

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

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ПЎЛАТОВ УЛУҒБЕК СУНАТОВИЧ

**РЕВМАТОИД АРТРИТ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА
АНЕМИЯНИНГ КЕЧИШИ ВА ДАВОЛАШ САМАРАДОРЛИГИГА
ГАПТОГЛОБИН ФЕНОТИПЛАРИНИНГ ТАЪСИРИ**

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)

Пўлатов Улуғбек Сунатович

Ревматоид артрит билан касалланган беморларда анемиянинг кечиши ва даволаш самарадорлигига гаптоглобин фенотипларининг таъсири.....

3

Пулатов Улуғбек Сунатович

Влияние фенотипов гаптоглобина на течение и эффективность лечения анемии у больных ревматоидным артритом.....

25

Pulatov Ulugbek Sunatovich

Effect of gaptoglobin phenotypes on the course and efficiency of anemia treatment in patients with rheumatoid arthritis.....

45

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works.....

48

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

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ПЎЛАТОВ УЛУҒБЕК СУНАТОВИЧ

**РЕВМАТОИД АРТРИТ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА
АНЕМИЯНИНГ КЕЧИШИ ВА ДАВОЛАШ САМАРАДОРЛИГИГА
ГАПТОГЛОБИН ФЕНОТИПЛАРИНИНГ ТАЪСИРИ**

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 №B2019.4.PhD/Tib1072 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:	Шодикулова Гуландом Зикрияевна тиббиёт фанлари доктори, доцент
Расмий оппонентлар:	Алиахунова Мавжуда Юсуповна тиббиёт фанлари доктори, профессор Ахмедов Холмурод Садуллаевич тиббиёт фанлари доктори, доцент
Етакчи ташкилот:	Андижон давлат тиббиёт институти

Диссертация химояси Самарқанд давлат тиббиёт институти ҳузуридаги PhD.04/30.12.2019.Tib.102.01 рақамли илмий кенгашнинг 2021 йил «__» _____ соат ____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 140100, Самарқанд шаҳар, Амир Темура 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: 140100, Самарқанд шаҳар, Амир Темура 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



Д.Т. Рабимова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий
котиби, тиббиёт фанлари доктори



Ж.О. Атакулов

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



КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Ҳозирги кунда ногиронликнинг олдини олиш мақсадида ревматоид артрит (РА) касаллиги бутун жаҳон илмий жамоатчилигининг эътибори қаратилган касалликлардан бири. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра "...РА умумий касалликлар тузилмасида учинчи ўринни эгаллайди ва беморларнинг доимий ногиронлигига олиб келади..."¹. Ўз вақтида қўлланилган стандарт даво муолажаларига қарамасдан касаллик бошланганидан 20 йил ўтгач, беморларнинг 60-90% меҳнат қобилиятини йўқотади ва уларнинг учдан бир қисми тўлиқ ногирон бўлиб қолади. РА беморларда ҳаёт давомийлиги аёлларда 3 йилгача, эркакларда 7 йилгача қисқариши кузатилади. Бу касаллик ҳисобига келиб чиқадиган иқтисодий йўқотишлар юрак-қон томир касалликларидан кейинги ўринда туради. РА беморларда анемиянинг учраши касалликнинг оғир кечиши аспекти, бўғим функцияси бузилишининг эрта ривожланиши замонавий диагностика ва даволаш усулларини такомиллаштириш бугунги кунда тиббий ва ижтимоий жиҳатдан долзарб муаммолардан бири ҳисобланади.

Жаҳонда РА касаллигида гуморал ва хужайравий иммунитет тизимини ўрганиш ушбу касалликнинг эрта босқичларида ташхислаш, даволаш ва профилактика усулларини такомиллаштиришга йўналтирилган кенг камровли илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Қатор илмий тадқиқотлар РА билан касалланиш аҳоли орасида анемиянинг кенг тарқалишининг асосий сабабларидан бири эканлигини кўрсатган бўлиб, беморларда гаптоглобин фенотипларини аниқлаш касалликнинг асоратларини эрта аниқлаш, даволаш ва профилактика усулларини такомиллаштириш, клиник кечишини башоратлаш, шунингдек, оғирлик даражасига таъсир қилувчи хавф омиллар, бўғимлардаги эрозив-деструктив ўзгаришларни патогентик механизмларини очиқ бериш, коморбид ҳолатлари ва уларнинг клиник кўринишлар билан боғлиқлигини асослашга бағишланган. РА ва анемия мавжуд беморларда касаллик кечиши ва анемия даражасининг оғирлиги гаптоглобин фенотиби билан боғлиқлигини, хавф омиллар, коморбид ҳолатлар, клиник-биокимёвий ва рентгенологик кўринишлар орасида сезиларли ўзаро муносабатларини баҳолаш тизимини такомиллаштириш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш, жумладан, турли ревматологик касалликларни ташхислаш, даволаш ва олдини олиш сифатини оширишга алоҳида эътибор қаратилмоқда. 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...Ихтисослаштирилган тиббий хизмат кўрсатиш қулайлиги ҳамда сифатини ошириш, тез ва

¹ World Health Organization. Musculoskeletal conditions. 8 February 2021 Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/musculoskeletal-conditions>

шошилишч тиббий ёрдам тизимини янада ислоҳ қилиш, ногиронликнинг олдини олиш...»² каби вазифалар қўйилган. Шундан келиб чиққан ҳолда РА негизида анемия мавжуд бўлган беморларда гаптоглобин кўрсаткичларини эрта диагностика мақсадида аниқлаш ва самарали даволаш долзарб илмий йўналишлардан бири бўлиб ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон “Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида”, 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”, 2018 йил 18 декабрдаги ПҚ-4063-сон “Юқумли бўлмаган касалликлар профилактикаси, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва аҳолининг жисмоний фаоллиги даражасини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Мавзунинг ўрганилганлик даражаси. Замонавий жаҳон адабиётида ревматоид артрит бириктирувчи тўқиманинг сурункали тизимли аутоиммун яллиғланиш касаллиги бўлиб, асосан, периферик бўғимларнинг авж олиб боровчи эрозив - деструктив полиартрити кўринишида кечади (Гадаев А.Г. 2020). Анемия РАда учрайдиган энг кенг тарқалган коморбид ҳолатлардан биридир. РА билан касалланганлар орасида турли турдаги анемиялар кузатилиб, унинг касалланиш даражаси ўртача 51% ташкил этади (Бенца Т.М. 2015). ЖССТ томонидан РА беморларда анемия турлари ва даражаларига баҳо беришнинг бир қанча мезонлари ишлаб чиқилган. Шунга қарамай, ҳар бир ирқ учун анемиянинг гаптоглобин фенотипларига хос ўзгаришларига баҳолаш мезонларини ишлаб чиқишга заруратнинг мавжудлиги таъкидлаб ўтилган. Қатор тадқиқотлар РА билан касалланиш аҳоли орасида анемиянинг кенг тарқалишининг асосий сабабларидан бири эканлигини кўрсатди. РА ва анемия билан оғриган беморларда терапевтик тактиканинг баъзи масалалари ҳали ҳам очиклигича қолмоқда (Ключкова-Абельянц С.А., Суржикова Г.С. 2019). Сурункали касалликлар анемияси учун танлов терапия бўлиб, анемияга олиб келган асосий касалликнинг клиник кўринишларини камайтириш ҳисобланади (Мадун А.Дж., Угхасоро М.Д. 2017). Шундай қилиб, РА билан оғриган

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947 сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида» ги Фармони.

беморларда яллиғланишга қарши дори воситалар билан самарали даволаш уларда сурункали касалликлар анемиясини коррекцияси учун асос бўлиб хизмат қилади.

Асосий касалликни самарали даволаш имконияти бўлмаса, муқобил вариантлар кўриб чиқилади. Сурункали касалликлар анемияси келтирадиган касалликлар фонида темир препаратлари билан даволаш масаласи мунозарали бўлиб қолмоқда (Osman K.S., Aly L.H., El-Hamid W.M.A., Tawfik M.R. 2014). Бундан ташқари, гидроксил радикаллар ҳосил бўлишида иштирок этиб, темир турли тўқималарнинг, жумладан эндотелиал дисфункциянинг шикастланишига, юрак-қон томир асоратлари хавфини ортишига олиб келиши мумкин (Sabau A., Valeanu M., Bolosiu H.D., Craciun A.M. 2013). Темир препаратларини тавсия қилиш ҳам бир қанча саволлар туғдиради, чунки сурункали яллиғланиш фонида оксил гепсидин секрецияси натижасида ичакда темир сўрилиши бузилади (Smugnova G. 2014).

РА гетероген касаллик ҳисобланиб, фақатгина 10% беморларда кўзиш даврининг камдан кам эпизодлари билан, яъни яхши сифатли моноциклик кечади. Учдан икки қисм беморларда эса касаллик секин, аммо зўрайиб боровчи, тўлиқ бўлмаган ремиссия ҳамда тез-тез авжланиш билан кечади. Қолган беморларда эса бўғимларнинг кўп сонли ва оғир зарарланиши тез ривожланиб, ички органлар функциясини бузилиши ҳисобига ўлимга олиб келувчи касалликнинг «ёмон сифатли» варианты шаклланади (Edwards CJ, Fautrel B, Schulze-Koops H, Huizinga TW, Kruger K. 2017). Шунинг учун РА фаолиятини аниқлаш учун ҳозирги вақтда бир нечта кўрсаткичларни бир вақтнинг ўзида рўйхатдан ўтказишга асосланган комплекс ёндашувдан фойдаланиш одатий ҳолдир.

Адабиётлар таҳлили шуни кўрсатадики, бугунги кунда РА касаллигининг иш қобилияти юқори бўлган аҳоли орасида кўпайиши, иш қобилияти пасайиши, ногиронлик кўрсаткичининг ошишига, беморларнинг ҳаёт сифатини пасайишига олиб келиши ревматологиянинг энг долзарб ва тўлиқ хал этилмаган муаммоларидан бири ҳисобланади. РАнинг генетик аспектлари тўлиқ ўрганилмаганлиги ва анемиянинг эрта ривожланиши, даволашнинг оптимал усулини танлашнинг етишмаслиги, коморбид ҳолатларнинг кўшилиб кечиши касалликни оғирлик кўрсаткичини анча мураккаблаштиради. РА билан касалланган беморларни замонавий даволаш усулларидан фойдаланишга қарамай, ишга лаёқатли аҳоли орасида анемиянинг учраши, 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 «Юқумли ва юқумли бўлмаган ижтимоий аҳамиятга эга бўлган инсон организми касалликларининг олдини олиш, ташҳис қўйиш ва даволаш бўйича илғор технологияларни ишлаб чиқиш» (2018-2021 йй) мавзусидаги илмий лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади ревматоид артритда анемия структураси, унинг юзага келиш сабаблари, прогностик аҳамияти ва гаптоглобин фенотипларини эътиборга олган ҳолда мутаносиб даволаш тамойилларини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ревматоид артритга чалинган беморларда анемияни учраш даражасини ва клиник – лаборатор кўрсаткичларни турли фенотипдаги гаптоглобин тизимига боғлиқ ҳолда аниқлаш;

ревматоид артритга чалинган беморларда анемиянинг структурасини аниқлаш мақсадида қон зардобидида темир, трансферрин ва ферритин миқдорини баҳолаш;

ревматоид артрит анемия билан кечганда яллиғланиш маркёрлари ЦЦПА, СРО ва гаптоглобин кўрсаткичлари ўртасидаги боғлиқликни баҳолаш;

гаптоглобиннинг турли фенотипларига мансуб беморларда анемия синдромини РА клиник кечиши ва прогнозига таъсирини аниқлаш;

гаптоглобиннинг турли фенотипларига мансуб беморлар қонида темир, трансферрин ва ферритин миқдоридидаги ўзгаришлардан келиб чиқиб РАнинг стандарт давосига қўшимча муқобил усулларни танлаш ва тадбиқ этиш;

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2016-2020 йилларда Самарқанд шаҳар тиббиёт бирлашмаси кардиоревматология бўлимида ревматоид артрит ташҳиси билан даволанган жами 214 нафар беморлар ҳамда назорат гуруҳ 20 нафар нисбатан соғлом кишилар танлаб олинди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида ревматоид артрит ташҳиси билан даволанган беморларда умумклиник, биокимёвий, иммунологик ва феррикинетиқ тадқиқотлар учун вена қони ва зардобини олинди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, тиббий-ижтимоий, гематологик, биокимёвий, иммунологик, инструментал ва статистик тадқиқот усулларидадан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

ревматоид артритда темир алмашинуви кўрсаткичлари эркин темир, трансферрин миқдорининг камайиши ва ферритин миқдорининг ортиши касаллик фаоллиги даражасига бевосита боғлиқлиги аниқланган;

темир танқислиги ва сурункали касалликлар анемияларининг қўшилиб келиши беморларда гематологик индекснинг чуқурроқ ўзгаришлари, бўғимларнинг яллиғланиш жараёни ва касаллик давомийлигининг анемияни оғирлик даражаси билан корреляцияси асосланган;

РА ва анемия мавжуд беморларда Нр 2-2 фенотипи мавжудлиги касаллик фаол кечиши ва оғир даражада анемия келтириб чиқариш эҳтимолини ошириши асосланган;

ревматоид артрит билан оғирган анемияси мавжуд беморларда Нр 2-2 фенотипини хисобга олган ҳолда яллиғланишга қарши даво самарадорлиги ва хавфсизлигини баҳолашиб, касалликнинг белгилари камайишига олиб келиши аниқланган;

РА беморларда анемиянинг турли вариантларини эрта ташхислаш темир танқислик анемиясининг эрта белгиси ферритин ва трансферрин даражаси, сурункали касалликлар анемиясида эса СРО ва гемоглобин кўрсаткичи ўзгаришлари билан беморларда юқори ассоциацияси исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижаси қуйидагилардан иборат:

гаптоглобиннинг турли фенотипларига мансуб беморларда анемия синдромини РА клиник кечиши ва прогнозига таъсирини аниқлаган;

РА беморларда анемия турини аниқлаш учун гемоглобин ва СРО, темир танқислик анемия шаклини аниқлаш учун феррокинетика кўрсаткичларини мезон қилиб олиш тавсия этилган;

РА ва анемия кечишини башорат қилиш мезонлари такомиллаштирилган, бу эса бирламчи звеноларда эрта ташхислаш имконини берадиган дастур, самарали даво комбинацияларини қўллаш ҳамда соғлом турмуш тарзига тарғиб қилувчи алгоритм ишлаб чиқилган;

анемия билан кечган ревматоид артрит клиник кечиши оғирлигини башорат қилувчи омили сифатида Нр 2-2 фенотипининг аҳамияти аниқланган;

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, феррикинетик, инструментал усуллар, статистик тадқиқот усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, барча рақамли маълумотлар замонавий компьютер технологияларни қўллаб ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг ҳалқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, чиқарилган хулоса ва олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти РА беморларда хавф омилларининг роли, уларни аниқлаш бўйича тадқиқотлар, беморларда сурункали касалликлар анемияси ҳамда темир танқислик анемияси ривожланишининг механизмлари ва ташхислаш мезонларни ишлаб чиқилиши, анемия ривожланишида ўткир яллиғланиш оқсилларини аҳамияти, ҳамда гаптологин фенотипга боғлиқлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти РА беморларда анемиянинг турларини ривожланишида нафақат ўткир яллиғланишли оқсиллар балки феррокинетик кўрсаткичлар аҳамиятлилиги, анемия турини ва даражасини белгилашда ишлаб чиқилган дастур, биокимёвий ва инструментал 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 ревматоид артрит билан касалланган беморларда анемиянинг кечиши ва даволаш самарадорлигига гаптоглобин фенотипларининг таъсирини баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

