

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

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ҲАМРАЕВА НАСИБА АБДУРАСУЛОВНА

**КЕСКИН КОНТИНЕНТАЛ ИҚЛИМ ШАРОИТДА ТИЗИМЛИ ҚИЗИЛ
ЮГИРИК КАСАЛЛИГИНИНГ ДИАГНОСТИКАСИ ВА ДАВОЛАШ**

14.00.05 – Ички касалликлар

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

ТОШКЕНТ - 2020

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

Ҳамраева Насиба Абдурасуловна Кескин континентал иқлим шароитда тизимли қизил югирик касаллигининг диагностикаси ва даволаш	5
Ҳамраева Насиба Абдурасуловна Диагностика и лечение системной красной волчанки в резко континентальных климатических условиях.....	21
Khamraeva Nasiba Abdurasulovna Diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus in sharply continental climatic conditions.....	39
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of published works	42

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

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ҲАМРАЕВА НАСИБА АБДУРАСУЛОВНА

**КЕСКИН КОНТИНЕНТАЛ ИҚЛИМ ШАРОИТДА ТИЗИМЛИ ҚИЗИЛ
ЮГИРИК КАСАЛЛИГИНИНГ ДИАГНОСТИКАСИ ВА ДАВОЛАШ**

14.00.05 – Ички касалликлар

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

ТОШКЕНТ - 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси хузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.4.PhD/Tib425 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Самарқанд Давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.rscs.uz) ва «Ziyonet» ахборот таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Тоиров Эркин Санатович
тиббиёт фанлари доктори

Расмий оппонентлар:

Алиахунова Мавжуда Юсуповна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Ахмедов Холмурод Садуллаевич
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Андижон Давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси хузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2020 йил «13» август соат 12⁰⁰ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳар, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел/факс: (+99871) 150-78-25; e-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. ТТА 2-уқув бино “б” корпуси, 1-кават, 7 хона. Тел/факс: (+99871) 150-78-14.

Диссертация автореферати 2020 йил «4» август кuni тарқатилди.

(2020 йил «4» август даги 11 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

А.Л. Аляви

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунё мамлакатларида инсонларда учрайдиган касалликлар орасида сурункали яллиғланиш хасталиклари, жумладан унинг аутоиммун шакллари етакчи ўринлардан бирига чиқмоқда. Уларнинг ёрқин ва драматик намунаси - тизимли қизил югирик (ТҚЮ) ҳисобланади. ТҚЮ—оғир аутоиммун касаллик бўлиб, инсон организмида иммун тизимининг жиддий бузилишлари билан кечади ҳамда жараён тери, бўғимлар ва ҳаётий муҳим аъзолар - буйраклар, марказий нерв тизими, қон томирлари ўзанларини қамраб олади. Жаҳонда «... касаллик билан 5 миллион атрофидаги киши хасталанган бўлса, беморларнинг 2/3 қисмида касаллик тез-тез авж олади ва кескин тарзда салбий оқибатларга олиб келади.....»¹. Касалликнинг тарқалиш кўрсаткичи турли худудларда турлича бўлиб, «...100 минг аҳолига нисбатан Европада 3 дан 6 ҳолатда, дунёнинг қолган мамлакатларида 4 дан 250 ҳолатгача аниқланган.....»². У негроид ирқига мансуб кишиларда ва Осиё мамлакатларида кўпроқ учрайди. Сўнгги 30-40 йиллар давомида ТҚЮ тарқалиш кўрсаткичлари кўпайганлиги қайд этилмоқда.....»³. Иммун хусусиятлар шаклланиши ва ТҚЮ касаллигининг ривожланишида генетик сабаблар билан биргаликда иқлимга боғлиқ омиллар ва овқатланиш хусусиятларининг таъсири ҳам муҳимдир.

Жаҳонда кескин континентал иқлим шароитида ТҚЮ касаллигини ташхиси ва самарали даволаш тизимини таъминлашга йўналтирилган қатор илмий–тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада ТҚЮ касаллигининг юзага келишида беморларнинг ирсий мойиллиги, иқлим омиллари ва овқат стереотиплари бузилишларининг таъсир даражасини асослашдан иборат. Кескин континентал иқлим шароитида ушбу хасталик билан оғриган беморларда касалликнинг хусусиятларини Америка ревматологлар ассоциацияси (АРА), Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) мезонлари ва халқаро мезонларга киритилмаган клиник ва лаборатор белгиларнинг учраш даражаси ва намоён бўлишини такомиллаштириш, шунингдек ТҚЮ ички хусусиятлари ва беморлар ҳаёт сифати кўрсаткичларини Lupus QoI сўровномаси натижалари асосида унинг кечиши, фаоллик даражасига боғлиқлигини баҳолаш ҳамда клиник белгилар ва беморлар ҳаёт сифати психометрик маълумотларининг динамик ўзгаришлари асосида босқичли синхрон интенсив даво усулини бошқа яллиғланишга қарши муолажага нисбатан қийсий самарадорлигини баҳолаш ва тавсиялар ишлаб чиқиш алоҳида аҳамият касб этади.

¹Resolution on the results of events dedicated to the World Systemic Lupus Erythematosus Day: Systemic Lupus Erythematosus Conferences of the Association of Rheumatologists of Russia and the World., 2015.

² Stojan G, Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: an update. Curr. Opin rheumatol. – 2018. - №30(2). P. 144-150

³Середавкина Н.В, Денисов Л.Н, Коротаева Т.В и др. XV Средиземноморский конгресс по ревматологии (Турция, Стамбул, 28–31 августа 2014 г.). Научно-практическая ревматология. 2015; №53(1) стр. 101–106.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, атроф-муҳитни ҳимоя қилиш, аҳоли орасида кескин континентал иқлим шароитида соматик касалликлар ва уларнинг асоратларни олдини олиш каби қатор вазифалар юклатилган. «...Уларда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, касалликларни эрта ташхислаш ҳамда даволашнинг юқори технологик усуллари жорий қилиш, патронаж хизматини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни олдини олиш...»⁴ каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалар аҳолининг турли қатламлари орасида иқлим ўзгариши билан боғлиқ соматик касалликларни камайтириш, улар орасида профилактика чора-тадбирларни ишлаб чиқиш, замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш орқали тизимли қизил югирик касаллигининг асоратлари натижасидаги ногиронлик ва ўлим кўрсаткичини камайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари 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» Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ҳозирги вақтда ревматик касалликларнинг (РК) хусусиятларини ўрганишда уларни юзага келишини, клиник кечувини аниқлаш, диагностика ва даволашда беморларнинг яшаш жойлари, иқлимнинг ўзгарувчанлик ритмлари, овқат стереотиплари ва ирсий омиллар билан боғлиқлигини инобатга олган тадқиқотлар ўтказиш ревматологиянинг истикболли йўналиши ҳисобланади. Ушбу муаммонинг муҳимлиги касалликнинг фаоллик даражаси ва турли хил кечувига мос равишда даво муолажаларини олиб боришда патогенетик жиҳатдан асосланган ва дифференциялашган терапия усуллари танлашда намоён бўлади. Касалликнинг оқибатлари ҳаётий муҳим аъзолар хусусан, буйрак ва марказий асаб тизими (МАТ) зарарланишларидан ташқари ўз вақтида тўғри

⁴ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

танланган терапияга ҳам боғлиқ (Синяченко О.В., 2007; Попкова Т.В., Лисицина Т.А., 2011; Осипок Н.В., 2013; Койлубаева Г.М., Асеева Е.А., Соловьев С.К. ва ҳам., 2016). ТҚЮ касаллигини аниқлаш, асосий хавф омиллари, клиник ва лаборатор белгиларининг аҳамиятини ўрганиш ҳамда касалликнинг фаоллиги, клиник ва психометрик хусусиятларига кўра самарали даво муолажаларини танлаш асоратлар ва эрта ўлим ҳолатларини олдини олишда муҳим ҳисобланади.

Ўзбекистонда турли соматик касалликларнинг ташхислаш ва даволаш тизими ишлаб чиқилмоқда. ТҚЮ касаллигининг юзага келишида иқлимга боғлиқлик, ирсий ва салбий овқатланиш омилларини ўрганишга бағишланган текширувлар етарли эмас (Алекберова З.С. ва ҳам., 2012; Асеева Е.А. ва ҳам., 2016; 2019; Ахмедов Х.С., Хуррамов М.О., 2016), кескин континентал иқлим шароитида тизимли қизил югирик касаллигининг диагностикаси ва самарали даволаш тизими таъминлашга йўналтирилган ишлар бажарилмаган.

Аҳоли орасида касаллик кўпайган ёки кўпайиши кутилаётган регионларда касалликнинг эрта аниқлаш ва беморларни самарали даволаш ечимини кутаётган долзарб муаммо сифатида намоён бўлмоқда. Кескин континентал иқлим шароитида касалликнинг хавф омиллари, клиник хусусиятларини етарли даражада ўрганилмаганлиги ва оптимал даво усулларини танланмаганлиги бу соҳада келажакда олиб бориладиган илмий тадқиқотлар йўналишларини белгилайди.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Самарқанд давлат тиббиёт институтининг илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ № 012000260 «Инсоннинг ижтимоий-аҳамиятли инфекцион ва ноинфекцион касалликларнинг профилактикаси, диагностикаси ва даволашдаги устувор усулларини ишлаб чиқиш» мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади тизимли қизил югирик касаллигининг хавф омиллари ва клиник намоён бўлиш хусусиятларини, ташхисотини ва яллиғланишга қарши даволаш муолажаларининг самарадорлигини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

тизимли қизил югирик касалликнинг юзага келишида беморларнинг ревматик касалликлар бўлган ирсий мойиллиги, иқлим омиллари ва овқат стереотиплари бузилишларининг таъсир даражасини баҳолаш;

кескин континентал иқлим шароитида тизимли қизил югирик билан касалланган беморларда касалликнинг хусусиятларини ACR (1997), SLICC (2012) мезонлари ва халқаро мезонларга киритилмаган клиник ва лаборатор белгиларнинг учраш даражаси ва намоён бўлишни баҳолаш;

тизимли қизил югирик касаллигининг ички хусусиятлари ва беморлар ҳаёт сифати кўрсаткичларини Lupus QoI (2007) сўровномаси натижалари асосида касалликнинг кечуви ва фаоллик даражасига боғлиқлигини баҳолаш;

клиник белгилар ва беморлар ҲС психометрик маълумотларининг динамик ўзгаришлари асосида тизимли қизил югирик касаллигининг

даволашдаги босқичли синхрон интенсив терапия (СИТ) усулини бошқа яллиғланишга қарши даво муолажарига нисбатан қиёсий самарадорлигини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2014-2018 йиллар давомида Республиканинг 3 та клиникалари: Самарқанд давлат тиббиёт институти клиникасиси ревматология бўлими, Тошкент тиббиёт академияси артралогия ихтисослашган даво амбулатория курси (ИДАК) ревматология маркази ва Андижон давлат тиббиёт институтининг терапия бўлимларида тизимли қизил югирик касаллаги билан даволанган 184 нафар беморлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида беморлар анемнез маълумотлари, ирсий преморбид хусусиятлари, салбий овқат стереотиплари, эквивалент-самарали ҳарорат кўрсаткичларини дастурий текширув, Lupus QoI сўровномаси, ACR, SLICC мезонлари, қон таҳлили, С-реактив оқсил (СРО), – α – ўсма некроз омили (α – ЎНО), циркуляциядаги иммун комплекслари (ЦИК), С3 ва С4 комплемент таркибий қисмлардан иборат материаллар олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда клиник, анкета-сўровнома, лаборатор, инструментал ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

тизимли қизил югирик касаллигининг ривожланишида ирсий-генетик, иқлим омиллари, салбий овқат стереотиплари ва уларнинг аҳамияти ҳамда ўзаро боғлиқлик даражаси кўп омилли ва дастурий таҳлил натижалари асосланган;

биринчи марта Америка ревматологлар ассоциацияси (АРА, 1997) клиник мезонларига кирувчи тери, бўғим ва буйрак зарарланишларининг кескин континентал иқлим шароитида юқори даражада эканлиги кўрсатилган;

яллиғланишга қарши С3, С4 комплемент таркибий қисмлари, С-реактив оқсил, α – ўсма некроз омили, циркуляциядаги иммун комплекслари кўрсаткичлари қиёсий таҳлили асосида буйрак зарарланишларининг иммун табиатли ривожланиш механизми кўрсатилган;

махсус яратилган ва мостлаштирилган Lupus QoI (2007) сўровномаси орқали биринчи марта касалликнинг ички психометрик хусусиятлари ва беморлар ҳаёт сифати кўрсаткичлари 8 та психометрик шкалада баҳолаш натижалари исботланган;

биринчи марта босқичли (6 ойгача) даволаш ва кузатиш жараёнида клиник, лаборатор белгиларининг динамик ўзгаришлари яллиғланишга қарши терапия турига кўра таҳлил этилган ҳамда синхрон интенсив даволаш ва бошқа турдаги яллиғланишга қарши даво усулларининг самарадорлиги қиёсий баҳоланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

тизимли қизил югирик касаллигини ривожланиши учун кескин континентал иқлимли худудларда қишлоқ шароитида яшовчи, уй хўжалиги билан шуғулланувчи ёш аёллар юқори хавф гуруҳини ташкил этиши баҳоланган;

тизимли қизил югирик касаллигини ривожланиш хавфини аниқлашда ревматик касалликларга бўлган наслий преморбидлик даражаси, салбий овқат стереотиплари ифодаланиши ва эквивалент самарали ҳарорат кўрсаткичларининг қулайлик даражасини балларда баҳолашнинг дастурий усуллари ишлаб чиқилган ва амалиётга тадбиқ этилган;

маҳаллий аҳолида тимизли қизил югирик касаллигининг клиник, лаборатор, инструментал белгилари ва беморлар ҳаёт сифати хусусиятлари кўрсаткичларини аниқлаш асосида Америка ревматологлар ассоциацияси (АРА) ва Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) диагностик мезонларининг махсуслик даражаси кўрсатилган;

тизимли қизил югирик касаллигининг оғир шаклларини самарали даволашда бошқа яллиғланишга қарши усулларга нисбатан қисқа муддатларда касаллик клиникаси ва лаборатор кўрсаткичларини сезиларли яхшиланишига олиб келувчи синхрон интенсив терапия киритилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, беморлар сонининг етарлилиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган клиник, лаборатор, инструментал ва статистик усуллар асосида кескин континентал иқлим шароитида тимизли қизил югирик касаллигини тахислаш ва даволашнинг ўзига хослиги халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий ахамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий ахамияти кескин континентал иқлим шароитида тимизли қизил югирик касаллигини ривожланишида хавф омилларининг ўрнини белгиловчи маълумотлар, уларни аниқлаш борасида ишлаб чиқилган дастурий тадқиқотлар, РК генетикаси, климатологияси, диетологияси соҳаларида олиб бориладиган фундаментал ва амалий тадқиқотлар учун илмий асос бўлиши, АCR ва SLICC меъзонлари ва халқаро стандартларга кирмаган ТҚЮ белгиларининг тарқалиш кўрсаткичи ва диагностик ахамиятини аниқлаш касалликнинг кечувини, аъзолар зарарланишлари тури ва оғирлигини белгилаш имкониятини берганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг назарий ахамияти Lupus Qol сўровномаси асосида ҳаёт сифати кўрсаткичларини ўрганиш беморларнинг кундалик ва ижтимоий ҳаётда мустақиллиги, жисмоний, психологик фаоллиги ва стресс манбаларини ўз вақтида аниқлаш, муҳим амалий ахамиятга эга бўлган реабилитация ва психологик ёрдам кўрсатиш ва асосий даво муолажаларини белгилаш, босқичли қўлланилган СИТ усулининг аниқланган самарадорлиги ва хавфсизлиги ушбу усулни ревматология, терапия бўлимлари амалий фаолиятида ва соғлиқни Сақлаш тизимининг бирламчи бўғинида кенг қўллаш имкониятини берганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Кескин континентал иқлим шароитида тимизли қизил югирик касаллигининг диагностикаси ва даволаш бўйича олинган натижалар асосида:

«Тизимли қизил югирик касаллигини хавф омилларини дастурий аниқлаш алгоритми» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 5 ноябрдаги 8н-р/464-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома кескин континентал иқлим шароитида тизимли қизил югирик касаллигининг хавф омиллари ва уни эрта аниқлаш, ўз вақтида ташхислаш ва даволаш имконини берган;

Кескин континентал иқлим шароитида тизимли қизил югирик касаллигининг ташхислаш ва даволаш бўйича тавсиялар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Самарқанд шаҳар ва Самарқанд тумани тиббиёт бирлашмаларида тадқиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 8 июндаги 8н-з/39-сон маълумотномаси). Олинган тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши кескин континентал иқлим шароитида тизимли қизил югирик касаллигининг ривожланишида ирсий мойиллик (58,7%), иқлимнинг салбий таъсири (73,8%) ва озиқ-овқат стереотиплари (87,5%) асосий хавф омиллари деб ҳисоблади. Шунингдек, ирсий преморбид ҳолати, кескин континентал иқлим омиллари ва озиқ-овқат стереотиплардаги бузилишлар билан ўзаро ўрта ва юқори даражада ($r=0,72$ ва $r=0,50$) корреляцион боғлиқлиги ҳамда яратилган дастурнинг ревматология амалиётида самарали қўллаш тизимини яратиш ва самарадорлигини ошириш имконини берганлиги билан изоҳланган.

