

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ТАШПУЛАТОВА МАКТУБА МУХАМЕДАЛИ ҚИЗИ

**ЭРТА РЕВМАТОИД АРТРИТНИНГ КЛИНИК КЕЧИШИНING ЎЗИГА
ҲОСЛИГИ ВА ТАШХИСЛАШНИНГ ЗАМОНАВИЙ ЖИҲАТЛАРИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

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

ТОШКЕНТ – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Ташпулатова Мактуба Мухамедали қизи

Эрта ревматоид артритнинг клиник кечишининг ўзига ҳослиги ва
ташхислашнинг замонавий жиҳатлари..... 3

Ташпулатова Мактуба Мухамедали қизи

Особенности клинического течения и современные аспекты
диагностики раннего ревматоидного артрита..... 27

Tashpulatova Maktuba Mukhamedali qizi

Features of the clinical course and modern aspects of the diagnosis of early
rheumatoid arthritis..... 49

Эълон қилинган илмий ишлар рўйхати

Список опубликованных научных работ
List of published scientific works..... 53

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ТАШПУЛАТОВА МАКТУБА МУХАМЕДАЛИ ҚИЗИ

ЭРТА РЕВМАТОИД АРТРИТНИНГ КЛИНИК КЕЧИШИНИНГ
ЎЗИГА ҲОСЛИГИ ВА ТАШХИСЛАШНИНГ ЗАМОНАВИЙ
ЖИҲАТЛАРИ

14.00.05 – Ички касалликлар

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2020.2.PhD/Tib1155 рақами билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Набиева Дилдора Абдумаликовна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар

Хамраев Аброр Асрарович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Абдуллаев Акбар Хатамович
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Тошкент педиатрия тиббиёт институти

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

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

Диссертация автореферати 2021 йил «___» _____ да тарқатилди.

(2021 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

А. Г. Гадаев

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

Н.И. Пулатова

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш Илмий
котиби, тиббиёт фанлари доктори

А.Л. Аляви

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Ревматоид артритнинг (РА) эрта даври бу касалликнинг шартли равишда ажратилган клиник ва патогенетик босқичи бўлиб, бир йилгача давом этадиган фаол синовит билан характерланади. Қатор олимларнинг маълумотларига кўра, «...РАнинг жуда эрта босқичида ташхислаб, фаол даволаниш олиб борилган бўлса, 6 ойдан сўнг беморларнинг 47%, бир йилдан сўнг эса 58,1%и орасида клиник-лаборатор ремиссияга эришиш мумкин бўлади...»¹. Шу сабабли, у билан касалланган беморларни даволашнинг муҳим шарти эрта босқичларда аниқлаб, даво чораларини кўришдир. Бўғимлардаги эрозив ва деструктив ўзгаришларнинг тахминан 70% ҳолатлари касаллик бошлангандан бошлаб дастлабки 3-6 ой ичида ривожланиб боришини аниқланганлиги РАнинг эрта босқичини тиббий ва ижтимоий долзарблигини белгилаб беради.

Жаҳонда РАни самарали даволаш эрта ташхислаш ҳамда муқобил базис даво олиб борган ҳолда касалликни мунтазам назорат қилиб боришга қаратилган бўлсада, унга эрта босқичларда ташхис қўйиш учун юқори сезувчанлик ва махсусликка эга бўлган биомаркёрларни аниқлаш бўйича кенг қамровли илмий изланишлар олиб борилмоқда. Бу изланишларнинг моҳияти касаллик мезонлари бўйича ревматоид омил ва циклик цитруллинланган пептидга қарши антитаналар аниқланмаган беморларга РА ташхисини эрта босқичларда қўйиш ҳисобланади. Шундан келиб чиққан ҳолда, 14-3-3η оксиленинг РАда тутган ўрни, унинг диагностик, патогенетик ва прогностик аҳамиятини баҳолаш муҳим аҳамият касб этади.

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

¹Vermeer M., Kuper H., Hoekstra M., et al. Implementation of a treat to target strategy in very early rheumatoid arthritis: Results of the DREAM remission induction cohort. // Arthritis Rheum.- 2011.- Vol.63.- №10.-pp.-2865-2872

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

орасида бўғим касалликларини камайтириш билан бир қаторда РАни олдини олиш, ногиронлик кўрсаткичларини камайтириш имконини беради.

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

Тадқиқотнинг республика фан ва техника тараққиётининг асосий устувор йўналишларига мувофиқлиги. Мазкур диссертация тадқиқоти республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналиш VI. "Тиббиёт ва фармакология" йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. РАга чалинган беморларни эрта аниқлашда уларнинг қон зардобидида 14-3-3η оксиленинг диагностика аҳамиятини ўрганиш жадал суратларда ўсиб бормоқда. Бу борада 14-3-3 оиласига таалуқли оксилларнинг тузилиши, уларнинг моҳияти ҳамда таянч ҳаракат тизимидаги биокимёвий жараёнларни бошқаришдаги таъсири батафсил таҳлил қилинган (Paulette M., 2005; Случанко Н.Н. ва ҳаммуал., 2010). Шунингдек, 14-3-3η оксиленинг молекуляр асослари, физиологик хусусиятлари, хужайраларнинг бўлиниши, апоптозни назорат қилиш ҳамда гормонларнинг ишлаб чиқаришидаги аҳамияти атрофлича баён этилган (Obsil T., Obsilova V. 2011). Чунончи, 14-3-3η оксилени тадқиқ қилиш мобайнида унинг РАни келиб чиқиши ва ривожланишидаги муҳим патогенетик механизмлари кўрсатиб ўтилган (Marotta A. ва ҳаммуал., 2012).

Сўнгги йилларда РАнинг эрта босқичларида 14-3-3η оксиленинг ишлаб чиқарилиши билан цитокинлар миқдори ўртасида чамбарчас алоқа мавжудлиги исботланган. Унга кўра, ўсма некроз омили-α (ЎНО-α) макрофагларда некроптозни фаоллаштириши орқали 14-3-3η оксиленинг секрециясини кучайтириши атрофлича ёритиб берилган (Тримова Г.Ш. ва ҳаммуал., 2020). Эрта РАни ташхислашда 14-3-3η оксиленинг аҳамиятини ўрганишга бағишланган илмий тадқиқотларнинг натижасига кўра, ушбу оксил касалликнинг жуда эрта босқичлариданоқ бўғимларнинг синовиал суюқлигида қон зардобига қараганда 5 баробар кўпроқ аниқланиши ўз исботини топган (Kilani R.T. ва ҳаммуал., 2007). Унинг РАни ташхислашдаги аҳамиятидан ташқари касалликни базис яллиғланишга қарши дори воситалари (БЯҚДВ) билан даволаш билан боғлиқ ҳолатлар ҳам асослаб берилган. Ўтказилган фармакотерапия асносида беморлардаги клиник ҳолатлар билан 14-3-3η оксиленинг ўртасидаги боғлиқлик таҳлил қилинган (Britsemmer K.C. ва ҳаммуал., 2013).

Шунингдек, РАни эрта даврларида ташхислаш бўйича олиб борилган метатахлилда 14-3-3η оксиленинг диагностик аҳамияти кенг ёритиб берилганлигидан ташқари (Wang D. ва ҳаммуал., 2020), унинг махсуслигининг ҳам юқори эканлиги исботланган (Othman M.I. ва ҳаммуал., 2020). РАга ўхшаш бўлган бўғим синдроми билан кечувчи бир қатор касалликлар ҳамда соғлом шахслар орасида 14-3-3η оксиленинг учраши бўйича олиб борилган тадқиқот натижаларининг хулосалари ҳам ушбу маркёрнинг айнан РАни ташхислаш учун хос бўлган лаборатор текширув усули эканлигини тасдиқлаган (Valter P. ва ҳаммуал., 2014). 14-3-3η оксиленинг махсуслиги остеоартроз, тизимли қизил бўрича ҳамда псориастик артритли беморларда ўтказилган илмий тадқиқот ишларида ҳам ўз тасдиғини топган (El-Sherif W.T. ва ҳаммуал., 2015). РАни эрта ташхислаш бўйича ўтказилган проспектив когорт тадқиқотлар ёрдамида 14-3-3η оксиленинг циклик цитруллинланган пептидга қарши антитаналар ва/ёки ревматоид омил бўйича мусбат натижага эга бўлган ҳамда турғун артралгия кузатилаётган беморлардаги учраш даражаси аниқланган (Van Beers-Tas M.H. ва ҳаммуал., 2016).

РАни ташхислашга қаратилган таснифий мезонлар, иммунологик ҳамда асбобий текширув усулларининг мавжудлигига қарамасдан касалликни эрта босқичларда аниқлаш муайян қийинчиликларни юзага келтирмоқда. Юқорида баён этилган фикрларни ҳисобга олиб, РАни эрта ташхислаш муаммоси унинг яқин ва узоқ муддатли оқибатларини ўрганиш билан узвий боғлиқ бўлиб, уни ечиш орқали касалликнинг ривожланиб боришини секинлаштириш ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконияти яратилади.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академияси илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №01.070070 «Аутоиммун касалликларни эрта ташхислаш ва даволашга инновацион ёндашиш усулларини ишлаб чиқиш» мавзуси доирасида бажарилган (2019-2022 й).

Тадқиқотнинг мақсади ревматоид артритнинг эрта даврида касалликнинг ўзига хос клиник ҳусусиятларини аниқлаш ҳамда унга чалинган беморлар қон зардобидида 14-3-3η оксиленинг диагностик аҳамиятини баҳолашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

РАнинг эрта давридаги клиник кечишини ўзига хос ҳусусиятларини аниқлаш;

РАнинг эрта давридаги клиник кўринишига нисбатан беморлар қон зардобидида 14-3-3η оксиленинг миқдорини ўзгаришини таҳлил қилиш;

Эрта РАни ташхислашда қон зардобидидаги 14-3-3η оксиленинг сезувчанлиги ва махсуслигини (спецификлигини) исботлаш;

Эрта РАга чалинган беморлар бўғимларидаги рентгенологик ўзгаришлар (МРТ) ва цитокинларнинг миқдорини 14-3-3η оксиленинг даражалари билан боғлиқлигини асослаш;

РАнинг эрта даврларида БЯҚДВнинг қўлланилиши асосида 14-3-3η оксили миқдорининг динамикасини баҳолаш;

Тадқиқотнинг объекти сифатида Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникасининг артрологик ихтисослашган амбулатор даволаш курси бўлимида диспансер назоратда турувчи, кардиоревматология, ревматология бўлимларида даволанаётган 102 нафар бемор олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида беморларнинг қон зардоби, рентгенологик, магнит-резонансли томография текшириш усуллари ҳамда бўғим синдромининг динамикасини объектив ва субъектив кўрсаткичларини баҳолаш материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник визуал аналог шкала (ВАШ), Health Assessment Questionnaire (HAQ) ва Ричи индекслари бўйича бўғим синдроми динамикасини ва даволаш самарадорлигини баҳолаш), биокимёвий, иммунологик (ревматоид омил, циклик цитруллинланган пептидга қарши антитана, 14-3-3η оксили), цитокинлар интерлейкин-6 (IL-6), IL-10, ЎНО-α) миқдори, асбобий (бўғимларнинг рентгенологик, магнит-резонансли томографияси) ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

РАнинг эрта даврларида типик бўғим синдроми кузатилмаганда 14-3-3η оксилнинг миқдорини ортиши касалликни эрта ташхислаш маркёри эканлиги асосланган;

қонда 14-3-3η оксили миқдорининг ортиши бўғим синдроми билан кечувчи бошқа касалликларда кузатилмаслиги ва РАнинг эрта даври учун махсуслиги аниқланган;

РАнинг эрта даврларида гиперцитокинемия (IL-10 ва ЎНО-α), эрозив артрит ривожланиши ва касалликнинг рентгенологик белгиларнинг авжланиши негизида 14-3-3 η оксили титрининг ортиб бориши асосланган;

РАнинг эрта даврларида комбинирланган базис яллиғланишга қарши дори воситалар таъсирида ревматоид омил ва циклик цитруллинланган пептидга қарши антитаначалар миқдорининг камайиб бориши, 14-3-3η оксили эса ўзгармас кўрсаткич эканлиги аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижаси қуйидагилардан иборат:

РАнинг эрта даврларида касалликка хос бўлган бўғимларнинг симметрик зарарланиши кузатилмаган ҳамда беморлар қон зардобида ревматоид омил ва циклик цитруллинланган пептидга қарши антитаналар аниқланмаган ҳолатларда РА ташхиси инкор қилинмаслиги асосланган;

Эрта РАда касалликка хос бўлган типик бўғим синдроми кузатилмаган вазиятларда қон зардобида 14-3-3η оксилнинг қийматларини ортиши кузатилган;

РАнинг эрта босқичида ревматоид омил ва циклик цитруллинланган пептидга қарши антитаналар бўйича серонегативлик кузатилган беморлар қон зардобида 14-3-3η кўрсаткичларининг ортиши ҳамда бўғим синдроми билан кечувчи бошқа касалликларда аниқланмаслиги ушбу маркёрни

касалликнинг эрта даврида энг юқори сезувчанлик ва махсусликка эга эканлигини кўрсатган;

РАнинг эрта даврларида эрозив артрит ривожланган беморларда IL-10 ва \dot{Y} НО- α ҳамда 14-3-3 η оксиленинг титрларини ортиши касалликнинг рентгенологик авж олиб бораётганлигидан дарак бериши таъкидланган;

Эрта РАни даволашда комбинирланган БЯҚДВ қўлланилиши асосида клиник ремиссия кузатилган бўлсада, 14-3-3 η оксиленинг титрини ўзгармасдан қолиши уни касалликни эрта ташхислашда ишончли биомаркёр сифатида ҳисоблашга имкон яратган.

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

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти эрта РАни клиник кечишини ўзига ҳослигини баҳолаш, касаллик ревматоид омил ва циклик цитруллинланган пептидга қарши антитаналарнинг аниқланиши бўйича манфий натижага эга бўлган вазиятларда уни 14-3-3 η оксидан фойдаланган ҳолда эрта ташхислаш, 14-3-3 η оксиленинг сезувчанлиги ва махсуслигини баҳолаш, 14-3-3 η оксиленинг бўғимлардаги деструктив-эрозив жараёнлар билан боғлиқлигини таҳлил қилиш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти серонегатив РАли беморларда 14-3-3 η оксиди ёрдамида касалликни эрта даврларида аниқлаш орқали муқобил даво чораларини кўриш, эрозив артрит ривожланишини секинлаштириш, касалликнинг асоратлари ҳамда беморларнинг ногиронлигини олдини олиш ва уларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. РАнинг эрта босқичларда клиник кечишини ўзига ҳос хусусиятларини таҳлил қилиш, базис даволаш фонида бўғим синдроми ҳамда лаборатор-асбобий кўрсаткичларнинг динамикасини баҳолаш ва касалликни эрта ташхислашга янгича ёндашувларни ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

ревматоид артритни 14-3-3 η маркёридан фойдаланган ҳолда эрта ташхислаш бўйича олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган «Ревматоид артритни 14-3-3 η маркёридан фойдаланган ҳолда эрта ташхислаш усули» услубий тавсиянома тасдиқланган. (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 7 августдаги 8 н-з/266-сон маълумотномаси).

Мазкур услубий тавсиянома ревматоид артритни 14-3-3η маркёридан фойдаланган ҳолда эрта ташхислаш имконини берган;

эрта ревматоид артритни комбинирланган патогенетик даволаш бўйича олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган «Эрта ревматоид артритни комбинирланган патогенетик даволаш усули» услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 7 августдаги 8 н-з/266-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома эрта ревматоид артритни комбинирланган патогенетик даволаш усулларини такомиллаштириш орқали бўғимларнинг функционал фаоллигини яхшилаш, эрозив-деструктив ўзгаришларни олдини олиш, ногиронлик хавфини камайтириш ва ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган;

РАни эрта ташхислаш ва даволаш бўйича олинган тадқиқот натижалари Қорақалпоғистон Республикасининг кўп тармоқли клиникаси ревматология бўлимида, ТТА кўп тармоқли клиникаси ревматология, кардиоревматология, артрологик ИАДК бўлимлари ҳамда Қашқадарё вилояти Миришкор тумани тиббиёт бирлашмаси амалий фаолиятига тадбиқ қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 23 ноябрдаги 08-09/18179-сон маълумотномаси). Олинган илмий натижаларнинг амалиётга жорий этилиши РАни эрта аниқлаш, касалликнинг ўзига ҳос клиник кечишини баҳолаш ва патогенетик комбинирланган даволашни мақбуллаштириш ҳамда ҳаёт сифати кўрсаткичларини яхшилаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 5 та халқаро ва 5 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 22 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 7 та мақола, жумладан 3 таси маҳаллий ва 4 таси халқаро илмий журналларда нашр этилган. Шу билан бир қаторда диссертация иши юзасидан 2та услубий тавсиянома, битта монография, битта рационализаторлик таклифи ҳамда битта ЭХМ дастури (DGU) яратилган.

Диссертация тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 113 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш,

нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Эрта ревматоид артритнинг этиопатогенетик механизмларининг замонавий талқини, касалликнинг клиник кечишининг ўзига ҳослиги ва ташхислашнинг инновацион усуллари**» деб номланган биринчи бобида адабиётлар шарҳи келтирилган. Бунда эрта ревматоид артритнинг этиопатогенези ва унинг клиник хусусиятларига замонавий қарашлар бўйича маълумотлар кенг ёритилган. Эрта ревматоид артритни ташхислашда замонавий лаборатор ва асбобий усулларга тўхталиб ўтилган. Шунингдек, ревматоид артритни эрта ташхислашда 14-3-3η оксиленинг диагностик аҳамиятига алоҳида урғу берилган.

Диссертациянинг «**Эрта ревматоид артритга чалинган беморларнинг тадқиқот методологияси ва уларнинг клиник тавсифи**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот дизайни, материал ва тадқиқот усуллари, беморларнинг клиник тавсифи, умумий ва махсус текширув усуллари, текширув натижаларини статистик ҳисоблаши ва клиник материалнинг умумий белгилари келтирилган.

