

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ PhD.04/30.12.2019.Tib.102.01
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ИСЛАМОВА КАМОЛА АКРАМОВНА

**ЭРТА РИВОЖЛАНГАН ОСТЕОАРТРОЗНИ КЛИНИК, ДИАГНОСТИК,
ДАВОЛАШ ВА ПРОФИЛАКТИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

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

Самарқанд - 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Исламова Камола Акрамовна

Эрта ривожланган остеоартрозни клиник, диагностик, даволаш ва профилактик хусусиятлари 5

Исламова Камола Акрамовна

Особенности клиники, диагностики, лечения и профилактики раннего остеоартроза 25

Islamova Kamola Akramovna

Features of the clinic, diagnosis, treatment and prevention of early Osteoarthritis..... 47

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 51

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ PhD.04/30.12.2019.Tib.102.01
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ИСЛАМОВА КАМОЛА АКРАМОВНА

**ЭРТА РИВОЖЛАНГАН ОСТЕОАРТРОЗНИ КЛИНИК, ДИАГНОСТИК,
ДАВОЛАШ ВА ПРОФИЛАКТИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

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

Самарқанд - 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида №В2018.1.PhD/Tib466 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Самарқанд давлат тиббиёт институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Тоиров Эркин Санатович

тиббиёт фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар:

Ахмедов Холмурад Садуллаевич

тиббиёт фанлари доктори

Бобоев Қодиржон Тухтабоевич

тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Бухоро давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Самарқанд давлат тиббиёт институти ҳузуридаги PhD.04/30.12.2019.Tib.102.01 рақамли илмий кенгашнинг 2021 йил «__» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: Самарқанд шаҳри, Амир Темур кўчаси, 18-уй. Тел./факс: (+99866) - 233-30-34, e-mail: ilmiyprorektori@sammi.uz).

Диссертация билан Самарқанд давлат тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ - рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: Самарқанд шаҳри, Амир Темур кўчаси, 18 – уй. Тел./факс: (+99866) 233-30-34.

Диссертация автореферати 2021 йил «__» _____ куни тарқатилди.
(2021 йил «__» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.М.Шамсиев

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

Г.З.Шодикулова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

Ж.О.Атакулов

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

КИРИШ (фалсафа доктори диссертацияси (PhD) аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Остеоартроз (ОА) бўғимларнинг дегенератив-дистрофик касаллиги бўлиб, бўғим тоғайини деструктив зарарлантиради. Ишга лаёқатли аҳоли ўртасида ногиронликнинг олдини олиш мақсадида ревматологик амалиётда остеоартроз касаллигининг эрта ривожланишига олиб келувчи сабабларни, хавф омилларини билиш, касалликнинг дастлабки клиник белгиларини аниқлаш ва ривожланиб боришини олдини олиш муҳим аҳамият касб этади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) томонидан тавсия этилган диагностик мезонларига ўтиш, ОА касаллигини асоратларини олдини олишга, “... кечки босқичларда ОА муаммоси фақат эндопротезлаш амалиёти ёки паллиатив даво учун аҳамиятли бўлиб қолишига олиб келади...”¹. Ҳозирги вақтда аксарият ҳолларда 50 — 60 ёшдан ошган инсонларда бўғим тоғайларида дегенератив жараёнлар кузатилади. Бу касаллик билан ер юзида 10 - 15 % аҳоли касалланган. Кўп ҳолларда 30 - 40 ёшда унинг белгилари аниқланади. 50 ёшга етган аҳолида унинг частотаси 27-30% атрофида бўлади. 60 ёш ва ундан катта аҳолида бу кўрсаткич ўсиб, 97% ни ташкил этади. ОА касаллигини ташхислашда хавф омиллари, коморбид метаболик ҳолатлар, варикоз ва реактив синовитнинг кузатилишини инобатга олиш, суякнинг минерал зичлигини, генетик ва УТГ ўзгаришларини, профилактика ва даволашда мақбул ёндошувларни ўз вақтида тайинлаш, эрта ва оғир ногиронликларни олдини олиш борасидаги вазифаларни ечиш долзарб вазифа бўлиб ҳисобланади.

Жаҳонда остеоартроз касаллиги билан оғирган беморларда касалликни эрта босқичда ташхислаш мезонларида хавф омилларининг аҳамиятини аниқлаш, даволаш ва профилактика усулларини такомиллаштириш, коморбид ҳолатларини касаллик оғирлик даражаси билан боғлиқлигини аниқлаш бўйича илмий-тадқиқотлар олиб борилмоқда. ОА нинг клиник кечишини башоратлаш, шунингдек, оғирлик даражасига таъсир қилувчи хавф омиллар, коморбид ҳолатлари, биокимёвий хусусиятлари ва уларнинг клиник кўринишлар билан боғлиқлигини асослашдан иборат. Молекуляр генетик тадқиқотларда яллиғланишга қарши цитокин генлари ва проангиоген цитокин генлари полиморф вариантларининг аллел ва генотипларини тақсимланишни баҳолаш, шу билан бир қаторда, эрта ОА касаллигида дегенерация жараёнларини объектив баҳолаш усулларини такомиллаштириш, касаллик этиопатогенезининг янги жиҳатлари ва таққослама - ташхислаш белгиларини очиб бериш, ҳамда патогенетик йўналтирилган даволаш услубларини ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий хизмат сифатини яхшилаш, жумладан, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига

¹ Paula A. Hernandez, Joel Wells, Emiliya Usheva, Paul A. Nakonezny, Zahra Barati. Et al. Early – Onset Osteoarthritis originates at the chondrocyte level in Hip Dysplasia. Sci Rep. 2020; 10: 627//doi: 10/1038/s41598-020-57431-x.

мослаштириш, бўғим касалликларини эрта ташхислаш орқали унинг асоратларини камайтиришга қаратилган кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усуллари жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»² каби вазифалари белгиланган. Ушбу вазифаларни амалга оширишда дегенератив касалликларда бўғимдаги тоғайнинг ўзгаришларини эрта ташхислаш, самарали даволаш тартибини такомиллаштириш ҳамда ногиронликка олиб келувчи сабабларини камайтириш юзасидан тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон “Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида” ва 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон “Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида”ги фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон “Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида” Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада ҳизмат қилади.

Тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технология ривожланишининг VI “Тиббиёт ва фармакология” устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Замонавий жаҳон адабиётида остеоартроз - бўғимларнинг сурункали прогрессияланувчи дегенератив-дистрофик касаллиги бўлиб, бўғим тоғайининг деструкцияси, суяклар эпифизлари ва бўғим атрофидаги юмшоқ тўқималарнинг зарарланиши билан кечади (Насонов Е.Л., 2017; Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К., 2015; Кабалык М.А., 2016). ОА касаллиги асосан катта ва кекса ёшда бошланади ва унинг тарқалиш кўрсаткичи барча ревматик касалликлар ичида 65-70% атрофидалиги аниқланган (Резолюция VI Экспертного совета по остеоартриту, 2019). Бу касаллик билан 8-20% аҳоли касалланган, 50 ёшгача бўлган аҳоли орасида касалланиш кўрсаткичи - 3-5%. Аҳолининг ёши ўсган сари касалликнинг тарқалиш кўрсаткичи ҳам ошиб боради (Ногаева М.Г., 2015; Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г., 2019; Ernest R. Vina and C. Kent Kwoh, 2018).

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

ОА кўп сабабли касаллик бўлиб, унинг ривожланишида ирсий (генетик), ёшга ва жинсга боғлиқ омиллар, тана массасининг ошиши, бўғимларнинг яллиғланиш касалликлари, касбга оид зарарли таъсиротлар ва салбий меҳнат шароити муҳим аҳамият касб этади (Портянникова О.О., Цвингер С.М. ва б., 2019; Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. 2019). Тана вазнининг ошиши ОА касаллигининг асосий сабабларидан бўлиб, бўғимларга механик таъсир этади, шунинг натижасида тизза бўғимлари кўпроқ зарарланади. Оғир жисмоний меҳнат, касбий омиллар натижасида бўғимларнинг тез-тез жароҳатланиб туриши, оғир спорт турларини касб этиш, танани бир хил ҳолатда узоқ вақт тутиб туриш ва тез-тез қайталанувчи бир хил типдаги ҳаракатлар ҳам касалликни келтириб чиқарувчи сабаблардандир. ОА ривожланиши учун маълум бўлган бошқариб бўлмайдиган хавф омиллари мавжуд, булар беморнинг ёшени 60 ёшдан катталиги, аёл жинси, ортикча генетик мойиллик хос. ОА касаллигининг кўп учрашини ҳисобга олган ҳолда, касалликнинг ривожланишида профилактик ва етарли даражада терапевтик чоралар кўриш учун эрта ОА ривожланиши мумкин бўлган қатламда хавф омилларини ўрганиш алоҳида қизиқиш уйғотади (Никитинская О.А., Торопцова Н.В., Насонов Е.Л. 2018; Кашеварова Н.Г. 2019).

Ўзбекистон шароитида 60 ёшдан катта беморларда ОА касаллигининг хавф омиллари, семизлик билан биргаликда кечган тизза ва чаноқ сон бўғими ОА кузатилган беморларда клиник белгилари ўрганилган. Лекин, ОА касаллигининг хавф омилларидан наслий мойиллар, озиқ-овқат стеріотипларининг бузилишлари, коморбид ҳолатларидаги инструментал ва молекуляр - генетик тадқиқотлардан фойдаланиш бўйича маълумотлар етарли эмас (Мирахмедова Х.Т., Дадабаева Н.А., Рамазонова Н.А. 2019; Рустамова У.М. 2017; Каримов Х.Я., Бобоев Н.М. 2019). ОАда патологик ўзгаришлар орасида бўғим тоғайининг деградацияси, субхондриал суякнинг қалинлашиши, остеофит шаклланиши, синовиал парданинг яллиғланиши, бойлам, мениск ва бўғим капсуласини зарарланиши натижасида сурункали оғрик, карахтлик, деформация ва жисмоний функциянинг чекланиши характерли. Бўғимдаги патологик ўзгаришларни аниқлаш учун бир қатор инструментал усуллардан фойдаланиш асосланган ва стандартга киритилган (Бобоев Н.М. 2019; Рустамова У.М. 2017; Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А. 2019; Wang Y., Teichtahl A.J. 2016).

Адабиётлар таҳлили шуни кўрсатадики, бугунги кунда ОА касаллигини нафақат 50 ёшдан катталар, балки, 50 ёшгача бўлган иш қобилияти юқори бўлган аҳоли орасида кўпайиши, иш қобилияти пасайиши, ногиронлик кўрсаткичининг ошишига, беморларнинг ҳаёт сифатининг пасайишига олиб келиши, ревматологиянинг энг долзарб ва тўлиқ ҳал этилмаган муаммоларидан бири ҳисобланади. ОА нинг клиник-биокимёвий ва молекуляр-генетик хусусиятларини баҳолашни такомиллаштириш ва даволашнинг самарали усулини танлашда коморбид ҳолатларини инобатга олиш келажакда ушбу соҳада юзага келадиган муаммоларни бартараф қилади. Замонавий даволаш усулларидан фойдаланишга қарамай, ишга

лаёқатли аҳоли орасида ОАнинг паллиатив даволаш, исталмаган асоратлар ва ногиронлик частотаси жуда юқори бўлиб қолмоқда.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Самарқанд давлат тиббиёт институти илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ № 012000260 сонли "Юқумли ва юқумли бўлмаган ижтимоий аҳамиятга эга бўлган инсон организми касалликларининг олдини олиш, ташҳис қўйиш ва даволаш бўйича илғор технологияларни ишлаб чиқиш" мавзусидаги № ПЗ-201906124 "Иммун тизимига боғлиқ касалликларнинг базис давосини персоналлаштириш учун фармакологик жавоб ўзгарувчанлиги билан асоцирланган янги биомаркерларни ишлаб чиқиш" амалий - илмий лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади эрта ёшда ривожланган остеоартрознинг клиник-биохимиявий ва молекуляр генетик хусусиятлари асосида касаллик ривожланиши ва клиник кечишини башоратлаш усуларини такомиллаштириш бўйича таклиф ҳамда тавсиялар ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

кўп факторли таҳлил асосида эрта ёшда ривожланган ОА касаллигининг хавф омилларини, коморбид ҳолатларини ва уларнинг хавф гуруҳини, VAS индекс, Лекен алгофункционал индекс, WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis Index) индекс, эксперт мезонлари, юриш тезлигини аниқлаш, DN4 сўровномасига кўра эрта ривожланган ОА касаллигида бўғимлар ҳаракат фаолиятини ва беморлар умумий аҳволини баҳолаш;

эрта ёшда ривожланган ОА касаллигининг лаборатор, рентгенологик, УТТ ва МРТ белгиларини касалликнинг клиник белгилари билан боғлиқлик даражасини таҳлил этиш;

эрта ОА билан хасталанган беморларда яллиғланишга қарши цитокин TGFβ1 (915G>C, Arg25Pro) (rs1800471) ва қон томирлар эндотелий ўсиш фактори VEGFA (G634C) (rs 2010963) генлари полиморф вариантларининг аллел ва генотипларини тақсимланишни баҳолаш ҳамда касаллик кечишининг оғирлик даражаси билан боғлиқлигини аниқлаш;

касалликни даволаш бўйича EULAR, 2019 томонидан ишлаб чиқилган тавсияларга асосланган ҳолда коморбид ҳолатларни самарали даво усуларини ва профилактик чора - тадбирларини такомиллаштириш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2017-2019 йилларда Самарқанд давлат тиббиёт институти 1 - клиникаси маслаҳат поликлиникаси ва ревматология бўлимида остеоартроз ташҳиси билан даволанган жами 220 нафар шундан, биринчи гуруҳ 50 ёшгача бўлган 104 нафар беморлар, иккинчи гуруҳи 50 ёшдан катта 116 нафар беморлар ва назорат гуруҳ 97 нафар нисбатан соғлом кишилар олинган.

Тадқиқотнинг предметини периферик қон ва зардобида биокимёвий, иммунологик ва молекуляр - генетик жараёнлар ташкил қилади.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, анкета сўровнома-ирсий пробандлар, озиқ-овқат стереотипларининг бузилишлари ва биринчи марта ОА аниқланган беморларда самарали даволашни дастурий тадқиқот материаллари, бўғимларнинг функционал ҳолатини аниқлашда сўровнома кўрсаткичлари, рентген, УТТ, МРТ, биокимёвий, иммунологик, молекуляр - генетик ҳамда статистик таҳлил усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

ОА касаллигини бошқа бўғим касалликларидан фарқлаш ва бўғимнинг функционал ҳолатини тўғри баҳолаган ҳолда максимал даво усулларини белгилашда WOMAC, ВАШ, Лекен алгофункционал индекси, эксперт мезонлари, DN4 сўровномаси ва юриш тезлигини аниқлашни бир вақтда қўллаш эрта диагностик аҳамияти асосланган;

дистрофия жараёни сабабли бўғимдаги дефектлар, яллиғланиш зонаси, суюқлик ҳажми, менискларнинг ҳолати, бўғимда қон айланиши ва иннервациясининг бузилишларининг кальций - фосфор алмашинувининг периферик кўрсаткичлари ва дегенератив жараён ривожланиши билан боғлиқлигини ультратовуш ва магнит резонанс томография ёрдамида асосланган;

илк бор ОА кузатилган беморларда ўсиш омилини трансформацияловчи TGFβ1 ген полиморфизмининг Pro/Pro мутант генотиби тоғайнинг дегенерация - дистрофия жараёнини кучайтириши ҳисобига касалликнинг қисқа давомийлигида остеофитларнинг пайдо бўлишига олиб келиши исботланган;

қон томирлари эндотелийси ўсиш омили VEGFA ген полиморфизмининг С аллел ва С/С мутант генотиби яллиғланишни кучайтириши ҳисобига ОА нинг метаболик ва қон томир касалликлари билан беморларда юқори ассоциацияси исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижаси қуйидагилардан иборат:

остеоартроз касаллигида энг кўп сабаб бўлувчи омиллар кўрсатилган, ташҳислашда анкета - сўровномалари ва визуализация усулларининг аҳамияти ҳамда уларнинг самарадорлиги баҳоланган;

анъанавий текширув усуллари билан бир қаторда патогенетик кўрсаткичларини олдиндан аниқлаш учун яллиғланишга қарши цитокин TGFβ1 (915G>C, Arg25Pro) (rs1800471) ва қон томирлар эндотелий ўсиш фактори (проангиоген цитокин) VEGFA (G634C) (rs 2010963) генлари полиморф вариантларини молекуляр – генетик таҳлилинини ўтказиш тавсия этилган;

эрта остеоартрознинг ривожланиш хавфи, кечишини башорат қилиш мезонлари такомиллаштирилган, бу эса бирламчи звеноларда эрта ташҳислаш имконини берадиган дастур, самарали даво комбинацияларини қўллаш ҳамда соғлом турмуш тарзига тарғиб қилувчи алгоритм ишлаб чиқилган;

