АННОТАЦИЯ

ғылыми-зерттеу жұмысына

**Дәнекер тінінің дисплазиясы бар балалардағы реактивті артриттің клиникалық-патогенетикалық ерекшеліктері және емі.**

PhD докторы дәрежесін алуға

8D10102 – «Медицина» мамандығы бойынша

Авторы: Тугелбаева Айгул Маулетбаевна.

Ғылыми жетекші: м.ғ.д., профессор Иванова Р.Л.

Шетелдік ғылыми жетекші: м.ғ.д., профессор Лобанов Ю.Ф.

Жұмысты орындау мерзімі: 2019-2022 жж.

**Зерттеу тақырыбының өзектілігі**

Соңғы жылдары ревматикалық аурулар халықтың барлық жас топтары арасында жиіліктің жоғарылауымен, созылмалы дамуымен және ерте мүгедектікке бейімділігімен сипатталады [van Vollenhoven R.F., 2023; Albrecht K., Strangfeld A., 2023]. Балалар ревматологиясының өзекті мәселелерінің бірі балалар мен жасөспірімдердің ревматикалық аурулары құрылымында жетекші орын алатын реактивті артрит (РеА) болып табылады [Nishibukuro M. et al, 2018]. Ревматикалық аурулардың этиологиясы мен патогенезі күрделі және алуан түрлі, оның негізгі механизмдері жеткілікті түрде зерттелмеген. Соңғы уақытта ағза микробиомы құрамының маңыздылығы [Konig M.F., 2020] әртүрлі ревматикалық аурулардың дамуы мен өршуінде зерттелуде. Микробиомның бұзылыстары арасындағы байланыстар анықталды, жаңа деректер аутоиммунды және қабыну ауруларында иммундық жауаптарды модуляциялаудағы ішек саңырауқұлақтары мен вирустардың әлеуетті рөлін болжайды. Жақында жүргізілген зерттеу ішек микробиомының құрамын D дәрумені арқылы өзгертуге болатындығын көрсетті [Tabatabaeizade S.A. et al., 2020]. Сонымен қатар, қазіргі заманғы зерттеулер тірек-қимыл аппаратының патологиясының дамуының қауіп факторларының бірі ретінде дәнекер тінінің дисплазиясына (ДТД) үлкен көңіл бөледі. Дисплазия жеке нозология емес, дәнекер тінінің дамуының генетикалық анықталған бұзылуы болғанымен, оның болуы әртүрлі аурулардың ағымының сипатына әсер етуі мүмкін [https://medvestnik.stgmu.ru/files/articles/694.pdf]. Атап айтқанда, ДТД қабыну, дегенеративті және аутоиммунды аурулардың дамуын алдын ала анықтай алады [Челпаченко О.Е. және т.б., 2021]. Жалпы алғанда, РеА бойынша зерттеулер саны өте аз және негізінен ересектерге қатысты [Писарева А.Д. және т.б., 2018].

**Зерттеудің мақсаты:**

Дәнекер тінінің дисплазиясы бар балалардағы реактивті артриттің емін оңтайландыру және рецидивтерінің екіншілік профILактикасы.

**Зерттеу міндетттері:**

1. Дәнекер тінінің дифференциацияланбаған дисплазиясы (ДТД) бар балалардағы реактивті артриттің жиілігін және клиникалық сипаттамасын анықтау.

2. Реактивті артриті бар балалардағы ДТД бар немесе жоқ болуына байланысты клиникалық-иммунологиялық көрсеткіштерді, дәнекер тінінің метаболикалық көрсеткіштерін зерттеу.

3. Реактивті артритпен ауыратын балалардағы микробиомның құрамын және осы патологияның дамуындағы оның бұзылуының рөлін анықтау.

4. ДТД бар балалардағы реактивті артриттің қайталануын емдеу және алдын алудың патогенетикалық негізделген тәсілін құрастыру және оның тиімділігін анықтау.

**Зерттеудің ғылыми жаңалығы:**

Алғаш рет дәнекер тінінің дисплазиясы бар балалардағы реактивті артрит ағымының клиникалық ерекшеліктері бар және артрит даму жиілігінің жоғары екені анықталды.