Клиник тадқиқот 2019-2020 йилларда Тошкент тиббиёт академиясининг кўп тармоқли клиникаси ревматология, кардиоревматология ва артрологик ИАДК бўлимларида олиб борилди. Тадқиқот ишига РАнинг эрта босқичи аниқланган 102 та бемор ва 20 нафар ТҚБ, 20 нафар ПсА ҳамда 20 та соғлом шахслар жалб этилди. Эрта РА билан касалланган беморлар I (асосий) гуруҳни ташкил этишди. Касаллик давомийлигига кўра ушбу гуруҳ 3 та гуруҳга бўлинди. 1-гуруҳ касаллик давомийлиги 3 ойгача бўлган 32 та беморни ўз ичига олди. 2-гуруҳ РАнинг кечиши 6 ойликкача бўлган 34 нафар, 3- гуруҳ эса касаллик 12 ойгача давом этиб келаётган 36 нафар беморлардан иборат бўлди. II (назорат) гуруҳ эса 20 нафар ТҚБ, 20 нафар ПсА ҳамда 20 та амалий соғлом кишини ўз ичига олди. РАнинг эрта босқичи беморларнинг шикоятлари, анамнези, клиник белгилари ва лаборатор ва инструментал текшириш натижаларига асосланиб қўйилди. РА ташхисини аниқлашда Америка ревматологлар уюшмаси ва Европа антиревматик лигасининг (ACR/EULAR) 2010 йилдаги диагностик мезонларидан фойдаланилди.

РА кечиши ва фаоллигини баҳолашда визуал аналогли шкала (ВАШ), DAS (Disease Activity Score) ва яллиғланишнинг ўткир фаза кўрсаткичларидан фойдаланилган. Бўғимларнинг функционал имкониятини баҳолаш учун функционал синфлар (ФС), HAQ ва Ричи индекслари аниқланди. Шунингдек, яллиғланишнинг ўткир фаза кўрсаткичлари, ревматоид омил (РО), циклик цитруллинланган пептидга қарши антитаналар (ЦЦПА) текшируви, 14-3-3η оксили, цитокинлар миқдори ҳамда бўғимларнинг рентгенологик ва МРТ текширувлари амалга оширилди.

Аутоантитаналар панелининг диагностикаси OLYMPUS (Япония) автоматик анализатори ёрдамида Ваалера-Розе усули билан миқдорий жиҳатдан аниқланди. РОни аниқлаш латекс агглютинацияси усули ёрдамида олиб борилди. ЦЦПА иммунофермент таҳлил асосида ORGENTEC Anti-

ССРPELISA (Москва) диагностик тест тизими ёрдамида аниқланди. Қон зардобидида 14-3-3η оксилни аниқлаш учун иммунофермент таҳлил усули қўлланилди. Текширувда MBS7254581- Human 14-3-3 η protein (YWHAN) ELISA Kit (АҚШ) тўпламидан фойдаланилди. Цитокинлар миқдорини ўрганиш иммунофермент таҳлил усули ёрдамида автоматик анализаторга эга, хемиллюминесцент биочип тизимида (Evidence (U.K.)) амалга оширилди.

Барча беморларда қўл панжалари ва оёқ қафт дистал қисмининг тўғри (олдинги орқа) проекциядаги стандарт рентгенографияси ўтказилди ҳамда РАнинг рентгенологик босқични аниқлаш мақсадида Steinbrocker модификация усулидан фойдаланилди. Майда бўғимлардаги деструкция жараёни Ларсен усули ва Шарп индекслари ёрдамида аниқланди. РАга хос бўлган у ёки бу радиологик белгилар аниқламаган беморларга қўл ва оёқ панжа бўғимларининг МРТ текширувидан ўтиш тавсия этилди.

Кузатувдаги 102 нафар беморлар жинси бўйича тақсимланганда аёллар 88 (86,2%), эркаклар - 14 (13,8%) нафардан иборат бўлди. Аёллар ва эркаклар нисбати 6/1 нисбатни ташкил қилди. Тадқиқот ишига жалб қилинган беморларнинг ўртача ёши $46,2 \pm 3,2$ ёшни ташкил қилди.

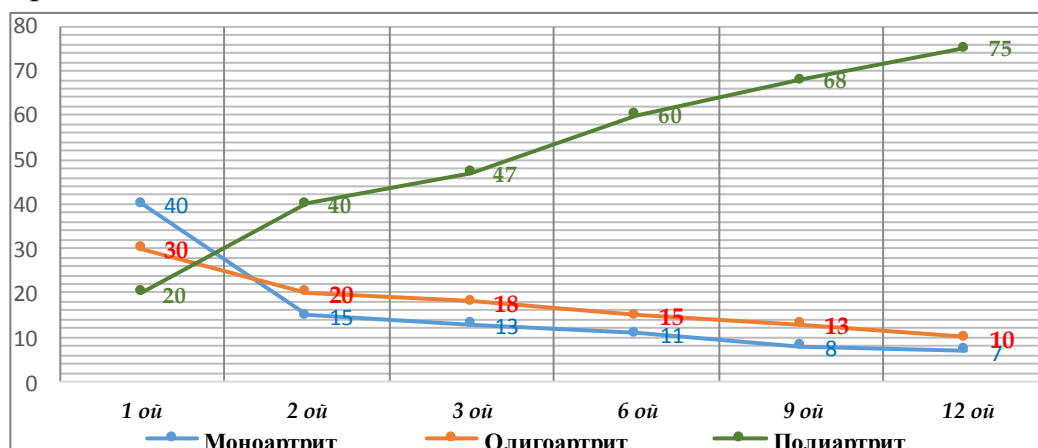
Олинган натижаларга статистик ишлов беришда STATISTICA StatSoft, 6,1–8,0 дастурий пакетидан фойдалинилди. Корреляцион таҳлилда Пирсоннинг корреляция даражаси (r) ёки Спирмен бўйича унвонли корреляция ишлатилди. 14-3-3η оксилнинг клиник экспрессиясини статистик таҳлил қилишда Манн-Уитни U-меъзони гуруҳлар орасидаги ўртача фарқларни солиштириш учун қўлланилган. Пирсон корреляцияси 14-3-3η оксиди билан ЭЧТ, СРО, DAS28, РО ва ЦЦПА титрларини ўз ичига олган клиник ва серологик кўрсаткичлар ўртасидаги боғлиқликни ўрганиш учун ҳисоблаб чиқилган.

Диссертациянинг «**Эрта ревматоид артритнинг клиник-лаборатор ва инструментал хусусиятлари**» деб номланган учинчи бобида эрта РАнинг клиник кечишини ўзига хос хусусиятлари, унинг лаборатор ва инструментал таҳлиliga оид натижалар келтирилган. Шунингдек, РАга чалинган беморлар қон зардобидида РО ва ЦЦПАнинг учраш даражалари ҳамда РГ ва МРТ текширувларининг кўрсаткичлари ўртасида солиштира баҳолаш ўтказилган. Эрта РАнинг серонегатив ва серопозитив вариантларида ҳамда эрозив ва ноэрозив артрит аниқланган беморлар қон зардобидида цитокинлар миқдорининг ўзгариши таҳлил қилинган. Беморларда касалликка хос деструктив ўзгаришларни эрта ташхислаш мақсадида РГ ва МРТ текширувларининг сезувчанлигига қиёсий баҳо берилган.

76,3% беморларда турғун бўғим синдроми юзага келгунга қадар эрталабки карахтлик, ўтиб кетувчи артралгия, тез чарчаш/ҳолсизлик, оёқ ва қўл бармоқларининг увишиши, иштаҳанинг пасайиши каби эрта симптомлар кузатилди. Бирламчи кўрик вақтида 7,2% беморлар бўғим синдромидан ташқари мушакларда оғрик, озиш ҳамда иситманинг субфебрил даражаларгача кўтарилишига шикоят қилдилар. Гуруҳлар бўйича эрталабки карахтлик билан касаллик давомийлиги ўртасида тўғри корреляцион боғланиш аниқланди ($r=0,25$; $p<0,01$). Беморларнинг 29%ида касаллик

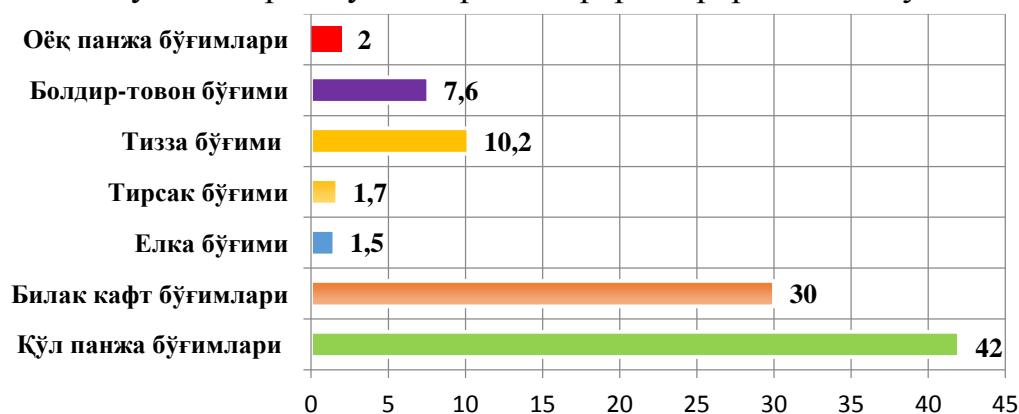
давомийлигидан қатъий назар, эрталабки қарахтлик умуман кузатилмади.

1-расмда кўрсатилганидек, касалликнинг давомийлиги ортиб борган сайин моно- ва олигоартритга шикоят қилган беморлар сони камайиб борди ($p < 0,05$), полиартрит билан зарарланиш кўрсаткичлари эса ўса бошлади ($p < 0,05$). Бўғим синдромининг таҳлил натижаларига кўра, касалликнинг дастлабки ойларида бўғимларнинг зарарланиши ассиметрик характерга эга бўлган, РА билан касалланиш давомийлиги ортиб борган сайин эса уларнинг зарарланиши симметрик тус ола бошлаган ($r = 0,25; p < 0,05$).



1- расм. Касалликнинг дастлабки йилида бўғим синдромининг кечиш динамикаси

РАли беморларда дастлабки зарарланган бўғимлар таҳлили шуни кўрсатадики, барча гуруҳларда касалликнинг давомийлигидан қатъий назар патологик жараёнга даставвал қўл панжа (42%) ва билак қафт бўғимлари (30%) тортилганлиги қайд этилди. Фақатгина 5 (5%) нафар беморда бир вақтнинг ўзида барча бўғимларнинг артрит/артралгияси кузатилди (2-расм).

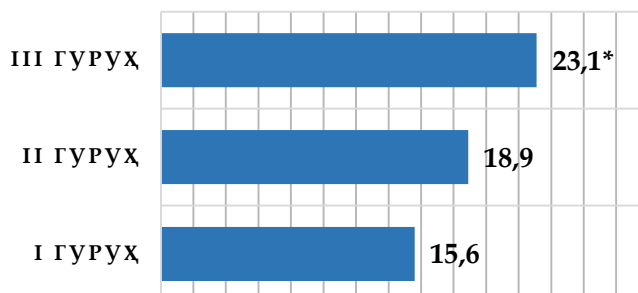
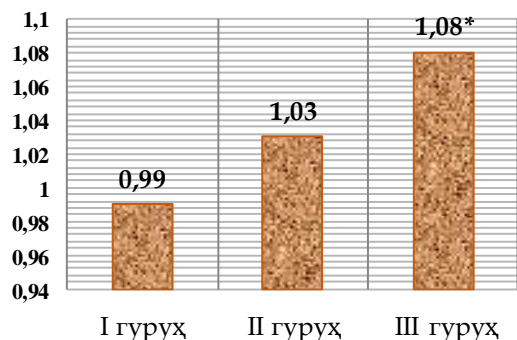


2- расм. Бўғимларнинг дастлабки зарарланиш кўрсаткичлари (%)

Турғун бўғим синдромидан олдин кузатиладиган симптомлар асосан РО ва ЦЦПА бўйича серопозитив характерга эга бўлган РАда учради ($p < 0,05$). Тадқиқот натижаларига кўра, барча гуруҳларда касаллик аста секинлик билан бошланганлигини ҳамда ЦЦПА бўйича серонегативлик кузатилган беморларда бўғим синдромининг дебюти моно-олигоартритик характерга эга бўлганлигини кўриш мумкин ($p < 0,05$).

3-расмда тадқиқотга жалб қилинган барча гуруҳ беморларининг ўртача

HAQ индекси $1,05 \pm 0,03$ ни ташкил этганлигини кўриш мумкин, бу эса бўғимларнинг ўртача функционал етишмовчилиги сифатида баҳоланади ($p < 0,05$). Ричи индекси бўйича максимал кўрсаткич III гуруҳ ($26,6 \pm 0,8$), минимал кўрсаткич эса I гуруҳ беморларида ($15,6 \pm 0,3$) қайд этилди. Касалликнинг давомийлиги билан оғриқли ва шишган бўғимлар сони ўртасида тўғри корреляцион боғлиқлик борлиги аниқланди ($p < 0,05$)(4-расм).



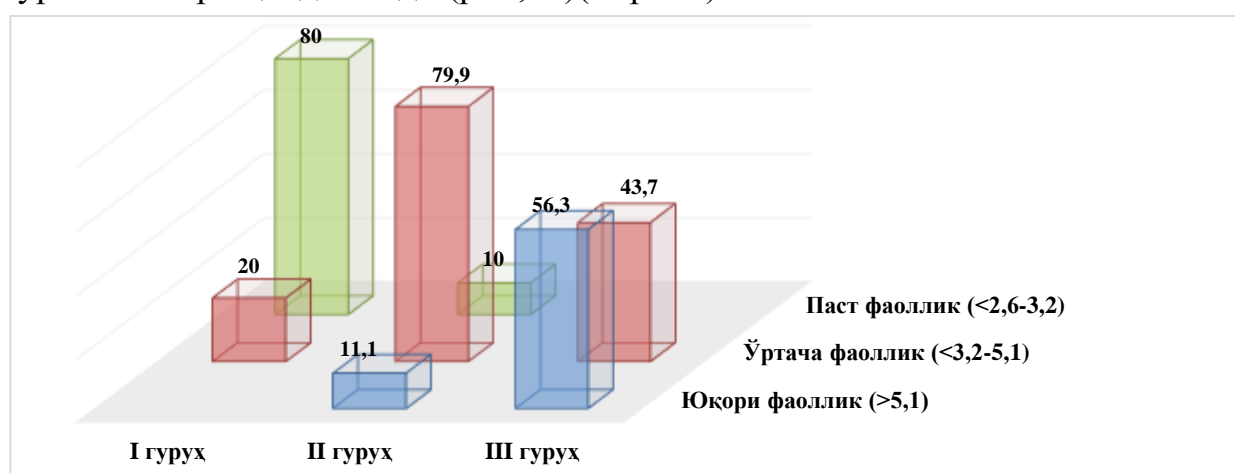
Изоҳ: * $p < 0,05$ - I гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан ишончли тафовут

3-расм. HAQ индекси бўйича бўғим синдромини баҳолаш (балларда)

Изоҳ: * $p < 0,05$ - I гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан ишончли тафовут

4-расм. Ричи индекси бўйича бўғим синдромини баҳолаш (балларда)

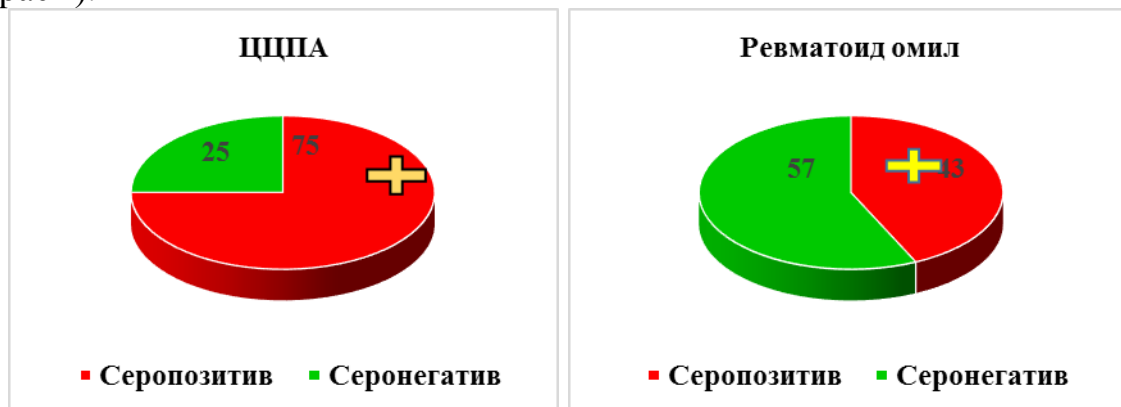
Касаллик фаоллигини DAS28 бўйича таҳлил қилганимизда, РА фаоллиги билан касаллик давомийлиги, HAQ, Ричи индекслари ўртасида тўғри корреляцион боғлиқлик кузатилди ($p < 0,05$; $p < 0,05$; $p < 0,05$). Унга кўра, касаллик давомийлиги кам бўлган, HAQ ва Ричи индекслари паст бўлган беморлар гуруҳида нисбатан паст фаоллик даражаси ($p < 0,05$), аксинча РА билан касалланиш муддати узок давом этган ва юқорида келтирилган кўрсаткичлари баланд бўлган беморларда (56.3%) эса фаолликнинг юқори кўрсаткичлари қайд этилди ($p < 0,05$)(5- расм).



5-расм. РАли беморларни DAS28 кўрсаткичи бўйича тақсимланиши (%)

Касалликнинг дастлабки йилида РО бўйича серопозитивлик ўртача 43%ни ташкил қилган бўлса, 57% беморлар қон зардобиди эса умуман аниқлангани йўқ ($p < 0,05$). Таҳлил натижаларидан, ЦЦПАнинг диагностик сезгирлиги РОдан анчайин устун эканлиги маълум бўлди. РАнинг эрта

босқичларида у 75% беморлар қонида аниқланиши қайд этилди ($p<0,05$) (6-расм).



6-расм. РАнинг эрта босқичларида беморлар қон зардобида РО ва ЦЦПАнинг учраш даражаси (%)

Эрта РАда цитокинлар профилини баҳолашда асосан IL-6, IL-10, ЎНО-а даражалари ва уларнинг диагностик аҳамиятга эга бўлган муайян кўрсаткичлар билан корреляцион муносабати ўрганилди. Эрта РАли беморлар қон зардобида IL-6, IL-10 шунингдек ЎНО-а нинг кўрсаткичлари соғлом шахсларга нисбатан ишончли даражада ошганлиги қайд этилди ($p<0,05$; $p<0,05$; $p<0,05$) (1-жадвал).