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

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 55 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан, 5 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати ТҚЮ касаллигининг асосий хавф омилларини аниқлаш, диагностикаси ва даволаш юзасидаги тадиқотларга асосланган. Тадқиқотнинг мақсади ва вазибалари шакллантирилган, предмет ва объекти тавсифланган, Республика фан ва технология устувор йўналишларига мослиги, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «Тизимли қизил югирик касаллигининг келиб чиқиши, ривожланиши, диагностикаси, даволаш ва

профилактикасининг долзарб муаммолари» деб номланган биринчи бобида ишга оид адабиётлар таҳлили келтирилган. Ирсий мойиллик, иқлимий омиллар, салбий овқат стереотипларининг ТҚЮ касаллигининг ривожланишдаги аҳамиятига оид маълумотлар берилган. Касалликнинг аниқлаш ва даволаш, ҳамда беморлар ҲС кўрсаткичларини аниқлаш бўйича маълумотлар таҳлил этилган. Шарҳда Ўрта Осиё, хусусан Ўзбекистонда истиқомат қилаётган ТҚЮ билан касалланган беморлар генеалогик жиҳатдан кам ўрганилганлиги таъкидланган.

Диссертациянинг «**Тизимли қизил югирик касаллигини ташхислаш ва даволаш материал ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот дизайни, материал ва текширув усуллари, беморларнинг клиник тавсифи, умумий ва махсус текширув усуллари, текширув натижаларини статистик ҳисоблаши келтирилган. Республикамизнинг учта клиникаси: СамДТИ 1-клиникаси ревматология бўлими, ТТА ИДАК артрология маркази ва АндДТИ клиникаси терапия бўлимида даволанган ТҚЮ билан касалланган 184 нафар беморнинг текширув натижалари ишнинг асосини ташкил этди. Диагнозни тасдиқлаш учун АCR (1997) ва SLICC (2012) мезонлари қўлланилди. Мазкур иш 01.06.2016 дан 31.12.2018 йилларга мўлжалланган «ТҚЮ билан касалланган беморлар регистри, Евроосиё когортаси» шартномаси доирасида В.А. Насонова номидаги РИТИ ФДБИ корхонаси билан ҳамкорликда олиб борилди.

Беморларнинг ирсиятини аниқлашда Н.П. Бочковнинг (2004) клиник-генеалогик усулидан фойдаланилди. Ревматик касалликлар бўлган ирсий мойилликнинг хавф даражасини аниқлаш учун ЭВМ дастури ишлаб чиқилди. Дастур асосида ревматик касалликларни келиб чиқиш хавфи балларда аниқланди.

Овқатланиш хусусиятлари ва салбий овқат стереотипларини ўрганиш учун 16 хил овқат маҳсулотларини истеъмол қилишга оид саволларни ўз ичига олган анкета усулидан фойдаланилди. Хар бир овқат маҳсулотларини истеъмол қилишдаги бузилишлар даражаси 5 та градация ва унга мос балларни ўз ичига олади. Овқат стереотиплари бузилиш даражаси умумий баллар йиғиндиси 1 баллдан 20 баллгача бўлганда енгил, 21-40 баллгача – ўртача, 41-60 баллгача - ифодаланган, 61-80 баллгача – сезиларли, 81-100 баллгача – оғир даражада баҳоланди.

Иқлим омилларининг таъсири ЭСҲ кўрсаткичлари асосида баҳоланди. Кундалик хароратнинг комфортлик (кулайлик) даражаси ўзаро 6 градусга фарқланувчи 11 та гуруҳда ўрганилди. Хар бир гуруҳда ЭСҲ кўрсаткичларини таъсири балларда қуйидагича аниқланди: 0-1 балл – таъсири йўқ, 1-2 балл – таъсири кам, 3 балл – ўртача таъсир, 4 балл – кучли таъсир.

Беморлар ҲС кўрсаткичлари В.А. Насонова номидаги РИТИ ФДБИ (2007) корхонасида касалликка мослаштирилган Lupus Quality of Life (Lupus-QoL) сўровномаси асосида баҳоланди. Махсус сўровнома 34 та савол ва 8 та бўлимдан иборат: «Жисмоний саломатлик», «Оғрик», «Режалаштириш», «Интим муносабатлар», «Қарамлик», «Эмоционал саломатик», «Тана

тасаввури», «Чарчаш». Хар бир бўлимга 2 тадан 8 тагача савол киритилган. Жавоблар Лайкертнинг 5 баллик шкаласи орқали баҳоланади: (0– доимий, 1– деярли доимий, 2– сезиларли тез-тез, 3– кам, 4–хеч қачон). Ўртача баҳо 0 (энг ёмон кўрсаткич) дан 100 гача (энг яхши ҳаёт сифати кўрсаткичи) балларда баҳоланади.

Диссертациянинг «Тизимли қизил югирик касаллигининг ички ва ташқи преморбид омилларини баҳолаш» деб номланган учинчи бобида ички преморбид фон патологик ирсият ва ташқи кўзгатувчи омиллар (иқлим, озиқ стереотиплари) нинг ТҚЮ ривожланишидаги аҳамиятини ўрганиш бўйича хусусий текширув натижалари келтирилган (1-жадвалга қаранг).

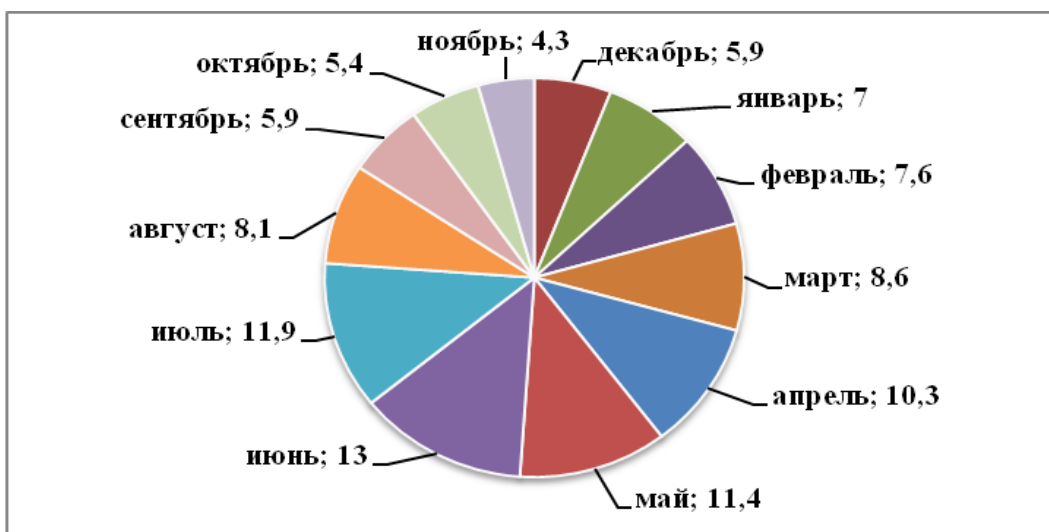
1-жадвал

ТҚЮ сабабларининг омилли таҳлил кўрсаткичлари (%)

	Омиллар	Кўрсаткичи
1.	Ревматик касалликларда патологик ирсийланиш	58,7%
1.1	Оналарида ревматик касалликлар бўлиши	26,4%
1.2.	Онасининг онасида ревматик касалликлар бўлиши	22,2%
1.3.	Онасининг отасида ревматик касалликлар бўлиши	21,2%
2.	Иқлим омиллари	73,8%
2.1.	Яққол ва кучли иссиқлик таъсири	48,4%
2.2.	Ўртача иссиқлик таъсири	18,9%
2.3.	Қулай иссиқлик таъсири	11,4%
2.4.	Ўртача салқин ҳаво	3,3%
3.	Озиқ-овқат стереотипларни бузилиши	81,2%
3.1.	Туз ва тузламалардан ортиқча фойдаланиш	80,0%
3.2.	Саримсоқ, пиёз, турли зираворлар ва аччиқ зираворларни ортиқча истеъмол қилиш	57,5%
3.3.	Газланган ичимликларни ортиқча истеъмол қилиш	40,0%
3.4.	Балиқ, жигар ва товукни кам истеъмол қилиш	35,0%
3.5.	Ёғда пиширилган, қовурилган овқатларни ортиқча истеъмол қилиш	33,8%
3.6.	Сут, творог ва сут маҳсулотларини кам истеъмол қилиш	26,3%
3.7.	Шоколад ва қаҳвани тез-тез истеъмол қилиш	25,0%
3.8.	Кўкат,сабзавот ва меваларни кам истеъмол қилиш	22,5%
3.9.	Шакар, ширинликлар ва қандолат маҳсулотларини ортиқча истеъмол қилиш	18,8%
4.	Абортлар, акушер-гинекологик манипуляциялар, асоратланган хомиладорлик, муддатдан олдин ва оғир туғруқлар	
5.	Психоэмоционал омиллар ва жисмоний зўриқиш	
6.	Аниқ сабабни кўрсатмади	

Текширувларда ТҚЮ билан касалланган беморларнинг шажарасида 58,7% ҳолатда ревматик касалликларни бўлиши аниқланди. Бунда беморларнинг ирсияти оналари: онаси (26,4%), онасининг онаси (22,2%) ва отасининг онаси (21,2%) томонидан кўп оғирлашади. Беморларнинг яқин қариндошлари орасида тарқалишига кўра остеоартроз (ОА, 28,7%), юракнинг сурункали ревматик касаллиги (ЮСРК, 23,6%), ревматоид артрити (РА, 21,7%) ва реактив артритлар (РеА, 10,2%) каби ревматик касалликлар, қариндошларнинг ўлими сабаблари ичида ЮСРК ва юрак нуқсонлари (14,0%), РА (6,4%) ва ТҚЮ (4,4%) кўп аниқланади. Беморлар шажарасида РК бўлган ирсий омил таъсири 31,9% ҳолатда енгил (1-2 нафар бемор мавжудлиги), 44,7% ҳолатда ўртача (3-4 нафар бемор мавжудлиги) ва 23,4% ҳолатда оғир (бемор ва вафот этганлар мавжудлиги) даражада ифодаланади. Кескин континентал минтакаларда ТҚЮ касаллигининг учраши кўпинча баҳорнинг тугаши, ёзнинг бошланиши ва ўрталарида содир бўлади. ТҚЮ учраш даражаси баҳорда 30,4%, ёзда - 33,2% бўлади (1-расмга қаранг). Ўртача, яққол ва кучли иссиқлик таъсири касаллик учун муҳим омил ҳисобланади. Қиш ва кузда ТҚЮ камроқ ривожланади (20,7% ва 15,8%). ТҚЮ ривожланишида 73,8% ҳолатда иқлим омиллари сабаб бўлади. Иқлим омиллари таъсир даражаси 14,8% ҳолатда енгил, 19,0% ҳолатда—ифодаланган ва 40,0% кучли ифодаланган таъсирга эга бўлади.

Озиқ-овқат стереотиплари анкета орқали ўрганилганда туз ва тузланган маҳсулотларни ортиқча фойдаланиш 80,0% беморда, юқори аллергик хусусиятли озиқ-овқатлар саримсоқ, пиёз, турли зираворлар ва аччиқ қалампир истеъмол қилиш 57,5% беморда аниқланди. 40% беморда газланган ичимликларни тез-тез истеъмол қилиш 25,0% беморда - шоколад ва қаҳвалар, 18,8% беморда - шакар, ширинликлар ва қандолатчилик маҳсулотларини тез-тез истеъмол қилиниши қайд этилди. 33,8% беморда ҳафта давомида етти ёки ундан ортиқ марта думба ёғи, пиширилган ёғли ёки қовурилган озиқ-овқат истемол қилиниши хос бўлди. Мева ва сабзавотларнинг кўплиги ва хилма-хиллигига қарамадан 22,5% ва 18,8% бемор уларни ҳафтасига фақат 1 марта (кам миқдор) қабул қилган.



1-расм. ТҚЮ касаллигининг илк пайдо бўлиш вақти (дебюти, %)

Рациондаги муҳим озиқ-овқат маҳсулотларидан 35,0% бемор балиқ, жигар ва товук гўштини (1 ҳафтада 2-3 мартадан кам), 26,3% бемор - сут, творог ва сут маҳсулотларини (кун ора) кам қабул қилиши аниқланди. Овқатланишдаги камчиликларнинг аксарияти беморларнинг овқатланиш қоидаларидан етарли даражада хабардор эмасликлари билан боғлиқ бўлди. Сўровнома 70,0% беморнинг соғлом овқатланиш ва парҳез хусусиятларини билмаслигини (ёки етарлича билмаслигини) кўрсатди.

Умуман, юқоридаги 16 турдаги маҳсулотларининг истемолига кўра 27,5% ҳолда енгил, 53,8% ҳолда эса ўртача даражадаги овқатланиш бузилишлари хос бўлади.

ТҚЮ ривожланишининг асосий омиллари - ирсий мойиллик, иқлим омиллари ва озиқ стереотипларидаги бузилишларнинг ўзаро боғлиқлик даражаси омилли таҳлили уларнинг анча юқори даражада боғлиқлик корреляциясига эга эканлигини кўрсатади ($r=0,72$ ва $r=0,50$).

Диссертациянинг «**Кескин континентал иқлим шароитида яшовчи беморларда ТҚЮ касаллигининг клиник кўринишининг ўзига хос хусусиятлари**» деб номланган тўртинчи бобида АСР мезонлари (1997), SLICC (2012) ва стандарт мезонларга киритилмаган касаллик белгиларига кўра ТҚЮ билан оғриган беморларда касалликнинг клиник хусусияти келтирилган.

Кескин континентал иқлимга эга барча ҳудудларда касаллик полисиндром хусусиятлари билан характерланди (2-жадвалга қаранг).

2-жадвал

Диагноз мезонларига (АСР, 1997) мос келувчи ТҚЮ касаллигининг клиник белгиларининг учраш даражаси

Кўрсаткичлар	Текширилган вилоятлар			Зарарланишлар даражаси
	Тошкент	Андижон	Самарқанд	
Ёноқдаги тошмалар (фиксацияланган эритема)	50 (100%)	54 (100%)	80 (100%)	184 (100%)
Дискоид тошма	33 (66,0%)	32 (59,2%)	54 (67,5%)	119 (65,0%)
Фотосенсибилизация	39 (78,0%)	38 (76,0%)	52 (65,0%)	129 (70,0%)
Оғиз бўшлиғи яралари:				
ҳозирги вақтда	27 (54,0%)	32 (59,3%)	47 (58,8%)	106 (57,6%)
анамнезда	21 (42,0%)	25 (46,3%)	38 (47,5%)	84 (46,0%)
Бўғимлар зарарланиши:				
артрит	6 (12,0%)	7 (13,0%)	9 (11,3%)	22 (12,0%)
артралгия	43 (86,0%)	45 (83,3%)	69 (86,3%)	157 (85,3%)
Серозитлар:				
плеврит (пневмония)	27 (54,0%)	30 (55,6%)	45 (56,3%)	102 (55,4%)
перикардит	16 (32,0%)	15 (27,8%)	24 (30,0%)	55 (29,9%)
Буйраклар зарарланиши				
МНТ зарарланиши	12 (24,0%)	10 (18,5%)	18 (22,5%)	40 (21,7%)
	9 (18,0%)	7 (13,0%)	14 (17,5%)	30 (16,3%)
	3 (6,0%)	3 (5,6%)	4 (5,0%)	10 (5,4%)
	43 (86,0%)	44 (81,5%)	67 (83,8%)	154 (83,7%)
	18 (36,0%)	16 (29,6%)	27 (33,8%)	61 (33,2%)

Тери зарарланишларининг асосий белгиси - ёноқдаги тошмалар: назолабиал зонага тарқалиш тенденциясига эга фиксацияланган (кўзгалмас) эритема барча беморларда (100%) аниқланди. 65,0% беморларда «капалак» эритемаси дискоид тошмалар: эритематоз, теридан кўтарилиб турувчи, фолликуляр тикинларга эга, эски ўчоқларда - атрофик чандиқларга эга тошмалар билан бирга кечади. Фотосенсибилизация - қуёш нурига реакция натижасида терида тошма пайдо бўлиши 70% беморда учради. Оғиздаги яралар: оғиз бўшлиғи ёки бурун-ҳалқум яраси беморларнинг ярмидан кўпида (57,6%) аниқланди.