касалликнинг хавф омилларини коморбид ҳолатларини вақтида аниқлаш, РА ва анемия бирга кечганда касаллик кечиши, ҳамда бўғимнинг функционал ҳолатини баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган «Ревматоид артрит ва анемияни гаптоглобин полиморфизмига боғлиқ ҳолда эрта ташхислаш алгоритми» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 8 октябрдаги 8н-р/327-сон маълумотномаси). Илмий натижаларнинг жорий қилиниши ревматоид артрит ва анемияни гаптоглобин полиморфизмига қараб эрта ташхислаш, ногиронликни камайтириш, даволаш самарадорлигини ошириш билан биргаликда касалликнинг асоратларини камайтириш имконини берган;

ревматоид артрит ва анемияни гаптоглобин полиморфизмига қараб эрта даволашда организмнинг ўткир фаза оксиллари ва феррокенитик кўрсаткичларига асосланган ҳолда такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Жиззах ва Самарқанд шаҳар тиббиёт бирлашмаларининг клиник амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 22 декабрдаги 8н-д/266-сон маълумотномаси). Олинган натижаларнинг амалиётга тадбиқ этилиши, эрта ташхислашни, касаллик кечишини башорат қилиш, ўз вақтида келиб чиқадиган асоратларни профилактикасини оптималлаштиришга, ҳамда беморлар ҳаёт сифатини яхшилаб, даволаш чора-тадбирларининг самарадорлигини ошириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 6 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан 3 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 11 та илмий иш нашр этилган, шу жумладан 5 та мақола, улардан 3 та республика ва 2 та халқаро журналларда, барчаси Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда эълон қилинган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 118 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва аҳамияти, ушбу ишга талаб асослаб берилган, тадқиқот мақсади, вазифалари, тадқиқот объекти ва предмети тавсифланган, мазкур тадқиқотларнинг республика фан ва технологияларининг 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 натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, чоп этилган ишлар ва диссертациянинг таркибий тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Анемия билан асоратланган ревматоид артрит ривожланишининг этиопатогенетик механизмлари ва даволашга замонавий қарашлар»** деб номланган биринчи бобида мавзу бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижалари, хорижий ва маҳаллий адабиётлар таҳлили батафсил ёритилган. Адабиётлар мушоҳадасида тадқиқот мақсадидан келиб чиққан ҳолда дунёдаги ва Ўзбекистондаги ревматоид артрит билан касалланган беморларда анемиянинг келиб чиқиш муаммоси ва расмий статистика маълумотлари таҳлили ўтказилган. Ўтказилган тадқиқотлар унинг патогенезида цитокинлар ва бошқа яллиғланиш омилларининг фаоллашувини исботлади. Бу жараёнлар нафақат бўғимларни яллиғланишига, балки бошқа аъзо ва тизимларнинг шикастланишига ҳам олиб келади. Жумладан, РАда ривожланадиган анемия синдромининг ривожланишидир. Аммо клиник амалиётга янги самарали дори воситаларни тадбиқ этилишига қарамасдан уларнинг самарадорлигининг сустлиги айниқса анемия синдроми кузатилганида яққол намоён бўлади. Бу эса РА беморларни, айниқса анемия синдроми билан кечганида, уни эрта ташхислаш ва самарали дори воситаларини амалиётга тадбиқ этишини талаб қилади. Юқорида қайд этилганлар бизнинг изланишимизни мақсадини белгилади.

Диссертациянинг **«Тадқиқот материаллари ва қўлланилган усулларнинг тавсифи»** деб номланган иккинчи бобида клиник материаллари тавсифи ва қўлланилган тадқиқот усуллари тўлиқ баён этилган. Тақдим этилган тадқиқот 2016-2020 йиллар давомида РА билан касалланган 214 беморни текшириш ва кузатишда олинган маълумотларга асосланган. Тадқиқот Самарқанд шаҳар тиббиёт бирлашмасининг марказий шифохонасида кардиоревматология бўлимида ўтказган. Назорат гуруҳини 20 нафар шартли соғлом одамлардан иборат. Барча беморлар икки гуруҳга: биринчи гуруҳ (солиштира гуруҳ) 50 нафар РА мавжуд беморлар, иккинчи гуруҳ (асосий гуруҳ) 164 нафар РА ва анемия мавжуд бўлган беморлар гуруҳига ажратилди.

РА ташхиси Америка ревматологлар ассоциацияси (АРА)/Европа ревматизмга қарши лигаси (EULAR 2016) томонидан қабул қилинган асосий мезонларга асосланган ҳолда тасдиқланган. Беморларни текшириш умумий қабул қилинган клиник, лаборатор ва инструментал усуллар ёрдамида амалга оширилган. Бўғим синдромнинг микдорий кўрсаткичларидан қуйидагилар: оғриқ индекси (балл билан), эрталаб қотишиш давомийлиги (дақиқада), артикуляр индекс (балл билан), П. Ли тести (балл билан) ва қўлларнинг манипуляция қобилияти (% билан) аниқланган. Касалликнинг фаоллик даражаси ҳамда бўғим синдромининг яққоллик даражаси оғриқли ва шишган бўғимлар сони, DAS 28 ва CDAI индекси билан, бўғимлардаги оғриқ эса 100-миллиметрли визуал аналогик шкала (ВАШ) ёрдамида баҳоланган.

РА касаллиги учун аҳамиятли бўлган лаборатор (умумий қон таҳлили, қондаги РО, СРО, ЦЦПА (циклик цитруллин пептидга қарши антитана), ферритин, трансферин, эркин темир, гаптоглобин миқдори ва фенотиплари) ва инструментал (рентген, УТТ ва МРТ) текширувлари гуруҳларда ўтказилган.

Анемияни даволаш мақсадида биз унинг келиб чиқиш негизига ва анемиянинг даражасига кўра даво муолажаларини олиб бориш учун асосий гуруҳдаги беморларни 3 та кичик гуруҳларга бўлдик: ПА кичик гуруҳи РА+СКА мавжуд 83 нафар бемор, ПВ кичик гуруҳи РА+ТТА мавжуд 52 нафар бемор, ПС кичик гуруҳи 29 нафар антианемик даво муолажаларини қабул қилмаган беморлар.

Олинган маълумотларга ишлов бериш персонал компьютернинг Microsoft Excel дастурли пакети ҳамда “STATISTICA 6.0” дастурли пакети ёрдамида таҳлил этилди. Тавсифий статистика усуллари ўз ичига меъёрий тақсимланишга эга бўлган белгиларнинг ўртача арифметик (M), ўртача қиймат хатоси (m) ҳамда ўртача квадратик оғишни (σ) олди. Диссертация ишида биз томондан олинган натижалар фарқини ишонарлилик даражасини текшириш мақсадида ҳисоблар ўтказилди. Ушбу текширув учун Манн-Уитнинг нопараметрик U-мезонлари, t-Студентнинг параметрик мезонидан фойдаланилди. Қийсланаётган кўрсаткичлар ўртасидаги фарқ эҳтимоли 0,05 кам бўлса статистик жиҳатдан ишонарли ($P < 0,05$) деб ҳисобланди. Қийматларнинг ўзаро боғлиқлигини баҳолаш мақсадида корреляцион таҳлил усулидан фойдаланилди.

Диссертациянинг «**Ревматоид артрит билан касалланган беморларда анемияни ривожланиши**» деб номланган учинчи боби уч бўлимдан иборат бўлиб, биринчисида ревматоид артрит билан касалланган беморларнинг клиник тафсифи келтирилган. Иккинчи бўлимида ревматоид артрит билан касалланган беморларда анемиянинг турлари ва даражасини касаллик кечишига таъсири тўғрисида бўлса, учинчи бўлимида эса ревматоид артрит беморларда гаптоглобин шаклига кўра касалликни кечишини баҳолаш ҳақида келтирилган.

Ревматоид артритни 214 нафар беморларда кечишини таҳлил қилиш уларнинг барчасида касалликнинг секин ривожланиш босқичи, полиартритлар мавжудлиги, ҳамда 127 (59,3%) нафар беморларда ревматоид омилнинг мавжудлигини кўрсатди. Беморларнинг ўртача ёши $49,46 \pm 0,80$ йилни ташкил қилиб, шулардан 61 нафари (28,5%) эркак ва 153 нафари (71,5%) аёллар бўлди. Кузатув гуруҳларидаги беморларда касаллик давомийлиги 1 йилдан 25 йилгачани ташкил қилиб, ўртача $8,3 \pm 0,71$ йил бўлди. Тадқиқотдаги РА беморларнинг атиги 73 нафарида (34,1%) касаллик давомийлиги 5 йилгача, 5 йилдан 10 йилгача - 91 нафарида (42,5%), ва 10 йилдан ортиғи – 50 нафар (23,4%) беморларда кузатилди (1 жадвал). Тизимли ўзгаришлар бўлган беморлар тадқиқот гуруҳидан чиқарилди, касалликнинг фақатгина бўғим шакли бўлган беморлар кузатилди. Кузатувдаги беморларда бўғим синдроми билан бир қаторда умумий ҳолсизлик (88,3%), жаклдорлик, уйку ва диққат бузилишлари (36,9%), кўзғалувчанлик (18,7%), кўрқув (6,1%)

каби шикоятлар кузатилди. Бизнинг маълумотларга кўра, анемия РА бўғимдан ташқари етакчи белгиси бўлди. Анемия кузатувдаги 164 нафар беморларга хос бўлди (76,6%) (1-жадвал).

1-жадвал

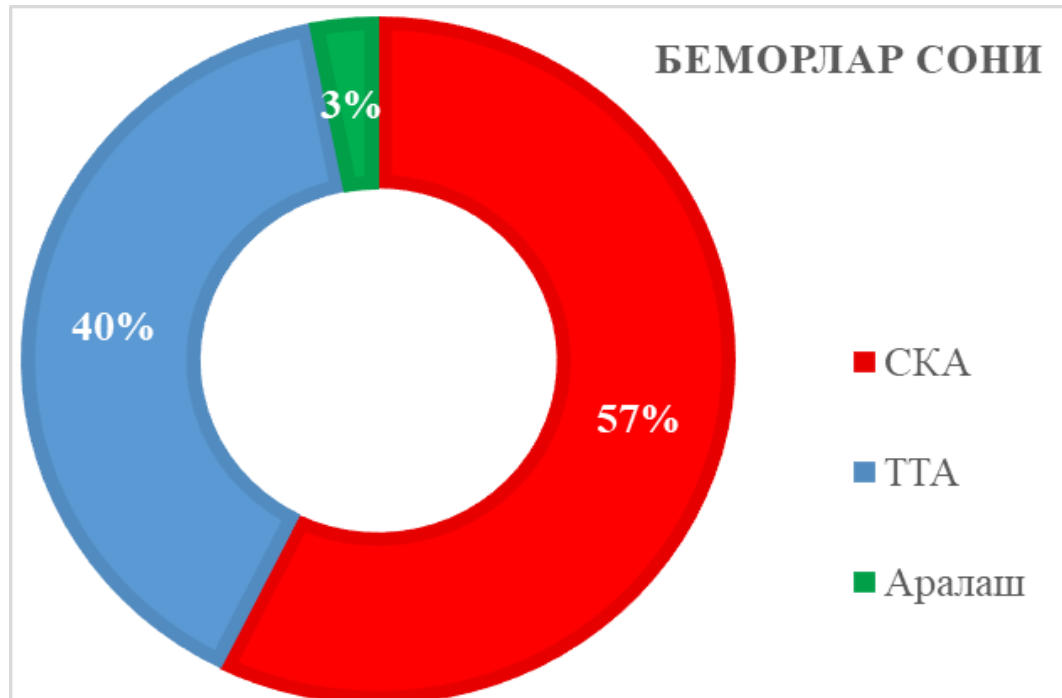
РА беморларнинг клиник-функционал тавсифи

Белгилар	n, M±m	%
Беморлар сони	214	100,0
Бўғим синдроми		
Учтадан ортиқ бўғимлар артрити (%)	214	100,0
Бўғимларда эрталабки карахтлиқ давомийлиги, дақиқа	145,2±3.4	
Қўл кафти бўғимлари артрити (%)	214	100%
Симметрик артрит (%)	214	100%
Оғриқли бўғимлар сони	25,2±0,6	
Шишган бўғимлар сони	15,9±0,4	
ЭЧТ, мм/с	32,52±1,19	
Оғриқ, ВАШ, см	5,1±0,1	
R°-босқичлар:		
I (%)	12	5,6
II (%)	118	55,1
III (%)	79	37,0
IV (%)	5	2,3
Ревматоид тугунчалар	49	22,9
Ревматоид омил (%)	127	59,3
DAS28:		
< 2,6 (%)	15	7,0
2,6 — 3,2 (%)	53	24,8
3,2 — 5,1 (%)	106	49,5
> 5,1 (%)	40	18,7
БФЕ:		
0	3	1,4
I (%)	17	7,9
II (%)	90	42,1
III (%)	91	42,5
IV (%)	13	6,1
HAQ:		
< 1-20(%)	0	
21-40(%)	125	58,4
41-60 (%)	89	41,6

Беморлардан йиғилган маълумотларга кўра, касалликнинг белгилари ўртача $34,4 \pm 2,11$ ёшда пайдо бўлган. Уларни пайдо бўлишидан то якуний ташхис тасдиқлангунча кўпчилик беморларда узоқ муддат ўтди ва ўртача вақт 12 ойни ташкил қилган. Бунинг асосий сабаби турли хил шифокорлар назоратида бўлишидир. Бирламчи муружатда РА ташхиси қўйилиши атиги 54 нафар (25,2%) беморларда бўлди. Кўпчилик беморларга ревматизм, реактив артрит, қиёсланмаган артрит ва остеоартроз ташхиси тахмин қилинди.

Ўз навбатида, беморларда эрталабки қарахтлик ўртача $145,2 \pm 3,4$ дақиқа давом этган, ЭЧТ миқдори эса – $32,52 \pm 1,19$ мм/с бўлган. Шунини таъкидлаш лозимки, барча (100%) беморларда симметрик артрит, жумладан 3 тадан ортиқ бўғимларни зарарланиши кузатилган. Шу билан бир қаторда, барча беморларда (100%) қўл қафтини зарарланиши кузатилиб, оғриқли бўғимлар сони ўртача - $25,2 \pm 0,6$, шишган бўғимлар $15,9 \pm 0,4$ та бўлди.

Адабиётлардан маълумки, РАда анемиянинг бир неча турлари кузатилиши мумкин. Жами 214 РА беморлардан 50 нафаридан анемия кузатилмади, 164 нафар беморларда эса анемиянинг турли даражалари ва шакллари аниқланди. Бизнинг тадқиқотимизда 164 нафар РА анемияси мавжуд бўлган беморларнинг 94 нафаридан (57,3%) сурункали касалликлар анемияси (СКА), 65 нафар (39,6%) беморларда темир танқислик анемияси (ТТА), 5 нафар (3,1%) беморларда эса уларнинг аралаш тури кузатилди (1-расм).