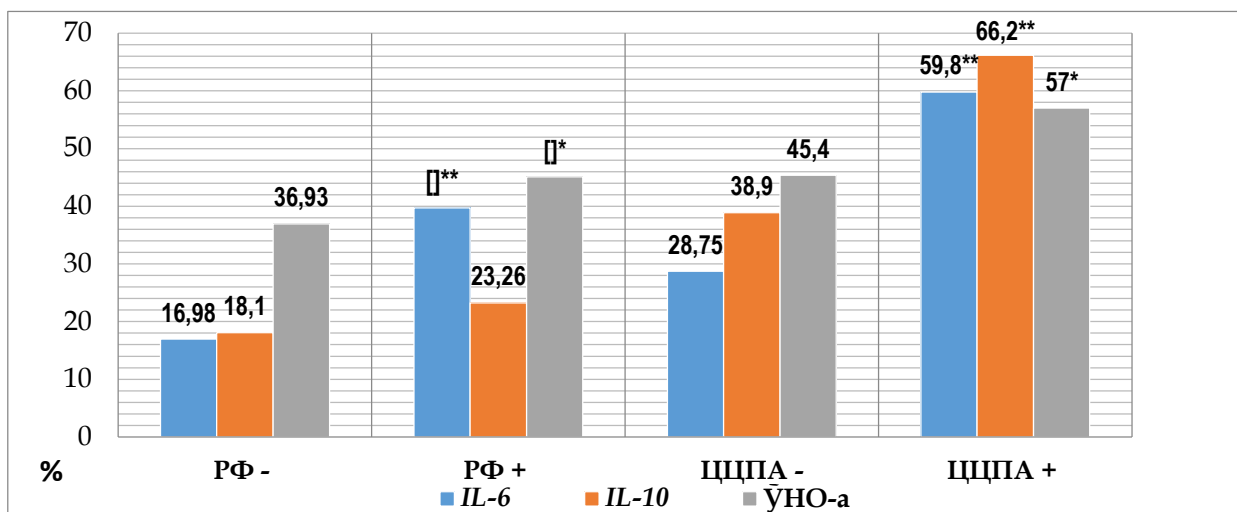
1-жадвал

Эрта РАли беморлар ва назорат гуруҳидаги шахслар қон зардобида цитокинларнинг учраш частотаси

Цитокинлар пг/мл	Соғлом шахслар (n=20)	Эрта РА (n=102)	Тафовутлар ишончилиги (p)
IL-6	13,89±14,56	32,31 ±1,6*	p<0,05
IL-10	6,23± 2,98	19,30±2,79*	p<0,05
ЎНО-а	7,72±3,98	41,11 ±9,96*	p<0,05

Изох: * $p<0,05$. Соғлом шахсларга нисбатан ишончли тафову

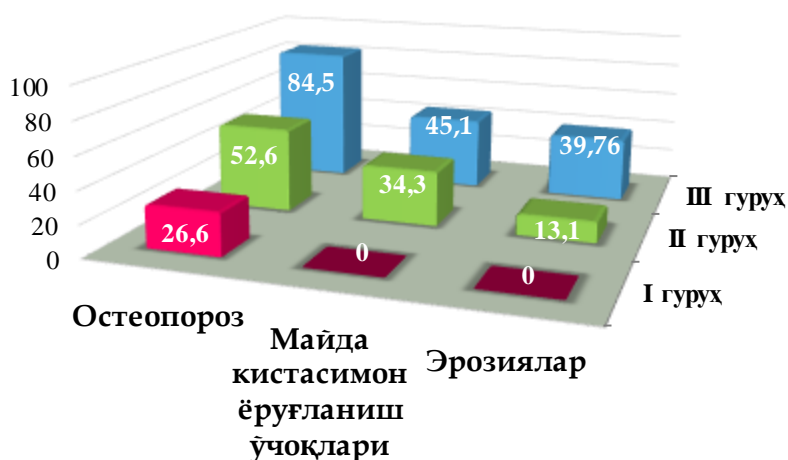
Шунингдек, РО ва ЦЦПА бўйича серонегатив ва серопозитив бўлган эрта РАли беморларда цитокинлар спектрини ўрганиш натижалари 7-расмда келтирилган бўлиб, унга кўра касаллик ҳар иккала кўрсаткич бўйича (РО ва ЦЦПА) позитив бўлган ҳолатларда IL-6, IL-10 ва ЎНО-а даражалари касалликнинг серонегатив вариантларига нисбатан анча баланд бўлиши қайд этилди ($p<0,01$; $p<0,001$). Бу эса уларнинг касалликни эрта босқичлариданок плазматик хужайраларда В-хужайраларнинг дифференцировкасида қатнашиши натижасида РОнинг пайдо бўлишида ва оксилларнинг цитруллинланишида фаол иштирок этишидан далолат беради.



Изоҳ: * $p < 0,01$, ** - $p < 0,001$ серонегатив бўлган беморлар кўрсаткичларига нисбатан ишонарли тафовут

7-расм. Эрта РАнинг серонегатив ва серопозитив вариантларида беморлар қон зардобида цитокинлар микдорининг таҳлили (n=102)

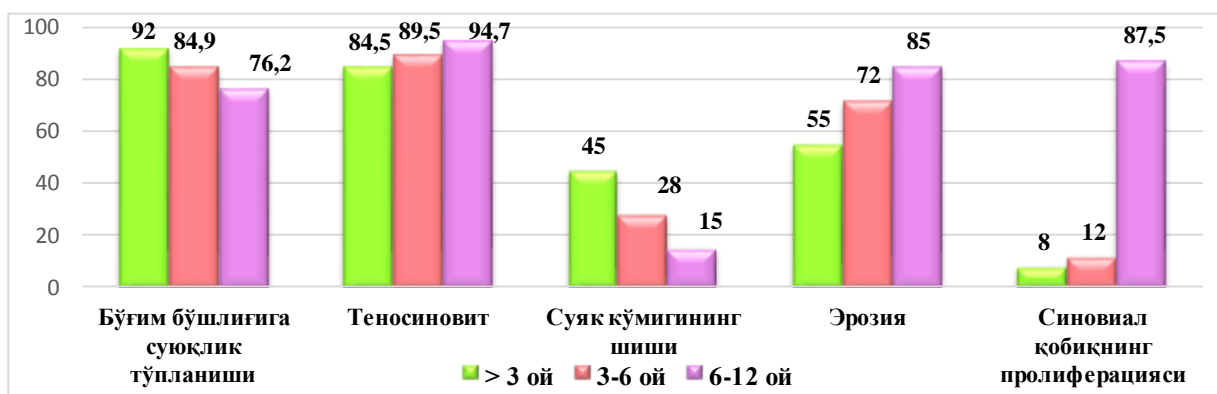
Қўл ва оёқ панжалари РГсининг таққослама таҳлилига кўра, РАнинг дастлабки рентгенологик меъзонларидан бири саналган бўғим олди остеопорози, кистасимон ёруғланиш, бўғим тирқишининг торайиши, шунингдек бўғимларнинг симметрик характерда зарарланиши касаллик давомийлиги 3 ойгача бўлган беморларнинг 1/3 қисмида қайд этилди ($p < 0,05$) (8-расм).



8-расм. Гуруҳлар бўйича касаллик давомийлигига кўра РАга хос рентгенографик белгиларнинг учраш частотаси (%)

Қўл ва оёқ панжаларининг МРТси РГга нисбатан юқори сезувчанлик ва спецификликка эга эканлигини ҳисобга олган ҳолда, бирламчи кўрик вақтида касалликка хос биронта рентгенологик ўзгаришлар аниқланмаган 20 нафар беморда МРТ текшируви ўтказилди. 9-расмда келтирилган маълумотларга асосан, эрта РАда энг кўп кузатилган МРТ белги бу бўғим бўшлиғига суюқлик тўпланиши ҳисобланиб, у беморларнинг деярли ҳамма қисмида қайд этилган (95,0%), ($P < 0,001$). Яллиғланиш суюқлиги кўпинча кафт

суяклари (94,7%) ва кафт панжа бўғимлари (73,6%), камроқ ҳолатларда эса проксимал фалангалар аро бўғимларда тўпланган (57,9%). Касаллик учун ҳос бўлган яна бир муҳим МРТ белги бу суяк кўмигининг шиши бўлиб, у асосан касаллик давомийлиги 3 ва 6 ойгача бўлган I ва II гуруҳ вакилларида қайд этилди. МРТ маълумотларига кўра, эрозив ўзгаришлар 9 нафар (46,9%) касаллик давомийлиги асосан 6 ва 12 ойгача бўлган II ва III гуруҳ беморлар гуруҳида қайд этилди. Касаллик давомийлиги турлича бўлган РАга чалинган беморларда теносиновитнинг аниқланиш частотаси бўйича ишончли тафовутлар аниқланмади ($p > 0,05$). Синовиал кобикнинг пролиферацияси паннуснинг шаклланганлигини кўрсатувчи белги бўлиб, у РАнинг кечиши 12 ойга яқинлашиб қолаётган беморларда касаллик давомийлиги 3 ойгача бўлган беморларга нисбатан 4 баробар кўпроқ қайд этилди (87,5% ва 20,0% мос равишда; $p < 0,05$).



9- расм. Гуруҳлар бўйича касаллик давомийлигига кўра РАга ҳос МРТ белгиларнинг учраш частотаси (%)

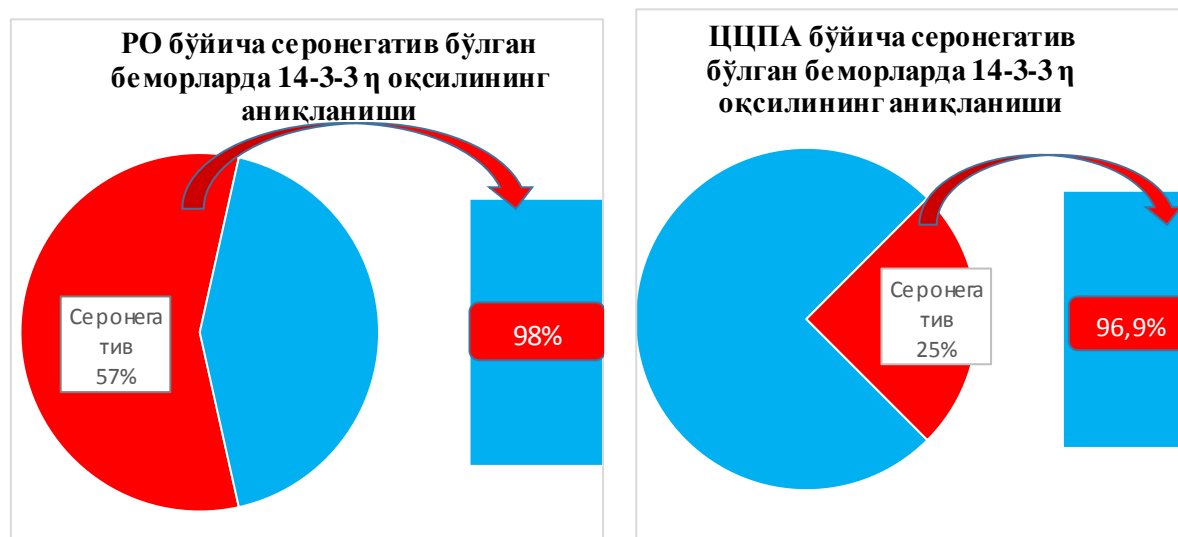
Диссертациянинг «Ревматоид артритни эрта ташхислашда 14-3-3η оксиленинг диагностик аҳамиятини ўрганиш» деб номланган тўртинчи бобида эрта РАга чалинган беморлар қон зардобидаги 14-3-3η оксиленинг касалликнинг клиник кечиши билан боғлиқлиги ҳамда касалликни эрта ташхислашда 14-3-3η оксиленинг сезувчанлиги ва спецификлиги аниқланган. Шунингдек, эрта РАга чалинган беморлар бўғимларидаги рентгенологик (МРТ) ўзгаришлар ва цитокинлар миқдорини 14-3-3η оксиленинг даражалари билан боғлиқлиги асосланган. Тадқиқот мобайнида эрта РАни БЯҚДВ билан даволаш фонида касалликнинг клиник фаоллиги ва артикуляр синдромнинг динамикаси ҳамда РО, ЦЦПА ва 14-3-3η титрлари ўртасида солиштирма баҳолаш ўтказилган. 14-3-3η оксиди билан беморларнинг клиник кўрсаткичлари ўртасидаги боғланишлар куйида келтирилган 3-жадвалдаги корреляцион коэффицентлар асосида таҳлил қилинди. Унга кўра, озиш, тана хароратини кўтарилиши ва миалгия кузатилган беморларда унинг диагностик аҳамиятга эга бўлган титрларини қолган касалликка ҳос белгиларга нисбатан ишончли тарзда ошганлиги қайд этилди ($p < 0,05$; $p < 0,05$; $p < 0,01$). Касаллик дебютида бўғимларнинг моно-олигоартрит ёки полиартрит ва симметрик зарарланиш билан бошланиши билан 14-3-3η оксиленинг қонда аниқланиши

ўртасида ишончли корреляцион боғланиш аниқланмади ($p > 0,01$; $p > 0,01$; $p > 0,01$). 14-3-3η оксилнинг қондаги миқдори билан эрталабки карахтлиқнинг давомийлиги, НАQ ва Ричи индекслари ўртасида ишончлилик бўйича кучсиз боғланиш ($p = 0,05$) қайд этилди, аммо DAS28, ВАШ индекслари ҳамда ЭЧТ ва СРО ўртасида корреляцион боғланиш ўрнатилмади ($p > 0,05$; $p > 0,05$; $p > 0,001$; $p > 0,001$). Бу ҳолат эса 14-3-3η оксилни мустақил диагностик маркёр сифатида баҳолашга асос бўлади.

3-жадвал.

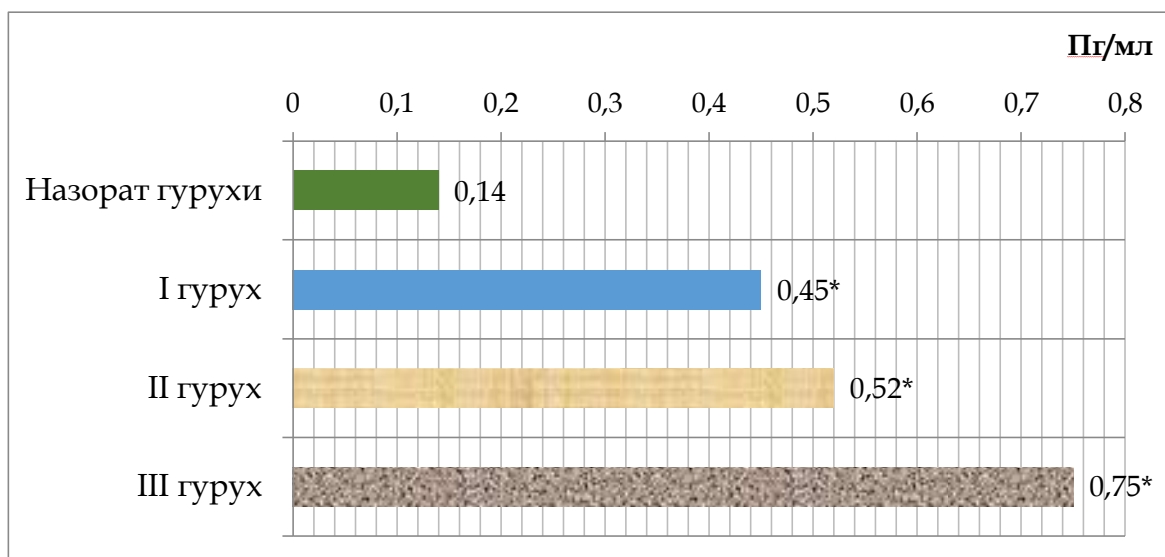
Клиник-лаборатор ва иммунологик кўрсаткичлар	Корреляция коэф.	P
Миалгия (анамнезида)	0,39	<0,05
Тана ҳароратининг кўтарилиши (анамнезида)	0,37	<0,05
Озиш (анамнезида)	0,60	<0,01
Эрталабки карахтлиқнинг давомийлиги (мин)	0,28	= 0,05
Бўғимларнинг симметрик зарарланиши	0,58	>0,01
Моно-олигоартрит билан бошланиши	0,22	>0,01
Полиартрит билан бошланиши	0,20	>0,01
ВАШ индекси	0,31	>0,05
НАQ индекси (балл)	0,29	= 0,05
Ричи индекси (балл)	0,26	= 0,05
DAS28	0,27	>0,05

Касалликнинг дастлабки йилида РО бўйича серонегатив (57%) бўлган беморларнинг 98%ида ($p < 0,001$), ЦЦПА бўйича манфий натижага эга бўлган (25%) беморларнинг эса деярли 97%ида 14-3-3 η оксили аниқланди ($p < 0,001$)(10-расм).



10-расм. РО ва ЦЦПА бўйича серонегатив бўлган беморларда 14-3-3 η оксилнинг аниқланиш частотаси (%)

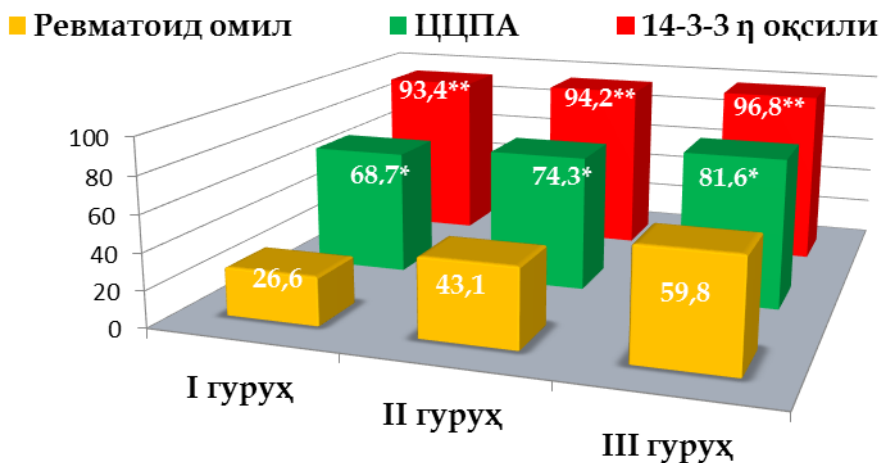
РАга чалинган беморлар қон зардобиди 14-3-3η оксилнинг миқдорини ўзгариши қуйидаги 11-расмда келтирилган.



Изох: * $p < 0,02$

11-расм. РАга чалинган беморлар қон зардобида 14-3-3 η оксиленинг миқдорини ўзгариши(Пг/мл)

Эрта РАли беморлар қон зардобида 14-3-3 η оксиленинг учраш частотасини касаллик давомийлигига кўра баҳолаш ўта муҳим эканлигини ҳисобга олган ҳолда, РО, ЦЦПА ва 14-3-3 η оксили ўртасида солиштирма баҳолаш ўтказилди. Унга кўра, касаллик давомийлиги ортгани сари РО ва ЦЦПАнинг қонда учраш частотаси ҳам ортиб борган бўлса ($p < 0,05$)($p < 0,05$), 14-3-3 η оксили билан касаллик давомийлиги орасида ишончли корреляцион алоқа ўрнатилмади ($p < 0,01$)(12-расм).



