

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

---

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**ХАЛМЕТОВА ФЕРУЗА ИСКАНДАРОВА**

**РЕАКТИВ АРТРИТДА ТОҒАЙНИНГ ОЛИГОМЕР**  
**МАТРИКС ОҚСИЛИ МИҚДОРИГА КЎРА БЎҒИМ СИНДРОМИНИНГ**  
**ЎЗИГА ХОСЛИГИ**

**14.00.05 – Ички касалликлар**

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

**ТОШКЕНТ – 2021**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

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

**Халметова Феруза Искандаровна**

Реактив артритда тоғайнинг олигомер матрикс  
оксиди микдориға кўра бўғим синдромининг ўзига хослиги ..... 3

**Халметова Феруза Искандаровна**

Особенности суставного синдрома в зависимости  
от уровня матриксного белка хряща при реактивном артрите ..... 23

**Khalmetova Feruza Iskandarovna**

Features of articular syndrome depending on the level  
of cartilage matrix protein in reactive arthritis..... 43

**Эълон қилинган илмий ишлар рўйхати**

Список опубликованных научных работ  
List of published scientific works ..... 47

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

---

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**ХАЛМЕТОВА ФЕРУЗА ИСКАНДАРОВНА**

**РЕАКТИВ АРТРИТДА ТОҒАЙНИНГ ОЛИГОМЕР**  
**МАТРИКС ОҚСИЛИ МИҚДОРИГА КЎРА БЎҒИМ СИНДРОМИНИНГ**  
**ЎЗИГА ХОСЛИГИ**

**14.00.05 – Ички касалликлар**

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

**ТОШКЕНТ – 2021**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2020.2.PhD/Tib1355 рақами билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) ҳамда «ZiyoNet» ахборот таълим порталида ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:**

**Ахмедов Халмурад Садуллаевич**  
тиббиёт фанлари доктори

**Расмий оппонентлар**

**Каримов Маъриф Шакирович**  
тиббиёт фанлар доктори, профессор

**Абдуллаев Акбар Хатамович**  
тиббиёт фанлари доктори

**Етакчи ташкилот:**

**Самарқанд давлат тиббиёт институти**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109 Тошкент, Олмазор тумани, Форобий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+998 78) 150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru)).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Форобий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (99878) 150-78-14.

Диссертация автореферати 2021 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ куни тарқатилди.

(2021 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси)

**А. Г. Гадаев**

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

**Д.А. Набиева**

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш Илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Л.Т. Даминова**

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

## КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти.** Дунёнинг кўпгина давлатларида бўғимларнинг сурункали яллиғланиш касалликлари каторида реактив артрит (РеА) оқибатида касалланиш ва ногиронлик кўрсаткичлари ортиб бормоқда. Қатор олимларнинг изланишларида «...сўнгги ўттиз йил давомида РеА билан касалланиш кўрсаткичининг икки баробар ошиши кузатилиб, турли давлатлар аҳолиси ўртасида учраш даражаси 0,2%-0,68% ни ташкил қилади. Ривожланган мамлакатларда РеАнинг ўртача 39 ёшли беморларда учраши, беморлар орасида аёллар улушининг 30% га ошиши...»<sup>1</sup> қайд этилган. РеА ревматологиянинг мураккаб муаммоларидан бири бўлиб, кўп сонли илмий-тадқиқот ишларининг олиб борилишига қарамасдан, ҳозирги давргача ушбу касалликнинг патогенези тўлиқ аниқланмаган.

Жаҳонда РеАни ташхислаш муаммоси ҳозирги давргача тўлиқ ҳал қилинмаган бўлиб, унинг эрта даврида аниқ ташхислашнинг ўзига хос томонларини амалий жиҳатдан ўрганиш мақсадида қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада бўғим тоғайида деструкцияланиш механизмини янада аниқлаштириш, тоғайнинг олигомер матрикс оксиди (COMP-cartilage oligomeric matrix protein) миқдорининг ўзгариши негизида бўғим тоғайининг деструкцияланишини эрта даврларида унинг ўрнини аниқлаштириш, COMP миқдорини касалликнинг шакли, давомийлиги ва клиник кечишига кўра ўзгаришини аниқлаштириш, бўғим синдроми ва бўғим структурасидаги ўзгаришларни баҳолашда COMP ўрнини аниқлаштириш ҳамда касалликда эрта ривожланган тоғай деструкцияланишнинг авжланиб боришини олдини олишнинг асосий даво усулларини ишлаб чиқиш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда ҳозирги вақтда аҳолини ижтимоий ҳимоя қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимини ислоҳ қилиш, аҳоли орасида турли хавфли касалликларни олдини олиш, ташхислаш ва даволаш борасида кенг кўламли тадбирлар амалга оширилмоқда. «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали соғлом турмуш тарзини кўллаб-қувватлаш ҳамда касалликларни профилактика қилиш...»<sup>2</sup> каби муҳим вазифалар тиббиёт ходимлари зиммасига юкланмоқда. Мазкур вазифаларни амалга оширишда оилавий шифокорлар ва ревматологлар томонидан кўрсатиладиган тиббий хизмат даражасини ошириш ва хавф омилларини бартараф этиш ҳамда эрта

<sup>1</sup> Кундер Е.В. Реактивный артрит. // Медицинские новости. – 2015. – №11. – С. 8–13.

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони.

ташхислашни янада такомиллаштириш, аҳоли орасида бўғим касалликларини камайтириш билан бир қаторда РеАни олдини олиш, ногиронлик кўрсаткичларини камайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу 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 йўналиши доирасида бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Жаҳоннинг ривожланган давлатларида бўлгани каби, сўнгги йилларда РеАни ўрганиш доирасида қатор илмий тадқиқотлар олиб борилган. Ревматологик бўлимларда даволанаётган беморларнинг 10% ни РеАга чалинган беморларни ташкил этади. Касалликнинг сурункали шаклларида бўғимларнинг функционал хусусиятларини сезиларли йўқотилиши ҳамда 42% ҳолатларда ногиронликка олиб келувчи оғир асоратларнинг ривожланиши кузатилган (Аҳо К. ва ҳаммуал., 2014). РеАга қизиқиш уйғонишига сабаблардан яна бири, бир қатор сурункали жараёнлар ривожланиб, беморларнинг бўғимларида деструктив жараёнлар, ҳаттоки анкилоз шаклланган (Ishikawa H. ва ҳаммуал., 2012).

СОМР кўп ҳолатларда тоғай тўқимасида аниқланади, кам миқдорда протеин боғлам, мениск ҳамда синовиал мембранада бўлади, бироқ тери ва ўпкада кузатилмаган. Тоғай зарарланиши билан кечадиган ҳолатларда матрикс протеини олдин синовиал суюқликка, сўнгра қонга тушади. Изланишлар натижаларига кўра, тоғай деструкциясини ташхислашда СОМР миқдорини аниқлаш рентгенологик текширув усулига нисбатан сезгирлиги исботланган (Алексеева Л.И., Тельшев К.А., 2020). Қонда СОМР ни пайдо бўлиши тоғай тўқимасида алмашинув жараёни бузилганлигидан далолат беради, яъни СОМР молекуласи тоғай тўқимаси турғунлигини таъминлайди, бунга кўра, уни қонда пайдо бўлиши тоғайда морфологик жихатдан яққол бузилишлар юзага келиши аниқланган (Стародубцева И.А., 2015). РеА кенг тарқалганлиги, бўғимларда деструктив жараёнларни ривожланишини эрта ахборотловчи самарадор мезонларнинг мавжуд эмаслиги ушбу муаммонинг долзарб эканлигини белгилаган (Киселева Н.М. ва ҳаммуал., 2000; Агабабова Э.Р. ва ҳаммуал., 2003).

Ўзбекистонда реактив артрит касаллигининг кечиш хусусиятлари, оғирлик даражасини башорат қилишда гаптоглобин фенотиплари, қон гуруҳларининг аҳамияти, ҳамда беморларда кузатиладиган иммунологик ўзгаришлар ва даволашда яллиғланишга қарши ностероид дори воситаларнинг самараси (Мирахмедова Ҳ.Т., 2003; Хамрақулова Б.Т., 2008) аниқланган. Аммо РеА га чалинган беморларнинг бўғимларида иккиламчи остеоартритнинг шаклланишини эрта ташхислаш ва уни мақсадли даволаш чораларига йўналтирилган илмий изланишлар етарли эмас.

РеА га чалинган беморларнинг бўғим тоғайида эрта деструкциянинг ривожланиши ўз навбатида беморларнинг ҳаёт сифатига салбий таъсир этиши, айниқса навқирон ёшдаги инсонларнинг хасталаниши, уларнинг иш қобилиятининг пасайиши ва ногиронлик кўрсаткичининг ортиб бориши ханузгача долзарб муаммо сифатида намоён бўлмоқда.

**Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академияси илмий тадқиқот ишлари режасига № 011800229 сонли «Ички касалликлар ташхисоти ва даволаш самарадорлигини оширишнинг янги усулларини ишлаб чиқиш. Профилактиканинг оқилона усуллари» (2019-2022 йй) мавзуси доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** реактив артритда бўғимдаги структуравий ўзгаришларни эрта аниқлашда тоғайнинг олигомер матрикс оксиленинг (СОМР) ўрнини ва эрта давонинг клиник самарадорлигини баҳолашдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

РеАга чалинган беморларда касалликнинг кечиши ва оқибатини ретроспектив таҳлил қилиш;

РеАга чалинган беморларнинг қонида СОМР миқдорини касалликнинг шакли, давомийлиги ва клиник кечишига кўра ўзгаришини аниқлаш;

РеАга чалинган беморларда бўғим синдроми ҳамда бўғим структурасидаги ўзгаришларни аниқлашда СОМР ўрнини аниқлаш;

РеАда бўғим тоғайида эрта деструкцияланиш шаклланганда базис даво (БД) негизида уни тиклашга қаратилган давонинг самарадорлигини аниқлаш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида Тошкент шаҳар 3-сон клиник шифохонасида рўйхатдан ўтган РеАга чалинган 120 нафар беморларнинг проспектив ва 500 нафар беморларнинг касаллик тарихи ретроспектив маълумотлари олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида вена қони ва зардоби, биокимёвий ва РеА ташхисотига доир тадқиқотлар материаллари олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқот вазифаларини ҳал этиш мақсадида умумклиник (ВАШ бўйича бўғим синдроми динамикасини ва НАQ индекси орқали даволаш самарадорлигини баҳолаш), биокимёвий (тоғайнинг олигомер матрикс оксили), асбобий (бўғимларнинг ультратовуш текшируви, рентгенологик, магнит-резонансли томографияси) ва статистик усуллардан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

реактив артритда бўғимлардаги яққол структур ўзгаришларнинг шаклланишида тоғайнинг эрта деструкцияланиш механизми ва унинг бўғим синдромини авжланишидаги ўрни асосланган;

реактив артритда бўғим тоғайида деструкция шаклланишининг эрта даври ва унда кичик (10% дан кам) бўлган дефект юзага келганда, тоғайнинг олигомер матрикс оксиленинг силжиши ва беморлар қон зардобида унинг миқдорини ҳаққоний ошиши исботланган;

реактив артритда тоғайнинг олигомер матрикс оксиленинг миқдори кенг чегараларда ўзгаришида касалликнинг урогенитал шакли (*Chlamydia trachomatis*) ва чўзилувчи кечишининг ўзига хослиги аниқланган;

реактив артритда бўғим тоғайида эрта деструкцияланиш шаклланганда базисли даво негизида уни тиклашга қаратилган давонинг аҳамияти ва бўғимдаги функционал имкониятларга ( $\Delta\text{HAQ} \geq 0,80$ ) ижобий таъсири исботланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижаси** қуйидагилардан иборат:

РеАга чалинган беморларнинг бўғимларидаги яққол структур ўзгаришларнинг шаклланишида тоғайнинг эрта деструкцияланишини ўрни баҳоланган;

бўғимлардаги яққол структур ўзгаришларни эрта ташхислаш имконини берувчи кўрсаткичлар таҳлилий жиҳатдан умумлаштирилган;

оилавий шифокорлар ва ревматологлар учун касалликнинг турли шакллари хамда кечиш хусусиятларини баҳолаш мезонлари шакллантирилган;

бўғим тоғайида эрта деструкцияланиш шаклланганда БД негизида уни тиклашга қаратилган давонинг аҳамияти ва бўғимдаги функционал имкониятлар тавсифланган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги.** Тадқиқотни амалга оширишда қўлланилган барча ёндашувлар, олиб борилган тадқиқотда фойдаланилган усулларнинг кенг ахборот бериш имкониятига эга эканлиги, назарий ва амалий жиҳатдан аниқлиги, тадқиқот объектларининг етарлилиги, замонавий ташхислаш усулларнинг қўлланилганлиги, ўзаро бир бирини тўлдирувчи клиник, анамнестик, биокимёвий, инструментал хамда статистик усуллари таянганлиги, олинган маълумотлар замонавий компьютер технологияларини қўллаб ишлов берилганлиги, шу билан бирга, тадқиқот давомида олинган натижаларнинг маҳаллий ва хорижий илмий изланишлар билан солиштирилганлиги билан асосланган.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларнинг илмий аҳамияти РеАнинг клиник белгилари ва тоғайнинг олигомер матрикс оксиленинг миқдорий хамда хусусиятларига йўналтирилган ёндошув касалликни эрта ташхислашга имкон берувчи манба сифатида хизмат қилиши, шунингдек авж олишидаги хавф омиллари, тоғай деструкцияси ривожланишидаги аҳамияти хамда касалликни кечишида башорат бериш имконининг яратилиши билан изоҳланади.



Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти РеА да қон зардобиди СОМР миқдорининг ошишини аниқлаш билан бирга бўғим тоғайини тиклашга қаратилган усуллардан устивор томонлари эгаллиги беморларнинг эрта ногиронликни олдини олишга ва ҳаёт сифатини яхшиланиши билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Реактив артритда бўғимдаги структуравий ўзгаришларни эрта аниқлашда тоғайнинг олигомер матрикс оксиленинг ва даволашнинг самарадорлигини баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

Реактив артритда тоғайнинг эрта деструкциясини аниқлаш усули бўйича олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган «Реактив артритда тоғайнинг эрта деструкциясини аниқлаш усули» мавзусидаги услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 18 июндаги 8 н-д/199 – сонли маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома Соғлиқни сақлаш тизимининг бирламчи ва иккиламчи бўғинида фаолият юритиб келаётган оилавий шифокор ва ревматологларга мўлжалланган бўлиб, ундаги тавсиялар реактив артритда бўғим тоғайида ривожланган деструкцияни эрта ташхислаш самарадорлигини ошириш имконини берган;

Реактив артритда шаклланган тоғайнинг эрта деструкциясини даволаш усули бўйича олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган «Реактив артритда шаклланган тоғайнинг эрта деструкциясини даволаш усули» мавзусидаги услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 18 июндаги 8 н-д/199 – сонли маълумотномаси). Мазкур услубий тавсияномада берилган тавсиялар бўғим тоғайида шаклланган деструкциясини эрта даволаш негизида бўғим структурасида яққол ўзгаришларни олдини олиш имконини берган;

Реактив артритга чалинган беморларда тоғайнинг эрта деструкциясини ташхислаш ва уни даволаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, хусусан Тошкент шаҳар 3-сон клиник шифохонаси, Тошкент шаҳрининг Чилонзор тумани 38-оилавий поликлиникаси ҳамда Самарқанд вилояти Пастдарғом ва Пайариқ тиббиёт бирлашмалари клиник амалиётига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 3 августдаги 08-09/9497 – сон маълумотномаси). Олинган тадқиқот натижаларининг клиник амалиётга жорий қилиниши йил давомида 67,3% га бўғимдаги муаммолар юзасидан реактив артритга чалинган беморларнинг шифокорга мурожаати камайиши ҳамда шифохонада даволаниш эҳтиёжи ва меҳнатга яроқсизлик кунларни қисқариши, моддий сарф-ҳаражатларнинг тежаш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 5 та илмий анжуманда, жумладан 3 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманда муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 14 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий

натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 8 та мақола, жумладан 5 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 112 бетни ташкил этади.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазибалари, 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 очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Реактив артритнинг замонавий талқини ва бўғим синдроми кечишида олигомер матрикс оксидининг ўрни**» деб номланган биринчи бобида адабиётлар шарҳи келтирилган. Бунда РеАнинг эпидемиологик ва этиопатогенетик хусусиятлари, патологик ва морфологик ўзгаришлар асосида тоғайнинг олигомер матрикс оксиди бўйича маълумотлар кенг ёритилган. РеАнинг ривожланишида хавф омилларининг аҳамияти ва таснифланиши, бўғим деструкциясига олиб келувчи омилларга алоҳида аҳамият берилган. Этиологик омиллар асосида клиник кечиш хусусиятлари, ташхислаш усулларининг ўзига хос томонлари, даволашдаги замонавий ёндошувлар, амалиётдаги камчиликлар ва муаммоларга эътибор қаратилган.