Расм 1. Асосий гуруҳ беморларда анемияни турлари ва учраш даражаси

Хар бир турда анемия даражаларини таҳлил қилганимизда РА ТТА мавжуд бўлган беморларда статистик ишонарли анемиянинг 1- даражаси 73,8% беморларда кузатилди, 2- даражаси эса 23,1% да учради. РА СКА мавжуд бўлган беморлар гуруҳида анемиянинг 1- даражаси атиги 11,7%, 2-

даражаси – 55,3%, 3- даражаси – 28,7%, 4- даражаси эса – 4,3% беморларда учради, яъни бу турда анемияни оғир кечиши кузатилди. РА СКА ҳамда ТТА мавжуд бўлган гуруҳ беморларда анемия яна ҳам оғир кечди: анемиянинг 1- даражаси кузатилмаган бўлса, 2- даражаси 20% беморларда, 3- ва 4- даражаси эса бир хилда 40% беморларда учради. Шуларга мос равишда гематологик ва феррокинетик кўрсаткичларнинг ўзгариши кузатилди.

Ўзбек миллатига мансуб одамлар орасида гаптоглобин фенотип Нр 2-1 (50,0%) устун бўлса, Нр 1-1 частотаси ва Нр 2-2 15,0 ва 35% ни ташкил қилади (2-жадвал). РА беморларда Нр 1-1, Нр 2-1 ва Нр 2-2 фенотиплари учраш частотаси 19,6; 55,1 ва 25,2% ни ташкил қилди, яъни Нр 1-1 ва Нр 2-1 фенотиплари бир мунча устун бўлиб, Нр 2-2 фенотипи камроқ учради. Бундан ташқари, Нр 1-1 фенотипи аёл беморлар орасида кўпроқ учрайди (эркаклар билан нисбати - 1: 5,5).

Шуни айтиш жоизки, анемиясиз кечувчи РА беморларда Нр 1-1 фенотипи 34%да учраган бўлса, Нр 2-1 фенотипи 66%гача ортди, Нр 2-2 фенотипи эса учрамади. Анемия билан кечувчи беморларда эса Нр 1-1 фенотип юқоридаги гуруҳга нисбатан 2 марта кўп учради, Нр 2-2 фенотипининг учраши эса 28%гача кўтарилди. РАл беморларда СКА кузатилган беморларда Нр 1-1 фенотипи анемия кузатилмаган беморларга нисбатан энг кам фоизда (13,8%) учраган бўлса, Нр 2-1 фенотипини учрашининг пасайишга мойиллиги аниқланди, Нр 2-2 бўлган беморларнинг сони 31,9%гача ортди. ТТА бўлган беморлар гуруҳида Нр 1-1 фенотипи бўлган беморлар сони СКА бўлган беморларга нисбатан тахминан 2 марта кўпайди, Нр 2-2 фенотипинг учраши эса 20%гача ортди. Бу фенотипнинг энг кўп учраши эса РА+СКА+ТТА беморлар гуруҳида кузатилди (60%).

2 жадвал

РА беморларда гаптоглобин фенотипларини учраш частотаси

Гуруҳлар	Нр 1-1		Нр 2-1		Нр 2-2	
	n	%	n	%	n	%
Соғлом, n=20	3	15,0	10	50,0	7	35,0
Умумий РА, n=214	42	19,6	118	55,1	54	25,2
РА, n=50	17	34,0	33	66,0	0	0,0
РА+анемия, n=164	29	17,7	89	54,3	46	28,0
РА+СКА, n=94	13	13,8	51	54,3	30	31,9
РА+ТТА, n=65	15	23,1	37	56,9	13	20,0
РА+СКА+ТТА, n=5	1	20,0	1	20,0	3	60,0

Изоҳ: солиштирма гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан ишонarli ($P < 0,05$)

Демак, РА беморлар организмнинг фенотипик хусусиятлари анемияни ривожланишига мойилликни белгилайди, ҳамда қандай турдаги анемия ривожланиши мумкинлигини прогнозлаш имконини беради.

Гаптоглобин фенотипларини анемиянинг даражасига кўра тақсимланишини таҳлил қилганимизда Нр 1-1, Нр 2-1 ва Нр 2-2 фенотиплари 20,3; 61,0 ва 18,6%да учрашини кузатдик. Анемия оғирлашиб борган сари Нр 1-1 ва Нр 2-1 фенотипларини учраш частотасини камайиб бориши, Нр 2-2ни ортиши аниқланди. Демак, Нр 2-2 фенотип анемияни оғир кечишидан далолат беради.

Диссертациянинг «**Анемия билан кечувчи ревматоид артрит билан касалланган беморларни даволаш**» деб номланган тўртинчи боби икки бўлимдан иборат бўлиб, биринчисида ревматоид артрит беморларни комплекс даволаш усуллари келтирилган. Иккинчи бўлимида ревматоид артрит беморларда анемияни даволаш самарадорлиги ҳақида фикр юритилган.

РА касалларни даволаш замонавий тиббиётнинг мураккаб муаммоларидан биридир. Даволаш усули РА шаклига, яллиғланиш жараёнининг фаоллик даражасига, касалликнинг босқичига, РА ривожланиш тезлигига, беморнинг ёшига ва қўшма касалликларга боғлиқ. РА беморларда терапевтик усулни танлашда биз патологик жараён фаоллигини, оғриқ даражасини, узоқ муддатли асосий дориларни қўллашни ва физиотерапевтик терапияни ўтказишни назарда тутдик.

Яллиғланишга қарши терапия стероид бўлмаган ва стероид яллиғланишга қарши дорилар билан ўтказилди. 192 нафар беморларга (89,7%) гормонал даво билан биргаликда ностероид яллиғланишга қарши дорилар (НЯҚД) буюрилди: ичишга (преднизолон) - 15 бемор, бўғим ичи инъекциялари (кеналок, дипроспан) - 8 бемор, парентерал - 11 бемор. Патологик жараённинг юқори ва ўрта даражадаги фаоллиги бўлган РА бўлган беморларда ёки бемор касалхонага ётқизилишидан олдин глюкокортикостероидлар (ГКС) қабул қилган бўлса, даволаниш гормонларни парентерал юбориш билан бошланди. Преднизолон, депомедрол, солимедролнинг бошланғич дозаси кунига 45-60 мг. Препаратлар вена ичига юборилди (100-200,0 мл физиологик эритма ёки 5% глюкоза эритмасига). Жараёнларнинг сони 2-4 тани ташкил этди. Кейин даволаниш ичишга ГКС тайинлаш билан давом эттирилди (кунига 10-15 мг дозада).

НЯҚД барча беморларга буюрилган. Препаратнинг суткалик дозасини танлаш патологик жараённинг фаоллик даражаси ва оғриқнинг оғирлигига қараб амалга оширилди. ЦОГ-1 ва ЦОГ-2 нинг тез-тез ишлатиб турадиган селектив бўлмаган ингибиторлари: арилацетил кислота ҳосилалари (волтарен, ортофен, диклофенак, диклонат, диклоберл), пропион кислотаси (ибупрофен, напроксен), эстродиол дорилар (артротек) ва селектив ЦОГ-2 ингибитори: нимесил, целебрекс, ациклофенак. НЯҚДни даволашда 43 беморда эпигастрал оғриқлар, кўнгил айниш, иштаҳанинг пасайиши, ошқозон ёниши, шиширади (гастропатия белгилари), 12 – аллергия тошмалар ва 8 – турли даражадаги қон кетиш.

Асосий дориларни танлашда беморларнинг ёши, касалликнинг давомийлиги ва патологик жараённинг фаоллиги даражаси ҳисобга олинган. Лефлунамид 61 беморга буюрилган, Делагил ва Плакенил 47 та беморга, салазопиридазин, сульфасалазин - 40 та беморга ва метотрексат - 66 та беморга буюрилган. Делагил ва сульфасалазин қабул қилинганда препаратларнинг ноўя таъсири кузатилмади, лекин метотрексат қабул қилганда эса 2 нафар беморда тери тошмаси қайд этилган. Беморларни даволаш натижаларини баҳолаш Россия Тиббиёт фанлари академиясининг Ревматология илмий-тадқиқот институти мезонларига мувофиқ амалга оширилди. Бундай ҳолда, беморларнинг умумий ҳолати, бўғимларнинг ҳаракатланиш фаоллиги ҳолати, артикуляр синдром ва лаборатория параметрларининг ўзгариши (ЭЧТ, С-реактив оксил, фибриноген ва бошқалар) ҳисобга олинган. Даволаш эффеќти яхши (4-5 балл), қониқарли (3 балл) ва қониқарсиз (2 бал) деб белгиланди. Даволашнинг таъсири ҳар бир гуруҳда гаптоглобин фенотипларига қараб алоҳида баҳоланди.

Анемиясиз кечувчи РА беморларнинг 14 нафари (28%) лефлунамид, 6 нафари (12%) – делагил, 19 нафари (38%) – метотрексат ва 11 нафари (22%) – сульфасалазин қабул қилган. Бу гуруҳда 17 нафар (34%) бемор НЯҚД қабул қилган бўлса, 33 таси (66%) – ГКС+НЯҚДлар қабул қилган. Анемия кузатилган асосий гуруҳ беморларнинг 47 нафари (28,7%) лефлунамид, 40 нафари (24,4%) – делагил, 48 нафари (29,3%) – метотрексат ва 29 нафари (17,7%) – сульфасалазин қабул қилган. Бу гуруҳда атиги 8 нафар (4,9%) бемор НЯҚД қабул қилган бўлса, 156 таси (95,1%) – ГКС+НЯҚДлар қабул қилган, яъни ГКС қабул қилувчилар 1,46 марта кўп бўлган ва касалликни оғир кечишидан далолат беради.

Анемияни даволаш мақсадида биз унинг келиб чиқиш негизига ва анемиянинг даражасига кўра даво муолажаларини олиб бордик. жумладан, РА ТТА мавжуд бўлган барча 65 нафар (100%) беморларга темир тутувчи препаратлар буюрилди. РА СКА бўлган 95 беморлардан 21таси (22,1%) эритропоетин ва темир препаратлари қабул қилган бўлса, қолган 74 нафари (77,9%) фақат эритропоетин буюрилди, РА СКА ва ТТА мавжуд бўлган 5 нафар (100%) беморларнинг барчасига эритропоетин ва темир препаратлари буюрилди. Барча препаратлар ёшга ва анемия даражасига кўра стандарт усул ва миқдорларда қабул қилиш буюрилди. Даволаш муолажалари 3 ой давомида ўтказилди. Даволашнинг самарадорлиги гематологик кўрсаткичларнинг силжиши билан баҳоланди.

Ўтказилган тадқиқотлар анемиясиз кечувчи РА беморларда даво муолажаларини ўтказиш гематологик кўрсаткичларга кўпам таъсир этмади (3-жадвал). Биз фақат ишонарли ЭЧТ 1,23 ($P<0,05$) марта пасайганини кузатдик, лекин, шунга қарамай, бу кўрсаткич 1,66 ($P<0,001$) марта юқорилигича сақланиб қолганини кузатдик.

Анемия билан бирга кечадиган РА беморларда антианемик даво муолажаларини ўтказиш ишонарли гемоглобинни 1,06 ($P<0,05$) марта оширган бўлсада, меъёрий кўрсаткичлардан 1,31 ($P<0,001$) пастлигича сақланиб қолди. Эритроцитлар сонини ортишига мойиллик кузатилди, аммо

меъерий кўрсаткичлардан 1,34 ($P<0,001$) марта пастлигича сақланиб қолди. Ўта юқори бўлган ЭЧТ кўрсаткичи даво муолажаларидан сўнг 1,42 ($P<0,001$) марта пасайишига олиб келса ҳам 2,57 ($P<0,001$) марта меъерий кўрсаткичлардан юқорилигича сақланиб қолди.

Юқорида қайд қилганимиздек, анемиянинг тури ва даражасига кўра даволаш муолажаларини олиб бордик. СКА бўлган РА беморларда эритропоезин ва баъзан уни темир препаратлари билан биргаликда ўтказилган даво муолажалари гемоглобин миқдорини 1,07 ($P<0,05$) марта оширди, аммо меъерий кўрсаткичлардан 1,38 ($P<0,001$) марта пастлигича сақланиб қолди. Бу гуруҳда юқори бўлган ЭЧТ 1,43 ($P<0,001$) марта пасайган бўлсада, соғлом гуруҳ кўрсаткичларидан 2,79 ($P<0,001$) марта юқорилигича сақланиб қолди.

3 - жадвал

РА беморларнинг гематологик кўрсаткичларини динамик ўзгаришлари, $M\pm m$

Гуруҳлар	Нб, г/л	Эритроцитлар сони, $\times 10^{12}/л$	Лейкоцитлар сони, $\times 10^9/л$	ЭЧТ, мм/соат
Соғлом гуруҳ, n=20	124,3 \pm 5,8	4,5 \pm 0,7	6,8 \pm 0,72	9,4 \pm 0,9
РА, n=50	<u>117,45+1,09^a</u> 117,45+1,09	<u>3,92+0,07^a</u> 3,89+0,07	<u>6,17+0,23</u> 6,31+0,23	<u>19,25+1,94^a</u> 15,6+1,25 ^{a,б}
РА+анемия, n=164	<u>89,73+0,99^a</u> 94,90+0,83 ^{a,б}	<u>3,28+0,03^a</u> 3,35+0,03 ^a	<u>6,03+0,06</u> 6,05+0,06	<u>34,14+1,26^a</u> 24,12+0,81 ^{a,б}
РА+СКА, n=95	<u>84,28+0,99^a</u> 90,03+0,83 ^{a,б}	<u>3,14+0,04^a</u> 3,23+0,03 ^a	<u>5,93+0,09</u> 5,95+0,08	<u>37,61+1,62^{a,б}</u> 26,27+1,08 ^{a,б}
РА+ТТА, n=65	<u>99,31+1,13^a</u> 103,03+1,02 ^a	<u>3,52+0,03^a</u> 3,55+0,03 ^a	<u>6,14+0,09</u> 6,18+0,09	<u>28,88+1,89^a</u> 20,86+1,16 ^{a,б}
РА+СКА+ТТА, n=5	<u>67,60+6,87^a</u> 80,40+5,11 ^{a,б}	<u>2,74+0,23^a</u> 2,86+0,18 ^a	<u>6,34+0,20</u> 6,10+0,20	<u>37,40+7,72^a</u> 26,20+4,45 ^{a,б}

Изоҳ: 1) суратда даводан олдинги кўрсаткичлар, махражда даводан сўнг кўрсаткичлар; 2) а – соғломлар гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан ишонарли, б – даволашдан олдинги кўрсаткичларига нисбатан ишонарли.

ТТА бўлган РА беморларда асосан темир препаратлари билан ўтказилган даво муолажалари гемоглобин миқдори ва эритроцитлар сони кўтарилишига мойиллик кузатилди, меъерий кўрсаткичлардан 1,21 ($P<0,001$) ва 1,27 ($P<0,001$) марта пастлигича сақланиб қолди. Бу гуруҳда юқори бўлган ЭЧТ 1,38 ($P<0,001$) марта пасайган бўлсада, соғлом гуруҳ кўрсаткичларидан 2,22 ($P<0,001$) марта юқорилигича сақланиб қолди.

СКА ва ТТА бўлган РА беморларда эритропоезин ва уни темир препаратлари билан биргаликда ўтказилган даво муолажалари гемоглобин миқдорини 1,18 ($P<0,05$) марта оширди, аммо меъерий кўрсаткичлардан 1,55

($P<0,01$) марта пастлигича сақланиб қолди. Эритроцитлар сони ортишига мойиллик кузатилган бўлса, меъерий кўрсаткичлардан 1,57 ($P<0,01$) марта пастлигича сақланиб қолди. Бу гуруҳда юқори бўлган ЭЧТ 1,43 ($P<0,01$) марта пасайган бўлсада, соғлом гуруҳ кўрсаткичларидан 2,79 ($P<0,001$) марта юқорилигича сақланиб қолди. Шундай қилиб, ўтказилган яллиғланишга ва анемияга қарши даво муолажалари гематологик кўрсаткичларни маълум даражада кўтарилишига олиб келди, лекин меъёрлаштирмади. Энг ижобий натижалар эритропоезин ва темир препаратларини биргаликда қўллаганда кузатилди.