Изох: * $p < 0,001$ - I гурух кўрсаткичларига нисбатан ишончли тафовут,
** $p < 0,01$ - II гурух кўрсаткичларига нисбатан ишончли тафовут

12-расм. Гурухлар бўйича касаллик давомийлигига кўра қонда РО, ЦЦПА ва 14-3-3 η оксиленинг учраш частотасини солиштирма баҳолаш (%)

Ушбу маркёрнинг спецификлигини баҳолаш мақсадида унинг даражалари нафақат РАнинг эрта босқичларидаги беморларда балки назорат гуруҳига кирган 20 нафар соғлом шахсларда, 20 та ТҚБ ва 20 та ПсА билан оғриган беморлар қон зардобида ҳам текширилди. Эрта РАли 96% беморлар

кон зардобиди 14-3-3η даражаси (ўртача ва стандарт оғиш $2,72 \pm 1,75$ нг/мл) барча соғлом шахсларникига [$0,09 \pm 0,09$ нг/мл] ва ТҚБ ва ПсА билан касалланган беморларга нисбатан [$0,14 \pm 0,21$ нг/мл) ишонарли даражада баланд эканлиги аниқланди ($P < 0,0001$). Бироқ 14-3-3 η даражаси ТҚБ ва ПсАли беморларда назорат гуруҳидаги соғлом шахсларникига нисбатан ишончсиз равишда баланд эканлиги қайд этилди ($P > 0,0001$)(4-жадвал).

4- жадвал.

Кўрсаткичлар	Эрта РА (n=102)	ПсА (n=20)	ТҚБ (n=20)	Соғлом шахслар (n=20)	P
РО (IU/ml)	$78.73 \pm 0.61^*$	14.58 ± 9.46	20.09 ± 2.45	9.12 ± 7.36	$P < 0.0001$
ЦЦПА (U/ml)	$186.84 \pm 58.05^*$	4.06 ± 0.15	4.98 ± 0.70	2.95 ± 0.72	$P < 0.0001$
14-3-3η (ng/ml)	$2.72 \pm 1.75^*$	0.19 ± 0.8	0.17 ± 0.6	0.09 ± 0.02	$P < 0.0001$

Изох: *- $P < 0.0001$ Назорат гуруҳидаги беморлар кон зардобидидаги 14-3-3η оксилнинг кўрсаткичларига нисбатан ишонарли тафовут

Шунингдек, эрта РАли беморларнинг клиник-лаборатор фаоллиги ва Шарп индекси кўрсаткичларини РО, ЦЦПА ва 14-3-3η оксилнинг миқдоридан келиб чиққан ҳолда солиштирма таҳлил қилинди (5-жадвал). ЦЦПА бўйича серопозитив бўлган беморларда DAS28 ($5,8 \pm 0,5$ балл ва $3,8 \pm 0,3$ балл мос равишда; $p < 0,05$), HAQ ($1,21 \pm 0,08$ балл ва $0,51 \pm 0,52$ балл мос ҳолда; $p < 0,05$), СРБ ($230,90 \pm 57,9$ мг/л ва $68,60 \pm 18,0$ мг/л мос ҳолда; $p < 0,01$) ҳамда Шарп индекслари ($28,23 \pm 3,34$ балл ва $14,31 \pm 2,35$ балл мос ҳолда; $p < 0,05$) бўйича ишончли равишда юқори кўрсаткичлар қайд этилди. ЭЧТ, СРО ва DAS28 индекслари ўртасида эса ишончли корреляцион боғланиш кузатилмади ($p > 0,05$).

5-жадвал.

Эрта РАли беморларнинг клиник-лаборатор фаоллиги ва Шарп индекси кўрсаткичларини РО, ЦЦПА ва 14-3-3 η оксилнинг миқдоридан келиб чиққан ҳолда солиштирма таҳлили

Кўрсаткичлар	Аутоантитела (%)					
	РО		ЦЦПА		14-3-3η оксил	
	«+»	«-»	«+»	«-»	«+»	«-»
	n=43	n = 57	n =75	n =25	n =98	n =2
Индекс Ричи, (балл)	$54,5 \pm 04,39$	$53,1 \pm 3,77$	$57,5 \pm 7,83^*$	$25,25 \pm 6,28$	$56,2 \pm 17,2$	$50,4 \pm 1,3$
DAS28 (балл)	$5,8 \pm 0,5^{**}$	$3,8 \pm 0,3$	$5,38 \pm 0,4^*$	$3,3 \pm 0,2$	$5,09 \pm 0,51$	$4,59 \pm 0,36$
HAQ (балл)	$1,21 \pm 0,08^*$	$0,51 \pm 0,52$	$1,36 \pm 0,14^{**}$	$0,51 \pm 0,26$	$1,31 \pm 0,22$	$1,12 \pm 0,15$

СРО (мг/л)	230,90±57,9**	68,60±18,0	147,6±56,2**	16,9±1,2	142,3±49,7	98,2±56,3
ЭЧТ(мм/с)	35,7±15**	26,8±16,0	32,2±3,2***	13,8±7,2	29,1±4,7	24,6±06,3
Шарп индекси (балл)	28,23±3,34*	14,31±2,5	25,32±4,2*	13,8±7,2	34,67±4,4*	11,6±5,9

Изоҳ: * — $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – серонегатив вариантига нисбатан ишонarli тафовут, «+» — серопозитив вариант; «-» серонегатив вариант.

Шунингдек, МРТ текшируви орқали аниқланган бўғим бўшлиғига суюқлик тўпланиши, теносиновит, синовит, суяк кўмигининг шиши, эрозия ва синовиал қобикнинг пролиферацияси каби кўрсаткичлар ҳамда цитокинлар миқдори билан 14-3-3η оксигли ўртасидаги корреляцион боғланиш таҳлили куйида б-жадвалда келтирилган. Унга кўра, қон зардобиди 14-3-3η оксил юқори титрларда аниқланган беморларда МРТ бўйича аниқланган синовит, суяк кўмигининг шиши ва эрозия каби кўрсаткичлар ишончли равишда юқори кўрсаткичларда қайд этилди, бу эса улар ўртасида кучли, тўғри корреляцион боғланиш мавжуд эканлигидан далолат беради ($r = 0,665$; $P < 0,001$, $r = 0,798$; $P < 0,001$, $r = 0,864$; $P < 0,001$).

б-жадвал.

МРТ кўрсаткичлари ҳамда цитокинлар миқдори билан 14-3-3η оксигли ўртасидаги корреляцион таҳлил

Кўрсаткичлар	14-3-3η оксигли	
	r_s	P қиймати
П-6	0,194	P=0,05
П-10	0,132*	P<0,01**
ЎНО-а	0,358*	P<0,001**
Синовит	0,665 *	P <0,001**
Эрозия	0,864 *	P <0,001**
Бўғим бўшлиғига суюқлик тўпланиши	0,301	P = 0,078
Теносиновит	0,285	P = 0,018
Суяк кўмигининг шиши	0,798 *	P <0,001**
Синовиал қобикнинг пролиферацияси	0,399	P = 0,05

Ушбу тадқиқот давомида МТ (10 мг/хафта) ва ПЛ (200 мг/кун)нинг комбинацияси ҳамда МТ (10 мг/хафта), ПЛ (200 мг/кун), ЛФ (20 мг/кун) билан монотерапия ўтказилиб 12 ой муддатдан сўнг такрорий текширув усуллари ёрдамида касалликнинг клиник-лаборатор фаоллик кўрсаткичлари ҳамда қондаги аутоантитаналарнинг (РО, ЦЦПА, 14-3-3η оксигли) динамикасига баҳо бердик. Комбинирланган дори-дармонларни танлашимиз РАни даволашда уларнинг нојўя тасирини камлиги, МТ ва ПЛ токсиклигига ва беморлар учун ушбу дориларнинг мавжудлигига асосланган эди. Асосий терапия мақсадига қараб, беморлар 4 гуруҳга бўлинган: I гуруҳ (25 бемор)

ПЛ (кунига 200 мг/кун) асосий терапия, II гуруҳ (25 бемор) - МТ (ҳафтасига 10 мг/ҳафта) ва фоли кислотаси (кунига 1 мг, 1 кун/ҳафта), III гуруҳ (26 бемор) ЛФ (100 мг/кун. 3 кун, сўнгра кунига 20 мг/кун), IV гуруҳга (26 бемор) МТ (кунига 10 мг/ҳафта) ПЛ (кунига 200 мг/кун) ва фоли кислотаси (кунига 1мг, 1 кун/ҳафта) кўшилган беморлар киритилган. Лаборатор текширув умумий клиник ва биокимёвий қон таҳлили ва қонни иммунологик текширувини ўз ичига олди: СРО, РО IgM концентрациясини аниқлаш, ЦЦПА ва 14-3-3η оксиди.

Қуйидаги маълумотлардан кўришиб турибдики, БЯҚДВ билан даволашдан сўнг барча гуруҳларда НАQ қийматлари даволанишдан олдинги кўрсаткичларга нисбатан сезиларли камайганлиги қайд этилди ($P < 0.001$). Терапиянинг 12-ойида МТ ва ПЛ комбинациясидан фойдаланган беморларда (IV гуруҳ) I гуруҳ қийматида нисбатан НАQ индексининг сезиларли даражада пасайганлиги кузатилди ($P < 0.001$) (7-жадвал).

7-жадвал.

Даволаш фонида НАQ индексининг динамикаси

Гуруҳлар	Даводан олдин	Даводан кейин
I гуруҳ	0,99±0,03	0,37±0,02****
II гуруҳ	1,03±0,03	0,25±0,02***&&
III гуруҳ	1,08±0,04	0,28±0,02***&
IV гуруҳ	1,1±0,03	0,23±0,01***&&&

Изоҳ: * - Даволашдан олдинги қиймат билан таққослаганда сезиларли фарқ (***) $P < 0.001$), & - I гуруҳ қийматида нисбатан сезиларли фарқ ($p < 0.05$); && $P < 0.01$; &&& - $p < 0.001$)

Терапиянинг дастлабки ойида ПЛ (I гуруҳ) олган беморларда НАQ индексиди клиник жиҳатдан аҳамиятсиз ўзгариш кузатилган, шу билан бирга бошқа гуруҳ беморларида $0,22 \leq \Delta \text{НАQ} \leq 0,36$ ($P < 0,001$) даволашдан минимал самара қайд этилди. Беморларнинг функционал ҳолатини $0,36 \leq \Delta \text{НАQ} < 0,80$ (қониқарли самара) яхшиланиши фақат 6-ойдан бошлаб кузатилди.

Ричи индексига кўра, ПЛ билан ўтказилган даволашнинг ижобий таъсири оғриқли ва шишган бўғимлар сонининг даволанишдан олдинги кўрсаткичларга нисбатан сезиларли даражада пасайганлигида намоён бўлди ($P < 0.001$). МТ билан ўтказилган терапиянинг 12- ойида Ричи индексининг сезиларли пасайиши нафақат даволанишдан олдинги кўрсаткичга нисбатан, балки I гуруҳ кўрсаткичлари билан солиштирганда ҳам камайганлиги қайд этилди ($P < 0.001$; $P < 0.01$). Даволашнинг ушбу босқичида III ва IV гуруҳдаги беморларга асосий терапиянинг бир хил ижобий таъсири аниқланди ($P < 0.001$; $P < 0.001$)(8-жадвал).

8-жадвал.

Даволаш фонида Ричи индексининг динамикаси

Гуруҳлар	Даводан олдин	Даводан кейин
I гуруҳ	15,6±0,34	4,9±0,29***
II гуруҳ	18,9±0,34	2,9±0,21***&&&
III гуруҳ	23,1±0,27	5,0±0,30***aaa
IV гуруҳ	26,6±0,81	4,4±0,34***aaa

Изоҳ: * - Даволашдан олдинги қиймат билан таққослаганда сезиларли фарк, (** - P <0.001), & - I гуруҳ қиймати нисбатан сезиларли фарк, (&& - P <0.01; &&& - P <0.001) а - II гуруҳ қиймати билан таққослаганда сезиларли фарк (aaa - P <0.001)

DAS28 натижаларига кўра, терапиянинг бошидан охиригача барча гуруҳларда РА фаоллиги дастлабки текширув қиймати нисбатан сезиларли даражада пасайганлигини кўриш мумкин (P <0.001; P <0.001; P <0.001; P <0.001). ПЛни қабул қилган беморлар (I гуруҳ) йил охирига қадар ушбу динамикани сақлаб туришди (P <0.001). II ва III гуруҳларда I гуруҳ кўрсаткичига (P <0.01; P <0.01) нисбатан фаолликнинг бир хил сезиларли пасайиши кузатилди. Натижаларни таҳлил қилиш шуни кўрсатадики ЛФни қабул қилган беморларда (III гуруҳ) DAS28 бўйича РА фаоллиги I ва II гуруҳлар (P <0.001; P <0.001) билан солиштирганда сезиларли даражада пасайганлиги кўзга ташланди. МТ қабул қилган беморларда (II гуруҳ) фақат I гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан фаолликнинг сезиларли пасайиши кузатилди (P <0.001). DAS28 кўрсаткичининг $5,31 \pm 0,49$ дан $2,0 \pm 0,1$ гача пасайиши касалликнинг клиник ремиссияга тушганлигидан далолат беради (P <0.001) (9-жадвал).

9-жадвал.

Даволаш фонида DAS28 динамикаси

Гуруҳлар	Даводан олдин	Даводан кейин
I гуруҳ	4,45±0,068	3,22±0,112***
II гуруҳ	5,10±0,070	2,5±0,035***&&&
III гуруҳ	5,07±0,085	2,63±0,073***&&&aaa
IV гуруҳ	5,31±0,49	2,0±0,054***&&&aaaббб

Изоҳ: * - Даволашдан олдинги қийматга нисбатан сезиларли фарк (* - P <0.05; ** - P <0.01; *** - P <0.001), & - I гуруҳ (&& -) қиймати билан таққослаганда сезиларли фарк. P <0.01; &&& - P <0.001), а - II гуруҳ қиймати нисбатан сезиларли фарк (aa - P <0.01; aaa - P <0.001), б - III гуруҳ қиймати нисбатан сезиларли фарк (бб - P <0.01; ббб - P <0.001)

БЯҚДВ билан ўтказилган фармакотерапиядан сўнг 12 ой ўтгач РО, ЦЦПА ва 14-3-3η оксиленинг даводан олдинги концентрациялари ўртасида корреляцион таҳлил ўтказилди. Унга кўра, РОнинг миқдори даводан олдинги кўрсаткичларга қараганда ишончли тарзда пасайганлиги аниқланди (p <0,05). 10-жадвалдан кўриниб турибдики, даволанишдан сўнг барча гуруҳларда РО титрида ахамиятсиз пасайиш кузатилди, аммо даволаш динамикасида ЛФ (III гуруҳ) олган беморларда бу кўрсаткич I ва II гуруҳларидаги қиймат билан

солиштирганда анча камайди ($P < 0,05$; $P < 0,05$). IV гуруҳда ушбу кўрсаткич даволанишнинг 12-ойида даволанишдан олдинги кўрсаткичга нисбатан сезиларли даражада пасайди ($16,1 \pm 3,5$ дан $8,8 \pm 1,0$ гача) ($P < 0,05$).

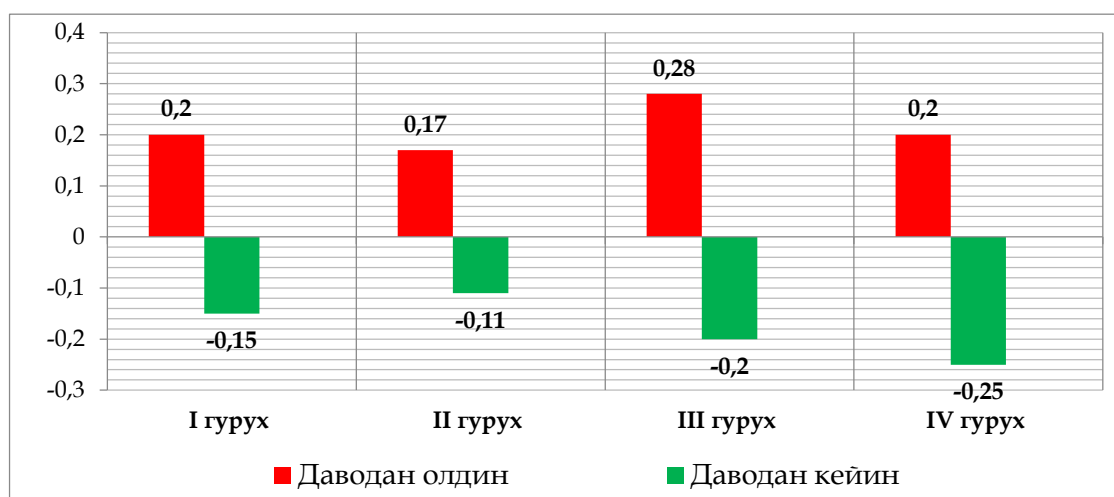
10-жадвал.

Даволаш фонида РО титрини динамикаси

Гуруҳлар	Даводан олдин	Даводан кейин
I гуруҳ	$13,7 \pm 2,14$	$11,9 \pm 1,33$
II гуруҳ	$17,3 \pm 2,22$	$11,0 \pm 1,40$
III гуруҳ	$16,1 \pm 1,54$	$9,8 \pm 1,05$
IV гуруҳ	$25,8 \pm 3,02$	$8,8 \pm 1,0^*$

Изоҳ: * - Даволашдан олдинги қиймат билан таққослаганда сезиларли фарқ (* - $P < 0,05$)

Шуни таъкидлаш керакки, IV гуруҳда, яъни комбинирланган базис терапия фонида даволанишдан олдинги кўрсаткичларга нисбатан РО кўрсаткичларида тескари корреляция аниқланди, аммо бошқа гуруҳларда ўзаро корреляцион боғлиқлик кузатилмади (13-расм).



13-расм. РОни даводан олдинги ва кейинги қийматларини ўзаро боғлиқлиги

I гуруҳда 34,5% ва II гуруҳда 16,8% серонегатив РА бўлган беморларга даволанишдан бир йил ўтиб серопозитив РА ташхиси қўйилган, қолган гуруҳлардаги серологик ҳолат ўзгариши кузатилмаган. Терапия фонида барча гуруҳларда РО учраш частотасининг тескари трансформацияси кузатилган. Шуни таъкидлаш керакки, бир йиллик терапия фонида 43,9% ҳолларда серопозитивлик серонегативлик билан алмашди.