ишга лаёқатли аҳоли орасида эрта ривожланган ОАни ташҳислаш, даволаш тактикаси ва реабилитациясини такомиллаштириш бўйича амалий тавсия ва таклифлар ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқотда қўлланилган ёндашув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган тадқиқотнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, текширилган беморлар сонининг етарлилиги, тадқиқотда қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг ўзаро бир-бирини тўлдирадиган клиник, биокимёвий, молекуляр – генетик, инструментал усуллар асосида ОАнинг клиник – биокимёвий ва молекуляр – генетик хусусиятлари статистик тадқиқот усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, барча рақамли маълумотлар замонавий компьютер технологияларни қўллаб ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, чиқарилган хулоса ва олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти эрта ОА ривожланишида хавф омилларининг роли, уларни аниқлаш бўйича тадқиқотлар, генетика ва диетология соҳаларида касалланиш хавфи бўлган фундаментал ва амалий тадқиқотлар учун илмий асос бўлиши, беморларда яллиғланишга қарши цитокин TGF β 1 (915G>C, Arg25Pro) (rs1800471) ва қон - томирлар эндотелий ўсиш фактори (проангиоген цитокин) VEGFA (G634C) (rs 2010963) генлари аллел ва генотипик вариантларини тақсимланиш таҳлили, нохуш генотипларини учраш даражасини касаллик кечиш босқичларига боғлиқлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти анкета сўровномалари асосида касалликнинг хавф омиллари, касалликнинг оғирлик даражасини ўз вақтида аниқлашга ёрдам бериши, инструментал УТТ усули ёрдамида эрта ташҳислаш, шу билан бирга, ОА ривожланиш ва оғир кечиш хавфини тахмин қилиш учун дастурлаштирилган дастур, инструментал ва молекуляр-генетик технологиялардан фойдаланган ҳолда, касалликни даволашда самарали усулларни танлаш бирламчи соғлиқни сақлаш тизимида вақтида ногиронликнинг олдини олишда, даволашни танлаш учун зарур бўлган дори воситаларини анъанавий давога қўшиш тавсия этилганлиги беморларда ҳаёт сифатини яхшилашга имкон яратганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Кўп омилли касаллик ҳисобланган ОА ни эрта ташҳислаш ва даволашни такомиллаштиришни баҳолаш бўйича илмий тадқиқот натижалари асосида:

касалликнинг хавф омилларини, варикоз ва семизлик каби коморбид ҳолатларини вақтида аниқлаш, касалликни бошқа бўғим касалликларидан фарқлаш ҳамда бўғимнинг функционал ҳолатини баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар асосида “Эрта ривожланган остеоартроз кузатилган беморларда хавф омилларини аниқлаш алгоритми” мавзусидаги услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 30 ноябрдаги 8н-р/515–сон маълумотномаси). Илмий натижаларнинг жорий қилиниши ОАда хавф омилларини ва юқори наслий мойилликни ўз вақтида

аниқлаш асосида касалликни эрта ташхислаш ва асоратларининг олдини олиш имконини берган;

максимал даво усулини белгилашда ўсиш омилини трансформацияловчи TGFβ1 ген ва қон - томир эндотелий ўтказувчанлигини оширадиган VEGFA генларни ўрганиш заминида олинган илмий натижалар асосида “Эрта ривожланган остеоартроз кузатилган беморларни самарали даволашни дастурлаштирилган тарзда аниқлаш алгоритми” мавзусидаги услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 22 январдаги 8н-р/516–сон маълумотномаси). Илмий натижаларнинг жорий қилиниши ОА касалида бирламчи соғлиқни сақлаш тизимида самарали даво чораларини қўллаш натижасида даволаш муддатини қисқартириш, ногиронликнинг олдини олиш ва беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган;

эрта ривожланган ОАнинг хавф омилларини ва коморбид ҳолатларни аниқлаш, бўғимнинг функционал ҳолатини тўғри баҳолаган ҳолда комплекс даволашда дастурлаштирилган тизимнинг самарадорлигини оптималлаштириш бўйича илмий натижалар, соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Сурхандарё вилояти кўп тармоқли тиббиёт бирлашмаси ва Хоразм вилояти ТТА Урганч филиали клиникасининг клиник амалиётига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 5 мартдаги 8н-з/44-сон маълумотномаси). Олинган натижаларнинг тиббий амалиётга татбиқ этилиши ОА касаллигида ташхислаш сифатини яхшилаш, даволаш жараёнида ихтисослашган юқори технологияли тиббий ёрдам кўрсатишни сезиларли даражада кенгайтирилиши касаллик асоратлари ва ногиронлик даражасини 2,3 ва 1,7 бараварга камайтириш ҳамда беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган.

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

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 32 та илмий ишлар чоп этилган, шулардан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрлар томонидан тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан, 4 та республика, 1 та хорижий ва 1 та Scopus базасидаги журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, беш боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва қисқартмалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 117 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва аҳамияти, ушбу ишга бўлган талаб асослаб берилган, тадқиқот мақсади, вазифалари, тадқиқот объекти ва предмети тавсифланган, мазкур тадқиқотларни Республика фан ва технология устувор йўналишларига мос келиши кўрсатиб

берилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва унинг амалий натижалари ўз ифодасини топган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиниши, нашр этилган ишлар ва диссертациянинг таркибий тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Остеоартроз касаллигининг этиологияси, патогенези, клиникаси, ташҳислаш ва даволаш тамойилларининг замонавий талқини»** деб номланган биринчи бобида ишга оид адабиётлар таҳлили келтирилган. ОА нинг этиологияси ва патогенези ҳақида замонавий қарашлар, хавф омиллари, ирсий мойиллик, семизлик ва варикоз касаллиги билан кечув хусусиятлари, шунингдек ушбу патологиянинг ривожланиши ва кечишида ген полиморфизмларининг ўрни ва касалликнинг ривожланишидаги аҳамиятига оид маълумотлар берилган. Касалликни аниқлаш ва даволаш, ҳамда беморларда бўғимнинг функционал ҳолати кўрсаткичларини аниқлаш бўйича маълумотлар таҳлил этилган. Шарҳда Ўрта Осиё, хусусан Ўзбекистонда истиқомат қилаётган ОА билан касалланган беморлар генеалогик жиҳатдан кам ўрганилганлиги таъкидланган.

Диссертациянинг **«Остеоартроз билан оғриган беморлар клиник материали ва қўлланилган тадқиқот усулларининг умумий тавсифи»** деб номланган иккинчи бобида тадқиқот дизайни, материал ва тадқиқот усуллари, беморларнинг клиник тавсифи, умумий ва махсус текширув усулларида клиник, биокимёвий ва молекуляр-генетик усуллар, натижаларни статистик ҳисоблаш усуллари ҳақида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг қўйилган вазифаларига мос равишда, СамДТИ 1-клиникаси маслаҳат поликлиникаси ва ревматология бўлимида даволанган ва назоратда бўлган ОА билан касалланган 220 нафар (биринчи гуруҳ 50 ёшгача бўлган беморлар 104 нафар, иккинчи гуруҳ 50 ёшдан катталар 116 нафар, назорат гуруҳи (нисбатан соғлом) 97 нафар) беморнинг текширув натижалари ишнинг асосини ташкил этди. Диагнозни тасдиқлаш учун American College of Rheumatology (ACR, 2010) мезонлари қўлланилди. Беморлар мурожаатига қараб тасодифий усулда танлаб олинган. Эрта ривожланган остеоартроз айнан 50 ёшгача ривожланишига қараб ташҳисланади ва шундан келиб чиқиб биринчи гуруҳдаги беморларнинг ўртача ёши 21-50 ёшда бўлиб, ўртача $37,8 \pm 0,8$ йилни, иккинчи гуруҳдаги беморларнинг ёши эса 51-76 ёшда бўлиб, ўртача $60,0 \pm 0,6$ йилни, учинчи гуруҳдаги нисбатан соғлом кишиларнинг ёши 23-55 ёшда бўлиб ўртача $40,2 \pm 5,3$ йилни ташкил қилди. Назорат гуруҳини остеоартроз патологияси кузатилмаган, асосий (биринчи ва иккинчи) гуруҳ беморлари билан ёши, жинси мос келадиган шартли соғлом шахслар ташкил қилган. Олинган натижалар таҳлили учун беморлар нозология, касаллик босқичи ва клиник кўрсаткичларига мувофиқ, жинси, ташҳис қўйилгандаги ёши, касалликнинг шакли, касалликнинг кечиши ва давомийлиги асосида гуруҳ ва кичик гуруҳларга бўлинган.

Тадқиқот усуллари клиник (оғриқни ВАШ, DN4 индекси, бўғим фаолиятини баҳолашни WOMAC, Лекен альгофункционал индекси ва эксперт мезонлари, юриш тезлигини аниқлаш асосида), биокимёвий, молекуляр-генетик, инструментал (рентген, УТТ ва МРТ) ва статистик усулларида иборат бўлган.

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. Ҳар бир овқат маҳсулотларини истеъмол қилишдаги бузилишлар даражаси 5 та градация ва унга мос балларни ўз ичига олди. 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.

ОА касаллиги учун аҳамиятли бўлган лаборатор (умумий қон таҳлили, қондаги кальций ва фосфор миқдори) ва инструментал (рентген, УТТ ва МРТ) текширувлари гуруҳларда ўтказилди.

ОА билан беморларда, шунингдек шартли соғлом шахсларда TGFb1(rs1800471 (915G>C, Arg25Pro)) ва VEGFA (G634C) (rs 2010963) генларининг полиморф вариантларини молекуляр – генетик текшируви учун материал сифатида веноз қон ишлатилди. Намуналар қон гемостази изланишлар учун мўлжалланган 5% К2-ЭДТА эритмаси бўлган 5 мл флакон пробиркаларда 20⁰С ҳароратда музлаткичда сақланди. ДНК/РНК экстракцияси барча биологик қон намуналардан Рибо-преп (Интерлабсервис, Россия) тўплами ёрдамида амалга оширилди. ДНК намуналаридан TGFb1 (rs1800471 номерли, 915G>C, Arg25Pro кодли) ва VEGFA (G634C) (rs 2010963) аллелларидан иборат бўлган генотип полиморфизмни аниқлаш учун ишлаб чиқарувчининг флюоресцент зондли аллел специфик праймерлари танланди.

ДНК намуналарини генотиплаш мақсадида 48 та ДНК намуналари реал вақтдаги полимераза занжир реакцияси (Real Time PCR) услуги тадқиқотлари олиб борилди. Бунинг учун Dtlite4 Real-Time PCR с 48-ячейкали автоматлаштирилган амплификатор оптималлаштирилган қуйидаги дастур ёрдамида амалга оширилди: даслабки денатурация 180 сек 94 °С да бир маротаба, асосий ҳар галги денатурация 20 сек 94 °С дан 20 сек 58 °С праймерлар жойлашувига ва 30 сек 61 °С да ҳақиқий полимераза занжир реакцияси бўлиб ўтиши учун 40 маротаба бу кўрсатилган босқичларда ўтказилди. Аллел специфик махсус JOE ва FAM детекторлар мос равишда ДНК намуналаридаги геннинг 1 ҳамда 2 аллелларига тўғри келади. Дастурдаги РОХ детектори реакцияни тўғри ёки нотўғри боришини баҳолашда ички назорат учун қўйилди.

Олинган натижалар вариацион статистика усулида баҳоланди. Бунда ўртача арифметик миқдор, унинг ўртача квадрат хатоси моментлар усулида аниқланди. Олинган натижаларнинг ишончлилик мезони (t), ишончлилик даражаси (P) ҳам таҳлилдан ўтказилди. Текширилган гуруҳларда генотипларни тарқалиш мослиги Шапиро-Уилк, мустақил ва жуфт t -тестлари, Уилкоксон ва χ -квадрат тестлари гуруҳлар ўртасида фарқларни аниқлаш учун дастлабки ўлчов сессиясидан бошлаб, узлуксиз, тартибли ва туркумли ўзгарувчиларда нормаллик, тақсимот ва нисбатни таҳлил қилиш учун ишлатилди. Барча маълумотлар таҳлили Windows операцион системасига мўлжалланган R studio дастурий таъминотининг 3.6.2 версияси билан, $p < 0.05$ аҳамиятлилик даражасини белгилаб амалга оширилди. Тадқиқотга киритилган барча беморлар орасида фақат 6 ойлик кўрсаткичларни таҳлил қилиш ва гуруҳлар ўртасида фарқларни аниқлаш учун "даволаш-учун-мўлжалланган" (intent-to-treat) таҳлили ва унга асосланган χ -квадрат таҳлилидан фойдаланилди. Бундан ташқари, 95% ишончлилик даражаси оралиғидаги коэффицентлар нисбати (Odds ratio, OR), умумлаштирилган логистик регрессия ўтказилди. Гуруҳлар орасидаги статистик аҳамиятли фарқ $p < 0,05$ муҳимлилик белгиси билан кўрсатилди.

Диссертациянинг “**Эрта ривожланган остеоартроз касаллигининг клиник кўринишлари ва кечиш хусусиятлари**” деб номланган учинчи бобида хавф омиллари (преморбид фон патологик ирсият, озиқ-овқат стеритотиплари) ва коморбид ҳолатлари (семизлик, болдир веналари варикоз касаллиги) нинг ОА касаллигининг ривожланишидаги ва клиник кечувидаги аҳамиятини ўрганиш бўйича хусусий текширув кўрсаткичлари, (1-жадвалга қаранг) бўғим фаолияти баҳолаш мезонлари ва лаборатор-инструментал текширув натижалари таҳлили келтирилган.

1-жадвал

ОА сабабларининг омилли таҳлил кўрсаткичлари (%)

	Омиллар	1-гуруҳда	2-гуруҳда
1.	Метаболик касалликлар патологик ирсийланиши (генеологик карта асосида)	29,1%	22,7%
1.1	Семизлик касаллиги	13,1%	13,1%
1.2	Остеоартроз касаллиги	11,5%	7,3%
1.3	Варикоз касаллиги	8,9%	7,1%
1.4	Қандли диабет касаллиги	3,5%	2,2%
1.5	Подагра касаллиги	2,8%	1,6%
2.	Наслий хавф даражаси	46,4%	45,0%
2.1.	Енгил даража	16,3%	32,8%
2.2.	Ўрта оғир даража	36,5%	34,5%
2.3.	Оғир даража	45,3%	18,1%
3.	Озиқ-овқат стереотипларни бузилиши	48,3%*	32,9%*
3.1.	Туз ва тузламалардан ортикча фойдаланиш	45,0%	35,0%
3.2.	Саримсоқ, пиёз, турли зираворлар ва аччиқ	34,6%	22,9%

	зираворларни ортиқча истеъмол қилиш		
3.3.	Газланган ичимликларни ортиқча истеъмол қилиш	28,4%	11,6%
3.4.	Балиқ, жигар ва товукни кам истеъмол қилиш	20,0%	15,0%
3.5.	Ёғда пиширилган, қовурилган овқатларни ортиқча истеъмол қилиш	23,8%	10,0%
3.6.	Сут, творог ва сут маҳсулотларини кам истеъмол қилиш	15,3%	11,0%
3.7.	Шоколад ва қаҳвани тез-тез истеъмол қилиш	14,0%	11,0%
3.8.	Кўкат, сабзавот ва меваларни кам истеъмол қилиш	8,5%	14,0%
3.9.	Шакар, ширинликлар ва қандолат маҳсулотларини ортиқча истеъмол қилиш	11,2%	7,6%
4.	Аёллардаги гормонал ўзгаришлар	64,9%*	36,7%*
5.	Бўғимдаги патологик сабаблар	51,9%**	29,3%**

Изох: *- гуруҳлар орасидаги фарқ (*- $P < 0,05$; **- $P < 0,001$)

ОА касаллигининг хавф омилларидан семизлик (1,6 марта), ОА (2,4 марта), оёқ веналарининг варикоз касаллиги (1,5 марта) пробандларнинг аёл қариндошлари, яъни оналари, оналарининг оналари ва оталарининг оналарида кўп учради. Қандли диабет касаллиги ҳам беморларнинг аёллар қариндошларида (9,9%) эркак қариндошларга (7,9%) нисбатан 1,3 марта кўпроқ доминантлик қилди. Подагра касаллиги эса аёл қариндошларда учрамади ва шунинг учун эркак қариндошларда ушбу касаллик ОА касаллиги учун мутлоқ доминант (14,7 марта) хавф омили ҳисобланди.

Беморлар шажарасида ОА касаллигига бўлган ирсий омил таъсири 25,0% ҳолатда енгил (1-2 нафар бемор мавжудлиги), 38,2% ҳолатда ўртача (3-4 нафар бемор мавжудлиги) ва 28,3% ҳолатда оғир (бемор ва вафот этганлар мавжудлиги) даражада ифодаланди.