Биз даво муолажалари самарадорлигини анемия даражасига кўра ҳам таҳлил қилдик (4-жадвал). РА беморларда анемиянинг 1- даражаси бўлганида гемоглобин миқдори ва эритроцитлар сони даво муолажалари таъсирида кўпам ўзгармади ва меъерий кўрсаткичлардан 1,17 ($P<0,001$) ва 1,24 ($P<0,001$) марта пастлигича сақланиб қолди. ЭТЧнинг юқори кўрсаткичи 1,39 ($P<0,01$) марта пасайган бўлсада, меъерий кўрсаткичлардан 2,18 ($P<0,01$) марта юқорилигича сақланиб қолди.

4- жадвал

Турли даражадаги анемия кузатилган РА беморларнинг гематологик кўрсаткичларини динамик ўзгаришлари, $M\pm t$

Гуруҳлар	Нб, г/л	Эритроцитлар сони, $\times 10^{12}/л$	Лейкоцитлар сони, $\times 10^9/л$	ЭЧТ, мм/соат
Соғлом гуруҳ, n=20	124,3 \pm 5,8	4,5 \pm 0,7	6,8 \pm 0,72	9,4 \pm 0,9
РА, n=50	<u>117,45+1,09^a</u> 117,45+1,09	<u>3,92+0,07^a</u> 3,89+0,07	<u>6,17+0,23</u> 6,31+0,23	<u>19,25+1,94^a</u> 15,6+1,25 ^{a,б}
1- даража, n=59	<u>102,58+0,65^a</u> 105,98+0,61 ^a	<u>3,60+0,02^a</u> 3,62+0,02 ^a	<u>6,18+0,08</u> 6,11+0,09	<u>28,56+1,86^a</u> 20,51+1,12 ^{a,б}
2- даража, n=68	<u>88,15+0,47^a</u> 92,85+0,49 ^{a,б}	<u>3,29+0,03^a</u> 3,34+0,02 ^a	<u>6,05+0,1</u> 6,07+0,10	<u>35,79+2,07^a</u> 25,22+1,36 ^{a,б}
3- даража, n=31	<u>75,19+0,72^a</u> 82,97+0,79 ^{a,б}	<u>2,81+0,04^a</u> 2,99+0,03 ^a	<u>5,69+0,16^a</u> 5,87+0,13 ^a	<u>41,07+2,49^a</u> 28,39+1,60 ^{a,б}
4- даража, n=6	<u>56,33+2,23^a</u> 70,67+1,84 ^a	<u>2,40+0,14^a</u> 2,58+0,11 ^a	<u>5,93+0,44</u> 6,05+0,22	<u>34,50+7,61^a</u> 25,17+5,26 ^{a,б}

Изоҳ: 1) суратда даводан олдинги кўрсаткичлар, маҳражда даводан сўнг кўрсаткичлар; 2) а – соғломлар гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан ишонарли, б – даволашдан олдинги кўрсаткичларига нисбатан ишонарли.

РА беморларда анемиянинг 2- даражаси бўлганида гемоглобин миқдори даво муолажалари таъсирида статистик ишонарли 1,05 ($P<0,05$) марта кўтарилди, лекин меъерий кўрсаткичлардан 1,34 ($P<0,001$) марта пастлигича сақланиб қолди. Эритроцитлар сони кўпам ўзгармади ва меъерий

кўрсаткичлардан 1,35 ($P < 0,001$) марта пастлигича сақланиб қолди. ЭТЧнинг юқори кўрсаткичи 1,42 ($P < 0,001$) марта пасайган бўлсада, меъерий кўрсаткичлардан 2,68 ($P < 0,001$) марта юқорилигича сақланиб қолди.

РА беморларда анемиянинг 3- даражаси бўлганида гемоглобин миқдори даво муолажалари таъсирида статистик ишонарли 1,10 ($P < 0,01$) марта кўтарилди, лекин меъерий кўрсаткичлардан 1,5 ($P < 0,001$) марта пастлигича сақланиб қолди. Эритроцитлар сони кўпам ўзгармади ва меъерий кўрсаткичлардан 1,5 ($P < 0,001$) марта пастлигича сақланиб қолди. ЭТЧнинг юқори кўрсаткичи 1,45 ($P < 0,001$) марта пасайган бўлсада, меъерий кўрсаткичлардан 3,02 ($P < 0,001$) марта юқорилигича сақланиб қолди.

РА беморларда анемиянинг 4- даражаси бўлганида гемоглобин миқдори даво муолажалари таъсирида статистик ишонарли 1,25 ($P < 0,05$) марта кўтарилди, лекин меъерий кўрсаткичлардан 1,76 ($P < 0,001$) марта пастлигича сақланиб қолди. Эритроцитлар сони 1,08 марта ортишига мойиллик кузатилган бўлсада меъерий кўрсаткичлардан 1,74 ($P < 0,001$) марта пастлигича сақланиб қолди. ЭТЧнинг юқори кўрсаткичи 1,37 ($P < 0,001$) марта пасайган бўлсада, меъерий кўрсаткичлардан 2,68 ($P < 0,001$) марта юқорилигича сақланиб қолди.

Шундай қилиб, ўтказилган тадқиқотлар РА беморларда антианемик давони ўтказилиши асосан анемиянинг 3- ва 4- даражаларида яққол намоён бўлди. Бу, бизнинг фикримизча, бундай беморларга эритропоетини темир препаратлари билан биргаликда қўлланилиши ҳисобига бўлиши мумкин.

Шу билан бирга, биз даво муолажаларига қараб ҳам гематологик кўрсаткичларни таҳлил қилдик. Бунинг учун биз беморларни 3 гуруҳга бўлдик: 1- гуруҳ – темир препаратлари билан даволанган 65 бемор, 2- гуруҳ – эритропоетин билан даволанган 74 бемор ва 3- гуруҳ – эритропоетин ва темир препаратлари қабул қилган 26 беморлар (5 жадвал).

Ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, темир препаратлари билан даволанган РА беморларда анемиянинг 1- даражаси кузатилган бўлиб, гемоглобин ва эритроцитлар сони меъерий кўрсаткичларга нисбатан 1,25 ($P < 0,001$) ва 1,28 ($P < 0,001$) марта меъерий кўрсаткичлардан статистик ишонарли паст бўлди. Темир препаратларини узоқ муддат қабул қилиш бу кўрсаткичларни ортишига мойиллигини кўрсатди. Лекин шунга қарамай улар меъерий кўрсаткичлардан 1,21 ($P < 0,001$) ва 1,27 ($P < 0,001$) марта пастлигича сақланиб қолди. Бу гуруҳда ЭТЧ 3,07 ($P < 0,001$) марта юқори бўлган бўлса, даволашдан сўнг бу кўрсаткич 1,38 ($P < 0,001$) марта камайди, лекин соғлом инсонларнинг кўрсаткичидан 2,22 ($P < 0,001$) марта юқорилигича сақланиб қолди.

Ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, эритропоетин билан даволанган РА беморларда анемиянинг 2- ва 3- даражаси кузатилган бўлиб, гемоглобин ва эритроцитлар сони меъерий кўрсаткичларга нисбатан 1,25 ($P < 0,001$) ва 1,28 ($P < 0,001$) марта меъерий кўрсаткичлардан статистик ишонарли паст бўлди. Эритропоетини қабул қилиш гемоглобин миқдорини 1,06 марта ортишига олиб келди, эритроцитлар сонини эса ортишига мойиллик кузатилди. Лекин шунга қарамай улар меъерий кўрсаткичлардан

1,34 ($P<0,001$) ва 1,36 ($P<0,001$) марта пастлигича сақланиб қолди. Бу гуруҳда лейкоцитлар сони ҳам ишонарли паст бўлди. ЭЧТ кўрсаткичи 3,91 ($P<0,001$) марта юқори бўлган бўлса, даволашдан сўнг бу кўрсаткич 1,43 ($P<0,001$) марта камайди, лекин соғлом инсонларнинг кўрсаткичидан 2,74 ($P<0,001$) марта юқорилигича сақланиб қолди.

5- жадвал

РА беморларнинг гематологик кўрсаткичларини турли хилдаги даво муолажалари таъсирида динамик ўзгаришлари, $M\pm t$

Гуруҳлар	Нб, г/л	Эритроцитлар сони, $\times 10^{12}/л$	Лейкоцитлар сони, $\times 10^9/л$	ЭЧТ, мм/соат
Соғлом гуруҳ, n=20	124,3 \pm 5,8	4,5 \pm 0,7	6,8 \pm 0,72	9,4 \pm 0,9
РА, n=50	<u>117,45+1,09^a</u> 117,45+1,09	<u>3,92+0,07^a</u> 3,89+0,07	<u>6,17+0,23</u> 6,31+0,23	<u>19,25+1,94^a</u> 15,6+1,25 ^{a,б}
Темир препаратлари, n=65	<u>99,31+1,13^a</u> 103,03+1,02 ^a	<u>3,52+0,03^a</u> 3,55+0,03 ^a	<u>6,14+0,09^a</u> 6,18+0,09 ^a	<u>28,88+1,89^a</u> 20,86+1,16 ^{a,б}
Эритропозтин, n=74	<u>87,78+0,73^a</u> 92,66+0,69 ^{a,б}	<u>3,23+0,04^a</u> 3,32+0,03 ^a	<u>6,03+0,09^a</u> 5,99+0,09 ^a	<u>36,75+1,82^a</u> 25,76+1,20 ^{a,б}
Эритропозтин+темир, n=26	<u>72,43+2,18^a</u> 81,89+1,78 ^{a,б}	<u>2,83+0,07^a</u> 2,95+0,06 ^a	<u>5,73+0,17^a</u> 5,89+0,13 ^a	<u>39,11+2,80^a</u> 26,96+1,82 ^{a,б}

Изоҳ: 1) суратда даводан олдинги кўрсаткичлар, маҳражда даводан сўнг кўрсаткичлар; 2) а – соғломлар гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан ишонарли, б – даволашдан олдинги кўрсаткичларига нисбатан ишонарли.

Эритропозтин билан биргаликда темир препаратларини қабул қилган РА беморлар гуруҳида анемиянинг 3- ва 4- даражалари кузатилган бўлиб, гемоглобин ва эритроцитлар сони меъерий кўрсаткичларга нисбатан 1,72 ($P<0,001$) ва 1,59 ($P<0,001$) марта меъерий кўрсаткичлардан статистик ишонарли паст бўлди. Эритропозтин ва темир препаратларини қабул қилиш гемоглобин миқдорини 1,13 марта оширган бўлса, эритроцитлар сонини ортишига мойиллигини кўрсатди. Лекин шунга қарамай улар меъерий кўрсаткичлардан 1,52 ($P<0,001$) ва 1,53 ($P<0,001$) марта пастлигича сақланиб қолди. Бу гуруҳда лейкоцитлар умумий миқдори ҳам камайди, жумладан 1,17 ($P<0,01$) марта кам бўлиб, даволангандан сўнг ортишига мойиллик кузатилди, аммо соғлом инсонлар гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 1,15 ($P<0,01$) марта паст бўлиши билан тавсифланди. Бу гуруҳ беморларда ЭЧТ кўрсаткичи энг юқори бўлиб меъерий кўрсаткичлардан 4,16 ($P<0,001$) марта юқори бўлган бўлса, даволашдан сўнг бу кўрсаткич 1,45 ($P<0,001$) марта камайди, лекин соғлом инсонларнинг кўрсаткичидан 2,87 ($P<0,001$) марта юқорилигича сақланиб қолди. Демак, РА беморларда анемиянинг оғир

даражасини даволашда эритропоэтинни темир препаратлари билан биргаликда қўллаш самаралидир.

Тадқиқотларимизнинг яна бир вазифаларидан бири – РА беморларда анемияни даволаш самарадорлигини гаптоглобин фенотипига боғлиқ холда таҳлил қилишдир (6-жадвал). Ўтказилган тадқиқотлар барча гаптоглобин фенотипларида гемоглобин миқдори ва эритроцитлар сони тахминин бир хил ўзгаришда бўлди: Нр 1-1 беморлар гуруҳида гемоглобин миқдори ва эритроцитлар сони 1,4 ва 1,4 марта, Нр 2-1 фенотипида 1,35 ва 1,36 марта, Нр 2-2 фенотипида 1,44 ва 1,4 марта статистик ишонарли меъёрий кўрсаткичларга нисбатан паст бўлди. Лейкоцитлар сонининг энг паст кўрсаткичлари Нр 1-1 фенотипида кузатилган бўлса, ЭЧТ эса юқорида қайд этилган фенотипларда 2,58; 3,01 ва 5,5 марта юқори бўлди. Энг кучли ўзгаришлар Нр 2-2 гуруҳида кузатилди.

6-жадвал

РА беморларнинг гаптоглобин фенотипига боғлиқ холда гематологик кўрсаткичларини динамик ўзгаришлари, $M \pm m$

Гуруҳлар	Нб, г/л	Эритроцитлар сони, $\times 10^{12}/л$	Лейкоцитлар сони, $\times 10^9/л$	ЭЧТ, мм/соат
Соғлом гуруҳ, n=20	124,3±5,8	4,5±0,7	6,8±0,72	9,4±0,9
РА, n=50	<u>117,45+1,09^a</u> 117,45+1,09 ^a	<u>3,92+0,07^a</u> 3,89+0,07 ^a	<u>6,17+0,23</u> 6,31+0,23	<u>19,25+1,94^a</u> 15,6+1,25 ^{a,б}
Нр 1-1, n=29	<u>88,79+2,96^a</u> 93,76+2,52 ^a	<u>3,22+0,10^a</u> 3,31+0,08 ^a	<u>5,87+0,19^a</u> 5,98+0,14 ^a	<u>24,24+2,28^a</u> 18,45+1,36 ^a
Нр 2-1, n=89	<u>91,85+1,22^a</u> 97,03+1,03 ^{a,б}	<u>3,32+0,04^a</u> 3,38+0,03 ^a	<u>6,01+0,08^a</u> 6,00+0,08 ^a	<u>28,30+1,27^a</u> 20,40+0,86 ^{a,б}
Нр 2-2, n=46	<u>86,20+1,77^a</u> 91,48+1,40 ^{a,б}	<u>3,22+0,05^a</u> 3,29+0,04 ^a	<u>6,15+0,12^a</u> 6,18+0,10 ^a	<u>51,67+1,61^a</u> 34,89+1,13 ^{a,б}

Изоҳ: 1) суратда даводан олдинги кўрсаткичлар, маҳражда даводан сўнг кўрсаткичлар; 2) а – соғломлар гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан ишонарли, б – даволашдан олдинги кўрсаткичларига нисбатан ишонарли.

РА беморларда анемияни даволаш учун ўтказилган чора-тадбирлар Нр 1-1 фенотипида гемоглобин миқдорини пасайишига мойиллик кузатилган бўлса, Нр 2-1 фенотипида статистик ишонарли 1,06 марта оширди, эритроцитлар сони эса ўзгармади. Нр 2-2 фенотипидаги беморларда ўтказилган чора-тадбирлар гемоглобин миқдорини 1,06 марта оширган бўлса, эритроцитлар сонига кўпам таъсир этмади. Лекин шунга қарамай гемоглобин миқдори ва эритроцитлар сони меъёрий кўрсаткичлардан пастлигича сақланиб қолди.