Диссертациянинг «**Реактив артритга чалинган беморлар клиник материали ва қўлланилган тадқиқот усулларининг умумий тавсифи**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот дизайни, материал ва тадқиқот усуллари, беморларнинг клиник тавсифи, умумий ва махсус текширув усуллари, текширув натижаларини статистик ҳисоблаш ва клиник материалнинг умумий белгилари келтирилган. РеАга чалинган беморларда бўғим деструкциясига олиб келувчи омиллар ва СОМРни аниқлаш мақсадида беморларда сўраб суриштириш, кўздан кечириш давомидаги аниқланган ўзгаришларни, бўғим деструкцияси даражасини, умумий клиник, биокимёвий, асбобий текширувлар ва қўлланилган дори воситалари таҳлилларини ўрганишга қаратилган. Тадқиқотнинг биринчи босқичида 2012-2020 йиллар давомида Тошкент шаҳар 3-сон клиник шифохонасида даволанган 500 нафар беморнинг касаллик тарихлари ретроспектив таҳлили амалга оширилган.

Тадқиқотнинг иккинчи босқичи проспектив мақсадли клиник кўриги ва текшируви ҳамда кузатувга асосланиб, унга 18-50 ( $36,8 \pm 12,4$ ) ёшдаги, ўртача давомийлиги  $3,9 \pm 1,6$  йилни ташкил қилган тасодифий танланган 120 нафар

РеАга чалинган беморлар жалб қилинган. Улар РеАнинг этиологик омилларига кўра: I гуруҳ (n=82) - Chlamydia trachomatis этиологияли; II гуруҳ (n=20) – Yersinia enterocolitica этиологияли; III гуруҳ (n=18) – Campylobacter jejune этиологияли гуруҳларга тақсимланган. Назорат гуруҳига 20 нафар ўртача 37,4±6,3 ёшдаги кўнгилли соғлом шахслар таклиф қилинган ва улар ёши ҳамда жинси бўйича РеАга чалинган беморлар гуруҳлари билан мос келган.

Тадқиқотнинг учинчи босқичида РеАга чалинган беморларнинг қон зардобида СОМР миқдорини даво негизида димакасини ўрганишга қаратилган. Бунинг учун тадқиқотга 18-49 (34,8±11,4) ёшдаги, касаллик давомийлиги 0,9±0,4 йилни ташкил қилган РеАга чалинган 60 нафар беморлар жалб қилинган. Текширувни амалга ошириш учун даволаш тактикасига кўра беморлар иккита гуруҳга тақсимланган: Назорат гуруҳини (n=30)–анъанавий усул, яъни базис даво (БД) негизида даволанган беморлардан иборат бўлди. Асосий гуруҳни (n=30) – тоғайда эрта деструкцияланиш юзага келганда БД негизида хондропротекторлар ва юкламасиз жисмоний машқлар терапияси (БД+ХП+ЖМТ) қўлланилган беморлар ташкил қилган.

РеА ташхиси Ревматологларнинг Америка Уюшмаси (ACR)/Европа ревматизмга қарши лигаси (EULAR) (2010 й) томонидан қабул қилинган асосий мезонларга асосланган ҳолда тасдиқланиб, триггер инфекция полимер занжирли реакцияси (ПЗР) ҳамда IgM ва IgG ларни аниқлашга қаратилган иммун-ферментли таҳлил (ИФТ) негизида аниқланган.

РеА кечиши ва фаоллигини баҳолашда визуал аналогли шкала (ВАШ), DAS (Disease Activity Score) ва яллиғланишнинг ўткир фаза кўрсаткичларидан фойдаланилган. Бўғимларнинг функционал имкониятини баҳолаш учун функционал синфлар (ФС) аниқланди, ҳамда функционал ҳолатини Стенфорд бўйича саломатликни баҳолаш сўровномаси (HAQ – Health Assessment Questionnaire) орқали амалга оширилди. Лаборатория текшируви умумий клиник ва биокимёвий қон таҳлилларини ўз ичига олган бўлиб, барча беморларда бўғимларни рентгенологик текшируви ўтказилган.

Тадқиқотга жалб этилган беморларда тизза бўғими тоғайдаги шакланган дефектлар ва деструкцияларни аниқлашда МРТ (магнит резонанс томографияси) ёрдамида ўрганилди. Ундан олинган маълумотлар асосида тоғай картографияси шакллантирилди ва таҳлил учун BLOKS/ MOAKS бўйича ҳисоблаш тизимидан фойдаланилган.

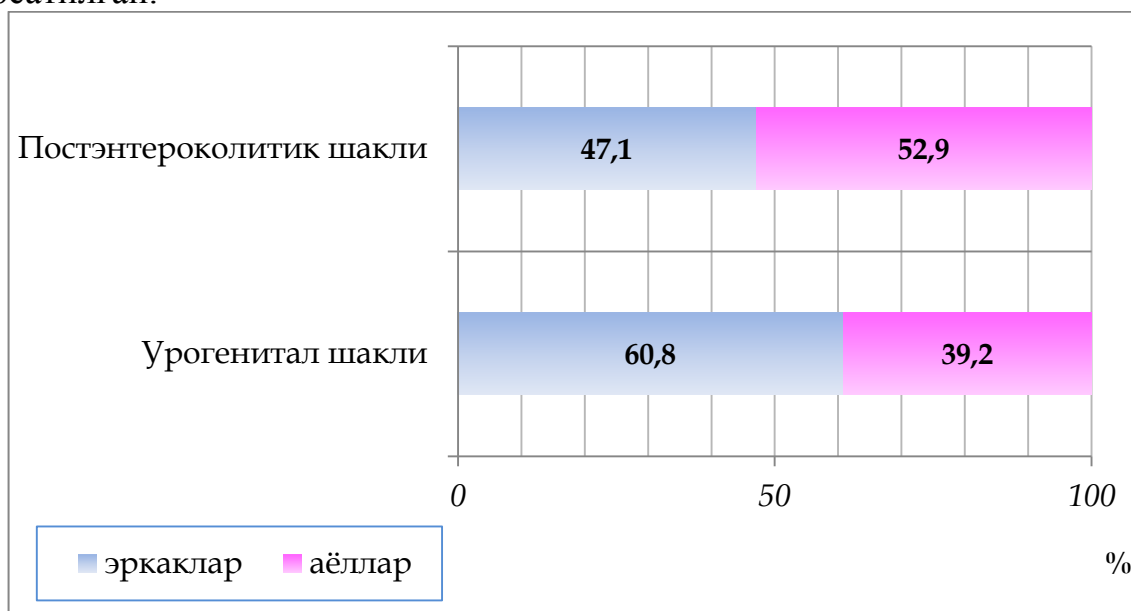
Тоғайнинг олигомер матрикс оксили (СОМР) даражаси иммунофермент таҳлил усули (ELISA, Россия) ёрдамида ўрганилган.

Олинган натижаларга статистик ишлов беришда STATISTICA StatSoft, 6,1–8,0 дастурий пакетидан фойдалиниди. Корреляцион таҳлилда Пирсоннинг корреляция даражаси ( $r$ ) ёки Спирмен бўйича унвонли корреляция ишлатилди.

Диссертациянинг «**Реактив артритнинг шаклларида кўра бўғим синдромининг ўзига хослиги**» деб номланган учинчи бобида РеА билан

касаланган беморларда мазкур касалликнинг кечиш хусусиятлари, хавф омилларига оид натижалари келтирилган.

Таҳлил учун олинган касаллик тарихлари маълумотларига кўра РеАга чалинган беморлар касалликнинг клиник шакли асосида икки гуруҳга яъни биринчи гуруҳ – 311 (62,2%) нафар беморларда касалликнинг урогенитал шакли ва иккинчи гуруҳ - 189 (37,8%) нафар беморларда постэнтероколитик шаклидаги гуруҳи фарқланиб, беморларнинг ўртача ёши  $36,76 \pm 2,37$  ни ташкил этган. РеА касаллигининг клиник кечувидаги аҳамияти бўйича хусусий текширув кўрсаткичлари асосида (1-расм) гендер хусусиятлари кўрсатилган.



### 1-расм. РеАга чалинган беморларнинг жинсига кўра тақсимланиши

РеА нинг жинсига кўра таҳлил натижалари касалликнинг шаклига кўра маълум фарқликлар борлигидан далолат берган. Бунда мазкур касалликнинг урогенитал шакли эркекларда (60,8%), постэнтероколитик шакл эса аксинча аёлларда (52,9%) кўпроқ кузатилиши аниқланди.

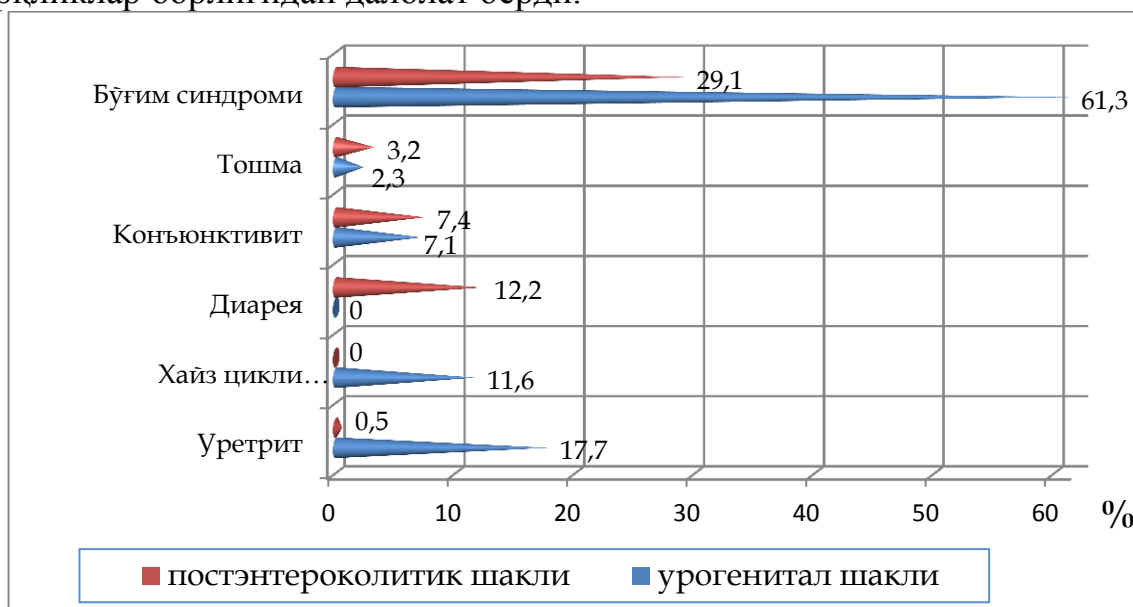
Касаллик анамнезидаги маълумотлар таҳлиliga асосан, илк белгиларнинг пайдо бўлиши билан ушбу ташхис қўйилгунча бўлган ўртача давр  $4,5 \pm 1,21$  ойдан иборат бўлган. Бу давр мобайнида беморлар дастлабки турли хил мутахассисларга хусусан, касалликнинг урогенитал шаклида беморлар илк бор терапия йўналишидаги мутахассисларга эмас балки 55 (17,6%) нафари урологга, 36 (11,5%) нафари гинекологга, 22 (7,1%) нафари окулистга ва 7 (2,3%) нафари дерматологга мурожаат қилиши аниқланган. Ўз навбатида, касалликнинг постэнтероколитик шаклидаги беморлар дастлабки белгилар пайдо бўлганда 52 (27,5%) нафари инфекционистга, 14 (7,5%) нафари окулистга ва 6 (3,1%) нафари дерматологга мурожаати аниқланган.

Этиологик шакли асосида касалликнинг клиник белгиларнинг учраш даражасининг тавсифланишида (2-расм) ўзига хос кечиш хусусиятлари ажратилган. РеАнинг урогенитал шакли дебютида 61,3% бўғим синдроми, қолган 38,7% ҳолатда бошқа белгилар, яъни уретрит, хайз цикли бузилиши, конъюнктивит ва тошмалар каби илк белгилар беморларда кузатилган. РеА

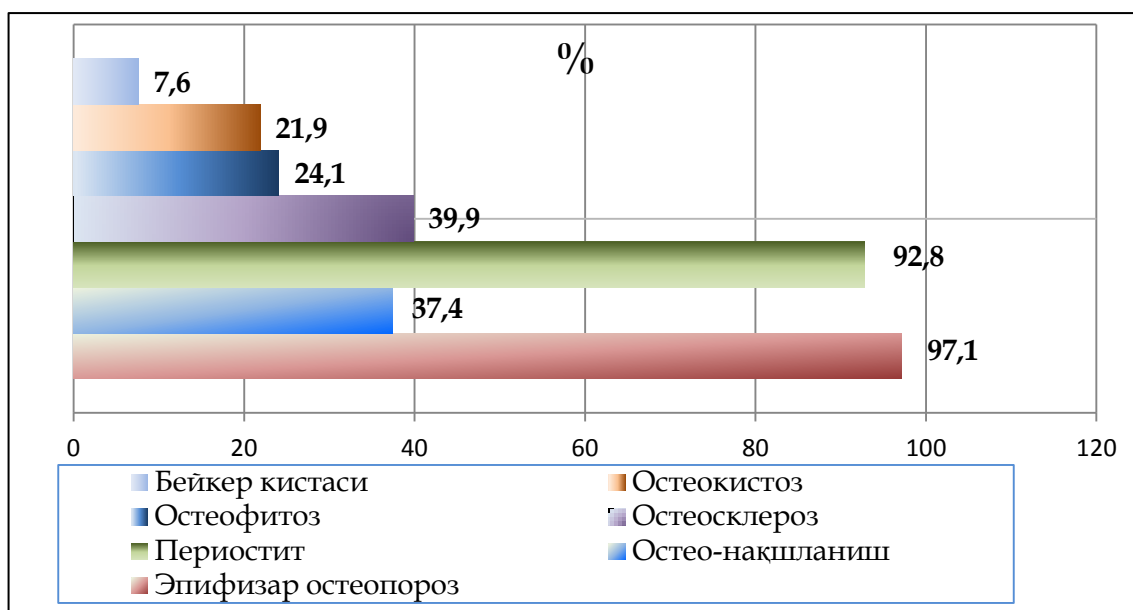
постэнтероколитик шакли дебютида эса 29,1% ҳолатда бўғим синдроми, қолган 70,9% ҳолатда бошқа белгилар, яъни энтероколит белгилари, конъюнктивит ва тошмалар каби илк белгилар беморларда аниқланган.

Келтирилган анамнестик маълумотлар тахлили беморларда касалликнинг клиник кечишининг барча ҳолатлари, яъни ўткир, чўзилувчи, сурункали ва қайталаниб кечишларининг учрашидан далолат берди. РеАнинг урогенитал шаклида чўзилувчи кечиши (42,1%) устунлик қилган бўлса, постэнтероколитик шаклида эса ўткир кечиши (57,2%) устунлиги кузатилди.

РеАда бўғимдаги рентгенологик текширувда аниқланган ўзгаришларни таҳлил қилиш орқали ундаги структурали бузилишларга баҳо бериш (3-расм), касаллик шаклига кўра тақсимланишини натижалари, улар орасида фарқликлар борлигидан далолат берди.



**2-расм. РеАга чалинган беморларда дастлабки клиник белгилар**

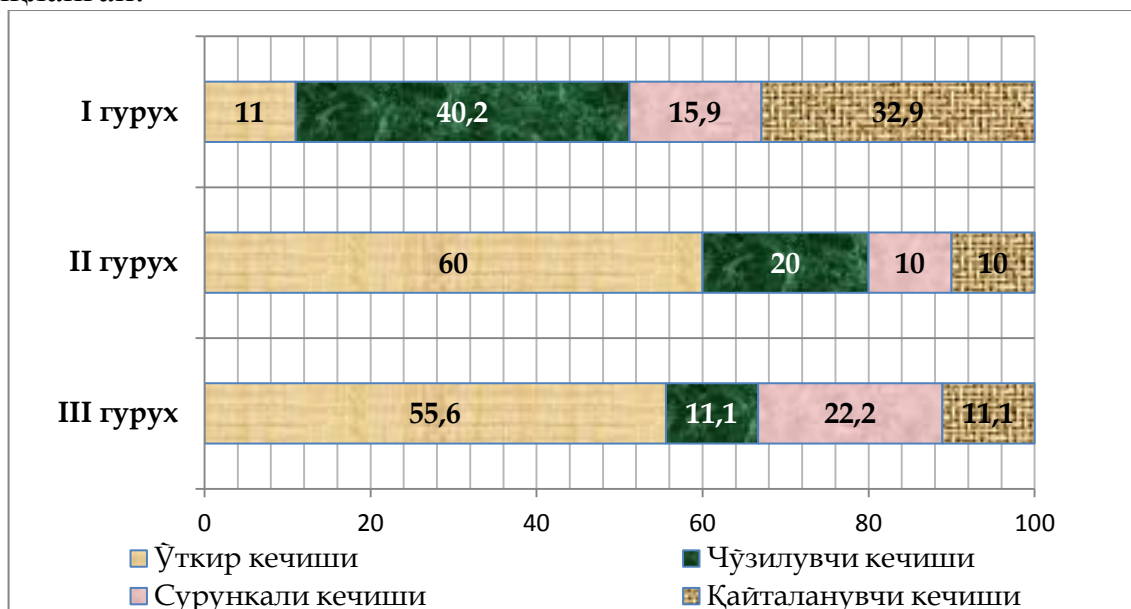


**3-расм. Реактив артритга чалинган беморларнинг тизза бўғими рентгенологик белгилари**

Тизза бўғими рентгенограммасида деярли барча беморларда, яъни 97,1% ҳолатларда эпифизар остеопороз кузатилган бўлиб, 37,4% ҳолатларда остео-нақшланиш, яъни эрозив артрит аниқланган ва 21,9% беморларда кистозли ўзгаришлар юзага келганлиги кўринган. Ўз навбатида, РеАга чалинган беморларнинг 1/3 улушида иккиламчи остеоартрит аниқланган. Бунда 39,9% ҳолатда остеоосклероз ва 24,1% беморларда остеофитоз кузатилган. Шу билан бир қаторда, РеАга хос бўлган белгилардан бири периостит 92,8% беморларда учраган. Мазкур рентгенологик ўзгаришларнинг касаллик шаклига кўра тақсимланишини таҳлил қилиш улар орасида фарқликлар борлигидан далолат берди.