11-жадвалда келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, БЯҚДВ билан даволашдан барча гуруҳларда ЦЦПА титрларининг ишончли пасайиши кузатилди, бироқ иккита базис дори воситаларининг комбинациясини (МТ+ПЛ) олган беморларда ЦЦПА титрининг даводан олдинги ва бошқа гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан пасайиш ишончилиги юқори бўлди ($P < 0,01$; $P < 0,001$).

Даволаш фонида АЦЦП динамикаси

Гурухлар	Даводан олдин	Даводан кейин
I гурух	29,0±1,93	22,8±1,48*
II гурух	29,8±2,06	24,0±0,99*
III гурух	34,9±3,75	23,9±1,4*
IV гурух	47,1±6,12	22,1±0,64**

Изох: * - Даволашдан олдин олдинги қийматга нисбатан сезиларли фарқ (* - P < 0.05; ** - P < 0.01).

14-3-3η оксилининг миқдорини фармакотерапийадан кейинги ўзгаришларини таҳлили шуни кўрсатадики, барча гурухларда ушбу кўрсаткичнинг ўртача титрлари даволанишдан олдинги қийматга нисбатан диагностик титрларда ишончсиз камайиши кузатилди, бироқ қондан бутунлай йўқолиб кетиши қайд этилмади (P > 0.01)(12-жадвал).

Даволаш фонида 14-3-3η оксилининг динамикаси

Гурухлар	Даводан олдин	Даводан кейин	P қиймати
I гурух	0,31±0,93	0,27±0,02	P > 0.01
II гурух	0,44±0,06	0,39±0,05	P > 0.01
III гурух	0,50±0,075	0,44±0,08	P > 0.01
IV гурух	0,54±0,12	0,49±0,40	P > 0.01

Изох: P - Даволашдан олдинги қийматга нисбатан ишончсиз тафовут

ХУЛОСАЛАР

«Эрта ревматоид артритнинг клиник кечишининг ўзига ҳослиги ва ташхислашнинг замонавий жиҳатлари» мавзусидаги тиббиёт фани диссертацияси доктори (PhD) диссертацияси бўйича ўтказилган изланишлар асосида қуйидаги хулосалар тақдим этилган:

1. РА дебютида полиартритнинг йўқлиги ва қўл панжа бўғимларининг зарарланмаслиги, шунингдек артикуляр синдромнинг ассиметрик кечиши РА ташхисини инкор этмайди.
2. РАнинг эрта босқичларида касалликка хос бўлган қўлдаги проксимал фалангалар аро, кафт-панжа ва билак кафт бўғимларининг зарарланиши кузатилмаган вазиятларда беморлар қон зардобидида 14-3-3η оксилининг қийматларини ошиши мазкур касалликни эрта ташхислаш имкониятини яратади.
3. РАнинг эрта босқичларида РО (57%) ва ЦЦПА(25%) негатив бўлган ҳолатларда қонда 14-3-3η (98%) оксилининг аниқланиши ҳамда РАга ҳос бўлган бўғим синдроми билан кечувчи бошқа касалликларда аниқланмаслиги (100%) ушбу маркёрни касалликнинг эрта даврида энг юқори сезувчанлик ва спецификликка эга эканлигини кўрсатади.
4. Эрозив артрит ривожланган беморларда IL-10 ва ЎНО-а миқдорининг яққол ортиши кузатилди, унинг гиперпродукцияси эса касалликнинг рентгенологик авж олиб бориш кўрсаткичлари ҳамда 14-3-3 η оксилининг титрларини ортиши билан чамбарчас боғлиқликка эга эканлиги аниқланди.

5. РАга чалинган беморларнинг эрта даврларида комбинирланган БЯҚДВ қўлланилиши асосида клиник ремиссия кузатилиши негизида 14-3-3η оксилнинг титрини ўзгармаслиги уни касалликни эрта ташҳислашда ишончли биомаркёр сифатида ҳисоблашга асос яратади.

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

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ТАШПУЛАТОВА МАКТУБА МУХАМЕДАЛИ КИЗИ

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И СОВРЕМЕННЫЕ
АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ РАННЕГО РЕВМАТОИДНОГО
АРТРИТА**

14.00.05 – Внутренние болезни

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

ТАШКЕНТ – 2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2020.2.PhD/Tib1155

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

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

Научный руководитель: **Набиева Дилдора Абдумаликовна**
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты: **Хамраев Аброр Асрарович**
доктор медицинских наук, профессор

Абдуллаев Акбар Хатамович
доктор медицинских наук

Ведущая организация: **Ташкентский педиатрический медицинский институт**

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

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

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

А.Г. Гадаев

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

Н.И. Пулатова

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

А.Л. Аляви

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Ранняя стадия ревматоидного артрита (РА) - это условно обособленная клинко-патогенетическая стадия заболевания, характеризующаяся активным синовитом продолжительностью до одного года. По мнению ряда ученых, «...при активной диагностике и лечении на очень ранней стадии РА, через 6 месяцев можно будет достичь клинко-лабораторной ремиссии у 47% пациентов, а через год - у 58,1%...»¹. Поэтому важным условием лечения пациентов с РА является его раннее выявление и принятие лечебных мер. Тот факт, что примерно 70% случаев эрозивно-деструктивных изменений суставов развиваются в течение первых 3-6 месяцев после начала заболевания, определяет медико-социальную значимость ранних стадий заболевания.

Во всем мире эффективное лечение РА направлено на раннюю диагностику и регулярный мониторинг заболевания с помощью альтернативных базовых методов лечения. Для этого в настоящее время проводятся обширные научные исследования для выявления биомаркеров с высокой чувствительностью и специфичностью для ранней диагностики заболевания. Суть этих исследований состоит в том, чтобы диагностировать РА на ранней стадии у пациентов, у которых не был определен ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду по критериям заболевания. Таким образом, роль белка 14-3-3 η в развитии РА, его диагностическое, патогенетическое и прогностическое значение имеет большое значение.

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

Данная диссертационная работа в определенной степени способствует реализации задач, предусмотренных в Указах Президента Республики

¹Vermeer M., Kuper H., Hoekstra M., et al. Implementation of a treat to target strategy in very early rheumatoid arthritis: Results of the DREAM remission induction cohort. // Arthritis Rheum.- 2011.- Vol.63.- №10.-pp.-2865-2872

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

Узбекистан УП-№4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года, УП-№5590 «О мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, Постановление Президента Республики Узбекистан ПП-№3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 г., а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. Изучение диагностической ценности белка 14-3-3 η в сыворотке крови для раннего выявления пациентов с РА быстро растет. В связи с этим подробно анализируются структура белков семейства 14-3-3, их сущность и влияние на регуляцию биохимических процессов в базальной опорно-двигательной системе (Paulette M., 2005; Sluchanko N.N. et al., 2010). Также подробно описаны молекулярная основа, физиологические свойства белка 14-3-3 η , его роль в делении клеток, контроле апоптоза и выработке гормонов (Obsil T., Obsilova V. 2011). В частности, важные патогенетические механизмы происхождения и развития РА были продемонстрированы при изучении протеина 14-3-3 η (Marotta A. et al., 2012).

В последние годы появились доказательства тесной взаимосвязи между продукцией белка 14–3–3 η и количеством цитокинов на ранних стадиях РА. Исходя из вышеизложенного, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) усиливает секрецию белка 14-3-3 η за счет активации некроптоза в макрофагах (Тримова Г.Ш. и др., 2020). Исследования важности белка 14-3-3 η в диагностике раннего РА показали, что этот белок обнаруживается в синовиальной жидкости суставов в 5 раз чаще, чем в сыворотке крови на самых ранних стадиях заболевания (Kilani R.T. et al., 2007). Помимо важности этого белка в диагностике РА, также были подтверждены случаи, связанные с лечением заболевания с помощью БПВП. Связь между клиническим состоянием пациентов и белком 14–3–3 η была проанализирована во время фармакотерапии (Britsemmer K.S. et al., 2013).

Помимо обширной диагностической ценности белка 14-3-3 η в раннем метаанализе РА (Wang D. et al., 2020), его специфичность также оказалась высокой (Othman MI et al., 2020). Результаты исследования ряда ревматических заболеваний с РА-подобным синдромом суставов и частотой встречаемости белка 14-3-3 η у здоровых людей также подтвердили, что этот маркер является специфическим лабораторным методом диагностики для постановки диагноза РА (Walter P. et al., 2014). Специфичность белка 14-3-3 η была также подтверждена в научных исследованиях у пациентов с

остеоартритом, системной красной волчанкой и псориатическим артритом (El-Sherif W.T. и соавторы, 2015). С помощью проспективных когортных исследований, проведенных для ранней диагностики РА, была выявлена частота встречаемости белка 14-3-3 η у пациентов, имеющих положительный результат антител к циклическому цитруллинированному пептиду и / или к ревматоидному фактору, а также у пациентов со стойкой артралгией (Van Beers-Tas M.H. et al., 2016).

Классификационные критерии диагностики РА, несмотря на доступность иммунологических и инструментальных методов скрининга, представляют определенные трудности для раннего выявления заболевания. Учитывая изложенные выше соображения, проблема ранней диагностики заболевания неразрывно связана с изучением его краткосрочных и отдаленных последствий, и решение ее позволит замедлить прогрессирование заболевания и улучшить качество жизни пациентов.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено по плану научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии № №01.070070 в рамках темы: «Разработка инновационных подходов к ранней диагностике и лечению аутоиммунных заболеваний» (2019-2022 г.).

Целью работы является изучение клинических особенностей заболевания на ранних стадиях ревматоидного артрита и оценить диагностическую значимость 14-3-3 η белка в сыворотке крови пациентов с РА.

Задачи исследования:

Определить особенности клинического течения раннего РА;

Проанализировать изменения количества 14-3-3 η белка в сыворотке крови пациентов в зависимости от клинических проявлений раннего РА;

Доказать чувствительность и специфичность 14-3-3 η белка в диагностике раннего РА;

Обосновать связь между рентгенологическими изменениями (МРТ) суставов пациентов с ранним РА и уровнем цитокинов с титром 14-3-3 η белка в крови;

Оценить динамику 14-3-3 η белка в крови на основании применения БПВП на ранних стадиях РА.

Объектом исследования выступили 102 пациента состоящие на учете в отделении артрологического специализированного консультативного амбулаторного лечения и на стационарном лечении в отделениях кардиоревматологии и ревматологии многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии.

Предметом исследования являлись венозная кровь пациентов, рентгенография, магнитно-резонансная томография, а также материалы для оценки объективных и субъективных показателей динамики суставного

синдрома.

Методы исследования. Для достижения цели исследования и решения поставленных задач использовались клинические (шкала ВАШ и индексы НАQ, Ричи для оценки динамики суставного синдрома и эффективности проводимой терапии), биохимические, иммунологические (РФ, АЦЦП, 14-3-3η белок), количество цитокинов (IL-6, IL-10, ФНО-α), инструментальные (рентгенография, магнитно-резонансная томография сустава) методы исследования и статистический анализ.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

Обоснована повышения белка 14-3-3η как ранний диагностический маркер РА без типичного суставного синдрома на ранних стадиях болезни;

Обнаружена повышения титров белка 14-3-3η при раннем периоде РА и отсутствие его при других заболеваниях, сопровождающиеся суставным синдромом;

Обоснована повышения титров белка 14-3-3η на фоне гиперцитокинемий (IL-10 и ФНО- α), развития эрозивного артрита и прогрессирования рентгенологических признаков при ранней стадии РА;

Определена неизменность белка 14-3-3η при ранней стадии РА в отличие от снижения уровней ревматоидного фактора и антитела против циклическому цитруллинированному пептиду на фоне базисных противовоспалительных препаратов.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

Отсутствие симметричных поражений специфических для заболевания суставов, ревматоидный фактор, а также антитела циклическому цитруллиновому пептиду в сыворотке крови на ранних стадиях РА не исключает диагноз РА;

Обнаружение 14-3-3η белка в сыворотке крови пациентов с серонегативным РА по ревматоидному фактору и циклическому цитруллиновому пептиду, а также отсутствие его при других заболеваниях, протекающих с ревматоидоподобным суставным синдромом указывает на то, что этот маркер имеет наиболее высокий уровень чувствительности и специфичности на ранних стадиях заболевания;

Было отмечено, что повышение титров IL-10, ФНО-α и 14-3-3η белка в сыворотке крови у пациентов с эрозивным артритом на ранних стадиях РА указывает на рентгенологическое прогрессирование заболевания;

Диагностически значимые титры 14-3-3η белка в сыворотке крови оставались неизменными хотя на ранних стадиях РА на основе использования комбинированных БПВП, а это позволяет считать его надежным биомаркером при ранней диагностике заболевания.

Достоверность результатов исследования. Все подходы, использованные при проведении данного исследования, обладают широким информационным потенциалом, теоретическими и практическими расчетами, основанными на клинических, анамнестических, биохимических,

инструментальных и статистических методах с использованием современных компьютерных технологий. В ходе исследования полученные данные были сопоставлены, на основе сравнения результатов, с отечественными и зарубежными научными исследованиями.

Научная и практическая значимость работы. Научная значимость исследования 14-3-3η объясняется анализом взаимосвязи белка с деструктивно-эрозивными процессами в суставах.

Практическая значимость результатов исследования объясняется ранней диагностикой серонегативного РА с белком 14-3-3η, прогнозированием факторов риска, профилактикой специфического течения и осложнений заболевания, а также улучшением качества жизни.

Внедрение результатов исследования. По результатам изучения особенностей клинического течения РА на ранних стадиях, изучения динамики суставного синдрома и лабораторных показателей на фоне базисного лечения и разработки новых подходов к ранней диагностике:

Утверждена методическая рекомендация «Ранняя диагностика ревматоидного артрита с использованием маркера 14-3-3η», разработанная на основе научных результатов, полученных методом ранней диагностики ревматоидного артрита с использованием маркера 14-3-3η (Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 7 августа 2021 г. 8н-з/266). Данная методическая рекомендация позволяет проводить раннюю диагностику ревматоидного артрита с помощью маркера 14-3-3η;

Утверждена методическая рекомендация «Комбинированное патогенетическое лечение раннего ревматоидного артрита», разработанная на основе научных результатов по комбинированному патогенетическому лечению раннего ревматоидного артрита (Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 7 августа 2021 г. 8н-з/266). Данная методическая рекомендация позволила улучшить функциональную активность суставов, предотвратить эрозивно-деструктивные изменения, снизить риск инвалидности и улучшить качество жизни за счет совершенствования комбинированного патогенетического лечения раннего ревматоидного артрита;

Результаты исследований по ранней диагностике и лечению ревматоидного артрита включены в практическую деятельность в отделении ревматологии многопрофильной клиники Каракалпакской Республики, отделениях ревматологии, кардиоревматологии многопрофильной клиники ТМА и медицинского объединения Миришкорского района Кашкадарьинской области (Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 23 ноября 2021 г. 08-09/18179). Внедрение полученных научных результатов позволило выявить РА на ранних стадиях, оценить конкретное клиническое течение заболевания и одобрить патогенетическую комбинированную терапию, а также улучшить качество жизни пациентов.

Апробация результатов исследования. Результаты данного

исследования были обсуждены на 5 международных и 5 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликована 22 научных работ, из них 7 статей в научных изданиях Высшей аттестационной комиссии Республики Узбекистан, рекомендованных к публикации научных результатов диссертации доктора философии (PhD), в том числе 3 в республиканских и 4 в международных научных журналах. Кроме того, по диссертации созданы одна монография, одно рационализаторское предложение и две компьютерные программы (ДГУ).

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, списка используемой литературы. Объем диссертации составляет 113 страницы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе диссертации **«Современная интерпретация этиопатогенетических механизмов раннего ревматоидного артрита, особенности клинического течения заболевания и инновационные методы диагностики»** представлен обзор литературы, согласно выполняемой работы. Широко освещены данные об этиопатогенезе раннего ревматоидного артрита и современные взгляды на его клинические особенности. Обсуждаются современные лабораторные и инструментальные методы диагностики раннего ревматоидного артрита. Особое внимание уделяется диагностической важности белка 14-3-3 η в ранней диагностике ревматоидного артрита.

Во второй главе **«Методология исследования и клинические характеристики пациентов с ранним ревматоидным артритом»** представлены план исследования, материалы и методы исследования, клиническое описание пациентов, общие и специфические методы обследования, статистический расчет результатов обследования и общие характеристики клинического материала.

Клинические исследования проводились в 2019-2020 годах в отделениях ревматологии, кардиоревматологии и артрологическом СКА Ле многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии. В исследовании приняли участие 102 пациента с ранним РА, а также 20 больных СКВ, 20 ПсА и 20 здоровых лиц. Пациенты с ранним РА составили I группу (основную). По длительности заболевания эта группа была разделена

на 3 подгруппы. В 1-ю подгруппу вошли 32 пациента с длительностью заболевания до 3 месяцев. Во 2-ю подгруппу вошли 34 пациента РА до 6 месяцев, в 3-ю - 36 пациентов с длительностью заболевания до 12 месяцев. Во II группу (контрольную) вошли 20 пациентов СКВ, 20 ПсА и 20 практически здоровых лиц. Ранняя стадия РА была основана на жалобах пациентов, анамнезе, клинических признаках, результатах лабораторных и инструментальных исследований. Для диагностики РА использовались диагностические критерии 2010 года Американского совета ревматологов и Европейской антиревматической лиги (ACR / EULAR).

Для оценки течения и активности РА использовали визуальную аналоговую шкалу (ВАШ), DAS (Disease Activity Score) и показатели острой фазы воспаления. Функциональные классы (ФК), индексы HAQ (Health Assessment Questionnaire) и Ричи были определены для оценки функциональной способности суставов. Также определены показатели острой фазы воспаления, РФ, АЦЦП, 14-3-3 η , уровни цитокинов, рентгенологические исследования и МРТ суставов.

Диагностика панели аутоантител количественно определялась методом Ваалера-Роуза на автоматическом анализаторе OLYMPUS (Япония). Определение РФ проводили методом латексной агглютинации. АЦЦП выявляли на основе иммуноферментного анализа с использованием диагностической тест-системы ORGENTEC Anti-CCPELISA (Москва). Иммуноферментный анализ был использован для обнаружения 14-3-3 η белка в сыворотке крови. В исследовании использовали набор для ELISA Kit MVS7254581-Human 14-3-3 η (YWHAN) (США). Исследование количества цитокинов проводили в хемилюминесцентной биочиповой системе (Evidence (Великобритания)) с автоматическим анализатором методом иммуноферментного анализа.