Алғаш рет реактивті артритпен ауыратын ДТД бар балаларда хроматографиялық масс-спектрометрия әдісі көмегімен ағза микробиомының құрамы және оның аурудың дамуына ықпал ететін ерекшеліктері зерттелді.

Алғаш рет ДТД бар балалардағы реактивті артритті кешенді емдеудің патогенетикалық негізделген әдісі әзірленді, бұл болашақта аурудың қайталануын болдырмауға мүмкіндік береді.

**Практикалық маңызы:**

Ағзаның микробиом көрсеткіштерінің анықталған ерекшеліктері ДТД фонында реактивті артриттің клиникалық ағымы мен нәтижесіне әсер ететін факторлар ретінде олардың рөлін бағалауға мүмкіндік береді, сонымен қатар бұл аурудың қаупін және ықтимал ағымын кешенді бағалауды қамтамасыз етеді. Аурудың жедел кезеңінде микробиом құрамын түзетудің кешенді тәсілін клиникалық тәжірибеде қолдану ДТД бар балалардағы реактивті артриттің болжамын жақсартуға мүмкіндік береді, ал ДТД патогенетикалық факторларын (D витамині, магний, кальций) және микробиом бұзылыстарын кешенді түзету артриттен кейінгі кезеңдегі қайталама артриттерді алдын алуға мүмкіндік береді.

«Микробиомның күйін және оның бұзылыстарының дәнекер тінінің дисплазиясымен үйлесімін анықтауға негізделген реактивті артриттің асқыну қаупін және созылмалы ағымын болжау әдісі» 06.11.2024 ж. ҚР №51130 авторлық куәлік алынды.

«Дәнекер тіннің дисплазиясы фонында организмнің микробиомына қатысты реактивті артриттің асқынуларының және созылмалы ағымының қауіп факторларын түзету әдісі» 06.11.2024 ж. ҚР №51130 авторлық куәлік алынды

«Дәнекер тінінің дифференцирленбеген дисплазиясы фонындағы реактивті артриттің кешенді емі және қайталануының профилактикасы» рационализаторлық ұсынысқа 2025 жылғы 26 наурызда №2454 куәлік алынды.

**Қорғауға ұсынылатын негізгі ережелер**

1. ДТД бар балаларда РеА жалпы популяциямен салыстырғанда айтарлықтай жиі кездеседі және өзіне тән клиникалық ерекшеліктері бар.

2.ДТД бар балалардағы дәнекер тін метаболизмінің зерттелген көрсеткіштері реактивті артрит ағымының сипатына әсер етеді.

3.Реактивті артритпен ауыратын ДТД бар және жоқ балаларда микробиомның құрамы әртүрлі.

4.Реактивті артритті емдеуге әртүрлі пробиотиктерді қосу патогенетикалық негізделген, бұл ауруханада болу уақытын қысқартуға және кейінгі қайталанулардың алдын алуға мүмкіндік береді.

**Зерттеу материалдары мен әдістері**

Зерттеудің орындалу мерзімі: 2019-2022 жж.

Клиникалық база: Университеттік госпиталь КеАҚ «СМУ», педиатрия бөлімі.

|  |
| --- |
| Мәселенің болуын талдау  Балалардағы реактивті артриттің этиологиясы, патогенезі және емі туралы қазіргі ғылыми деректерге шолу және бағалау |

|  |
| --- |
| Көлденең зерттеу (1 және 2 кезең) |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Популяциядағы таралумен салыстырғанда РеА-пен ауыратын балалардағы ДТД жиілігін анықтау (негізгі топ 1 =146, бақылау тобы 1 – n=288) | РеА-та, оның ішінде ДТД фонында организмнің мик-робиомының сипаттамала-рын анықтау | Клиникалық және иммунологиялық көрсеткіштерді және ДТД-на байланысты РеА-ғы  Д витаминінің рөлін зерттеу |
| (негізгі топ 2 – n=71, бақылау тобы 2 – n=75) | |

|  |
| --- |
| Бойлық (проспективті) клиникалық зерттеу (3 кезең) |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Коррекция және салыстыру тобын құру | | | |
| Корррекция тобы (ДТД фонында РеА бар балалар, негізгі топ 3, n=31) | | Салыстыру тобы (ДТД фонында РeA бар балалар, 3 бақылау тобы, n=40) | |
| Терапияның ішек микробиомының параметрлеріне әсерін анықтау | Терапияның иммунологиялық көрсеткіштерге әсерін анықтау | | Терапияның клиникалық нәтижеге және болжамға әсерін анықтау |