Проспектив таҳлилга жалб қилинган РеАга чалинган 120 нафар беморларнинг асосий улушини 31-40 ёшдагилар, яъни 45,8% ни ташкил қилиб, мазкур касалликнинг дастлабки клиник кўриниши юзага келганда беморларнинг ўртача ёши  $30,1 \pm 4,5$  бўлган. РеАнинг дастлабки клиник белгиларнинг пайдо бўлиши билан шу касаллик ташҳиси кўйилгунча бўлган ўртача давр  $3,7 \pm 1,8$  ойдан иборат бўлди.

Этиологик омилларига кўра тақсимланган учта гуруҳда РеАнинг клиник кечиши (4-расм) ўзига хос фарқликлар кузатилган. I гуруҳда, яъни касалликнинг урогенитал шаклида (*Chlamydia trachomatis*) чўзилувчи кечиши устунлик қилган ва у ишонarli даражада бошқалардан фарқланган, яъни 33 нафар (40,2%;  $p < 0,05$ ) беморда учраган. Қолаверса, ушбу гуруҳда РеАнинг қайталаниши ҳам ўз аксини топиб, 27 нафар (32,9%;  $p < 0,05$ ) беморда аниқланган.



**4-расм. Реактив артритни триггер омилларга кўра клиник кечиши**

Ўз навбатида, касалликнинг ўткир кечиши касалликнинг постэнтероколитик шаклида устунлик қилиб, урогенитал шаклидан ишончли даражада ( $p < 0,05$ ) фарқланган. II гуруҳда (*Yersinia enterocolitica*) 60% ва III гуруҳда (*Campylobacter jejune*) эса 55,6% ҳолатда учраган. Касалликнинг сурункали кечиши юзасидан гуруҳлар орасида статистик аҳамиятга эга бўлган фарқликлар бўлмаган.

Бўғим синдроми юзасидан қилинган тахлилга кўра (1-жадвал) гуруҳлар ўртасида маълум тафовутлар мавжудлигидан далолат берди.

Бўғим синдроминаинг тавсифланишида II ва III гуруҳ беморларида асосан битта бўғимни зарарланиши, яъни моноартрит кузатилган, I гуруҳда эса айнан олигоартрит устунлик қилган ва 67,1%ни ташкил қилган. Шу билан бир қаторда, РеАнинг урогенитал шаклида спондилитнинг клиник ва рентгенологик кўриниши 68,3% беморларда аниқланиб, бу кўрсаткич қолган иккита гуруҳдан ҳаққоний ( $p < 0,05$ ) фарқланган.

Ўз навбатида, I гуруҳга нисбатан II ва III гуруҳ беморларида дактилит деярли икки баробар кўп учраган. Шу ўринда айтиш жоизки, 100% ҳолларда барча гуруҳ беморларида синовит турли даражадаги кўринишда кузатилган ҳамда у яккаланган ва айрим пайтларда бурсит ёки тендинит шакллардаги периартрит билан бирга кечган. I гуруҳ беморларида бўғимда кузатиладиган эрталабки қарахтлик давомийлиги ва яллиғланган бўғимлар сони ҳамда яллиғланишнинг ўткир фаза кўрсаткичлари бошқа гуруҳларга нисбатан ишончли фарқланиши ва яққоллиги бўғимларни функционал имконияларини чегараланиш даражасига ўз таъсирини кўрсатган. Бунда, бўғимлар функционал етишмовчилигини II ва III даражалари II гуруҳ беморларида умумий 40%, III гуруҳ беморларида 50%ни ташкил қилган бўлса, I гуруҳ беморларида умумий 79,3% дан иборат бўлди.

**1-жадвал**

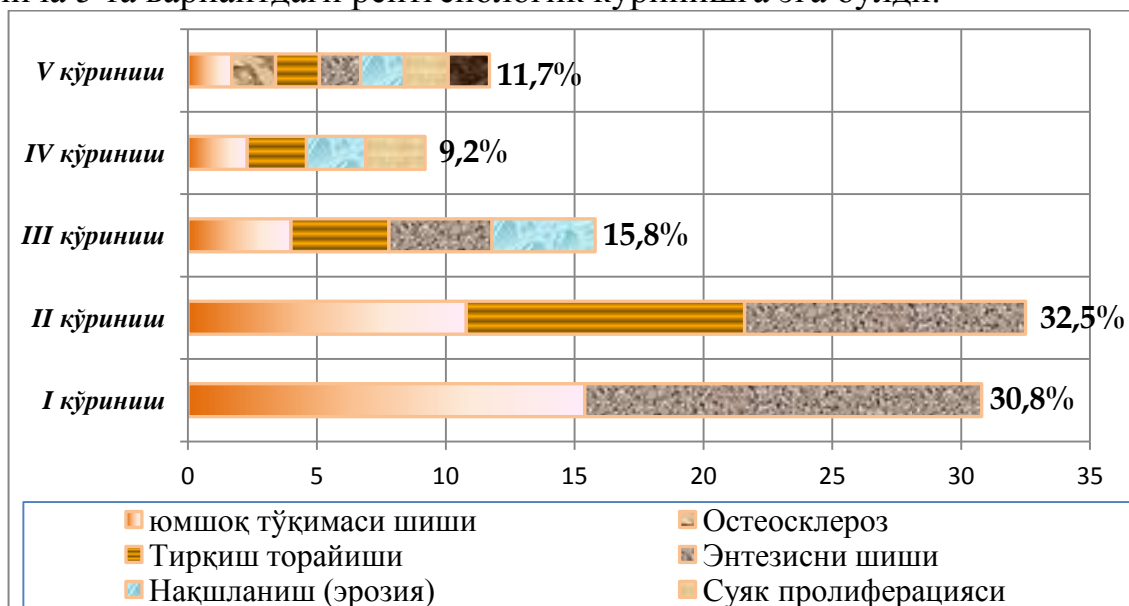
**РеА чалинган беморларнинг клиник кўриниши**

| Белгилар                                    | I гуруҳ<br>(n=82) |      | II гуруҳ<br>(n=20) |    | III гуруҳ<br>(n=18) |      |
|---|-------------------|------|--------------------|----|---------------------|------|
|   | Абс.              | %    | Абс.               | %  | Абс.                | %    |
| Бўғим синдроми                              |                   |      |                    |    |                     |      |
| Моноартрит                                  | 6                 | 7,3  | 11                 | 55 | 9                   | 50   |
| Олигоартрит                                 | 55                | 67,1 | 7                  | 35 | 7                   | 38,9 |
| Полиартрит                                  | 21                | 25,6 | 2                  | 10 | 2                   | 11,1 |
| Сакроилеит                                  | 73                | 89,0 | 17                 | 85 | 11                  | 61,1 |
| Спондилит                                   | 56                | 68,3 | 3                  | 15 | 3                   | 16,7 |
| Дактилит                                    | 10                | 12,2 | 4                  | 20 | 4                   | 22,2 |
| Бўғимлар функционал етишмовчилиги           |                   |      |                    |    |                     |      |
| I синф                                      | 17                | 20,7 | 12                 | 60 | 9                   | 50   |
| II синф                                     | 39                | 47,6 | 5                  | 25 | 7                   | 38,9 |
| III синф                                    | 26                | 31,7 | 3                  | 15 | 2                   | 11,1 |
| Бўғим индекслари ва лаборатор кўрсаткичлари |                   |      |                    |    |                     |      |
| Эрталабки қарахтлик, дақиқа                 | 31,3±5,9*#        |      | 19,1±2,1           |    | 17,3±5,5            |      |
| Оғрик, ВАШ, мм                              | 79,5±12,8         |      | 67,5±12,8          |    | 53,5±11,4           |      |

|                       |           |          |          |
|-----------------------|-----------|----------|----------|
| Оғриқли бўғимлар сони | 8,2±3,7*# | 4,1±0,7  | 4,1±0,7  |
| Шишган бўғимлар сони  | 5,6±0,6*# | 2,5±2,6  | 2,1±0,9  |
| С-реактив оксил, мг/л | 19,8±3,9# | 12,8±1,9 | 11,8±1,7 |
| ЭЧТ, мм/с             | 25,3±3,9  | 18,3±3,6 | 19,3±5,5 |

Изох. \* ва # –  $p < 0,05$ , бунда тадқиқотдаги кўрсаткичлар ўртасидаги статистик ишончли тафовутлар: \* - I ва II гуруҳлараро  $p < 0,05$ ; # - I ва III гуруҳлараро.

РеАда бўғимдаги ўзига хос рентгенологик кўринишлар ичида тоғайда эрта ўзгаришларни аниқлаш имкони бўлмаганда, нисбий белгиларни ёки предиктор сифатида хизмат қилувчи омилларни фарқлаб олиш ҳам диагностик аҳамиятли бўлиши мумкин. Шунинг учун беморларда тизза бўғими тўғри ва ён рентгенографияси тахлилига (5-расм) эътибор берилиб, унинг ёрдамида аниқланган белгилар ҳисобида кўринишларга фарқланиб чиқилди. Бунда рентгенологик ўзгаришларнинг ўзаро кўшилиб келиши бўйича 5 та вариантдаги рентгенологик кўринишга эга бўлди.



### 5-расм. РеАга чалинган беморларда тизза бўғими рентгенографиясидаги кўринишлар

Таҳлил натижаларига кўра тизза бўғими яллиғланиши атрофида юмшоқ тўқима ва энтезис шиши билан келган рентгенологик белгилар, яъни I кўриниш 30,8% беморда учраган. II кўриниш юмшоқ тўқима ва энтезис шиши билан бир бирга тирқиш торайиши кузатилган бўлиб, у 32,5% беморда аниқланган. Ўз навбатида, III кўриниш юқоридаги кўрсатилган белгиларга нақшланиш (эрозия) қўшилган ва бу 15,8% беморда ўз аксини топган.

Айтиш жоизки, IV кўринишда энтезисдаги шиш кузатилмаган бўлиб, бунда тизза бўғими яллиғланиши атрофида юмшоқ тўқима шиши, тирқиш торайиши ва нақшланиш аниқланган ва уларга суяк пролиферацияси қўшилиши билан юқоридаги кўрсатилган рентгенологик кўринишлардан фарқланган. Бу 9,2% ҳолатда учраган. V кўриниш эса юмшоқ тўқима ва



энтезисни шиши, тирқиш торайиши, нақшланиш, суяк пролиферация каби белгиларга остеосклероз ва остеофитоз мавжудлиги билан фаркланиб турди ва 11,7% беморларда кузатилди.

Тадқиқот натижалари РеАга чалинган беморларда касалликни клиник кўриниши гетерогенлиги билан тавсифланишидан, касалликнинг клиник манзараси ва бўғим синдроми уни келтириб чиқарувчи триггер омилларга, яъни унинг клиник шаклларига кўра бир катор ўзига хос бўлган кўринишларга эгалигидан далолат берди. Бунда РеАга жалб қилинган беморларда тизза бўғими рентгенологик ва визуализация текширувдаги ўзгаришлар унинг урогенитал шакли бўғимдаги яққол структурали ўзгаришлар билан кечиши аниқланди. Мазкур касалликнинг урогенитал шаклида (*Chlamydia trachomatis*) бўғимларнинг яққол структуравий ўзгаришлари авжланиб борди ҳамда касалликнинг эрта даврларидан 33,3% ҳолатда иккиламчи остеоартрит (ОА) шаклланди.

Диссертациянинг «**Реактив артритда бўғим синдромидаги ўзгаришларида тоғайнинг олигомер матрикс оксиди (СОМР)**» деб номланган тўртинчи бобида РеА чалинган беморларда тоғай олигомер матрикс оксиди (СОМР) кўрсаткичлари, касалликнинг клиник кечиши ва давомийлигига кўра ўзгариши, тоғайни эрта деструкциясини аниқлашда СОМР сезувчанлигини баҳолаш ҳамда даволашнинг клиник самарадорлигига оид натижалар кўрсатилган.

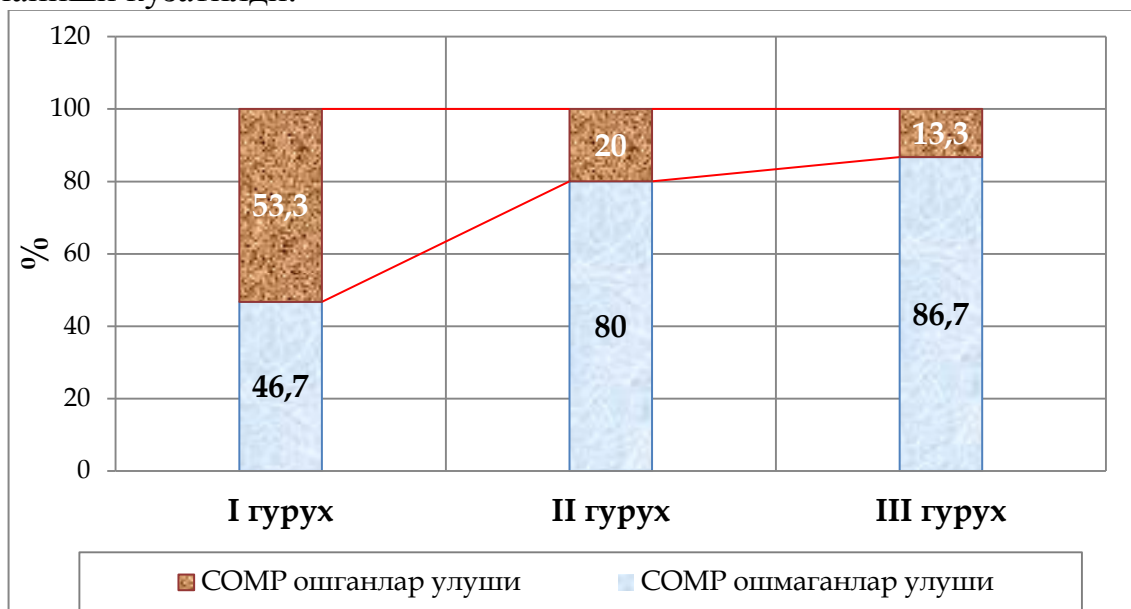
РеАда кузатиладиган иммунологик жараёнлар негизда бўғимдаги синовийни яллиғланиши ва фиброзланиши ҳамда унинг фаолиятини бузилиши, тегишли суяклар юзасида эрозия ва бўғим дисконгруэнтлигига олиб келиш эҳтимоли натижасида бундай трансформациядаги ўзгаришлар тоғайнинг морфологик субстратининг хусусиятларини ўзгартириши мумкин. РеАга чалинган беморларда бўғим тоғайи деструкциясини эрта аниқлаш, унга тиклашга қаратилган даवони эрта бошлашга туртки бўлиб, тадқиқотга жалб қилинган беморларнинг қон зардобиди СОМР миқдори ўрганилди.

Тадқиқот натижаларга кўра, беморларда СОМР миқдори кенг чегараларда ўзгариб туриши аниқланган бўлиб, назорат гуруҳига нисбатан РеАга чалинган барча учала гуруҳдаги беморлар, яъни эркак ва аёлларда СОМР миқдори умумий кўрсаткичи кўпайишга мойиллик бўлган, лекин статистик ишончли ( $p>0,05$ ) аҳамиятга эга бўлмаган. Бунда соғлом эркакларда унинг миқдори  $814,7\pm 52,2$  нг/мл.ни ташкил қилган бўлса, бемор эркакларда бу кўрсаткич  $1343,2\pm 1101,2$  нг/мл.гача ( $p>0,05$ ) ошган. Ўз навбатида, соғлом аёлларда СОМР  $912,2\pm 112,2$  нг/мл. миқдорда аниқланган ва бемор аёлларда у  $1359,2\pm 1002,8$  нг/мл.гача ( $p>0,05$ ) кўтарилган.