Всем пациентам выполнялась стандартная рентгенография передней проекции дистальной части ладоней кистей и подошв стоп, а для определения рентгенологической стадии РА применялся метод модификации Steinbrocker. Процесс разрушения мелких суставов определяли с помощью метода Ларсена и индексов Шарпа. Пациентам, у которых не было обнаружено каких-либо рентгенологических признаков, характерных для РА, было рекомендовано пройти МРТ суставов пальцев рук и ног.

Из 102 пациентов в период наблюдения 88 (86,2%) были женщинами и 14 (13,8%) мужчинами. Соотношение женщин и мужчин составляло 6/1. Средний возраст пациентов, участвовавших в исследовании, составил $46,2 \pm 3,2$ года.

Для статистической обработки полученных результатов использовался программный комплекс STATISTICA StatSoft, 6.1–8.0. В корреляционном анализе использовался коэффициент корреляции Пирсона (r) или ранговая корреляция по Спирмену. При статистическом анализе клинической экспрессии белка 14-3-3 η использовали U-критерий Манна-Уитни для сравнения средних различий между группами. Корреляция Пирсона была

рассчитана для изучения взаимосвязи между белком 14-3-3η и клиническими и серологическими параметрами, включая титры СОЭ, СРБ, DAS28, РФ и АЦЦП.

В третьей главе «Клинико-лабораторные и инструментальные особенности раннего ревматоидного артрита» представлены особенности клинического течения раннего РА, результаты его лабораторного и инструментального анализа. Также была проведена сравнительная оценка показателей заболеваемости РФ и АЦЦП в сыворотке крови и РГ, а также, МРТ у пациентов с РА. Изменения уровней цитокинов в сыворотке крови были проанализированы у серонегативных и серопозитивных вариантов раннего РА, а также у пациентов с диагнозом эрозивный и неэрозивный артрит. Проведена сравнительная оценка чувствительности РГ- и МРТ-снимков для ранней диагностики деструктивных изменений, характерных для заболевания.

Ранние симптомы, такие как утренняя скованность, переходящая артралгия, быстрая утомляемость/слабость, онемение пальцев рук и ног и потеря аппетита, наблюдались у 76,3% пациентов до появления синдрома стабильного сустава. При первичном осмотре 7,2% пациентов помимо суставного синдрома жаловались на боли в мышцах, похудание и повышение температуры до субфебрилитета. Была обнаружена правильная корреляция между утренней скованностью и продолжительностью заболевания в разных группах ($r=0,25$; $p<0,01$). У 29% пациентов утренняя скованность, независимо от длительности заболевания, вообще не наблюдалась.

Как показано на рис.1, по мере увеличения продолжительности заболевания количество пациентов с жалобами на моно- и олигоартрит уменьшалось ($p<0,05$), а частота полиартрита начинала увеличиваться ($p<0,05$). Согласно анализу суставного синдрома, в первые месяцы заболевания поражение суставов было асимметричным, а с увеличением длительности заболевания с РА их поражение стало симметричным ($r=0,25$; $p<0,05$).

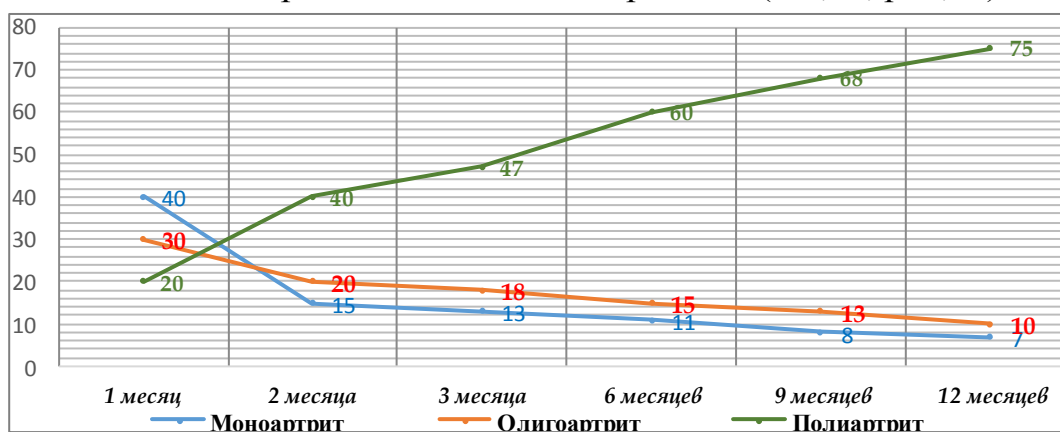


Рис. 1. Динамика суставного синдрома в первый год болезни

Анализ исходно пораженных суставов у пациентов с РА показал, что во всех группах, независимо от длительности заболевания, патологический процесс поражал запястье (42%) и лучезапястные суставы (30%). Только 5 (5%) пациентов имели артрит/артралгию всех суставов одновременно (рис. 2).

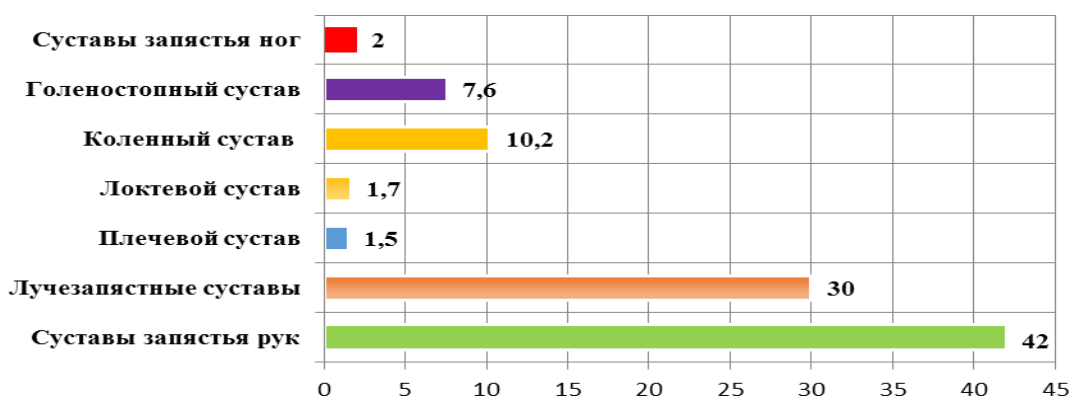
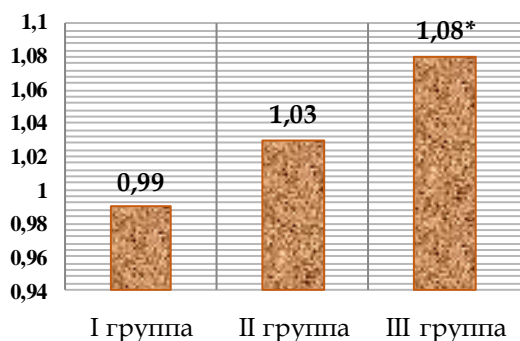


Рис.2. Частота первичного повреждения суставов (%)

Симптомы, наблюдавшиеся до стабильного суставного синдрома, в основном обнаруживались при РА, имевшего серопозитивный характер на РФ и АЦЦП ($r < 0,05$). Результаты исследования показали, что заболевание начиналось медленно во всех группах, а начало суставного синдрома у пациентов с серонегативным АЦЦП носило моноолигоартритный характер ($p < 0,05$).

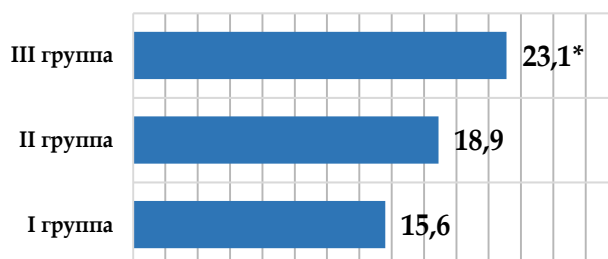
На рис. 3 показано, что средний индекс НАQ для всех групп пациентов в исследовании составил $1,05 \pm 0,03$, что оценивалось как средняя функциональная недостаточность суставов ($p < 0,05$). Максимальное значение индекса Ричи зафиксировано в III группе ($26,6 \pm 0,8$), а минимальное - у пациентов I группы ($15,6 \pm 0,3$). Была обнаружена правильная корреляция между длительностью заболевания и количеством болезненных и припухших суставов ($p < 0,05$) (рис. 4).



Примечание: * $p < 0,05$ - Достоверное отличие по показателям I группы

Рис. 3. Оценка суставного синдрома по индексу НАQ (в баллах)

При анализе активности заболевания по DAS28 наблюдалась правильная корреляция между активностью РА и длительностью заболевания, индексами НАQ, Ричи ($p < 0,05$; $p < 0,05$; $p < 0,05$). Выявлен относительно низкий уровень активности ($r < 0,05$) в группе пациентов с низкой длительностью заболевания, низкие показатели НАQ и Ричи, напротив, высокая активность у пациентов с длительной продолжительностью РА зафиксированы высокие показатели активности заболевания ($56,3\%$)($p < 0,05$) (рис. 5).



Примечание: * $p < 0,05$ - Достоверное отличие по показателям I группы

Рис. 4. Оценка суставного синдрома по индексу Ричи (в баллах)

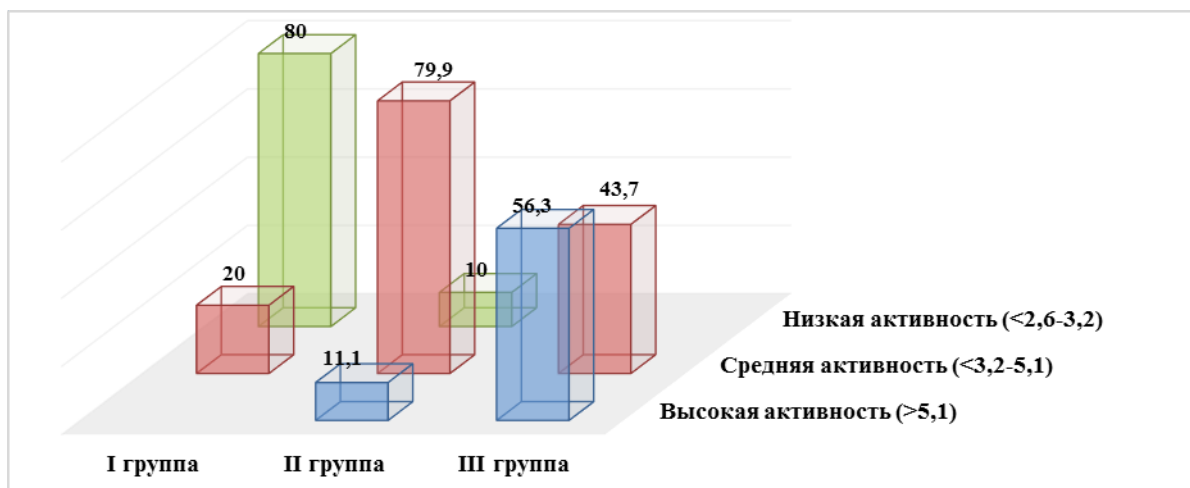


Рис. 5. Распределение пациентов РА по DAS28 (%)

В первый год заболевания серопозитивность по РФ составляла в среднем 43%, при этом у 57% пациентов сыворотка не определялась вообще ($p < 0,05$). Результаты анализа показали, что диагностическая чувствительность АЦЦП значительно выше, чем у РФ. На ранних стадиях РА он обнаруживался в крови 75% пациентов ($p < 0,05$) (рис. 6).



Рис. 6. Частота встречаемости РФ и АЦЦП в сыворотке крови больных РА на ранних стадиях заболевания (%)

При оценке профиля цитокинов при раннем РА изучались, в основном, уровни IL-6, IL-10, ФНО- α и их корреляция с некоторыми диагностическими показателями РА. Уровни IL-6, IL-10, а также ФНО- α в сыворотке крови пациентов с ранним РА были значительно увеличены по сравнению со здоровыми людьми ($p < 0,05$; $p < 0,05$; $p < 0,05$) (таблица 1).

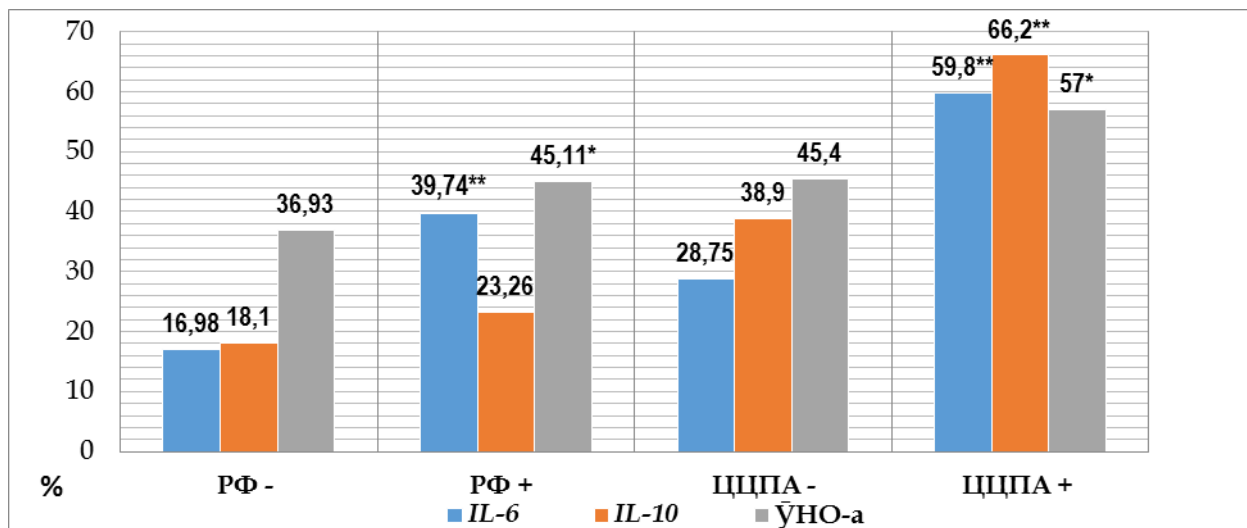
Таблица 1

Частота встречаемости цитокинов в сыворотке крови пациентов с ранним РА и контрольной группы

Цитокины пг/мл	Здоровые люди (n=20)	Ранний РА (n=102)	Достоверность отличий (p)
IL-6	13,89±14,56	32,31 ±1,6*	p<0,05
IL-10	6,23± 2,98	19,30±2,79*	p<0,05
ФНО- α	7,72±3,98	41,11 ±9,96*	p<0,05

Примечание: * $p < 0,05$. Достоверная дисперсия по сравнению со здоровыми людьми

Также на рис. 7 показаны результаты исследования спектра цитокинов у пациентов с ранним РА серонегативными и серопозитивными по РФ и АЦЦП, согласно которым уровни IL-6, IL-10 и ФНО- α положительно по обоим показателям (РФ и АЦЦП) достоверно выше, чем у серонегативных вариантов заболевания ($p < 0,01$; $p < 0,001$). Это свидетельствует об их активном участии в образовании РФ и цитруллинировании белков в результате их участия в дифференцировке В-клеток в плазматических клетках на ранних стадиях заболевания.



Примечание: * $p < 0,01$, ** - $p < 0,001$ достоверная разница в показателях серонегативных пациентов

Рис. 7. Анализ цитокинов сыворотки крови у пациентов с серонегативным и серопозитивным вариантами раннего РА (n = 102)

Согласно сравнительному анализу РГ кистей и стоп, предсуставной остеопороз, кистозный просвет, сужение суставной щели, а также симметричное поражение сустава, которое явилось одним из первых рентгенологических критериев РА, были отмечены у 1/3 пациентов с длительностью заболевания до 3 месяцев ($p < 0,05$) (рис. 8).

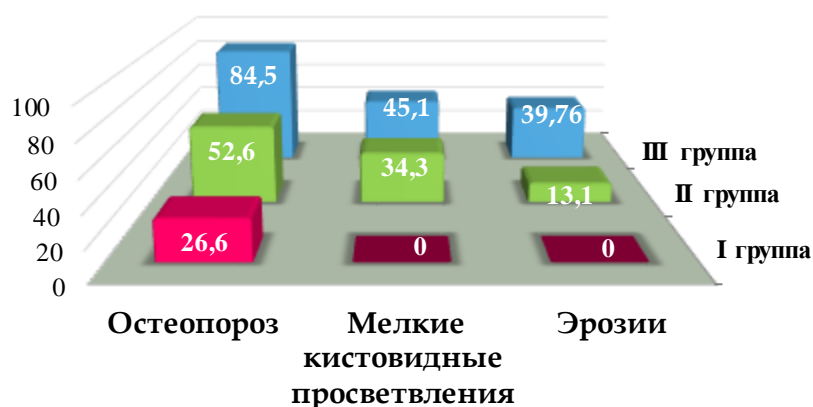


Рис.8. Частота рентгенологических признаков, характерных для РА, в зависимости от продолжительности заболевания в группах (%)

Учитывая, что МРТ кистей и стоп имеет высокую чувствительность и

специфичность по сравнению с РГ, МРТ была проведена у 20 пациентов при первичном обследовании, у которых не было обнаружено рентгенологических изменений, специфичных для заболевания. Исходя из данных, представленных на рисунке 9, наиболее частым изменением МРТ при раннем РА было накопление жидкости в суставной полости, что было отмечено почти у всех пациентов (95,0%) ($p < 0,001$). Воспалительная жидкость чаще всего собиралась в пястных (94,7%) и пястно-фаланговых суставах (73,6%), реже - в проксимальных межфаланговых суставах (57,9%). Еще одним важным МРТ-признаком, характерным для заболевания, является отек костного мозга, который в основном отмечался у представителей I и II групп с продолжительностью заболевания от 3 до 6 месяцев. По данным МРТ, эрозивные изменения зарегистрированы у 9 (46,9%) пациентов II и III групп с длительностью заболевания преимущественно от 6 до 12 месяцев. Достоверных различий в частоте выявления тендосиновита у пациентов с РА с разной длительностью заболевания не обнаружено ($p > 0,05$). У пациентов, у которых течение РА приближается к 12 месяцам, отмечается в 4 раза больше случаев пролиферации синовиальной оболочки с образованием паннуса, чем у пациентов с продолжительностью заболевания до 3 месяцев (87,5% и 20,0% соответственно; $p < 0,05$).