Барча гуруҳларда ўтказилган даво муолажалар ЭЧТнинг юқори кўрсаткичларини статистик ишонарли пасайтирди. Жумладан, Нр 1-1

фенотипада бу кўрсаткич статистик ишонарли 1,31 марта пасайтирган бўлса, Нр 2-1 — бу пасайиш 1,39, Нр 2-2 фенотипада эса — 1,48ни ташкил этди. Аммо ЭЧТ барча гуруҳларда 1,96; 2,17 ва 3,71 марта юқориликгича сақланиб қолди.

ХУЛОСА

1. Тадқиқотда қатнашган барча РА беморларнинг 76,6% турли шаклдаги ва даражадаги анемиялар аниқланган бўлиб, улар касалликнинг давомийлиги, фаоллиги, рентгенологик кўриниши орасида боғлиқлиги билан тавсифланади.

2. Анемия РА касалланган беморларнинг ҳаёт сифати, меҳнат қобилиятига ва кундалик фаолиятига салбий таъсир кўрсатади, унинг даражасини баҳолаш касаллик кечиши ва оқибатини башорат қилиш учун имконият яратади.

3. РА беморлар 53,7% да сурункали касалликлар анемияси, 39,6% да темир танқислик анемияси ва 3,1% да эса уларни биргаликда келиши аниқланган. СКА асосий касалликнинг оғирлашишига, гематологик кўрсаткичларни чуқур ўзгаришига ҳамда ҳаёт сифатини пасайиши билан тавсифланади.

4. РА беморларда феррокинетик ўзгаришлар кузатилиб, қон зардобидида эркин темир миқдорини камайиши, трансферрин ва ферритинни ортиши билан тавсифланиб, уларнинг ўзгариш даражаси РА касаллигини оғирлигига, ўткир фаза оқсилларини миқдorigа боғлиқлиги аниқланди.

5. Анемияни РА касаллигида ривожланиши гаптоглобин фенотипига боғлиқдир. СКА ва уни оғир кечиши Нр 2-2 ва Нр 2-1 бўлган беморларда юқори бўлди ҳамда Нр 1-1 фенотипида анемия ТТА турига хослиги аниқланди.

6. РА беморларни комплекс даволаш усулига қўшимча равишда антианемик дори препаратларини қўллаш ялғиғланишга қарши таъсирини кучайтириб, турғун ремиссияга эришиш ва беморлар ҳаёт сифатини оширишга имкон беради.

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

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

ПУЛАТОВ УЛУГБЕК СУНАТОВИЧ

**ВЛИЯНИЕ ФЕНОТИПОВ ГАПТОГЛОБИНА НА ТЕЧЕНИЕ И
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ
РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

14.00.5 – 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 №B2019.4.PhD/Tib1072.

Диссертация выполнена в Самаркандском государственном медицинском институте.

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

Научный руководитель: Шодикулова Гуландом Зикрияевна
доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты: Алияхунова Мавжуда Юсуповна
доктор медицинских наук, профессор

Ахмедов Холмурод Садуллаевич
доктор медицинских наук, доцент

Ведущая организация: Андижанский 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.
(протокол рассылки №__ от _____ 2021 года).



А.М. Шамсиев

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

Д.Т. Раббимова

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

Дж.О. Атакулов

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации (PhD) доктора философии)

Актуальность и востребованность темы диссертации. На сегодняшний день профилактика инвалидности ревматоидного артрита (РА) находится в центре внимания мирового научного сообщества. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): «...РА занимает третье место в общей структуре заболеваний и приводит к стойкой инвалидности пациентов»¹. Несмотря на своевременное применение стандартных лечебных процедур, 60-90% пациентов теряют трудоспособность в течение первых 20 лет после начала заболевания, а треть из них становятся полностью инвалидами. У пациентов с РА продолжительность жизни сокращается до 3 лет у женщин и 7 лет у мужчин...» Экономические потери от этой болезни уступают только сердечно-сосудистым заболеваниям. Возникновение анемии у пациентов с тяжелым течением РА, раннее развитие нарушения функции суставов, совершенствование современных методов диагностики и лечения остаются одними из наиболее актуальных медико-социальных проблем.

В мире особое внимание уделяется широко распространенным исследованиям, направленным на совершенствование методов диагностики, лечения и профилактики РА на ранних стадиях заболевания опираясь на данные по изучению гуморального и клеточного иммунитета. Ряд исследований показали, что РА является одним из основных факторов, являющихся причиной развития анемии среди населения, равным образом отмечалось, что определение фенотипов гаптоглобина у пациентов РА направлено на совершенствование методов лечения, профилактики, прогнозирования клинического течения и раннего выявления осложнений заболевания, а также факторов риска, влияющих на выраженность эрозивно-деструктивных изменений суставов, коморбидных состояний. Особенно важное значение имеет совершенствование системы оценки взаимосвязи между течением заболевания, тяжестью анемии и фенотипом гаптоглобина, значительной корреляцией между факторами риска, коморбидными состояниями и клиническими, биохимическими и рентгенологическими проявлениями РА.

В нашей стране особое внимание уделяется совершенствованию системы здравоохранения, в частности, повышению качества диагностики, лечения и профилактики различных ревматических заболеваний. Поднятие уровня оказания медицинских услуг на новый уровень в соответствии со Стратегией действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан на 2017-2021 годы «...повышение эффективности и качества медицинской помощи специализированных медицинских услуг, дальнейшее реформирование системы экстренной помощи, профилактика инвалидности.....»² такие задачи поставлены перед системой

¹ World Health Organization. Musculoskeletal conditions. 8 February 2021 Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/musculoskeletal-conditions>

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

здравоохранения. Опираясь на вышеперечисленное, можно удостовериться в актуальности проведения научных исследований по определению уровня гаптоглобина у больных РА с анемией для ранней диагностики и эффективного лечения, которое, в свою очередь, будут лежать в основе уменьшения осложнений и инвалидности среди населения.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, утвержденных Указами Президента Республики Узбекистан за № УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» и за № УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», Постановлениями Президента Республики Узбекистан за № ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017 — 2021 годы» и за № ПП-4063 от 18 декабря 2018 года «О мерах по профилактике неинфекционных заболеваний, поддержке здорового образа жизни и повышению уровня физической активности населения», а также другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. Согласно современной мировой литературе, ревматоидный артрит - хроническое системное аутоиммунное воспалительное заболевание соединительной ткани, проявляющееся, преимущественно, в форме прогрессирующего эрозивно-деструктивного полиартрита периферических суставов (Гадаев А.Г. 2020). Анемия - одно из наиболее распространенных коморбидных состояний при РА. Различные типы анемий наблюдались у пациентов с РА с частотой 51% (34% у мужчин и 58% у женщин) (Бенца Т.М. 2015). ВОЗ был разработан ряд критериев для оценки типов и степеней анемии у пациентов с РА. Однако было отмечено, что существует необходимость совершенствования данных критериев с учетом оценки изменений гаптоглобиновых фенотипов при анемии в зависимости от расовой принадлежности. Ряд исследований показал, что заболеваемость РА является одной из основных причин распространенности анемии среди населения. Определенные вопросы тактики лечения у больных РА и анемией все еще остаются открытыми (Клочкова-Абельянц С.А., Суржикова Г.С. 2019). Селективная терапия анемии хронических заболеваний (АХЗ) направлена на снижение активности основного заболевания, являющегося первопричиной данной анемии (Маду А.Дж., Угхасоро М.Д. 2017). Таким образом, ядром лечения АХЗ у пациентов с РА является, в первую очередь, эффективная терапия данного заболевания базовыми противовоспалительными препаратами.

При наличии ограничений в осуществлении эффективного лечения основного заболевания, стоит рассмотреть альтернативные варианты. На

фоне заболеваний, приводящих к АХЗ, вопрос лечения препаратами железа остается дискуссионным (Osman K.S., Aly L.H., El-Hamid W.M.A., Tawfik M.R. 2014). Железо, участвуя в образовании гидроксильных радикалов, может вызывать повреждение различных тканей, например, эндотелия, а его дисфункция впоследствии приводит к увеличению риска развития сердечно-сосудистых осложнений (Sabau A., Valeanu M., Bolosiu H.D., Craciun A.M. 2013). Целесообразность назначения препаратов железа находится под сомнением, поскольку на фоне хронического воспаления секреция белка гепсидина нарушает его всасывание в кишечнике (Smurnova G. 2014).

РА - гетерогенное заболевание, встречающееся только у 10% пациентов с редкими эпизодами периода обострения, то есть имеет стойкое моноциклическое течение. У двух трети пациентов заболевание протекает медленно, но с явными признаками прогрессирования, с неполной ремиссией и частыми обострениями. У остальных пациентов множественное и тяжелое поражение суставов развивается стремительно, что приводит к «злокачественному» варианту течения заболевания, которое приводит к смерти вследствие дисфункции внутренних органов [Эдвардс К.Дж., Фаутрель Б., Шульце-Купс Х., Хейзинга Т.В., Крюгер К. 2017]. Поэтому при определении активности РА принято прибегать к комплексному подходу, основанному на одновременной регистрации нескольких показателей.

Анализ литературы показывает, что на сегодняшний день РА, характеризующийся повышением заболеваемости среди трудоспособного населения, уменьшением работоспособности, ростом показателя инвалидности, снижением качества жизни пациентов является одной из самых актуальных и нерешенных проблем ревматологии. Генетические аспекты РА до конца не изучены, а раннее развитие анемии, отсутствие выбора оптимального метода лечения, в сочетании коморбидными состояниями отрицательно сказываются на степени тяжести заболевания. Несмотря на использование современных методов лечения РА, частота анемии, нежелательных осложнений и инвалидности среди трудоспособного населения остается очень высокой.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Работа над диссертацией проводилась в соответствии с планом научно-исследовательских работ Самаркандского государственного медицинского института в рамках проекта № 012000260 по «Разработке передовых технологий профилактики, диагностики и лечения инфекционных и социально-значимых неинфекционных заболеваний» (2018-2021 гг).

Цель исследования заключается в совершенствовании принципов рационального лечения ревматоидного артрита с учетом структуры анемии, причин ее возникновения, прогностической значимости и фенотипов гаптоглобина.

Задачи исследования: определить частоту возникновения анемии у больных РА, изучить связь между их клинико-лабораторными показателями и фенотипами гаптоглобиновой системы;

оценить влияние показателей сывороточного железа, трансферрина и ферритина на структуру анемии у пациентов с ревматоидным артритом;

оценить корреляцию показателей воспалительных маркеров, в частности, АЦЩП, СРБ и гаптоглобина при ревматоидном артрите анемии;

определить влияние анемии на клиническое течение и прогноз РА у пациентов с различными формами фенотипа гаптоглобина;

осуществить селекцию и внедрение дополнительных альтернативных методов лечения к стандартной терапии РА, основываясь на данных динамики изменения уровней железа, трансферрина и ферритина в крови пациентов с различными формами фенотипа гаптоглобина.

Объектом исследования послужили 214 человек с ревматоидным артритом, пролеченные с 2016-2020 годы в отделении кардиоревматологии Самаркандского городского медицинского объединения, а контрольную группу составили 20 условно здоровых лиц.

Предметом исследования были биохимические, иммунологические и феррокинетические исследования сыворотки и периферической крови больных ревматоидным артритом.

Методы исследования. В научной работе были применены общеклинические, медико-социальные, гематологические, биохимические, иммунологические, инструментальные и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

определена взаимосвязь показателей метаболизма железа при ревматоидном артрите с уровнем свободного железа, снижением трансферрина и повышением ферритина;

обоснована корреляционная связь между степенью тяжести анемии и продолжительностью заболевания, наличием воспалительного процесса в суставах, интенсивных изменений гематологических показателей при сочетанном течении железодефицитной анемии и анемии хронических заболеваний;

обосновано увеличение вероятности развития тяжелой степени анемии и высокой активности заболевания при наличии фенотипа Нр 2-2 у пациентов с РА и анемией;

определено уменьшение симптомов заболевания на основе оценки эффективности и безопасности противовоспалительной терапии у пациентов с анемией при ревматоидном артрите с учетом фенотипа Нр 2-2;

доказано, что ранняя диагностика различных вариантов анемии у пациентов с РА детерминирована высокой ассоциацией железодефицитной анемии с уровнем ферритина и трансферрина, а анемии хронических заболеваний - с показателями СРБ и гемоглобина.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

определено влияние синдрома анемии на клиническое течение и прогноз РА у пациентов с различными фенотипами гаптоглобина;

разработана рекомендация по использованию феррокинетических показателей для определения типа анемии у пациентов с РА;

усовершенствованы критерии прогнозирования течения РА и анемии, что, в свою очередь, индуцировало разработку программы, позволяющей осуществить раннюю диагностику данного заболевания на уровне первичного звена здравоохранения, и алгоритма, предполагающего активное использование комбинации эффективных методов лечения и пропаганды здорового образа жизни;

установлена значимость фенотипа Нр 2-2 как предиктора тяжести клинического течения ревматоидного артрита с сопутствующей анемией.

Достоверность результатов исследования обоснована актуальностью использованных в исследовании методов и способов, соответствием теоретических данных полученным результатам, методологической точностью исследования, удовлетворительным количеством обследованных пациентов, применением взаимодополняющих клинических, биохимических, феррокинетических, инструментальных, статистических методов исследования, обработкой всех цифровых данных с использованием современных компьютерных технологий, а также сравнением результатов диссертационной работы с международными и отечественными данными и ратификацией полученных данных компетентными органами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в изучении влияния факторов риска РА на механизм развития анемии хронических заболеваний и железодефицитной анемии и разработке диагностических критериев для данных типов анемий, а также в раскрытии роли белков острой фазы воспаления в развитии анемии.

Практическая значимость исследования представлена разработкой программы, определяющей тип и степень анемии у пациентов с РА по данным как о количестве белков острой фазы воспаления, так и феррокинетических показателей; также созданием рекомендаций по комбинированию традиционного лечения, антианемическими препаратами, что повышает эффективность выбранного метода лечения, осуществляет своевременную профилактику инвалидности на уровне первичного звена медицинской помощи и способствует улучшению качества жизни пациентов.

Внедрение результатов исследования. На основе научных данных, полученных при изучении влияния фенотипов гаптоглобина на течение и эффективность лечения анемии у больных ревматоидным артритом:

на основе научных результатов по своевременному выявлению факторов риска коморбидных состояний, течения заболевания в сочетании с РА и анемией, а также оценке функционального состояния суставов утверждена методическая рекомендация «Алгоритм ранней диагностики ревматоидного артрита и анемии в зависимости от полиморфизма гаптоглобина» (справка №

8н-р / 327 от 8 октября 2020 года). Внедрение данных результатов позволило уменьшить количество случаев возникновения осложнений заболевания, определить ключевую роль полиморфизма гаптоглобина в ранней диагностике ревматоидного артрита и анемии, снизить инвалидность и повысить эффективность лечения;

результаты научной работы по совершенствованию раннего лечения ревматоидного артрита и анемии в зависимости от полиморфизма гаптоглобина, показателей белков острой фазы и феррокинетических параметров организма применяются в практике здравоохранения, в частности в клинической практике медицинских объединений городов Джизака и Самарканда (справка Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-д/266 от 22 декабря 2020 г.). Внедрение полученных результатов в практическую медицину позволило оптимизировать раннюю диагностику, прогнозировать течение заболевания, осуществить своевременную профилактику осложнений, а также улучшить качество жизни пациентов и повысить эффективность лечебных мероприятий.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 6 научно-практических конференциях, в том числе на 3 международных и 3 республиканских.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 5 статей опубликованы в научных изданиях, рекомендованных к публикации основных научных результатов диссертаций ВАК РУз, в частности, 3 статьи в республиканских журналах и 2 статьи в зарубежных изданиях.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 118 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и требования к проведенному исследованию, цель и задачи, характеристика предмета и объекта исследования; обосновано соответствие диссертации приоритетным направлениям развития науки и технологий в Республике, охарактеризована научная новизна и практическая значимость результатов данной работы, приведены сведения о внедрении в практику полученных результатов исследования, а также о публикации результатов научной работы и данные о структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Этиопатогенетические механизмы развития ревматоидного артрита, осложненного анемией, и современные подходы к его лечению**» подробно приведены результаты исследований по данной теме, а также развернут анализ зарубежной и отечественной литературы. По результатам исследования был проведен анализ данных по официальной статистике и проблеме анемии у больных ревматоидным артритом в мире и в Узбекистане.