Зерттеудің ұйымдастыру құрылымы

Балаларды кезеңдер бойынша қосу және шығару критерийлері:

Көлденең зерттеу.

Қосу критерийлері: 6-18 жас; Семей қаласында тұру;

Шығару критерийлері– зерттеуге қатысудан бас тарту;

Проспективті клиникалық зерттеу:

Қосу критерийлері: 6-18 жас; клиникалық және зертханалық расталған РeA диагнозының болуы; пациенттің және/немесе ата-анасының/қамқоршысының ақпараттандырылған келісімінің болуы.

Шығару критерийлері: Зерттеу хаттамасына сәйкес сараптаманың толық болмауы; нәтижелерді өңдеуге дейінгі кезеңде зерттеуге қатысудан бас тарту.

1 және 2-кезеңдерді көлденең зерттеуге 2 санаттағы балалар кірді:

- балалардың жалпы тобынан алынған үлгі (бақылау тобы 1);

- РeA бар науқастар (негізгі топ 1).

1 - бақылау тобына 6 мен 18 жас аралығындағы 288 бала кірді.

РеА бар 1 негізгі топқа 146 бала кірді, содан кейін ДТД болуына байланысты негізгі 2 топқа (ДТД бар 71 бала) және 2 бақылау тобына ДТД жоқ РеА бар 75 балаға бөлінді.

3-кезеңде микробиомның құрамын түзету мақсатында Linex препаратын қосымша қолданумен байланысты РeA және ДТД бар 71 балалар тобына қосымша бөлу жүргізілді (негізгі топ 3 - 31 және бақылау тобы 3 - 40 бала).

Микробиом параметрлерін талдау үшін 6 жастан 18 жасқа дейінгі 1 бақылау тобына кіретін 122 клиникалық сау баланың, оның ішінде 6 жастан 12 жасқа дейінгі 50 және 13 жастан 18 жасқа дейінгі 72 баладан алынған деректер пайдаланылды.

Зерттеу әдістері:

РеА-пен ауыратын балаларды тексеруде қолданыстағы хаттамаға сәйкес келетін жалпы қабылданған әдістер қолданылды, атап айтқанда: визуалды тексеру және буындарды пальпациялау; ЖҚА; ЖЗА; БХАК: АлТ, AсТ, креатинин, мочевина, глюкоза, жалпы және тура билирубин, зәр қышқылы; С-реактивті протеин; ревматоидты фактор; антистрептолизин – О, лейкоциттердің интоксикация индексін (ЛИИ) анықтау.

Аспаптық зерттеулер: жамбас сүйектері мен жамбас буындарының рентгенографиясы, жамбас буындары, буындар, буындардың КТ немесе МРТ (көрсеткіштер бойынша)

ДТД диагностикасының клиникалық әдістері

Қан плазмасындағы сілтілі фосфатаза белсенділігін анықтау

Қандағы кальций мен магний деңгейін анықтау

Қандағы D витаминінің мөлшерін анықтау

Қандағы цитокиндердің (IL) құрамын зерттеу

Фагоцитоз көрсеткіштерін зерттеу

Визуалды аналогтық ауырсыну шкаласы (ВАШ) бойынша ауырсыну қарқындылығын өлшеу

Мульти-ионды масс фрагментография әдісі арқылы ағза микробиомының құрамын анықтау