Озиқ-овқат стереотиплари анкета орқали ўрганилганда туз ва тузланган маҳсулотлардан ортиқча фойдаланиш 80,0% беморда, юқори аллергия хусусиятли озиқ-овқатлар 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 истеъмол 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.

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

ОА касаллигида хомиладорлик, жинсга боғлиқлик, гормонал ўзгаришлар, кўп миқдордаги абортлар ва тўлиқ бўлмаган жинсий ҳаёт

умумий беморлардан 81 (36,8%) нафар ҳолатда кузатилади. Ушбу омиллар ОА билан касалланган барча аёллардан 49,4% аёлларда қайд этилди.

Тадқиқотларимизда иккиламчи ОА сабабларидан тизза бўғимининг катта ва кичик травмалари 9,1%, ўтказилган бўғим яллиғланишлари (реактив артрит) 25,0%, бўғимда ўтказилган операциялар 5,9% беморларда аниқланди. Бўғим патологияси 50 ёшгача бўлган беморларда 50 ёшдан катта беморларда нисбатан 1,6 баравар кўп аниқланди. Ушбу омиллардан оғир меҳнат билан шуғулланиш, касбий зўриқиш эркакларда кўп учраган бўлса, қолган бошқа омилларнинг аёллар орасида учраши қайд этилди.

ОА касаллигини ривожланишининг асосий омиллари - ирсий мойиллик, озиқ стереотипларидаги бузилишлари, коморбид - семизлик ва варикозларнинг ўзаро боғлиқлик даражаси омилли таҳлили уларнинг анча юқори даражада боғлиқлик корреляциясига эга эканлигини кўрсатди ($r=0,72$ ва $r=0,50$).

ОА касаллигида бўғимдаги оғриқ ва бўғимнинг функционал ҳолатини баҳолашда ВАШ, DN4, WOMAC, Лекен индекслари, юриш тезлигини аниқлаш ва эксперт мезонларидан фойдаланилди.

ВАШ шкаласи бўйича кўрсаткичлар гуруҳларда таҳлил қилинганда кучсиз ифодаланган оғриқ 50 ёшгача бўлган беморларнинг 43 (41,3%) нафарида аниқланган бўлса, 50 ёшдан катталарда кучсиз интенсивликдаги оғриқ кузатилмади. Асосий гуруҳда ўртача (43,3%) ва кучли (15,4%) ифодаланган оғриқ назорат гуруҳидаги ўртача (52,6%) ва кучли (47,4%) оғриққа нисбатан 1,4 ва 3,4 баравар кам ифодаланганлиги аниқланди.

WOMAC индексининг натижаларига кўра умумий беморларда оғриқ синдромининг ривожланганлиги (5 савол) ўртача $6,5\pm 0,5$ см, қарахтлик (2 савол) - $3,5\pm 0,3$ см, функционал қобилиятнинг чекланиш даражаси (17 савол) - $7,5\pm 0,6$ см.ни ташкил этди. Гуруҳлар бўйича таҳлил қилинганида оғриқ синдроми, қарахтлик, функционал қобилиятнинг чекланиши асосий гуруҳдаги беморларда $4,5\pm 0,2$; $1,5\pm 0,3$; $6,5\pm 0,05$ см, назорат гуруҳидаги беморларда эса бу кўрсаткичлар $8,5\pm 0,6$; $5,5\pm 0,2$; $8,5\pm 0,4$ см бўлиб, асосий гуруҳга нисбатан 1,9; 3,7; 1,3 баравар юқори натижаларни кўрсатди.

Лекен индекси натижаларига кўра умумий беморлардан енгил ОА (1-4 балл) аниқланган беморлар 24 (12,0%) нафарни, ўртача оғир (5-7 балл) ОА беморлар 55 (27,5%) нафарни, оғир (8-10 балл) ОА аниқланган беморлар 64 (32,0%) нафарни, жуда оғир (11-13 балл) ОА аниқланган беморлар 47 (23,5%) нафарни ва ўта оғир (14 балл) ОА аниқланган беморлар 10 (5,0%) нафарни ташкил этди. Лекен индекси кўрсаткичлар гуруҳларда таҳлил қилинганда асосий гуруҳда ўта оғир кўрсаткичлар, назорат гуруҳида енгил даражали кўрсаткичлар кузатилмади.

Текширувимиздаги курсаткичлар натижасида 63,7% беморлар ҳаракат фаолиятида оқсоқланиш ва бўғим фаолиятида чекланиш йўқлиги аниқланди. 50 ёшгача бўлган беморлар гуруҳида бу кўрсаткич 38,2% нафарни ташкил этган булса, 50 ёшдан катта ёшдаги беморлар гуруҳида 2,3 баравар кўп беморда ҳарактерли бўлди.

ОА кузатилган беморларда нормага нисбатан 1,2; 1,3; 1,5; 1,7 баравар юриш тезлигини пасайишига олиб келганлигини кўрсатди. Юриш тезлигини аниқлаш беморларни тинч ҳолатида ўтказилди. 50 ёшгача бўлган беморлар гуруҳига нисбатан, 50 ёшдан катта беморларда юриш тезлигининг пасайиши характерли бўлди.

Биринчи гуруҳдаги беморларнинг 11 (10,6%) нафари DN4 сўровномасидаги белгиларни кузатилмаслигини белгилаган ва курсаткич 0 балл бўлганлиги учун ҳисобга киритилмади. 4 балл ва ундан юқори баллдаги беморлар I гуруҳда 2,9% нафарни, II гуруҳда 27,6% нафарни ташкил қилиб биринчи гуруҳга нисбатан 9,5 баравар кўп учради. ОА касаллиги ёш утган сари нейропатик оғриқларнинг ҳам кўшилиши сабабли ҳаёт сифатини пасайишига олиб келиши аниқланди.

Текширувдаги беморларда лаборатор ва инструментал текширув усуллари натижалари таҳлил қилинганда, биринчи гуруҳга нисбатан иккинчи гуруҳда касалликнинг кучли ривожланганлиги ва асоратларнинг кўплиги билан характерланди. УТТ текшируви рентген текширувига нисбатан эрта ОА диагностикасида аҳамиятлилиги кузатилди.

Диссертациянинг «Остеоартроз ривожланишини эрта аниқлаш ва уларнинг оқибатларини белгилашда генетик кўрсаткичларнинг ўрни ва аҳамияти» деб номланган тўртинчи бобида генетик тадқиқотнинг натижалари кўрсатилган.

ОА билан хасталанган беморларда (n=100, 68 нафар аёл, 68,0%; 32 нафар эркак, 32,0%) ва нисбатан соғлом кишилар ташкил қилган назорат гуруҳида (n=97, 70 нафар аёл, 72,2%; 27 нафар эркак, 27,8%) юқорида айтиб ўтилган генларнинг полиморф вариантларини аниқлашда уларнинг нохуш генотип ва минор аллелларни тақсимланишидаги генетик хусусиятлари аниқланди.

Беморларнинг ёши 23 ёшдан 55 ёшгача бўлиб, ўртача $40,2 \pm 5,3$ йилни ташкил этди. 1 асосий гуруҳда 100 нафар ОА билан беморлар шулардан, 1.1-гуруҳ гонартроз (ГО) билан 60 нафар бемор, 1.2-гуруҳ ГО ва остеохондроз (ОХ) билан 19 нафар бемор, 1.3-гуруҳ ГО ва коксартроз (КО) билан 21 нафар бемор, 2-гуруҳда назорат гуруҳида 97 нафар нисбатан соғлом кишидан иборат бўлди (2-жадвал).

TGFb1 ген полиморфизмининг аллелларининг учраш частотаси Arg (G) аллели умумий беморларда 75,0%, 1.1-гуруҳда 76,7%, 1.2-гуруҳда 78,9%, 1.3-гуруҳда 78,6%, назорат гуруҳида 88,7%, Pro (C) аллели умумий беморларда 25,0%, 1.1-гуруҳда 23,3%, 1.2-гуруҳда 21,1%, 1.3-гуруҳда 21,4%, назорат гуруҳида 11,3% ни ташкил этди. Назорат гуруҳига нисбатан, ГО билан оғриган 1.1-гуруҳ беморларида TGFb1 915G>C, Arg25Pro полиморф гени C аллелини ташиш улуши 2,1 ($\chi^2=6.8$; $p=0.0012$; OR=2,1; 95%CI:1.91-4.95) ГО ва ОХ бўлган 1.2-гуруҳ ($\chi^2=5.9$; $p=0.0024$; OR=1,9; 95%CI:1.10-5.40) ҳамда ГО ва КО бўлган 1.3-гуруҳ ($\chi^2=5.8$; $p=0.0012$; OR=1,9; 95%CI:1.51-5.67) беморларида 1,9 баравар юқори бўлганлиги аниқланди.

**Остеоартроз кузатилган гуруҳлар ва назорат гуруҳларида TGFb1
915G>C, Arg25Pro ген полиморфизмининг аллеллари ва
генотипларининг учраш частотаси**

№	Группа	n	Аллеллар частотаси				Генотипларнинг учраш частотаси					
			Arg		Pro		G/ G		G/C		C/C	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1.	Асосий гуруҳ n=100	200	150	75,0	50	25,0	57	57,0	36	36,0	7	7,0
1.1	ГО n=60	120	92	76,7	28	23,3*	36	60,0	20	33,3	4	6,7*
1.2	ГО+ОХ n=19	38	30	78,9	8	21,1**	12	63,1	6	31,6	1	5,3**
1.3	ГО+КО n=21	42	33	78,6	9	21,4**	9	42,9	10	47,6	2	9,5***
2.	Назорат гуруҳи n= 97	194	171	88.1	23	11.9	75	77,3	21	21.6	1	1.0

Изох: гуруҳлар орасидаги фарк * p<0.05, ** p<0.001, *** p<0.001

Генотиплардан гомозиготали генотип гуруҳларда 57,0%, 60,0%, 63,2%, 42,9%, 77,3%, гетерозиготали генотип гуруҳларда 36,0%, 33,3%, 31,6%, 47,6%, 21,6%, мутант генотип гуруҳларда 7,0%, 6,7%, 5,3%, 9,5%, 1,0% (назорат гуруҳига нисбатан $\chi^2=6.0$; p=0.0014; OR=2,68; 95%CI:1.2-5.45, $\chi^2=5.0$; p=0.003; OR=2.12; 95%CI:1.2-6.45, $\chi^2=8.85$; p=0.03; OR=3.8; 95%CI:1.04-5.65) ни ташкил этди.

Шундай қилиб, олинган натижалар TGFb1 915G>C, Arg25Pro (rs 1800471) генининг ОА ривожланишида ва ушбу касалликда яллиғланишга қарши жараёнларида асосий рол ўйнашидан далолат беради.

VEGFA (G634C) (rs 2010963) гени полиморфизми хусусиятларини ўрганишда ОА билан хасталанган беморларда G аллелини назорат гуруҳига нисбатан аҳамиятли фарқ борлиги аниқланган.

VEGFA (G634C) генининг G аллели беморларда 58,0%, кичик гуруҳлар бўйича 60,8%, 47,4%, 59,5% назорат гуруҳида 86,1%, C аллели беморларда 42,0%, кичик гуруҳларда 39,2%, 52,6%, 40,5% ва назорат гуруҳида 13,9% ни ташкил этди. Бунда биринчи (ГО) гуруҳда C аллелининг учраши 39,2% ($\chi^2=13.14$; p=0.0003; OR=2.98; 95%CI:1.51-5.67)ни ташкил қилган бўлса, назорат гуруҳида эса ушбу кўрсаткич 13,9% ни ташкил қилди. Шу билан бирга ОА билан хасталанган беморларнинг 1.2 ва 1.3 гуруҳларида ҳам ухшаш ўзгаришлар кузатилди. Хусусан, 1.2-гуруҳда назорат гуруҳи билан

таққосланганда нохуш С аллелнинг даражаси 4,2 баравар ($\chi^2=10.57$; $p=0.0012$; $OR=4.23$; $95\%CI:1.51-5.67$), 1.3-гурухда эса 3,3 баравар ($\chi^2=8.85$; $p=0.0003$; $OR=3.3$; $95\%CI 1.401-5.657$) юқорилиги аниқланди. Аниқланган аҳамиятли фарқлар VEGFA (rs2010963) гени С аллелнинг ОА ривожланиш хавфи билан боғлиқлигини кўрсатди (3-жадвал).

3-жадвал

Остеоартроз кузатилган гуруҳлар ва назорат гуруҳларида VEGFA (G634C) ген полиморфизмининг аллеллари ва генотипларининг учраш частотаси

№	Группа	n	Аллеллар частотаси				Генотипларнинг учраш частотаси					
			G		C		G / G		G / C		C / C	
			n	%	n	%	n	%	n	%	N	%
1.	Асосий гуруҳ n=100	200	116	58,0	84	42,0	34	34,0	48	48,0	18	18,0
1.1	ГО n=60	120	73	60,8	47	39,2*	22	36,7	29	48,3	9	15,0*
1.2	ГО+ОХ n=19	38	18	47,4	20	52,6***	4	21,1	10	52,6	5	26,3***
1.3	ГО+КО n=21	42	25	59,5	17	40,5**	8	38,1	9	42,9	4	19,0**
2.	Назорат гуруҳи n= 97	194	167	86.1	27	13.9	73	74,2	23	23.7	2	2.1

Изох: гуруҳлар орасидаги фарқ * $p<0.05$, ** $p<0.001$, *** $p<0.001$

Гетерозиготали G/C ва мутант C/C генотиплар тутиш улуши назорат гуруҳига нисбатан 4,0, 10,5 ва 5,68 мартаба кўпроқ ошганлигини кўрсатди (48,3%, 48,3% ва 52,6% қарши 23,7% , 15,0%, 26,3% ва 19,0% қарши 2,1%. Кўрсатилган хусусиятлар билан бир қаторда VEGFA (rs2010963) ген полиморфизми генотипларининг учраш даражасини тақсимлаш бўйича ҳам ўзгаришлар кузатилди. 1.1, 1.2 ва 1.3-гурухларида ҳам генотипларнинг учала вариантлари, шу жумладан ноёб мутант C/C генотиби ташувчанлиги ҳам қайд этилди. 1.1 - гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан нохуш гетерозиготали G/C генотиби 2,7 баравар ($\chi^2=12.8$; $p=0.0003$; $OR=2.7$; $95\%CI:1.91-10.3$), 1.2 - гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан нохуш гетерозиготали G/C генотиби 2,8 баравар ($\chi^2=12.8$; $p=0.0003$; $OR=2,8$; $95\%CI:1.91-10.3$), 1.3 – гуруҳда эса 2,75 баравар ($\chi^2=6.82$; $p=0.009$; $OR=2.75$; $95\%CI:1.31-7.91$) ва мутант C/C генотиби 4,0, 10,5 ва 5,68 баравар (1.1 – гуруҳ учун: $\chi^2=1.41$; $p=0.23$; $OR=4,0$; $95\%CI:0.42-24.73$, 1.2 – гуруҳ учун: $\chi^2=1.41$; $p=0.23$; $OR=10.5$; $95\%CI:0.42-$

24.73 ва 1.3 – гуруҳ учун: $\chi^2=3.5$; $p=0.061$.; $OR=5.68$; $95\%CI:0.79-33.58$) ошганлиги аниқланди.

VEGFA (rs2010963) гени полиморфизми хусусиятларини ўрганишда ОА билан хасталанган беморларда С минор аллелини ва G/C ва C/C генотипларини учраши бўйича, назорат гуруҳига нисбатан аҳамиятли фарқ борлиги аниқланди.

Тадқиқотда VEGFA (rs2010963) гени полиморф вариантларининг текширув натижалари С минор аллели ва G/C ва C/C генотиплари касаллик кузатилган миллатимизга мансуб шахсларда ОА ривожланиш хавфини аниқ оширишидан далолат берди. Бу ҳолат балки, беморларда мажор G аллелнинг ва G/ G генотипининг протектив самарасини йўқотиши, бу эса ОА хасталигида микротомирлар эндотелийсида шикастловчи яллиғланиш жараёнларини ишлаб кетиши билан боғлиқлик борлигини исботлаши мумкин. Гонартроз кузатилган беморларда VEGFA (rs2010963) генининг гетерозиготали ва мутант генотипларининг ҳарактерли бўлиши суяк-бўғим тизимига тушадиган ортиқча зўриқиш натижасида қон томирлар эндотелийсида ўзгаришлар кузатилишига касалликнинг авж олишига олиб келишини исботлаши мумкин.

Шундай қилиб, ОА ва шартли соғлом гуруҳларда TGFb1 (rs1800471) ва VEGFA (rs2010963) генларининг полиморф вариантлари минор аллеллар ва генотипларнинг тутиш генетик хусусиятлари таққосий таҳлили натижалари ОА билан хасталанган беморларда касаллик патогенезида муҳим аҳамиятга эга эканлигидан далолат беради.