Исследования показали активацию цитокинов и других воспалительных факторов в его патогенезе. Эти процессы приводят не только к развитию воспалительного процесса в суставах, но и к поражению других органов и систем. Ярким примером этому служит развитие синдрома анемии при РА. Однако, несмотря на внедрение в клиническую практику все более эффективных препаратов, ослабление их фармакологического эффекта особенно выражено при анемии. Данный факт свидетельствует о необходимости осуществления ранней диагностики при РА, в особенности, при наличии у пациента анемии и требует применения наиболее эффективных лекарственных препаратов. Это и послужило почвой для нашего исследования.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы, использованные в исследовании»** подробно описаны используемые клинические материалы и методы исследования. Данное исследование основано на результатах, полученных при обследовании и динамическом наблюдении 214 пациентов с РА в 2016-2020 гг. Исследование проводилось в отделении кардиоревматологии Центральной больницы Самаркандского городского медицинского объединения. Контрольную группу составили 20 условно здоровых лиц. Все пациенты были разделены на две группы: в первой группе (группа сравнения) были 50 пациентов с РА, вторая группа (основная группа) состояла из 164 пациентов с РА и анемией.

Диагноз РА был подтвержден критериями, принятыми Американской ассоциацией ревматологов (ACR) / Европейская лига против ревматизма (EULAR 2016). В обследовании пациентов были использованы общепринятые клинические, лабораторные и инструментальные методы. Авангард клиники ревматического артрита был манифестирован суставным синдромом, выделяющим данных больных в массу других. С целью оценки активности заболевания были определены количественные показатели данного синдрома, представленные: болевым индексом (в баллах), продолжительностью утренней скованности (в минутах), суставным индексом (в баллах), тестом П. Ли (в баллах) и манипулятивной способностью рук (в %). Выраженность суставного синдрома и степень активности заболевания оценивали по количеству болезненных и опухших суставов, индексам DAS 28 и CDAI и боли в суставах по 100-миллиметровой визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

В исследовании применялись значимые для РА методы лабораторные (общий анализ крови, РФ, СРБ, АЦЦП (антитела к циклическому цитруллиновому пептиду), ферритин, трансферин, свободное железо, уровень и фенотипы гаптоглобина) и инструментальные (рентген, УЗИ, МРТ).

В целях лечения анемии больные с РА были разделены на 3 подгруппы в соответствии с ее этиологией и уровнем: 2А подгруппу составили 83 пациента с РА + АХЗ, 52 пациента были определены в подгруппу 2В с РА + ЖДА, а также 2С подгруппа включавшая в себя 29 больных, не получивших антианемическую терапию.

Обработка статистических данных была осуществлена с помощью пакета компьютерных программ Microsoft Excel и «STATISTICA 6.0.», где определяли средние величины (M – средняя арифметическая величина), стандартную ошибку среднего (m) и средне - квадратического (стандартное) отклонения (σ). Для проверки степени достоверности результатов, полученных нами в ходе научной работы, были произведены расчеты. Для этого были применены U-критерий Манна-Уитни, представляющий собой непараметрическую альтернативу t-критерию для независимых выборок и параметрический t-критерий Стьюдента. Статистически значимым ($P < 0,05$) допускалась вероятность различия сравниваемых значений менее 0,05. Для оценки взаимозависимости значений статистических данных был применен метод корреляционного анализа.

Третья глава диссертации **«Развитие анемии у больных ревматоидным артритом»** состоит из трех подглав, в первом из которой дается клиническое описание больных ревматоидным артритом. Во второй подглаве приведены сведения о влиянии типов и степеней анемии на течение заболевания у пациентов с ревматоидным артритом, а в третьей подглаве обсуждается характер прогрессирования заболевания у данных пациентов под влиянием формы гаптоглобина.

При анализе всех обследованных 214 больных было выявлено медленно прогрессирующее течение заболевания и наличие полиартрита, при этом положительный ревмофактор определялся у 127 (59,3%) больных. Средний возраст пациентов составил $49,46 \pm 0,80$ года. Большую часть пациентов составили женщины 153 (71,5%), мужчин было 61 (28,5%), что свидетельствует о том, что женщины находятся в группе риска. У пациентов контрольной группы общая длительность заболевания составляла от 1 до 25 лет, в среднем $8,3 \pm 0,71$ года. У 73 (34,1%) пациентов с РА длительность заболевания не превышала 5 лет, 91 (42,5%) исследуемых страдали РА от 5 до 10 лет, более 10 лет болезнь протекала у 50 (23,4%) больного (таблица 1). Стоит выделить, что часть пациентов основной группы были исключены из нее, так как имели системные изменения, в ней остались больные только с суставной формой заболевания. Помимо суставного синдрома, пациенты основной группы жаловались на общую слабость (88,3%), раздражительность, нарушения сна и внимания (36,9%), возбудимость (18,7%) и страх (6,1%). Данные нашего исследования подтвердили, что анемия была ведущим синдромом за исключением суставного. Она наблюдалась у 164 пациентов (76,6%).

По данным, полученным в ходе сбора анамнеза, выяснилось, что симптомы заболевания проявились в среднем в возрасте $34,4 \pm 2,11$ года. У большинства пациентов на окончательное подтверждение диагноза уходило значительное количество времени, и в среднем оно составляло 12 месяцев. Только 54 (25,2%) пациентам был поставлен диагноз РА при первичном обращении. У большинства больных диагностировали ревматизм, реактивный артрит, неосложненный артрит, остеоартрит.

Следующими немаловажными признаками РА являлись утреннее онемение, длительность которой в среднем составила $145,2 \pm 3,4$ минуты и СОЭ - $32,52 \pm 1,19$ мм / с. Следует отметить, что симметричный артрит с поражением более 3 суставов, наблюдался у всех (100%) пациентов. Кроме того, у всех пациентов (100%) наблюдались поражения ладоней, количество болезненных суставов в среднем составляло $25,2 \pm 0,6$, а опухших - $15,9 \pm 0,4$ (таблица 1).

Таблица 1
Клинико-функциональная характеристика больных РА

Показатели	n, M±m	%
Количество больных	214	100,0
Суставной синдром		
Артрит 3 и более суставов (%)	214	100,0
Продолжительность утреннего онемения в суставах, в минутах	145,2±3.4	
Артрит ладонных суставов (%)	214	100%
Симметрический артрит (%)	214	100%
Количество болезненных суставов	25,2±0,6	
Количество опухших суставов	15,9±0,4	
СОЭ, мм/с	32,52±1,19	
Боль, ВАШ, см	5,1±0,1	
R⁰- стадии:		
I (%)	12	5,6
II (%)	118	55,1
III (%)	79	37,0
IV (%)	5	2,3
Ревматоидные узелки	49	22,9
Ревмофактор(%)	127	59,3
DAS28:		
< 2,6 (%)	15	7,0
2,6 — 3,2 (%)	53	24,8
3,2 — 5,1 (%)	106	49,5
> 5,1 (%)	40	18,7
ФНС (функциональная недостаточность суставов):		
0	3	1,4
I (%)	17	7,9
II (%)	90	42,1
III (%)	91	42,5
IV (%)	13	6,1
HAQ:		
< 1-20(%)	0	
21-40(%)	125	58,4
41-60 (%)	89	41,6

Согласно литературе, РА может осложняться несколькими типами анемии. Из 214 пациентов с РА у 50 анемия отсутствовала, а у 164 была диагностирована в различной степени и форме. Соотношение больных по типу анемии в нашем исследовании было следующим: РА + АХЗ – у 94 (57,3%) пациентов, РА + ЖДА - у 65 (39,6%) пациентов, смешанный тип, РА + АХЗ + ЖДА - у 5 (3,1%) пациентов. При анализе степеней анемии в каждой группе, 1-я степень статистически значимой анемии наблюдалась у 73,8% пациентов с РА и ЖДА, а 2-я степень наблюдалась у 23,1%. В группе с РА + АХЗ анемией 1 степени наблюдалась только у 11,7% пациентов, 55,3% имели 2 степень, 28,7% - 3 степень и 4,3% - 4 степень, то есть тяжелую анемию (рис.1). В группе пациентов с РА + АХЗ + ЖДА анемия была еще более тяжелой: анемия первой степени не наблюдалась, 2 степень наблюдалась у 20% пациентов, а 3 и 4 степень - у 40%, соответственно. Были зарегистрированы соответствующие изменения гематологических и феррокинетических показателей.

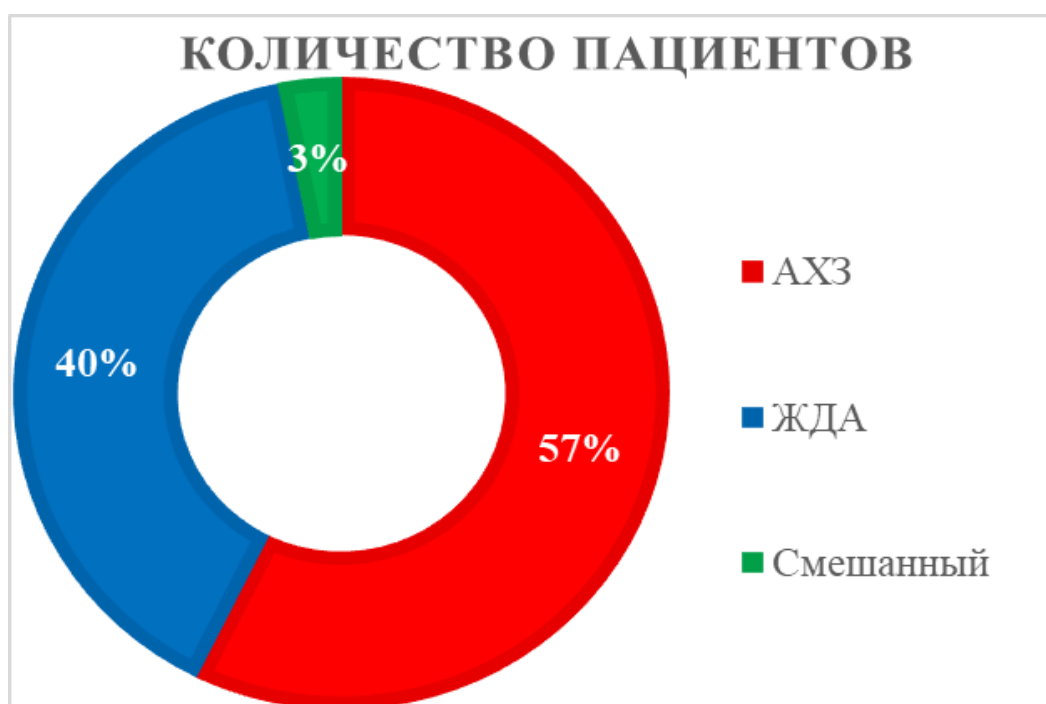


Рисунок 1. Виды и частота анемии в основной группе пациентов

Среди лиц узбекского популяции преобладал фенотип гаптоглобина Нр 2-1 (50,0%), тогда как частота Нр 1-1 и Нр 2-2 составляла 15,0 и 35%, соответственно (Таблица 2). Частота фенотипов Нр 1-1, Нр 2-1 и Нр 2-2 у пациентов с РА составила 19,6; 55,1 и 25,2%, соответственно, что указывает на превалирование фенотипов Нр 1-1 и Нр 2-1 над фенотипом Нр 2-2 в данной популяции. Кроме того, фенотип Нр 1-1 чаще встречается у пациентов женщин (соотношение с мужчинами - 1: 5,5).

Следует отметить, что относительная процентная доля фенотипа Нр 1-1 у пациентов с РА без анемии составила 34%, аналогичный показатель для фенотипа Нр 2-1 равнялся 66%, фенотип Нр 2-2 отсутствовал. У пациентов с анемией показатель фенотипа Нр 1-1 был в 2 раза выше, чем в вышеупомянутой группе, а частота фенотипа Нр 2-2 составляла 28%. У

больных РА с АХЗ фенотип Нр 1-1 был самым низким (13,8%) по сравнению с пациентами без анемии, частота фенотипа Нр 2-1 снизилась, при этом количество фенотипа Нр 2-2 увеличилось до 31,9%. В группе пациентов с ЖДА количество пациентов с фенотипом Нр 1-1 увеличилось примерно в 2 раза по сравнению с пациентами с АХЗ, а частота встречаемости фенотипа Нр 2-2 увеличилась до 20%. Наибольшая частота этого фенотипа наблюдалась в группе пациентов с РА + АХЗ + ЖДА (60%).

Таблица 2

Частота встречаемости фенотипов гаптоглобина

Группы	Нр 1-1		Нр 2-1		Нр 2-2	
	n	%	n	%	n	%
Контрольная, n=20	3	15,0	10	50,0	7	35,0
Экспериментальная с РА, n=214	42	19,6	118	55,1	54	25,2
РА, n=50	17	34,0	33	66,0	0	0,0
РА+анемия, n=164	29	17,7	89	54,3	46	28,0
РА+АХЗ, n=94	13	13,8	51	54,3	30	31,9
РА+ЖДА, n=65	15	23,1	37	56,9	13	20,0
РА+ АХЗ + ЖДА, n=5	1	20,0	1	20,0	3	60,0

Примечание: убедительно по сравнению с сопоставимыми групповыми показателями (P<0,05)

Таким образом, фенотипические особенности организма больных РА определяют предрасположенность к развитию анемии, что позволяет, в определенной мере, предсказать, какой вид анемии может развиваться.

При анализе распределения фенотипов гаптоглобина в зависимости от степени анемии, фенотипы Нр 1-1, Нр 2-1 и Нр 2-2 составили 20,3, 61,0 и 18,6%, соответственно. Было обнаружено, что по мере обострения анемии частота встреч фенотипов Нр 1-1 и Нр 2-1 уменьшается, тогда как Нр 2-2 увеличивается. Следовательно, колебания в показателях фенотипа Нр 2-2 являются предикторами развития тяжелой анемии.

Четвертая глава диссертации «**Лечение больных ревматоидным артритом, отягощенным анемией**», состоит из двух подглав, первая из которых посвящена комплексному лечению больных ревматоидным артритом. Во второй подглаве обсуждается эффективность лечения анемии у пациентов с ревматоидным артритом.

Лечение больных РА - одна из сложных проблем современной медицины. Метод лечения зависит от формы РА, уровня активности воспалительного процесса, стадии заболевания, скорости прогрессирования, возраста пациента и коморбидного статуса. При выборе метода лечения пациентов с РА мы учитывали активность патологического процесса, степень болевого синдрома, длительность приема базисных препаратов и физиотерапевтической терапии.

