertation was posted in two (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at (www.tashpmi.uz) and on the website of “ZiyoNet” information-educational portal at (www.ziyo.net.uz).

Scientific chief: **Shamansurova Elmira Amanullaevna**
Doctor of Medicine, Professor

Official opponents: **Shamsiev Fazlitdin Sayfutdinovich,**
Doctor of Medicine, Professor

Bobomuradov Turdikul Akramovich
Doctor of Medicine, Professor

Leading organization: **Republican Specialized Scientific and Practical
Medical Center of Pediatrics**

The defence of the dissertation will be held on “___” _____ 2018, at ___ at the meeting of the Scientific Council DSc.27.06.2017.Tib.29.01 at Tashkent Pediatric Medical Institute (Address: 223 Bogishamol str., Yunusabad district, 100140 Tashkent. Tel./Fax (+99871) 262-33-14), e-mail: mail@tashpmi.uz).

The dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent Pediatric Medical Institute (registered under No.____). Address: 223 Bogishamol str., Yunusabad district, 100140 Tashkent. Tel./Fax (+99871) 262-33-14.

The abstract of dissertation was distributed on “___” _____ 2018.
(Registry record No. ____ dated “_” _____ 2018.)

A.V. Alimov

Chairman of the Scientific Council on Award
of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

K.N. Khaitov

Scientific Secretary of the Scientific Council on Award
of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

D. I. Akhmedova

Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific
Council on Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medicine, Professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the research determine the features of the current clinical course of rheumatoid arthritis and develop methods for predicting the various variants of this pathology in children.

The object of the research were 315 children from the JRA from the age of 3 to 16 years. The control group consisted of 34 practically healthy children of the same age.

Scientific novelty of the research consists of the following:

it is shown that the modern evolution of rheumatoid arthritis testifies to the aggressiveness and progressive nature of the course of the disease and is characterized by torpidity of the flow with a tendency to persist and progress of the pathological process;

it was established that the development of short stature in patients was associated with the clinical variant of JRA and was observed predominantly in the systemic variant;

it was established that the indicators of ATSP can serve as indicators of the severity of the disease with the formation of an unfavorable prognosis, and are the basis for the early appointment of aggressive therapy;

it was established that the disturbances in bone metabolism in the form of hypocalcemia, hypercalciuria, hyperphosphataemia, hypomagnesemia, decreased osteocalcin level, delayed physical development are more pronounced in children with polyarticular and systemic variants of the JRA;

it has been established that structural and functional disorders of bone tissue are 2 times more common in children with systemic variants of JRA than in the polyarticular and oligoarticular variants;

it is established that in children with JRA there is desynchronization in the endocrine system, the severity, which depends on the form and duration of the disease.

Implementation of the research results. Based on the scientific results obtained to determine the clinical and pathogenetic features of juvenile rheumatoid arthritis in children:

approved and introduced methodological recommendations "The method of diagnosis of various clinical forms of juvenile rheumatoid arthritis on the basis of hormonal status and mineral metabolism in children" (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-r / 22 of 07.02.2018). These recommendations allow to increase the accuracy of diagnosis and, thus, to ensure the adequacy and the most effective regimen for the treatment of joint changes in each pathology in children;

approved and introduced methodological recommendations "Early diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis and prognosis of its course in children" (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-r / 22 of 07.02.2018). These recommendations allow predicting the outcome of the disease of joint changes in this pathology in children/

Principles of diagnosis and prognosis of the course of JRA in children have been introduced into practical health care, including in the RSMPS Pediatrics, the Kashkadarya Regional Multiprofile Medical Children's Center (Conclusion No. 8n-r / 22 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan of 07.02.2018). Inclusion in the complex of diagnostics of the developed diagnostic and forecasting schemes promotes an increase in the early diagnosis of children with JRA 1.6 times.

The structure and volume of the dissertation. The thesis consists of an introduction, 5 chapters, conclusion, list of used literature. The volume of the thesis is 117 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; Part I)

1. Рахимгазиев У.Г., Шамансурова Э.А. Генотипические особенности ювенильного ревматоидного артрита у детей // Педиатрия. – Ташкент, 2014. - №1-2. – С.146 – 149. (14.00.00. № 16)
2. Рахимгазиев У.Г., Расулов Х.А. Состояние метаболизма костной ткани при различных формах ювенильного ревматоидного артрита // Педиатрия. – Ташкент, 2015. - №1-2. – С. 32-33. (14.00.00. № 16)
3. Rahimgaziev U.G. Peculiarities of mineral density of bone tissue in children with juvenile rheumatoid arthritis //European science review. – Австрия, 2015. - №7-8. – P.93-96 (14.00.00. № 19)
4. Рахимгазиев У.Г. Особенности течения и исхода ювенильного артрита у детей и подростков // Педиатрия. – Ташкент, 2015. - №4. – С. 107-110. (14.00.00. № 16)
5. Шамансурова Э.А., Рахимгазиев У.Г. Особенности гормонального статуса и минерального обмена при ювенильном ревматоидном артрите у детей с различными формами течения // Вестник врача. – Самарканд, 2018. - №2. – С. 39-41. (14.00.00. № 20)

II бўлим (II часть; PartII)

6. Рахимгазиев У.Г. Клинические особенности течения и исхода ювенильного артрита у детей //“Научные перспективы XXI века. Достижения и перспективы нового столетия». - Новосибирск, 2015. - часть 6, №3(10). – С. 23-25.
7. Рахимгазиев У.Г. Патогенетические свойства интерлейкинов при ювенильном ревматоидном артрите // “Педиатрия соҳасида ёш олимларнинг ютуқлари” мавзусида Республика илмий-амалий анжумани, I - қисм, тезислар тўплами. – Тошкент, 2017. – С.126 – 127.
8. Рахимгазиев У.Г. Актуальные вопросы ювенильного ревматоидного артрита // “Педиатрия соҳасида ёш олимларнинг ютуқлари” мавзусида Республика илмий-амалий анжумани, I - қисм, тезислар тўплами. – Тошкент, 2017. – С.128.
9. Рахимгазиев У.Г. Прогнозирование исхода ювенильного ревматоидного артрита у детей //XXIV Международная научно-практическая конференция «Научные исследования: ключевые проблемы III тысячелетия». - Москва, 2018. – С. 92-93.
10. Шамансурова Э.А., Рахимгазиев У.Г. Способ диагностики различных клинических форм ювенильного ревматоидного артрита на основании показателей гормонального статуса и минерального обмена у детей: методические рекомендации. – Ташкент, 2017. – с. 25

11. Шамансурова Э.А., Рахимгазиев У.Г. Ранняя диагностика ювенильного ревматоидного артрита и прогнозирование его течения у детей: методические рекомендации. – Ташкент, 2018. – с. 25

Автореферат «Педиатрия» журнали таҳририяида таҳрирдан ўтказилиб,
ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Бичими 60x84¹/₁₆. «Times New Roman» гарнитура босма усулида босилди.
Шартли босма табоғи: 2,75. Адади 100. Буюртма № 21.

«Тошкент кимё-технология институти» босмахонасида чоп этилди.
100011, Тошкент, Навоий кўчаси, 32-уй.