Диссертациянинг **“Эрта ривожланган остеоартроз билан беморларни даволаш натижаларининг таҳлили”** деб номланган бешинчи бобида ОА билан оғриган беморларни даволаш усулларининг хусусиятлари баён этилган ва уларнинг самарадорлиги баҳоланган. Беморларни даволаш жараёнида номедикаментоз диетотерапия, режим, даволовчи гимнастика машқлари, физиотерапия билан бир қаторда касалликнинг дори-дармон билан даволанишига асосий аҳамият берилди.

Даволаш натижаларини баҳолаш учта гуруҳда олиб борилди. Биринчи гуруҳга стандарт дори воситалари (хондропротекторлар (ХП) ичишга ёки мушак орасига), ностероид яллиғланишга қарши препаратлар (НЯҚП) ва даволовчи гимнастика машқларини (ДГМ) қабул қилган 60 бемор (ўртача ёш $38,6\pm 2,7$), иккинчи гуруҳга стандарт дори воситалари (ХП бўғим ичига), НЯҚП, ДГМ, физиотерапия қўлланилган 65 бемор (ўртача ёш $40,2\pm 4,3$), учинчи гуруҳга юқоридаги усулларга қўшимча тарзда кўрсатмага кўра статинлар ва венотониклар қўлланилган 55 бемор (ўртача ёш $42,7\pm 3,2$). Қиёсий гуруҳлар беморлар ёши, жинси, касби, хавф омиллари, коморбид ҳолатлар ва касаллик давомийлигига кўра бир-биридан кескин фарқ қилмади.

SYSADOA препаратлари барча беморларга тавсия қилинди. Биринчи гуруҳга терафлекс (глюкозамин гидрохлорид 500 мг + хондроитин сульфат натрий 400 мг) 2 капсуладан 3 маҳал, артра (глюкозамин гидрохлорид 500 мг + хондроитин сульфат натрий 500 мг) 1 таблеткадан 2 маҳал ичишга тавсия этилди. Иккинчи гуруҳга терафлекс адванс (глюкозамин сульфат 250 мг +

хондроитин сульфат натрий 200 мг + ибупрофен 100 мг) 2 капсуладан 3 маҳал ичишга, румалон (глюкозамингликан + пептидли комплекс) 1 мл м/о кунаро 25 инъекциядан йилига 2 курс, алфлутоп (кичик денгиз балиқларидан биологик актив концентрат) 1 мл м/о кунаро 20 инъекциядан йилига 2 курс тавсия этилди. Учинчи гуруҳга гиалуром хондро (гиалуронат натрий 60 мг + хондроитин сульфат натрий 90 мг) 3 мл бўғим ичига ҳафтада 1 марта тавсия этилди (расм 1).



Расм 1. ОА билан оғриган беморларни даволаш бўйича (EULAR, ESCEO ва OARSI жамияти) 2019 йилда янгиланган клиник тавсияномаси ва таклиф этилаётган даволаш усуллари

Эксперт мезонлари бўйича даволашдан олдин жами 180 нафар бемордан 50,0% беморда кам оқсоқланиш, 42,5% беморда – сезиларли оқсоқланиш, 7,5% беморда – кучли оқсоқланиш аниқланди. Даволаш кейин эса (10-14 кун) даво муолажаларини самараси натижасида 1 гуруҳда 73,8% беморда, 2-гуруҳда 55,2% беморда, 3-гуруҳда 33,3% беморда кам оқсоқланиш ёки умуман оқсоқланмаслик кузатилди. Ушбу беморлар сонини ошуви сезиларли (23,8%) ва кучли (2,5%) оқсоқланган беморлар аҳолини яхшилангани ва даводан кейин уларни кам оқсоқланган беморлар гуруҳига киритилганлиги билан боғлиқ бўлди.

Дори воситалари ва даволовчи гимнастика машқларини қабул қилган биринчи гуруҳда кам оқсоқланиш ёки умуман оқсоқланмаган беморлар сонини 1,4 марта ошганлиги, сезиларли оқсоқланган ва кучли оқсоқланган беморлар сонини 1,5 ва 3,0 марта камайганлиги қайд этилди. Иккинчи гуруҳдаги дори воситалари, даво гимнастикаси ва электрофорез қўлланилган беморлар орасида эса оқсоқланиш ёки умуман оқсоқланмаган беморлар сонини 1,5 марта ошганлиги, сезиларли оқсоқланган ва кучли оқсоқланган беморлар сонини 2,3 ва 3,0 марта камайганлиги кузатилди. Учинчи гуруҳдаги даво муолажаларига бўғим ичига муолажанинг бажарилиши беморлар орасида кам оқсоқланиш ёки умуман оқсоқланмаган беморлар сонини 2,3 марта ошганлиги, сезиларли оқсоқланган ва кучли оқсоқланган беморлар

сонини 2,8 ва 3,5 марта камайишига олиб келди. Аммо, учала гуруҳда ҳам 4,6, 3,3 ва 0,5% беморларда кучли оксоқланиш сақланиб қолди (4-жадвал).

4-жадвал

Даво муолажаларидан кейин беморларни клиникасини баҳолаш

Курсаткич	Гуруҳлар	Давогача	10-14 кунда	1 ойда	3 ойда	6 ойда
ВАШ индекси	1 гуруҳ	65±6,8	53±7,6 ^{ca}	48±5,1 [*]	41±4,9 [*]	33±6,3 ^{**}
	2 гуруҳ	68±7,1	45±5,7 [*]	43±6,0 [*]	32±4,8 ^{**}	21±0,5 ^{***}
	3 гуруҳ	70±8,7	33±5,9 ^{**}	25±4,7 ^{**}	12±4,5 ^{***}	-
WOMAC	1 гуруҳ	76,9±2,8	65,0±2,1 ^{ca}	55,0±2,1 [*]	41,4±2,7 [*]	23,2±2,5 ^{**}
	2 гуруҳ	78,8±3,1	52,7±2,7 [*]	42,7±2,7 [*]	35,3±1,8 ^{**}	20,3±1,5 ^{***}
	3 гуруҳ	77,2±2,7	45,2±3,6 ^{**}	25,2±3,6 ^{**}	14,5±2,5 ^{***}	-
Лекен индекси	1 гуруҳ	11,8±1,7	8,3±1,8 ^{ca}	7,2±1,9 [*]	6,5±1,5 [*]	4,2±0,7 [*]
	2 гуруҳ	10,47±1,4	7,6±1,2 [*]	6,4±1,5 [*]	5,2±1,6 ^{**}	2,3±0,5 ^{**}
	3 гуруҳ	12,2±2,1	5,4±1,6 ^{**}	4,3±1,6 ^{**}	2,5±1,7 ^{***}	-
Эксперт мезонлари	1 гуруҳ	48,3±0,5	38,3±0,6 ^{ca}	32,3±0,6 [*]	25,6±0,5 ^{**}	21,3±0,5 ^{**}
	2 гуруҳ	45,9±0,6	35,6±0,7 ^{ca}	31,6±0,7 [*]	26,2±0,5 ^{**}	15,9±0,7 ^{**}
	3 гуруҳ	46,8±0,7	26,8±0,5 [*]	12,8±0,5 ^{**}	-	-
DN 4 индекси	1 гуруҳ	6,7±0,5	5,2±0,6 ^{ca}	4,8±0,6 [*]	4,2±0,5 [*]	2,4±0,6 ^{**}
	2 гуруҳ	5,6±0,7	4,8±0,5 ^{ca}	4,2±0,5 [*]	3,6±0,6 ^{**}	1,4±0,7 ^{***}
	3 гуруҳ	7,3±0,6	3,2±0,5 [*]	1,2±0,5 ^{**}	-	-

Изоҳ: гуруҳлардаги ўзгаришлар t-test ва ANOVA тестлари орқали таҳлил қилинди ва натижалар куйидагича белгиланди:

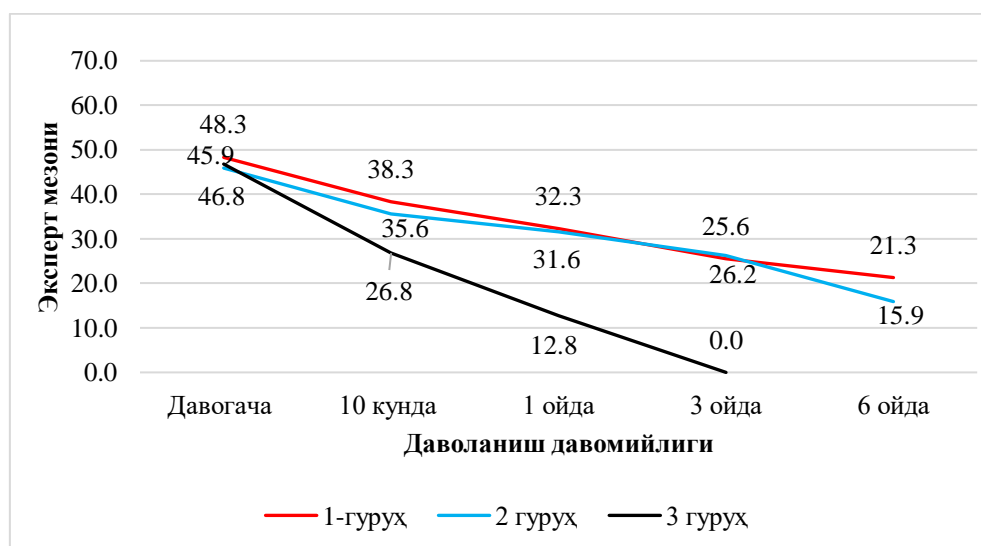
ca- Даволанишдан кейинги фарқ статистик ахамиятсиз ва $p > 0.05$.

* - Даволанишдан кейинги фарқ статистик ахамиятли ва $p < 0.05$.

** - Даволанишдан кейинги фарқ статистик ахамиятли ва $p < 0.01$.

*** - Даволанишдан кейинги фарқ статистик ахамиятли ва $p < 0.001$.

Эксперт мезонлари кўрсаткичлари 3 гуруҳ беморларида давонинг самарадорлиги юқори бўлганлиги сабабли 1 ойлик натижалар таҳлилида 1-2 гуруҳ даво муолажалари олган беморларга нисбатан 2,5 баравар кўп ижобий самара берди (расм 2).



Расм 2. Эксперт мезонларини даво гуруҳларидаги ўртача кўрсаткичлари

Даволаш муолажаларини самарадорлиги бемор томонидан ВАШ буйича баҳоланганда, биринчи гуруҳдаги 60 нафар бемордан 26,2% нафари умумий аҳволини ижобий томонга ўзгарганини таъкидлаб, даво натижаларини «яхши» натижа сифатида баҳолади. 63,5% нафар бемор даволаш муолажалари наф берсада, ҳаракат билан боғлиқ муаммолар сақланиб қолганлигини таъкидладилар (қониқарли натижа). 10,3% нафар беморда эса даволаш муолажалари наф бермаганлиги қайд этилди (ўзгаришсиз натижа). Иккинчи гуруҳда эса ВАШ шкаласи буйича жами 65 нафар бемордан 44,8% нафарида даво муолажалари «яхши», 49,3% нафарида – қониқарли, 5,9% нафарида ўзгаришсиз баҳоланди. Учинчи гуруҳда эса ВАШ шкаласи буйича жами 55 нафар бемордан 66,7% нафарида даво муолажалари «яхши», 29,6% нафарида – қониқарли, 3,7% нафарида ўзгаришсиз баҳоланди.

Биринчи ва иккинчи гуруҳда ҳам ижобий натижалар кўпроқ ирсиятида ОА касалликлар бўлмаган, анамнездан оғир травмалар олмаган, йўлдош касалликлар (веналарнинг варикоз касаллиги, семизлик) қайд этилмаган беморлар учун хос бўлди. Учинчи гуруҳда асосий даво муолажалари билан коморбид ҳолатлари учун дори воситалар тавсия этилганлиги учун ижобий натижалар қайд этилди. Таклиф қилинган даво муолажалари асосида 3 гуруҳ беморларида клиник, лаборатор ва бўғим функциясини баҳолаш индекслари кўрсаткичлари 1-2 гуруҳга нисбатан 2,3 ва 1,7 баравар юқори натижага эришилди.

Шундай қилиб, эрта ривожланган ОА касаллигини даволашда номедикаментоз ва медикаментоз даво муолажалари комбинация ҳолида олиб борилганида даво самарадорлиги юқори бўлади. Дастлабки ташҳис қўйилгандан давони бошлаш, узоқ муддатли, узлуксиз оқилона терапия, шифохона-поликлиниканинг узлуксизлиги тамойилига риоя қилиш ОА касаллигининг ривожланишини, коморбид ҳолатларига индивидуал ёндашиш ногиронликни олдини олишни асосий омили ҳисобланади.

ХУЛОСАЛАР

“Эрта ривожланган остеоартрози клиник, диагностик, даволаш ва профилактик хусусиятлари” мавзусидаги диссертация иши буйича олиб борилган тадқиқот натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Остеоартроз касаллигининг хавф омиллари (наслий мойиллик - 51,8%, озиқ-овқат стеритотипларининг салбий бузулишлари – 81,3%) ва коморбид ҳолатлар (семизлик – 80,9% ва варикоз касаллиги – 52,0%) касалликни ривожланишига ва оғир кечишига боғлиқлиги аниқланди.

2. Оғриқни ВАШ шкаласида аниқлаш ($7,5 \pm 0,7$ см), WOMAC (оғриқ - $6,5 \pm 0,5$ см, қарахтлик - $3,5 \pm 0,3$ см, функционал қобилият - $7,5 \pm 0,6$ см), Лекен алгофункционал индекси (енгил 12,0%, ўртача оғир 27,5%, оғир 32,0%, жуда оғир 23,5% ва ўта оғир 5,0%) эксперт мезонлари, юриш тезлигини аниқлаш, DN 4 индекси беморлардаги оғриқ интенсивлигини, бўғимларнинг функционал ҳолатини эрта аниқлаш ва профессионал қобилиятларини баҳолаш имкониятини берди.

3. Касалликни эрта диагностикасида 21,4% ҳолатда рентгенологик текширувлар информативликка эга бўлмади, шу беморларда УТТ ўтказилганда 14,9% да ОА эрта белгилари аниқланди. УТТ ва МРТ усуллари эса юқори информативликка эга бўлиб, энг эрта ривожланадиган минимал ўзгаришлар – тоғай тўқимасининг субхондриал қисмининг ва бўғим капсуласи синовиал қопламнинг қалинлашуви, менисклар ва бойламлардаги патологик жараёнларни аниқлашда аҳамияти тасдиқланди.

4. Эрта ривожланган ОА касаллиги билан беморларда яллиғланишга қарши цитокин - TGFb1 ген полиморфизми Pro (C) минор аллели ва C/C мутант генотиби беморлар гуруҳида касаллик патогенезидаги аҳамияти аниқланди. ОА ва варикоз коморбид кечганда геннинг гетерозигота ва мутант генотибли патоген ҳисобланди, дегенерация ва дистрофия жараёнининг жадаллашувида TGFb1 ген полиморфизмининг мутант формаси бевосита хондроцитга таъсири билан боғлиқлиги исботланди.

5. Тадқиқот натижасида VEGFA (rs2010963) ген полиморф вариантларининг текширув натижаларига кўра C минор аллели ва C/C мутант генотиби аҳамиятли бўлди. VEGFA (rs2010963) мутант генотиби касалликнинг оғир кечишини башорат қилувчи генетик маркери сифатида аниқлашга имкон берди. TGFb1 ва VEGFA цитокинларининг биргаликдаги хондроцитларга таъсири эрта ёшда ривожланган ОА касаллиги билан хасталанган беморларда тоғай дегенерация-дистрофиясини ва яллиғланиш жараёнини кучайтириши аниқланди.

6. Эрта ривожланган ОА касаллигини даволашда номедикаментоз ва медикаментоз даво муолажалари коморбид ҳолатларни инобатга олган ҳолда комбинация ҳолида олиб борилганида даво самарадорлиги анча ошди. Таклиф қилинган даво муолажалари асосида 3 гуруҳ беморларида клиник, лаборатор ва бўғим функциясини баҳолаш индекслари кўрсаткичлари 1-2 гуруҳга нисбатан 2,3 ва 1,7 баравар юқори натижага эришилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ PhD.04/30.12. 2019.Tib.102.01 ПРИ
САМАРКАНДСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ
ИНСТИТУТЕ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

ИСЛАМОВА КАМОЛА АКРАМОВНА

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И
ПРОФИЛАКТИКИ РАННЕГО ОСТЕОАРТРОЗА**

14.00.05 – Внутренние болезни

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

Самарканд - 2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №B2018.1.PhD/Tib466.