АСР (1997) мезонларига киритилмаган белгилардан алопеция (бошнинг соч қисми, қошлари, киприқлари, кўлтиқларидан соч тўкилиши) кўпчилик – 61,3% беморда: 45,0% - диффуз, 16,3% – ўчоқли тўкилиш аниқланди. Беморларнинг учдан бир қисмида (29,0%) Текширувларда ТҚЮ билан касалланган беморларнинг шажарасида 58,7% ҳолатда РК бўлиши аниқланди. Бунда беморларнинг ирсияти оналари: онаси (26,4%), онасининг онаси (22,2%) ва отасининг онаси (21,2%) томонидан кўп оғирлашади. Беморларнинг яқин қариндошлари орасида тарқалишига кўра остеоартроз (ОА, 28,7%), юракнинг сурункали ревматик касаллиги (ЮСРК, 23,6%), ревматоид артрити (РА, 21,7%) ва реактив артритлар (РеА, 10,2%) каби РК, қариндошларнинг ўлими сабаблари ичида ЮСРК ва юрак нуқсонлари (14,0%), РА (6,4%) ва ТҚЮ (4,4%) кўп аниқланади.

Беморлар шажарасида РК бўлган ирсий омил таъсири 31,9% ҳолатда енгил (1-2 нафар бемор мавжудлиги), 44,7% ҳолатда ўртача (3-4 нафар бемор мавжудлиги) ва 23,4% ҳолатда оғир (бемор ва вафот этганлар мавжудлиги) даражада ифодаланади.

Кескин континентал минтақаларда ТҚЮ касаллигининг учраши кўпинча баҳорнинг тугаши, ёзнинг бошланиши ва ўрталарида содир бўлади. ТҚЮ учраш частотаси баҳорда 30,4%, ёзда - 33,2% бўлади (1-расмга қаранг). Ўртача, яққол ва кучли иссиқлик таъсири касаллик учун муҳим омил ҳисобланади. Қиш ва кузда ТҚЮ камроқ ривожланади (20,7% ва 15,8%). ТҚЮ ривожланишида 73,8% ҳолатда иқлим омиллари сабаб бўлади. Иқлим омиллари таъсир даражаси 14,8% ҳолатда енгил, 19,0% ҳолатда – ифодаланган ва 40,0% ҳолатда кучли ифодаланган таъсирга эга бўлади.

Озиқ-овқат стереотиплари анкета орқали ўрганилганда туз ва тузланган маҳсулотларни ортиқча фойдаланиш 80,0% беморда, юқори аллергик хусусиятли озиқ-овқатлар саримсоқ, пиёз, турли зираворлар ва аччиқ қалампир истеъмол қилиш 57,5% беморда аниқланди. 40% беморда газланган ичимликларни тез-тез истеъмол қилиш 25,0% беморда - шоколад ва қаҳвалар, 18,8% беморда - шакар, ширинликлар ва қандолатчилик маҳсулотларини тез-тез истеъмол қилиниши қайд этилди. 33,8% беморда ҳафта давомида етти ёки ундан ортиқ марта думба ёғи, пиширилган ёғли ёки қовурилган озиқ-овқат истемол қилиниши хос бўлди. Мева ва сабзавотларнинг кўплиги ва хилма-хиллигига қарамасдан 22,5% ва 18,8% бемор уларни ҳафтасига фақат 1 марта (кам миқдор) қабул қилган. капалак» эритемаси тери зарарланишининг

махсус тури - аллергия тошмаларга ўхшаш бўлган кўп тошмалар билан кечди.

ТҚЮ билан касалланган 85,3% беморда бўғим зарарланиши аниқланди. ТҚЮ диагностик белгиси артрит 56,3%, артралгия (SLICC 2012 клиник мезони) - 30,0% беморларга хос бўлади. Буғим синдроминаинг учраш частотаси касалликнинг фаоллик даражасига мос равишда ўсиб бориб, касалликнинг I, II ва III даражали фаоллигига мос равишда 50,0; 81,6 ва 100,0% ни ташкил қилди.

Касалликда бўғим синдроми ўзига хос клиник хусусиятларига эга: ВАШ бўйича оғриқ интенсивлиги - $3,5 \pm 0,8$ см (ўртача интенсивлик), шишган бўғимлар сони - $4,6 \pm 1,2$, оғриқли бўғимлар сони - $6,4 \pm 1,4$ (ўртача миқдор), кафт манипуляцион индекси - $85,5 \pm 7,8\%$ (кучсиз чекланиш) ва бўғимларнинг эрталабки қотиши $40,5 \pm 5,4$ минутни (қисқа муддат) ташкил этди.

Жойлашишига кўра артрит кўпчилик ҳолларда кичик бўғимларда: проксимал бармоқлараро (55,0%), кафт-бармоқ (53,8%), товон карпал қисми ва бармоқлар (36,3%), метакарпал (35,0%), билак-кафт (31,3%) ва торсал-тўпиқ (22,5%) бўғимларида ривожланади. Артралгия эса кўпинча ўрта ва йирик бўғимларда, асосан, тизза бўғими (27,5%), елка бўғими (22,5%), тирсак бўғими ва умуртқа поғонаси (21,3%) ва чаноқ-сон бўғимида (11,2%) аниқланди.

11,3% беморларда бармоқлараро ва кафт-бармоқ бўғимлари зарарланишлари: бўғимлараро мушаклар атрофияси, тоғай-бойлам аппаратидаги оғриқлар, кучли ифодаланган деформациялар ва бармоқлар букилган қийшайишлари туфайли юзага келган оғир ўзгаришлари билан ажралиб турди. Бунда кафт манипуляцион қобиляти кескин чекланади (ўртача $35,5 \pm 4,8\%$ гача). Бўғимларни ушбу типдаги зарарланиши D.Allarcon-Segovia (1988) мезонларига кўра бармоқлар деформиацияловчи артропатияси - Жакку синдромига тўғри келади. ТҚЮ касаллигининг бошқа оғир асорати-чаноқ суяги бошчаси асептик некрози 3,8% беморда аниқланди.

Бўғимлар зарарланишлари ТҚЮ касаллигининг диагностик мезонларига киритилмаган: миалгия (43,8%), дигитал васкулит (31,3%), Рейно синдроми (22,5%), «тўрсимон ливедо» (17,5%) ва бўғим соҳаси эритемаси (13,8%) каби белгилар билан бирга учради.

ТҚЮ касаллигининг оғир зарарланишлардан бири-буйрак зарарланишлари 83,7% беморда учради. Артериал гипертензия синдроми 30,0%, сурункали буйрак етишмовчилиги - 22,5% ҳолатда ифодаланди. Нефритик синдром 38,8%, нефротик - 20,0% беморларда аниқланди.

Буйраклар зарарланиши юз, қовоқ, қўл ва оёқлар (55,2%), тана шиши (26,8%), артериал босим кўтарилиши (35,8%) ва суткалик диурез миқдорининг ўзгаришлари билан намоён бўлди. Лаборатор кўрсаткичлардан анемия люпус нефрит билан касалланганларнинг барчасида: 68,7% беморларда ўртача даражада, 20,8% беморларда оғир даражада аниқланди.

49,2% беморда сийдик синдроми протеинурия билан кечди (ўртача $1,7 \pm 0,3$ г/л). Микрогематурия 58,2%, лейкоцитурия - 46,2% ва цилиндрурия - 44,7% беморларда аниқланди. Протеинурия даражаси касалликнинг

фаоллигига боғлиқ бўлди (I даражада - $0,6 \pm 0,3$; II даражада - $1,4 \pm 0,5$, III даражада - $2,0 \pm 0,5$ $P_{1;2} < 0,05$; $P_{1;3} < 0,02$). Ушбу ҳолат эритроцитурия (I даражада - $5,1 \pm 0,03$; II даражада - $5,5 \pm 0,02$, III даражада - $6,5 \pm 0,03$ $p < 0,05$; $p < 0,02$) ва цилиндрурия (I даражада - $2,5 \pm 0,1$; II даражада - $3,0 \pm 0,2$, III даражада - $4,2 \pm 0,3$ $p < 0,05$; $p < 0,02$) таҳлилида ҳам сақланиб қолди.

Буйраклар зарарланишларининг келиб чиқишида иммун бузилишлар ҳам қатнашади. Тизимли жараённинг фаоллик даражасига мос равишда яллиғланиш ва яллиғланишни кучайтирувчи омиллар – ЎНО- α , СРО, ЦИК кўрсаткичларни ошуви, яллиғланишга қарши омиллар С3 ва С4 кўрсаткичларни эса пасайиши хос бўлди (3-жадвалга қаранг).

3-жадвал

Иммун кўрсаткичларини ТҚЮ касаллигининг фаоллик даражасига кўра ўзгаришлари

Фаоллик даражаси	ЎНО- α , мг/мл	СРО, мг/л	ЦИК, т.б.	С3, г/л	С4, г/л
I	$7,8 \pm 0,2$	$17,4 \pm 0,8$	$74,8 \pm 4,2$	$0,9 \pm 0,02$	$0,08 \pm 0,004$
II	$11,3 \pm 0,4^*$	$22,5 \pm 0,3^*$	$118,7 \pm 2,5^*$	$0,7 \pm 0,02^*$	$0,07 \pm 0,002^{**}$
III	$14,8 \pm 0,6^{**}$	$26,5 \pm 0,4^{**}$	$184,5 \pm 4,2^{**}$	$0,6 \pm 0,02^*$	$0,05 \pm 0,001^{**}$

P – юқори даражадаги фаоллик кўрсаткичларини паст ва ўрта даражага нисбатан ишончлиги (*-0,05; **-0,02)

Касалликнинг фаоллик даражасининг ошуви ЎНО- α ($r=0,3$), СРО ($r=0,2$), ЦИК ($r=0,3$) кўрсаткичларининг ошув даражаси билан тўғри, комплемент компонентлари С3 ($r=-0,28$) ва С4 ($r=-0,26$) кўрсаткичлари ошув даражаси билан нотўғри корреляцион боғлиқликка эга бўлди.

Люпус нефрит билан касалланган беморларда креатиннинг ўртача миқдори $98,2 \pm 5,3$ мкмоль/л, мочевинанинг миқдори – $7,5 \pm 0,4$ ммоль/л, буйраклар фильтрация тезлиги (БФТ) кўрсаткичи – $82,5 \pm 3,7$ мл/дак ташкил этди. Буйраклар функционал қобилятининг пасайиши ТҚЮ касаллигининг фаоллик даражасига мос бўлди. Касалликнинг юқори даражадаги фаоллигида паст ва ўрта фаолликка нисбатан креатинининг миқдори 1,2 ва 1,5 марта кўп бўлди. Юқори фаолликда БФТ кўрсаткичининг паст ва ўрта фаолликка нисбатан (1,4 ва 1,2 марта) паст бўлиши кузатилди (4-жадвалга қаранг).

4-жадвал

Креатинин, мочевина ва БФТ кўрсаткичларини ТҚЮ касаллигининг фаоллик даражасига кўра ўзгаришлари

Фаоллик даражаси	Креатинин, мкмоль/л	Мочевина, ммоль/л	БФТ, мл/мин
I	$72,5 \pm 2,3$	$8,1 \pm 2,1$	$105,3 \pm 3,5$
II	$87,7 \pm 7,5^*$	$7,0 \pm 0,5$	$89,5 \pm 4,7^*$
III	$108,5 \pm 7,6^{**}$	$7,9 \pm 0,5$	$74,7 \pm 5,2^{**}$

P – юқори даражадаги фаоллик кўрсаткичларини паст ва ўрта даражага нисбатан ишончлиги (*-0,05; **-0,02)

Кузатувимизда юракнинг зарарланишлари ТҚЮ билан касалланган 51,3% беморларда, энг кўп касалликнинг 5 йилдан кўп давом этганида (66,7%) учради. Энг катта гурухни миокардитлар билан касалланган беморлар ташкил этди – 22,5%. 16,3% беморларда юракнинг дистрофик зарарланиши – миокардиодистрофия, 5,0% - перикардит, 2,5% - митрал клапани етишмовчилиги ўрин олди. 10,0% ҳолатда юрак зарарланишининг кам симптомли тури характерли бўлди. ТҚЮ касаллиги билан касалланган 13,8% беморда сурункали юрак етишмовчилиги ривожланди.

МНТ зарарланишлари 33,8% ҳолатда ўрин олди. МНТ зарарланишларининг клиник белгиларини бош оғриши (33,8%), астено-невротик синдром (15,0%), депрессив бузилишлар (7,5%), фобик бузилишлар (5,0%) ва талваса синдроми (2,5%) ташкил этди. Бош миёда ўткир кон айланиши бузилишлари кам ҳолатда – 1,3% беморларда кузатилди, ўтиб кетувчи бузилишлар – 2,5% ҳолатда учради.

Ўпканинг зарарланиши 17,5% беморларда, кўпроқ касалликнинг ўткир кечуви (33,3%) ва юқори даражали фаоллигида (29,4%) аниқланди. 10,0% беморларда пневмония, иккиламчи инфекция таъсири натижасида келиб чиққан плевритсиз пневмония сифатида баҳоланди. 7,5% беморларда ўпканинг зарарланиши плеврит, 5,0% беморларда – плеврит ва пневмониянинг (полисерозит) биргаликда кечуви хос бўлди.

ТҚЮ касаллиги билан касалланган беморларда ҲС кўрсаткичларини барча шкалалар бўйича пасайиши қайд қилиниб, «Жисмоний саломатлик», «Чарчаш», «Режалаштириш», «Қарамлик» ва «Оғриқ» ($39,7\pm 3,1$; $43,4\pm 2,3$; $44,0\pm 2,6$; $44,4\pm 0,4$; $44,5\pm 6,2$ балл) каби шкалаларда жиддий пасайиш (50 баллдан паст) аниқланди. Беморлар учун ҲС кўрсаткичларини пасайишидан дарак берувчи ҳаракат фаоллигининг кескин чекланиши, жисмоний зўриқишларга бўлган толерантликни пасайиши, мустақил фаолиятни чегараланиши, бола парваришидаги қийналишлар ва уйқу бузилишлари хос бўлди («Жисмоний саломатлик» доменида). Диққат-эътиборни жамлаш фаолиятини пасайиши, толиқиш ҳисси, чарчоқлик, сусткашлик, эрталабки қийналишлар кузатилди («Чарчаш» домени). Беморларда кундалик ва ижтимоий фаолиятини ташкил қила олмаслик, турли тадбирларда ўз иштирокларини режа қила олмаслик («Режалаштириш» домени), ўзларини кўшимча юк, яқинлари учун стресс ва ташвиш манбаи каби ҳис қилиш («Қарамлик» домени) ҳолатлари кузатилди. «Оғриқ» доменидаги оғриқ билан боғлиқ: «Оғриқ менга яхши ухлашга халақит беради» (10 савол), «Оғриқ шунчалик кучли-ки, у менинг ҳаракатимни чеклайди» (11 савол), «Оғриқ туфайли мен истаганимча ўз ишимни бажара олмайман» (9 савол) каби саволларга беморлар кўпроқ урғу бердилар.

Беморлар ҲС кўрсаткичларининг пасайиш даражаси касалликнинг фаоллиги билан ўзаро боғлиқ бўлди. ТҚЮ касаллигининг юқори фаоллигида «Жисмоний саломатлик» доменида ҲС кўрсаткичларининг энг паст қийматларга эга эканлиги қайд этилди- $36,6\pm 3,1$ балл. Ушбу ҳолат беморларнинг иш қобилиятининг пасайиши, кундалик ишларини бажара олмасликларидан хавотирланишлари оқибатида келиб чиқди.

Диссертациянинг «Тизимли қизил югирик билан хасталанган беморларни даволаш самарадорлиги» деб номланган бешинчи бобида даволаш усулларининг хусусиятлари баён этилган ва уларнинг самарадорлиги баҳоланган. Беморларни даволаш жараёнида диетотерапия, режим билан бир қаторда касалликнинг дори-дармон билан даволанишига асосий аҳамият берилди. Асосий дорилардан касалликнинг паст фаоллигида аминохинолин препаратлари (10% беморларда, плаквенил ёки делагил 200-400 мг/кундалик дозада), ўрта ва юқори фаоллигида - метотрексат (13,8% беморларда, 10,0-15,0 мг/ҳафталик дозада) ёки лефлуномид (37,5% беморларда, кунига 20 мг миқдорида) қўлланилди. Яллиғланишга қарши терапия асосини кортикостероид гормонлар (КСГ): преднизолон, гидрокортизон, метилпреднизолон ва дексаметазон (оғиз орқали қабул қилиш (ичиш), вена ичига юбориш ва СИТ таркибида қўллаш) ташкил этди. Умумий равишда КСГ 91,3% беморга қўлланилди. КСГ терапиясини тавсия этишда ТҚЮ касаллигининг фаоллик даражаси, касалликнинг кечиши ва аъзолар зарарланишларининг оғирлиги ҳисобга олинди. Яллиғланишга қарши даволаш усулларининг қиёсий самарадорлигини ўрганиш учун барча беморлар 3 гуруҳга бўлинди (5-жадвалга қаранг).