Статистикалық әдістер

Емделуге қатысты зерттеуге енгізілген балалар 2 топқа бөлінді. Бірінде (n=40) стандартты ем ДТД патогенетикалық механизмдерін түзету арқылы жүргізілді, екіншісінде (n=31) микробиомға әсер етуді қамтитын түзету әдістерінің кешені қолданылды. Дисплазияны түзету үшін натрий хондроитин сульфаты 3 айға тағайындалды. Магний препараттарын (Magne B6, Sanofi, Франция немесе Magnesium Chelate, Evalar, Ресей) 6 ай бойы жасына байланысты дозада қолдандық. Микробиомның, атап айтқанда ішек микробиомының күйін түзету үшін Linex (Sandoz GmbH, Германия) препараты 3 ай бойы жасқа байланысты дозаларда қолданылды.

**Зерттеу нәтижелері**

Салыстырмалы талдау жас және жыныс құрамы бойынша негізгі топқа сәйкес келетін 1-бақылау тобымен салыстырғанда РeA болған кезде ДТД кездесу жиілігінің айтарлықтай жоғары екені анықталды. Көрсеткіш 37,7% құрады.

Зерттеудің екінші кезеңінде артриттағы буын зақымдалу типін талдау кезінде, ДТД болған кезде олигоартрит жиілігі көбірек болуына қарамастан, топтар арасында бұл ерекшелікте айтарлықтай айырмашылықтар жоқ деген қорытындыға келдік. Буын синдромы ауырсыну мен ісінудің болуымен бағаланды. ДТД бар балаларда ауырсыну синдромы тұрақтылығының ұзақтығы жоғары болды және 1,8±0,1 күнмен салыстырғанда 2,4±0,2 күнді құрады (p=0,025). Ауырсыну синдромының ауырлық дәрежесін «ВАШ» межесі бойынша талдау ДТД бар топта айтарлықтай артықшылықты көрсетті (2-бақылау тобында 3,7±0,2 ұпайға қарсы 4,3±0,2 ұпай, p=0,038).

2-негізгі топтағы балаларда СРБ көрсеткішінің бақылау тобы- 2 асып кетуі анықталды. Орташа мәндер сәйкесінше 7,9±0,5 және 6,5±0,4 мг/л (p=0,035) болды. Сол топтардағы ЛИИ мәндері 1,45±0,11 және 1,28±0,13 шартты бірлікті құрады. (p>0,05).

Осылайша, клиникалық және зертханалық деректерді талдау кезінде ДТД фонында және ДТД жоқ РeA бар балалар топтары арасында орташа айырмашылықтар анықталды. Ауырсыну синдромы мен СРБ мәніне қатысты статистикалық маңыздылық анықталды.

Негізгі 2 топтағы зерттелгендердің қанындағы магний концентрациясы сәйкес бақылау тобына қарағанда 6-12 жас кіші топта 18,2%-ға (p>0,05) және 13-18 жаста 23,3%-ға төмен (p=0,043) болды. Белсенді метаболит 25(OH)D деңгейіне келетін болсақ, 2 негізгі топта 6-12 жас санатындағы 2-бақылау тобынан айтарлықтай асып кету анықталды (23,4%, p=0,041).

Цитокиндердің деңгейін талдау кезінде олардың көпшілігі анықтамалық мәндерден асып түсетіні анықталды (IL-17-ні қоспағанда, екі жас санатындағы РeA бар тексерілген балалардың барлығында). РеА бар балалар топтарын салыстыру кезінде ДТД болуына байланысты келесі белгілер анықталды. 6-12 жаста IL-1β мазмұны ДТД болған кезде 2 бақылау тобындағы көрсеткіштен 27,3%-ға (p=0,041) айтарлықтай асып түсті. IL-4 және IL-10 топтары арасында айтарлықтай айырмашылықтар болған жоқ, олардың екеуі де ДТД бар кезде жоғарылауы анықталды. IL-6 (35,7%, p=0,035) бойынша айтарлықтай жоғарылауы ДТД бар науқастарда анықталды. Керісінше, 1-ші негізгі топтағы балаларда IL-17 деңгейі айтарлықтай төмен болды (34,5%, p=0,015). IL-18 (35,2%, p=0,028) бойынша ДТД бар балаларда көрсеткіштің жоғарылауы анықталды.