Диссертация выполнена в Самаркандском государственном медицинском институте.
Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.rscs.uz) и Информационно-образовательном портале «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Научный руководитель:

Тоиров Эркин Санатович

доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Ахмедов Холмурад Садуллаевич

доктор медицинских наук, доцент

Бобоев Кодиржон Тухтабоевич

доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Бухарский государственный медицинский институт

Защита диссертации состоится «__» _____ 2021 г. в ____ часов на заседании Научного совета PhD.04/30.12.2019.Tib.102.01 при Самаркандском государственном медицинском институте. Адрес: 140100, г.Самарканд, улица Амира Темура, дом 18. Тел./факс:(+99866) 233-30-34, e-mail: ilmiyprorektori@sammi.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Самаркандского государственного медицинского института (зарегистрирована за № _____). Адрес: 140100, г.Самарканд, улица Амира Темура, дом 18. Тел./факс: (+99866) 233-30-34.

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2021 года.
(протокола рассылки №__ от _____ 2021 года).

А.М. Шамсиев

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

Г.З. Шодикулова

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

Д.А. Атакулов

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии(PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Остеоартроз (ОА) - дегенеративно-дистрофическое заболевание суставов, вызывающее деструктивные повреждения суставного хряща. В целях профилактики инвалидности среди трудоспособного населения в ревматологической практике важно знать причины, факторы риска, приводящие к раннему развитию остеоартроза, выявлять ранние клинические признаки заболевания и предупреждать его развитие. Переход к диагностическим критериям, рекомендованным Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) для предотвращения осложнений остеоартроза, «... на поздних стадиях проблема остаётся актуальной только для практики эндопротезирования или паллиативной помощи...»¹. На данный момент в большинстве случаев дегенеративные процессы в хрящевой ткани наблюдаются у людей старше 50-60 лет. Этим заболеванием страдает 10-15% всего населения. В большинстве случаев его симптомы выявляются в возрасте 30-40 лет. В популяции, достигшей 50 лет, его частота составляет около 27-30%. У населения 60 лет и старше этот показатель растёт и составляет 97%. При диагностике ОА важно учитывать факторы риска, коморбидные метаболические состояния, наблюдение за варикозным расширением вен и реактивного синовита, своевременное определение минеральной плотности костной ткани, генетические и УЗИ изменения, оптимальные подходы к профилактике и лечению, предотвращению ранней и тяжелой инвалидности.

В мире проводится ряд научных исследований по определению значимости факторов риска в критериях ранней диагностики заболевания у больных с остеоартрозом, совершенствованию методов лечения и профилактики, определению связи коморбидных состояний со степенью тяжести заболевания. Прогнозирование клинического течения ОА также основано на факторах риска, влияющих на степень тяжести, сопутствующие заболевания, биохимические характеристики и их связь с клиническими проявлениями. В молекулярно - генетических исследованиях оценить распределение генов противовоспалительных цитокинов и проангиогенных цитокинов аллелей полиморфных вариантов генов и генотипов, а также усовершенствование методов объективной оценки дегенеративных процессов при раннем остеоартрозе, раскрыть новые аспекты этиопатогенеза и признаки дифференциальной диагностики, а также разработать патогенетически ориентированные методы лечения.

В нашей стране принимаются комплексные меры по повышению качества медицинских услуг, оказываемых населению, включая адаптацию медицинской системы к мировым стандартам, снижение ее осложнений за счет ранней диагностики заболеваний суставов. В этой связи в системе здравоохранения проводится ряд задач по «...повышение эффективности,

¹ Paula A. Hernandez, Joel Wells, Emiliya Usheva, Paul A. Nakonezny, Zahra Barati. Et al. Early – Onset Osteoarthritis originates at the chondrocyte level in Hip Dysplasia. Sci Rep. 2020; 10: 627//doi: 10/1038/s41598-020-57431-x.

качества и доступности медицинской помощи населению в нашей стране, а также формирование системы стандартизации медицинской помощи, внедрение высокотехнологичных методов ранней диагностики и лечения, пропаганды здорового образа жизни и профилактики заболеваний за счет создания эффективных моделей патронажа и диспансеризации, поддержании здорового образа жизни и профилактике заболеваний...»². Для выполнения данных задач с целью снижения причин, приводящих к инвалидности, а также оптимизации эффективных лечебных процедур в ранней диагностике дегенеративных изменений хряща в суставах, необходима целенаправленная реализации исследований.

Данная диссертационная работа в определенной степени служит выполнению задач, утвержденных в указах Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» и УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по кардинальному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», Приказ Президента Республики Узбекистан от 20 июня 2017 года ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017 - 2021 годы», а также в других нормативно-правовых актах, изданных для решения вопросов в области здравоохранения.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики Узбекистан по направлению VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. В современной мировой литературе остеоартроз - это хроническое прогрессирующее дегенеративно-дистрофическое заболевание суставов, характеризующееся разрушением хряща, повреждением костных эпифизов и мягких тканей вокруг сустава (Насонова Е.Л., 2017; Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К., 2015; Кабалык М.А., 2016). ОА в основном начинается у взрослых и у пациентов пожилого возраста, распространенность составляет около 65-70% от всех ревматических заболеваний (Резолюция VI Экспертного совета по остеоартриту, 2019). Этим заболеванием страдает 8-20% населения, заболеваемость среди населения до 50 лет составляет 3-5%. По мере увеличения возраста распространенность среди населения увеличивается (Ногаева М.Г., 2015; Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г., 2019; Ernest R. Vina and C. Kent Kwoh, 2018).

ОА - многофакторное заболевание, в развитии которого присутствуют наследственные (генетические), возрастные и половые факторы, увеличение веса, воспалительные заболевания суставов, профессиональные воздействия

² Указ Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 г. № 5590 «О комплексных мерах по кардинальному совершенствованию системы здравоохранения».

и неблагоприятные условия труда (Портянникова О.О., Цвингер С.М. ва б., 2019; Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. 2019). Увеличение веса является основной причиной заболевания ОА, которое механически влияет на суставы и приводит к значительному поражению коленных суставов. Тяжелый физический труд, частые травмы суставов в результате профессиональных факторов, занятия тяжелыми видами спорта, удержание тела в одном и том же положении в течение длительных периодов времени и часто повторяющиеся однотипные движения также являются причинами данного заболевания. Существуют неконтролируемые факторы риска развития ОА, которые характерны для пациентов старше 60 лет, чаще лиц женского пола с генетической предрасположенностью. Учитывая высокую заболеваемость ОА, изучение факторов риска в стране, где может развиваться ранний ОА, представляет особый интерес для принятия профилактических и адекватных терапевтических мер при развитии болезни (Никитинская О.А., Торопцова Н.В., Насонов Е.Л. 2018; Кашеварова Н.Г. 2019).

В Узбекистане изучались факторы риска ОА у пациентов старше 60 лет, клинические признаки у пациентов с ОА коленных и тазовых суставов, ассоциированные с ожирением. Однако недостаточно данных об использовании наследственных предрасположенностей, нарушений пищевых стереотипов, инструментальных и молекулярно-генетических исследований коморбидных состояний в качестве факторов риска развития остеоартроза (Мирахмедова Х.Т., Дадабаева Н.А., Рамазонова Н.А. 2019; Рустамова У.М. 2017; Каримов Х.Я., Бобоев Н.М. 2019). Патологические изменения при ОА включают хроническую боль, онемение, деформацию и ограничение физической активности в результате дегенерации суставного хряща, утолщения субхондриальной кости, образования остеофитов, воспаления синовиальной оболочки и повреждения продольного мениска и суставной капсулы. Использование ряда инструментальных методов для выявления патологических изменений сустава оправдано и включено в стандарт (Бобоев Н.М. 2019; Рустамова У.М. 2017; Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А. 2019; Wang Y., Teichtahl A.J. 2016).

Анализ литературы показывает, что сегодня заболеваемость ОА увеличивается не только среди пожилых людей старше 50 лет, но и среди высококвалифицированного населения до 50 лет. Снижение трудоспособности, повышение инвалидности, приводящее к снижению качества жизни пациентов – все это одна из самых актуальных и совершенно нерешенных проблем ревматологии. Улучшение оценки клинико-биохимических и молекулярно-генетических особенностей ОА и учет коморбидных состояний при выборе эффективного метода лечения устранят будущие проблемы в этой области. Несмотря на использование современных методов лечения, частота паллиативной помощи, нежелательных осложнений и инвалидности при ОА среди трудоспособного населения остается на очень высоком уровне.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где

выполнена диссертация. Диссертационное исследование в соответствии с планом научно-исследовательской работы Самаркандского государственного медицинского института № 012000260 на тему: «Разработка передовых технологий профилактики, диагностики и лечения инфекционных и неинфекционных заболеваний социальной значимости» выполняется в рамках научно-практического проекта № PZ-201906124 «Разработка новых биомаркеров, связанных с вариабельностью фармакологического ответа на персонализацию базового лечения заболеваний, связанных с иммунной системой».

Целью исследования является разработка предложений и рекомендаций по усовершенствованию методов прогнозирования клинического течения и прогрессирования остеоартроза на ранней стадии на основании клиничко - биохимических и молекулярно-генетических особенностей.

Задачи исследования:

оценить общее состояние и двигательную активность суставов у пациентов с ранним ОА на основании многофакторного анализа определения факторов риска, коморбидных состояний, их группы риска, индекса ВАШ, альгофункционального индекса Лекена, индекса WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis Index), критериев экспертов, скорости ходьбы и данных опросника DN4;

анализировать степень корреляции клинических признаков заболевания с лабораторными, рентгенологическими, ультразвуковыми (УЗИ) и МРТ признаками ОА, развившихся в раннем возрасте;

оценить распределение аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов противовоспалительного цитокина TGFb1 (915G> C, Arg25Pro) (rs1800471) и фактора роста эндотелия сосудов VEGFA (G634C) (rs 2010963) у пациентов с ранним ОА и определить связь со степенью тяжести течения заболевания;

усовершенствовать меры профилактики и эффективные методы лечения коморбидных состояний на основании рекомендаций, разработанных EULAR (2019) по лечению заболевания.

Объектом исследования явились 220 пациентов с ОА, получавших лечение в ревматологическом отделении и в консультативной поликлинике 1-й клиники Самаркандского государственного медицинского института в 2017-2019 гг., в том числе 104 пациента первой группы до 50 лет, 116 пациентов второй группы старше 50 лет и 97 пациентов контрольной группы относительно здоровых лиц.

Предметом исследования явились данные анализа периферической крови и сыворотки, взятой для биохимического, иммунологического и молекулярно-генетического анализа.

Методы исследований. В исследования включены общеклинические, анкеты-опросники генетических пробандов, данные нарушения пищевых стереотипов, материалы программных исследований эффективного лечения пациентов с впервые выявленным остеоартрозом, показатели опросника

определения функционального состояния суставов, рентгенологические, ультразвуковые, МРТ, биохимические, иммунологические, молекулярно-генетические и статистические исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

обоснована ценность ранней диагностики, основанной на одновременном использовании WOMAC, ВАШ, альгофункционального индекса Лекена, критериев экспертов, опросника DN4 и определения скорости ходьбы для дифференциации ОА от других заболеваний суставов и определения максимального метода лечения путем правильной оценки функционального статуса суставов;

обоснована связь развития дефектов сустава вследствие дистрофического процесса, зон воспаления, объема жидкости, состояния менисков, нарушений кровообращения и иннервации сустава с периферическими показателями кальция - фосфорного обмена, и дегенеративных процессов с данными УЗИ и МРТ суставов;

доказано, что мутантный генотип Pro/Pro полиморфизма гена TGFb1, который трансформирует фактор роста у пациентов, с впервые выявленным ОА, приводит за короткое время к образованию остеофитов за счёт ускоренного процесса дегенеративно-дистрофических процессов в суставах;

доказано, что полиморфизм гена фактора роста эндотелия сосудов VEGFA тесно связан с ОА у пациентов с метаболическими и сосудистыми заболеваниями из-за увеличения аллеля С и воспаления мутантного генотипа С/С.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

показаны наиболее частые причинные факторы развития, дана оценка важности анкет-опросников и роли методов визуализации остеоартроза;

были предложены в дополнение к традиционным диагностическим методам молекулярно-генетический анализ, предназначенный для исследования полиморфных вариантов генов противовоспалительного цитокина TGFb1 (915G> C, Arg25Pro) (rs1800471) и фактора роста эндотелия сосудов (проангиогенный цитокин) VEGFA (G634C) (rs 2010963) с целью предварительного определения патогенетических показателей;

был разработан алгоритм по внедрению здорового образа жизни путём усовершенствования критериев прогнозирования течения и риска развития раннего остеоартроза, который даёт возможность ранней диагностики на первичном звене здравоохранения и использования эффективных комбинаций лечения;

разработаны практические рекомендации и предложения по усовершенствованию диагностики, лечебной тактики и реабилитации раннего ОА среди трудоспособного населения.

Достоверность полученных результатов исследования подтверждается применением в научном исследовании теоретических подходов и методов, методологически правильных исследований, достаточным количеством выбранного материала, обследованных больных, обработкой данных с помощью современных, взаимодополняющих

клинических, биохимических, клинико-инструментальных, молекулярно - генетических и статистических методов диагностики ОА, которые были обработаны статистическими методами исследования на основе инструментальных методов с использованием современных компьютерных технологий и сопоставлены с зарубежным и отечественным опытом, заключения, выводы и полученные результаты были подтверждены компетентными органами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость полученных результатов исследования заключается в том, что данные о роли факторов риска в развитии раннего ОА, научная основа для исследований по их выявлению, фундаментальные и прикладные исследования в области генетики и диетологии, противовоспалительный цитокин TGF β 1 (915G > C, Arg25Pro) (rs1800471) и фактор роста эндотелия сосудов (проангиогенный цитокин) анализ распределения аллельных и генотипических вариантов генов VEGFA (G634C) (rs 2010963) дают возможность определить степень встречаемости неблагоприятных генотипов, которые зависят от стадии заболевания.

Практическая значимость результатов исследования объясняется тем, что на основе анкетирования можно своевременно выявить факторы риска заболевания, степень тяжести, провести раннюю диагностику с помощью инструментального метода, а также с помощью разработанной программы прогнозирования риска развития и тяжелого течения ОА, с использованием инструментальных и молекулярно-генетических технологий, выбрать эффективные методы лечения заболевания, которые помогут своевременно предотвратить инвалидизацию в системе первичного здравоохранения и улучшить качество жизни пациентов.

Внедрение результатов исследований. На основе полученных научных результатов по ранней диагностике и оценке лечения ОА, которое является многофакторным заболеванием:

на основании своевременного выявления факторов риска заболевания, сопутствующих состояний, таких как варикозное расширение вен и ожирение, дифференциация заболевания от других заболеваний суставов и оценка функционального состояния сустава утверждены методические рекомендации «Алгоритм определения факторов риска у пациентов с ранним остеоартрозом» (Заключение Министерства здравоохранения республики Узбекистан №8н-р/515 от 30 ноября 2020 года). Внедрение научных результатов дало возможность ранней диагностике и предупреждению осложнений на основании своевременного выявления факторов риска и высокой наследственной предрасположенности при ОА;

на основании результатов исследования гена TGF β 1, трансформирующего фактор роста, и генов VEGFA, повышающих проницаемость эндотелия сосудов при определении максимального лечения утверждены методические рекомендации «Алгоритм программного определения эффективного лечения пациентов с ранним остеоартрозом» (Заключение Министерства здравоохранения республики Узбекистан №8н-

p/516 от 22 января 2021 года). Внедрение научных результатов позволило сократить продолжительность лечения, предотвратить инвалидность и улучшить качество жизни пациентов в результате применения эффективных лечебных мероприятий в системе первичной медико-санитарной помощи у пациентов с ОА;

научные результаты по выявлению факторов риска и сопутствующих заболеваний раннего ОА, оптимизации эффективности программной системы в комплексном лечении с точной оценкой функционального состояния сустава, были внедрены в практику здравоохранения, в том числе в клиническую практику Сурхандарьинского областного многопрофильного медицинского объединения и Ургенчского филиала ТМА Хорезмской области (Заключение Министерства здравоохранения республики Узбекистан №8н-з/44 от 5 марта 2021 года). Применение результатов в медицинской практике позволило повысить качество диагностики при ОА, значительно расширило оказание специализированной высокотехнологичной медицинской помощи в процессе лечения, снизив частоту возникновения осложнений и степень инвалидности в 2,3 и 1,7 раза, а также повысить качество жизни пациентов.

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

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 32 научных работ, из которых 6 журнальных статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикаций основных результатов научных работ, из них 4 в республиканских, 1 в зарубежных изданиях и 1 на базе Scopus.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, списка используемой литературы и сокращений. Объем диссертации составляет 117 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе диссертации **«Этиология, патогенез, клиника, современная интерпретация принципов диагностики и лечения остеоартроза»** представлен анализ соответствующей литературы. Представлены данные о факторах риска, наследственной предрасположенности, особенностях течения заболевания при наличии ожирения и варикозного расширения вен; современный взгляд на этиологию

и патогенез ОА, а также роль полиморфизма генов в развитии и течении данной патологии. Проанализированы данные о диагностике и лечении заболевания, а также об определении показателей функционального состояния суставов пациентов. В обзоре отмечается, что пациенты с ОА, проживающие в Центральной Азии, в частности в Узбекистане, генеалогически мало изучены.