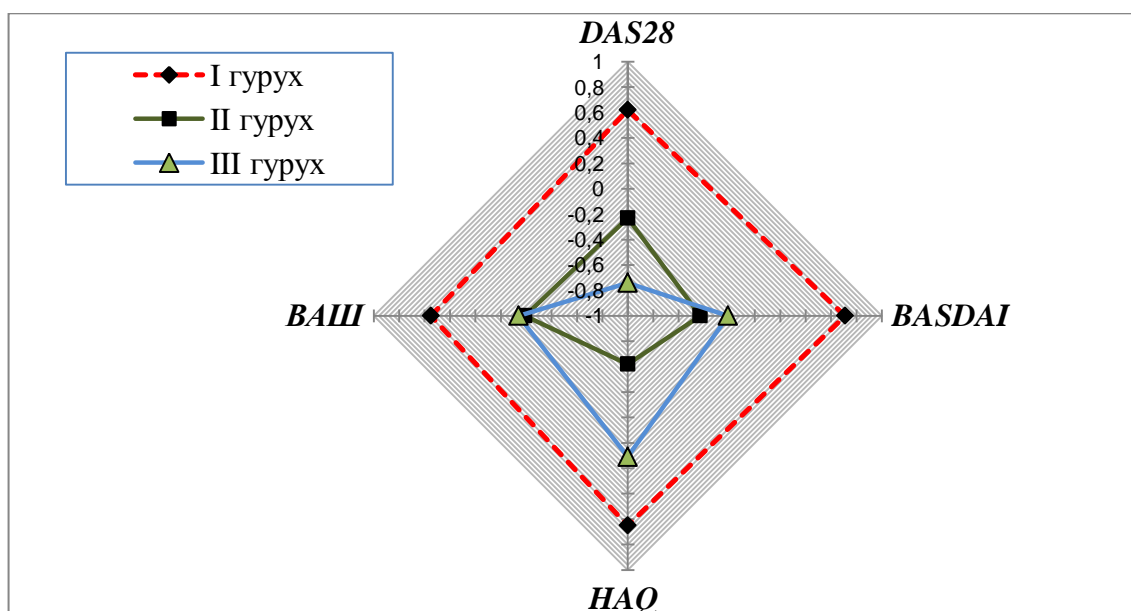
Шу ўринда кўрсатиш лозимки, учта гуруҳлар ўртасида СОМР миқдори юзасидан фарқликлар аниқланган. СОМРнинг референс кўрсаткичлари ошганларнинг ( $1000$  нг/мл $>$ ) улуши I гуруҳда 53,3%ни ташкил қилган. Ўз навбатида, II гуруҳда 20 % ва III гуруҳ беморларида эса 13,3% беморларда СОМРнинг референс кўрсаткичларига нисбатан ошган (6-расм).

Ўтказилган корреляцион таҳлил натижаларга кўра, РеАга чалинган беморлар қон зардобиди СОМР миқдорини ўзгариб бориши, яъни бўғим

тоғайини деструкцияланиш даражаси касалликнинг клиник кечишига таъсир кўрсатди (7-расм). СОМР миқдорини силжишлари касаллик фаоллигига таъсир қилади, яъни, унинг миқдорини ортиб бориши негизда DAS28 индекси (I гуруҳ  $r=0,62$ ;  $p<0,05$ ) салбий ўзгариб борди. Қолаверса, бунинг натижасида BASDAI ва HAQ индекслари (I гуруҳ  $r=0,71$  ва  $0,65$  мос равишда;  $p<0,05$ ) яққол ўзгарди, яъни бўғим функционал имконияти камайиши кузатилди.



**6-расм. РеАга чалинган беморлар ичида СОМР миқдори ошганлар улуши**










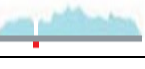
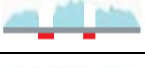

**7-расм. СОМР миқдори силжишларини касаллик фаоллиги ва бўғим фаолияти билан ўзаро корреляцион боғлиқлиги.**

ВАНинг СОМРнинг миқдори билан корреляцион боғлиқлиги II ва III гуруҳларда ( $r=-0,19$  ва  $r=-0,14$  мос равишда) тескари манфий кўринишда ўз аксини топган бўлса, I гуруҳда эса корреляция аксинча тўғри мусбат боғлиқликга (I гуруҳ  $r=0,55$ ;  $p<0,05$ ) айланди.

COMP миқдори тоғайнинг эрта деструкциясини аниқлашдаги ўрни, яъни унинг сезувчанлик даражасини тизза бўғими МРТси тахлили орқали амалга оширилди. МРТда аниқланган тасвирларни тоғай картографияси (2-жадвал) изоҳида BLOKS/МОАКС бўйича ҳисоблаш тизимидан фойдаланиб, ундаги тоғай графигидаги дефект ва унинг хажмини йўқолиб бориши инobatга олинди.

## 2-жадвал

### COMP ни РеА чалинган беморларнинг тизза бўғими МРТ орқали BLOKS/МОАКС бўйича ҳисоблаш тизимининг кўрсаткичлари ва рентгендаги ўзгаришлар билан қиёслаш (n=120)

| Тоғай картографияси   | МРТда тоғайдаги ўзгаришлар                           |     |      | ↑COMP улуши % | R° белгилар борлиги % |
|---|--|-----|------|---------------|-----------------------|
|    | Тўлиқ йўқолган жойлари: йўқ;<br>Дефектлар – йўқ      | абс | 64   | 0             | 0                     |
|   |  | %   | 53,3 |               |                       |
|    | Тўлиқ йўқолган жойлари: йўқ;<br>Дефектлар: <10%      | абс | 11   | 90,9          | 0                     |
|   |  | %   | 9,2  |               |                       |
|  | Тўлиқ йўқолган жойлари: <10%;<br>Дефектлар: <10%     | абс | 9    | 100           | 0                     |
|   |  | %   | 7,5  |               |                       |
|  | Тўлиқ йўқолган жойлари: йўқ;<br>Дефектлар: – 10–75%  | абс | 8    | 87,5          | 0                     |
|   |  | %   | 6,7  |               |                       |
|  | Тўлиқ йўқолган жойлари: <10%;<br>Дефектлар: 10–75%   | абс | 8    | 100           | 37,5                  |
|   |  | %   | 6,7  |               |                       |
|  | Тўлиқ йўқолган жойлари: 10-75%;<br>Дефектлар: 10–75% | абс | 6    | 100           | 50                    |
|   |  | %   | 5    |               |                       |
|  | Тўлиқ йўқолган жойлари: йўқ;<br>Дефектлар: >75%      | абс | 6    | 100           | 33,3                  |
|   |  | %   | 5    |               |                       |
|  | Тўлиқ йўқолган жойлари: <10%;<br>Дефектлар: >75%     | абс | 4    | 100           | 33,3                  |
|   |  | %   | 3,3  |               |                       |
|  | Тўлиқ йўқолган жойлари: 10–75%;<br>Дефектлар: >75%   | абс | 3    | 100           | 75                    |
|   |  | %   | 2,5  |               |                       |
|  | Тўлиқ йўқолган жойлари: >75%;<br>Дефектлар: >75%     | абс | 2    | 100           | 100                   |
|   |  | %   | 1,7  |               |                       |

Изоҳ: Картографияда: ҳаво рангдаги шакл – тоғай; қизил рангли чизик - тоғайдаги тўлиқ йўқолган жойлар ўлчами; кул рангли чизик – тоғайдаги дефект ўлчами.

МРТ ёрдамида қилинган тоғай картографиясида тадқиқотга жалб қилинган РеАга чалинган беморлар ичидан 53,3% улушида анатомик ўзгаришлар кузатилмаган. BLOKS/МОАКС бўйича ҳисоблаш тизими қолган

46,3% беморларда тоғайнинг турли даражадаги деструкцияланишидан далолат берди. Бунда тизза бўғими тоғайнинг тўлиқ йўқолган жойлари <10% ёки кузатилмаган вазиятда ҳамда тоғай хажмининг 10-75% бўлган дефекти кузатилган беморларда атиги 37,5% да тизза бўғимини анъанавий рентгенограммасида tibia суягининг пастки қисмини ўткирланиши ёки остеосклероз ёки бўғим тирқишини озроқ торайиши аниқланган.

Шу ўринда айтиш жоизки, тоғайнинг тўлиқ йўқолган жойлари кузатилмаган, лекин унда 10% дан кам бўлган хажмдаги дефект вазиятда СОМРнинг сезувчанлиги 90,9%дан иборат бўлди. Кўрсаткичлардан таҳлил қилиш мумкинки, тизза бўғими тоғайнинг тўлиқ йўқолган жойлари <75% ва тоғай хажмининг 75%гача бўлган дефектларда тизза бўғими рентгенографияси сезувчанлиги камлиги билан фарқланиб турди, яъни у 33,3-75%ни ташкил қилди. Ўз навбатида, ушбу беморларда СОМРнинг сезувчанлиги 100% билан фарқланди.

Шундай қилиб, РеАда турли рентгенологик кўринишдаги ўзгаришлар гетерогенлиги билан тавсифланиб, у тоғайнинг эрта деструкцияланишни аниқлашда паст сезувчанлик даражасига эга. Ўз навбатида, МРТ орқали олинган белгиларнинг таҳлилига кўра, тоғайнинг суякка нисбатан жойлашув майдонининг ҳажми йўқолмаган даврида ва унда 10% дан кам бўлган хажмда дефект юзага келганда СОМР миқдори ошиши кузатилди ва бу 90,9% сезувчанлик жиҳатдан устунлиги билан фарқланди.

РеАга чалинган беморларда қон зардобидаги СОМРнинг ошган вазияти, яъни бўғим тоғайида эрта деструкцияланиш жараёни аниқланганда анъанавий даво негизида уни тикланишига қаратилган давони самарадорлигини ўрганилди. Асосий (БД+хондропротекторлар (ХП)+жисмоний машқлар терапияси (ЖМТ), n=30) ва назорат (БД, n=30) гуруҳлардаги беморлар клиник кўриниши маълумотлари тавсифланди.

Беморларга қўлланилган даво усули негизида уларнинг қон зардобидаги СОМР миқдорини динамикаси доирасида (3-жадвал) кузатув натижаларига кўра, унинг миқдорини камайтириш орқали касалликнинг клиник яхшиланиши ва унинг турғунлигига эришилган. Асосий гуруҳда СОМР миқдори амалга оширилган ёндошув асосида 3-ой якунидан бошлаб ишонарли даражада ( $p < 0,05$ ) камайиши кузатилган, назорат гуруҳида эса 6-ой якунига келганда унинг фақат статистик аҳамиятга эга бўлмаган ( $p > 0,05$ ) камайишига мойиллик бўлди. Даволаниш жараёнида БД+ХП+ЖМТ қўлланилган беморларда тизза бўғимларида ижобий динамика кузатилди. Шунингдек, яллиғланиш ўткир фаза кўрсаткичлари ҳам маълум ўзгаришларга эга бўлиб, гуруҳлар орасида биринчи 3 ой давомида фарқлик кузатилмади, лекин асосий гуруҳда кўрсаткичлар ишонарли даражада кейинги ойларда камайиши сақланиб қолинди.

**3-жадвал**

**СОМР миқдорининг динамикаси**

| <b>Кўрсаткич</b> | <b>Текширилган вақт</b> | <b>Назорат гуруҳи (n=30)</b> | <b>Асосий гуруҳ (n=30)</b> |
|------------------|-------------------------|------------------------------|----------------------------|
|------------------|-------------------------|------------------------------|----------------------------|

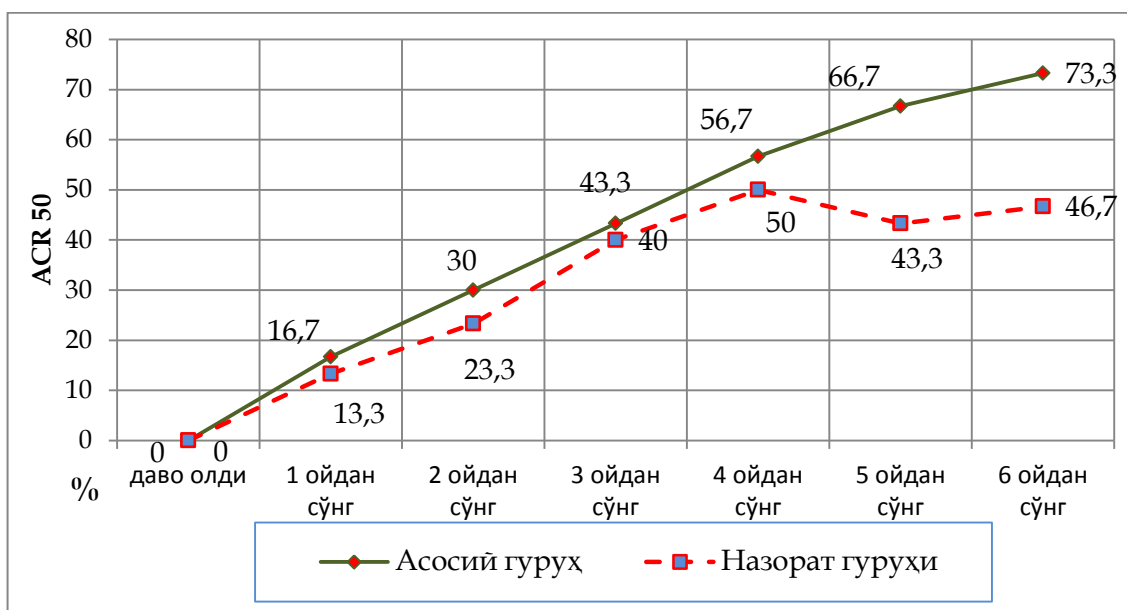
|              |            |              |              |
|--------------|------------|--------------|--------------|
| СОМР (нг/мл) | Даво олди  | 2082,1±98,4  | 2109,2±92,3  |
|              | 3-ой якуни | 1894,7±178,6 | 1393,4±79,9* |
|              | 6-ой якуни | 1402,2±102,7 | 967,5±83,1** |

Изоҳ: ишонарлик даражаси \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , даво олди кўрсаткичларга нисбатан.

Ўз навбатида, АСР мезони доирасида ўтказилган тадқиқот натижаларига кўра, ўтказилган БД+ХП+ЖМТ орқали бўғимдаги структур ўзгаришларнинг авжланишини сўндириш клиник ремиссияни таъминлашда муҳим ўринни эгаллайди. АСР доирасидаги 50% яхшиланишни ўрганиш юзасидан олинган натижалар кўрсатишича (8-расм), даволаш негизида текширувнинг 4-ойи якунигача гуруҳлар ўртасида фарқликлар кузатилмади.

Лекин, даволашнинг кейинги 5- ва 6-ойига келиб гуруҳлар орасида фарқланиш ( $p < 0,05$ ) кузатилган. Бунда АСР 50 доирасида клиник яхшиланиш 5-ой якунида асосий гуруҳда 63,7% беморларда аниқланган бўлса, назорат гуруҳида эса 43,3% ни ташкил қилган. Ўз навбатида, текширувнинг 6-ойи якунида БД+ХП+ЖМТ негизида 73,3% АСР 50 яхшиланиш кузатилган бўлса, БД да 46,7% дан иборат бўлди. РеАга чалинган беморларда бўғим тоғайида эрта деструкцияланиш шаклланганда БД+ХП+ЖМТ қўлланилиши БД га нисбатан клиник яхшиланишни 26,6% га ( $\Delta$  АСР 50) ўсишига олиб келди.

Қўлланилган давонинг бўғимлар функционал фаолиятига таъсирининг тахлили, гуруҳлар ўртасида самардорлик бўйича фарқликлар борлигидан далолат берди. Олинган натижаларга кўра, бўғимлар фаолиятининг  $36 \leq \Delta \text{НАQ} < 0,80$  (кониқарли самара) доирасидаги яхшиланиши кузатувнинг 3-ойига келиб иккала гуруҳда ҳам беморларнинг 1/5 улушида аниқланди. Ўз навбатида, яққол яхшиланиш ( $\Delta \text{НАQ} \geq 0,80$ ) иккала гуруҳдаги ишонарли даражадаги ( $p < 0,05$ ) фарқланиш кузатувнинг 6-ой якунида кузатилган бўлиб,  $\Delta \text{НАQ} \geq 0,80$  доирасидаги яққол самара асосий гуруҳда 63,3% беморларда кузатилган бўлса, назорат гуруҳида 33,3% ҳолатда ўз аксини топди.