Противовоспалительная терапия проводилась нестероидными и стероидными противовоспалительными препаратами. 192 пациентам (89,7%) назначен НПВС в сочетании с гормональной терапией: перорально (преднизолон) - 15 пациентам, внутрисуставные инъекции (кеналок, дипроспан) - 8 пациентам, парентерально - 11 пациентам. У пациентов с РА с высокой и средней активностью патологического процесса или в случаях, когда больной до госпитализации получал ГКС, лечение начинали с парентерального введения гормонов. Начальная доза преднизолона, солимедролла составляла 45-60 мг в сутки. Препараты вводили внутривенно (со 100-200,0 мл физраствора или 5% раствора глюкозы). Курс лечения составлял 2-4 подобные инъекции. Затем лечение было продолжено назначением ГКС перорально (10-15 мг в сутки).

Всем пациентам были назначены нестероидные противовоспалительные препараты, в частности, неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2: производные арилацетиловой кислоты (вольтарен, ортофен, диклофенак, диклонат, диклоберл), пропионовая кислота (ибупрофен, напроксен), комбинированные препараты (артротек) и селективные ингибиторы ЦОГ 2: нимесил, целебрекс, ациклофенак. Выбор суточной дозы препарата производился в зависимости от уровня активности заболевания и выраженности болевого синдрома. При лечении НПВП у 43 пациентов появились симптомы гастропатии: боли в эпигастрии, тошнота, потеря аппетита, изжога, вздутие живота, у 12 - аллергическая сыпь и у 8 - кровотечения различной степени.

При выборе основных препаратов учитывались возраст пациентов, длительность и степень активности заболевания. Базисная терапия проводилась следующими лекарственными средствами: Лефлунамид был назначен 61 пациенту, Делагил и Плаквенил - 47, салазопиридазин, сульфасалазин - 40, метотрексат - 66 пациентам. Побочных эффектов при приеме делагила и сульфасалазина не наблюдалось, у 2 пациентов получавших метотрексат наблюдалась кожная сыпь. Оценка результатов лечения больных проводилась в соответствии с критериями НИИ ревматологии РАМН. При оценке проведенной терапии учитывались общее состояние пациентов, двигательная активность суставов, наличие или отсутствие суставного синдрома и изменение лабораторных показателей (СОЭ, С-реактивный белок, фибриноген и др.). Эффект лечения оценивался отдельно в каждой группе в соответствии с фенотипами гаптоглобина. При положительных результатах после терапии, эффект классифицировался как хороший (4-5 баллов), при отсутствии определенной динамики - удовлетворительный (3 балла) и как неудовлетворительный (2 балла), при негативных показателях.

Из пациентов с РА без анемии 14 (28%) получали лефлунамид, 6 (12%) - делагил, 19 (38%) - метотрексат и 11 (22%) - сульфасалазин. В этой же группе только 17 (34%) больных получали НПВП, а 33 (66%) получали ГКС + НПВП. В группе больных анемией 47 (28,7%) получали лефлунамид, 40 (24,4%) - делагил, 48 (29,3%) - метотрексат и 29 (17,7%) - сульфасалазин. В

данной группе только 8 (4,9%) пациентов получали НПВП, а абсолютное большинство - 156 (95,1%) больных получали ГКС + НПВП, т.е. ГКС было в 1,46 раза больше, что свидетельствует о более тяжелом течении заболевания.

Терапевтические мероприятия, направленные на лечение анемии, были проведены, базируясь на ее этиопатогенезе и степени тяжести. Таким образом, всем 65 (100%) пациентам с РА + ЖДА были назначены железосодержащие препараты, 21 (22,1%) из 95 пациентов с РА + АХЗ - эритропоэтин, а остальным 74 (77,9%) - только эритропоэтин. Все 5 (100%) пациентам с РА + АХЗ + ЖДА получили комбинированную терапию из препаратов эритропоэтина и железа. Назначение лекарственных средств было осуществлено стандартными методами и в количестве наиболее оптимальном для того или иного возраста пациентов и степени, имеющейся у них анемии. Лечение длилось 3 месяца. Эффективность лечения оценивали по сдвигу гематологических показателей.

Исследования показали, что терапия пациентов с РА без анемии не оказывала существенного влияния на гематологические параметры (таблица 3). Наблюдалось только убедительное снижение СОЭ в 1,23 раза ($P < 0,05$), но, тем не менее, данный показатель все еще оставался повышенным относительно нормы в 1,66 раза ($P < 0,001$). Хотя антианемическая терапия у пациентов с РА, ассоциированным с анемией, достоверно увеличивала гемоглобин в 1,06 раза ($P < 0,05$), данный показатель по-прежнему был в 1,31 раза ($P < 0,001$) ниже нормы. Наблюдалась тенденция к увеличению количества эритроцитов, но оно, аналогично предыдущему клиническому параметру, оставалось в 1,34 раза ($P < 0,001$) ниже нормы. Крайне высокие показатели СОЭ снизились в 1,42 раза ($P < 0,001$) после лечения, но были в 2,57 раза ($P < 0,001$) выше нормы.

Как уже упоминалось выше, проведенные нами лечебные мероприятия зависели от типа и степени анемии. У пациентов с РА + АХЗ лечение эритропоэтин и другими препаратами железа увеличивало гемоглобин в 1,07 раза ($P < 0,05$), при все еще низком значении этого показателя относительно нормы в 1,38 раза ($P < 0,001$). Вопреки положительной динамике снижения СОЭ в 1,43 раза ($P < 0,001$), данный параметр по-прежнему был в 2,79 раза ($P < 0,001$) выше, чем в контрольной группе.

У пациентов с РА + ЖДА лечение препаратами железа привело к достоверному увеличению количества гемоглобина и эритроцитов, тем не менее показатели оставались в 1,21 ($P < 0,001$) и 1,27 раза ($P < 0,001$) ниже нормы, соответственно. Хотя нами было зарегистрировано снижение СОЭ в 1,38 раза ($P < 0,001$), данный параметр по-прежнему был в 2,22 раза ($P < 0,001$) выше, чем в контрольной группе. У пациентов с РА + АХЗ + ЖДА комбинированное лечение эритропоэтин и препаратами железа увеличивало гемоглобин в 1,18 раза ($P < 0,05$), при одномоментном снижении показателя в 1,55 раза ($P < 0,01$) ниже нормы. Отмечалась тенденция к увеличению количества эритроцитов, несмотря на снижение показателя в 1,57 раза ($P < 0,01$) относительно нормы. Таким образом, проведенные противовоспалительные и антианемические терапевтические мероприятия

привели к относительному улучшению гематологических показателей, но не к их нормализации. Наиболее положительные результаты наблюдались при совместном использовании эритропоэтин и препаратов железа.

Таблица 3

*Динамические изменения гематологических показателей больных РА,
M±m*

Группы	Нв, г/л	Число эритроцитов, $\times 10^{12}/л$	Число лейкоцитов, $\times 10^9/л$	СОЭ, мм/ч
Контрольная, n=20	124,3±5,8	4,5±0,7	6,8±0,72	9,4±0,9
РА, n=50	<u>117,45+1,09^a</u>	<u>3,92+0,07^a</u>	<u>6,17+0,23</u>	<u>19,25+1,94^a</u>
	117,45+1,09	3,89+0,07	6,31+0,23	15,6+1,25 ^{a,б}
РА+анемия, n=164	<u>89,73+0,99^a</u>	<u>3,28+0,03^a</u>	<u>6,03+0,06</u>	<u>34,14+1,26^a</u>
	94,90+0,83 ^{a,б}	3,35+0,03 ^a	6,05+0,06	24,12+0,81 ^{a,б}
РА+АХЗ, n=95	<u>84,28+0,99^a</u>	<u>3,14+0,04^a</u>	<u>5,93+0,09</u>	<u>37,61+1,62^{a,б}</u>
	90,03+0,83 ^{a,б}	3,23+0,03 ^a	5,95+0,08	26,27+1,08 ^{a,б}
РА+ЖДА, n=65	<u>99,31+1,13^a</u>	<u>3,52+0,03^a</u>	<u>6,14+0,09</u>	<u>28,88+1,89^a</u>
	103,03+1,02 ^a	3,55+0,03 ^a	6,18+0,09	20,86+1,16 ^{a,б}
РА+АХЗ+ЖДА, n=5	<u>67,60+6,87^a</u>	<u>2,74+0,23^a</u>	<u>6,34+0,20</u>	<u>37,40+7,72^a</u>
	80,40+5,11 ^{a,б}	2,86+0,18 ^a	6,10+0,20	26,20+4,45 ^{a,б}

Примечание: 1) в числителе указаны показатели до лечения, в знаменателе - после; 2) а – достоверно относительно показателей контрольной группы, б – достоверно относительно показателей до лечения.

Мы также проанализировали корреляционную связь между эффективностью лечебных мероприятий и степенью анемии (таблица 4). Уровень гемоглобина и количество эритроцитов существенно не изменилось у пациентов с РА и анемией I степени и оставалось в 1,17 раза ($P < 0,001$) и 1,24 раза ($P < 0,001$) ниже нормы, соответственно. В то время как высокий показатель СОЭ снизился в 1,39 раза ($P < 0,01$), он по-прежнему остался в 2,18 раза ($P < 0,01$) выше нормы.

У пациентов с анемией II степени уровень гемоглобина статистически достоверно увеличился в 1,05 раза ($P < 0,05$) при лечении, но оставался ниже нормы в 1,34 раза ($P < 0,001$). Количество эритроцитов практически не изменилось и было в ниже нормы 1,35 раза ($P < 0,001$). В то время как высокий показатель СОЭ снизился в 1,42 раза ($P < 0,01$), он все еще остался в 2,68 раза ($P < 0,01$) выше нормы.

При наличии у пациентов с РА анемии III степени, уровень гемоглобина статистически достоверно увеличился после лечения в 1,10 ($P < 0,01$) раза, но оставался ниже нормы в 1,5 раза ($P < 0,001$). Количество эритроцитов практически не изменилось и оставалось в 1,5 раза ($P < 0,001$) ниже нормы. Хотя нами было зарегистрировано снижение СОЭ в 1,45 раза ($P < 0,001$), данный параметр по-прежнему был в 3,02 раза ($P < 0,001$) выше нормы.

Таблица 4

Динамические изменения гематологических показателей у больных РА с разной степенью анемии, $M \pm m$

Группы	Нв, г/л	Число эритроцитов, $\times 10^{12}/л$	Число лейкоцитов, $\times 10^9/л$	СОЭ, мм/ч
Контрольная, n=20	124,3±5,8	4,5±0,7	6,8±0,72	9,4±0,9
РА, n=50	$\frac{117,45+1,09^a}{117,45+1,09}$	$\frac{3,92+0,07^a}{3,89+0,07}$	$\frac{6,17+0,23}{6,31+0,23}$	$\frac{19,25+1,94^a}{15,6+1,25^{a,b}}$
I степень, n=59	$\frac{102,58+0,65^a}{105,98+0,61^a}$	$\frac{3,60+0,02^a}{3,62+0,02^a}$	$\frac{6,18+0,08}{6,11+0,09}$	$\frac{28,56+1,86^a}{20,51+1,12^{a,b}}$
II степень, n=68	$\frac{88,15+0,47^a}{92,85+0,49^{a,b}}$	$\frac{3,29+0,03^a}{3,34+0,02^a}$	$\frac{6,05+0,1}{6,07+0,10}$	$\frac{35,79+2,07^a}{25,22+1,36^{a,b}}$
III степень, n=31	$\frac{75,19+0,72^a}{82,97+0,79^{a,b}}$	$\frac{2,81+0,04^a}{2,99+0,03^a}$	$\frac{5,69+0,16^a}{5,87+0,13^a}$	$\frac{41,07+2,49^a}{28,39+1,60^{a,b}}$
IV степень, n=6	$\frac{56,33+2,23^a}{70,67+1,84^a}$	$\frac{2,40+0,14^a}{2,58+0,11^a}$	$\frac{5,93+0,44}{6,05+0,22}$	$\frac{34,50+7,61^a}{25,17+5,26^{a,b}}$

Примечание: 1) в числителе указаны показатели до лечения, в знаменателе - после; 2) а – достоверно относительно показателей контрольной группы, б – достоверно относительно показателей до лечения.

У пациентов с анемией IV степени уровень гемоглобина статистически достоверно увеличился в 1,25 раза ($P < 0,05$) при лечении, но оставался ниже нормы в 1,76 раза ($P < 0,001$). Количество эритроцитов увеличилось в 1,08 раза относительно показателей до лечения, но было ниже нормы 1,74 раза ($P < 0,001$). В то время как высокий показатель СОЭ снизился в 1,37 раза ($P < 0,01$), он все еще остался в 2,68 раза ($P < 0,01$) выше нормы.

Таким образом, исследование показало, что антианемическая терапия у пациентов с РА была наиболее эффективна при 3-й и 4-й степени анемии. Это, на наш взгляд, может быть связано с одновременным применением у таких пациентов препаратов железа и эритропоэтин.

Далее, нами был проведен анализ гематологических показателей в зависимости от типа лечения. Для этого мы разделили пациентов на 3 группы: 1-я группа, состоявшая из 65 пациентов, получала препараты железа, 2-я группа была представлена 74 пациентами, получавшими препарат эритропоэтин, и 3-я группа - 26 пациентов, получавших комбинацию вышеперечисленных средств (таблица 5).

Проведенные исследования показали, что у пациентов с РА и анемией I степени, получавших препараты железа, количество гемоглобина и эритроцитов статистически достоверно было ниже нормы в 1,25 ($P < 0,001$) и 1,28 раза ($P < 0,001$), соответственно. Длительный прием данных лекарственных средств способствовал увеличению этих показателей. Но несмотря на это, показатели все еще имели значения в 1,21 ($P < 0,001$) и 1,27

раза ($P < 0,001$) ниже нормы, соответственно. В этой группе СОЭ была в 3,07 раза ($P < 0,001$) выше нормы, а после лечения показатель снизился в 1,38 раза ($P < 0,001$), но по-прежнему имел значение, которое в 2,22 раза ($P < 0,001$) выше, чем у участников исследования из контрольной группы.

Таблица 5

Динамические изменения гематологических показателей у больных РА при различных методах лечения, $M \pm m$

Группы	Нв, г/л	Число эритроцитов, $\times 10^{12}/л$	Число лейкоцитов, $\times 10^9/л$	СОЭ, мм/ч
Контрольная, n=20	124,3±5,8	4,5±0,7	6,8±0,72	9,4±0,9
РА, n=50	$\frac{117,45+1,09^a}{117,45+1,09}$	$\frac{3,92+0,07^a}{3,89+0,07}$	$\frac{6,17+0,23}{6,31+0,23}$	$\frac{19,25+1,94^a}{15,6+1,25^{a,б}}$
Препараты железа, n=65	$\frac{99,31+1,13^a}{103,03+1,02^a}$	$\frac{3,52+0,03^a}{3,55+0,03^a}$	$\frac{6,14+0,09^a}{6,18+0,09^a}$	$\frac{28,88+1,89^a}{20,86+1,16^{a,б}}$
Эритропоэтин, n=74	$\frac{87,78+0,73^a}{92,66+0,69^{a,б}}$	$\frac{3,23+0,04^a}{3,32+0,03^a}$	$\frac{6,03+0,09^a}{5,99+0,09^a}$	$\frac{36,75+1,82^a}{25,76+1,20^{a,б}}$
Эритропоэтин +железо, n=26	$\frac{72,43+2,18^a}{81,89+1,78^{a,б}}$	$\frac{2,83+0,07^a}{2,95+0,06^a}$	$\frac{5,73+0,17^a}{5,89+0,13^a}$	$\frac{39,11+2,80^a}{26,96+1,82^{a,б}}$

Примечание: 1) в числителе указаны показатели до лечения, в знаменателе - после; 2) а – достоверно относительно показателей контрольной группы, б – достоверно относительно показателей до лечения.