Биринчи гуруҳ 24 бемордан ташкил топди. Бу гуруҳ беморларига КСГ ичишга (20-40 мг кундалик дозада) буюрилди. Ўртача ёши – $28,7 \pm 1,3$ йил, ТҚЮ касаллигининг давомийлиги – $59,7 \pm 1,3$ ой. Даволашдан олдин ушбу гуруҳдаги беморларда ТҚЮ касаллигининг 140 та клиник мезонлари ва белгилари (1 бемор учун ўртача 8,2 та белги) мавжуд бўлди. Патологик жараённинг паст ва ўртача фаоллиги билан бир қаторда, SLICC кўрсаткичларининг ўртача қийматлари (ТҚЮ касаллигининг барқарор кечуви) ушбу турдаги давони танлашга сабаб бўлди.

Иккинчи гуруҳ 29 нафар (ўртача ёши - $27,3 \pm 1,3$ йил, ТҚЮ касаллигининг давомийлиги – $40,1 \pm 5,8$ ой) бемордан иборат бўлиб, улар вена ичига катта дозада (60-120 мг) КСГ қабул қилдилар. Иккинчи гуруҳдаги беморларда ТҚЮ касаллигининг 247 та клиник мезонлари ва белгилари мавжуд бўлди (бир беморда ўртача 8,5 та белги). Ушбу гуруҳдаги беморларда касалликнинг оғиррок кечуви ва SLICC кўрсаткичларининг нисбатан юқорилиги қайд қилинди.

Учинчи (асосий) беморлар гуруҳи (27 бемор, ўртача ёши – $30,7 \pm 1,9$ йил, ТҚЮ касаллигининг давомийлиги – $32,4 \pm 4,8$ ой) КСГ пульс терапия шаклида СИТ таркибида қабул қилдилар. Беморларнинг ушбу гуруҳида ТҚЮ касаллигининг 225 та мезон ва белгилари аниқланди (бир беморда ўртача 8,3 та белги). Биринчи иккита гуруҳ билан солиштирганда, учинчи гуруҳ беморлари учун ТҚЮ касаллигининг оғир кечуви ва SLICC кўрсаткичларининг юқорилиги характерли бўлди.

Худудимизда биринчи марта СИТ самарадорлиги ўрганилди. ТҚЮ касаллигининг юқори фаолияти, прогрессив кечуви ва ички органлар оғир шикастланишлари СИТ қўлланиши учун кўрсатма бўлди.

Ўтказилган яллиғланишга қарши даво турлари

Яллиғланишга қарши даво тури	КСГ қабул қилганлар:		
	Ичишга (20-40 мг) (n=17)	Вена ичига (60-120 мг) (n=29)	СИТ таркибида (1,0 г) (n=27)
Беморлар ёши	28,7±2,1	27,6±1,3	30,7±1,9
ТҚЮ давомийлиги	59,7±1,3	40,1±5,8	32,4±4,8
Фаоллиги:			
I даража (n=8)	8 (33,3%)	-	-
II даража (n=38)	12(50,0%)	11 (28,9%)	15 (39,5%)
III даража (n=34)	4 (16,6%)	18 (52,9%)	12 (35,3%)
Кечуви:			
ўткир (n=6)	1 (16,7%)	3 (50,0%)	2 (33,3%)
ўткир ости (n=36)	6 (25,0%)	12 (33,3%)	18 (50,0%)
сурункали (n=38)	17 (70,8%)	14 (36,8%)	7 (18,4%)
Ёноқдаги тошмалар (фиксацияланган эритема)	24 (100%)	29 (36,3%)	27 (33,8%)
Дискоид тошма	13 (54,2%)	21 (26,3%)	20 (25,0%)
Фотосенсибилизация	10 (41,6%)	19 (23,8%)	20 (25,0%)
Оғиз бўшлиғи яраси	18 (75,0%)	15 (18,8%)	16 (20,0%)
Бўғимлар зарарланиши	14 (50,0%)	26 (32,5%)	25 (31,3%)
Серозитлар	3 (12,5%)	3 (3,8%)	2 (2,5%)
Буйраклар зарарланиши	17 (70,8%)	28 (35,0%)	22 (27,5%)
МНТ зарарланиши	9 (37,5%)	7 (8,8%)	11 (13,8%)

СИТ икки босқичдан иборат кетма-кетликда ўтказилди. СИТ биринчи босқичида ПФ муолажаси уч марта ўтказилди. Ҳар бир ПФ сеансидан сўнг метилпреднизолон (1000,0 мг) мегадозада вена ичига юборилиб, иккинчи, учинчи марта юборишда кўшимча равишда циклофосфамид (0,5-1,0 г/м² ёки 600,0-1000,0 мг) қўлланилди. Бу пайтда преднизолоннинг суткалик дозаси 30-40 мг ни ташкил этди.

Иккинчи босқичда ҳар ойда бир марта ПФ ўтказилиб, 6 ой давомида бир марта 400,0-600,0 мг циклофосфамид ва 1000,0 мг метилпреднизолон юборилди. 4-6 ойлар охирига келиб преднизолон суткалик дозаси 10-20 мг гача камайтирилди. 6 ойдан сўнг клиник ва лаборатор кўрсаткичларини ҳисобга олган ҳолда, ҳар 3 ойда циклофосфамид (200-400 мг) ва метилпреднизолон мини пульс терапия (500 мг дозада) холида икки йил давомида қўлланилди.

Даволаш натижаларини баҳолаш биринчи марта беморларни шифохонадан чиқишларидан олдин (дастлабки текширувдан 15-20 кундан

кейин), иккинчи марта - 1 ойдан 3 ойгача, учинчи марта - 4 ойдан 6 ойгача (беморларнинг мурожатига кўра) бўлган вақт давомида амалга оширилди.

Стационар ва босқичма-босқич ўтказилган даволаш муолажалари натижаларининг тахлили яллиғланишга қарши кўшма даво усулларини тўғри танлаганлигини кўрсатди. Кўшма терапияни қўллаш натижасида яллиғланиш фаоллигининг босқичма-босқич пасайиши ва касалликнинг клиник кечувини яхшиланиши кузатилди.

Стационар ва босқичли даволашдан (1-3 ва 4-6 ой) сўнг «капалак» эритема белгиси 1,9; 2,8 ва 13,3 мартага камайди ва мос равишда 52,5%, 35,0% ва 7,5% бўлди. Босқичли даволашда дискоид тошмаларнинг регрессия даражаси ҳам етарли бўлди - 31,2%, 42,1% ва 46,3%. Афтоз стоматит ва аллергия тошмалар туридаги тошмалар 1-3 ойлардан кейин, фотосенсибилизация, дигитал васкулит, тўрсимон ливедо, бўғим соҳасидаги эритема каби белгилар эса 4-6 ойлардан кейин аниқланмади.

Олтинчи ой охирида биринчи гуруҳдаги беморларда «капалак» эритемаси даражаси 94,1%, иккинчи гуруҳда – 89,7%. Учинчи гуруҳда эритема частотасининг камайиши янада кўпроқ бўлди - 97,3%. Терининг оғир зарарланишлари - дискоид тошма ва алопецияни даволашда ҳам СИТ энг яхши самара берди.

Босқичма-босқич ўтказилган даволаш бўғим синдроми кўрсаткичларининг ҳам яхшилашига олиб келди. Стационар даволашнинг охирига келиб бўғимлар зарарланишлари 56,3% беморларда, учинчи ойнинг охирига келиб – 43,8% беморларда, олтинчи ойнинг охирига келиб -22,5% беморларда аниқланди.

Ўтказилган СИТ даво муолажаларидан кейин учинчи гуруҳдаги беморларда бўғимларнинг зарарланиш кўрсаткичи 92,6% бўлган. Стационар шароитида ўтказилган даводан кейин ҳамда 1-3 ва 4-6 ойлардаги босқичли даволашдан сўнг бўғим синдроминанинг яхшиланиш даражаси 1,6; 1,9 ва 8,3 мартага ошди ва бу синдромни даволашдаги энг яхши натижа бўлди. Бўғим синдроми билан бир қаторда, даволаш натижасида Рейно синдроми, миалгия ва лимфаденопатия белгиларининг ҳам яхшилануви кузатилди.

Стационар даволашдан сўнг люпус нефрит кузатилган беморларда клиник ва лаборатор белгиларининг яхшиланиши 35,0%, 1-3 ва 4-6 ойлар охирида эса мос равишда 53,8% ва 63,8% беморларда кузатилди. Стационардан жавоб беришдан олдин юрак зарарланишлари частотаси 18,8% га камайди ва 32,5% ни ташкил этди. 1-3 ойдан кейин юрак зарарланишлари бўлган беморлар 23,8% ни, 4-6 ойдан кейин 15,0% ни ташкил этди. Даво бошидан олтинчи ойнинг охиригача МНТ зарарланишлари даражаси 33,8% дан 12,5% гача камайди, пневмония ва плеврит частотаси эса олтинчи ойнинг охирида фақат 3,8% ва 1,3% ни ташкил этди.

Қиёсий равишда тўртта гуруҳда олиб борилган даволаш натижаларини баҳолаш асосида «ТҚЮ касаллигида яллиғланишга қарши терапия тактикасини танлашни дастури» ишлаб чиқилди (№ DGU 04092). ACR (1997) мезонларининг босқичма-босқич баҳолаш ва ТҚЮ касаллиги белгиларининг SLICC (2012) бўйича регрессия даражаси ушбу дастурни яратиш учун асос

бўлди. Даво самарадорлиги ҳар бир бемор учун алоҳида белгиланади. Даво натижаси «яхшиланган» (3 та гача белги мавжудлиги) ва «яхшиланмади» (3 та дан ортиқ белги мавжудлиги) сифатида белгиланди (6-жадвалга қаранг).

6-жадвал

Яллиғланишга қарши даво усуллариинг самарадорлиги

Текширув даври	Даво натижаси	Даволаш гуруҳлари		
		II	III	IV
Мезон ва белгилар миқдори		140	247	225
Стационар даводан кейин (n=80)	Яхшиланган	24,3%	32,0%	64,9% ** ** *
	Яхшиланмади	75,7%	68,0%	35,1%
1-3 ой давомида (n=67)	Яхшиланган	57,2%	65,2%	79,1% ^{x x}
	Яхшиланмади	42,8%	34,8%	20,9%
4-6 ой давомида (n=52)	Яхшиланган	77,2%	83,4%	95,1% ^{x x}
	Яхшиланмади	22,8%	16,6%	4,9%

Изоҳ: ** - биринчи гуруҳга нисбатан ($P < 0,02$); * - иккинчи гуруҳга нисбатан ($P < 0,05$); ^{xx} - иккинчи гуруҳга нисбатан ($P < 0,05$); ^x - биринчи ва иккинчи гуруҳга нисбатан ($P > 0,05$).

Умуман, стационардан жавоб беришдан олдин биринчи ва иккинчи гуруҳлардаги 24,3 ва 32,0% беморларнинг умумий ҳолатини яхшилануви кузатилди. Учинчи гуруҳда эса беморлар умумий ҳолатини яхшиланиши 64,9% ҳолатда кузатилиб, бу кўрсаткич дастлабки икки гуруҳга нисбатан сезиларли даражада 2,7 ва 2,0 баробар кўп бўлди ($P < 0,02$; $P < 0,05$).

1-3 ойга келиб барча қиёсий гуруҳларда умумий аҳволи яхшиланган беморлар сони мос равишда 1,8; 2,4; 2,0 ва 1,2 баробар ошди ва биринчи, иккинчи ва учинчи гуруҳларда умумий аҳволи яхшиланган беморлар даражаси мос равишда 57,2%, 65,2% ва 79,1% бўлди.

Яллиғланишга қарши давонинг энг яхши натижалари олтинчи ой охирида қайд этилди. Кузатувлар якунида биринчи гуруҳ беморлар орасида аҳволи яхшиланган беморлар 77,2%, иккинчи гуруҳда – 83,4% ва учинчи гуруҳда - 95,1% ни ташкил этди.

Кузатувимизда барча босқичларда СИТ самарадорлиги анъанавий яллиғланишга қарши терапияга қараганда юқори бўлди. Шу ўринда, СИТ оғир тоифага киритилган беморларга буюрилган бўлиб, улар орасида касалликнинг юқори фаоллиги, иситма, тери, буйраклар, ўпка, МНТ оғир зарарланишлари устун бўлганлигини таъкидлаш лозим.

Касалликнинг клиник ва лаборатор белгиларини яхшиланиши психометрик тадқиқотлардаги ҲС кўрсаткичларининг ҳам яхшиланишига олиб келди.

Олиб борилган даво муолажаларига кўра қиёс этиладиган учта гуруҳ орасида ҲС кўрсаткичларини самарадорлиги СИТ қабул қилган беморлар гуруҳида энг юқори бўлди. Бу гуруҳда ҲС кўрсаткичларининг ошиш даражаси энг кўп «Жисмоний саломатлик» (1,9 марта), «Режалаштириш», «Тана тассавури» (1,7 марта), «Чарчаш» (1,7 марта) ва «Қарамлик» (1,5 марта) доменларида намоён бўлди. Беморларнинг ҲС яхшиланиши борасидаги жисмоний, психологик, ижтимоий аҳамият ва ҳиссий соғлиқ каби асосий мезонлар бўйича олинган натижалар беморлар ҳаётини янада қулай бўлганлигини кўрсатади.

Демак, дастлабки ташхис қўйилгандан давони бошлаш, узоқ муддатли, узлуксиз оқилона терапия, шифохона-поликлиниканинг узлуксизлиги тамойилигига риоя қилиш тизимли қизил югирик касаллигининг қайталаниши ва ривожланишини олишдаги асосий омил ҳисобланади.

ХУЛОСАЛАР

«Кескин континентал иқлим шароитида тизимли қизил югирик касаллигининг диагностикаси ва даволаш» мавзуидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Кескин континентал иқлимли ҳудудларида аёллар (92,8%), ёшлар ($25,2 \pm 2,6$ ёш), қишлоқ жойларда яшовчилар (71,2%), асосан, уй-рўзғор фаолияти билан шуғулланувчилар (54,3%) тизимли қизил югирик касаллиги билан кўп касалланадилар.

2. Ирсий мойиллик (58,7%), иқлимнинг салбий таъсири (73,8%) ва озиқ-овқат стереотиплари (87,5%) тизимли қизил югирик касаллиги учун асосий хавф омиллари деб ҳисобланади. Ирсий преморбид ҳолати кескин континентал иқлим омиллари ва озиқ-овқат стереотиплардаги бузилишлар билан ўзаро ўрта ва юқори даражада ($r=0,72$ и $r=0,50$) корреляцион боғлиқ.

3. Кескин континентал иқлим шароитида тизимли қизил югирик касаллиги тери синдроми (100%), бўғимлар (86,3%) ва буйраклар (84,6%) зарарланишларининг устунлиги билан полиморф тарзда кечади. Юракнинг зарарланиш кўрсаткичи 51,3% бўлиб, касалликнинг узокроқ кечишидан далолат беради. Оғир белгилар - МНТ зарарланишлари 33,8%, ўпка ва плевра зарарланишлари 17,5% беморда, айниқса, ТҚЮ касаллигининг юқори фаоллигида кўп кузатилади.

4. Lupus QoI (2007) психометрик сўровномасини киритиш тизимли қизил югирик билан касалланган беморларни кузатиш ва даволаш жараёнларининг турли даврларида беморлар ҲС бузилишларининг аниқ ташҳислаш имконини беради. Тизимли қизил югирик касаллигида барча шкалалар бўйича беморларнинг ҲС кўрсаткичларининг пасайиши, айниқса «Жисмоний саломатлик», «Чарчаш», «Режалаштириш», «Қарамлик» ва «Оғриқ» шкалаларида ($39,7 \pm 3,1$; $43,4 \pm 2,3$; $44,0 \pm 2,6$; $44,4 \pm 0,4$; $44,5 \pm 6,2$ балл) сезиларли пасайиш (50 баллдан кам) кузатилади.

5. Тизимли қизил югирик касаллигида СИТ касалликнинг клиник кўриниши ва лаборатор кўрсаткичларини сезиларли даражада яхшилашга ёрдам беради. Стационар терапиядан кейинги бевосита ижобий таъсир 64,9%, 1-3 ой давомида - 79,1%, 4-6 ой давомида - 95,1% беморларда кузатилади.

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

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

ХАМРАЕВА НАСИБА АБДУРАСУЛОВНА

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ
В РЕЗКО КОНТИНЕНТАЛЬНЫХ КЛИМАТИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ**

14.00.05 – Внутренние болезни

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

ТАШКЕНТ – 2020

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2017.4.PhD/Tib425.