Во второй главе диссертации **«Клинический материал больных с остеоартрозом и общее описание использованных методов исследования»** приведены сведения о дизайне исследования, материалах и методах исследования, дана клиническая характеристика пациентов, выделены клинико-биохимические и молекулярно-генетические методы из общих и специальных методов исследования, произведена статистическая обработка результатов исследования.

В соответствии с целями диссертации 220 пациентов с ОА были под наблюдением и получали лечение в консультативной поликлинике и отделении ревматологии 1-Клиники СамГМИ (104 пациента первой группы до 50 лет, 116 пациентов второй группы старше 50 лет и 97 пациентов контрольной группы относительно здоровых лиц). Для подтверждения диагноза использовались критерии American College of Rheumatology (ACR, 2010). Пациенты были отобраны случайным образом на основании их обращения в данное лечебное учреждение. Ранний остеоартроз диагностируется в возрасте 50 лет, поэтому средний возраст пациентов в первой группе составлял 21–50 лет (средний возраст $37,8 \pm 0,8$ лет), а во второй группе 51–76 лет (средний возраст $60,0 \pm 0,6$ лет), средний возраст относительно здоровых людей в третьей группе составлял 23–55 лет (средний возраст $40,2 \pm 5,3$ лет). Контрольную группу составили условно здоровые лица того же возраста и пола, что и основную (первую и вторую) группу пациентов без остеоартроза. Для анализа полученных результатов пациенты были разделены на группы и подгруппы в соответствии с нозологией, стадией заболевания и клиническими показаниями, полом, возрастом на момент постановки диагноза, формой заболевания, течением и длительностью заболевания.

В исследовании были применены клинические (критерии ВАШ, индекс DN4, WOMAC, альгофункциональный индекс Лекена и критерии экспертов), биохимические, молекулярно-генетические и статистические методы.

Для определения наследственности больных использовали клинико-генеалогический метод Н.П.Бочкова (2004). Для определения степени риска наследственной предрасположенности к ревматическим заболеваниям была разработана программа для ЭВМ. На основании программы риск развития ревматических заболеваний 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 с соответствующими баллами. 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.

Лабораторные (общий анализ крови, уровень кальция и фосфора в крови) и инструментальные исследования (рентген, УЗИ и МРТ), имеющие значение при ОА, были проведены во всех группах.

У пациентов с ОА, а также и у условно здоровых лиц венозная кровь использовалась в качестве материала для молекулярно-генетического тестирования полиморфных вариантов генов TGFb1 (rs1800471 (915G> C, Arg25Pro)) и VEGFA (G634C) (rs 2010963). Образцы хранили в холодильнике при температуре 2°C в 5 мл флаконах с растворами, содержащими 5% K2-ЭДТА, предназначенными для исследования гемостаза крови. Экстракцию ДНК/РНК из всех биологических образцов крови проводили с помощью набора «Рибо-преп» («Интерлабсервис», Россия). С целью обнаружения полиморфизма генотипов в образцах ДНК, а именно аллелей TGFb1 (rs1800471, 915G> C, Arg25Pro) и VEGFA (G634C) (rs 2010963) были выбраны специфичные к ним праймеры с флюоресцентным зондом.

48 образцов ДНК для их генотипирования были изучены методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (Real Time PCR). Для этого был оптимизирован 48-элементный автоматический амплификатор Dtlite4 для ПЦР в реальном времени с использованием следующего алгоритма: начальная денатурация один раз 180 с. при 94°C, базовая денатурация - 20 с. при 94°C, 20 с. при 58°C на месте размещения праймера и завершающие 30 с. при 61°C. Эти указанные шаги были выполнены 40 раз для того, чтобы имела место настоящая полимеразная цепная реакция. Аллель-специфичные детекторы JOE и FAM, выбранные для данного исследования, соответствовали аллелям 1 и 2 гена в образцах ДНК. Для внутреннего контроля хода реакции в программе был настроен детектор РОХ.

Полученные результаты оценивали методом вариационной статистики. При этом среднее арифметическое, его квадратная ошибка определялись методом моментов. Также были проанализированы критерий достоверности (t) и уровень достоверности (P) полученных результатов. Для определения различия между группами совместимости распространенности генотипов в исследуемых группах начиная с начального сеанса измерения использовались Шапиро-Уилка, независимые и двойные t-тесты, тесты Вилкоксона и χ -квадрата для анализа нормальности, распределения и соотношения в непрерывных, упорядоченных и категориальных переменных. Весь анализ данных проводился с помощью версии 3.6.2 программного обеспечения R studio для операционной системы Windows, при этом уровень значимости был установлен на $p < 0,05$. Среди всех пациентов, включенных в исследование, для выявления различий между группами использовались только 6-месячный анализ эффективности, анализ “намерения лечить” (intent-to-treat) и основанный на нем анализ χ -квадрат. Кроме того, была проведена обобщенная логистическая регрессия отношения шансов в

диапазоне надежности 95% (Odds ratio, OR). На статистически значимую разницу между группами указывал знак значимости $p < 0,05$.

В третьей главе диссертации «**Клинические проявления и течение раннего остеоартроза**» исследуются роль факторов риска (преморбидный фон патологической наследственности, пищевые стереотипы) и коморбидные состояния (ожирение, варикозное расширение вен нижних конечностей) в развитии и клиническом течении ОА, показателей специфического обследования при ОА, критериев оценки функциональной активности сустава (см. таблицу 1) и анализов результатов лабораторно-инструментального исследования.

Таблица 1

Показатели факториального анализа причин ОА (%)

№	Факторы	Группа 1	Группа 2
1.	Патологическая наследственность заболеваний, связанных с метаболизмом (по генеалогической карте)	29,1%	22,7%
1.1	Ожирение	13,1%	13,1%
1.2	Остеоартроз	11,5%	7,3%
1.3	Варикозная болезнь	8,9%	7,1%
1.4	Сахарный диабет	3,5%	2,2%
1.5	Подагра	2,8%	1,6%
2.	Степень риска наследственных осложнений	46,4%	45,0%
2.1.	Легкая	16,3%	32,8%
2.2.	Средняя	36,5%	34,5%
2.3.	Тяжелая	45,3%	18,1%
3.	Нарушения в пищевых стереотипах	48,3%*	32,9%*
3.1.	Чрезмерное употребление поваренной соли и соленых продуктов	45,0%	35,0%
3.2.	Чрезмерное употребление чеснока, лука, различных пряностей и острых специй	34,6%	22,9%
3.3.	Чрезмерное употребление газированных напитков	28,4%	11,6%
3.4.	Низкое потребление печени и мяса рыбы, курицы	20,0%	15,0%
3.5.	Чрезмерное употребление жирной, жареной пищи	23,8%	10,0%
3.6.	Низкое потребление молока, творога и молочных продуктов	15,3%	11,0%
3.7.	Частое употребление шоколада и кофе	14,0%	11,0%
3.8.	Низкое потребление зелени, овощей и фруктов	8,5%	14,0%
3.9.	Чрезмерное потребление сахара, сладостей и кондитерских изделий	11,2%	7,6%
4.	Гормональные изменения у женщин	64,9%*	36,7%*
5.	Патологические изменения в суставах	51,9%**	29,3%**

Примечание: * - Разница между группами (*- $P < 0,05$; **- $P < 0,001$)

Такие факторы риска, как ожирение (в 1,6 раза), ОА (в 2,4 раза) и варикозное расширение вен нижних конечностей (в 1,5 раза) чаще встречаются у родственников пробанда по материнской линии, т.е. у матерей и бабушек со стороны матери и отца. Сахарный диабет, следуя упомянутому тренду, в 1,3 раза чаще встречается у родственниц пациентов-женщин (9,9%), чем у родственников-мужчин (7,9%). Подагра же, напротив, не встречается у родственников женского пола, показывая абсолютное доминирование (в 14,7 раз чаще) у родственников мужского пола, по сравнению с другими факторами риска развития остеоартроза.

Родословная пациентов в 25,0% случаях имеет легкую степень отягощенности по ревматическим заболеваниям (наличие 1-2 больных), в 38,2% случаях - умеренную (наличие 3-4 больных) и в 28,3% случаях - тяжелую степень отягощенности (наличие значительного количества больных и смертельных случаев).

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

Беременность, гормональные изменения, связанные с полом, множественные аборт и беспорядочная половая жизнь наблюдались у 81 (36,8%) пациента с ОА. Данные факторы были отмечены у 49,4% от общего количества женщин с ОА.

В нашем исследовании большие и малые травмы коленного сустава вследствие вторичного ОА были выявлены у 9,1% пациентов, воспаление суставов (реактивный артрит) - у 25,0%, хирургические манипуляции на суставах - у 5,9% пациентов. Патологические изменения в суставах выявлялись в 1,6 раза чаще у пациентов младше 50 лет, чем у пациентов старше 50 лет. Из вышеупомянутых факторов тяжелый труд и профессиональный стресс чаще встречались у мужчин, тогда как другие виды были характерны для женщин.

Факториальный анализ основных причин развития ОА, а именно - наследственной предрасположенности, нарушений пищевых стереотипов, ожирения и варикозных расширений вен, показывает, что вышеперечисленные факторы имеют довольно высокую коррелятивную взаимосвязь ($r = 0,72$ и $r = 0,50$).

Для оценки боли в суставах и функционального статуса суставов у пациентов с ОА использовались индексы ВАШ, DN4, WOMAC, Лекена, определение скорости ходьбы и критерии экспертов.

При групповом анализе показателей по шкале ВАШ слабо выраженная боль была выявлена у 43 (41,3%) пациентов в возрасте до 50 лет, а у взрослых старше 50 лет слабо выраженная боль не наблюдалась. Боль, в основной группе выраженная, как умеренная (43,3%) и сильная (15,4%), оказалась менее выраженной, чем в контрольной группе в 1,4 и 3,4 раза соответственно (52,6%; 47,4%).

По результатам индекса WOMAC среднее развитие болевого синдрома у общих пациентов (5 вопросов) составило $6,5 \pm 0,5$ см, онемения (2 вопроса) - $3,5 \pm 0,3$ см, степень функционального нарушения (17 вопросов) - $7,5 \pm 0,6$ см. При анализе групп болевой синдром, онемение, функциональные нарушения суставов у пациентов основной группы составили $4,5 \pm 0,2$; $1,5 \pm 0,3$; $6,5 \pm 0,05$ см, а в контрольной группе эти значения составили $8,5 \pm 0,6$; $5,5 \pm 0,2$; $8,5 \pm 0,4$ см, что на 1,9; 3,7; 1,3 был соответственно выше.

По результатам индекса Лекена из общего числа пациентов - 24(12,0%) пациента имели - легкую степень (1-4 балла), 55 пациентов (27,5%) - среднюю (5-7 баллов), 64 (32,0%) - тяжелую степень (8-10 баллов), 47 (23,5%) пациентов - очень тяжелую (11-13 баллов) и 10 (5,0%) пациентов - чрезмерно тяжелую (14 баллов) степень ОА. При анализе основной группы показателей индекса Лекена чрезмерно тяжелой, а в контрольной группе легкой степени не наблюдалось.

В результате нашего исследования было обнаружено, что у 63,7% пациентов отсутствовала хромота или какие-либо ограничения подвижности суставов. В группе пациентов до 50 лет этот показатель составил 38,2%, а в группе пациентов старше 50 лет он оказался соответственно, в 2,3 раза больше.

Снижение скорости ходьбы у пациентов с ОА сравнению с нормой было выявлено в 1,2; 1,3; 1,5; 1,7 раз больше. Определение скорости ходьбы проводилось у пациентов в состоянии покоя. Стоит отметить, что у пациентов контрольной группы скорость ходьбы была ниже, чем у пациентов основной группы.

11(10,6%) пациентов первой группы из-за отсутствия симптомов набрали 0 баллов по опроснику DN4 вследствие чего они не были учтены. Пациенты с 4 баллами и выше составили 2,9% в I группе и 27,6% во II группе, что указывает на превалирование второй группы над первой примерно в 9,5 раз. Было показано, что ОА приводит к снижению качества жизни по мере увеличения возраста из-за появления нейропатической боли.

При анализе результатов лабораторных и инструментальных методов исследования обследованных пациентов вторая группа характеризовалась более сильным прогрессированием заболевания и большим количеством осложнений, чем первая группа. Была отмечена важность скрининга УЗИ по сравнению с рентгенологическим в ранней диагностике ОА.

Результаты генетических исследований представлены в четвертой главе диссертации «Роль и значение генетических показателей в выявлении раннего остеоартроза и их последствий».

Определение полиморфных вариантов вышеуказанных генов выявило определенные генетические особенности в распределении неблагоприятных генотипов и минорных аллелей у пациентов с ОА (n = 100; 68 женщин (68,0%); 32 мужчин (32,0%)) и в контрольной группе, состоящей из условно здоровых людей (n = 97; 70 женщин (72,2%); 27 мужчин (27,8%)).

Возраст пациентов составлял от 23 до 55 лет, в среднем $40,2 \pm 5,3$ года. В 1 основной группе всего 100 пациентов с ОА, из них 60 пациентов с гонартрозом (ГО) – 1.1 группа, 19 пациентов с ГО и остеохондрозом (ОХ) – 1.2 группа, 21 пациент с ГО и коксартрозом (КО) – 1.3 группа и 2 группа, контрольная, которая состояла из 97 относительно здоровых лиц (таблица 2).

Таблица 2

Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма гена TGFb1 915G> C, Arg25Pro в группах и контрольных группах с остеоартрозом

№	Группа	n	Частота аллелей				Частота генотипов					
			Arg		Pro		G/ G		G/C		C/C	
			n	%	n	%	n	%	N	%	n	%
1.	Основная группа n=100	200	150	75,0	50	25,0	57	57,0	36	36,0	7	7,0
1.1	ГО n=60	120	92	76,7	28	23,3*	36	60,0	20	33,3	4	6,7*
1.2	ГО+ОХ n =19	38	30	78,9	8	21,1**	12	63,1	6	31,6	1	5,3**
1.3	ГО+КО n=21	42	33	78,6	9	21,4**	9	42,9	10	47,6	2	9,5***
2.	Контрольная группа n= 97	194	171	88.1	23	11.9	75	77,3	21	21.6	1	1.0

Примечание: разница между группами составляет * p <0,05, ** p <0,001, *** p <0,001.

Частота встречаемости аллелей полиморфизма гена TGFb1 аллель Arg (G) составила 75,0% у пациентов общей группы, 76,7% в 1.1 группе, 78,9% в 1.2 группе, 78,6% в 1.3 группе, 88,7% в контрольной группе, Pro (B) аллель составлял 25,0% от основной группы пациентов, 23,3% в 1.1 группе, 21,1% в 1.2 группе, 21,4% в 1.3 группе и 11,3% в контрольной группе. По сравнению с контрольной группой, доля транспорта аллеля C полиморфного гена TGFb1 915G> C, Arg25Pro в 1.1 группе пациентов с ГО составила 2,1 ($\chi^2 = 6,8$; p = 0,0012; OR = 2,1; 95% SI: 1,91-4,95). и группа 1.2 с ОХ ($\chi^2 = 5,9$; p = 0,0024; OR = 1,9; 95% CI: 1,10-5,40) и группа 1.3 с ГО и КО ($\chi^2 = 5,8$; p = 0,0012; OR = 1,9; 95% CI: 1,51-5,67) было в 1,9 раза выше у пациентов.

Из генотипов в группах гомозиготных генотипов 57,0%, 60,0%, 63,2%, 42,9%, 77,3%, в группах гетерозиготных генотипов 36,0%, 33,3%, 31,6%, 47,6%, 21,6%, 7,0%, 6,7%, 5,3%, 9,5%, 1,0% в группах мутантного генотипа (ch2 = 6,0; p = 0,0014; OR = 2, относительно контрольной группы) 68; 95% SI: 1,2-5,45, ch2 = 5,0; p = 0,003; OR = 2,12; 95% CI: 1,2-6,45, ch2 = 8,85; p = 0,03; OR = 3,8; 95% CI: 1,04-5,65).

Таким образом, полученные результаты позволяют предположить, что ген TGFb1 915G> C, Arg25Pro (rs 1800471) играет ключевую роль в развитии ОА и противовоспалительных процессов при этом заболевании.

При изучении свойств полиморфизма гена VEGFA (G634C) (rs 2010963) было обнаружено, что наблюдалась значительная разница в группе контроля аллеля G у пациентов с ОА.