В свою очередь, у больных РА и анемией II и III степени, принимавших эритропоэтин, показатели гемоглобина и эритроцитов были статистически достоверно ниже нормы в 1,25 ($R < 0,001$) и 1,28 раза ($R < 0,001$), соответственно. Что свидетельствует о том, что прием эритропоэтин приводил к увеличению показателя гемоглобина в 1,06 раза и появлению тенденции к увеличению количества эритроцитов. Однако, невзирая на положительную динамику и увеличение значения искомым показателей после применения данного препарата, они оказались в 1,34 ($P < 0,001$) и 1,36 раза ($P < 0,001$), соответственно, ниже нормы. Также в данной группе больных прослеживалось значительное уменьшение количества лейкоцитов. СОЭ была в 3,91 ($P < 0,001$) раза выше нормы, уменьшилась после лечения в 1,43 раза ($P < 0,001$), но оставалась в 2,74 раза ($P < 0,001$) выше, чем у здоровых людей.

Больные РА и анемией III и IV степени, получавшие препараты железа в сочетании с эритропоэтин, имели показатели гемоглобина и эритроцитов в 1,72 ($R < 0,001$) и 1,59 раза ($R < 0,001$), соответственно, ниже нормы. Комбинация эритропоэтин и препаратов железа приводил к возникновению тенденции к увеличению количества эритроцитов, а показатель гемоглобина при этом увеличился в 1,13 раза. Но несмотря на это, показатели все еще

имели значения в 1,52 ($P < 0,001$) и 1,53 раза ($P < 0,001$) ниже нормы, соответственно. Однако они остались на 1,52 ($P < 0,001$) и 1,53 ($P < 0,001$) ниже нормы. Общее количество лейкоцитов в этой группе также было низким, в частности, нами было зарегистрировано уменьшение среднего значения данного показателя относительно в 1,17 раз ($P < 0,01$). После лечения, у всех пациентов данной группы развилась тенденция к увеличению количества белых кровяных клеток, но этот показатель был все еще ниже в 1,15 раза ($P < 0,01$) по сравнению с контрольной группой. СОЭ в данной группе была в 4,16 раза ($P < 0,001$) выше нормы, а после лечения показатель снизилась в 1,45 раза ($P < 0,001$), но по-прежнему имела значение, которое в 2,87 раза ($P < 0,001$) выше, чем у участников исследования из контрольной группы.

Полагаясь на вышеприведенные данные, можно сделать вывод, что использование эритропоэтин в сочетании с препаратами железа является эффективным средством при лечении тяжелых анемий у пациентов с РА.

Следующей задачей нашего исследования является анализ эффективности лечения анемии у пациентов с РА в зависимости от фенотипа гаптоглобина (таблица 6).

Таблица 6

Динамические изменения гематологических показателей больных РА в зависимости от фенотипа гаптоглобина, $M \pm m$

Группы	Нб, г/л	Число эритроцитов, $\times 10^{12}/л$	Число лейкоцитов, $\times 10^9/л$	СОЭ, мм/ч
Контрольная, n=20	124,3 \pm 5,8	4,5 \pm 0,7	6,8 \pm 0,72	9,4 \pm 0,9
РА, n=50	<u>117,45+1,09^a</u> 117,45+1,09 ^a	<u>3,92+0,07^a</u> 3,89+0,07 ^a	<u>6,17+0,23</u> 6,31+0,23	<u>19,25+1,94^a</u> 15,6+1,25 ^{a,б}
Нр 1-1, n=29	<u>88,79+2,96^a</u> 93,76+2,52 ^a	<u>3,22+0,10^a</u> 3,31+0,08 ^a	<u>5,87+0,19^a</u> 5,98+0,14 ^a	<u>24,24+2,28^a</u> 18,45+1,36 ^a
Нр 2-1, n=89	<u>91,85+1,22^a</u> 97,03+1,03 ^{a,б}	<u>3,32+0,04^a</u> 3,38+0,03 ^a	<u>6,01+0,08^a</u> 6,00+0,08 ^a	<u>28,30+1,27^a</u> 20,40+0,86 ^{a,б}
Нр 2-2, n=46	<u>86,20+1,77^a</u> 91,48+1,40 ^{a,б}	<u>3,22+0,05^a</u> 3,29+0,04 ^a	<u>6,15+0,12^a</u> 6,18+0,10 ^a	<u>51,67+1,61^a</u> 34,89+1,13 ^{a,б}

Примечание: 1) в числителе указаны показатели до лечения, в знаменателе - после; 2) а – достоверно относительно показателей контрольной группы, б – достоверно относительно показателей до лечения.

Полученные данные свидетельствовали о том, что содержание гемоглобина и количество эритроцитов было примерно одинаковым для всех фенотипов гаптоглобина: их показатели были ниже статистически достоверных нормативных значений в 1,4 и 1,4 раза в группе пациентов с фенотипом Нр 1-1, в 1,35 и 1,36 раза в группе с фенотипом Нр 2-1 и в 1,44 и 1,4 раза в группе с фенотипом Нр 2-2. Наименьшее количество лейкоцитов наблюдалось у пациентов с превалированием фенотипа Нр 1-1. Показатели

СОЭ оказались выше в вышеупомянутых группах в 2,58, 3,01 и в 5,5 раза выше. Наиболее значительные изменения наблюдались в группе с фенотипом Нр 2-2. Терапевтические мероприятия направленные на купирование действия анемии у больных РА с фенотипом Нр 1-1 привели к снижению уровня гемоглобина, в то время как у пациентов с фенотипа Нр 2-1 и Нр 2-2 наблюдалось статистически значимое увеличение данного параметра в 1,06 раза, а количество эритроцитов не изменилось. Измерения уровня гемоглобина и количества эритроцитов. Однако уровень гемоглобина и количество эритроцитов при этом оказались ниже нормы.

Лечение во всех группах статистически достоверно снизило высокие показатели СОЭ. В частности, в группе фенотипа Нр 1-1 этот показатель снизился в 1,31 раза, в группе фенотипа Нр 2-1 - в 1,39 раза, а в группе фенотипа Нр 2-2 - в 1,48 раза. Однако данные показатели СОЭ были в 1,96, 2,17 и 3,71 раза, соответственно, выше, относительно контрольной группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У всех обследованных больных РА у 76,6% диагностирована анемия различного типа и степени, которая характеризуется наличием корреляции с длительностью, активностью основного заболевания и его радиологическими проявлениями.

2. Анемия отрицательно влияет на качество жизни, трудоспособность и повседневную активность пациентов с РА, а также оценка уровня анемии дает возможность прогнозировать течение и исход заболевания.

3. Анемия хронических заболеваний (АХЗ) была обнаружена у 53,7% пациентов с РА, железодефицитная анемия (ЖДА) - у 39,6%, а их комбинация - у 3,1%. Для АХЗ характерно обострение основного заболевания, глубокие изменения гематологических показателей и снижение качества жизни.

4. Сдвиги феррокинетических показателей, наблюдавшиеся у пациентов с РА, характеризовались снижением уровня свободного железа в сыворотке крови и увеличением трансферрина и ферритина, причем степень изменений, как было установлено, зависел от тяжести заболевания и значений показателей белков острой фазы.

5. Развитие анемии при РА зависит от фенотипа гаптоглобина. АХЗ и его тяжелые формы встречались чаще у пациентов с Нр 2-2 и Нр 2-1. При превалировании фенотипа Нр 1-1, наиболее часто развивалась ЖДА.

6. Применение антианемических препаратов в сочетании с комплексными методами лечения больных РА увеличивает противовоспалительное действие, позволяет добиться стойкой ремиссии и улучшить качество жизни пациентов.

**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

PULATOV ULUGBEK SUNATOVICH

**EFFECT OF GAPTOGLOBIN PHENOTYPES ON THE COURSE AND
EFFICIENCY OF ANEMIA TREATMENT IN PATIENTS WITH
RHEUMATOID ARTHRITIS**

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 №B2019.4.PhD/Tib1072.

The dissertation was 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 Information-Educational Portal «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Scientific supervisor: **Shodikulova Gulandom Zikriyayevna**
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

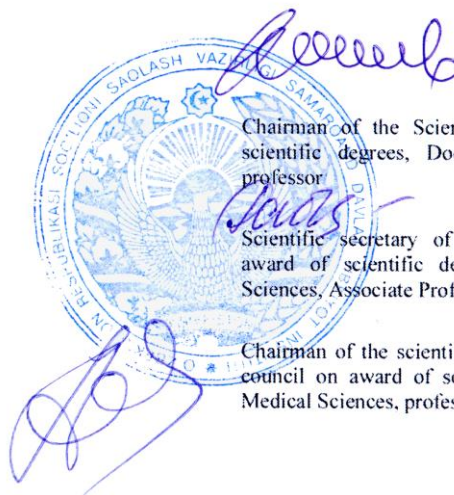
Official opponents: **Aliakhunova Mavzhuda Yusupovna**
Doctor of Medical Sciences, Professor
Akhmedov Kholmurod Sadullaevich
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

Leading organization: **Andijan 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 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 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 report No. ____ on « ___ » _____ 2021).



A.M. Shamsiev
Chairman of the Scientific council on award of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor

D.T. Rabbimova
Scientific secretary of the Scientific council on award of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

J.O. Atakulov
Chairman of the scientific seminar of the Scientific council on award of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of PhD dissertation)

The aim of the study is improvement of the principles of rational treatment of rheumatoid arthritis, considering the structure of anaemia, its causes, prognostic significance and haptoglobin phenotypes.

The object of the study was 214 people with rheumatoid arthritis treated from 2016-2020 in the Cardio-Rheumatology Department of Samarkand City Medical Association, while the control group consisted of 20 conditionally healthy persons.

The scientific novelty of the study is as follows:

the correlation of iron metabolism in rheumatoid arthritis with free iron levels, decreased transferrin and increased ferritin is determined;

the correlation between the severity of anaemia and the duration of the disease, the presence of inflammatory process in the joints, intensive changes in haematological parameters in the combined course of iron deficiency anaemia and anaemia of chronic diseases is substantiated;

an increased likelihood of severe anaemia and high disease activity in patients with RA and anaemia in the presence of the Hp 2-2 phenotype is substantiated;

reduction of disease symptoms based on an assessment of the efficacy and safety of anti-inflammatory therapy in patients with anaemia in rheumatoid arthritis, taking into account the Hp 2-2 phenotype, was determined;

it is demonstrated that the early diagnosis of various types of anaemia in patients with RA is determined by the high association of iron deficiency anaemia with ferritin and transferrin levels, and that anaemia of chronic disease with CRP and haemoglobin values.

Implementation of the research results. Based on the scientific data obtained in the study of the influence of haptoglobin phenotypes on the course and effectiveness of treatment of anaemia in patients with rheumatoid arthritis:

based on the scientific results on the timely identification of risk factors for comorbid conditions, the course of the disease in combination with RA and anemia, as well as an assessment of the functional state of the joints, a methodological recommendations "Algorithm of early diagnosis of rheumatoid arthritis and anemia depending on haptoglobin polymorphism" were approved (Reference of the Ministry of Healthcare of Uzbekistan № 8/327 of October 8, 2020). The implementation of the scientific results has reduced the number of cases of complications of disease, identified the crucial role of haptoglobin polymorphism in the early diagnosis of rheumatoid arthritis and anaemia, reduced disability and increased the effectiveness of treatment.

Results of scientific work on early treatment of rheumatoid arthritis and anemia based on haptoglobin polymorphism on the indicators of acute phase proteins and ferrocentric parameters are used in the practice of public health, in particular in clinical practice of medical associations of Jizzakh and Samarkand cities (Reference of the Ministry of Health of Uzbekistan № 8/266 of 22 December 2020). The practical implementation of these results made it possible to optimize early diagnosis, predict the course of the disease, prevent complications on time and improve the quality of life of patients and increase the effectiveness of treatment measures.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters, conclusion and a list of references. It has 118 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; Part I)

1. Шодикулова Г.З., Пулатов У.С. Роль генетических маркеров в диагностике и прогнозирование ревматоидного артрита. // Терапевтический Вестник Узбекистана, 2019. Ташкент. Узбекистан. -№ 3, С. 73-75. (14.00.00 - № 7)
2. Шодикулова Г.З., Пулатов У.С. Оценка эффективности терапии больных с ревматоидным артритом в зависимости от клинического течения и генетического полиморфизма гаптоглобина. //Вестник Ташкентской Медицинской Академии № 1, 2020, С. 175-178. (14.00.00 - № 13)
3. Shodikulova Gulandom Zikriyaevna, Pulatov Ulugbek Sunatovich. Peripheral Blood System Status of Rheumatoid Arthritis Patients Depending on Haptoglobin Polymorphism. // American Journal of Medicine and Medical Sciences 2020, 10(5): 351-353. (14.00.00 - № 2)
4. Шодикулова Г.З., Пулатов У.С. Ревматоид артритнинг патогенези, таъхиси, клиникаси ва даволашнинг замонавий жиҳатлари. // Журнал биомедицины и практики. №SI-2 (2020) С. 116-127. DOI <http://dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2020-SI-2> (14.00.00 - №24)
5. Gulandom Zikriyaevna Shodikulova, Ulugbek Sunatovich Pulatov, Madina Mukhtorovna Ergashova, Zarangis Kamolovna Tairova, Tulkin Tolmasovich Atoev. The Correlation among Osteoporosis, Calcium-Phosphore Metabolism and Clinical Symptoms of Main Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis. //Annals of R.S.C.B., ISSN:1583-6258, Vol. 25, Issue 3, 2021, Pages. 4185 – 4190 Received 16 February 2021; Accepted 08 March 2021. (SCOPUS).

II бўлим (II часть; Part II)

6. Шодикулова Г.З., Пулатов У.С. Взаимосвязь генетических факторов с анемией при ревматоидном артрите. //IVсъезд Евразийской ассоциации терапевтов совместно с республиканской научно-практической конференцией терапевтов Узбекистана. 18-19 мая 2018. Ташкент, Узбекистан. С. 43-44
7. Шодикулова Г.З., Пулатов У.С. Оценка взаимосвязи активности ревматоидного артрита и патогенетических вариантов анемии. // Вестник Ташкентской Медицинской Академии № 4, 2018 С. 139
8. Пулатов У.С., Мирзаев О.В. Анализ влияния базисных препаратов на апоптоз лимфоцитов при ревматоидном артрите. // Материалы 73 – й научно-практической конференции студентов-медиков и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы современной медицины». 16-17 май 2019. Самарканд. Узбекистан. С. 190
9. Пулатов У.С., Мирзаев О.В. Клиническое значение иммунного

статуса у больных ревматоидным артритом. // Терапевтический Вестник Узбекистана научно-практический журнал, № 2, 2019. Ташкент. Узбекистан. С. 101

10. Шодикулова Г.З., Пулатов У.С. Течение артериальной гипертензии у больных ревматоидным артритом. // Российский национальный конгресс кардиологов 2019. 24-26 сентября 2019 года. Екатеринбург. С. 235

11. Шодикулова Г.З., Пулатов У.С. Оценка эффективности лечения больных ревматоидным артритом в зависимости от течения и генетического полиморфизма гаптоглобина //«Фундаментальная наука в современной медицине» Материалы международной научно-практической онлайн конференции (Самарканд, 16 октября 2020 г.) С. 407-408

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

Отпечатано в типографии “ТИББИЙОТ КО`ЗГУСИ”

140100. г. Самарканд, ул. Амир Темура, 18.

Подписано в печать 06.07.2021 г. Усл. Печ. Л. 3,02. Формат 60x84, ^{1/16}.

Тираж: 60 экз. Заказ № 300-2021

Тел/фах: 0(366) 233 54 15 e-mail: samgmi@mail.ru, www.sammi.uz