## 8-расм. РеАга чалинган беморларда даво негизда АСР 50 мезони доирасидаги динамикаси

### ХУЛОСАЛАР

«Реактив артритда тоғайнинг олигомер матрикс оксили миқдорига кўра бўғим синдромининг ўзига хослиги» мавзусидаги тиббиёт фани диссертацияси доктори (PhD) диссертацияси бўйича ўтказилган изланишлар асосида куйидаги хулосалар тақдим этилган:

1. РеАнинг клиник манзараси турли туманлиги билан характерланиб, айниқса унинг уrogenитал шакли (*Chlamydia trachomatis*) ва чўзилувчи кечиши бўғим синдромини агрессивлиги билан фарқланиб, касалликнинг дастлабки йилларидан 64,6% ҳолатда бўғим тоғайининг деструкцияси кузатилади.

2. РеАнинг уrogenитал шаклида (*Chlamydia trachomatis*) бўғимларнинг яққол структуравий ўзгаришлари авжланиб боради ҳамда касалликнинг эрта даврларидан 33,3% ҳолатда иккиламчи ОА шаклланади. Касаллик негизда тизза бўғими тоғайини минимал дефектидан то унинг тегишли суякка нисбатан жойлашув майдонининг тўлиқ йўқотилишигача кузатилади.

3. РеАда тоғайининг олигомер матрикс оксилнинг (СОМР) миқдори кенг чегараларда ўзгариб туриши касалликнинг этиологик омили, кечиши ва давомийлигига боғлиқ бўлиб, уrogenитал шаклининг (*Chlamydia trachomatis*) сурункали ва айниқса чўзилувчи кечишида СОМР миқдорини касалликнинг постэнтероколитик шаклига нисбатан кескин ошиши билан фарқланади.

4. РеАнинг фаоллигини ортиб бориши ва тизимли яллиғланиш жараёни бўғим тоғайини деструкцияланишини зўрайишига, яъни СОМР миқдорини кенг доирада силжишларига олиб келади ва бунинг негизда бўғимдаги структурали ўзгаришлар кучайиб боради.

5. РеАга чалинган беморларда тизза бўғими тоғайининг суякка нисбатан жойлашув майдонининг хажми йўқолмаган вазиятда, лекин унда 10% хажмдан кам бўлган дефект юзага келиши 90,9% ҳолатда СОМР миқдорининг ошишига олиб келади. Шу билан бир қаторда, бўғимга тегишли суякларда эрозияланиш юзага келиши тоғайининг эрта деструкцияланишига олиб келади ва бу СОМР миқдорининг ошиши билан бирга кечади.

6. РеАда бўғим тоғайида эрта деструкцияланиш шакланганда унга базисли даво негизда уни тиклашга қаратилган давони (БД+ХП+ЖМТ) қўлланилиши касалликнинг клиник яхшиланишини 26,6% га ( $\Delta$  АСР 50) ўсишига олиб келади. Бунда тоғайида парчаланиш жараёнларининг зўрайишини сўниши ва бу бўғимдаги функционал имкониятларнинг 30 % га яхшилашга ( $\Delta$ НАQ $\geq$ 0,80) имкон яратади.



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

---

**ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

**ХАЛМЕТОВА ФЕРУЗА ИСКАНДАРОВНА**

**ОСОБЕННОСТИ СУСТАВНОГО СИНДРОМА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ  
УРОВНЯ МАТРИКСНОГО БЕЛКА ХРЯЦА ПРИ  
РЕАКТИВНОМ АРТРИТЕ**

**14.00.05 – Внутренние болезни**

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

**ТАШКЕНТ – 2021**



**Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2020.2.PhD/Tib1355**

Диссертация выполнена в Ташкентском медицинском академии.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета ([www.tashpmi.uz](http://www.tashpmi.uz)) и информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Научный руководитель:** Ахмедов Халмурад Садуллаевич  
доктор медицинских наук

**Официальные оппоненты:** Каримов Маъриф Шакирович  
доктор медицинских наук, профессор

Абдуллаев Акбар Хатамович  
доктор медицинских наук

**Ведущая организация:** Самаркандский государственный медицинский институт

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии. Адрес: 100109, Ташкент, улица Фаробий, дом 2. Тел./факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирован за № \_\_\_\_\_). Адрес: 100109, Ташкент, улица Фаробий, дом 2. Тел./факс: (+99878) 150-78-14.

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 года.

(реестр протокола рассылки №\_\_ от «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 года).

**А.Г. Гадаев**

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

**Д.А.Набиева**

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

**Л.Т. Даминова**

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.** Во многих странах мира наряду с хроническими воспалительными заболеваниями суставов растет заболеваемость и инвалидность вследствие реактивного артрита (РеА). Согласно исследованиям ряда ученых, «...заболеваемость РеА удвоилась за последние тридцать лет с уровнем распространенности 0,2%-0,68% среди населения разных стран. В развитых странах средняя заболеваемость РеА у пациентов в возрасте 39 лет, увеличение доли женщин среди пациентов на 30%...»<sup>1</sup>. РеА - одна из самых сложных проблем ревматологии, и несмотря на многочисленные исследования, патогенез этого заболевания до сих пор полностью не выяснен.

В мире до сих пор проблема диагностики реактивного артрита не решена, и проводится ряд исследований для изучения на практической значимости точной диагностики данного заболевания на ранних стадиях. В связи с этим особое значение имеет необходимость уточнения механизма развития деструкции, на раннем этапе определить на основе изменения количества олигомерного матриксного белка (СОМР-cartilage oligomeric matrix protein), для определения уровня СОМР в соответствии с формой, продолжительностью и клиническим течением заболевания, а также при оценке изменений суставных структур требуется определение роли СОМР и разработка основных методов лечения для предотвращения развития ранней деструкции хряща при РеА.

В нашей стране в настоящее время принимаются масштабные меры по реформированию систем социальной защиты и здравоохранения, профилактике, диагностике и лечению различных опасных заболеваний среди населения. В связи с этим «...повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи населению, а также внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения, пропаганды здорового образа жизни и профилактики заболеваний за счет создания эффективных моделей патронажа...»<sup>2</sup> возлагаются на медицинский персонал. При выполнении этих задач позволяет повысить уровень медицинской помощи, оказываемой семейными врачами и ревматологами, устранить факторы риска и еще больше улучшить раннюю диагностику, снизить заболеваемость суставов, а также предотвратить РеА и уменьшить показатели инвалидности среди населения.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан УП-№4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года, УП-№5590 «О мерах по

---

<sup>1</sup> Кундер Е.В. Реактивный артрит. // Медицинские новости. – 2015. – №11. – С. 8–13.

<sup>2</sup> Указ Президента Республики Узбекистан №УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года

коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, Постановлении Президента Республики Узбекистан за ПП-№3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 г., а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики.** Диссертационная работа выполнена в рамках приоритетных направлений развития науки и технологий Республики Узбекистан по направлению VI. «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** Как и в развитых странах мира, в последние годы был проведен ряд научных исследований в области изучения РеА. Больные, страдающие с РеА составляют 10 % пациентов, проходящих лечение в отделениях ревматологии. При хронических формах заболевания наблюдается значительная потеря функциональных свойств суставов и развитие тяжелых осложнений, приводящих к инвалидности в 42 % случаев (Аho К.и соавт., 2014). Ещё одна причина проявления интереса к РеА - это формирование деструктивных процессов, даже вплоть до анкилоза суставов у пациентов страдающим хроническим течением заболевания (Ishikawa Н. и соавт., 2012).

СОМР часто обнаруживается в хрящевой ткани, небольшое количество белка присутствует в соединительной ткани, мениске и синовиальной оболочке, однако не наблюдается в коже и легких. При поражении ткани хряща, матриксный белок хряща попадает в синовиальную жидкость, а затем в кровь. По результатам исследования, определение уровня СОМР в диагностике деструкции хряща является более чувствительным методом, чем рентгенологические исследования (Алексеева Л.И., Тельшев К.А., 2020). Определение СОМР в крови свидетельствует о нарушении метаболического процесса в соединительной ткани, то есть молекула СОМР обеспечивает ее стабильность, в связи с чем можно считать повышение уровня СОМР в крови следствием возникновений морфологически выраженных нарушений в соединительной ткани (Стародубцева И.А., 2015). Распространенность РеА, высокий уровень развития тяжелых форм, отсутствие эффективных критериев раннего выявления развития деструктивных процессов определяют актуальность данной проблемы (Киселева Н.М. и соавт., 2000; Агабабова Э.Р. и соавт., 2003).

В Узбекистане было исследовано особенности течения, роль фенотипов гаптоглобина при прогнозировании тяжести, группы крови пациентов а также характерные иммунологические изменения у пациентов и эффективность нестероидных противовоспалительных лекарственных средств при лечении реактивного артрита (Мирахмедова Х.Т., 2003; Хамракулова Б.Т., 2008). Однако недостаточно научных исследований, направленных на раннюю диагностику вторичного остеоартрита и

целенаправленное лечение РеА.

Развитие ранней деструкции суставов у пациентов с РеА, в свою очередь, отрицательно сказывается на качестве жизни пациентов, особенно у молодых людей, а также снижение их трудоспособности и увеличение заболеваемости остается актуальной проблемой.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено по плану научно-исследовательских работ Ташкентского медицинского академии № 011800229 в рамках темы: «Поиск новых путей повышения эффективности диагностики и лечения внутренних болезней. Рациональные пути профилактики» (2019-2022 г).

**Целью работы** является изучение роли олигомерного матриксного белка хряща (СОМР) в ранней диагностике структурных изменений в суставах и оценка клинической эффективности раннего лечения при РеА.

**Задачи исследования:**

ретроспективный анализ течения и последствий заболевания у больных с РеА;

определить динамику уровня СОМР в сыворотке крови у больных с РеА в зависимости от формы, продолжительности и клинического течения заболевания;

определить роль СОМР в выявлении суставного синдрома и изменений структуры сустава у больных с РеА;

определить эффективность лечения направленного на восстановление ранней формированной деструкции сустава на фоне базисной терапии (БТ) у больных РеА.

**Объектом исследования** являлись 120 больных с РеА, получавшие лечение в Ташкентской городской клинической больнице №3 и 500 историй болезни больных для ретроспективного анализа.

**Предметом исследования** являются венозная кровь, сыворотка крови, биохимические анализы, а также материалы исследований по диагностике РеА.

**Методы исследований.** Для достижения цели исследования и решения поставленных задач использовались клинические (шкала ВАШ для оценки динамики суставного синдрома и индекс НАQ для оценки эффективности проводимой терапии), биохимические (олигомерный матриксный белок сустава), инструментальные (ультразвуковое исследование, рентгенография, манитно-резонансная томография сустава) методы исследования и статистический анализ.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

обоснована роль механизма ранней деструкции сустава в развитии выраженных структурных изменений и при прогрессировании суставного синдрома при реактивном артрите;

доказано достоверное изменение уровня олигомерного матриксного белка хряща и его повышение в сыворотке крови при ранней стадии деструкции хряща сустава и при наличии в нем небольшого (менее 10%) дефекта при реактивном артрите;

обосновано особенность широкий диапазон изменений уровня олигомерного матриксного белка хряща при затяжном течении и урогенитальной формы (*Chlamydia trachomatis*) реактивном артрите;

доказана положительная динамика восстановительного лечения и его роль в улучшении функциональной способности сустава на фоне базисного лечения ( $\Delta\text{HAQ} \geq 0,80$ ) в ранней стадии деструкции хряща сустава при реактивном артрите.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

Оценена роль ранней деструкции хряща в формировании выраженных структурных изменений суставов у больных с РеА;

аналитически обобщены показатели, позволяющие на ранней стадии диагностировать выраженные структурные изменения суставов;

сформированы критерии оценки различных форм заболевания и особенности течения для семейных врачей и ревматологов;

определена особенность восстановительного лечения и его роль в улучшении функциональной способности сустава на фоне БТ в ранней стадии деструкции хряща сустава при РеА.

**Достоверность результатов исследования.** Используемые все подходы при выполнении исследования подтверждается возможностями предоставить необходимую информацию о выполняемых методах, точностью теоретических и практических подходов, достаточным количеством объектов, современностью применяемых методов, на основании взаимодополняющих клинических, анамнестических, биохимических, инструментальных и статистических методов, использованием современных компьютерных технологии полученными данными, также были сопоставлены на основе сравнения результатов, полученных в ходе исследования, с отечественным зарубежными научными исследованиями.

**Научная и практическая значимость работы.** Научная значимость результатов исследования заключается в том, что ориентированный подход на клинические признаки РеА, уровень олигомерного матриксного белка хряща и особенностям может служить ресурсом, позволяющим раннюю диагностику заболевания, а также обоснована возможностями прогноза на основе факторов риска при прогрессировании, формировании деструкции хряща и течения заболевания.

Практическая значимость результатов исследования объясняется преимуществами методов, направленных на восстановление сустава, предупреждение ранней инвалидности и улучшение качества жизни больных при обнаружении повышения уровня СОМР в сыворотке крови при РеА.

**Внедрение результатов исследования.** На основании полученных результатов по раннему выявлению структурных изменений сустава методом определения олигомерного матричного белка сустава и оценки эффективности лечения при реактивном артрите:

утверждена методическая рекомендация по методу ранней диагностике деструкции хряща при реактивном артрите «Методы определения ранней деструкции хряща при реактивном артрите» (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8 н-д/199 от 18 июня 2021 года). Данная рекомендация позволила повысить эффективность ранней диагностики по определению деструкции хряща при РеА и она предназначена для семейных врачей и ревматологов первичного и вторичного звеньев системы здравоохранения;

утверждена методическая рекомендация по методу лечение ранней деструкции хряща при реактивном артрите «Методы лечения при ранней деструкции хряща при реактивном артрите» (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8 н-д/199 от 18 июня 2021 года). Данная методическая рекомендация дает возможность предотвратить развитие выраженных структурных изменений сустава на фоне ранней терапии ранней развившиеся деструкции хряща.

Полученные результаты по диагностики и лечение ранней развившиеся деструкции хряща у больных реактивном артрите внедрены в практическое здравоохранение, в частности, в клиническую практику здравоохранения, в том числе Ташкентской городской клинической больницы №3, семейную поликлинику №38 Чиланзарского района города Ташкента, медицинские объединения Пастдаргомского и Пайарыкского районов Самаркандской области (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 08-09/9497/199 от 3 августа 2021 года). Внедрение полученных результатов в практику позволило снизить количество обращений к врачу больными с РеА по поводу проблем с суставами в течение года на 67,3 %, а также необходимость госпитализации и сократить дней нетрудоспособности, снизить материальные затраты.

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

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, из них 8 в научных публикациях, рекомендованных к публикации основных научных результатов диссертаций Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан, в том числе 5 в республиканских и 3 в зарубежных научных журналах.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, четырёх глав, заключения, списка используемой литературы. Объём диссертации составляет 112 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** обоснована актуальность и востребованность диссертационной работы, определены цели и задачи исследования, охарактеризованы объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики, раскрыты научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение их в практику здравоохранения, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современная интерпретация реактивного артрита и роль олигомерного матриксного белка в течении суставного синдрома»** представлен обзор литературы, согласно выполняемой работы. Широко освещены данные об эпидемиологических и этио-патогенетических свойствах РеА, патологических и морфологических изменениях олигомерного матриксного белка хряща. Приведены данные о значении факторов риска в развитии РеА, а также особое внимание уделяется факторам, приводящим к разрушению суставов. Основываясь на этиологических факторах, уделяется внимание особенностям клинического течения, специфическим методам диагностики, современным подходам к лечению, недостаткам и проблемам клинической практике.

Во второй главе **«Общее описание клинических материал и методов исследования, применяемых у больных с реактивным артритом»** приводится дизайн исследования, материалы и методы работы, методы общего и специального обследования больных и статистическая обработка результатов исследования и клиническая характеристика больных. С целью выявления факторов, приводящих к деструкции суставов у больных с РеА и определения СОМР, проводилось анкетирование, исследование на определение степени разрушения сустава изменения, общеклинические, биохимические, инструментальные исследования и анализ полученных лекарственных. На первом этапе исследования был проведен ретроспективный анализ 500 историй болезни больных с РеА, пролечившихся в Ташкентской городской клинической больнице №3 в 2012-2020 гг.

Второй этап исследования, основанная на проспективном целевом клиническом исследования и последующем наблюдении, включала 120 случайно выбранных больных с РеА в возрасте 18–50 ( $36,8 \pm 12,4$ ) лет со средней продолжительностью  $3,9 \pm 1,6$  года. На основе этиологических факторов РеА они были распределены: I группа ( $n = 82$ ) – больные с *Chlamydia trachomatis* этиологией; II группа ( $n = 20$ ) – с *Yersinia enterocolitica* этиологией; III группа ( $n = 18$ ) - *Samrulobacter jejune*. В контрольную группу вошли 20 здоровых добровольцев среднем возрастом  $37,4 \pm 6,3$  года, которые соответствовали группам больных с РеА по возрасту и полу.