Аллель G гена VEGFA (G634C) присутствовал у 58,0% пациентов, в подгруппах 60,8%, 47,4%, 59,5%, а в контрольной группе 86,1%; аллель C гена у 42,0% пациентов, в подгруппах 39,2%, 52,6%, 40,5%, а в контрольной группе 13,9%. В первой (ГО) группе частота встречаемости аллеля C составила 39,2% ($\chi^2 = 13,14$; p = 0,0003; OR = 2,98; 95% CI: 1,51-5,67), тогда как в контрольной группе этот показатель составил 13,9%. Однако аналогичные изменения наблюдались у пациентов с ОА в подгруппах 1.2 и 1.3. В частности, уровень неблагоприятного аллеля C по сравнению с контрольной группой в подгруппе 1.2 был в 4,2 раза выше ($\chi^2 = 10,57$; p = 0,0012; OR = 4,23; 95% CI: 1,51-5,67), а в подгруппе 1.3 в 3,3 раза выше ($\chi^2 = 8,85$; p = 0,0003; OR = 3,3.; 95% CI 1,401-5,657). Выявленные значимые различия показали, что аллель C гена VEGFA (rs2010963) был связан с повышенным риском развития ОА (таблица 3).

Таблица 3

Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма гена VEGFA (G634C) в основных и контрольных группах с остеоартрозом

№	Группа	n	Частота аллелей				Частота генотипов					
			G		C		G/G		G/C		C/C	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1.	Основная группа n=100	200	116	58,0	84	42,0	34	34,0	48	48,0	18	18,0
1.1	ГО n=60	120	73	60,8	47	39,2*	22	36,7	29	48,3	9	15,0*
1.2	ГО+ОХ n=19	38	18	47,4	20	52,6***	4	21,1	10	52,6	5	26,3***
1.3	ГО+КО n=21	42	25	59,5	17	40,5**	8	38,1	9	42,9	4	19,0**
2.	Контрольная группа n= 97	194	167	86,1	27	13,9	73	74,2	23	23,7	2	2,1

Примечание: разница между группами составляет * p < 0,05, ** p < 0,001, *** p < 0,001.

Степень сохранения гетерозиготных G/C и мутантных генотипов C/C была в 4,0, 10,5 и 5,68 раз выше, чем в контрольной группе (соответственно 48,3%, 48,3% и 52,6% против 23,7%; 15,0%, 26,3% и 19,0% против 2,1%). Также наблюдались изменения в распределении встречаемости генотипов полиморфизма гена VEGFA (rs2010963). В подгруппах 1.1, 1.2 и 1.3 также отмечались три варианта генотипов, включая носитель редкого мутантного генотипа C/C. В подгруппе 1.1 неблагоприятный гетерозиготный генотип G/C был в 2,7 раза выше, чем в контрольной группе ($\chi^2 = 12,8$; $p = 0,0003$; OR = 2,7; 95% CI: 1,91-10,3), в подгруппе 1.2 в 2,8 раза ($\chi^2 = 12,8$; $p = 0,0003$; OR = 2,8; 95% CI: 1,91-10,3), а в подгруппе 1.3 в 2,75 раза выше, чем в контрольной группе ($\chi^2 = 6,82$; $p = 0,009$; OR = 2,75; 95% CI: 1,31-7,91), а мутантный генотип C/C в подгруппе 1.1 в 4,0, 10,5 и 5,68 раз ($\chi^2 = 1,41$; $p = 0,23$; OR = 4,0; 95% CI: 0,42-24,73, в подгруппе 1.2: $\chi^2 = 1,41$; $p = 0,23$; OR = 10,5; 95% CI : 0,42-24,73 и в подгруппе 1.3: $\chi^2 = 3,5$; $p = 0,061$.; OR = 5,68; 95% CI: 0,79-33,58).

При исследовании характеристик полиморфизма гена VEGFA (rs2010963) было обнаружено существенное различие в частоте встречаемости минорного аллеля C и генотипов G/C и C/C у пациентов с ОА по сравнению с контрольной группой.

Результаты изучения полиморфных вариантов гена VEGFA (rs2010963) в исследовании показали, что минорный аллель C и генотипы G/C и S/S явно повышают риск развития ОА у лиц нашей этнической принадлежности, где наблюдается данное заболевание. Это может свидетельствовать о потере защитного действия основного аллеля G и генотипа G/G у пациентов, что связано с развитием деструктивных воспалительных процессов в эндотелии микротоморов при ОА. Гетерозиготные и мутантные генотипы гена VEGFA (rs2010963) у пациентов с гонартрозом могут указывать на то, что изменения в эндотелии сосудов в результате чрезмерной нагрузки на скелетную систему могут приводить к прогрессированию заболевания.

Таким образом, результаты сравнительного анализа генетических характеристик поведения минорных аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов TGFb1 (rs1800471) и VEGFA (rs2010963) в группах с ОА и условно здоровых показали, что они играют важную роль в патогенезе заболевания у пациентов с ОА.

В пятой главе диссертации **«Анализ результатов лечения больных на ранней стадии развития остеоартроза»** приведены особенности лечения пациентов с ОА и дана оценка его эффективности. В лечении пациентов основной упор был сделан как на немедикаментозное (диетотерапия, режим, лечебная гимнастика, физиотерапия), так и на медикаментозное лечение заболевания.

Оценка результатов лечения проводилась в трех группах. В первую группу вошли 60 пациентов (средний возраст $38,6 \pm 2,7$), получавших стандартное лечение (хондропротекторы (ХП) перорально или

внутримышечно), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и лечебную гимнастику (ЛГ), вторую группу составили 65 пациентов, принимавших стандартные препараты (ХП внутривенно), НПВП, ЛГ, физиотерапию (средний возраст $40,2 \pm 4,3$), третью группу - 55 пациентов, принимавших статины и венотоники в дополнение к вышеуказанным методам лечения (средний возраст $42,7 \pm 3,2$). Пациенты групп сравнения не имели существенных отличий по возрасту, полу, роду занятий, факторам риска, сопутствующим заболеваниям и длительности заболевания.

Всем пациентам были рекомендованы препараты SYSADOA. Первой группе были предложены: терафлекс (глюкозамина гидрохлорид 500 мг + хондроитин натрия сульфат 400 мг) по 2 капсулы 3 раза в день, артра (глюкозамина гидрохлорид 500 мг + хондроитина натрия сульфат 500 мг) по 1 таблетке 2 раза в день. Второй группе - терафлекс адванс (глюкозамина сульфат 250 мг + хондроитинсульфат натрия 200 мг + ибупрофен 100 мг) по 2 капсулы 3 раза в день, румалон (глюкозамингликан + пептидный комплекс) 1 мл в/м 1 раз в день, 25 инъекций на 1 курс лечения, в сумме 2 курса лечения в год, алфлутоп (БАД) 1 мл в/м 1 раз в день, 20 инъекций на 1 курс лечения, в сумме 2 курса лечения в год. Третьей группе рекомендован гиалуром хондро (гиалуронат натрия 60 мг + хондроитин сульфат натрия 90 мг) по 3 мл внутривенно 1 раз в неделю (рис. 1).



Рисунок 1. Обновленные в 2019 году клинические рекомендации и предлагаемые методы лечения по лечению пациентов с ОА (EULAR, ESCEO и OARSI Society)

По данным экспертных критериев, до лечения из 180 пациентов была диагностирована незначительная хромота у 50,0%, значительная хромота у 42,5% и тяжелая хромота у 7,5% пациентов. В ходе лечения (на 10-14 дней) у 73,8% пациентов 1 группы, 55,2% пациентов 2 группы и у 33,3% пациентов 3 группы хромота стала незначительной или отсутствовала вовсе. Увеличение

количества этих пациентов и включением их после лечения в группу пациентов с незначительной хромотой было связано с улучшением состояния пациентов со значительной (23,8%) и тяжелой (2,5%) хромотой.

В первой группе пациентов, получавших лекарственные препараты и лечебную гимнастику, количество пациентов с незначительной хромотой или с её отсутствием увеличилось в 1,4 раза, а количество пациентов со значительной и тяжелой хромотой уменьшилось в 1,5 и 3,0 раза соответственно. Среди пациентов второй группы, получавших лекарственные препараты, лечебную гимнастику и электрофорез, количество пациентов с хромотой или её отсутствием увеличилось в 1,5 раза, количество пациентов со значительной и тяжелой хромотой уменьшилось в 2,3 и 3,0 раза. Внутрисуставное введение лекарственных препаратов в третьей группе привело к увеличению в 2,3 раза количества пациентов с незначительной хромотой или с её отсутствием и к снижению в 2,8 и 3,5 раза количества пациентов со значительной и тяжелой хромотой. Однако во всех трех группах тяжелая хромота сохранялась у 4,6, 3,3 и 0,5% пациентов (таблица 4).

Таблица 4

Клиническая оценка пациентов после лечения

Показатель	Группы	До лечения	Через 10-14 дней	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
Индекс ВАШ	1 группа	65±6,8	53±7,6 ^{ca}	48±5,1 [*]	41±4,9 [*]	33±6,3 ^{**}
	2 группа	68±7,1	45±5,7 [*]	43±6,0 [*]	32±4,8 ^{**}	21±0,5 ^{***}
	3 группа	70±8,7	33±5,9 ^{**}	25±4,7 ^{**}	12±4,5 ^{***}	-
WOMAC	1 группа	76,9±2,8	65,0±2,1 ^{ca}	55,0±2,1 [*]	41,4±2,7 [*]	23,2±2,5 ^{**}
	2 группа	78,8±3,1	52,7±2,7 [*]	42,7±2,7 [*]	35,3±1,8 ^{**}	20,3±1,5 ^{***}
	3 группа	77,2±2,7	45,2±3,6 ^{**}	25,2±3,6 ^{**}	14,5±2,5 ^{***}	-
Индекс Лекена	1 группа	11,8±1,7	8,3±1,8 ^{ca}	7,2±1,9 [*]	6,5±1,5 [*]	4,2±0,7 [*]
	2 группа	10,47±1,4	7,6±1,2 [*]	6,4±1,5 [*]	5,2±1,6 ^{**}	2,3±0,5 ^{**}
	3 группа	12,2±2,1	5,4±1,6 ^{**}	4,3±1,6 ^{**}	2,5±1,7 ^{***}	-
Экспертные критерии	1 группа	48,3±0,5	38,3±0,6 ^{ca}	32,3±0,6 [*]	25,6±0,5 ^{**}	21,3±0,5 ^{**}
	2 группа	45,9±0,6	35,6±0,7 ^{ca}	31,6±0,7 [*]	26,2±0,5 ^{**}	15,9±0,7 ^{**}
	3 группа	46,8±0,7	26,8±0,5 [*]	12,8±0,5 ^{**}	-	-
Индекс DN 4	1 группа	6,7±0,5	5,2±0,6 ^{ca}	4,8±0,6 [*]	4,2±0,5 [*]	2,4±0,6 ^{**}
	2 группа	5,6±0,7	4,8±0,5 ^{ca}	4,2±0,5 [*]	3,6±0,6 ^{**}	1,4±0,7 ^{***}
	3 группа	7,3±0,6	3,2±0,5 [*]	1,2±0,5 ^{**}	-	-

Примечание: изменения в группах анализировали с помощью t-test и теста ANOVA, результаты определяли следующим образом:

ca- Разница после лечения статистически незначима и $p > 0.05$.

* - Разница после лечения статистически значима и $p < 0.05$.

** - Разница после лечения статистически значима и $p < 0.01$.

*** - Разница после лечения статистически значима и $p < 0.001$.

Из-за высокой эффективности лечения в 3 группах пациентов анализ результатов через 1 месяц дал положительные результаты в 2,5 раза больше, чем у пациентов, 1-2 группы, получавших стандартное лечение (рис. 2).

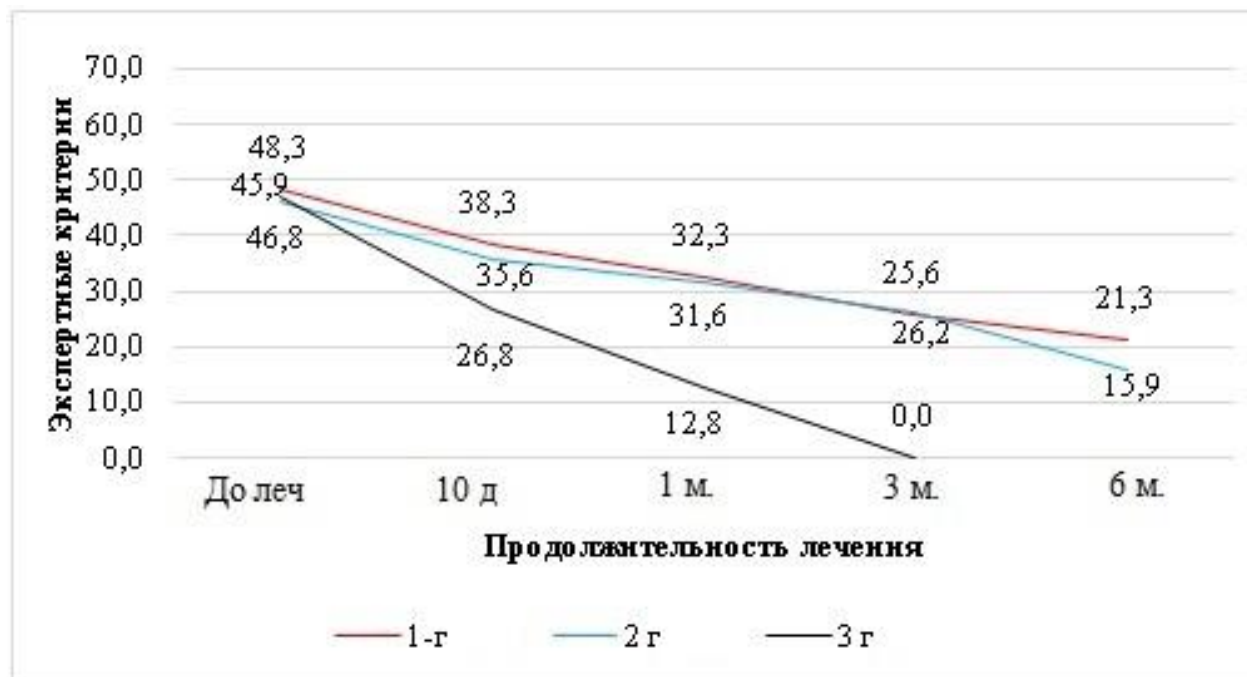


Рисунок 2. Средние показатели по экспертным критериям в группах с проведенным лечением

При оценке эффективности лечебных процедур со стороны пациента по ВАШ из 60 пациентов первой группы 26,2% оценили результат лечения как «хороший», отметив, что их общее состояние изменилось в лучшую сторону. 63,5% пациентов сообщили, что, хотя лечение было полезным, проблемы, связанные с движением, сохранились (удовлетворительный результат). У 10,3% пациентов лечение не дало результата (результат без изменения). Во второй группе по шкале ВАШ из 65 пациентов 44,8% оценили как «хорошо», 49,3% - «удовлетворительно» и 5,9% - без результата. В третьей группе из 55 пациентов 66,7% дали оценку «хорошо», 29,6% - «удовлетворительно» и 3,7% - без результата.

Как в первой, так и во второй группах положительные результаты чаще встречались у пациентов без наследственной предрасположенности ОА, без серьезных травм и сопутствующих патологий (варикозное расширение вен, ожирение). В третьей группе отмечались положительные результаты после рекомендаций, помимо основных лечебных процедур препараты для лечения коморбидных состояний. На основании предложенных методов лечения показатели клинических, лабораторных и оценочных показателей функций суставов у пациентов 3-й группы были в 2,3 и 1,7 раза выше, чем в 1-2-й группах.

Таким образом, при лечении ОА на ранней стадии эффективность намного выше, когда немедикаментозная терапия сочетается в комбинации с

медикаментозной терапией. Начало адекватного лечения после постановки предварительного диагноза, длительная, непрерывная рациональная терапия, соблюдение принципа непрерывности стационарного и амбулаторного лечения, индивидуальный подход к коморбидным состояниям являются основными факторами предупреждения инвалидности при развитии остеоартроза.

ВЫВОДЫ

В результате проведенных исследований диссертации “Особенности клиники, диагностики, лечения и профилактики раннего остеоартроза” представлены следующие выводы:

1. Обнаружена корреляция между факторами риска, способствующими развитию остеоартроза (наследственная предрасположенность - 51,8%, негативные нарушения пищевых стереотипов - 81,3%), коморбидными состояниями (ожирение - 80,9% и варикозная болезнь - 52,0%) с развитием и тяжестью заболевания.

2. Выявление боли по шкале ВАШ ($7,5 \pm 0,7$ см), WOMAC (боль - $6,5 \pm 0,5$ см, скованность - $3,5 \pm 0,3$ см, функциональная способность - $7,5 \pm 0,6$ см), альгофункциональный индекс Лекена (легкая 12,0%, среднетяжелая 27,5%, тяжелая 32,0%, очень тяжелая 23,5% и крайне тяжелая 5,0%), использование экспертных критериев и индекса интенсивности боли DN4, определение походки позволили на ранней стадии обнаружить функциональные изменения суставов и оценить профессиональные навыки пациентов.

3. При ранней диагностике заболевания рентгенологические исследования в 21,4% случаев оказались неинформативными, а у 14,9% этих пациентов ранние признаки ОА были выявлены во время УЗИ. Методы УЗИ и МРТ были очень информативными и, как было показано, важны для выявления патологических изменений мениска и продольного утолщения синовиальной выстилки субхондриальной части соединительной ткани и суставной капсулы.