13-18 жас тобындағы балаларда қандағы IL-1β, IL-4, IL-6 және IL-10 деңгейінде топтар арасында айтарлықтай айырмашылықтар табылған жоқ, бірақ ДТД болған кезде деңгейлердің жоғарылау үрдісі болды. IL-17 және IL-18 үшін топтар арасындағы айырмашылықтар айқынырақ болды. Бірінші жағдайда ДТД бойынша көрсеткіштің төмен мәні (40,5%-ға, p=0,011), екінші жағдайда 55,0%-дан жоғары (p=0,019) анықталды.

Жалпы алғанда, екі топта да ДТД бар балаларда жалпы цитокиндік жүктемесі жоғары және қабынулық әсерге бірдей бейімділік бар болғандықтан РeA дамыған.

6-12 жас санатында резидентті микроорганизмдердің 6 түрі бойынша 2-бақылау тобында (ДТД болмаған кезде) айтарлықтай асып кету анықталды: Corineform CDC-тобы, Lactobacillus spp, Nocardia asteroids, Rhodococcus spp, Ruminococcus spp, Staphylococcus spp. Сонымен қатар интегралды көрсеткіш бойынша топтар арасында айтарлықтай айырмашылықтар табылмады.

Осыған ұқсас бағыттағы елеулі айырмашылықтар Actinomyces viscosus үшін 13-18 жас санатында анықталды; Eubacterium spp; Lactococcus spp; Rhodococcus spp; Streptomyces spp. Олардың ішінде тек бір түрі (Eubacterium spp) аш ішекте ең көп таралған. Дегенмен, жалпы көрсеткіште ДТД болмаған кезде микроорганизмдердің осы санаты үшін артық болды. Айырмашылық 23,7% құрады (p=0,018).

Кішкентай балалардағы негізгі 2-ші топ пен 2-бақылау тобының арасындағы плазмалоген мөлшерінің айырмашылығы орташа болды және 16,6% құрады, бірақ статистикалық маңызды болды (p=0,045). 13-18 жастағы балалар тобында бұл айырмашылықтар 23,2%-ға жетті (p=0,041). Эндотоксин индексіндегі айырмашылықтар анағұрлым айқын болды: ДТД бар РeA тобындағы артықшылық кіші балалар тобында 66,5% (p=0,020) және үлкен балалар тобында 40,0% (p=0,022) құрады.

Алынған деректер ДТД болуына байланысты РeA бар балаларда микробиомының құрылымында айырмашылықтардың болуын көрсетеді. Соңғы жағдай тразиторлы организмдер мен микробиомның басқа да жағымсыз компоненттерінің құрамының жоғарылауымен, негізгі резидент микроорганизмдер құрамының, плазмалоген индексінің төмендеуімен және эндотоксиннің жоғарылауымен байланысты болды.

Ұсынылған емдеу әдістің әсерін бағалау үшін негізгі клиникалық және биохимиялық көрсеткіштердің динамикасы, иммундық жүйенің және микробиомның жағдайы анықталды.

Емдеу кезінде клиникалық топқа, бұзылудың бастапқы деңгейіне және пациенттердің жасына байланысты белгілі бір айырмашылықтар бақыланды. Соның ішінде, IL-17 концентрациясы бойынша 6-12 жастағы топтар арасында зерттеудің 1-ші және 7-ші күндерінде айтарлықтай айырмашылықтар болған жоқ, алайда, 30-шы күні кешенді терапияны енгізу кезінде көрсеткіштің күрт (104,5%, p<0,001) жоғарылауы анықталды. Салыстыру тобына қатысты түзету тобындағы IL-18 деңгейі бірте-бірте төмендеді, 7 күннен кейін айырмашылықтар 10,5% (p>0,05), ал 30 күннен кейін – 19,6% (p=0,020) құрады.

Жалпы, екі топта да емге байланысты зерттелетін цитокиндердің деңгейлері қалыпқа келу тенденциясы байқалды, дегенмен негізгі 3 топта сәйкес бақылау тобына қарағанда айтарлықтай жылдам және тереңірек болды. Резидентті микроорганизмдер құрамының көрсеткіштері олардың айтарлықтай жоғарылауымен сипатталды, яғни енгізілген препараттың құрамында болатын Bifidobacterium және Lactobacillus қосындысы болып табылатын Linex осы микроорганизмдер топтарының құрамының жоғарылауын қамтамасыз етті (тиісінше 124,7% және 121,6%). Осы санаттағы микроорганизмдердің құрамын көрсететін жалпы көрсеткіш кешенді ем кезінде салыстыру тобының мәндерінен 44,2%-ға асып түсті. Бактериялық препараттарды қолдануға байланысты тразиторлы микроорганизмдердің құрамы төмендеу тенденциясына ие болды. Олардың құрылымдағы олардың шағын үлесін ескере отырып, бұл жерде тек жалпы факторды талдау мағынасы бар. 3-бақылау тобына қатысты айтатын болсақ, ол Linex-тен кейін 82,4%-ға төмен болды (p=0,017). Микроскопиялық саңырауқұлақтардың болуы көрсеткішіне қатысты жүргізілген ұқсас талдау оның Linex-ті қолданғанда 48,5%-ға төмендегенін көрсетті (p=0,033). Linex-ті қолданғаннан кейін микробиомдағы вирустық компоненттің де 48,0%-ға төмендеуі байқалды (p=0,027). Қалыпты жағдайда кездеспейтін микроағзалардың деңгейі барлық жағдайларда минималды болды, ал Linex көмегімен кешенді емнен кейін олар іс жүзінде нөлге тең болды. 6-12 жас аралығындағы балаларда Linex препаратын қолдану кезіндегі бақылау кезінде плазмалоген мөлшері 3 - бақылау тобына қарағанда көрсеткшінің асып кетуін анықтады (p=0,045). Пробиотиктерді қолдану кезінде кіші топтағы балалардағы эндотоксин деңгейі тиісті бақылау тобына қарағанда төмен болды. Айырмашылық 30,4% құрады (p=0,042).

**Қорытынды**

1. Реактивті артриті бар балалар мен клиникалық сау балаларға қарағанда ДТД кездесу жиілігін салыстыру 37,7% (p=0,015) айтарлықтай асып кеткенін анықтады. Топтардағы артрит локализациясының құрылымы айтарлықтай айырмашылықтар анықталған жоқ. ДТД фонында артритпен ауыратын балаларда ауырсыну синдромының ұзақтығы мен ауырлығының жоғарылауы, сонымен қатар қабынудың зертханалық көрсеткіштерінің жоғарылауы анықталды (CРБ - 21,5%, p = 0,035).

2. Реактивті артритпен ауыратын балалардағы цитокиндердің құрамы қабынуға қарсы цитокиндердің белсенділігінің артық болуы ДТД болуына байланысты тәуелділік анықталды. 13-18 жастағы топта IL-17 және IL-18 құрамындағы айқын теңгерімсіздік анықталды. Бірінші жағдайда ДТД-да төмен мән (40,5%-ға, p=0,011), екінші жағдайда 55,0%-дан жоғары мән (p=0,019) анықталды. ДТД тән дәнекер тінінің метаболизміне байланысты көрсеткіштерге қатысты айырмашылықтар анықталды - сілтілі фосфатаза белсенділігі, кальций мөлшері, магний (13-18 жас тобында 23,3%, p=0,040) және Д витамині.

3. Реактивті артритпен ауыратын балалардың ағза микробиомы сау адамдардан бірқатар айырмашылықтардың болуымен сипатталады. Резидентті микроорганизмдер санының азаюы, тразиторлы және қалыптан тыс микроорганизмдердің көбеюі, эндотоксин мөлшерінің артық болуы анықталады. Көбінесе айырмашылықтар зерттелгендердің 13-18 жас тобына тән болды. ДТД фонында және онсыз реактивті артритпен ауыратын балаларды салыстыру кезінде бірінші жағдайда 13-18 жас тобында резидентті микроорганизмдердің аз мөлшері, екеуінде де транзиторлы микроорганизмдердің, кіші топта вирустардың және үлкен топта әдетте табылмайтын микроағзалардың жоғары мөлшері анықталды. Плазмалоген мөлшері айтарлықтай төмен болды (23,2%; p=0,041), ал эндотоксин мөлшері ДТД болған кезде айтарлықтай жоғары болды (66,5%, p=0,020).

4. ДТД фонында реактивті артриттің жедел кезеңінде ішек микробиомының деңгейінде ағза микробиомын түзету әдісін қолдану қабынулық цитокиндердің құрамының және фагоцитоз белсенділігінің төмендеуін қамтамасыз етеді, өз кезегінде бұл тезірек клиникалық қалпына келтіруге ықпал етеді. Пробиотикті қолдану ішек микрофлорасының тепе-теңдігін жақсартады, ол бүкіл ағзаның микробиом көрсеткіштерінің өзгеруінен көрінеді (плазмалогеннің 41,3%-ға артуы; p=0,040; эндотоксиннің 58,2%-ға төмендеуі, p=0,014).

**Тәжірибелік ұсыныстар**

1. Балалардағы реактивті артритті диагностикалау кезінде ДТД белгілерін бір мезгілде анықтап ескеру қажет, себебі ДТД-мен бірге жүретін РеА неғұрлым ауыр және ұзақ ағымы болжанады.

2. ДТД фонындағы реактивті артритті емдеу үшін, тиісінше емдеудің тиімділігін арттыру және кейінгі қайталануларды болдырмау мақсатында емге иммунокоррекцияға арналған кешенді препараттарды және ішек микробиомының құрамын жақсарту үшін пробиотиктерді комплексті емге қосу ұсынылады.

**Жұмысты апробациялау**

1. Медицина ғылымдарының докторы, профессор Тулеутаева Г.А. 80 жылдығына арналған «Қазіргі заманғы педиатрия, жетістіктер мен перспективалар. Демографиялық қауіпсіздік мәселелерін шешудегі заманауи перинаталдық медициналық технологиялар» халықаралық қатысуымен республикалық ғылыми-тәжірибелік конференция. (Семей, 21.05.2021)

2. «Боткинские чтения» халықаралық қатысуымен Бүкілресейлік терапевтік конгресс (23-24 сәуір 2021 ж., Ресей Федерациясы, Санкт-Петербург қ.)

3.Семей ядролық полигонының жабылуының 30 жылдығына арналған «Экология. Радиация. Денсаулық» атты XV Халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференция. (Семей, 28 тамыз 2021 ж.)

4. «Қоғамның ғылыми әлеуетін дамыту тұжырымдамалары» I Халықаралық ғылыми-практикалық конференция (21-22 қараша 2021 ж., Прага, Чехия)

5. I Халықаралық MED-конгресі «Адам және денсаулық. Медицинадағы мультидисциплинарлық көзқарас» (Семей, 18-19 қазан 2022 ж.)

6. ХVI Халықаралық ғылыми-практикалық конференция «Экология. Радиация. Денсаулық», Атчабарова Б.А. (28 - 29 тамыз 2023 ж.)

**Жарияланымдар**

Диссертация тақырыбы бойынша 18 ғылыми мақала жарияланды, оның ішінде 3 мақала Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігінің Ғылым және жоғары білім беру сапасын қамтамасыз ету комитеті ұсынған «Ғылым және денсаулық сақтау» журналында, 2022.4(Т24), 2024.6(Т26), 2024.4(Т26) 2024.4(Т26), сәйкесінше диссертант мақалада бірінші автор немесе корреспондент автор. Scopus-те индекстелген журналда 1 мақала: «Georgian medical news» № 2 (311) 2021. Журнал CiteScore 0,6 және - 31% (Q3) процентильге тең (диссертацияны қорғау кезінде); Халықаралық ғылыми конференция жинағында 1 мақала, Қазақстан Республикасының 2 авторлық куәлігі, 1 рационализаторлық ұсыныс №2454 және диссертант автор болып табылатын 4 тезис және 7 ендіру актісі.