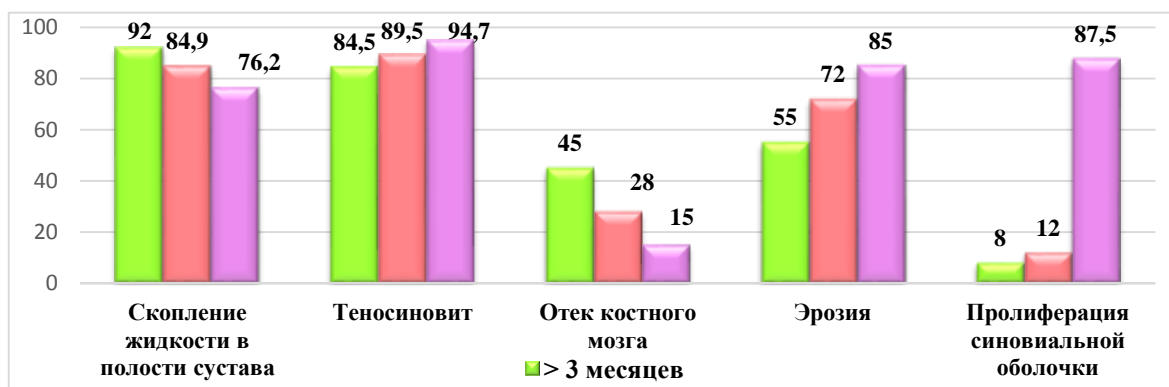


Рис. 9. Частота проявления специфических для РА симптомов МРТ в зависимости от продолжительности заболевания в группах (%)

В четвертой главе диссертации под названием «Исследование диагностической ценности 14-3-3η белка в ранней диагностике ревматоидного артрита» рассматривается связь 14-3-3η белка в сыворотке крови с клиническим течением РА, а также чувствительность белка 14-3-3η в ранней диагностике заболевания. Кроме того, рентгенологические (МРТ) изменения в суставах пациентов с ранним РА основаны на ассоциации уровней цитокинов с уровнем белка 14-3-3η. В ходе исследования проведена сравнительная оценка клинической активности заболевания и динамики суставного синдрома на фоне лечения раннего РА с помощью БПВП, а также между титрами РФ, АЦЦП и 14-3-3η белка.

Взаимосвязь между белком 14-3-3η и клиническими показателями пациентов была проанализирована на основе коэффициентов корреляции, приведенных в таблице 3 ниже. Было отмечено, что у пациентов с похуданием, лихорадкой и миалгией его диагностические титры достоверно

увеличивались по сравнению с остальными специфическими для заболевания симптомами ($p < 0,05$; $p < 0,05$; $p < 0,01$). Достоверной корреляционной связи между началом болезни с моно-олигоартритом, полиартритом, симметричным поражением суставов и определением в крови белка 14-3-3η не выявлено ($p > 0,01$; $p > 0,01$; $p > 0,01$). Отмечена слабая корреляция ($p = 0,05$) между содержанием белка 14-3-3η в крови и продолжительностью утренней скованности, индексами НАQ и Ричи, а корреляция между индексами DAS28, ВАШ, СОЭ и СРБ не установлена ($p > 0,05$; $p > 0,05$; $p > 0,001$; $p > 0,001$). Это обстоятельство дает основание считать белок 14-3-3η самостоятельным диагностическим маркером.

Таблица 3.

Клинико-лабораторные и иммунологические показатели	Коэф. корреляции	P
Миалгия (в анамнезе)	0,39	<0,05
Повышение температуры тела (в анамнезе)	0,37	<0,05
Потеря веса (в анамнезе)	0,60	<0,01
Продолжительность утренней скованности (мин)	0,28	= 0,05
Симметричное поражение суставов	0,58	>0,01
Начало с моно-олигоартритом	0,22	>0,01
Начало с полиартритом	0,20	>0,01
Индекс ВАШ	0,31	>0,05
Индекс НАQ (балл)	0,29	=0,05
Индекс Ричи (балл)	0,26	= 0,05
Индекс DAS28	0,27	>0,05

В первый год заболевания 14-3-3η белок был обнаружен у 98% ($p < 0,001$) пациентов с серонегативным РФ (57%) и почти у 97% пациентов с отрицательным АЦЦП (25%) ($p < 0,001$) (рис.10).

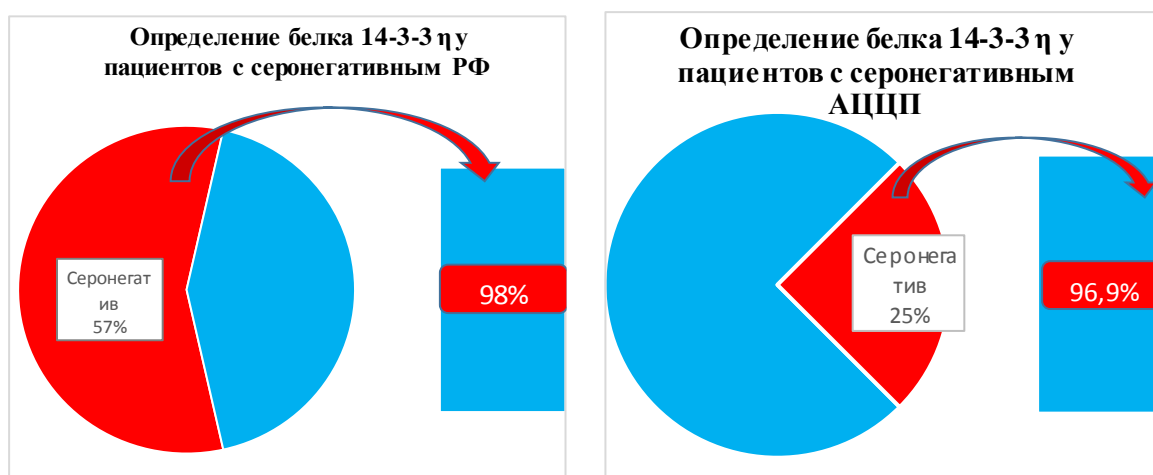
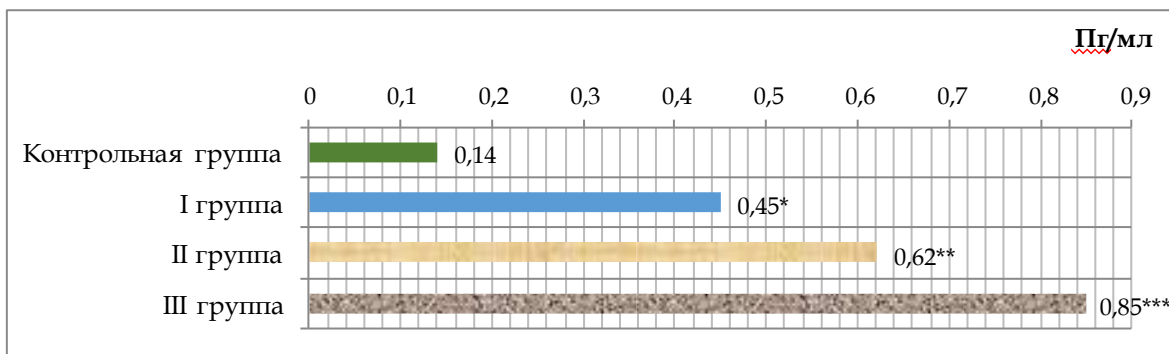


Рис.10. Частота обнаружения белка 14-3-3η у пациентов с серонегативными РФ и АЦЦП(%)

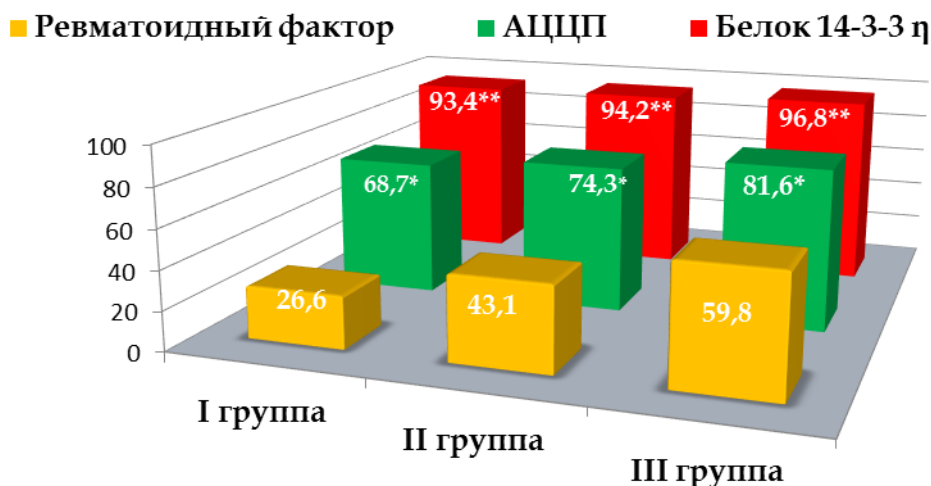
Изменение содержания белка 14-3-3η в сыворотке крови у пациентов с РА показано на рис. 11 ниже.



Примечание: * $p < 0,02$; ** $p < 0,002$; *** $p < 0,001$

Рис. 11. Изменения сывороточного белка 14-3-3η (нг/мл) у пациентов с РА

Учитывая важность оценки частоты встречаемости белка 14-3-3η в сыворотке крови пациентов с ранним РА в зависимости от продолжительности заболевания, была проведена сравнительная оценка между РФ, АЦЦП и 14-3-3η. Было выявлено, что частота РФ и АЦЦП в крови увеличивается в зависимости от длительности заболевания ($p < 0,05$) ($p < 0,05$), но нет достоверной корреляции между обнаружением белка 14-3-3η и длительностью заболевания ($p < 0,01$) (рис.12).



Примечание: * $p < 0,001$ - достоверная разница между показателями I группы,
** $p < 0,01$ - достоверная разница между показателями II группы.

Рис.12. Сравнительная оценка частоты встречаемости в крови РФ, АЦЦП и 14-3-3 η белка по длительности заболевания по группам (%)

Для оценки специфичности этого маркера его уровень проверяли не только у пациентов с ранней стадией РА, но и в сыворотке крови 20 здоровых лиц, входящих в контрольную группу, 20 пациентов с СКВ и 20 пациентов с ПсА. Было обнаружено, что сывороточный показатель белка 14-3-3η (среднее и стандартное отклонение $2,72 \pm 1,75$ нг/мл) у 96% пациентов с ранним РА был намного выше ($P < 0,0001$), чем в группе здоровых людей [$0,09 \pm 0,09$ нг/мл], а также у пациентов с СКВ и ПсА [$0,14 \pm 0,21$ нг/мл]. Однако уровень 14-3-3η был недостоверно выше у пациентов с СКВ и ПсА, чем у здоровых людей в контрольной группе ($P > 0,0001$) (Таблица 4).

Таблица 4.

Показатели	Ранний РА (n=102)	ПсА (n=20)	СКВ (n=20)	Здоровые люди (n=20)	Р
РФ (IU/ml)	78.73±0.61*	14.58±9.46	20.09±2.45	9.12±7.36	P<0.0001
АЦЦП (U/ml)	186.84±58.05*	4.06±0.15	4.98±0.70	2.95±0.72	P<0.0001
14-3-3η (ng/ml)	2.72±1.75*	0.19±0.08	0.17±0.06	0.09±0.02	P<0.0001

Примечание: * - P < 0,0001 у пациентов контрольной группы была достоверная разница в показателях сывороточного белка 14-3-3η.

Также проведен сравнительный анализ клинико-лабораторной активности и индекса Шарпа у больных ранним РА по содержанию РФ, АЦЦП и 14-3-3η белка (таблица 5). У серопозитивных пациентов, по АЦЦП показателю, DAS28 (5,8±0,5 балла и 3,8±0,3 балла соответственно; p<0,05), HAQ (1,21±0,08 балла и 0,51±0,52 балла соответственно; p<0,05), СРБ (230,90±57,9 мг/л и 68,60±18,0 мг/л соответственно; p<0,01) и индекса Шарпа (28,23±3,34 балла и 14,31±2,35 балла соответственно; p<0,05). Между показателями СОЭ, СРБ и DAS28 достоверной корреляции не наблюдалось (p>0,05).

Таблица 5.

Сравнительный анализ клинико-лабораторной активности и индекса Шарпа пациентов с ранним РА на основе количества РФ, АЦЦП и белка 14-3-3η

Показатели	Аутоантитела (%)					
	РФ		АЦЦП		14-3-3η белок	
	«+»	«-»	«+»	«-»	«+»	«-»
	n=43	n = 57	n =75	n =25	n =98	n =2
Индекс Ричи, (балл)	54,5±74,39	53,1±3,77	57,5±7,83*	25,25±6,28	56,2±17,2	50,4±1,3
DAS28 (балл)	5,8±0,5**	3,8±0,3	5,38±0,4*	3,3±0,2	5,09±0,51	4,59±0,36
HAQ (балл)	1,21±0,08*	0,51±0,52	1,36±0,14**	0,51±0,26	1,31±0,22	1,12±0,15
СРБ (мг/л)	230,90±57,9**	68,60±18,0	147,6±56,2**	16,9±17,2	142,3±49,7	98,2±56,3
СОЭ(мм/с)	35,7±15**	26,8±16,0	32,2±3,2***	13,8±7,2	29,1±49,7	24,6±56,3
Индекс Шарпа (балл)	28,23±3,34*	14,31±2,5	25,32±4,2*	13,8±7,2	34,67±4,4*	11,6±5,9

Примечание: * - p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001 - достоверное отличие от серонегативного варианта, «+» - серопозитивный вариант; «-» серонегативный вариант.

В таблице 6 также анализируются такие показатели, как скопление жидкости в полости сустава, тендосиновит, синовит, опухоль костного мозга,

эрозия и пролиферация синовиальной оболочки, а также корреляция между уровнями цитокинов и белком 14-3-3 η , определяемая с помощью МРТ. У пациентов с высокими значениями титра белка 14-3-3 η в сыворотке крови достоверно регистрировались на МРТ такие показатели, как синовит, опухоль костного мозга и эрозия, что указывает на правильную корреляцию между ними ($r=0,665$; $P<0,001$, $r=0,798$; $P<0,001$, $r=0,864$; $P<0,001$).

Таблица 6.

МРТ и корреляционный анализ между уровнями цитокинов и белком 14-3-3 η

Показатели	Белок 14-3-3 η	
	r_s	Значение P
IL-6	0,194	P=0,05
IL-10	0,132*	P<0,01**
ФНО-а	0,358*	P<0,001**
Синовит	0,665 *	P <0,001**
Эрозия	0,864 *	P <0,001**
Скопление жидкости в полости сустава	0,301	P = 0,078
Тендосиновит	0,285	P = 0,018
Опухоль костного мозга	0,798 *	P <0,001**
Пролиферация синовиальной оболочки	0,399	P = 0,05

В ходе данного исследования была проведена комбинация МТ (10 мг/неделю) и Пл (200 мг/день), а также монотерапия МТ (10 мг/неделю), Пл (200 мг/день), ЛФ (20 мг/день) в течение 12 месяцев, после истечения этого периода, с использованием методов повторного обследования мы оценили клинико-лабораторную активность заболевания и динамику аутоантител (РФ, АЦЦП, белка 14-3-3 η) в крови. Наш выбор комбинированных препаратов был основан на отсутствии у них побочных эффектов при лечении РА, токсичности МТ и Пл и доступности этих препаратов для пациентов. В зависимости от цели основной терапии пациенты были разделены на 4 группы: I группа (25 пациентов) получала Пл (по 200 мг/сут) базисной терапии, II группа (25 пациентов) - МТ (по 10 мг/ед) и фолиевую кислоту (по 1 мг в сутки, 1 день/неделю), III группа (26 пациентов) ЛФ (по 100 мг/день 3 дня, затем по 20 мг/день), IV группа (26 пациентов) МТ (по 10 мг/день), Пл (по 200 мг/день) и фолиевую кислоту (по 1 мг в сутки, 1 день/неделю). Лабораторное обследование включало в себя общеклинический и биохимический анализ крови и иммунологическое исследование крови: определение СРБ, концентрации РФ, IgM, АЦЦП и белка 14-3-3 η .

Как видно из приведенных ниже данных, во всех группах после лечения БПВП было отмечено значительное снижение значений НАQ по сравнению с показателями до лечения ($p<0,001$). На 12-м месяце терапии у больных, применявших комбинацию МТ и Пл (IV группа), наблюдалось значительное снижение индекса НАQ по сравнению со значением I группы ($P<0,001$) (таблица 7).

Таблица 7.

Динамика индекса НАQ на фоне лечения

Группы	До лечения	После лечения
I группа	0,99±0,03	0,37±0,02 ^{***}
II группа	1,03±0,03	0,25±0,02 ^{***&&}
III группа	1,08±0,04	0,28±0,02 ^{***&}
IV группа	1,1±0,03	0,23±0,01 ^{***&&&}

Примечание: * - достоверная разница по сравнению со значением до лечения (***) $p < 0,001$), & - достоверная разница по сравнению со значением I группы ($p < 0,05$); && $p < 0,01$; &&& - $p < 0,001$)

В первый месяц терапии у пациентов, получавших ПЛ (I группа), наблюдались клинически незначительное изменение индекса НАQ, в то время как у пациентов других групп отмечался минимальный эффект от лечения $0,22 \leq \Delta \text{НАQ} \leq 0,36$ ($P < 0,001$). Начиная с 6 месяца наблюдалось улучшение функционального статуса пациентов на $0,36 \leq \Delta \text{НАQ} < 0,80$ (удовлетворительный эффект).

Согласно индексу Ричи положительный эффект лечения с помощью РЛ проявился в значительном снижении количества болезненных и припухших суставов по сравнению с показателями до лечения ($p < 0,001$). На 12-м месяце терапии МТ отмечалось значительное снижение индекса Ричи не только по сравнению с предшествующим лечением, но и с показателями I группы ($p < 0,001$; $p < 0,01$). На данном этапе лечения выявлен одинаковый положительный эффект основной терапии у пациентов III и IV групп ($p < 0,001$; $p < 0,001$) (таблица 8).

Таблица 8.