4. Определена роль полиморфизма гена противовоспалительного цитокина - TGFb1 в минорном аллеле Pro (C) и мутантном генотипе C / C в патогенезе заболевания в группе пациентов с ранне выявленным ОА. Гетерозиготный и мутантный генотипы гена считались патогенными при ОА и сопутствующих варикозных заболеваниях, доказывая, что мутантная форма полиморфизма гена TGFb1 напрямую связана с влиянием хондроцитов на ускорение дегенерации и дистрофии.

5. В результатах исследования полиморфных вариантов гена VEGFA (rs2010963) минорный аллель C и мутантный генотип C/C оказались значимыми. Мутантный генотип VEGFA (rs2010963) был идентифицирован как генетический маркер, предсказывающий тяжесть заболевания. Было

показано, что действие цитокинов TGF β 1 и VEGFA на хондроциты обостряет дегенеративно-дистрофические и воспалительные процессы у пациентов с ОА, которое развивается в раннем возрасте.

6. Эффективность лечения значительно повышалась при лечении ранне выявленного ОА, когда немедикаментозное и медикаментозное лечение проводились в комбинации, с учетом коморбидных состояний. На основании предложенных методов лечения у пациентов 3 группы показатели клинических, лабораторных данных и индексов оценки функции суставов были в 2,3 и 1,7 раза выше, по отношению к 1 и 2 группе.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING THE SCIENTIFIC
DEGREE PhD.04/30.12. 2019.Tib.102.01
AT THE SAMARKAND STATE MEDICAL INSTITUTE**

SAMARKAND STATE MEDICAL INSTITUTE

ISLAMOVA KAMOLA AKRAMOVNA

**FEATURES OF THE CLINIC, DIAGNOSIS, TREATMENT AND
PREVENTION OF EARLY OSTEOARTHRISIS**

14.00.05 – Internal Diseases

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

Samarkand – 2021

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered at the Supreme Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with B2020.2.PhD/Tib 1326.

The dissertation has been prepared at the Samarkand state medical institute. The abstract of the dissertation was posted in three languages (Uzbek, Russian and English (resume)) on the website of the Scientific Council at (www.sammi.uz) and on the website of «ZiyoNet» Information-Educational Portal at (www.ziynet.uz).

Scientific adviser:

Toirov Erkin Sanatovich

Doctor of medical sciences, docent

Official opponents:

Kholmurad Sadullaevich Akhmedov

Doctor of medical sciences

Boboev Kodirjon Tukhtaboevich

Doctor of Medical Sciences, Professor

Leading organization:

Bukhara state medical institute

The defence of the dissertation will be held on «____» _____ 2021, at ____ at the meeting of the Scientific Council PhD.04/30.12.2019.Tib.102.01 at Samarkand state medical institute (Address: 18 Amir Temur str., 140100 Samarkand. Tel./Fax (+99866) 233-30-34, e-mail: ilmiyprorektori@sammi.uz).

The dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Samarkand state medical institute (registered under No. _____). Address: 18 Amir Temur str., 140100 Samarkand. Tel./Fax (+99866) 233-30-34.

The abstract of the dissertation was distributed on «____» _____ 2021.

(Registry recordNo. _____ dated «____» _____ 2021.

A.M.Shamsiev

Chairman of the Scientific council on award of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor

G.Z.Shodikulova

Scientific secretary of the Scientific council on award of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, docent

J.O.Atakulov

Chairman of the scientific seminar of the Scientific council on award of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor, academician

INTRODUCTION (abstract of PhD dissertation)

The aim of the study is to develop proposals and recommendations for improving the methods of predicting the development and clinical course of osteoarthritis based on the clinical, biochemical and molecular genetic features of early-stage osteoarthritis.

The object of the study was a total of 220 people diagnosed with osteoarthritis in the consultation clinic and rheumatology department of the 1st clinic of Samarkand State Medical Institute in 2017-2019, including 104 patients under 50 years of age in the first group, 116 patients over 50 years of age in the second group and 97 patients in the control group. Obtained from relatively healthy individuals.

The scientific novelty of the study is as follows:

substantiated the value of early diagnosis based on the simultaneous use of WOMAC, VAS, Lequesne's algofunctional index, expert criteria, DN4 questionnaire and determination of walking speed to differentiate OA from other joint diseases and determine the maximum treatment method by correctly assessing the functional status of the joints;

substantiated the relationship between the development of joint defects due to a dystrophic process, zones of inflammation, fluid volume, condition of menisci, circulatory disorders and innervation of the joint with peripheral indicators of calcium - phosphorus metabolism, and degenerative processes with ultrasound and MRI data of joints;

it was proved that the Pro / Pro mutant genotype of the TGFb1 gene polymorphism, which transforms the growth factor in patients with newly diagnosed OA, leads in a short time to the formation of osteophytes due to the accelerated process of degenerative-dystrophic processes in the joints;

it has been proved that polymorphism of the vascular endothelial growth factor gene VEGFA is closely associated with OA in patients with metabolic and vascular diseases due to an increase in the C allele and inflammation of the C / C mutant genotype.

Implementation of the research results. Based on the scientific results obtained in the early diagnosis and evaluation of the treatment of OA, which is a multifactorial disease:

on the basis of the timely identification of risk factors for the disease, concomitant conditions, such as varicose veins and obesity, differentiation of the disease from other diseases of the joints and assessment of the functional state of the joint, methodological recommendations "Algorithm for determining risk factors in patients with early osteoarthritis" were approved (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-r / 515 dated November 30, 2020). The introduction of scientific results made it possible for early diagnosis and prevention of complications based on the timely identification of risk factors and a high hereditary predisposition in OA;

on the basis of the results of the study of the TGFb1 gene, which transforms the growth factor, and the VEGFA genes, which increase the permeability of the

vascular endothelium in determining the maximum treatment, the methodological recommendations "Algorithm for program determination of effective treatment of patients with early osteoarthritis" were approved (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-r / 516 dated January 22, 2021). The implementation of scientific results has made it possible to reduce the duration of treatment, prevent disability and improve the quality of life of patients as a result of the use of effective therapeutic measures in the primary health care system in patients with OA;

scientific results on identifying risk factors and concomitant diseases of early OA, optimizing the effectiveness of the programmed system in complex treatment with an accurate assessment of the functional state of the joint, were introduced into healthcare practice, including the clinical practice of the Surkhandarya regional multidisciplinary medical association and the Urgench branch of the TMA of the Khorezm region (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-z / 44 dated March 5, 2021). The application of the results in medical practice made it possible to improve the quality of diagnosis in OA, significantly expanded the provision of specialized high-tech medical care in the course of treatment, reducing the incidence of complications and the degree of disability by 2.3 and 1.7 times, as well as improving the quality of life of patients.

The structure and scope of the dissertation. The content of the dissertation consists of an introduction, five chapters, a conclusion, a list of references and abbreviations. The volume of the dissertation is 117 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; Part I)

1. Исламова К.А., Тоиров Э.С. Качество жизни больных остеоартрозом. //Доктор ахборотномаси. -2019. -№1, С. 40-44. (14.00.00 - № 17)
2. Тоиров Э.С., Исламова К.А., Уралов Р.Ш. Эрта ривожланган остеоартроз касаллигини комплекс даволаш самарадорлиги. //Доктор ахборотномаси.-2019.- №3, С. 98-102. (14.00.00 - № 104)
3. Исламова К.А. Тоиров Э.С. Остеоартроз касаллигининг семизлик фониди клиник кечув хусусиятлари. //Тиббиётда янги кун. -2019. №3(27). С. 109-112. (14.00.00 - № 201/03)
4. Исламова К.А., Уралов Р.Ш., Тоиров Э.С. Эрта ривожланган остеоартроз касаллигининг хавф омиллари. //Биология ва тиббиёт муаммолари. – 2020. - №2 (118). С. 63-66. (14.00.00 - №219/5)
5. Islamova K. A ., Khasanov F. Sh, Toirov E. S. Efficiency Of Intra-Articular Administration In Early Osteoarthritis. The American journal of medical sciences and pharmaceutical research. 2020. 2 (11). Doi 10.37547/TAJMSPR. P. 22-27. (14.00.00 - №19).
6. Islamova K.A, Toirov E.S. Functional evaluation of the effectiveness of intraarticular chondro hyaluronic injection in early knee osteoarthritis. // Journal of Critical reviews. 27.04.2020. p 410-413.

II бўлим (II часть; Part II)

7. Исламова К.А., Тоиров Э.С. Эффективность внутрисуставного введения хондропротекторов при раннем остеоартрозе. //Вестник науки и образования. - Москва -2020. № 9 (87).Часть 3. С. 92-97.
8. Исламова К.А. Ультратовуш текширув усулининг эрта ривожланган остеоартроз касаллигидаги диагностик аҳамияти. //Ўзбекистонда илмий амалий тадқиқотлар мавзусидаги конференция материаллари. Tadqiqot.uz, - Тошкент. -2020. -№15. С. 57-59.
9. Ишонкулова Н.Н., Исламова К.А. Диагностическое значение функциональных индексов при определении тяжести остеоартроза у больных с ожирением. // Инновацион жараёнларни ривожлантиришда олималарнинг урни. Олималар ва иктидорли талабаларнинг Республика илмий-амалий анжуман материаллари. – Самарканд. -2017.- С. 246-251.
10. Исламова К.А. Факторы риска и качество жизни больных остеоартрозом. //«Инновации в медицине» материалы II научно-практической видеоконференции студентов-медиков и молодых ученых с международным участием. Андижан, - 2019.-С. 81-83.
11. Исламова К.А., Тоиров Э.С. Значение факторов риска на качество жизни больных остеоартрозом. // «Молодые ученые – медицине» материалы

XVII научной конференции молодых ученых и специалистов с международным участием, Владикавказ -2019. – С. 75-78.

12. Исламова К.А., Уралов Р.Ш. Качество жизни у пациентов с остеоартрозом и заболеваниями желудочно-кишечного тракта. //“VII глобальная наука и инновация 2019: Центральная Азия” Международный научно-практический журнал. - Казахстан, - 2019 г. – С. 143-145.

13. Исламова К.А. Влияние боли на качество жизни при остеоартрозе. //«Молодые ученые - медицине». Материалы XIX научной конференции молодых ученых и специалистов с международным участием. – Владикавказ, - 2020. – С.122-127.

14. Исламова К.А., Ишонкулова Н.Н. Значение функциональных индексов при остеоартрозе. // «Биология ва тиббиёт муаммолари» №2,1 (95)2017. Материалы научно-практической конференции с международным участием «Мужское здоровье-здоровое поколение», - Самарканд, - 2017 г. С. 152.

15. Султонов И.И., Шарипова З.Ш., Исламова К.А. Лечебные подходы невротических нарушений у больных мужчин остеоартрозом. //«Биология ва тиббиёт муаммолари» №4,1 (92)2016. Материалы научно-практической конференции с международным участием «Мужское здоровье-здоровое поколение», - Самарканд, - 2016 г. – С. 95-96.

16. Абдушукурова К.Р., Исламова К.А., Ахмедов И.А. Диагностическое значение функциональных индексов в определении тяжести остеоартроза у больных с ожирением. //«Тиббиётнинг долзарб муаммолари» мавзусидаги Республика илмий-амалий анжумани туплами. - Урганч 24-25 май. - 2017 йил. – С. 7-8.

17. Исламова К.А., Уралов Р. Определение тяжести остеоартроза у больных с ожирением. // Биология ва тиббиёт муаммолари. Халқаро илмий журнал. Материалы 72 – й научно-практической конференции студентов-медиков и молодых ученых с международным участием. № 2.1 (101) 2018. – Самарканд, - 2018 йил. – С. 125-126.

18. Исламова К.А., Абдушукурова К.Р. Лечебные подходы невротических нарушений у больных деформирующим остеоартрозом. //«Терапевтический вестник Узбекистана», Научно-практический журнал, - Ташкент, - 2019, №2. – С. 97-98.

19. Исламова К.А., Тоиров Э.С. Особенности артериальной гипертензии при остеоартрозе. //«Терапевтический вестник Узбекистана», Научно-практический журнал, - Ташкент, - 2019, №2. – С. 97-98.

20. Исламова К.А. Коморбидность артериальной гипертензии и остеоартроза. //Биология ва тиббиёт муаммолари «Материалы 73 научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием» - Самарканд, - 2019. – С. 146-147.

21. Исламова К.А. Качество жизни у больных остеоартрозом на фоне терапии хондропротекторами. //«Инновации в медицине» материалы II научно-практической видеоконференции студентов-медиков и молодых ученых с международным участием. - Андижан, - 2019. – С. 84.

22. Исламова К.А. Функционал текширувларда семизлик бор беморларда остеоартроз касаллагини клиник хусусиятлари. //«Тиббиётнинг долзарб муаммолари» мавзусидаги Республика ёш олимлар ва иктидорли талабаларнинг илмий-амалий видеоконференция материаллари. - Андижон 27 апрел, - 2020 й. – С. 265.

23. Исламова К.А., Уралов Р.Ш, Тоиров Э.С. Семизлиги бор беморларда остеоартроз касаллигининг клиник хусусиятлари. //«Тиббиётнинг долзарб муаммолари» мавзусидаги Республика ёш олимлар ва иктидорли талабаларнинг илмий-амалий видеоконференция материаллари. - Андижон 27 апрел, - 2020 й. – С. 266.

24. Исламова К.А., Хасанов Ф.Ш. Эрта ривожланган остеоартроз касаллигида ультратовуш текширув усулининг диагностик аҳамияти. //«Тиббиётнинг долзарб муаммолари» мавзусидаги Республика ёш олимлар ва иктидорли талабаларнинг илмий-амалий видеоконференция материаллари. - Андижон 27 апрел, - 2020 й. – С. 267.

25. Исламова К.А. Факторы риска остеоартроза коленных суставов. // ВМСО journal. Abstracts book of the congress. «V международный медико-фармацевтический конгресс студентов и молодых ученых» - Украина. - 2018. – С. 154.

26. Исламова К.А. Изучение функционального состояния сустава при определении степени тяжести остеоартроза. // Материалы XIX всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежь и медицинская наука в XXI веке». - Киров, 5-6 апреля, - 2018. - С. 131-132.

27. Исламова К.А. Качество жизни у пациентов с остеоартрозом и заболеваниями ЖКТ. //«Проблемы медицины и биологии» Международная научно-практическая конференция молодых ученых и студентов Кемерово, 11-12 апреля 2019 г. С. 132-133.

28. Исламова К.А. Физиотерапия муолажаларининг эрта ривожланган остеоартроз касаллигини комплекс даволашдаги ўрни. //Биология ва тиббиёт муаммолари. Материалы 74-й международной научно-практической онлайн конференции студентов-медиков и молодых учёных, посвященной 90-летию Самаркандского государственного медицинского института. – Самарканд, - 2020. – С. 153.

29. Исламова К.А. Качество жизни у больных остеоартрозом на фоне терапии хондропротекторами. //Биология ва тиббиёт муаммолари. Материалы 74-й международной научно-практической онлайн конференции студентов-медиков и молодых учёных, посвященной 90-летию Самаркандского государственного медицинского института. – Самарканд, - 2020. - С. 154.

30. Соловьев С.К., Тоиров Э.С., Исламова К.А. Остеоартроз. Современные методы диагностики и лечения. //Ўқув-услугий кўрсатма тиббиёт олий укув юртлари ревматология мутахассислиги магистратура талабалари ва клиник ординаторлари амалий машгулот иши учун. – Самарканд. - 2018 й.

31. Тоиров Э.С., Хамраев Х.Х., Исламова К.А. Остеоартроз: хавф омиллари, клиник кечуви, диагноз мезонлари ва даволаш. //Ўқув қўлланма магистратура ва клиник ординаторлари мутахассисликлари, дипломдан кейинги таълим “Ички касалликлар” йуналиши малака ошириш ва қайта тайёрлаш курслари учун. – Самарқанд. - 2019 й.

32. Исламова К.А. Абдушукурова К.Р. Эффективность хондропротекторов при лечении больных с остеоартрозом. // «Новые проблемы медицинской науки и перспективы их решений» XVI научно-практическая конференция молодых учёных и студентов с международным участием ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» Душанбе – 2021. - С. 412-413.

Автореферат «Биология ва тиббиёт муаммолари» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида (резюме) даги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

2021 йил 23 июнда босишга рухсат этилди:
Офсет босма қоғози. Қоғоз бичими 60×84_{1/16}.
“Times” гарнитураси. Офсет босма усули.
Ҳисоб-нашриёт т.: 3,4. Шартли б.т. 3,0.
Адади 100 нусха. Буюртма № 23/06.

СамДЧТИ нашр-матбаа марказида чоп этилди.
Манзил: Самарқанд ш, Бўстонсарой кўчаси, 93.