Третий этап исследования был сосредоточен на изучении динамики сывороточных уровней СОМР на фоне лечения больных с РеА. Для этого в

исследование были включены 60 пациентов с РеА в возрасте 18–49 ( $34,8 \pm 11,4$ ) лет с длительностью заболевания  $0,9 \pm 0,4$  года. В соответствии с тактикой лечения больные были разделены на две группы: контрольную группу ( $n=30$ ) составили больные на фоне традиционного метода - базисного лечения (БЛ). Основную группу ( $n=30$ ) составили больные с наличием ранней деструкции хряща сустава, которые получали хондропротекторы на фоне БЛ и ЛФК без нагрузки (БД+ХР+ЛФК).

Верификация диагноза РеА проводилась на основании критериев, принятых Американской ассоциацией ревматологов и Европейской антиревматической лиги (ACR)/EULAR, 2010 г.), а также иммуноферментного анализа (ИФА) для выявления IgM ва IgG и полимерной цепной реакции (ПЦР).

Для оценки течения и активности РеА использовались визуальная аналоговая шкала (ВАШ), DAS (Disease Activity Score) и показатели острой фазы воспаления. Для оценки функциональных возможностей больных были определены функциональные классы (ФК) и функциональное состояние оценивалось с помощью Стенфордского опросника (HAQ –Health Assessment Questionnaire). Было проведено общеклинические и биохимические анализы крови, также рентгенологическое исследование суставов у всех больных.

Выявление признаков дефекта и деструкции хряща коленного сустава осуществлялось с помощью МРТ (магнитно-резонансной томографии). На основе полученных данных была использовалась картография хряща с учетом системы расчетов BLOKS/MOAKS.

Уровни олигомерного матричного белка (COMP) изучали с помощью иммуноферментного анализа (ELISA, Россия).

Для статистической обработки полученных результатов использовался программный комплекс STATISTICA StatSoft, 6.1–8.0. В корреляционном анализе использовались коэффициент корреляции Пирсона ( $r$ ) или ранговый коэффициент корреляции Спирмена.

В третьей главе диссертации **«Особенности суставного синдрома по формам реактивного артрита»** приводятся результаты течения заболевания и факторы риска у больных с РеА.

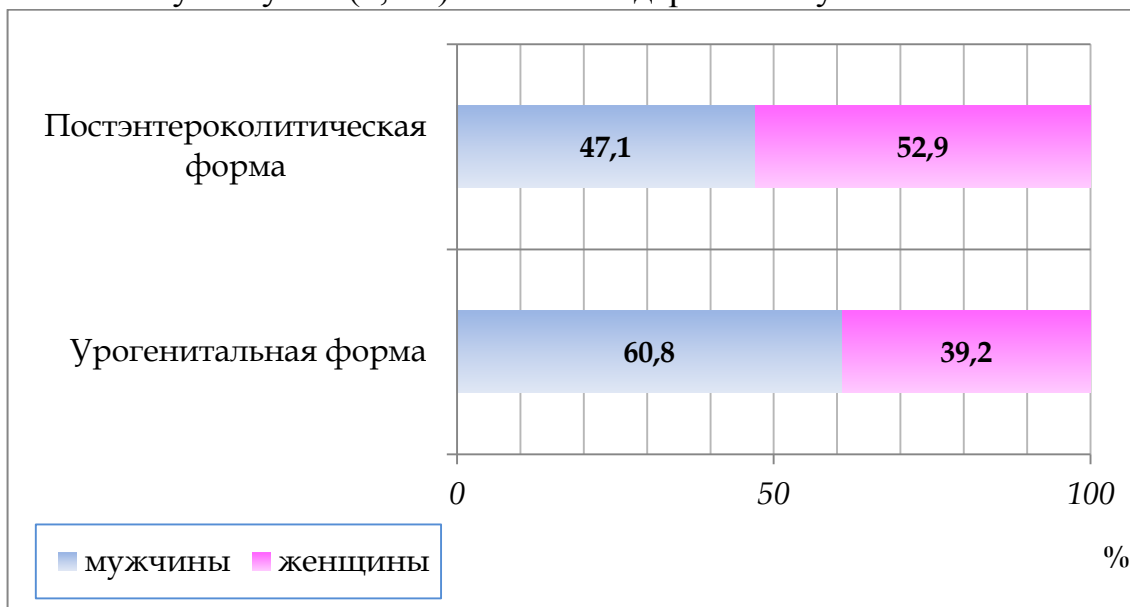
Согласно респроспективного анализа историй болезней 311 (62,2%) больных составили урогенитальную форму РеА заболевания и 189 (37,8%) больных постэнтероколитическую клиническую, средний возраст всех составил  $36,76 \pm 2,37$  лет.

Результаты анализа по полу РеА показали (см. рис.1), что существуют определенные различия по форме заболевания. Установлено, что урогенитальная форма заболевания чаще встречается у мужчин (60,8%), а постэнтероколитическая форма у (52,9%) женщин.

На основании анализа данных анамнеза средний период от появления первых симптомов заболевания до постановки диагноза составил  $4,5 \pm 1,21$  месяца. В этом периоде больные были на консультации у разных

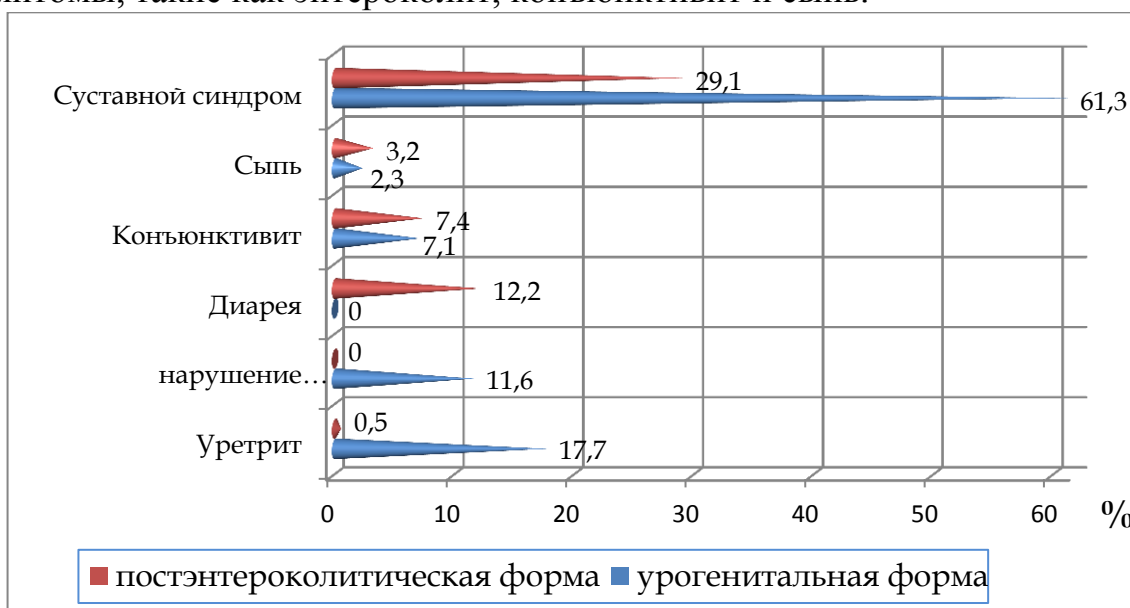


специалистов, чаще всего при урогенитальной форме заболевания 55 (17,6%) больных у уролога, 36 (11,5%) больных у гинеколога, 22 (7,1%) больных у окулиста и 7 (2,3%) больных обращались к дерматологу. В свою очередь, больные с постэнтероколитической формой заболевания при первых признаках обращались к инфекционисту -52 (27,5%) больных, 14 (7,5%) больных к окулисту и 6 (3,1%) больных к дерматологу.



**Рис. 1. Распределение больных с РеА по полу**

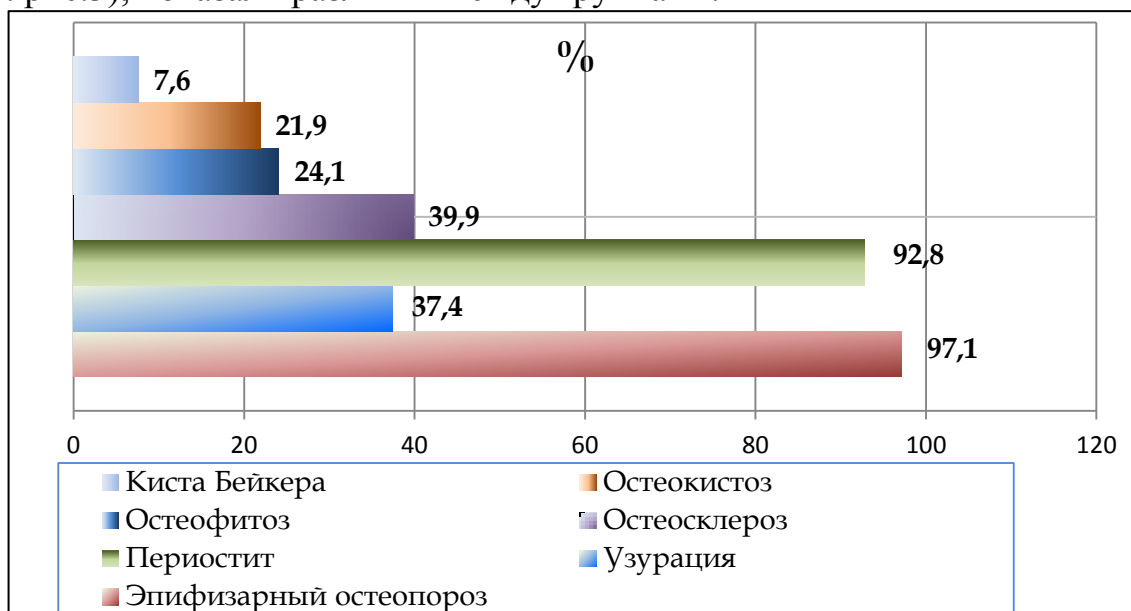
На основании этиологической формы в описании степени выраженности клинических признаков заболевания выделяют особенности течения (см. рис.2). В дебюте урогенитальной формы РеА у 61,3% больных отмечалось суставной синдром, у остальных 38,7% больных наблюдались другие симптомы, такие как уретрит, нарушение менструального цикла, конъюнктивит и сыпь. А в дебюте постэнтероколитической формы РеА только 29,1% случаев имели суставной синдром, а у остальных 70,9% были другие симптомы, такие как энтероколит, конъюнктивит и сыпь.



**Рис. 2. Ранние клинические признаки у больных с РеА**

Анализ представленных анамнестических данных показало наличие у больных всех видов течение заболевания: острого, затяжного, хронического и рецидивирующего. При урогенитальной форме РеА преобладало (42,1%) затяжное течение, а при постэнтероколитической форме (57,2%) острое течение.

Результаты по оценке структурных повреждений при РеА путем анализа изменений, обнаруженных при рентгенологическом исследовании сустава (см. рис.3), показали различия между группами.



**Рис.3. Рентгенологические признаки коленного сустава у больных с реактивным артритом**

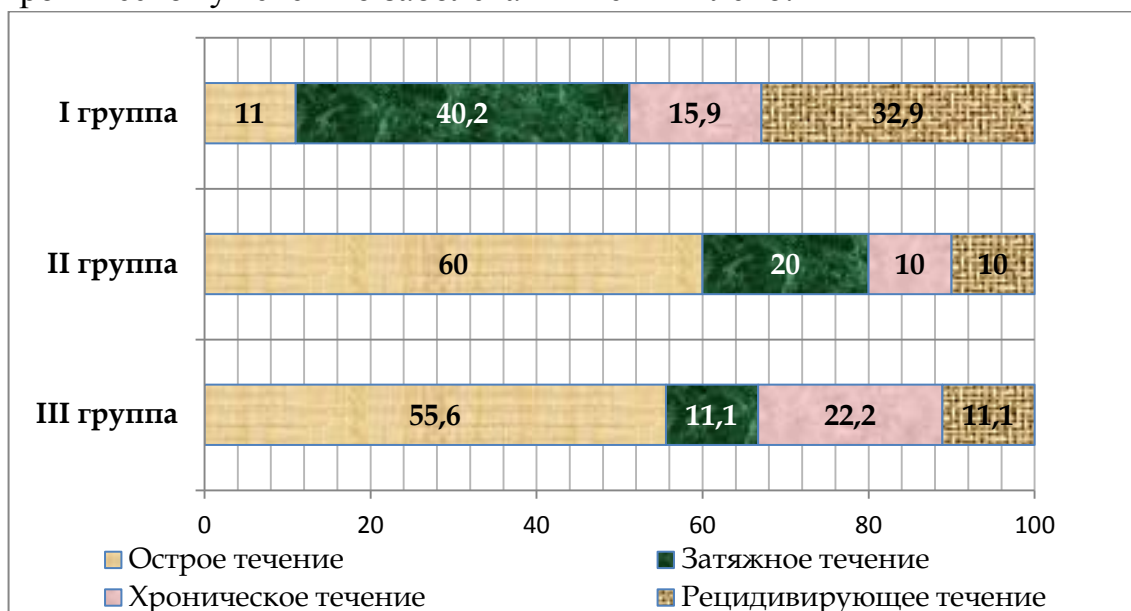
На рентгенограмме коленного сустава практически у всех больных, то есть у 97,1% выявлен эпифизарный остеопороз. В 37,4% случаев выявлены узурации, то есть эрозивный артрит и у 21,9% больных обнаружены кистозные изменения. В свою очередь, вторичный остеоартрит выявлен у 1/3 больных с РеА. Остеосклероз наблюдалось у 39,9% случаев и у 24,1% больных было остеофитоз. Кроме того, одним из признаков РеА был периостит, который развился у 92,8% больных. Анализ распределения этих рентгенологических изменений по форме заболевания показало что, между ними существует различия.

Большинство из 120 больных с РеА включенных в проспективный анализ, были в возрасте 31-40 лет, то есть составляло 45,8%, а средний возраст больных на момент первого клинического проявления заболевания составлял  $30,1 \pm 4,5$ . С появлением первых клинических признаков РеА до постановления диагноза прошло в среднем  $3,7 \pm 1,8$  месяца.

В трёх группах разделенных по этиологическим факторам наблюдались специфические различия по клиническому течению РеА (см. рис.4).

В I группе преобладало затяжное течение заболевания в урогенитальной форме (*Chlamydia trachomatis*), которое убедительно отличалось от остальных, то есть наблюдалось у 33 больных (40,2%;  $p < 0,05$ ). Кроме того,

рецидивирующее течение РеА наблюдалось в этой же группе и был выявлен у 27 больных (32,9%;  $p < 0,05$ ). В свою очередь, острое течение заболевания преобладало при постэнтероколитической форме заболевания и достоверно ( $p < 0,05$ ) отличалось от урогенитальной формы. В II группе (*Yerinia enterocolitica*) оно наблюдалось 60% больных, а в III группе (*Campylobacter jejune*) у 55,6% больных. Статистически значимых различий между группами по хроническому течению заболевания не выявлено.



**Рис.4. Клиническое течение реактивного артрита в зависимости от триггерных факторов**

Согласно анализу суставного синдрома (см. табл.1) между группами были определенные различия.

При описании суставного синдрома у больных II и III групп наблюдалось преимущественно единичное поражение сустава, то есть моноартрит, тогда как в I группе преобладали олигоартриты, составляющие 67,1%. Кроме того, клинко-рентгенологические проявления спондилита при урогенитальной форме РеА выявлены у 68,3% больных и этот показатель достоверно отличался ( $p < 0,05$ ) от двух групп. В свою очередь, дактилит наблюдался почти в два раза чаще у больных II и III групп. Следует отметить, что 100% случаев синовит проявлялся во всех группах больных с разной степенью выраженности и был изолированным, и иногда сопровождался периартритом в виде бурсита или тендинита. У больных I группы продолжительность утренней скованности, число воспаленных суставов и показатели острой фазы воспаления по сравнению с другими группами имело достоверное значения и явно повлияло на степень ограничения функции сустава. При этом, II и III степени функциональной недостаточности суставов наблюдалось у 40% больных, у 50% больных II группы больных и у 79,3% больных I группы.

При невозможности обнаружения ранних изменений в суставе на рентгенологической картине при РеА, дифференциация относительных

признаков или факторов которые служат в качестве предиктора, также может иметь диагностическое значение. Поэтому особо было уделено внимание на анализы в прямой и боковой проекции рентгенограмм коленного сустава исследуемых больных (см.рис.5), и с помощью выявленных признаков сформированы рентгенологические виды. При этом было разделены на 5 вариантов рентгенологических видов.

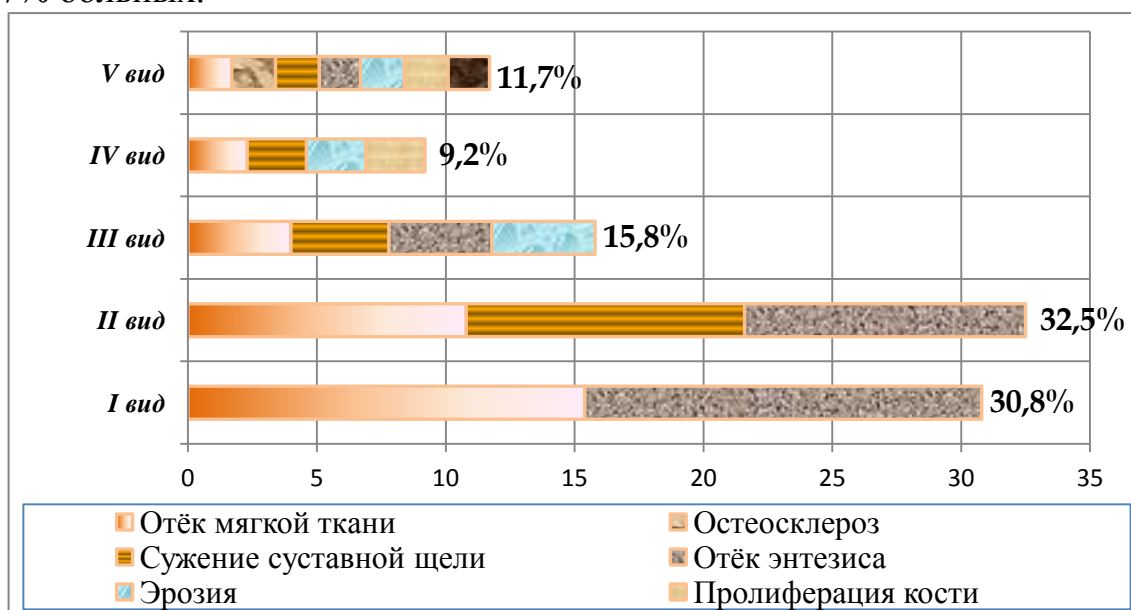
**Таблица 1**  
**Клиническое проявления у больных с реактивным артритом**

| Симптомы   | I группа<br>(n=82)     |      | II группа<br>(n=20) |    | III группа<br>(n=18) |      |
|--|------------------------|------|---------------------|----|----------------------|------|
|  | Абс.                   | %    | Абс.                | %  | Абс.                 | %    |
| <b>Суставной синдром</b>                           |                        |      |                     |    |                      |      |
| Моноартрит   | 6                      | 7,3  | 11                  | 55 | 9                    | 50   |
| Олигоартрит  | 55                     | 67,1 | 7                   | 35 | 7                    | 38,9 |
| Полиартрит   | 21                     | 25,6 | 2                   | 10 | 2                    | 11,1 |
| Сакроилеит   | 73                     | 89,0 | 17                  | 85 | 11                   | 61,1 |
| Спондилит  | 56                     | 68,3 | 3                   | 15 | 3                    | 16,7 |
| Дактилит   | 10                     | 12,2 | 4                   | 20 | 4                    | 22,2 |
| <b>Функциональная недостаточность суставов</b>     |                        |      |                     |    |                      |      |
| I класс  | 17                     | 20,7 | 12                  | 60 | 9                    | 50   |
| II класс   | 39                     | 47,6 | 5                   | 25 | 7                    | 38,9 |
| III класс  | 26                     | 31,7 | 3                   | 15 | 2                    | 11,1 |
| <b>Суставные индексы и лабораторные показатели</b> |                        |      |                     |    |                      |      |
| Длительность утренней скованности, минут           | 31,3±5,9* <sup>#</sup> |      | 19,1±2,1            |    | 17,3±5,5             |      |
| Боль, ВАШ, мм                                      | 79,5±12,8              |      | 67,5±12,8           |    | 53,5±11,4            |      |
| Болезненные суставы                                | 8,2±3,7* <sup>#</sup>  |      | 4,1±0,7             |    | 4,1±0,7              |      |
| Отечные суставы                                    | 5,6±0,6* <sup>#</sup>  |      | 2,5±2,6             |    | 2,1±0,9              |      |
| С-реактив белок, мг/л                              | 19,8±3,9 <sup>#</sup>  |      | 12,8±1,9            |    | 11,8±1,7             |      |
| СОЭ, мм/с  | 25,3±3,9               |      | 18,3±3,6            |    | 19,3±5,5             |      |

Примечание: \* и <sup>#</sup> – p<0,05, где статистически значимые различия между показателями в исследовании: \* - I и II между группами p<0,05; # - I и III между группами.

По результатам анализа рентгенологических признаков, сопровождающиеся отёками мягких тканей и энтезиса в области воспаления коленного сустава, то есть I вид обнаружилось у 30,8% больных. II

рентгенологический вид был характерен с отёками мягких тканей и энтезиса и сужение суставной щели и встречался у 32,5 % больных. В свою очередь, III вид характерен был с выше указанными признаками, а также эрозиями и наблюдалось у 15,8% больных. Следует отметить, что при IV виде не обнаружен отёк энтезиса, при этом наблюдался отёк мягких тканей в области воспаления коленного сустава, сужение суставной щели, эрозии, а также к ним присоединился признак пролиферации костей и отличался выше от других рентгенологических видов. Этот вид встречался в 9,2% случаях. V виду были характерны признаки отёков мягких тканей и энтезиса, сужение суставной щели, эрозии, пролиферации костей, а также в отличие от других видов присоединились признаки остеосклероза, остеофитоза и наблюдалось у 11,7% больных.



**Рис.5. Рентгенологические виды коленного сустава у больных реактивным артритом**

Результаты наших наблюдений показали, что клинические проявления заболевания у больных с РеА характеризуется гетерогенностью, а также клиническая картина и суставной синдром имеют ряд специфических проявлений в зависимости от триггерных факторов, то есть клинических форм. При рентгенологическом и визуализационном обследовании коленного сустава больных с РеА обнаружено, что при урогенитальной форме в суставах имеются явные структурные изменения. В данном заболевании при урогенитальной форме (*Chlamydia trachomatis*) явные структурные изменения в суставах прогрессировало, а также в раннем периоде заболевания в 33,3% случаях сформировался вторичный остеоартроз (ОА).

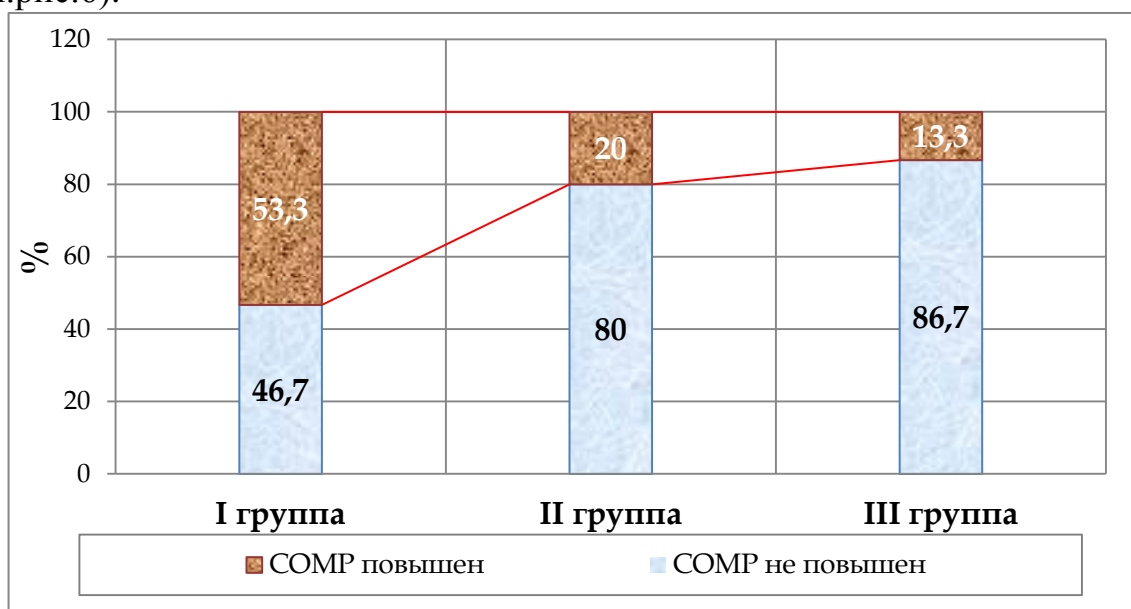
В четвертой главе диссертации «**Олигомерный матриксный белок хряща (СОМР) при изменениях суставного синдрома у реактивного артрита**» приводятся результаты показателей олигомерного матриксного белка хряща (СОМР) у больных с РеА, изменения заболевания по клиническому течению и продолжительности, оценка чувствительности

СОМР при диагностики ранней деструкции хряща, а также результаты по эффективности лечения.

На фоне иммунологических процессов при РеА воспаления и фиброз сустава, а также дисфункции сустава может привести к эрозии на поверхности костей и дисконгруэнтности сустава, и в результате этих трансформационных изменений могут изменить свойства морфологического субстрата хряща. Ранняя диагностика деструкции хряща сустава у больных с РеА, мотивировало начать раннему лечение для восстановления хряща и для этого были изучены уровень СОМР в сыворотках крови у больных, участвовавших в исследовании.

По результатам исследования обнаружено, что у всех больных уровень СОМР варьировался в широком диапазоне, общий уровень СОМР во всех трех группах больных с РеА, то есть у мужчин и женщин, имело тенденцию к повышению по сравнению с контрольной группой, но оказалось не было статистически ( $p > 0,05$ ) достоверно значимым. У здоровых мужчин его уровень составил  $814,7 \pm 52,2$  нг/мл, у больных был повышен до  $1343,2 \pm 1101,2$  нг/мл ( $p > 0,05$ ). А также, у здоровых женщин уровень СОМР  $912,2 \pm 112,2$  нг/мл, а у больных был повышен до  $1359,2 \pm 1002,8$  нг/мл ( $p > 0,05$ ).

Следует отметить, что между тремя группами были выявлены различия с уровнем СОМР. Повышенные референсные показатели СОМР ( $1000$  нг/мл) в I группе составило 53,3% случаев. В II группе у 20% больных и III группе у 13,3% больных референсные показатели СОМР были повышены (см.рис.6).

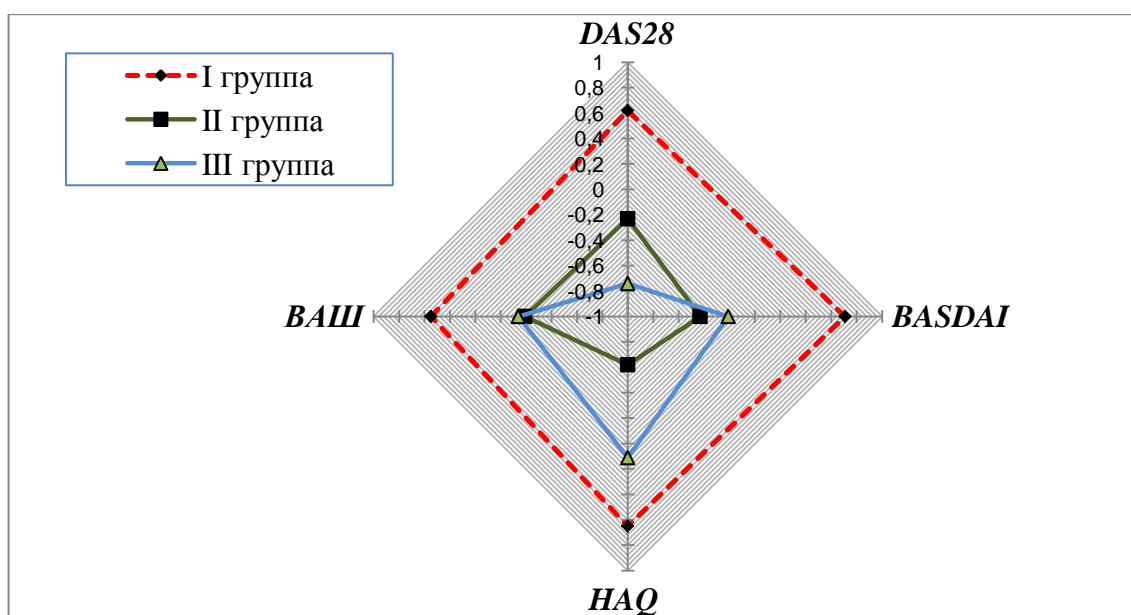


**Рис.6. Процент повышения СОМР у больных с реактивным артритом**

Согласно результатам корреляционного анализа, изменение уровня СОМР в сыворотке у больных РеА, то есть степень деструкции хряща сустава повлияло на клиническое течение заболевания (см.рис.7). Изменения уровня СОМР повлияло на активность заболевания, то есть индекс DAS28 (I

группа  $r=0,62$ ;  $p<0,05$ ) изменился отрицательно в зависимости от повышения уровня. Кроме того, в результате существенно изменились индексы BASDAI и HAQ (I группа  $r=0,71$  и  $0,65$  соответственно;  $p<0,05$ ), то есть отмечалось снижение функциональности суставов.

ВАШ с уровнем СОМР имела непрямую отрицательно корреляцию во II и III группах ( $r=-0,19$  и  $r=-0,14$  соответственно), тогда как в I группе корреляция была прямая положительно (I группа  $r=0,55$ ;  $p<0,05$ ).



**Рис.7. Коррелятивная взаимосвязь изменения уровня СОМР между активностью заболевания и суставного синдрома**

Роль уровня СОМР при диагностике ранней деструкции хряща, то есть чувствительность был определен с помощью МРТ коленного сустава. Обнаруженных изображений на МРТ интерпретировано как картография хряща, учитывая дефект хряща и потерю его объема была использована система счета BLOKS/MOAKS (см. табл.2).

На картографии хряща не обнаружено анатомических изменений у 53,3 % больных с РеА. Кроме того, с помощью вычислительной системы BLOKS/MOAKS у 46,3 % больных выявлены разные степени деструкции хряща. У 37,5% случаях на рентгенограмме коленного сустава выполненном в стандартном положении прямой и боковой проекции проявлялось заострение нижней части большеберцовой кости или небольшим сужением сустава или остеосклерозом, в том случае на МРТ наблюдалось полной утратой толщины хряща  $<10\%$  или не выявлено, а также выявлено 10-75% дефект хряща. Следует отметить, что при не обнаружении полной утраты хряща, но при  $>10\%$  дефект хряща чувствительность СОМР составило 90,9%. Из выше приведенных данных можно проанализировать, что при полной утрате участков хряща коленного сустава  $<75\%$  и при дефекте хряща до 75%, характеризовалась низкой чувствительностью рентгенографии коленного сустава, то есть составляло 33,3-75% случаях. Также была

отмечено, что у этих больных чувствительность СОМР была 100%.

Таким образом, при РеА рентгенологические изменения в суставах характеризовались гетерогенностью и низкой чувствительностью при диагностике ранней деструкции хряща. По результатам МРТ данных, при не обнаружении полной утраты площади хряща и дефекта хряща ниже 10%, наблюдалось увеличение уровня СОМР, а также характеризовалось преимущественно 90,9% чувствительностью.

**Таблица 2**

**Сравнение показателей СОМР с показателями системы счетов BLOKS/МОАКС и рентгенологических изменений и МРТ коленного сустава у больных с РеА (n=120)**

| Карто-графия хряща  | Изменение хряща на МРТ                           |     |      | ↑СОМР % | R° признаки % |
|---|--|-----|------|---------|---------------|
|    | Полная утрата: нет участков;<br>Дефекты: нет;    | абс | 64   | 0       | 0             |
|   |  | %   | 53,3 |         |               |
|    | Полная утрата: нет участков<br>Дефекты: <10%     | абс | 11   | 90,9    | 0             |
|   |  | %   | 9,2  |         |               |
|  | Полная утрата: <10%;<br>Дефекты: <10%            | абс | 9    | 100     | 0             |
|   |  | %   | 7,5  |         |               |
|  | Полная утрата: нет участков;<br>Дефекты : 10–75% | абс | 8    | 87,5    | 0             |
|   |  | %   | 6,7  |         |               |
|  | Полная утрата: <10%;<br>Дефекты: 10–75%          | абс | 8    | 100     | 37,5          |
|   |  | %   | 6,7  |         |               |
|  | Полная утрата: 10-75%;<br>Дефекты: 10–75%        | абс | 6    | 100     | 50            |
|   |  | %   | 5    |         |               |
|  | Полная утрата: нет участков;<br>Дефекты: >75%    | абс | 6    | 100     | 33,3          |
|   |  | %   | 5    |         |               |
|  | Полная утрата: <10%;<br>Дефекты: >75%            | абс | 4    | 100     | 33,3          |
|   |  | %   | 3,3  |         |               |
|  | Полная утрата: 10–75%;<br>Дефекты: >75%          | абс | 3    | 100     | 75            |
|   |  | %   | 2,5  |         |               |
|  | Полная утрата: >75%;<br>Дефекты: >75%            | абс | 2    | 100     | 100           |

Примечание: В картографии: голубой цвет - хрящ; красная линия - размер полностью отсутствующих участков хряща; серая линия - размер дефекта в хряще.



При повышении сывороточного СОМР у больных РеА, то есть при деструкции хряща сустава, на фоне традиционного лечения изучалась эффективность лечения направленного на восстановление деструкции хряща. Больные были разделены по клиническим данным на основную (БЛ+ХП+ЛФК, n=30) и контрольные (БЛ, n=30) группы.

Исходя из применяемого метода лечения больных в динамике сывороточного СОМР (см. табл.3), при уменьшении уровня его достигнута клиническое улучшение и стабильность течения заболевания. В основной группе уровень СОМР с конца 3 месяца наблюдалось значительное снижение ( $p<0,05$ ), а в контрольной группе только в конце 6 месяца, выявлено статистически незначимое снижение ( $p>0,05$ ). В коленных суставах во время лечебного процесса больных основной группы (БЛ+ХП+ЛФК) была обнаружена положительная динамика. При этом, в течение 3 месяца изменились показатели острой фазы воспаления у всех больных и не обнаружено разницы между исследуемыми группами, тогда как в основной группе показатели продолжали достоверно снижаться в последующие месяцы.

**Таблица 3**

**Динамика уровня СОМР**

| <b>Показатель</b> | <b>Время проверенного показателя</b> | <b>Контрольная группа (n=30)</b> | <b>Основная группа (n=30)</b> |
|-------------------|--------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|
| СОМР (нг/мл)      | До лечение                           | 2082,1±98,4                      | 2109,2±92,3                   |
|                   | В конце 3 месяца                     | 1894,7±178,6                     | 1393,4±79,9*                  |
|                   | В конце 6 месяца                     | 1402,2±102,7                     | 967,5±83,1**                  |

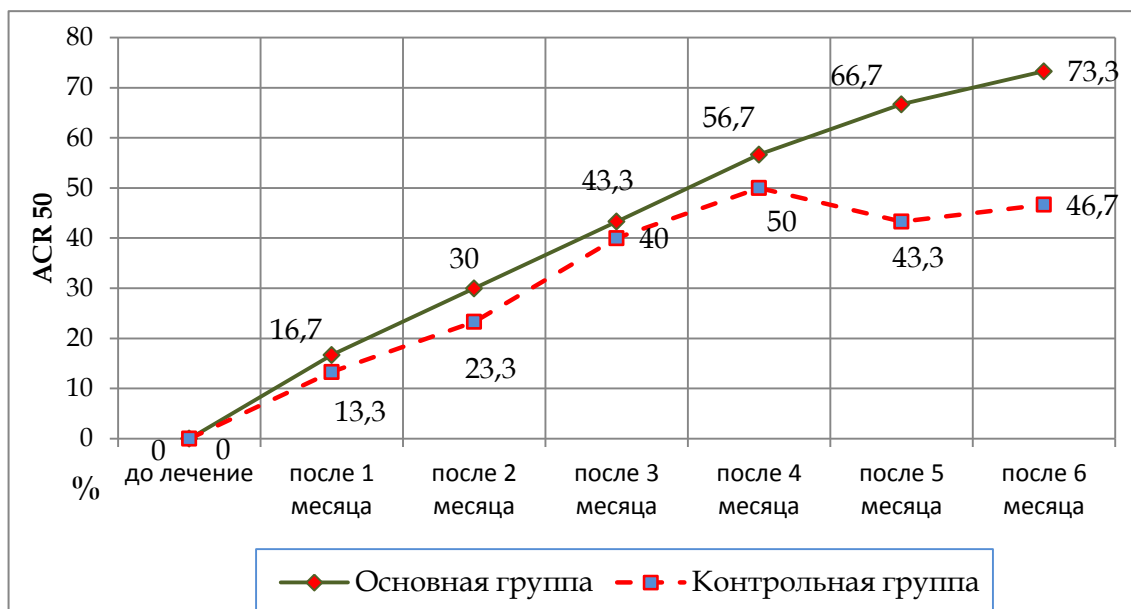
Примечание: уровень достоверности \* $p<0,05$ , \*\* $p<0,01$ , относительно к показателям до лечения.

По критериям АСР анализ полученных данных с помощью лечения БЛ+ХП+ЛФК подавляют обострения структурных изменений в суставе и за счёт этого играет важную роль в обеспечении клинической ремиссии. Результаты исследования по АСР 50 показывает (см.рис.8), что никаких различий между группами не наблюдалось до конца 4-го месяца.

Но, к последующим 5 и 6 месяцам лечения наблюдалась разница ( $p<0,05$ ) между сравниваемых группами. По АСР 50 в конце 5 месяца клиническое улучшение выявлено у 63,7% больных основной группы и 43,3% больных контрольной группы. В свою очередь, в конце 6 месяца исследования наблюдалось улучшение АСР 50 на фоне БЛ+ХП+ЛФК 73,3%, а также на фоне БЛ было 46,7%. Использование БЛ+ХП+ЛФК по сравнению БЛ при наличии ранней деструкции суставного хряща у больных с РеА привело к клиническому улучшению на 26,6% ( $\Delta$  АСР 50).

Анализ функциональной активности суставов на фоне лечения

суставов показал, что существует различия в эффективности между группами. Полученные результаты свидетельствуют о улучшение функции суставов в диапазоне  $36 \leq \Delta \text{HAQ} < 0,80$  (удовлетворительный эффект) у 1/5 больных во всех двух группах к 3 месяцу наблюдения. При этом необходимо отметить, что улучшение ( $\Delta \text{HAQ} \geq 0,80$ ) с достоверной разницей ( $p < 0,05$ ) в обеих группах наблюдалось в конце 6 месяца, в основной группе наблюдалось у 63,3% больных и в контрольной группе у 33,3% больных.



**Рис.8. Динамика по критерию ACR 50 на фоне лечения больных с РеА**

## ВЫВОДЫ

На основании проведенных исследований докторской (PhD) диссертации на тему: «Особенности суставного синдрома в зависимости от уровня матричного белка хряща при реактивном артрите» сделаны следующие выводы:

1. Клиническая картина РеА характеризуется разнообразным течением, особенно его урогенитальная форма (*Chlamydia trachomatis*) с затяжным течением отличается агрессивным суставным синдромом и в 64,6% случаев развивается деструкция суставного хряща в начальной стадии заболевания.

2. При урогенитальной форме (*Chlamydia trachomatis*) РеА прогрессируют явные структурные изменения в суставах, а также в 33,3% случаев формируется вторичный ОА в раннем периоде заболевания. На фоне заболевания наблюдается поражение хряща коленного сустава от минимального его дефекта до полной утраты площади расположения относительно к кости.

3. Широкий спектр уровня олигомерного матричного белка (СОМР) при РеА зависит от этиологического фактора, течения и длительности заболевания, при этом характеризуется резким повышением СОМР при хроническом и особенно длительном течении урогенитальной формы

(*Chlamydia trachomatis*) в отличие от постентероколитической формы заболевания.

4. Повышение активности РеА и системный воспалительный процесс приводит к прогрессированию деструкции хряща, т.е. сдвигу уровня СОМР, что способствует к более структурным изменениям сустава.

5. У больных с РеА при сохраненном площади хряща коленного сустава относительно кости, но при наличие в нем дефекте меньше 10% объёма повышается уровень СОМР в 90,9% случаях. Вместе с тем, возникновение эрозии в костях, прилежащих к суставу, приводит к раннему деструкции хряща и повышению уровня СОМР.

6. При формировании ранней деструкции хряща применение базисного лечения и восстановление ранней деструкции хряща (БЛ+ХП+ЛФК) приводит к клиническому улучшению заболевания на 26,6% ( $\Delta$  ACR 50). При этом уменьшается прогрессивное разрушение сустава, что позволяет улучшить функциональные возможности сустава на 30 % ( $\Delta$ HAQ $\geq$ 0,80).

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02  
FOR SCIENTIFIC DEGREES AWARD  
IN TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

---

**TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**KHALMETOVA FERUZA ISKANDAROVNA**

**FEATURES OF ARTICULAR SYNDROME DEPENDING ON THE LEVEL  
OF CARTILAGE MATRIX PROTEIN IN REACTIVE ARTHRITIS**

**14.00.05 – Internal disease**

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

**TASHKENT – 2021**

**The theme of doctoral dissertation registered at Higher Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the republic of Uzbekistan with number B2020.2.PhD/Tib1355.**

The dissertation carried out at Tashkent Medical Academy.

The dissertation was published in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) and the website of «ZiyoNet» information-educational portal at ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

**Scientific consultant:** **Akhmedov Khalmurad Sadullaevich**  
Doctor of medical sciences

**Official opponents:** **Karimov Marif Shakirovich**  
Doctor of medical sciences, professor

**Abdullayev Akbar Khatamovich**  
Doctor of medical sciences

**Leading organization:** **Samarkand State medical Institute**

The defense of the dissertation will be held on «\_\_\_\_»\_\_\_\_\_2021, at \_\_\_\_ at the meeting of the Scientific Council DSc.27.06.2017.Tib.30.02 at Tashkent Medical Academy (Address: 2 Farobi street, Almazar district, 100109 Tashkent. Tel/Fax: (+99871) 150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru).)

The dissertation can be looked through in the Information Resource Center of Tashkent medical Academy (Address: 2 Farobi street, Almazar district, 100109 Tashkent. Tel/Fax: (+99871) 150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru).)

The dissertation abstract was distributed on «\_\_\_\_»\_\_\_\_\_2021.  
(Registry record № \_\_\_\_\_ «\_\_\_\_»\_\_\_\_\_2021).

**A.G. Gadaev**

Chairman of the Scientific Council on award of Scientific Degrees, Doctor of Medical science, professor

**D.A. Nabieva**

Scientific Secretary of the Scientific Council on award of Scientific Degrees, Doctor of Medical science, docent

**L.T.Daminova**

Chairman of the scientific seminar of the scientific council on award of scientific degrees, Doctor of medical science, professor

## INTRODUCTION (annotation of the PhD dissertation)

**The aim of the research:** is the study of the role of cartilage oligomer matrix proteins (COMP) in the early diagnosis of articulate structural changes in reactive arthritis and assessment of clinical efficacy of early treatment.

**The object of the research work** were prospective data of 120 patients and retrospective ones of 500 patients suffering reactive arthritis (ReA), registered at the 3<sup>rd</sup> clinical hospital in Tashkent city.

**The subject of the study** is venous blood, blood serum, biochemical analysis, as well as research materials for the diagnosis of ReA.

**Research methods.** To achieve the goal of the study and to solve the assigned tasks, clinical (VAS scale for assessing the dynamics of the articular syndrome and the HAQ index for evaluate the effectiveness of therapy), biochemical (oligomeric matrix protein of the joint), instrumental (ultrasound examination of the joint, radiography, magnetic resonance imaging) and statistical analysis methods were used.

### **Scientific novelty of the research:**

we defined mechanism of cartilage early destruction in the development of apparent structural alterations in joints in reactive arthritis and its role in the deterioration of articulate syndrome;

we proved reliable rise of cartilage oligomer matrix protein in blood serum of the patients and the change of its amount in cases when little (below 10%) defects appear in joints within early period of destruction due to reactive arthritis;

the role of urogenital (Chlamydia trachomatis) and long-lasting progression of the disease in the wide range of cartilage oligomer matrix protein changes was justified;

the importance of basic therapy based on reparational methods in cases of early cartilage destruction and improvement of joint functional status ( $\Delta$ HAQ $\geq$ 080) in reactive arthritis was proven.

**Implementation of the research results.** On the basis of scientific results of the assessment of therapy efficacy and study of cartilage oligomer matrix protein in early diagnosis of structural destruction in joints in reactive arthritis:

The guideline named “Definition of early cartilage destruction in reactive arthritis” (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-d/199 of June 18, 2021) was approved. The guideline was worked out for family doctors and rheumatologists working in the primary line of medical service, and those recommendations provided the possibility to increase the efficacy of early diagnosis of cartilage destruction in reactive arthritis;

The guideline named “Treatment of cartilage early destruction appearing in reactive arthritis” (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-d/199 of June 18, 2021) was approved. The recommendations provided in the guideline aim prevention of apparent alterations in articulate structure serving the basis for early cartilage destruction;

Scientific results of the diagnosis and therapy of early cartilage destruction in patients with reactive arthritis were implemented into practice of health care

system, and, particularly, at the 3<sup>rd</sup> clinical hospital in Tashkent, 38<sup>th</sup> family polyclinic, and Pasdargom and Payarik medical units in Samarkand region (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 08-09/9497 of August 3, 2021). The implementation of the results into practice provided 67.3% decrease of the rates of patients' application to doctor, necessity of treatment in clinic, duration of invalidity term, and expenses linked with the problems appearing due to ReA.

**Publication of research results.** In total, 14 scientific papers have been published on the topic of the dissertation, including 8 articles in scientific publications recommended for publication of the main scientific results of doctoral dissertations of the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan, including 5 in the Republic and 3 in international scientific journals.

**The structure and the volume of dissertation.** The structure of the dissertation consists of an introduction, 4 main chapters, a conclusion and a list of references. The volume of the dissertation is 112 pages.

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

**I бўлим (I часть; Part I)**

1. Халметова Ф.И., Ахмедов Х.С. Клинико-диагностическое значение лабораторных биомаркеров в диагностике ранней деструкции хряща при реактивном артрите // Проблемы биологии и медицины. - 2019. - № 4(113). - С. 273-278. (14.00.00; №19).

2. Халметова Ф.И., Ахмедов Х.С. Течение суставного синдрома больных с реактивным артритом: ретроспективный анализ // Тиббиёт ва спорт. - 2020. №2. - С. 147-149. (14.00.00; №23).

3. Khalmetova F.I., Akhmedov Kh.S., Razakova F.S. Comparative Analysis of the Clinical Presentation of Reactive Arthritis // American Journal of Medicine and Medical Sciences. - 2021. № 11(1)- P. 75-78. (14.00.00; №2).

4. Khalmetova F.I., Akhmedov Kh.S. Characteristics of articulate syndrome in patients with Reactive Arthritis // The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. - 2021. - № 3(01). - P. 179-182. (14.00.00; № 19).

5. Khalmetova F.I., Akhmedov Kh.S., Turayev I.A., Razakova F.S. Topical issues of the clinical course of Reactive Arthritis // Биомедицина ва амалиёт журнали. - Ташкент. 2021. - №2. - Б.169-176. (14.00.00; №24).

6. Khalmetova F.I., Akhmedov Kh.S. The role of laboratory biomarkers in the diagnosis of early cartilage destruction in Reactive Arthritis // The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. - 2021. - № 3(03). - P. 147-152. (14.00.00; № 19).

7. Халметова Ф.И., Ахмедов Х.С., Разакова Ф.С. Особенности клинического течения реактивных артритов // Вестник Ташкентской медицинской академии. - 2021. - №2. - С.139-143 (14.00.00; №13).

8. Халметова Ф.И., Ахмедов Х.С. Реактив артрит касаллигининг давомийлигига боғлиқ равишда, хавф омилларининг учраш частотаси // Назарий ва клиник тиббиёт журнали. - 2021. - №2. - Б.70-72 (14.00.00; №3).

**II бўлим (II часть; Part II)**

9. Халметова Ф.И., Буранова С.Н. Особенности суставного синдрома больных с реактивным артритом: ретроспективный анализ // Вестник Ташкентской медицинской академии. - 2021. - №2. - С.121.

10. Халметова Ф.И. Characteristics of articulate syndrome in patients with reactive arthritis: retrospective analysis // Modern views and research. Materials of the international scientific and practical conference. - England. - 2020. - P.30.

11. Khalmetova F.I., Turayev I.A. Clinical manifestations of the joint syndrome for reactive arthritis // Международная конференция. “Инновационное развитие науки и образования”. Павлодар, 2021. – С.48.



12. Khalmetova F.I., Akhmedov Kh.S., Tavasharov B.N., Razakova F.S. The role of cartilage oligomer matrix protein (COPM) in diagnostics of early cartilage destruction in reactive arthritis // Annals of the romanian society for cell biology. -2021.№25(1).-P.4404-4410.
13. Халметова Ф.И. Урогенитал этиологияли реактив артрит билан чалинган беморларда бўғим синдромининг ўзига хослиги // Инновационный прогресс в исследованиях внутренней медицины. Материалы международной научно-практической конференции. Самарканд, 2021.-Б. 223.
14. Khalmetova F.I., Buranova S.N. Peculiarities of articulate syndrome in patients with reactive arthritis with urogenital origin // Scientific and international conference. Warsaw.-2021. –P.24.
15. Халметова Ф.И., Ахмедов Х.С. Реактив артритда тоғайнинг эрта деструкциясини аниқлаш усули // Услубий тавсиянома - Тошкент- 2021.– Б. 20.
16. Халметова Ф.И. Реактив артритда шаклланган тоғайнинг эрта деструкциясини даволаш усули // Услубий тавсиянома - Тошкент- 2021.– Б. 20.
17. Халметова Ф.И. Реактив артритда тоғайнинг эрта деструкциясини аниқлаш усули // Рационализаторлик таклифи - Тошкент- 2021.