Диссертация выполнена в Самаркандском Государственном медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tma.uz) и Информационно-образовательном портале «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Научный руководитель: Тоиров Эркин Санатович
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: Алиахунова Мавжуда Юсуповна
доктор медицинских наук, профессор

Ахмедов Холмурод Садуллаевич
доктор медицинских наук

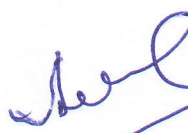
Ведущая организация: Андижанский Государственный медицинский институт

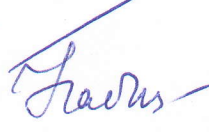
Защита диссертации состоится «В» августа 2020 г. в 12⁰⁰ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии. Адрес: 100109, Ташкент, улица Фаробий, дом 2. Тел./факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru.

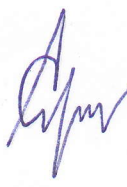
С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирован за № _____). Адрес: 100109, Ташкент, улица Фаробий, дом 2. Тел./факс: (+99871) 150-78-14.

Автореферат диссертации разослан «7» августа _____ 2020 года.
(реестр протокола рассылки № 11 от «7» августа _____ 2020 года).



 **А.Г. Гадаев**
Председатель Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

 **Д.А. Набиева**
Учёный секретарь Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук

 **А.Л. Аляви**
Председатель Научного семинара при Научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор, академик

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире среди всех заболеваний человека хронические воспалительные болезни, в том числе аутоиммунные заболевания выходят на одно из первых мест. Наиболее яркий и драматичный пример такого заболевания - системная красная волчанка (СКВ). СКВ – тяжелое аутоиммунное заболевание, протекает с серьезными нарушениями в иммунной системе, а также затрагивает кожу, суставы и жизненно важные органы - почки, центральную нервную систему (ЦНС), сосудистое русло. Во всем мире СКВ страдают более 5 миллионов человек, у 2/3 пациентов заболевание часто прогрессирует и резко приводит к негативным последствиям...»⁵. Распространенность СКВ значительно различается в разных регионах, «...выявлено в Европе от 3 до 6 случаев, в других странах мира от 4 до 250 случаев на 100 тыс. населения...»⁶. Заболевание чаще встречается у лиц негроидной расы и в странах Азии. За последние 30-40 лет существенно повысились показатели распространенности данного заболевания...»⁷. Наряду с генетическими причинами при формировании иммунных особенностей и развитии болезни СКВ влияние климатических факторов и пищевых стереотипов также важно.

В мире проводится ряд научных исследований, направленных на обеспечение диагностики и системы эффективного лечения системной красной волчанки в резко континентальных климатических условиях. В этой связи при развитии СКВ важно обосновать генетическую предрасположенность больных к ревматическим заболеваниям (РЗ), роль климатических факторов и уровня влияния нарушений пищевых стереотипов. Важное значение имеет совершенствование выраженности и частоты встречаемости клинических и лабораторных признаков ACR, SLICC и признаков заболевания, не входящих в международные критерии у больных СКВ в резко континентальных климатических условиях, а также оценить внутренние особенности СКВ и показатели качества жизни (КЖ) пациентов по результатам опросника Lupus QoI в зависимости от течения и степени активности заболевания, а также разработка рекомендаций оценки сравнительной эффективности метода поэтапного применения синхронной интенсивной терапии (СИТ) в лечении СКВ по сравнению с другими противовоспалительными средствами терапии на основании динамических изменений клинических признаков и психометрических данных КЖ пациентов.

В нашей стране для развития медицинской сферы, адаптации медицинской системы по требованиям мировых стандартов, для охраны окружающей среды, предупреждения соматических заболеваний и их

¹Resolution on the results of events dedicated to the World Systemic Lupus Erythematosus Day: Systemic Lupus Erythematosus Conferences of the Association of Rheumatologists of Russia and the World., 2015.

² Stojan G, Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: an update. Curr. Opin rheumatol. – 2018. - №30(2). P. 144-150

³ Середавкина Н.В, Денисов Л.Н, Коротаева Т.В и др. XV Средиземноморский конгресс по ревматологии (Турция, Стамбул, 28–31 августа 2014 г.). Научно-практическая ревматология. 2015; №53(1) стр. 101–106.

осложнений среди населения в условиях резко континентального климата проводится ряд задач «...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...»⁸. Данные задачи способствуют снижению соматических заболеваний, связанных с изменением климата в разных слоях населения, дают возможность снизить инвалидность и смертность от осложнений СКВ за счет совершенствования использования современных технологий при разработке профилактических мер 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 комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, в Постановлении Президента Республики Узбекистан №ПП–3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 года, 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. В настоящее время при изучении характеристик ревматических заболеваний (РЗ) перспективным направлением ревматологии для выяснения вопросов их возникновения, клинического течения, диагностики и лечения является проведение исследований с учетом взаимосвязи с местами проживания больных, ритмов изменения климата, пищевых стереотипов и генетических факторов. Важность этой проблемы отражается в выборе патогенетически обоснованных и дифференцированных методов лечения при проведении лечебных процедур в соответствии с уровнем активности и различным течением заболевания. Прогноз заболевания зависит не только от поражения жизненно важных органов, в частности, почек и центральной нервной системы (ЦНС), но и от своевременно правильно выбранной терапии (Синяченко О.В., 2007; Попкова Т.В., Лисицина Т.А., 2011; Осипок Н.В., 2013; Койлубаева Г.М., Асеева Е.А., Соловьев С.К. и соавт., 2016). Выявление заболевания СКВ, основных факторов риска, определение значимости клинических и лабораторных критериев, а также выбор способов эффективной терапии в зависимости от активности заболевания,

⁴Указ Президента Республики Узбекистан №УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года

клинических и психометрических особенностей, являются важными для предотвращения осложнений и случаев ранней смертности.

В Узбекистане разрабатывается система диагностики и лечения различных соматических заболеваний. Имеется недостаточно исследований, посвященных изучению климатозависимости, наследственных и негативных факторов питания в развитии болезни СКВ (Алекберова З.С. и соавт., 2012; Асеева Е.А. и соавт., 2016; 2019; Ахмедов Х.С., Хуррамов М.О., 2016), не проведены исследования, направленные на усовершенствование диагностики и эффективного лечения системной красной волчанки в условиях резко континентального климата.

В регионах, где заболевание возросло или ожидается рост среди населения, раннее выявление заболевания и эффективное лечение пациентов, является актуальной проблемой, требующей решения. Факторы риска заболевания, недостаточное изучение его клинических особенностей и отсутствие выбора оптимальных методов лечения в условиях резко континентального климата, определяют дальнейшие направления исследований в этой области.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено по плану научно-исследовательских работ Самаркандского государственного медицинского института № 012000260 в рамках темы: «Разработка передовых технологий профилактики, диагностики и лечения социально-значимых заболеваний человека инфекционной и неинфекционной этиологии».

Целью работы является усовершенствование основных факторов риска, и особенностей клинической картины в диагностике системной красной волчанки и эффективности противовоспалительного лечения.

Задачи исследования:

оценить степень влияния наследственной принадлежности по РЗ, климатических факторов и пищевых стереотипов у больных СКВ в возникновении заболевания;

оценить особенности заболевания у больных СКВ в резко континентальных климатических условиях на основании критериев ACR (1997), SLICC (2012), а также частоты встречаемости и выраженности клинических и лабораторных признаков, не входящих в международные критерии;

оценить внутреннюю картину СКВ и показатели КЖ пациентов по результатам опросника Lupus Qol (2007) в зависимости от течения и степени активности заболевания;

оценить сравнительную эффективность метода поэтапного применения СИТ в лечении СКВ по сравнению с другими противовоспалительными средствами терапии на основании динамических изменений клинических признаков и психометрических данных КЖ пациентов.

Объектом исследования явились 184 пациента СКВ, получавших лечение в трех клиниках Республики: ревматологическом отделении 1-клиники Самаркандского государственного медицинского института, ревматологическом центре специализированного курса амбулаторного лечения (СКАЛ) артрологии Ташкентской медицинской академии и в терапевтическом отделении клиники Андижанского государственного медицинского института в 2014-2018 гг.

Предметом исследования явились данные анамнеза пациентов, материалы программных исследований наследственного преморбида, отрицательных пищевых стереотипов, показателей эквивалентно-эффективной температуры (ЭЭТ), опросника Lupus QoI, критериев ACR, SLICC, анализы крови, С-реактивный белок (СРБ), фактор некроза опухоли – α (ФНО- α), циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), компоненты комплемента C3 и C4.

Методы исследований. В исследованиях использованы клинические и анкета-опросник, инструментальные и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

обоснованы результаты многофакторного и программного анализа наследственно-генетических, климатических факторов, отрицательных пищевых стереотипов и степень их взаимной корреляции в развитии системной красной волчанки;

впервые показана высокая частота поражений кожи, суставов и почек, входящих в клинические критерии ACR (1997) в условиях резко континентального климата;

показан иммунный механизм развития почечного поражения на основе сравнительного анализа противовоспалительных компонентов комплемента C3 и C4 и провоспалительных показателей СРБ, ФНО- α , ЦИК;

впервые доказаны результаты оценки при помощи специально разработанного и валидизированного опросника Lupus QoI (2007) внутренние психометрические особенности заболевания и показатели КЖ по 8 психометрическим шкалам;

впервые проанализирована динамика клинических, лабораторных данных, в зависимости от вида проводимой противовоспалительной терапии и дана сравнительная оценка эффективности СИТ и других методов противовоспалительного лечения в ходе поэтапной (до 6 месяцев) терапии и наблюдения больных.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

дана оценка, что среди населения, проживающего в сельских условиях с резко континентальным климатом группу высокого риска развития СКВ составляют молодые женщины, занимающиеся в основном домашним хозяйством;

разработаны и внедрены в практику программные методы оценки риска развития СКВ, по балльной оценке, по степени наследственного преморбида к РЗ, отрицательного влияния пищевых стереотипов, а также по уровню комфорта показателей ЭЭТ;

показана степень специфичности диагностических критериев ACR и SLICC на основании определения клинических, лабораторных и инструментальных показателей СКВ и особенностей КЖ у больных местного населения;

внедрен СИТ, который способствует значительному улучшению клиники заболевания и лабораторных показателей в короткие сроки, по сравнению с другими противовоспалительными методами при эффективном лечении тяжёлых форм СКВ.

Достоверность результатов исследования подтверждается применением в научном исследовании теоретических подходов и методов, методологически правильных исследований, достаточным количеством выбранного материала, достаточным количеством больных, современностью применяемых методов, на основании взаимодополняющих клинических, лабораторных, инструментальных и статистических методов, особенности диагностики и лечения СКВ в условиях резко континентального климата были сопоставлены с зарубежным и отечественным опытом, заключения и полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в том, что данные о роли факторов риска в развитии СКВ в условиях резко континентального климата, разработанные программные исследования для их выявления могут быть научной основой для фундаментальных и прикладных исследований, проводимых в области генетики, климатологии, диетологии при РЗ, определение распространенности и диагностической ценности критериев ACR и SLICC и симптомов СКВ, которые не включены в международные стандарты, дают возможность определить течение заболевания, тип и степень поражения органов.

Практическая значимость исследования объясняется тем, что изучение показателей КЖ по опроснику Lupus QoI способствует своевременному определению степени снижения физической, психологической активности и самостоятельности пациентов в повседневной и общественной жизни, а также источников стресса, что имеет большое практическое значение при назначении основных процедур лечения, реабилитации и оказании психологической помощи, выявленная эффективность и безопасность этапного применения метода СИТ позволяет широко использовать данный метод в практической деятельности ревматологических, терапевтических отделений и в первичном звене системы здравоохранения.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по результатам диагностики и лечения системной красной волчанки в условиях резко континентального климата:

утверждены методические рекомендации «Алгоритм программированного определения факторов риска системной красной волчанки» (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-р/464 от 05 ноября 2019 года). Методические рекомендации дали возможность раннему определению факторов риска и заболевания,

своевременной диагностике и применению терапии СКВ в условиях резко континентального климата;

Рекомендации по диагностике и лечению СКВ в условиях резко континентального климата внедрены в практическое здравоохранение, в частности, в клиническую практику Самаркандского городского и Самаркандского районного медицинских объединений, (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-з/39 от 08 июня 2020 года). Внедрение полученных результатов в практику объясняется тем, что основными факторами риска развития СКВ в условиях резко континентального климата являются наследственная предрасположенность (58,7%), негативное влияние климата (73,8%) и пищевые стереотипы (87,5%), корреляционная взаимосвязь наследственного преморбидного фона с факторами резко континентального климата и нарушениями пищевых стереотипов на среднем и высоком уровнях ($r = 0,72$ и $r = 0,50$), а также, объясняется возможностью повысить эффективность и создания системного применения данной программы в ревматологической практике.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены и доложены на 5 научно – практических конференциях, в том числе на 3 международных и 2 республиканских научно – практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 55 научных работ, из которых 6 журнальных статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций, из них 5 в республиканских и 1 в зарубежных изданиях.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, списка используемой литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность диссертационной работы на основе приведенных исследований по диагностике, определению основных факторов риска и лечению СКВ. 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 «**Актуальные проблемы возникновения, развития, диагностики, лечения и профилактики системной красной волчанки**» представлен обзор литературы, согласно выполняемой работы. Приведены данные о роли наследственной предрасположенности, климатических факторов, отрицательного влияния пищевых стереотипов на

развитие СКВ. Проанализированы материалы по диагностике и лечению, а также по определению КЖ больных. В обзоре отмечается, что генеалогическое исследование больных с СКВ, проживающих в Средней Азии, особенно в Узбекистане мало изучено.

Во второй главе **«Материалы и методы исследования диагностики и лечения системной красной волчанки»** приводится дизайн исследования, материалы и методы работы, клиническая характеристика больных, методы общего и специального обследования пациентов и статистическая обработка результатов исследования. Основу работы составили результаты обследования 184 пациентов с СКВ, находившихся на стационарном лечении в трех клиниках Республики: ревматологическом отделении 1-клиники СамГосМИ, ревматологическом центре СКАЛ артрологии ТМА и в терапевтическом отделении клиники АндГосМИ. Для подтверждения диагноза применяли критерии ACR (1997) и SLICC (2012). Данная работа проводилась в сотрудничестве с ФГНБУ НИИР им. В.А. Насоновой в рамках договора «Регистр пациентов с системной красной волчанкой (СКВ), Евразийская когорта» рассчитанного на 01.06.2016 по 31.12.2018 гг.

Для определения наследственности больных использовали клиничко-генеалогический метод Н.П. Бочкова (2004). Для определения степени риска развития РЗ по наследственной предрасположенности была разработана программа для ЭВМ. На основе программы риск развития РЗ рассчитан по баллам.

Для изучения особенностей питания и отрицательных пищевых стереотипов использовали метод анкетирования, который включал вопросы о потреблении основных 16 видов продуктов питания. Степень нарушений потребления каждого продукта включала 5 градаций и соответствующий им баллы. При сумме баллов от 1 до 20 баллов общее нарушение пищевых стереотипов было оценено, как легкая степень, 21-40 баллов - средняя, 41-60 баллов - умеренная, 61-80 баллов - ощутимая и 81-100 баллов – тяжелая степень.

Влияние климатических факторов оценивалась при помощи показателей ЭЭТ. Для оценки уровня комфорта используется 11 групп чувствительности по 6-градусным ступенями температуры. В каждой группе степень неблагоприятного влияния показателей ЭЭТ был определен следующим образом в баллах: 0-1 балл – нет влияния, 1-2 балл – слабое влияние, 3 балл – умеренное влияние, 4 балла – сильное влияние.

Оценка КЖ пациентов СКВ проводилась по опроснику Lupus Quality of Life (Lupus-Qol), который был валидизирован ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (2007). В специфическом опроснике имеется 34 вопроса в 8 доменах: «Физическое здоровье», «Боль», «Планирование», «Интимные отношения», «Зависимость», «Эмоциональное здоровье», «Образ тела», «Усталость». Каждый раздел включает в себя от 2 до 8 вопросов. Ответы оцениваются по пятибалльной шкале Лайкерта (0-постоянно, 1-почти всегда, 2-достаточно часто, 3-изредка, 4-никогда). Средняя оценка в дальнейшем преобразуется в баллы от 0 (наихудшее КЖ) до 100 (наилучшее КЖ).

В третьей главе диссертации «Оценка внутренних и внешних факторов преморбида при системной красной волчанке» приводятся собственные результаты по исследованию значимости внутреннего преморбидного фона (патологическая наследственность) и внешних провоцирующих факторов (климат, пищевые стереотипы) в развитии СКВ (табл.1).

Таблица 1

Факториальный анализ причин развития СКВ

№	Факторы	Частота
1.	Патологическая наследственность по ревматическим заболеваниям	58,7%
1.1	РЗ у матери	26,4%
1.2	РЗ у бабушки по матери	22,2%
1.3	РЗ у дедушки по матери	21,2%
2.	Климатические факторы	73,8%
2.1	Выраженная и сильно выраженная тепловая нагрузка	48,4%
2.2	Умеренная тепловая нагрузка	18,9%
2.3	Комфортно тепловая нагрузка	11,4%
2.4	Умеренно прохладная погода	3,3%
3.	Нарушение пищевых стереотипов	81,2%
3.1	Чрезмерное употребление соли и солений	80,0%
3.2	Чрезмерное употребление чеснока, лука, различных приправ и острых специй	57,5%
3.3	Чрезмерное употребление газированных напитков	40,0%
3.4	Недостаточный прием рыбы, печени и куриного мяса	35,0%
3.5	Чрезмерное употребление жирной, жареной пищу, приготовленной на курдючном сале	33,8%
3.6	Недостаточный прием молока, творога и молочных продуктов	26,3%
3.7	Частый прием шоколада и кофе	25,0%
3.8	Недостаточный прием зелени и овощей	22,5%
3.9	Чрезмерное употребление сахара, сладостей и кондитерских изделий	18,8%
4.	Аборты, акушерско-гинекологические манипуляции, осложненная беременность, преждевременные и тяжелые роды	20,8%
5.	Психоэмоциональные факторы и физические нагрузки	12,0%
6.	Не смогли указать на причину заболевания.	9,2%

Было выявлено, что родословная пациентов СКВ в 58,7% случаях имеет наследственную отягощенность по РЗ. При этом преморбидный фон особенно был отягощен у родственников по материнской линии: у матерей (26,4%), бабушек по матери (22,2%) и дедушек по матери (21,2%). Среди родственников часто преобладали РЗ как остеоартроз (ОА, 28,7%), хроническая ревматическая болезнь сердца (ХРБС, 23,6%), ревматоидный артрит (РА, 21,7%) и реактивный артрит (РеА, 10,2%), а среди причин смерти: ХРБС и пороки сердца (14,0%), РА (6,4%) и СКВ (4,4%).

Родословная пациентов в 31,9% случаях имеет легкую степень отягощенности по РЗ (наличие 1-2 больных), в 44,7% случаях – среднюю (наличие 3-4 больных) и в 23,4% случаях – тяжелую степень отягощенности (наличие больных и смертельных случаев).

В резко континентальных регионах дебют СКВ часто приходится на конец весны, начало и середину лета. Частота дебюта СКВ весной 30,4%, летом - 33,2% (рис.1). Умеренная, выраженная и сильно выраженная тепловая нагрузка являются существенными факторами риска в развитии заболевания. Зимой и осенью СКВ начинается реже (20,7% и 15,8%). В дебюте в 73,8% случаях имеют влияние климатические факторы: в 14,8% случаях умеренной (2 балла), в 19,0% случаях – выраженной и в 40,0% случаях сильно выраженной степени.

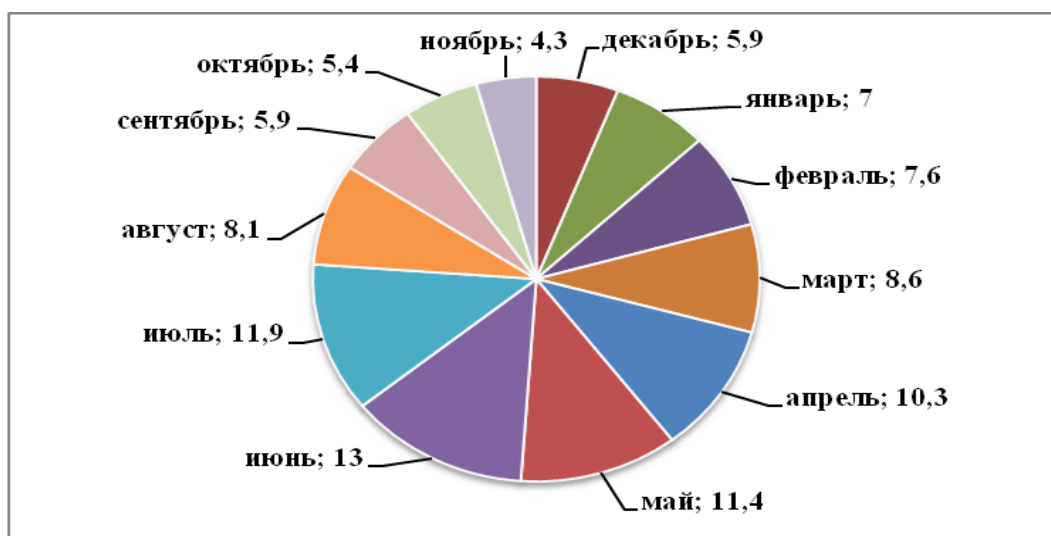


Рис. 1. Время начала СКВ (дебют, %)

При анкетном исследовании особенностей пищевых стереотипов чрезмерное употребление соли и солений выявлено у 80,0%, продуктов с повышенным аллергическим действием - чеснока, лука, различных приправ и острых специй - у 57,5% больных. Частый прием газированных напитков отмечается у 40,0%, шоколада и кофе – у 25,0%, сахара, сладостей и кондитерских изделий у 18,8% пациентов. 33,8% пациентов семь и более раз в неделю принимают жирную или жареную пищу, приготовленную на курдючном сале. Несмотря на общедоступность и обилие овощей и фруктов, 22,5% и 18,8% пациентов принимают их всего 1 раз в неделю (недостаточное количество).

В рационе у 35,0% пациентов недостаточными оказались такие важные продукты как рыба, печень и куриное мясо (реже, чем 1 раз в 2-3 недели), у 26,3% - молоко, творог и молочные продукты (через день). Большинство указанных недостатков в питании были связаны с низкой информированностью пациентов о правильном питании. При анкетированном опросе 70,0% больных указали, что они не знают (или в недостаточной степени знают) особенности здорового питания и диет.

В целом, при употреблении вышеуказанных 16 видов продуктов, в 27,5% случаях выявляется легкая, в 53,8% случаях умеренная степень нарушения питания.

Факториальный анализ степени взаимосвязи основных факторов развития СКВ - наследственной предрасположенности, климатических факторов и погрешностей в пищевых стереотипах показывает их достаточно высокую коррелятивную взаимосвязь ($r=0,72$ и $r=0,50$).

В четвертой главе диссертации **«Особенности клинической картины системной красной волчанки у больных, проживающих в резко континентальных климатических условиях»** приводится клиническая характеристика больных СКВ по критериям ACR (1997), SLICC (2012) и по признакам заболевания, не вошедшим в стандартные критерии.

Во всех регионах резко континентального климата заболевание характеризовалось полисиндромностью (табл.2).

Основной признак поражения кожи - сыпь на скулах: фиксированная эритема, с тенденцией к распространению на носогубную зону выявлена у всех больных (100%). У 65,0% больных эритема «бабочка» сочетается с дискоидной сыпью: эритематозными, приподнимающимися бляшками с прилипающими кожными чешуйками и фолликулярными пробками, на старых очагах - атрофическими рубцами. Фотосенсибилизация - кожная сыпь, возникающая в результате реакции на солнечный свет, имела место у 70,0% больных. Язвы ротовой полости: изъязвления полости рта или носоглотки выявляются у более половины пациентов (57,6%).

Из признаков, не включенных в критерии ACR (1997), алопеция (выпадение волос волосяной части головы, бровей, ресниц, подмышечной впадины) обнаруживается довольно часто, у 61,3% пациентов: у 45,0% - диффузное, у 16,3% – очаговое облысение. У одной трети пациентов (29,0%) эритема «бабочка» сочетается особым видом поражения кожи - множественными высыпаниями, схожими с аллергическими сыпями.

У больных СКВ частота суставного синдрома составила 85,3%. Диагностический признак СКВ - артрит имел место у 56,3%, артралгия (клинический критерий SLICC, 2012) – у 30,0% пациентов. Частота суставного синдрома повышается с повышением активности СКВ, составляя соответственно 50,0; 81,6 и 100,0% при I, II и III степени активности.

Таблица 2

Частота клинических признаков СКВ по критериям (ACR, 1997)

Показатели	Области исследований			Частота поражений
	Ташкентская	Андижанская	Самаркандская	
Сыпь на скулах (фиксированная эритема)	50 (100%)	54 (100%)	80 (100%)	184 (100%)
Дискоидная сыпь	33 (66,0%)	32 (59,2%)	54 (67,5%)	119 (65,0%)
Фотосенсибилизация	39 (78,0%)	38 (76,0%)	52 (65,0%)	129 (70,0%)
Язвы ротовой полости:	27(54,0%)	32 (59,3%)	47 (58,8%)	106 (57,6%)
в настоящее время	21 (42,0%)	25 (46,3%)	38 (47,5%)	84 (46,0%)
в анамнезе	6 (12,0%)	7 (13,0%)	9 (11,3%)	22 (12,0%)
Поражение суставов:	43 (86,0%)	45 (83,3%)	69 (86,3%)	157 (85,3%)
артриты	27 (54,0%)	30 (55,6%)	45 (56,3%)	102 (55,4%)
артралгии	16 (32,0%)	15 (27,8%)	24 (30,0%)	55 (29,9%)
Серозиты:	12 (24,0%)	10 (18,5%)	18 (22,5%)	40 (21,7%)
плеврит (пневмония)	9 (18,0%)	7 (13,0%)	14 (17,5%)	30 (16,3%)
перикардит	3 (6,0%)	3 (5,6%)	4 (5,0%)	10 (5,4%)
Поражение почек	43 (86,0%)	44 (81,5%)	67 (83,8%)	154 (83,7%)
Поражение ЦНС	18 (36,0%)	16 (29,6%)	27 (33,8%)	61 (33,2%)

Суставной синдром при СКВ имеет свои клинические особенности: интенсивность боли по ВАШ составляет $3,5 \pm 0,8$ см (умеренной интенсивности), количество припухших суставов - $4,6 \pm 1,2$, число болезненных суставов - $6,4 \pm 1,4$ (умеренное количество), показатель манипуляционной способности кистей – $85,5 \pm 7,8\%$ (слабое ограничение), утренняя скованность – $40,5 \pm 5,4$ мин (малая продолжительность).

По локализации артриты чаще развиваются в мелких - проксимальных межфаланговых (55,0%), пястно-фаланговых (53,8%), плюснефаланговых (36,3%), предплюсневых (35,0%), лучезапястных (31,3%) и таранно-пяточных (22,5%) суставах. Артралгии чаще выявляются в средних и крупных суставах, в основном, коленном суставе (27,5%), плечевом суставе (22,5%), локтевом суставе, позвоночнике (21,3%) и тазобедренном суставе (11,2%).

У 11,3% больных поражение межфаланговых и пястно-фаланговых суставов отличается особой тяжестью: атрофией межкостных мышц, резкой болезненностью сухожильно-связочного аппарата, формированием выраженных деформаций и фиксированных сгибаний пальцев. Характерно резкое снижение манипуляционной способности кистей (в среднем до $35,5 \pm 4,8\%$). Такой тип поражения соответствует критериям D.Allarcon-Segovia (1988) деформирующей артропатии кистей - синдрому Жакку.

Другое тяжелое осложнение СКВ - асептический некроз головки бедренной кости был характерен у 3,8% пациентов.

Поражение суставов сопровождалось другими симптомами СКВ, не вошедших в критерии диагностики: миалгией (43,8%), дигитальным васкулитом (31,3%), синдромом Рейно (22,5%), «сетчатым ливедо» (17,5%) и эритемой в области суставов (13,8%).

Одним из наиболее тяжелых проявлений СКВ является поражение почек - люпус-нефрит, частота которого в исследованных регионах составила 83,7%. Синдром артериальной гипертензии встречался в 30,0% случаях, синдром хронической почечной недостаточности в 22,5% случаях. Нефритический синдром был характерен у 38,8%, нефротический - у 20,0% пациентов.

Признаки поражения почек проявились отеками лица, век, конечностей (55,2%), туловища (26,8%), повышением артериального давления (35,8%) и изменениями суточного количества мочи. Из лабораторных показателей анемия была характерна для всех пациентов люпус нефритом: у 68,7% больных анемия была средней, у 20,8% больных - тяжелой степени.

У 49,2% больных мочевого синдром характеризовался протеинурией (в среднем $1,7 \pm 0,3$ г/л). Микрогематурия выявлена у 58,2%, лейкоцитурия - у 46,2% и цилиндрурия – у 44,7% пациентов. Степень протеинурии зависела от активности процесса (I ст - $0,6 \pm 0,3$; II ст. – $1,4 \pm 0,5$, III ст – $2,0 \pm 0,5$ $P_{1;2} < 0,05$; $P_{1;3} < 0,02$). Аналогичная закономерность прослеживалась при анализе эритроцитурии (I ст - $5,1 \pm 0,03$; II ст. - $5,5 \pm 0,02$, III ст – $6,5 \pm 0,03$ $p < 0,05$; $p < 0,02$) и цилиндрурии (I ст – $2,5 \pm 0,1$; II ст. – $3,0 \pm 0,2$, III ст – $4,2 \pm 0,3$ $p < 0,05$; $p < 0,02$).

В происхождении волчаночного воспаления почек имели участие иммунные факторы. Выявлено достоверное повышение показателей провоспалительной и воспалительной активности ФНО- α , СРБ, ЦИК и снижение показателей противовоспалительной активности С3 и С4 в зависимости от степени волчаночного процесса. Степень повышения активности имела среднюю прямую корреляцию с повышением уровня ФНО- α ($r=0,3$), СРБ ($r=0,2$), ЦИК ($r=0,3$), среднюю непрямую корреляцию с иммунными компонентами комплемента С3 ($r=-0,28$) и С4 ($r=-0,26$) (табл.3).

Таблица 3

Изменение иммунологических показателей в зависимости от активности СКВ

Степень активности	ФНО- α , мг/мл.	СРБ, мг/л	ЦИК, Ед.	С3, г/л	С4, г/л
I	$7,8 \pm 0,2$	$17,4 \pm 0,8$	$74,8 \pm 4,2$	$0,9 \pm 0,02$	$0,08 \pm 0,004$
II	$11,3 \pm 0,4^*$	$22,5 \pm 0,3^*$	$118,7 \pm 2,5^*$	$0,7 \pm 0,02^*$	$0,07 \pm 0,002^{**}$
III	$14,8 \pm 0,6^{**}$	$26,5 \pm 0,4^{**}$	$184,5 \pm 4,2^{**}$	$0,6 \pm 0,02^*$	$0,05 \pm 0,001^{**}$

P – показатели при высокой степени активности по отношению к показателям при низкой и средней активности (*-0,05; **-0,02)

У больных люпус нефритом среднее содержание креатинина составило $98,2 \pm 5,3$ мкмоль/л, мочевины – $7,5 \pm 0,4$ ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – $82,5 \pm 3,7$ мл/мин. Степень снижения функции почек зависела от степени активности СКВ. При высокой активности содержание креатинина было в 1,2 и 1,5 раза выше, чем у больных с низкой и средней активностью заболевания (табл.4). При высокой активности СКФ достоверно оказалась ниже, чем у больных с низкой, средней активностью (в 1,4 и 1,2 раза).

Таблица 4

Изменение содержания креатинина, мочевины и СКФ в зависимости от активности СКВ

Степень активности	Креатинин, мкмоль/л	Мочевина, ммоль/л	СКФ, мл/мин
I	$72,5 \pm 2,3$	$8,1 \pm 2,1$	$105,3 \pm 3,5$
II	$87,7 \pm 7,5^*$	$7,0 \pm 0,5$	$89,5 \pm 4,7^*$
III	$108,5 \pm 7,6^{**}$	$7,9 \pm 0,5$	$74,7 \pm 5,2^{**}$

P – показатели при высокой степени активности по отношению к показателям при низкой и средней активности (*-0,05; **-0,02)

В наших наблюдениях поражение сердца было диагностировано у 51,3% пациентов СКВ, наиболее часто при продолжительности заболевания более 5 лет (66,7%). Наибольшую группу составляли больные с миокардитами – 22,5%. У 16,3% пациентов имело место дистрофическое поражение миокарда – миокардиодистрофия, у 5,0% - перикардит, у 2,5% - недостаточность митрального клапана. В 10,0% случаях был характерен малосимптомный вариант сердечной патологии. Частота хронической сердечной недостаточности среди пациентов СКВ составила 13,8%.

Поражение ЦНС имело место в 33,8% случаях. Клиническими проявлениями поражения ЦНС явились головные боли (33,8%), астено-невротический синдром (15,0%), депрессивные расстройства (7,5%), фобические нарушения (5,0%) и судорожный синдром (2,5%). Признаки острого нарушения мозгового кровообращения отмечены редко - у 1,3% пациентов, преходящие нарушения – в 2,5% случаях.

Поражение легких установлено у 17,5% больных, наиболее часто при остром течении (33,3%) и высокой степени активности (29,4%). Пневмония, как следствие вторичной инфекции без плеврита, была оценена – у 10,0% пациентов. У 7,5% больных поражение легких сочеталось с плевритом, у 5,0% - плевритом и перикардитом (полисерозит).

У пациентов СКВ отмечалось снижение показателей КЖ по всем шкалам, особенно значительное снижение (менее 50 баллов) установлено в шкалах «Физическое здоровье», «Усталость», «Планирование», «Зависимость» и «Боль» ($39,7 \pm 3,1$; $43,4 \pm 2,3$; $44,0 \pm 2,6$; $44,4 \pm 0,4$; $44,5 \pm 6,2$ баллов). Были характерны резкие ограничения подвижности, снижение толерантности к физической нагрузке, отсутствие самостоятельности, затруднения по уходу за детьми и нарушение характера сна (домен

«Физическое здоровье»). Наблюдалось снижение концентрации внимания, чувство измотанности, вялость, медлительность, изнуренность по утрам (домен «Усталость»). Пациенты не могли организовать свою повседневную и общественную деятельность, планировать свое участие в мероприятиях (домен «Планирование»), чувствовали себя обузой, источником стресса и волнений для близких (домен «Зависимость»). В домене «Боль» больше было акцентов на вопросы связанных с болью: «Боль мешает мне хорошо спать» (10 вопрос), «Боль, настолько сильна, что ограничивает мою подвижность» (11 вопрос), «Из-за болей, мне не удастся выполнять свои дела так, как мне бы хотелось» (9 вопрос).

Степень снижения показателей КЖ была взаимосвязана с активностью заболевания. При высокой активности СКВ в шкале «Физическое здоровье» показатели КЖ имели самые низкие значения - $36,6 \pm 3,1$ балл. Это было связано с беспокойством пациентов по поводу снижения трудоспособности и не возможностью выполнять повседневную работу.

В пятой главе диссертации **«Эффективность лечения больных системной красной волчанкой»** состоящей из двух подглав описывается характеристика методов лечения и оценивается их эффективность. В процессе лечения пациентов наряду с диетотерапией, режимом, основное значение придавалось лекарственной терапии. При низкой активности заболевания из базисных средств были применены аминохинолиновые препараты (у 10% пациентов, плаквенил или делагил в дозе 200-400 мг/сут), при средней и высокой активности - метотрексат (у 13,8% пациентов, в дозе 10,0-15,0 мг/нед.) или лефлуномид (у 37,5% пациентов, в дозе 20 мг/сут.).

Основу противовоспалительной терапии составляли препараты глюкокортикостероиды (ГКС): преднизолон, гидрокортизон, метилпреднизолон и дексаметазон (внутрь, внутривенно и в составе СИТ). В целом ГКС получали 100% пациентов. При назначении ГКС терапии учитывались степень активности СКВ, течение заболевания и степень выраженности органных поражений.

Для изучения сравнительной эффективности терапии способов противовоспалительного лечения все больные были распределены на 3 группы (табл.5).

Первую группу составили 24 пациента, получавшие ГКС внутрь (20-40 мг). Средний возраст пациентов составил – $28,7 \pm 1,3$ лет, давность СКВ – $59,7 \pm 1,3$ месяцев. На момент лечения в этой группе пациентов насчитывалось 140 клинических критериев и признаков СКВ (в среднем 8,2 признака на 1 пациента). Наряду с низкой и средней активностью патологического процесса, причиной выбора такого вида лечения явились средние значения показателей SLICC (более стабильное течение СКВ).

Вторая группа состояла из 29 пациентов (средний возраст – $27,3 \pm 1,3$ лет, давность СКВ – $40,1 \pm 5,8$ месяцев) СКВ получавших ГКС внутривенно в более высоких дозах (60-120 мг). Вторая группа пациентов имела 247 клинических критериев и признаков СКВ (у одного пациента в среднем 8,5).

Для пациентов данной группы было характерно более тяжелое течение СКВ и сравнительно высокие показатели SLICC.

Третья (основная) группа пациентов (27 больных, средний возраст – $30,7 \pm 1,9$ лет, давность СКВ – $32,4 \pm 4,8$ месяцев) получали ГКС в виде пульс-терапии в комплексе с СИТ. В данной группе пациентов было выявлено 225 критериев и признаков СКВ (у одного пациента в среднем 8,3). По сравнению с пациентами первых двух групп, для пациентов третьей группы было характерно более тяжелое течение СКВ и высокие показатели SLICC.

Таблица 5

Виды противовоспалительной терапии больных

Вид противовоспалительной терапии	Применение ГКС		
	ГКС внутрь (20-40 мг) (n=24)	ГКС внутривенно (60-120 мг) (n=29)	В составе СИТ (1,0 г) (n=27)
Возраст больных	$28,7 \pm 1,3$	$27,3 \pm 1,3$	$30,7 \pm 1,9$
Давность СКВ	$59,7 \pm 1,3$	$40,1 \pm 5,8$	$32,4 \pm 4,8$
Активность:			
I степень (n=8)	8 (33,3%)	-	-
II степень (n=38)	12 (50,0%)	11 (28,9%)	15 (39,5%)
III степень (n=34)	4 (16,6%)	18 (52,9%)	12 (35,3%)
Течение:			
Острое (n=6)	1 (16,7%)	3 (50,0%)	2 (33,3%)
Подострое (n=36)	6 (25,0%)	12 (33,3%)	18 (50,0%)
Хроническое (n=38)	17 (70,8%)	14 (36,8%)	7 (18,4%)
Сыпь на скулах (фиксированная эритема)	24 (100%)	29 (36,3%)	27 (33,8%)
Дискоидная сыпь	13 (54,2%)	21 (26,3%)	20 (25,0%)
Фотосенсибилизация	10 (41,6%)	19 (23,8%)	20 (25,0%)
Язвы ротовой полости	18 (75,0%)	15 (18,8%)	16 (20,0%)
Поражение суставов	14 (50,0%)	26 (32,5%)	25 (31,3%)
Серозиты	3 (12,5%)	3 (3,8%)	2 (2,5%)
Поражение почек	17 (70,8%)	28 (35,0%)	22 (27,5%)
Поражение ЦНС	9 (37,5%)	7 (8,8%)	11 (13,8%)

В работе впервые была изучена эффективность программной СИТ в нашем регионе. Показанием к применению СИТ явилась высокая активность СКВ, прогрессирующее течение заболевания и тяжелые поражения внутренних органов.

Последовательность СИТ состояла из двух этапов. Первый этап СИТ включал трехкратное проведение плазмафереза (ПФ). После каждого сеанса ПФ внутривенно вводились мегадозы метилпреднизолона (1000,0 мг), а после второго, третьего – дополнительно добавлялся циклофосфамид (по 0,5-

1,0 г/м² или 600,0-1000,0 мг). Доза перорального преднизолона составляла 30-40 мг/сут.

На втором этапе ежемесячно проводился ПФ и вводилось 400-600,0 мг циклофосфамида и 1000,0 мг метилпреднизолона в течение 6 месяцев. К концу 4-6 месяца доза преднизолона снижалась до поддерживающей – 10-20 мг/сут (внутри). После 6 месяцев, с учетом клинических и лабораторных показателей, каждые 3 месяца в течение двух лет вводился циклофосфамид (200-400 мг) в сочетании с мини пульс терапией метилпреднизолоном (в дозе 500 мг).

Первая оценка результатов лечения проводилась перед выпиской из стационара (на 15-20-й день после первого обследования), во второй раз - в промежутке от 1 до 3 месяцев, в третий раз – от 4 до 6 месяцев (по мере обращения пациента).

Анализ полученных данных в ходе стационарного и этапного лечения показал правильность, выбранной нами сочетанной противовоспалительной терапии. При применении комплексной терапии наблюдалось поэтапное купирование воспалительной активности и улучшение клинического течения заболевания.

После стационарного лечения и этапной терапии (1-3 и 4-6 мес.) частота эритемы «бабочка» уменьшилась в 1,9; 2,8 и 13,3 раза и составила соответственно 52,5%, 35,0% и 7,5%. Поэтапная регрессии дискоидной сыпи также была в достаточной степени – 31,2%, 42,1% и 46,3%. Афтозный стоматит и высыпания по типу аллергической сыпи не были обнаружены через 1-3 месяца, фотосенсибилизация, дигитальный васкулит, сетчатое ливедо, эритема в области сустава – через 4-6 месяцев.

В первой группе к концу шестого месяца частота эритемы «бабочка» понизилась на 94,1%, во второй - на 89,7%. В третьей группе частота эритемы снизилась еще больше - на 97,3%. В лечении тяжелых кожных поражений, таких как дискоидная сыпь и алопеция, самой лучшей эффективностью также обладала СИТ.

Проведенное этапное лечение способствовало улучшению показателей суставного синдрома. К концу стационарного лечения частота больных с поражениями суставов составила 56,3%, к концу третьего месяца – 43,8%, к концу шестого месяца - 22,5%.

В группе пациентов получивших СИТ частота суставного синдрома составила 92,6%. После стационарного и этапного лечения через 1-3 и 4-6 месяцев степень улучшения суставного синдрома составила 1,6; 1,9 и 8,3 раза, что было лучшим результатом в лечении этого синдрома. Наряду с суставным синдромом в ходе этапного лечения наблюдалось улучшение признаков синдрома Рейно, степени миалгии и лимфаденопатии.

После стационарного лечения из всех больных с люпус нефритом улучшение клинико-лабораторных показателей наблюдалось у 35,0%, к 1-3 и 4-6 месяцу соответственно - у 53,8% и 63,8% пациентов. Перед выпиской частота поражений сердца уменьшалась на 18,8% и составила 32,5%. Через 1-

3 месяцев частота пациентов с поражением сердца составили 23,8%, через 4-6 месяцев - 15,0%.

Частота поражений ЦНС от начала терапии к концу шестого месяца уменьшилась с 33,8% до 12,5%, а частота пневмонии и плевритов к концу шестого месяца составила лишь 3,8% и 1,3%.

На основании оценки результатов лечения в сравниваемых трёх группах больных была разработана «Программа для определения выбора тактики противовоспалительной терапии при системной красной волчанке» (№ DGU 04092). Основанием для создания данной программы явились результаты поэтапной оценки критериев ACR (1997) и степень регрессии признаков СКВ, входящие в SLICC (2012). Эффект терапии определялся индивидуально у каждого пациента. Результат терапии обозначался как «улучшение» (наличие до 3 признаков) и «без особого улучшения» (наличие более 3-х признаков) (табл.6).

Таблица 6

Оценка различных методов противовоспалительной терапии пациентов СКВ

Период исследования	Результат лечения	Группа пациентов в зависимости от вида лечения		
		I	II	III
Количество критериев и признаков		140	247	225
Перед выпиской (n=80)	Улучшение	24,3%	32,0%	64,9%** ** *
	Без особого улучшения	75,7%	68,0%	35,1%
К 1-3 месяцу наблюдения и лечения (n=67)	Улучшение	57,2%	65,2%	79,1% ^{xx}
	Без особого улучшения	42,8%	34,8%	20,9%
К 4-6 месяцу наблюдения и лечения (n=52)	Улучшение	77,2%	83,4%	95,1% ^{xx}
	Без особого улучшения	22,8%	16,6%	4,9%

Примечание: ** - по сравнению со первой группой (P<0,02); * - по сравнению со второй группой (P<0,05); ^{xx} - по сравнению с первой и второй группой (P>0,05).

В целом, перед выпиской из стационара, улучшение общего состояния в первой, второй группе наблюдалось у 24,3 и 32,0% пациентов. А в третьей группе улучшение наступило в 64,9% случаях, что было достоверно в 2,7 и 2,0 раза больше чем в первых двух группах (P<0,02; P<0,05).

К 1-3 месяцу лечения во всех сравниваемых группах повышалось количество пациентов с улучшением общего состояния соответственно в 2,4;

2,0 и 1,2 раза и в первой, второй и третьей группе пациенты с улучшением общего состояния составили соответственно: 57,2%, 65,2% и 79,1% .

Наилучшие результаты противовоспалительной терапии были получены к концу шестого месяца. К концу наблюдения среди пациентов первой группы число больных с улучшением составляли 77,2%, во второй группе – 83,4% и в третьей группе - 95,1%.

В результате наблюдения на всех этапах противовоспалительная эффективность СИТ была выше, чем при традиционной противовоспалительной терапии. При этом необходимо отметить, что СИТ назначалась тяжелой категории больных, среди которых преобладали пациенты с высокой активностью, лихорадкой, тяжелыми поражениями кожи, почек, легких, ЦНС.

Улучшение клинико-лабораторных признаков заболевания способствовало улучшению данных психометрических исследований КЖ.

При анализе эффективности лечения во всех трёх группах по показателям КЖ наилучшие результаты были получены в группе пациентов, получавших СИТ. В этой группе степень повышения показателей КЖ была наиболее выражена в домене «Физическое здоровье» (в 1,9 раз), «Планирование», «Образ тела» (в 1,7 раз), «Усталость» (в 1,6 раз) и «Зависимость» (в 1,5 раза).

Полученные результаты свидетельствуют о значительном улучшении показателей КЖ по основным критериям как физическая, психологическая, социальная значимость и эмоциональное здоровье, делая жизнь пациентов более комфортной. Начало лечения с момента установления диагноза, длительная, непрерывная рациональная терапия, соблюдение принципов преемственности стационар-поликлиника являются залогом профилактики обострений и предупреждения прогрессирования СКВ.

ВЫВОДЫ

В результате проведенных исследований диссертации доктора философии (PhD) на тему «Диагностика и лечение системной красной волчанки в резко континентальных климатических условиях» представлены следующие выводы:

1. В регионах с резко континентальным климатом системной красной волчанкой чаще болеют лица женского пола (92,8%), молодого возраста ($25,2 \pm 2,6$ лет), проживающие в сельской местности (71,2%), в основном занимающиеся домашним хозяйством (54,3%).

2. Наследственная предрасположенность (58,7%), отрицательное влияние климата (73,8%) и пищевые стереотипы (87,5%) являются основными факторами риска СКВ. Взаимосвязь наследственного преморбида с факторами резко континентального климата и погрешностями в пищевых стереотипах имеет среднюю и высокую степень ($r=0,72$ и $r=0,50$) корреляции.

3. СКВ в условиях резко континентального климата протекает в виде полиморфизма с преобладанием кожного синдрома (100%), поражений

суставов (86,3%) и почек (84,6%). Частота поражений сердца составляет 51,3% и свидетельствует о продолжительном течении заболевания. Тяжёлые признаки – поражение ЦНС встречается у 33,8%, легких и плевры – у 17,5% пациентов, особенно часто, при высокой активности СКВ.

4. Внедрение психометрического опросника Lupus QoI (2007) способствует достоверной диагностике нарушений КЖ во все периоды наблюдения и лечения пациентов с системной красной волчанкой. При системной красной волчанке отмечается снижение показателей КЖ пациентов по всем шкалам, особенно значительное снижение (менее 50 баллов) наблюдается в шкалах «Физическое здоровье», «Усталость», «Планирование», «Зависимость» и «Боль» ($39,7 \pm 3,1$; $43,4 \pm 2,3$; $44,0 \pm 2,6$; $44,4 \pm 0,4$; $44,5 \pm 6,2$ баллов).

5. Синхронная интенсивная терапия при СКВ способствует значительному улучшению клинической картины и лабораторных показателей СКВ. Непосредственный положительный эффект после стационарной терапии наблюдается у 64,9%, через 1-3 месяца – у 79,1%, через 4-6 месяцев – у 95,1% пациентов.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 ON AWARD OF
SCIENTIFIC DEGREES AT THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

SAMARKAND STATE MEDICAL INSTITUTE

KHAMRAEVA NASIBA ABDURASULOVNA

**DIAGNOSIS AND TREATMENT OF SYSTEMIC LUPUS
ERYTHEMATOSUS IN SHARPLY CONTINENTAL CLIMATIC
CONDITIONS**

14.00.05 – Internal diseases

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

TASHKENT – 2020

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) has been registered with the number B2017.4.PhD/Tib425 at the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan.

The dissertation has been prepared at the Samarkand State medical Institute

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council and on the website of «ZiyoNet» information and educational portal (www.ziyo.net.uz).

Scientific supervisor: **Toirov Erkin Sanatovich**
Doctor of medical sciences, professor

Official opponents: **Aliakhunova Mavjuda Yusupovna**
Doctor of medical sciences, professor

Ahmedov Halmurad Sadullaevich
Doctor of medical sciences

Leading organization: **Andijan State medical institute**

The defence of the dissertation will take place on «___» _____ 2020 year ___ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 on award of scientific degrees at the Medical academy of Tashkent. (Address: 100109, Tashkent city, Olmazor district, Farobi street, 2. Phone: (99871) 246-68-96), e-mail: tma2005@mail.ru).

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of Medical academy of Tashkent (registration number No.____). Address: 100109, Tashkent city, Olmazor district, Farobi street, 2. Phone: (99871) 246-68-96), e-mail: tma2005@mail.ru).

The abstract of dissertation was distributed on «___» _____ 2020 year.

(Registry record №. ____ dated «___» _____ 2020 year.)

A.G. Gadaev

Chairman of the scientific degrees awarding scientific council, Doctor of medical sciences, professor

D.A. Nabieva

Scientific secretary of the scientific degrees awarding scientific council, Doctor of medical sciences

A.L. Alyavi

Chairman of the Scientific seminar of scientific degrees awarding scientific council Doctor of medical sciences, academician

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the research is to improvement of the main risk factors and the clinical picture in the diagnosis of systemic lupus erythematosus and the effectiveness of anti-inflammatory treatment.

The object of the research are 184 patients with SLE disease, were examined in three clinics of the Republic of Uzbekistan: the rheumatology department of the clinic 1 at Samarkand State medical institute (SSMI), rheumatology center of the specialized course of outpatient treatment (SCOT) of arthrology of the Tashkent Medical Academy (TMA) and therapeutic department of the clinic at Andijan State medical institute (ASMI) in 2014-2018.

Scientific novelty of the research:

the method of multivariate and program analysis for the first time established the importance of genetic, climatic factors, negative food stereotypes and the degree of their mutual correlation for the development of SLE disease;

for the first time, a high frequency of lesions of the skin, joints and kidneys was identified in a sharply continental climate, which are part of the clinical criteria of ACR (1997);

the method for analyzing the results of the ratio of anti-inflammatory (complement components C3 and C4) and pro-inflammatory factors (concentration of C-reactive protein, TNF- α , circulating immune complexes), the mechanism of the development of renal damage was studied;

for the first time, using the specially designed and validated questionnaire Lupus Qol (2007), the psychometric features of the internal picture of the disease and quality of life indicators were diagnosed on 8 psychometric scales;

for the first time, the dynamics of clinical and laboratory symptoms has been analyzed depending on the type of anti-inflammatory therapy being carried out and a comparative assessment of the effectiveness of synchronous intensive therapy and other anti-inflammatory treatment methods during the staged (up to 6 months) therapy and observation of patients were given.

Implementation of the research results.

Based on the scientific results obtained for the diagnosis and treatment of SLE:

methodological recommendations "Algorithm for the programmed determination of risk factors for systemic lupus erythematosus" were approved (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated 05 november 2019 for No.8n-d/464). Methodological recommendations guidelines allowed the early diagnosis of risk factors for systemic lupus erythematosus and a predisposition in the disease in a sharply continental climate;

Recommendations for the diagnosis and treatment of SLE in a sharply continental climate have been introduced into practical health care, in particular, in the clinical practice of the Samarkand city and Samarkand district medical associations (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated 08 July 2019 for No.8n-z/39).

The implementation of the results in practice is explained by the fact that the main risk factors for the development of SLE in a sharply continental climate are hereditary predisposition (58.7%), negative climate effects (73.8%) and food stereotypes (87.5%), correlation hereditary premorbid background with factors of sharply continental climate and violations of food stereotypes at medium and high levels ($r = 0.72$ and $r = 0.50$), and also, it is explained by the possibility of increasing the efficiency and creating systemic application of this program in rheumatological practice.

The structure and the volume of dissertation. The dissertation is presented on 120 pages consisting of an introduction, five chapters, a conclusion and a list of references.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; Part I)

1. Хамраева Н.А. Поражение и воспалительная активность почек при системной красной волчанке //Проблемы биологии и медицины. - 2017. - № 1(93). - С. 130-132. (14.00.00 - №19)
2. Хамраева Н.А., Тоиров Э.С. Характеристика клинических признаков системной красной волчанки у больных, проживающих в резко континентальных климатических условиях //Вестник Ташкентской медицинской академии. - 2017. №2. - С. 112-116. (14.00.00 - №8)
3. Hamrayeva N.A. The characteristics of articular manifestations systemic lupus erythematosus //European Science Review. - 2017. - P. 65-67. (14.00.00 - №19)
4. Хамраева Н.А., Тоиров А.Э. Оценка эффективности пульс терапии у больных с системной красной волчанкой //Проблемы биологии и медицины. - 2017. - № 3(96). - С. 120-123. (14.00.00 - № 19)
5. Хамраева Н.А., Тоиров Э.С. Климато-географическая характеристика системной красной волчанки //Проблемы биологии и медицины. - 2017. - №2 (94). - С. 196-198. (14.00.00 - № 19)
6. Хамраева Н.А. Особенности поражения внутренних органов у больных, проживающих в резко континентальных климатических условиях //Доктор ахборотномаси. – 2018. - №1. – С.83-86. (14.00.00 - № 20)

II бўлим (II часть; Part II)

7. Hamraeva N.A., Sulstonov I.I. Systemic lupus erythematosus treatment strategy // Journal of critical reviews. – 2020. Vol 7. Issue 9. - P. 269-270.
8. Хамраева Н.А., Хасанов Ф.Ш., Султонов И.И. Причины развития системной красной волчанки в резко континентальных климатических условиях //Молодые ученые – медицине. Материалы XIX научной конференции молодых ученых и специалистов с международным участием. – Владикавказ, - 2020. – С. 186-188.
9. Хамраева Н.А., Тоиров Э.С. Влияние резко континентального климата и пищевых стереотипов на течение системной красной волчанки //Молодые ученые – медицине. Материалы XVII научной конференции молодых ученых и специалистов с международным участием. – Владикавказ, - 2019. – С. 186-188.
10. Хамраева Н.А., Мухсинова Ш.М. Эффективность лечения больных системной красной волчанкой //Международный научно-практический журнал. VII Глобальная наука и инновации – 2019: Центральная Азия. Казахстан, 2019. - С. 145-149.
11. Хамраева Н.А., Тоиров Э.С. Взаимосвязь климатических факторов с дебютом системной красной волчанки //Вопросы науки и образования. – Москва, 2019. – С. 52-62.

12. Хамраева Н.А., Султонов И.И. Кожные проявления у больных системной красной волчанкой //Вопросы науки и образования. – Москва, 2019. – С. 128-131.

13. Khamraeva N.A., Muhsinova Sh.M. Features of the clinical picture of lupus arthritis //XII International correspondence scientific specialized conference international scientific review of the problems of natural sciences and medicine. – Boston, - 2019. P. 49-60.

14. Хамраева Н.А. Клинико-лабораторные параллели системной красной волчанки //Материалы XIV международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, посвященной годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021). – Душанбе, - 2019. - С. 110.

15. Хамраева Н.А. Особенности поражения внутренних органов у больных системной красной волчанкой //Проблемы медицины и биологии. Международная научно-практическая конференция молодых ученых. - Кемерово, - 2019. - С. 183-187.

16. Хамраева Н.А. Влияние синхронной интенсивной терапии на клинико-лабораторные признаки системной красной волчанки //Проблемы медицины и биологии. Международная научно-практическая конференция молодых ученых. - Кемерово, - 2019. - С. 221-222.

17. Хамраева Н.А. Особенности питания и влияние климата на течение системной красной волчанки //Проблемы биологии и медицины. Материалы 73 научно-практической конференции молодых ученых с международным участием. – Самарканд, - 2019. – С. 228.

18. Хамраева Н.А. Признаки поражения почек при системной красной волчанке //Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, - 2019, - №2. – С. 106.

19. Хамраева Н.А., Тоиров Э.С. Поражение кожи у больных системной красной волчанкой, проживающих в резко континентальных климатических условиях //Молодежный инновационный вестник. Материалы XIV Всероссийской Бурденовской научной конференции молодых ученых. - Воронеж, - 2018. - С. 81-82.

20. Хамраева Н.А., Тоиров Э.С. Особенности клинической картины системной красной волчанки у больных, проживающих в резко континентальных климатических условиях ВІМСО journal. Abstracts book of the congress. «V международный медико-фармацевтический конгресс молодых ученых» - Украина, - 2018. - С. 170.

21. Хамраева Н.А., Султонов И.И. Поражения сердца у больных системной красной волчанкой //Илмий-амалий журнал «Узбекистон кардиологияси». – Тошкент, - 2018. - №2 (48). - С. 147.

22. Хамраева Н.А., Ибрагимов Х.И. Иммунологические показатели системной красной волчанки в резко континентальных климатических условиях //Биология ва тиббиёт муаммолари. Халқаро илмий журнал. Материалы 72 – й научно-практической конференции студентов-медиков и молодых ученых с международным участием. –Самарканд, - 2018. - № 2.1(101). - С. 167-168.

23. Хамраева Н.А., Ибрагимов Х.И., Тоиров Э.С. Иммунологические показатели системной красной волчанки в резко континентальных климатических условиях // «Актуальные проблемы современной медицины», Материалы 72 научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием. - Самарканд, 2018. - С. 167-168.

24. Хамраева Н.А., Тоиров Э.С. Проявления кожного синдрома у больных системной красной волчанкой, проживающих в резко континентальных климатических условиях. //Материалы XIX Всероссийской научной конференции молодых ученых с международным участием «Молодежь и медицинская наука в XXI веке». - Киров, - 2018 . - С. 165-166.

25. Хамраева Н.А., Тоиров Э.С. Поражение суставов при системной красной волчанке //Научно-практический журнал «Терапевтический вестник Узбекистана». – Ташкент, - 2018. - № 3, - С. 79-80.

26. Хамраева Н.А., Тоиров Э.С. Особенности преморбида системной красной волчанки //«ХИСТ». Всеукраинский медицинский журнал молодых учёных. - Украина, - 2017. - С. 193.

27. Хамраева Н.А., Абдушукурова К.Р., Тоиров А.Э. Суставной синдром при СКВ // «Актуальные проблемы современной медицины», Материалы 71 научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием. - Самарканд, 2017. – С. 216-217.

28. Хамраева Н.А., Исоков М., Наимова Х.А. Факторы преморбида при СКВ // «Актуальные проблемы современной медицины», Материалы 71 научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием. - Самарканд, 2017. – С. 217.

29. Хамраева Н.А., Тоиров Д.Р., Тоиров А.Э. Особенности СКВ у больных, проживающих в резко континентальных климатических условиях // Тиббиётнинг долзарб муаммолари мавзусидаги Республика илмий - амалий анжумани туплами. - Урганч, 2017. – С.61.

30. Хамраева Н.А., Тоиров Э.С. Особенности суставного синдрома при системной красной волчанке //Тиббиётнинг долзарб муаммолари мавзусидаги Республика илмий - амалий анжумани туплами. - Урганч, 2017. – С.63.

31. Хамраева Н.А., Тоиров Э.С. Эффективность терапии больных с системной красной волчанкой //Материалы XVIII Всероссийской научной конференции молодых ученых с международным участием. - Киров, - 2017. - С. 212-222.

32. Хамраева Н.А., Тоиров Э.С. Состояние почек при системной красной волчанке //Актуальные вопросы артрологии. Проблемы дифференциальной диагностики, лечения и реабилитации. Материалы III межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых с международным участием. - Ростов на Дону, - 2017. - С. 10-11.

33. Хамраева Н.А., Тоиров А.Э. Современные методы активности и эффективности терапии системной красной волчанки //Актуальные вопросы артрологии. Проблемы дифференциальной диагностики, лечения и реабилитации. Материалы III межрегиональной научно-практической

конференции молодых ученых с международным участием. - Ростов на Дону, - 2017. - С. 8-9.

34. Хамраева Н.А., Тоиров Э.С. Клинические особенности системной красной волчанки у больных, проживающих в климатических условиях Узбекистана //Материалы II Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «За качественное образование». - Екатеринбург, - 2017. - С. 384-388.

35. Хамраева Н.А., Тоиров Д.Р. Люпус нефрит и иммунные изменения у больных системной красной волчанкой //«ХИСТ». Всеукраинский медицинский журнал молодых учёных. - Украина, - 2016. – С. 223.

36. Хамраева Н.А., Тоиров Э.С. Оценка активности системной красной волчанки по индексам ECLAM и SLEDAI //XI международная Пироговская научная медицинская конференция молодых ученых. - Москва, - 2016. - С. 109-110.

37. Хамраева Н.А., Абдушукурова К.Р. Состояние почек при системной красной волчанке //XI международная Пироговская научная медицинская конференция молодых ученых. - Москва, - 2016. - С. 110.

38. Хамраева Н.А., Тоиров Э.С. Иммунные изменения у больных люпус нефритом //Тиббиётнинг долзарб муаммолари, ёш олимларнинг XXIII илмий-амалий анжумани материаллари. - Урганч, - 2016. - С. 283-284.

39. Хамраева Н.А., Тоиров Э.С. Воспалительная активность почек при системной красной волчанке //Материалы I Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «За качественное образование», Екатеринбург, - 2016. – С. 493-497.

40. Хамраева Н.А., Тоиров Э.С. Лечение пациентов с системной красной волчанкой //Актуальные проблемы современной медицинской науки. Материалы 70 научной конференции студентов-медиков с международным участием. - Самарканд, 2016. – С. 166.

41. Хамраева Н.А., Тоиров Э.С. Особенности лабораторных показателей при люпус нефрите //Актуальные проблемы геронтологии и гериатрии. Научно-практическая конференция с международным участием №3.1 (90), - Самарканд, 2016. - С. 136.

42. Хамраева Н.А., Тоиров Э.С. Характерные признаки СКВ у мужчин //Мужское здоровье-здоровое поколение. Научно-практическая конференция с международным участием. - Самарканд, 2016. - С.147.

43. Хамраева Н.А., Тоиров Д.Р. Состояние почек при системной красной волчанке //Проблемы медицины и биологии. Материалы межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых. - Кемерово, 2015. - С. 64.

44. Хамраева Н.А., Тоиров Д.Р. Клинико-лабораторные особенности системной красной волчанки //«ХИСТ», Всеукраинский медицинский журнал молодых ученых. - Украина, - 2015. - С. 168.

45. Хамраева Н.А., Ишанкулова Н.Н., Тоиров Э.С. Особенности преморбиды системной красной волчанки //Актуальные научные

исследования в современном мире. Материалы VI международной научно-практической интернет-конференции. - Украина, 2015. - С. 68-71.

46. Хамраева Н.А., Абдушукурова К.Р., Ахмедов И.А. Взаимосвязь люпус нефрита с иммунными изменениями у больных системной красной волчанкой //Актуальные научные исследования в современном мире. Материалы VI международной научно-практической интернет-конференции. - Украина, 2015. - С. 65-67.

47. Хамраева Н.А., Тоиров Э.С. Клиническая и климато-географическая характеристика системной красной волчанки //Проблемы медицины и биологии. Материалы межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых. Кемерово, - 2015. – С. 75-78.

48. Хамраева Н.А., Тоиров Э.С. Иммунные изменения почек у больных СКВ //Болезнь и здоровый образ жизни. Материалы IV Московской международной научно-практической конференции молодых ученых. - Москва, 2015. – С. 30-32.

49. Хамраева Н.А., Тоиров Э.С. Оценка эффективности «пульс терапии» у больных системной красной волчанкой //Вестник Хакасского государственного университета им. Н.Ф. Катанова. - Абакан, - 2015. - № 12. – С. 103-106.

50. Хамраева Н.А., Шёнеберг Г.Т. Особенности поражения кожи при системной красной волчанке у лиц местной национальности //Ёш олимлар илмий-амалий конференция. - Тошкент, - 2015. - С. 404-405.

51. Хамраева Н.А., Тоиров Э.С. Функциональная активность почек при системной красной волчанке //Вопросы современной медицинской науки. Материалы 69 научной конференции с международным участием. - Самарканд, - 2015. - II том. - С. 119.

52. Хамраева Н.А., Тоиров Д.Р. Люпус нефрит и иммунные изменения у больных системной красной волчанкой //Актуальные вопросы клинко-лабораторной и функциональной диагностики». - Самарканд, 2015. - С. 147-148.

53. Хамраева Н.А., Тоиров Э.С. Эффективность синхронной интенсивной терапии в комплексном лечении больных с системной красной волчанкой //Профилактик тиббиёт: кеча, бугун ва эртага. Республика илмий-амалий анжумани. – Андижон, - 2015. - С. 373-374.

54. Хамраева Н.А., Тоиров Д.Р. Иммунные механизмы поражения почек при системной красной волчанке //Тиббиётнинг долзарб муаммолари, Республика илмий-амалий анжумани материаллари. Андижон, - 2015. - С. 446-447.

55. Хамраева Н.А., Тоиров Д.Р. Характерные признаки системной красной волчанки //Инновационные технологии в диагностике и терапии внутренних болезней. Республика илмий-амалий анжумани. - Бухоро, - 2013. - С. 204-205.