Динамика индекса Ричи на фоне лечения

Группы	До лечения	После лечения
I группа	15,6±0,34	4,9±0,29 ^{***}
II группа	18,9±0,34	2,9±0,21 ^{***&&&}
III группа	23,1±0,27	5,0±0,30 ^{***aaa}
IV группа	26,6±0,81	4,4±0,34 ^{***aaa}

Примечание: * - достоверное различие по сравнению со значением до обработки, (***) $p < 0,001$), & - достоверное различие относительно значения I группы, (&& - $p < 0,01$; &&& - $p < 0,001$), достоверное различие по сравнению со значением а - II группы (aaa - $p < 0,001$)

По результатам DAS28 можно увидеть, что активность РА значительно снизилась во всех группах от начала до конца терапии по сравнению с первоначальным контрольным значением ($p < 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,001$). У пациентов, получавших РЛ (I группа), эта динамика сохранялась до конца года ($p < 0,001$). Во II и III группах наблюдалось аналогичное достоверное снижение активности по сравнению с I группой ($p < 0,01$; $p < 0,01$). Анализ результатов показал, что у пациентов, получавших ЛФ (группа III), наблюдалось значительное снижение активности DAS28 РА по сравнению с группами I и II ($p < 0,001$; $p < 0,001$). У пациентов, получавших МТ (II группа),

наблюдалось значительное снижение активности только по сравнению с показателями I группы ($p < 0,001$). Снижение показателя DAS28 с $5,31 \pm 0,49$ до $2,0 \pm 0,1$ свидетельствует о наступлении клинической ремиссии заболевания ($p < 0,001$) (Таблица 9).

Таблица 9.

Динамика DAS28 на фоне лечения

Группы	До лечения	После лечения
I группа	$4,45 \pm 0,068$	$3,22 \pm 0,112^{***}$
II группа	$5,10 \pm 0,070$	$2,5 \pm 0,035^{***\&\&\&}$
III группа	$5,07 \pm 0,085$	$2,63 \pm 0,073^{***\&\&\&aaa}$
IV группа	$5,31 \pm 0,49$	$2,0 \pm 0,054^{***\&\&\&aaaббб}$

Примечание: * - достоверная разница по сравнению со значением до лечения (* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$), & - достоверная разница по сравнению со значением I группы (&& - $R < 0,01$; &&& - $R < 0,001$), а - достоверное отличие от значения II группы (aa - $p < 0,01$; aaa - $R < 0,001$), б - достоверное отличие от значения III группы (бб - $p < 0,01$; ббб - $p < 0,001$)

Через 12 месяцев после фармакотерапии БПВП был проведен корреляционный анализ между концентрациями РФ, АЦП и белка 14-3-3η до лечения. Было обнаружено, что количество РФ было достоверно уменьшено по сравнению с показателями до лечения ($p < 0,05$). Как видно из таблицы 10, после лечения во всех группах наблюдалось незначительное снижение титра РФ, однако у пациентов, получавших ЛФ (III группа) в динамике лечения этот показатель значительно снизился по сравнению со значениями в I и II группах ($P < 0,05$; $P < 0,05$). В IV группе этот показатель значительно снизился на 12-м месяце лечения по сравнению с показателями до лечения (от $16,1 \pm 3,5$ до $8,8 \pm 1,0$) ($P < 0,05$).

Таблица 10.

Динамика титра РФ на фоне лечения

Группы	До лечения	После лечения
I группа	$13,7 \pm 2,14$	$11,9 \pm 1,33$
II группа	$17,3 \pm 2,22$	$11,0 \pm 1,40$
III группа	$16,1 \pm 1,54$	$9,8 \pm 1,05$
IV группа	$25,8 \pm 3,02$	$8,8 \pm 1,0^*$

Примечание: * - достоверная разница по сравнению с величиной до лечения (* - $P < 0,05$),

Следует отметить, что в группе IV, т.е. на фоне комбинированной базисной терапии, была выявлена обратная корреляция показателей РФ по сравнению с показателями до лечения, однако в других группах взаимной корреляционной зависимости не наблюдалось (рис.13).

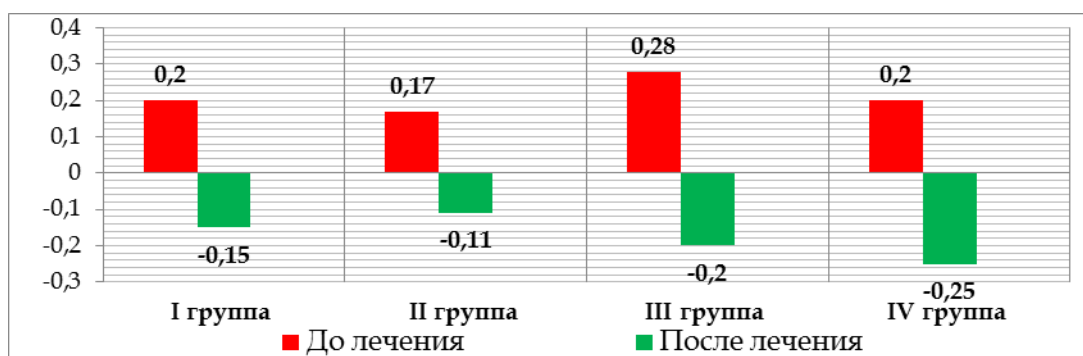


Рис. 13. Корреляция значений РФ до и после лечения

У 34,5% пациентов с серонегативным РА в I группе и у 16,8% во II группе был диагностирован серопозитивный РА через год после лечения, в остальных группах изменений серологического статуса не наблюдалось. На фоне терапии во всех группах наблюдалось обратное преобразование частоты встречаемости РФ. Следует отметить, что в 43,9% случаев на фоне годичной терапии серопозитивность сменилась серонегативностью. Данные таблицы 11 показывают, что достоверное снижение титров АЦЦП наблюдалось во всех группах после лечения БПВП, однако у пациентов, получавших комбинацию из двух базисных препаратов (МТ+Пл), достоверность титра АЦЦП была выше, чем до лечения и по сравнению с показателями других групп ($p < 0,01$; $p < 0,001$).

Таблица 11.

Динамика АЦЦП на фоне лечения

Группы	До лечения	После лечения
I группа	29,0±1,93	22,8±1,48*
II группа	29,8±2,06	24,0±0,99*
III группа	34,9±3,75	23,9±1,4*
IV группа	47,1±6,12	22,1±0,64**

Примечание: * - достоверное отличие от предыдущего значения до лечения (* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$).

Анализ постфармакотерапевтических изменений содержания белка 14–3–3 η показал, что во всех группах наблюдалось ненадежное снижение средних титров по сравнению со значением диагностических титров до лечения, но полного исчезновения их из крови не отмечалось ($p > 0,01$) (таблица 12).

Таблица 12.

Динамика 14-3-3 η белка на фоне лечения

Группы	До лечения	После лечения	Значение P
I группа	0,31±0,03	0,27±0,02	P > 0,01
II группа	0,44±0,06	0,39±0,5	P > 0,01
III группа	0,50±0,05	0,44±0,8	P > 0,01
IV группа	0,54±0,12	0,49±0,40	P > 0,01

Примечание: P – недостоверное отклонение значения до лечения.

ВЫВОДЫ

На основании исследования докторской диссертации на тему «Особенности клинического течения и современные аспекты диагностики раннего ревматоидного артрита» сделаны следующие выводы:

1. Отсутствие полиартрита в дебюте РА и отсутствие повреждений лучезапястных суставов, а также асимметричное течение суставного синдрома не исключают диагноз РА;

2. Повышение показателей 14-3-3η белка в сыворотке крови больных на ранних стадиях РА при отсутствии поражений лучезапястных, проксимальных межфаланговых суставов характерных для заболевания, позволяет диагностировать РА на ранних стадиях заболевания;

3. Обнаружение 14-3-3η белка в крови (98%) на ранних стадиях РА при серонегативности по РФ (57%) и АЦЦП (25%) и не выявление (100%) его при других заболеваниях, протекающих с ревматоидоподобным суставным синдромом доказывает его высокую чувствительность и специфичность в диагностике РА;

4. Резкое увеличение IL-10 и ФНО-α наблюдалось у пациентов с эрозивным артритом, и было обнаружено, что его гиперпродукция тесно связана с рентгенологическим прогрессированием РА и титрами 14-3-3η белка в крови;

5. Неизменность титра белка 14-3-3η на основе наблюдения клинической ремиссии у больных РА при использовании комбинированных БПВП на ранних сроках, дает основание считать его надежным биомаркером ранней диагностики заболевания.

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

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

TASHPULATOVA MAKTUBA MUKHAMEDALI QIZI

**CLINICAL FEATURES AND MODERN ASPECTS OF DIAGNOSTICS OF
EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS**

14.00.05 – Internal disease

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

TASHKENT – 2021

The theme of doctoral dissertation registered at Higher Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the republic of Uzbekistan with number B2020.2.PhD/Tib1155.

The dissertation carried out at Tashkent Medical Academy.

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

Scientific adviser: **Nabiyeva Dildora Abdumalikovna**
Doctor of medical sciences

Official opponents: **Khamraev Abror Asrarovich**
Doctor of medical sciences, professor

Abdullaev Akbar Khatamovich
Doctor of medical sciences

Leading organization: **Tashkent Pediatric Medical Institute**

The defense of the dissertation will be held on «____»_____2021, at ____at the meeting of the Scientific Council DSc.27.06.2017.Tib.30.02 at Tashkent Medical Academy (Address: 2 Farobi street, Almazar district, 100109 Tashkent. Tel/Fax: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru.)

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

The dissertation abstract was distributed on «____»_____2021.
(Registry record № _____ «____»_____2021).

A.G. Gadayev

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

N.I. Pulatova

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

A.L. Alyavi

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

INTRODUCTION (annotation of the PhD dissertation)

The aim of this work was study of the clinical features of the disease in the early stages of rheumatoid arthritis (RA) and assessment of the diagnostic significance of 14-3-3 η protein in the serum of patients with RA.

The object of the study were 102 patients which registered in the department of arthrological specialized consultative outpatient treatment and inpatient treatment in the departments of cardio-rheumatology, rheumatology of the multidisciplinary clinic of the Tashkent Medical Academy.

The scientific novelty of the research is as follows:

An increase of the titers of the 14-3-3 η protein was substantiated as an early diagnostic marker of RA without a typical articular syndrome in the early stages of the disease;

An increase of the titers of the 14-3-3 η protein was found in the early period of RA and its absence in other diseases accompanied by articular syndrome;

An increase of the titers of the 14-3-3 η protein was substantiated against the background of hypercytokinemia (IL-10 and TNF- α), the development of erosive arthritis and the progression of radiological signs in the early stage of RA;

The unchanged protein 14-3-3 η was determined in the early stage of RA, in contrast to the decrease of the levels of rheumatoid factor and antibody against cyclic-citrullined peptide against the background of basic anti-inflammatory drugs.

Implementation of research results. Based on the results of studying the features of the clinical course of RA in the early stages, studying the dynamics of the articular syndrome and laboratory parameters against the background of basic treatment and developing new approaches to early diagnosis:

The methodological recommendation "Early diagnosis of rheumatoid arthritis using the 14-3-3 η marker" were approved, developed on the basis of scientific results obtained by the method of early diagnosis of rheumatoid arthritis using the 14-3-3 η marker (Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated august 7, 2021, N $^{\circ}$. 8H-3/266). This methodological recommendation allows the early diagnosis of rheumatoid arthritis using the marker 14-3-3 η ;

The methodological recommendation "Combined pathogenetic treatment of early rheumatoid arthritis" was approved, developed on the basis of scientific results on the combined pathogenetic treatment of early rheumatoid arthritis (Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated august 7, 2021, N $^{\circ}$. 8H-3/266). This methodological recommendation made it possible to improve the functional activity of the joints, prevent erosive and destructive changes, reduce the risk of disability and improve the quality of life by improving the combined pathogenetic treatment of early rheumatoid arthritis;

The results of research on early diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis are included in practical activities in the department of rheumatology of the multidisciplinary clinic of the Karakalpak Republic, the departments of rheumatology, cardio-rheumatology, arthrology of the multidisciplinary clinic TMA and the medical association of Mirishkor district of the Kashkadarya region (Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated november 23, 2021, N $^{\circ}$.

08-09/18179). The implementation of the obtained scientific results made it possible to identify RA in the early stages, assess the specific clinical course of the disease and approve the pathogenetic combination therapy, as well as improve the quality of life.

The structure and scope of the thesis. The dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, a list of used literature. The volume of the thesis is 113 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; Part I)

1.Ташпулатова М.М., Набиева Д.А. Рационализация фармакотерапии раннего ревматоидного артрита// Инфекция, иммунитет и фармакология. Научно-практический журнал.- 2020.-№6.- С. 108-113 (14.00.00; №15).

2.Ташпулатова М.М., Набиева Д.А. Ранний ревматоидный артрит: оценка чувствительности и специфичности белка 14-3-3 η в сыворотке крови сыворотке крови// Вестник Ташкентской медицинской академии. - 2021. -№1. -С.184-186 (14.00.00; №13).

3.Ташпулатова М.М., Набиева Д.А., Джураева Э.Р. Особенности клинического течения и диагностики раннего ревматоидного артрита//Ўзбекистон терапия ахборотномаси. - 2021.- №1.-С.74-83 (14.00.00; №7).

4.Tashpulatova M.M., Nabiyeva D.A., Djurayeva E.R., Akhmedova N.A. Assessment of Sensitivity of 14-3-3 (Eta) Protein and MRI of Joints in Diagnosis of Early Rheumatoid Arthritis //American Journal of Medicine and Medical Sciences.- 2021.- №11(2).- P. 160-163 (14.00.00; №2).

5.Tashpulatova M.M., Nabiyeva D.A., Djurayeva E.R., Sagatova D.R. 14-3-3(eta) protein as a new biomarker in rheumatoid arthritis//International Journal of Advanced Science and Technology.-2020.- Vol. 29.- №5.- pp. 1871-1877 (14.00.00; (3)).

6. Tashpulatova M.M., Kasimova M.B., Ziyayeva F.K., Sultonova M.X., Sharopov Z.A. Enhancement of the diagnosis and treatment of early rheumatoid arthritis //International Journal of Pharmaceutical Research. 2020. - Vol. 12. - Issue 2. - P. 1748-1752 (14.00.00; (3)).

7. Tashpulatova M.M. Features of the clinical course and diagnosis of early rheumatoid arthritis// Tematics journal of Microbiology. 2021.-Vol.5.- Issue 2. -P. 24-40(14.00.00; (2) IFS=7,4)).

II бўлим (II часть; Part II)

8. Tashpulatova M.M. Early referral recommendation for diagnosis of rheumatoid arthritis: Antibodies to cyclic citrulline-containing peptide or 14-3-3 η protein//World journal of advanced scientific research.-2021.- Vol.-4.-Issue 4. P.1-11 (14.00.00; (35)).Ташпулатова М.М., Набиева Д.А. Современный взгляд на лабораторную диагностику раннего ревматоидного артрита//Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием Боткинские чтения.- 2020.- С.194

9. Tashpulatova M.M., Nabiyeva D.A. Renewed diagnostic approach to the diagnosis of early rheumatoid arthritis//Актуальные проблемы охраны

окружающей среды и здоровье населения в период пандемии коронавирусной инфекции (Covid-19). Международная online научно-практическая конференция.-2020.-С.168

10. Ташпулатова М.М., Набиева Д.А. Эрта ревматоид артритни базис даволаш усулларини мувофиқлаштириш// Актуальные проблемы охраны окружающей среды и здоровье населения в период пандемии коронавирусной инфекции (Covid-19). Международная online научно-практическая конференция.-2020.-С.197

11. Ташпулатова М.М., Набиева Д.А. Современный взгляд на лабораторную диагностику раннего ревматоидного артрита// Вестник Ташкентской медицинской академии.- 2020. -№2.-С.112

12. Tashpulatova M.M., Djurayeva E.R., Aliyeva K.K. The functional state of the thyroid gland in patients with rheumatoid arthritis on the background of pharmacotherapy// Тошкент Тиббиёт Академияси Ахборотномаси.-2021.- №1.- С.87-88

13. Ташпулатова М.М., Алиева К.К., Джураева Э.Р. Предикторы остеопороза у женщин фертильного возраста с ранним ревматоидным артритом//Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием “Боткинские Чтения”.-2021.-С.271-272

14. Ташпулатова М.М., Набиева Д.А. Предикторы атеросклероза у больных ранним ревматоидным артритом// Предикторы остеопороза у женщин фертильного возраста с ранним ревматоидным артритом//Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием “Боткинские Чтения”.-2021.-С.273

15. Ташпулатова М.М. Оценка скоррелированности качества жизни и длительности заболевания у больных ранним ревматоидном артритом// Инновационный прогресс в исследованиях внутренней медицины. Материалы международной научно-практической конференции.-2021.- Самарканд.- Журнал кардиореспираторных исследований.- №1.1. С.146

16. Ташпулатова М.М., Набиева Д.А. Ревматоид артритни 14-3-3 η маркеридан фойдаланган ҳолда эрта ташхислаш// Инновационный прогресс в исследованиях внутренней медицины. Материалы международной научно-практической конференции.-2021.- Самарканд.- Журнал кардиореспираторных исследований.- №1.1. С.156

17. Ташпулатова М.М. Клинико-иммунологическая характеристика раннего ревматоидного артрита// “Ўзбекистон олимлари ва ёшларининг инновацион илмий-амалий тадқиқотлари” мавзусидаги конференция материаллари.- 2021.-№30.-18-қисм.- С.34-35

18. Ташпулатова М.М., Набиева Д.А. Ревматоид артритни 14-3-3η маркеридан фойдаланган ҳолда эрта ташхислаш усули//Услужий тавсиянома - Тошкент- 2021.– Б. 20.

19. Ташпулатова М.М., Набиева Д.А. Эрта ревматоид артритни комбинирланган патогенетик даволаш усули// Услужий тавсиянома - Тошкент- 2021.– Б. 20.

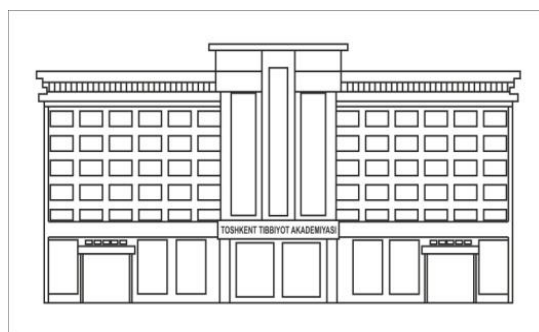
20. Ташпулатова М.М. Ревматоид артритни эрта босқичларда

диагностика қилиш // ЭХМ дастур.- Тошкент.-2021(№ ДГУ 10433 10.03.2021)

21. Ташпулатова М.М. Способ оптимизации методов диагностики раннего ревматоидного артрита// Рационализаторлик таклифи.- Тошкент.-2020. (№ 810 07.12.2020 й.).

22. Джураева Э.Р., Ташпулатова М.М. Ранний ревматоидный артрит: диагностика и лечение// Монография.- Тошкент.-2018.- Б.132

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали
тахририятида таҳрирдан ўтказилди.



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: 09 декабря 2021 года
Объем – 3,0 уч. изд. л. Тираж – 50. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 1273 -2021. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru