

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ

КАИШБЕКОВА ГУЛБАХАР КОНЫСБАЕВНА

**ЭКОЛОГИК ШАРОИТДА ЯШОВЧИ БОЛАЛАРДА ЮВЕНИЛ
РЕВМАТОИДЛИ АРТРИТНИ КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК
ХУСУСИЯТЛАРИ**

**14.00.36 – Аллергология ва иммунология
14.00.09 - Педиатрия**

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

ТОШКЕНТ–2023

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

Каипбекова Гулбахар Конысбаевна

Ноқулай экологик шароитда яшовчи болаларда ювенил
ревматоидли артритни клиник-иммунологик хусусиятлари..... 3

Каипбекова Гулбахар Конысбаевна

Клинико-иммунологическая характеристика ювенильного
артрита у детей в условиях экологического благополучия..... 27

Kaipbekova Gulbakhar Konysbayevna

Clinical-immunological characterization of juvenile rheumatoid
arthritis in children under conditions of environmental adversity..... 52

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 55

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ

КАИШБЕКОВА ГУЛБАХАР КОНЫСБАЕВНА

**ЭКОЛОГИК ШАРОИТДА ЯШОВЧИ БОЛАЛАРДА ЮВЕНИЛ
РЕВМАТОИДЛИ АРТРИТНИ КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК
ХУСУСИЯТЛАРИ**

**14.00.36 – Аллергология ва иммунология
14.00.09 - Педиатрия**

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

ТОШКЕНТ–2023

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2022.2.PhD/Tib54 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Иммунология ва инсон геномикаси институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашининг веб-саҳифасида (www.immunology.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган

Илмий раҳбарлар:	Мусаходжаева Дилорам Абдуллаевна биология фанлари доктори, профессор Мусаджанова Лолахон Халилджановна тиббиёт фанлари доктори
Расмий оппонентлар:	Раҳманкулова Зухра Жандаровна тиббиёт фанлари доктори Шамсиев Фуркат Мухитдинович тиббиёт фанлари доктори, профессор
Етакчи ташкилот:	Самарканд давлат тиббиёт университети

Диссертация ҳимояси Иммунология ва инсон геномикаси институти ҳузуридаги DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 рақамли Илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгашининг 2023 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100060, Тошкент, акад. Я.Ғуломов кўчаси, 74 уй. Тел/факс: (+998 71) 207-08-30, e-mail: immunology@academy.uz).

Диссертация билан Иммунология ва инсон геномикаси институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақам билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100060, Тошкент, акад. Я.Ғуломов кўчаси, 74 уй. Тел/факс: (+998 71) 207-08-30).

Диссертация автореферати 2023 йил «___» _____ куни тарқатилди.
(2023 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

Т.У.Арипова

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

У.П.Набиева

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

А.А.Исмаилова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Сўнгги йилларда ювенил ревматоид артрит (ЮРА) билан касалланиш замонавий педиатрия ва иммунологиянинг муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда. Шунини таъкидлаш лозимки, дунёда болалар ҳаёт сифати пасайиши, юқори даражадаги ногиронлик, жамият ва оилага сезиларли ижтимоий-иқтисодий зарар келтирадиган касалликдир. ЖССТ маълумотларига кўра, «... ЮРАнинг турли мамлакатларда тарқалганлиги 0,05% дан 0,6% гача кўрсаткични ташкил этмоқда ва йилига ҳар 100000 болага 2 дан 19 гача касалланиш ҳолати тўғри келмоқда. Касалликнинг тарқалганлиги 14 ёшгача бўлганларда 100000 болага 45,8 ҳолатда, бирламчи касалланиш эса 100000 болага 12,6 ҳолатда учрамоқда»¹. Ювенил ревматоид артрит жамият ва оилага сезиларли ижтимоий-иқтисодий зарар келтириши, ногиронликка олиб келишининг юқорилиги ўз навбатида, организмдаги ўзгаришларни эрта аниқлаш, клиник-иммунологик тадқиқотлар ўтказиш ва даволаш чора-тадбирларни ишлаб чиқишни тақозо этмоқда.

Жаҳон миқёсида, болалар соматик касалликлари, жумладан ювенил ревматоид артритларни клиник кўринишларини замонавий ташхислаш, клиник-иммунологик жиҳатларини аниқлаш, даволаш чора-тадбирларини такомиллаштиришга қаратилган илмий-тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада болалар орасида ювенил ревматоид артритларни барвақт ташхислаш; учраш даражаси ва ривожланиш омилларини аниқлаш; беморларда касаллик ривожланишига таъсир этувчи турли экологик омилларни аниқлаш; болаларда ювенил ревматоид артритда гормонал ҳолат хусусиятларини аниқлаш; беморларда иммун тизим цитокинлари миқдорини аниқлаш, турли цитокин генларининг молекуляр-генетик полиморфизмини аниқлаш, ЮРАни эрта ташхислаш ва кечишини прогнозлашнинг алгоритминини ишлаб чиқиш; асоратларини камайтириш, касаллик профилактикасига тизимли ёндашиш, аҳоли ҳаёт сифатини яхшилашга йўналтирилган илмий тадқиқотларни амалга ошириш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимиз аҳолисини ижтимоий ҳимоя қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш, жумладан ювенил ревматоид артрити ва унинг салбий оқибатларга олиб келадиган омилларни аниқлаш, эрта ташхислаш ва асоратларини камайтиришга қаратилган кенг қамровли дастурий тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг етти та устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «... бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»² каби вазифалар белгиланган. Бундан келиб чиққан ҳолда аҳоли саломатлигини мустаҳкамлаш, айниқса, ювенил ревматоид артритни тарқалиш даражаси, ривожланишига таъсир

¹ World Health Organization website, 2019., <http://www.who.int/healthinfostatistics>

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги ПФ-60-сон Фармони

килувчи омилларни янги жиҳатларини аниқлаш ва даволашнинг юқори самарали замонавий усулларини ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги ва 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6610-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохатлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги фармонлари, 2017-йил 20-июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикасида аҳолига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ва 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» ги қарорлари, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Болаларда ЮРА нинг клиник ва иммунологик хусусиятларини ўрганишга қаратилган илмий тадқиқотлар олимлар ва ЖССТ мутахассислари томонидан дунёнинг етакчи марказларида, жумладан, Children’s Nutrition Research Center, Department of Pediatrics, Baylor College of Medicine (Хьюстон, АҚШ), Boston College, Chestnut Hill, MA (АҚШ), Department of Prevention (Италия), Nutrition Department of Pediatrics and Functional Foods Forum, University of Turku (Финляндия) Педиатрия ва функционал озиқ-овқат форумининг овқатланиш бўлими, Россия Тиббиёт фанлари академиясининг Болалар саломатлиги илмий маркази ва Озиқлантириш институти (Россия).

Дунёда олиб борилган тадқиқотлар натижасида бир қатор муҳим илмий ва амалий натижаларга еришилди, жумладан: ЮРА бошқа ревматологик касалликлар қатори болаликнинг оғир, потенциал ногиронлик соматик патологияси бўлиб, юқори тиббий ва ижтимоий аҳамияти (ЖССТнинг Multicentre Growth Reference Study Group; Department of Nutrition and Department of Social Medicine, Federal University of Pelotas, Бразилия); ювенил артритининг нозологик шаклларининг ҳаддан ташқари гетерогенлиги касалликнинг ривожланишида уларнинг мураккаб ўзаро таъсирида кўплаб атроф-муҳит ва ирсий омиллар иштирок этишини кўрсатади (Department of Nutrition and Food Science, University of Ghana; All India Institute of Medical Sciences); ЮРАдаги иммунитет бузилишлари хилма-хиллиги ва иммунитет тизимининг хужайрали ва гуморал қисмларини қамраб олиши исботланган (National Breastfeeding Centre, Rikshospitalet University Hospital; and Institute for Nutrition Research, University of Oslo, Norway; University of California, Девис, АҚШ).

Ҳозирги вақтда дунёда экологик ноқулай шароитларда болаларда ювенил ревматоид артритнинг клиник ва иммунологик хусусиятларини ўрганиш соҳасида устувор йўналиш бўйича тадқиқотлар олиб борилмоқда, шу жумладан: иммунитет тизимининг ривожланишининг етиопатогенезидаги ролини ўрганиш. ЮРА, эрта ташхис қўйиш усулларини ишлаб чиқиш; ЮРАни даволаш ва олдини олиш учун дифференциал ёндашувни оптималлаштириш.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳамда Иммунология ва инсон геномикаси институтларининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ амалга оширилди.

Тадқиқотнинг мақсади Қорақалпоғистоннинг ноқулай экологик шароитида яшовчи болаларда ювенил ревматоид артритни клиник-иммунологик хусусиятларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари қуйидагилардан иборат:

ювенил ревматоид артритли болаларда патологик жараённинг шаклланишида турли омилларнинг ролини аниқлаш;

болаларнинг яшаш жойига қараб, ювенил ревматоид артритли беморларда ҳужайрали ва гуморал иммунитетдаги ўзгаришлар ва цитокинлар ҳолатини аниқлаш;

ювенил ревматоид артритда циклик цитрулинланган пептидга нибатан ҳосил бўлган антитаналар миқдорини аниқлаш;

ювенил ревматоид артритли болаларда анъанавий даволаш ҳамда унинг метипред пульс-терапияси ва метотрексат комбинацияси билан самарадорлигини солиштирма аниқлаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 3 ёшдан 18 ёшгача бўлган 130 нафар болалар, улардан ювенил ревматоид артрит билан касалланган 76 нафар бемор ва 62 нафар амалий соғлом болалар олинди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида беморлар веноз қони ва зардобини иммунологик тадқиқотлар учун олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, инструментал, иммунологик ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгиллиги қуйидагилардан иборат:

илк бор турли омиллар (ирсий мойиллик, анте- ва перинатал патология, аллергия касалликлар, гельминт инвазияси, вирусли инфекциялар) ва атроф-муҳитнинг экологик ноқулайлиги таъсири сабабли ювенил ревматоид артрит ривожланиши кучайиши аниқланган;

илк бор экологик ноқулай ҳудудларда яшовчи ювенил ревматоид артритли болаларда туғма иммунитет кўрсаткичлари CD16+, НФФ, IFN γ миқдорлари пасайиши ҳамда C3, C5, CPO миқдорлари ортиши сабабли, экологик жиҳатдан қулай бўлган ҳудудларга нисбатан кескин ўзгаришларга учраши исботланган;

илк бор экологик ноқулай шароит ювенил ревматоид артритли болаларда адаптив иммунитет CD3+, CD4+, CD8+, IgA миқдорлари камайиши ҳамда CD20+, CD25+, CD95+, IgG, ЦИК, ИРИ кўрсаткичлари ортиши сабабли ушбу

кўрсаткичлар соғлом болаларга нисбатан ишонарли фарқланишига олиб келиши исботланган;

илк бор ювенил ревматоид артритли болаларда яллиғланишга хос ва қарши цитокинлар (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17 α , TNF α ва ИЛ-10) миқдорларининг соғлом болаларга нисбатан ишонарли юқори бўлиши сабабли бўғимларда яллиғланиш жараёни кучайишига олиб келиши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

болаларда ювенил ревматоид артритли ривожланишида яллиғланишга хос ва қарши (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17 α , TNF α ва ИЛ-10) цитокинлар миқдорини аниқлаш асосланган;

ювенил ревматоид артрит ривожланишида базис терапияга метотрексат қўшилиши билан пульс-терапиясини тайинланиши юқори самарадорлиги исботланган;

АЦЦП юқори кўрсаткичлари ювенил ревматоид артрит кечишининг ноқулай прогнозли белгиси эканлиги аниқланган;

касаллик натижаларини ва даволаш чора-тадбирлар ҳажмини ўз вақтида аниқлашга имкон берувчи ташхислаш ва даволаш алгоритми ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган ёндошув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, умумклиник, инструментал, иммунологик ва статистик тадқиқот усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти ноқулай экологик шароитида яшовчи болаларда ювенил ревматоид артритни клиник-иммунологик хусусиятларини аниқлаш, касалликни туғма иммунитет (CD16+, НФФ, IFN γ миқдорлари пасайиши ҳамда C3, C5, СРО миқдорлари ортиши) ва адаптив иммунитет (CD3+, CD4+, CD8+, IgA миқдорлари камайиши ҳамда CD20+, CD25+, CD95+, IgG, ЦИК, ИРИ кўрсаткичлари ортиши) кўрсаткичлари ўзгаришига ҳамда яллиғланишга хос ва қарши цитокинлар (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17 α , TNF α ва ИЛ-10) миқдорларига боғлиқлигини аниқланиши ушбу касаллик патогенезининг янги жиҳатларини очиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти болаларда ювенил ревматоид артритли ривожланишида яллиғланишга хос ва қарши (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17 α , TNF α ва ИЛ-10) цитокинлар миқдорини аниқлаш асосланганлиги, базис терапияга метотрексат қўшилиши билан пульс-терапиясини тайинланиши юқори самарадорлиги исботланганлиги, АЦЦП юқори кўрсаткичлари ювенил ревматоид артрит кечишининг ноқулай прогнозли белгиси эканлиги ҳамда касаллик натижаларини ва даволаш чора-тадбирлар ҳажмини ўз вақтида аниқлашга имкон берувчи ташхислаш ва даволаш алгоритми ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Қорақалпоғистоннинг ноқулай экологик шароитида яшовчи болаларда ювенил ревматоид артритни клиник-иммунологик хусусиятларини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

биринчи илмий янгилик: илмий янгиликнинг моҳияти: илк бор турли омиллар (ирсий мойиллик, анте- ва перинатал патология, аллергик касалликлар, гельминт инвазияси, вирусли инфекциялар) ва атроф-муҳитнинг экологик ноқулайлиги ювенил ревматоид артрит ривожланиши триггерлари эканлиги аниқланган; **илмий янгиликнинг аҳамияти:** касалликнинг клиник белгилари, анамнестик маълумотлар, умумклиник кўрсаткичлар ва уларнинг ўзаро боғлиқлиги касалликнинг аниқлаш, ривожланиши, клиник кечиши ва прогнозини баҳолашда муҳим роль ўйнайди; **илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши:** илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Тошкент вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази ва Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий амалий тиббиёт маркази амалий фаолиятларига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йил 21 сентябрдаги 8н-д/55-сонли маълумотномаси); **илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: ювенил ревматоид артрит билан касалланган беморларни ўз вақтида ихтисослаштирилган даволаш тактикасини қўллаш касалхонада даволаниш давомийлигини қисқартириш ҳамда ногиронликни камайтиришга имкон яратади ва ижтимоий ёрдамдан фойдаланиш касалликнинг натижаси ва беморнинг ҳаёт сифатига ижобий таъсир кўрсатган; **илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: Тошкент вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази ва Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий амалий тиббиёт марказида 1 даволаниш курси шуни кўрсатдики, ювенил ревматоид артрит билан одатий даволанаётган беморга 2080000 сўм, метилпред ва метотрексат билан пульс-терапиясининг киритилиши 960000 сўмни ташкил қилди, бундан келиб чиққан ҳолда бир беморга нисбатан иқтисодий самарадорлик 1120000 сўмни ташкил қилган. Асосий гуруҳда ремиссияга эришиш таққослаш гуруҳига қараганда 2 марта кўпроқ кузатилган; **хулоса:** хар бир беморга нисбатан иқтисодий самарадорлик 1120000 сўмни ташкил қилган, асосий гуруҳда ремиссияга эришиш таққослаш гуруҳига қараганда 2 марта кўпроқ кузатилган;

иккинчи илмий янгилик: илмий янгиликнинг моҳияти: илк бор экологик ноқулай ҳудудларда яшовчи ювенил ревматоид артритли болаларда туғма иммунитет кўрсаткичлари (CD16+, НФФ, IFN γ миқдорлари пасайиши ҳамда С3, С5, СРО миқдорлари ортиши) экологик жихатдан қулай бўлган ҳудудларга нисбатан кескин ўзгаришларга учраши исботланган; **илмий янгиликнинг аҳамияти:** экологик ноқулай ҳудудларда яшовчи ювенил ревматоид артритли болаларда ўзига хос иммун жавоб фаолияти ҳосил булиб туғма иммунитет кўрсаткичларининг дисбаланси тарзида намоён бўлади; **илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши:** илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Тошкент вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази ва Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий

амалий тиббиёт маркази амалий фаолиятларига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йил 21 сентябрдаги 8н-д/55-сонли маълумотномаси); **илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: ювенил ревматоид артрит билан касалланган беморларни ўз вақтида ихтисослаштирилган даволаш тактикасини қўллаш касалхонада даволаниш давомийлигини қисқартириш ҳамда ногиронликни камайтиришга имкон яратади ва ижтимоий ёрдамдан фойдаланиш касалликнинг натижаси ва беморнинг ҳаёт сифатига ижобий таъсир кўрсатган; **илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: Тошкент вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази ва Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий амалий тиббиёт марказида 1 даволаниш курси шуни кўрсатдики, ювенил ревматоид артрит билан одатий даволанаётган беморга 2080000 сўм, метилпред ва метотрексат билан пульс-терапиясининг киритилиши 960000 сўмни ташкил қилди, бундан келиб чиққан ҳолда бир беморга нисбатан иқтисодий самарадорлик 1120000 сўмни ташкил қилган. Асосий гуруҳда ремиссияга эришиш таққослаш гуруҳига қараганда 2 марта кўпроқ кузатилган; **хулоса:** хар бир беморга нисбатан иқтисодий самарадорлик 1120000 сўмни ташкил қилган, асосий гуруҳда ремиссияга эришиш таққослаш гуруҳига қараганда 2 марта кўпроқ кузатилган;

учинчи илмий янгилик: **илмий янгиликнинг моҳияти:** илк бор экологик ноқулай шароит ювенил ревматоид артритли болаларда адаптив иммунитет (CD3+, CD4+, CD8+, IgA микдорлари камайиши ҳамда CD20+, CD25+, CD95+, IgG, ЦИК, ИРИ кўрсаткичлари ортиши) кўрсаткичларини соғлом болаларга нисбатан ишонарли фарқланишига олиб келиши исботланган; **илмий янгиликнинг аҳамияти:** экологик ноқулай шароит таъсирида ювенил ревматоид артритли болаларда адаптив иммунитет кўрсаткичларида ўзига хос иммун жавоб фаолияти, яъни номутаносиблик ҳосил қилиши билан намоён бўлади; **илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши:** илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Тошкент вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази ва Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий амалий тиббиёт маркази амалий фаолиятларига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йил 21 сентябрдаги 8н-д/55-сонли маълумотномаси); **илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: ювенил ревматоид артрит билан касалланган беморларни ўз вақтида ихтисослаштирилган даволаш тактикасини қўллаш касалхонада даволаниш давомийлигини қисқартириш ҳамда ногиронликни камайтиришга имкон яратади ва ижтимоий ёрдамдан фойдаланиш касалликнинг натижаси ва беморнинг ҳаёт сифатига ижобий таъсир кўрсатган; **илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: Тошкент вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази ва Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий амалий тиббиёт марказида 1 даволаниш курси шуни кўрсатдики, ювенил ревматоид артрит билан одатий даволанаётган беморга 2080000 сўм, метилпред ва метотрексат билан пульс-терапиясининг киритилиши 960000 сўмни ташкил қилди, бундан келиб чиққан ҳолда бир беморга нисбатан иқтисодий самарадорлик 1120000

сўмни ташкил қилган. Асосий гуруҳда ремиссияга эришиш таққослаш гуруҳига қараганда 2 марта кўпроқ кузатилган; **хулоса:** хар бир беморга нисбатан иқтисодий самарадорлик 1120000 сўмни ташкил қилган, асосий гуруҳда ремиссияга эришиш таққослаш гуруҳига қараганда 2 марта кўпроқ кузатилган;

тўртинчи илмий янгилик: илмий янгиликнинг моҳияти: илк бор ювенил ревматоид артритли болаларда яллиғланишга хос ва қарши цитокинлар (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17 α , TNF α ва ИЛ-10) миқдорларининг соғлом болаларга нисбатан ишонарли юқорилиги бўғимларда яллиғланиш фаоллиги кучайишига тўғри пропорционал боғлиқлиги исботланган; **илмий янгиликнинг аҳамияти:** экологик ноқулай шароит таъсирида ювенил ревматоид артритли болаларда иммунитетнинг яллиғланишга хос ва қарши цитокинлар миқдорида дисбаланс ҳолати юзага келиши билан изоҳланади; **илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши:** илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Тошкент вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази ва Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий амалий тиббиёт маркази амалий фаолиятларига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йил 21 сентябрдаги 8н-д/55-сонли маълумотномаси); **илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: ювенил ревматоид артрит билан касалланган беморларни ўз вақтида ихтисослаштирилган даволаш тактикасини қўллаш касалхонада даволаниш давомийлигини қисқартириш ҳамда ногиронликни камайтиришга имкон яратади ва ижтимоий ёрдамдан фойдаланиш касалликнинг натижаси ва беморнинг ҳаёт сифатига ижобий таъсир кўрсатган; **илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: Тошкент вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази ва Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий амалий тиббиёт марказида 1 даволаниш курси шуни кўрсатдики, ювенил ревматоид артрит билан одатий даволанаётган беморга 2080000 сўм, метилпред ва метотрексат билан пульс-терапиясининг киритилиши 960000 сўмни ташкил қилди, бундан келиб чиққан ҳолда бир беморга нисбатан иқтисодий самарадорлик 1120000 сўмни ташкил қилган. Асосий гуруҳда ремиссияга эришиш таққослаш гуруҳига қараганда 2 марта кўпроқ кузатилган; **хулоса:** хар бир беморга нисбатан иқтисодий самарадорлик 1120000 сўмни ташкил қилган, асосий гуруҳда ремиссияга эришиш таққослаш гуруҳига қараганда 2 марта кўпроқ кузатилган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 10 та, шу жумладан 5 та халқаро ва 5 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 26 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган илмий нашрларда 13 та мақола, жумладан, 10 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хотима, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, мақсад ва вазифалари, шунингдек тадқиқотнинг объект ва предмети шакллантирилган, тадқиқот ишининг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, илмий янгиликлар ва тадқиқотнинг амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини жорий қилиш, чоп этилган ишлар ва диссертация структураси ҳақида маълумотлар берилган.

Диссертациянинг «**Ювенил ревматоид артрити муаммосининг ҳозирги ҳолати**» деб номланган биринчи бобида ЮРАнинг пайдо бўлиш частотаси, тарқалиши билан боғлиқ масалалар ва унинг шаклларига қараб ушбу патологиянинг ривожланиш муаммосининг ҳозирги ҳолати тўғрисидаги маълумотлар очиб берилган адабиётлар шарҳи тақдим этилган. Унинг кечиши ва прогнозига таъсир этувчи экологик, иммунологик ва бошқа омиллар келтирилган. Касалликнинг ривожланишига ёрдам берувчи омиллар кўрсатилган; тузатувчи дори воситаларидан фойдаланишнинг замонавий тушунчалари.

Диссертациянинг «**Материалларнинг клиник хусусиятлари ва кўлланилган тадқиқот усуллари**» деб номланган иккинчи бобида текширилган болаларнинг маълумотлари ва уларни текшириш усуллари келтирилган. Тадқиқот клиник-инструментал, лаборатория, иммунологик кузатув маълумотларига, шу жумладан 3 ёшдан 18 ёшгача бўлган ЮРА билан касалланган 130 нафар болани тўлиқ комплекс текшириш натижаларига асосланади. Улардан 76 нафар бемор экологик жиҳатдан ноқулай ҳудудда (Қорақалпоғистон Республикаси – 1-гурух) ва 54 нафар бемор қулай ҳудудда (Тошкент ва Тошкент вилояти – 2-гурух) яшайди. Назорат гуруҳи худди шу ёшдаги 34 нафар деярли соғлом болалардан иборат бўлиб, улардан 18 нафари Нукус (РКК) шаҳрида ва 16 нафари Тошкент шаҳрида истиқомат қилади.

Барча иммунологик тадқиқотлар Фанлар академиясининг Иммунология ва инсон геномикаси институти лабораториясида ўтказилди. Иммунологик усуллар периферик қондаги CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD25, CD95 фенотипли лимфоцитларни LT сериясининг моноклонал антитаналари билан миқдорий аниқлашни (ТОО «Сорбент»; Москва, Россия), шунингдек, лимфоцитларни баҳолашни ўз ичига олади. латекс зарралари ёрдамида нейтрофилларнинг фагоцитар фаоллиги ва ПЭГ-600 (Нихол, Тошкент) ёрдамида қон зардобидеги циркуляр иммун комплекслар (ЦИК) даражаси. Цитокинлар - TNF α , ИЛ-18, ИЛ-6, ИЛ-17A, ИЛ-4 даражаси ИФТ томонидан Россиянинг “Вестор Бест” АЖ тест тизимлари ёрдамида аниқланди.

Тадқиқот натижаларини статистик қайта ишлаш ўртача арифметик (M), унинг хатоси (m) ва Стьюдент мезонларини ҳисоблаш билан ўзгарувчанлик статистикасининг стандарт усулларидан фойдаланган ҳолда амалга оширилди.

Диссертациянинг «**Ювенил ревматоид артритнинг патологик жараёнининг шаклланишида турли омилларнинг роли**» деб номланган учинчи бобида атроф-муҳитнинг экологик ҳолатига, клиник ва анамнестик маълумотларга ва клиник кўринишларга қараб болаларда ЮРА тарқалишини ўрганишга бағишланган.

Ҳозирги вақтда болаларнинг касалликларининг кўпайишига салбий экологик омилларнинг таъсири эҳтимоли ҳақида ҳеч қандай шубҳа йўқ. Бу тиббиётнинг янги йўналиши - клиник экопатология ва экологик педиатриянинг ривожланишига асос бўлди. Экологик хавфнинг мавжудлиги ва унинг хавф даражаси атроф-муҳит ҳолатини баҳолаш билан узвий боғлиқдир.

Ишимизнинг биринчи босқичида биз иккита экологик минтақада ЮРА пайдо бўлиш частотасини таҳлил қилдик. Қулай экологик районга Тошкент шаҳри ва Тошкент вилояти, ноқулай минтақага Орол денгизи зонаси (ҚР ва Хоразм вилояти) кирди.

Мурожаат билан касалланишнинг таҳлили шуни кўрсатдики, ЮРАни аниқлаш частотаси атроф-муҳитнинг экологик ҳолатига боғлиқ (1-жадвал). ЮРА частотаси минтақанинг фаровонлигига аниқ корреляция боғлиқлигига эътибор қаратилди. Демак, агар экологик хавфсиз ҳудудларда болалар ва ўсмирларда касалланиш 1000 кишига 2,59 тани ташкил этган бўлса, экологик жиҳатдан ноқулай ҳудудларда бу кўрсаткич деярли 1,5 барабар юқори (мос равишда $2,59 \pm 0,03$ ва $3,68 \pm 0,02$).

1-жадвал

1000 болага 2000-2015 йиллардаги апелляция маълумотларига кўра атроф-муҳитга қараб ЮРА частотасининг динамикаси.

Худудларнинг экологик ҳолати	Ўрганилаётган давр		
	2000-2005	2005-2010	2010-2015
Фаровон	$2,59 \pm 0,03$	$3,12 \pm 0,03$	$3,48 \pm 0,02$
Ноқулай	$3,68 \pm 0,02^*$	$4,23 \pm 0,04^*$	$4,40 \pm 0,04^*$

Изоҳ: * - минтақалар орасидаги маълумотларнинг ишончлилиги

15 йил давомида болаларда ЮРА ни аниқлаш частотасининг ўсиши кузатилди, бу диагностика усулларини такомиллаштириш билан боғлиқ.

ЮРА нинг намоён бўлиши доимо кескин экологик вазият таъсирида бўлган болалар учун хосдир, бу ювенил ревматоид артрити генетик жиҳатдан аниқланган касаллик эканлиги ва атроф-муҳитнинг экологик ноқулайлиги, триггер рол ўйнаши мумкинлиги ҳақидаги илгари айтилган тахминни тасдиқлайди.

130 нафар ЮРА билан касалланган болалар проспектив текширувдан ўтказилди, шундан Оролбўйида яшовчи 76 нафар (58,5%) 1-гуруҳ ва 2-гуруҳни ташкил этган болалар - 54 нафар (41,5%) Орол шаҳрида яшовчи болалар. Тошкент ва Тошкент вилояти. Текширувдан ўтган болаларнинг 62

нафари (47,7 фоизи) ўғил болалар ва 68 нафари (52,3 фоизи) 3 ёшдан 16 ёшгача бўлган қизлардир.

Кузатилган болаларда патологик жараённинг локализациясини ўрганиш кизиқиш уйғотди. Текширувдан ўтган болаларнинг 13,1 % ЮРА нинг олигоартикуляр варианты билан оғриган беморлар бўлиб, улар ноқулай худудда яшовчи болалардир. ЮРА нинг артикуляр шакли иккала гуруҳда (57,9% ва 50,0%) анча кенг тарқалган, ноқулай минтақада яшовчи болалар гуруҳида артикуляр-виссерал шакл устунлик қилган - мос равишда 9,2% га нисбатан 22,4%.

1-гуруҳ болаларида касалликнинг тез ўсиб боровчи курси кўпроқ қайд этилган, 2-гуруҳ болаларида эса касалликнинг аста-секин ўсиб бориши қайд этилган. 2-гуруҳдаги кўпчилик беморларда функционал ўзгаришлар 1-2 функционал синфларга тўғри келди. Бироқ, 1-гуруҳдаги болаларда кўпинча 2-3 га тўғри келади.

Рентген ўзгаришлари болаларнинг яшаш жойига боғлиқ эмас ва 1-2 босқичларга тўғри келди. Биз томонидан ўрганилган болалар гуруҳида, аксарият ҳолларда, ЮРА нинг барча вариантлари билан, касаллик фаоллигининг 1- даражаси устунлик қилди ва сезиларли даражада кўпроқ ($P < 0,05$) бу олигоартритли болалар эди. Касалликнинг бошланишида ЮРА билан оғриган болаларда турли гуруҳлардаги бўғимларнинг шикастланиш частотасини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, бизнинг кузатувларимиз бўйича 22 (57%) ҳолатларнинг ярмидан кўпида тизза бўғимлари биринчи бўлиб зарар кўрган. 2-ўринда тўпиқ бўғимлари 8 (21%), кейин билан ва кичик бўғимлар чўткалари 4 (ҳар бири 10,5%). Патологик жараёнда жуда камдан-кам ҳолларда ёки камдан-кам ҳолларда тирсак бўғимлари, шунингдек, бачадон бўйни умуртқасининг бўғимлари иштирок этган.

Штейнброккер мезонларига мувофиқ бўғимлардаги функционал ўзгаришлар (Cassidi J.T. et al. Textbook of Pediatric Rheumatology. Toronto: W.B. Saunders Company, 2002. P. 819), аксарият ҳолларда биринчи икки даража ичида бўлган. Шу билан бирга, ЮРА полиартикуляр дебюти бўлган беморларда 90% ҳолларда II- даражали функционал етишмовчилик кузатилган, бу олигоартикулярларга қараганда (90% га нисбатан 64%) ва сезиларли даражада тез-тез учрайди ($P < 0,05$) тизимли равишда. Фақатгина 2 беморда (9%) тизимли ва 2 (10%) касалликнинг полиартикуляр вариантыда, III- даражага тўғри келадиган ўз-ўзини парвариш қилишни чекловчи бўғимларнинг функционал қобилиятини чеклаш мавжуд эди. Ҳеч бир беморда IV- синф функционал бузилишлар аниқланмади.

Кузатилган беморлар гуруҳида ЮРА бошланишида касалликнинг бўғимдан ташқари кўринишлари турлича бўлиб, асосан касаллик курсининг тизимли вариантга тааллуқлидир. Шундай қилиб, касалликнинг бошланишининг тизимли вариантыда иситма барча 100% беморларда, анемия 50%, полиморф тошмалар 55%, лимфа тугунларининг шишиши 42% бўлган. Болаларнинг 21 фоизида перикардит ва эндокардит кўринишидаги иккиламчи юрак шикастланиши, 23 фоизда интерстициал нефрит, 18 фоизда гепатомегалия ва 10,5 фоиз беморларда пневмонит ривожланган.

Касалликнинг тизимли варианты бўлган бир беморнинг бошида геморрагик синдром бор эди.

1 ва 2-гуруҳ болаларида ҳолсизлик, дармонсизлик, иситма, айниқса эрталаб кўтарилиб (38^0 - 39^0) кузатилган, кейин эса пасайган, бола совуқ тер билан қопланган. Кўпинча текширилган болаларнинг иштаҳаси ёмон. Таъсирланган бўғинлар худудида қичишиш билан бирга бўлмаган жуда бошқача табиатдаги тошма. Эрталаб ҳаракатнинг қаттиқлиги, тушдан кейин йўқолади, аммо бемор қанчалик ёш бўлса, унга бу аломатни аниқлаш қийинроқ эди. Бир ёки бир нечта катта бўғимларнинг (тизза, тирсак) шишиши ва сезгирлиги, аммо оғриқ одатда катталардаги беморларда бўлгани каби кучли эмас.

ЮРА билан оғриган беморларнинг шикоятлари ва объектив текширув маълумотларини ўрганишда, умумий фаровонликнинг бузилиши субъектларнинг 38,9 фоизида, заифлик - 55,6 фоизда, чарчоқ - 44,4 фоизда қайд этилганлиги аниқланди. Беморларнинг 94,4 фоизида бўғимларнинг мотор фаоллигининг чекланиши ва юриш қийинлиги, ерталабки қаттиқлик 60 дақиқагача бўлган. беморларнинг 22,2% да содир бўлган, бир оз камроқ тез-тез у тушгача (16,7%) зарарланган бўғимларда давом этди. Кун давомида диартрозда оғриқлар субъектларнинг деярли ярмида (49,3%) кузатилди, артралгия асосан эрталабки соатларда устунлик қилди ($P < 0,05$). Хаскинсон визуал аналог шкаласи бўйича оғриқнинг оғирлигини баҳолашда оғриқ синдроми интенсивлигининг энг юқори кўрсаткичлари аёлларда кузатилганлиги аниқланди ($P < 0,01$). Бу турли жинсдаги одамларда сезувчанликнинг бошқа оғриқ чегарасини кўрсатиши мумкин ёки оғриқнинг интенсивлиги қизлардаги патологик ўзгаришларнинг янада аниқ зўравонлиги билан боғлиқ. Олинган маълумотларга кўра, тизза ва тўпиқ бўғимлари кўпинча патологик жараёнда иштирок этган - 79,5% ҳолларда ($P < 0,01$), камроқ билак (60,2%), кўлларнинг кичик бўғинлари (52,1%), кичик. оёқ бўғимлари (27,2%), тирсак (19,2%) ва сон (12,6%) бўғимлари.

Беморларнинг асосий сониди ($P < 0,01$) артикуляр синдром диартроз соҳасида ўртача периартикуляр шиш билан палпация сезувчанлиги билан бирга келган. Таъсирланган бўғимлардаги маҳаллий ўзгаришлар деформация, дефигурация ва бўғинлар худудида маҳаллий гипертермия билан намоён бўлди.

Давомида касалланиш даражаси бўйича анамнестик маълумотларни таҳлил қилишйиллар, яшаш жойига қараб, йилига 2 марта, 1-гуруҳда 8 нафар, 2-чи гуруҳда 6 нафар бола касал бўлганлигини кўрсатди. 1-гуруҳдаги 11 нафар, иккинчи гуруҳдаги 8 нафар бола йилига 3 марта касалланган. Йилига 4 марта - биринчи гуруҳда 14 бола, иккинчисида 10 бола. 5 марта - 1-гуруҳда 21 бола ва 2-да 14 бола. 6 ёки ундан ортиқ марта - 1-гуруҳда 22 бола ва 2-да 16 бола. Яшаш жойи болаларнинг касалланиш частотасига алоҳида таъсир кўрсатмади.

Анамнез маълумотларини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, текширилган болаларда олдинги шикоятлар ёки белгиларга қўшимча равишда, бошқа турли хил касалликлар кузатилган.

ЮРА билан касалланган болаларда I – II даражали камқонлик тез-тез учрайди ва Оролбўйида яшовчи болаларда кўпроқ учрайди. Анемия билан оғриган болалар жисмоний ва ақлий ривожланишида соғлом тенгдошларидан орқада қоладилар, кўпинча интеркуррент касалликлардан азият чекишади, сурункали патологик жараёнлар ва турли хил асоратлар ривожланишига мойил.

Маълумки, аллергия касалликлар болаларда тез-тез учрайдиган респираторли инфекцияларга, уларнинг оғирроқ ва узоқ давом етишига мойил бўлган энг муҳим омиллардан биридир. Улар, шунингдек, ишлатиладиган дори-дармонларга нисбатан асоратлар ва аллергия реакцияларни ривожланиш хавфини оширади. Ҳозирги вақтда аллергия касалликлар сурункали яллиғланиш касалликлари сифатида қаралади, бу ўз-ўзидан атопик болаларнинг вирусли инфекциялар фонида ўткир юқумли яллиғланишнинг янада оғир курсига мойиллигини ва уларда иккиламчи бактериал асоратларни ривожланиш эҳтимолини оширади. Текширувдан ўтган болаларнинг 30% дан ортиғи турли хил аллергия касалликларга эга. ОИТ касалликлари билан касалланиш ҳар иккала гуруҳда ҳам 60% дан ортиқни ташкил этди. Ошқозон-ичак тракти ва эндокрин тизими касалликлари билан оғриган болалар бор эди. 1-гуруҳда 17 нафар, 2-гуруҳда 12 нафар болада неврологик касалликлар қайд этилган.

Баъзи муаллифларнинг фикрига кўра, ЮРА ўткир вирусли инфекция, ичак ёки нафас олиш йўллари фонида юзага келади, бу беморларнинг 20% касалликнинг мустақил сабаби ҳисобланади. Шу билан бирга, беморларнинг 40-45% вирусли-бактериал ассоциацияларга эга. Вирусли патогенлар орасида энг кенг тарқалган грипп, парагрипп, аденовируслар, респиратор-синцициал, корона ва риновируслар, ЕСНО- ва Коксаки,Эпштейн-Барр вируслари. Бактериал патогенлар орасида *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ва *Moraxella catarrhalis* ҳозирда етакчилик қилмоқда.

Инсон микрофлорасининг бир қисми, фойдали микроорганизмлардан ташқари, шартли-патоген бактериялардир. Уларнинг ажралиб турадиган хусусияти саломатлик учун потенциал ва ноаниқ хавф ҳисобланади. Улар патоген фазилатларни фақат маълум шароитларда намоён қилади, бунда уларнинг сони сезиларли даражада ошади. Текшириляётган касал болаларнинг анамнезидаги лаборатория маълумотларини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, қўйидаги юқумли омиллар аниқланган: вируслар, бактериялар, замбуруғлар, атипик патогенлар. Вирусли оғоҳлантирувчи ЮРА болаларнинг 52,03% ва 35,1% да кузатилган. Болаларнинг 62,2%ЮРА ривожланишининг стимули бактериал инфекция эди. *Candida albicans* шаклида замбуруғ инфекцияси болаларнинг 14,5% ва 18,5% да содир бўлган.

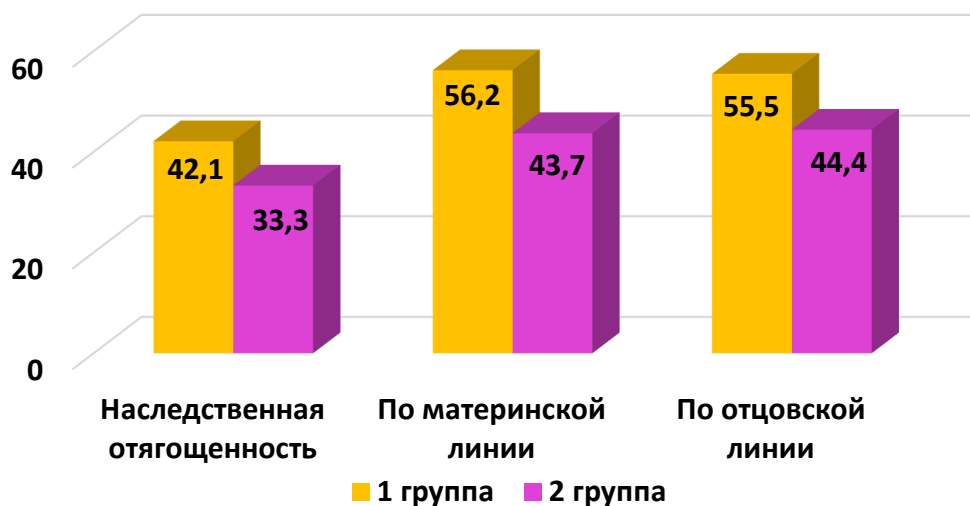
Текширувдан ўтган болалар орасида инфекциянинг комбинацияланган шакли бўлган болалар ҳам бор эди. Этиологик омилларнинг (юқумли, паразитар, аллергия) мураккаб ўзаро боғлиқлиги болаларда артикуляр патологиянинг ривожланиши учун зарур шарт-шароитларни яратади. Яллиғланиш жараёнларида "иммунокомпетент ҳужайралар - иммун жавоб" тизимидаги ўзаро таъсирларнинг табиати ўзгаради, бу тананинг инфекцияга

қарши муодофаасини амалга ошириш механизмларининг бузилиши ва отоиммун механизмларнинг пайдо бўлишига асос бўлиши мумкин. Этиологик тузилманинг муҳим таркибий қисми патогенлигини, вирулентлигини ўзгартирган ва ўнлаб йиллар давомида ўзгарган микроорганизмларнинг биологик хусусиятларидаги ўзгаришларнинг ноаниқ таъсиридир. Клиник курснинг оғирлиги, ремиссия даврлари, қўшма яллиғланиш касалликлари билан оғриган беморларни даволаш самарадорлиги, уларнинг кўпчилиги кўпинча ташхис қўйилмайди ва даволаш тактикасини танлашда табиий равишда ҳисобга олинмайди. Биргаликда паразитар инвазияларнинг батафсил таҳлили шуни кўрсатдики, ЮРА билан касалланган болаларда, яшаш жойидан қатъи назар, 30 болада (23,6%) *lamblia intestinalis*, 7 болада (7,9%) *blastocystic hominis*, *enterobios vermicularis* 21 бола (14,2%) аниқланган, думалоқ қуртлар (*ascaris lumbricoides*) 32 болада (21,6%) аниқланган.

Протозоаларнинг юқори мослашувчанлиги ва уларнинг метаморфоз қилиш қобилияти туфайли (ҳаёт циклининг баъзи босқичлари жуда барқарор ва ноқулай шароитларни анабиотик "кутиш" учун махсус мўлжалланган), протозоал паразитоз, қоида тариқасида, оғир ва даволаш қийин.

Касалликнинг лаборатория маълумотларини ўрганиш беморларнинг 57,9% касалликнинг яллиғланиш фаоллиги мавжудлигини кўрсатди. Шундай қилиб, эритроцитлар чўкиш тезлигининг максимал қийматлари (ЭЧТ) 17-28 мм / соат, серомукоид - 0,350-0,420, гликопротеинлар - 0,370-0,430 эди. С-реактив оксил даражасининг ошиши болаларнинг 53,1% содир бўлди. Беморларнинг 16,7% ижобий ревматоид омил аниқланган.

Бу касалликларнинг барчаси балоғатга этмаган ревматоид артритнинг ривожланиши учун фон бўлиши мумкин.



1-расм.ЮРА бўйича ирсий юк кўрсаткичлари

ЮРАнинг пайдо бўлиши ва ривожланишида ирсий мойиллик ва иммунитет тизимининг хусусиятлари муҳим рол ўйнайди, деб тахмин қилинади. Анамнестик маълумотларни ўрганиш шуни кўрсатдики, болаларнинг аксарияти ирсий юкга эга. Шундай қилиб, 1-гуруҳдаги 32 нафар болада (42,1%) ирсий юк, 18 нафар болада (56,2%) она томонидан, 43,7% (14

нафар) ота томонидан ирсий юк кузатилганлиги аниқланди.) болалар (1-расм). 2-гурух болаларида ирсий мойиллик таҳлили шуни кўрсатдики, жами 18 та (33,3%) бундай болалар бор, яъни текширилган ҳар 3-чи болада ирсий мойиллик мавжуд эди. Бундан ташқари, она томондан болаларнинг аксарияти - 10 (55,5%) ва 8 бола - ота томонидан (44,4%). Бинобарин, балоғатга етмаган ревматоид артритнинг ирсий мойиллиги асосан онадан болага ўтади.

ЮРАга мойиллиги бўлган болаларнинг туғилиш эҳтимоли юқори эканлигини ҳисобга олиб, биз кузатган болаларнинг оналарида ҳомиладорлик жараёнини таҳлил қилиш қизиқ эди. Анамнестик маълумотларнинг таҳлили шуни кўрсатдики, 1-гурухдаги 47 (61,8%) аёлларда ҳомиладорлик ҳомиладорликнинг биринчи триместрида тўхташ таҳдиди билан давом этган; 8 - ЎРВИ билан касалланган (10,5%); ҳар учинчи аёл сурункали пиелонефрит билан оғриган (25 - 32,8%); 5 (6,6%) - генитал ҳудуднинг турли касалликлари (трихомоноз, гарденелез, хламидия ва бошқалар) билан оғриган; 3 (3,9%) - вирусли гепатит Б ва С; 11 (14,5%) қалқонсимон без касалликларига эга; 17 (22,4%) ҳомиладорлик даврида гормонал дориларни қабул қилган; 27 таси (35,5%) қишлоқ хўжалиги билан шуғулланган ва пестицидлар билан алоқада бўлган.

ЮРА билан оғриган ва экологик жиҳатдан қулай минтақада яшовчи 2-гурух болалари оналарининг фақат ярмида (28/51,8%) ҳомиладорлик тўхташ таҳдиди билан давом этди. Ҳомиладорликнинг 3-триместрида 3 (5,5%) она ЎРВИ билан касалланган. 10 (18,5%) онада жинсий аъзолар касалликлари аниқланган. 11 (20,4%) ҳомиладорлик даврида гормонал дориларни қабул қилган. Ҳомиладорлик даврида ҳомилага салбий таъсир кўрсатадиган юқоридаги барча фактларга қарамай, кўпчилик болалар қониқарли ҳолатда туғилган. Бироқ, ноқулай ҳудуддаги болалар ҳомилага салбий таъсир кўрсатадиган омилларнинг энг юқори частотасига эга.

Текширувдан ўтган касал болаларнинг ярмидан кўпи сунъий озиклантириш билан озикланган (мос равишда 40/52,6% ва 26/48,1%).

Шундай қилиб, ЮРА бўлган болаларда, уларнинг шаклланиши учун хавф омиллари орасида қуйидагиларга эътибор қаратилди: ирсий мойиллик; анте-ва перинатал патология. Бундан ташқари, ЮРА нинг барча вариантлари кўпинча аллергик касалликлар, гельминтик инвазия ва вирусли инфекциялар фонида содир бўлган.

Кўп одамлар ревматик касалликларга генетик мойилликнинг ташувчиси ҳисобланади, аммо улардан азият чекмайди. Вируслар ва бактериялар патологик жараёнини кўзғатувчи тетик омиллар ҳисобланади. Ушбу патогенларга иммунитет тизимининг етарли даражада жавоб бермаслиги туфайли бўғимларда, баъзан эса ички органларда яллиғланиш жараёни ривожланади. "Меники" ва "бегона" хужайралар ва тўқималарни ажратиш қобилятини йўқотиши туфайли иммунитет тизимининг ўз аъзоларига агрессив таъсири натижасида юзага келадиган аутоиммун касалликлар ривожланади.

Шундай қилиб, тадқиқот жараёнида балоғатга етмаган ревматоид артрит кўпинча артралгиянинг юқори интенсивлиги бўлган аёлларда пайдо бўлиши

аниқланди ($P<0,01$). Артикуляр синдромда тизза ва оёқ Билагги зўр бўғимларнинг шикастланиши билан полиартрит ($P<0,01$) устунлик қилди. Энг кенг тарқалган рентгенологик белги ўртача эпифиз остеопорози эди ($P<0,05$). Артикуляр аппаратларнинг 1-синф функционал етишмовчилиги, ултратовуш текшируви бўйича синовит белгилари, яллиғланиш характеридаги лаборатория ўзгаришлари устунлик қилди ($P<0,05$).

Диссертациянинг «**Ювенил ревматоид артритли беморларнинг иммунологик хусусиятлари**» деб номланган тўртинчи бобида иммунологик тадқиқотлар натижаларини кўрсатади. Замонавий концепцияларга кўра, ревматоид артритдаги патологик жараённинг ривожланишидаги асосий бўғинлардан бири иммунитет тизимининг дисфункцияси дир. Иммунитет тизимининг барча бўғинлари яқин ўзаро таъсирда ишлайди, шунинг учун бирон бир бўғиннинг функциясининг бузилиши муқаррар равишда иммунологик ўзгаришларнинг занжирли реакциясига олиб келади. Маълумки, иммунитет ҳам нормал шароитда, ҳам турли патологик шароитларда мослашишнинг асосий бўғинлари сифатида тананинг гомеостазини тартибга солишда этакчи рол ўйнайди.

Юқорида айтилганлар билан боғлиқ ҳолда, ишнинг ушбу қисмида экологик вазиятнинг ҳолати билан боғлиқ бўлган турли минтақаларда яшовчи ЮРА бўлган болаларда туғма ва адаптив иммунитет ҳолатини ўрганиш натижалари кўрсатилган.

ЮРА бўлган болаларда туғма иммунитет омилларини ўрганиш бўйича тадқиқотлар натижалари 2-жадвалда келтирилган.

2-жадвал

Туғма иммунитет кўрсаткичлари

Иммун. кўрсаткичлар	1-назорат гр. (n=18)	1-гр. ЮРАли, (n=42)	2-назорат гр. (n=14)	2-гр. ЮРАли, (n=42)
CD16+, %	16,7 ± 1,0	10,9 ± 0,8*	13,2 ± 0,9 [^]	9,6 ± 0,7*
CD16+, abc	0,36±0,02	0,37±0,02	0,31 ±0,01	0,29±0,02
НФФ, %	50,3 ± 1,1	42,6 ± 1,1*	54,5 ± 1,2 [^]	46,3 ± 1,1*
СЗС, нг/мл	34,8 ± 1,1	63,4 ± 1,6*	30,6 ± 1,0 [^]	44,6 ± 1,3* [^]
С5С, нг/мл	39,7 ± 1,2	52,8 ± 1,3*	35,4 ± 1,2	48,3 ± 1,2* [^]
СРО, нг/мл	5,8 ± 0,6	29,7± 1,0*	4,1± 0,5 [^]	18,9±0,9* [^]
IFN γ , пг/мл	26,3 ± 1,2	18,3 ± 1,2*	24,5 ± 1,1	20,2 ± 1,3* [^]

Изох: *Қийматлар назорат гуруҳига нисбатан ишончлилиги; [^] Қийматлар 1-гуруҳ маълумотларига нисбатан ишончлилиги ($P<0,05 - 0,001$)

Юқоридаги маълумотлардан кўриниб турибдики, 1-гуруҳ болаларида CD16+ хужайраларининг нисбий даражаси 1-назорат гуруҳидаги қийматлардан сезиларли даражада паст бўлган ва назоратдаги 16,7±1,0% га нисбатан ўртача 10,9±0,9% ни ташкил этган ($P<0,01$), 2-гуруҳ болаларида эса қотил хужайралар даражаси ўртача 9,6±0,1% ни ташкил этди, бу 2-назорат гуруҳидаги қийматлардан сезиларли даражада паст ($P<0,05$). Маълумки, CD16+-хужайралари ёки НК-хужайралари –натурал киллер (табиий қотил

хужайралар) туғма иммунитет тизимининг лимфоцитларининг гетерогенипопуляциясини ифодалайди. Улар табиий цитолитик фаолликка эга, цитокинлар ва кимёкинларни ишлаб чиқаришга қодир [Абакушина Э.В., 2015].

НК хужайралари организмда кенг тарқалган бўлиб, улар талок, жигар ва периферик қонда топилади, уларнинг сони лимфоцитларнинг 5-20% ни ташкил қилади. Улар қисқа умр кўрадиган хужайралардир: уларнинг умри бир неча кунни ташкил қилади, гарчи ҳозирда маълум НК хужайралари танада бир неча ой давомида сақланиши мумкинлиги аниқланган. ЮРА бўлган болаларда бу хужайралар даражасининг пасайиши яллиғланиш жараёнининг сурункалилигини кўрсатади. Функционал фаоллик ва НК сонининг камайиши ЮРА фаоллиги даврлари билан боғлиқ, бу касалликнинг патогенезида НК хужайраларининг иммунорегулятор ролини кўрсатиши мумкин. Бироқ, НК хужайраларининг дисфункцияси ва сонининг камайиши бирламчими ёки улар касалликнинг ўзи оқибатими, тўлиқ аниқ эмас. Бирламчи изоляция қилинган НК-хужайра этишмовчилиги бўлган беморларда касалликнинг клиник кўриниши кўпинча аутоиммун синдром билан эмас, балки вирусли инфекциялар билан мураккаблашди. Ушбу кузатишлар тизимли аутоиммун патологияси бўлган беморларнинг қонида мавжуд бўлган НК хужайраларининг этишмаслиги иккинчи даражали эканлигини ва мақсадли тўқималарда НК хужайраларининг тўпланиши билан боғлиқлигини кўрсатиши мумкин.

ЮРА билан оғриган беморларда нейтрофилларнинг (НФФ) фагоцитик фаоллиги ва айниқса уларнинг киллерлик қобилияти сезиларли даражада сусайиши аниқланди. Фагоцитларда дефенсинлар ва гликоген миқдори камаяди, ишқорий ва кислотали фосфатазаларнинг фаоллиги ортади. Тадқиқотларимизда назорат гуруҳларида НФФ даражаси яшаш ҳудудига қараб фарқ қилиши аниқланди. Шундай қилиб, Тошкент шаҳрида яшовчи амалда соғлом болаларда НФФ даражаси Оролбўйида яшовчи болаларга нисбатан юқори ($54,5 \pm 1,2\%$) - $50,3 \pm 1,1\%$ ($P < 0,05$). ЮРА билан касалланган болаларда, шунингдек, Тошкент шаҳрида яшовчи болаларда НФФ даражаси назорат кўрсаткичларидан сезиларли даражада паст эди ($P < 0,01$) (4.2-расм). Ўрганилаётган параметрлардаги ўзгаришларнинг оғирлиги бўғимларда яллиғланиш жараёнининг фаоллигига мос келди. ЮРАда ферментатив ва фермент бўлмаган тизимларнинг лейкоцитлар мувофиқлашувида бузилишлар юзага келади, бунинг натижасида фагоцитларнинг бактериолитик фаоллиги ва уларнинг химоя хусусиятлари пасаяди. ЮРАда иммун комплексларнинг шаклланиши натижасида комплемент тизимининг фаоллашиши кузатилади. Бизнинг тадқиқотларимизда ЮРА ($P < 0,01$) бўлган болаларда комплементнинг C3 ва C5 компонентлари концентрациясининг ортиши аниқланди (4.3-расм). Бундан ташқари, қўшимча компонентлар даражасининг ошиши экологик жихатдан ноқулай минтақада яшовчи болаларда кўпроқ намоён бўлади. Шундай қилиб, Оролбўйида яшовчи соғлом болаларда комплементнинг C3 компоненти даражаси ўртача $34,8 \pm 1,1$ нг/мл, касал болаларда эса $63,4 \pm 1,6$ нг/мл ($P < 0,01$) ни ташкил этди. Тошкент шаҳрида яшовчи амалда соғлом

болаларда С3С даражаси ўртача $30,6 \pm 1,0$ нг/мл, касал болаларда эса $44,7 \pm 1,3$ нг/мл ($P < 0,01$) ни ташкил қилди. Комплекментнинг С5 компоненти бўйича маълумотларнинг таҳлили шуни кўрсатдики, 1-гуруҳнинг соғлом болаларида бу даража ўртача $39,7 \pm 1,2$ нг / мл ни, касал болаларда эса сезиларли даражада юқори ($52,8 \pm 1,3$ нг / мл) , ($P < 0,01$). 2-гуруҳда С5С даражаси ўртача $35,4 \pm 1,2$ нг / мл ни, касал болаларда эса $48,3 \pm 1,2$ нг / мл ($P < 0,05$) ни ташкил этди. Лейкоцитларга нисбатан эндотелийнинг ёпишқоқ хусусиятларининг ошиши С5 компонентининг таъсири ва эндотелиоцитларга мембрана хужуми комплекси билан белгиланади. Эндотелиоцитларнинг ўзлари С3, С4 ва мембрана хужуми комплексининг таркибий қисмларини синтез қиладилар. Моноцитлар шикастланган эндотелий билан ҳам боғланиши мумкин. Бу реакция хужайранинг Fc-рецепторлари ва очик цитоскелетонда адсорбцияланган IgG иштирокида содир бўлади. IgG цитоскелети билан боғланиши, шунингдек, комплементар каскадни фаоллаштиради, бу эса ўз навбатида моноситлар ва гранулоцитлар учун муҳим кимёатракант бўлган анафилатоксин С5а ҳосил қилади. Шунинг учун комплемент тизимининг фаоллашуви ЮРА билан оғриган беморларда суяк ва хафтага тузилмалари дисфункциясининг патогенетик механизми сифатида қаралиши мумкин.

С-реактив оқсил (СРО) классик ўткир фазали оқсил бўлиб, унинг даражаси ҳар қандай яллиғланиш, шу жумладан отоиммун билан ортади. СРО ўткир яллиғланишнинг ўзига хос ва жуда сезгир белгисидир. У жигар томонидан ишлаб чиқарилади. Яллиғланишга қарши цитокинлар таъсирида интенсив оқсил синтези рағбатлантирилади. СРО даражасининг ўзгариш тезлиги бўйича яллиғланиш жараёнининг фаоллиги ва тўқималарнинг шикастланиш даражаси ҳақида хулоса чиқариш мумкин. СРО концентрациясининг ошиши касалликнинг аниқ белгилари пайдо бўлишидан олдин кузатилиши мумкин. Протеин даражасининг пасайиши эритроцитлар чўкинди тезлигининг ўзгаришидан олдин содир бўлади (ЭЧТ - бу яллиғланиш жараёнларида стандарт бўлган тест). Муваффақиятли даволаниш билан СРО даражаси 6-10 кун ичида нормал ҳолатга қайтади (таққослаш учун, ЭЧТ 2-4 ҳафтадан кейин нормал ҳолатга қайтади). Бу хусусият тадқиқотдан касалликнинг кечишини ва даволаш самарадорлигини кузатиш учун фойдаланиш имконини беради. 4.4-расмдаги маълумотлардан кўриниб турибдики, барча текширилган касал болаларда СРО даражаси сезиларли даражада ошди, аммо экологик жиҳатдан ноқулай минтақада яшовчи болаларда СРО даражаси қулайроқ минтақада яшовчи болаларга қараганда юқори. . Шундай қилиб, Тошкент шаҳрида яшовчи назорат гуруҳи болаларида СРО даражаси ўртача $4,2 \pm 0,5$ нг/мл, Оролбўйи болаларида эса бу кўрсаткич сезиларли даражада юқори - $5,8 \pm 0,6$ нг/мл. Тошкент шаҳрида яшовчи ЮРА билан касалланган болаларда СРО даражаси назорат кўрсаткичларидан 4,5 баравар юқори - $18,9 \pm 0,9$ нг/мл ($P < 0,001$), экологик жиҳатдан ноқулай ҳудуддаги болаларда эса бу кўрсаткич ўртача бўлган. , $29,7 \pm 1,0$ нг/мл, бу назорат қийматларидан 5 баравар юқори ($P < 0,001$).

ЮРА иммунъяллиғланиш ревматик касалликларнинг кенг доирасига киради, уларнинг ривожланиши ўз тўқималарига иммунологик

бардошликнинг бузилишига асосланган бўлиб, яллиғланиш ва органларнинг қайтарилмас шикастланишига олиб келади. Сўнгги пайтларда интерферопатия деб аталадиган нарса, яъни 1-тоифа интерферонларни (ИФН) ишлаб чиқаришни тартибга солишнинг бузилиши уларнинг патогенезида муҳим рол ўйнайди, деб ишонилади. Бизнинг тадқиқотларимизда ЮРА бўлган барча болаларда ИФНү даражаси бостирилган, 4.5-расм). Назорат гуруҳларида ИФНү даражаси статистик жиҳатдан фарқ қилмади (1-гуруҳда $26,3 \pm 1,2$ пг/мл ва 2-гуруҳда $24,5 \pm 1,1$ пг/мл). Оролбўйидаги касал болаларда ИФНү даражаси 1,4 бараварга, ўртача $18,3 \pm 1,2$ пг/мл ($P < 0,05$), Тошкент шаҳридаги касал болаларда эса 1,2 ($20,2 \pm 1,3$ пг/мл) га камайган. мл), ($P < 0,05$).

Бир қатор муаллифларнинг фикрига кўра, отоиммун касалликлар гамма-интерферон ишлаб чиқаришни бостириш билан тавсифланади. Ўткир ва сурункали касалликларнинг сабаби ва натижаси бўлиши мумкин бўлган интерферон гамма ишлаб чиқаришнинг пасайиши интерферон тизимининг туғма ёки орттирилган этишмовчилигини кўрсатади.

Шундай қилиб, турли хил экологик ҳудудларда яшовчи ЮРА бўлган болаларда ўтказилган тадқиқотлар натижалари туғма иммунитет ишидаги ўзгаришларни кўрсатади.

Тадқиқотимизнинг кейинги босқичи адаптив иммунитет кўрсаткичларини тавсифлаш эди. Адаптив иммунитет Т-лимфоцитлар ($CD3+$) ва унинг субпопуляция таркиби - Т-хелперлар ($CD4+$) ва Т-супрессорлар ($CD8+$), В-лимфоцитлар ($CD20+$), фаоллашган лимфоцитлар каби юқори даражада ихтисослашган ҳужайралар тизимининг натижасидир. маркерлар - $CD25+$ ва $CD95+$, шунингдек гуморал омиллар - IgG, IgA, IgM ва циркуляр иммун комплекслари (ЦИК).

Касал болаларда лейкоцитоз аниқланди ($P < 0,01$), бу лимфоцитларнинг умумий ҳовузининг таркибига таъсир кўрсатди. Турли ҳудудларда яшовчи болаларда Т-лимфоцитлар таркибини баҳолаш натижаларини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, уларнинг нисбий таркиби назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада камайган ва Оролбўйида минтақасида яшовчи болаларда кўпроқ намоён бўлган. Т-лимфоцитларнинг субпопуляция таркибини ўрганиш натижаларини таҳлил қилиш ёрдамчи ва супрессор ҳужайралар нисбий сони даражасининг бир томонлама ўзгаришини кўрсатди ($P < 0,05$). ЮРА билан оғриган болаларда $CD8+$ лимфоцитлар сонининг ўзгаришини таҳлил қилганда, уларнинг мутлақ кўрсаткичларида кўрсаткичларда сезиларли ўзгаришлар йўқлиги аниқланди, $CD8+$ лимфоцитларининг нисбий сони эса назорат қийматларидан сезиларли даражада паст эди ($P < 0,01$).). $CD4+$ - ва $CD8+$ -лимфоцитлар сонидаги ўзгаришларнинг бундай табиати иммунорегуляция индекси (ИРИ) қийматларида акс эттирилган бўлиб, унинг даражаси ЮРА бўлган болаларда ($P < 0,014$) бостирилганлиги сабабли сезиларли даражада юқори бўлган. бостирувчи фаолият.

ЮРА билан касалланган болаларнинг яшаш ҳудудига қараб иммунологик маълумотларнинг қиёсий таҳлили Оролбўйи минтақаси болаларининг иммунологик ҳолатида аниқ номунособибликни кўрсатди. Ўзгаришларнинг

ишончли зўравонлиги хужайра иммунитетининг деярли барча параметрларида кузатилади.

3-жадвал.

ЮРАли болаларда хужайравий иммунитетнинг параметрлари, (M ± m)

Кўрсаткичлар	Оролбўйи минтақаси		Тошкент и Тош.вил-ти	
	1-назорат гр.	1-асосий.гр.	2-назорат гр.	2-асосий гр.
Лейкоцит	7,3 ± 0,37	12,3 ± 0,35*	7,8 ± 0,4	10,6 ± 0,24*
Лимф., %	31,3 ± 1,4	27,5 ± 1,3*	29,1 ± 1,1	28,6 ± 1,2
Лимф., абс	2,31 ± 0,11	3,38 ± 0,2*	2,26 ± 0,13	3,03 ± 0,21
CD3+, %	52,3 ± 1,28	43,4 ± 1,2*	54,3 ± 1,34	46,5 ± 1,3*
CD3+, абс	1,2 ± 0,09	1,47 ± 0,06	1,61 ± 0,08	1,41 ± 0,09*
CD4+, %	32,9 ± 1,1	27,9 ± 1,0*	35,6 ± 1,2	30,2 ± 1,1*
CD4+, абс	0,76 ± 0,03	0,94 ± 0,04	1,03 ± 0,04	0,91 ± 0,04*
CD8+, %	20,4 ± 0,6	16,2 ± 0,6*	21,7 ± 0,5	17,4 ± 0,9*
CD8+, абс	0,47 ± 0,03	0,54 ± 0,03	0,64 ± 0,04	0,53 ± 0,036 *
ИРИ	1,61 ± 0,08	1,72 ± 0,07*	1,64 ± 0,06	1,73 ± 0,05*

Изоҳ: *Қийматларназоратгуруҳиганисбатанишончилиги;
(P<0,05 - 0,001)

ЮРАдаги патологик жараён бўғимнинг синовиал мембранасида микроциркуляциянинг бузилиши ва синовиал мембранани қоплайдиган хужайраларнинг шикастланиши билан бошланади. Беморнинг организмдаги юқоридаги ўзгаришларга жавобан ўзгарган IgG ҳосил бўлади, улар ўз иммун тизими томонидан аутоантигенлар сифатида қабул қилинади.

В-тизим иммунитетининг кўрсаткичларини ўрганиш В-лимфоцитларнинг умумий сони ва G, A ва M иммуноглобулинларининг асосий синфлари концентрациясини аниқлаш орқали амалга оширилди (4-жадвал).

4-жадвал.

Болаларда В-лимфоцитлар ва иммуноглобулинлар даражаси

Кўрсаткичлар	Оролбўйи минтақаси		Тошкент и Тош.вил-ти	
	1-назорат гр.	1-асосий.гр.	2-я контр.гр.	1-назорат гр.
CD20, %	24,8 ± 0,7	36,5 ± 1,3*	26,3 ± 0,8	35,2 ± 1,0*
CD20абс	0,57 ± 0,01	1,2 ± 0,02*	0,59 ± 0,01	1,07 ± 0,03*
IgG, г/л	8,7 ± 0,3	15,2 ± 0,4*	9,9 ± 0,3	14,3 ± 0,5*
IgA, г/л	1,2 ± 0,02	0,7 ± 0,02*	1,4 ± 0,02	0,8 ± 0,03*
IgM, г/л	0,9 ± 0,02	0,8 ± 0,01	1,2 ± 0,01	1,0 ± 0,02
ЦИК, усл.ед.	22,8 ± 0,5	68,6 ± 1,4*	23,4 ± 0,6	62,5 ± 1,3*

Изоҳ: *Қийматларназоратгуруҳиганисбатанишончилиги; (P<0,05 - 0,001)

Бизнинг тадқиқотларимизда ЮРА билан касалланган барча болаларда В-лимфоцитлари даражаси кескин ошганлиги аниқланди. Организмнинг антигенга қарши иммун реакциясининг ривожланиши лимфоцитларнинг фаоллашуви жараёнлари орқали амалга оширилганлиги сабабли, яллиғланиш жараёнининг беморларнинг иммун тизимига таъсирини аниқлаш учун

периферик қонда турли фаоллашув белгиларини ифодаловчи лимфоцитларнинг таркиби ўрганилди. ЮРА билан касалланган болаларда CD25 лимфоцитларининг фаоллашув белгиларининг ($P < 0,01$) ва камроқ даражада CD95 маркерини ифодаловчи лимфоцитларнинг ($P < 0,05$) кўпайиши кўрсатилган (4-жадвал).

5-жадвал.

Текширилаётган болаларда фаоллашув белгилари билан лимфоцитларнинг характеристикаси

Кўрсаткичлар	Оролбўйи минтақаси		Тошкент и Тош.вил-ти	
	1-назорат гр.	1-асосий.гр.	2-я контр.гр.	1-назорат гр.
CD25,%	12,7 ± 0,6	23,4 ± 0,6*	13,4±0,5	21,2 ± 0,9 *^
CD25, абс	0,29 ± 0,01	1,23 ± 0,03*	0,3 ± 0,01	0,64 ± 0,02*^
CD95,%	23,8 ± 1,0	36,5 ± 1,1*	24,3 ± 0,8	34,5 ± 1,1*
CD95,абс	0,55 ± 0,02	1,23 ± 0,05	0,54 ± 0,01	1,04 ± 0,06*

Изоҳ: *Қийматлар назорат гуруҳига нисбатан ишончлилиги; ^ Қийматлар 1- ва 2- гуруҳлар маълумотларига нисбатан ишончлилиги ($P < 0,05 - 0,001$)

Ревматоид омил деб аталадиган антитаналар комплемент иштирокида ўз-ўзидан антиген билан ўзаро таъсир қилади ва иммун комплекслар ҳосил бўлади. АИК қон томир эндотелиясига ҳам, унинг атрофидаги тўқималарга ҳам зарарли таъсир кўрсатади. Аввало, қўшимчанинг синовиал мембранаси азобланади, бунинг натижасида артрит ривожланади.

ЮРА билан оғриган беморларда ўзига хос бўлмаган ҳимоя омилларини ўрганиш бўйича ўтказилган тадқиқотлар натижаларини таҳлил қилиш назорат гуруҳи маълумотлари билан солиштирганда айланма иммун комплекслари концентрациясининг ортиши фонида фагоцитар фаоллик даражасининг пасайишини кўрсатди.

Иммуноглобулинлар синтезини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, касал болаларда IgA ва IgM концентрацияси назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада камайган (45,3±2,1 мг/% ва 57,6±2,8 мг/%, $P < 0,05$), IgG даражаси эса сезиларли даражада эди. кўтарилган (1520±17,9 мг/% га нисбатан 988±11,6 мг/%) ($P < 0,01$). Оролбўйи минтақасидаги ЮРА бўлган болаларда қулай минтақадаги болаларга нисбатан IgG даражаси сезиларли даражада юқори бўлган ($P < 0,01$).

Шундай қилиб, олинган натижалар ЮРА иммун тизими хужайраларининг аниқ фаоллашуви, В-лимфоцитлар миқдори ва IgG концентрациясининг ошиши билан тавсифланганлигини тасдиқлади.

Бугунги кунга қадар ЮРА патогенезида ситокинларнинг асосий роли исботланган. ЮРАда иммунитетнинг бузилиши шароитида CD4 + Т лимфоцитларининг Tх1 тури бўйича ҳаддан ташқари фаоллашиши ва яллиғланишнинг ўткир босқичининг ривожланиши содир бўлади. ЮРА ривожланишининг асосий белгиларидан бири фибробластга ўхшаш синовиоцитлар сонининг сезиларли даражада ошиши ҳисобланади. Ушбу хужайраларнинг кўпайиш қобилияти ва апоптозга чидамлилиги, хусусан, прогрессив синовиал яллиғланиш соҳасидаги яллиғланишга қарши

цитокинлар ва ўсиш омилларининг ҳаддан ташқари кўпайиши билан таъминланади. Келажакда ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17А, ФНО α ва яллиғланишга қарши цитокин - ИЛ-10 каби яллиғланишга қарши цитокинларнинг гиперпродукцияси ўртасидаги номутаносиблик, биринчисининг иккинчисига нисбатан тарқалиши, яллиғланиш жараёнини қўллаб-қувватлайди.

6-жадвалга кўра, ЮРА бўлган болаларда яллиғланишга қарши цитокин ИЛ-1 β даражаси сезиларли даражада ошди, Оролбўйида яшовчи болаларда 3,8 марта ($P < 0,001$). Таққослаш гуруҳидаги болаларда бу кўрсаткич назорат гуруҳига нисбатан назорат қийматларидан 2,77 баравар юқори ($P < 0,01$).

6-жадвал.

ЮРАли болаларда цитокинлар даражаси, (M \pm m)

Цитокины, пк/мл	Регион Приаралья		Ташкент и Таш.обл	
	1-я контр.гр.	1-я основ.гр.	2-я контр.гр.	2-я основ.гр.
ИЛ-1 β	17,8 \pm 0,9	68,5 \pm 2,1*	19,3 \pm 1,0	53,4 \pm 1,9*
ИЛ-6	17,3 \pm 0,6	37,4 \pm 0,6*	15,6 \pm 0,5	28,2 \pm 0,9 *^
ИЛ-17А	17,8 \pm 1,0	46,5 \pm 1,5*	20,3 \pm 0,8	38,5 \pm 1,3*^
ФНО α	18,6 \pm 0,9	48,4 \pm 1,3*	19,8 \pm 1,0	44,7 \pm 1,5*
ИЛ-10	5,4 \pm 0,2	18,2 \pm 0,8	4,8 \pm 0,1	17,4 \pm 0,7*

Изох: *Қийматларназоратгуруҳиганисбатанишончилиги; ($P < 0,05 - 0,001$)

ИЛ-6 кўп функцияли цитокиндир; ИЛ-6 рецепторлари ҳам лимфоид, ҳам лимфоид бўлмаган ҳужайраларда топилган. Кўпгина органлар ва тизимларга сезиларли таъсир кўрсатади: қон, жигар, иммунитет тизими, метаболизм; пироген хусусиятларга эга. ИЛ-6 нинг асосий функцияларидан бири В-лимфоцитларни ишлаб чиқарадиган антитаналарнинг камолотини ва иммуноглобулинларнинг ўзини ишлаб чиқаришни тартибга солишдир. Балоғатга етмаган болалар ревматоид артритида ИЛ-6 даражаси сезиларли даражада ошди ва Оролбўйи болаларида унинг даражаси таққослаш гуруҳидаги болаларга қараганда анча юқори ($P < 0,05$) эканлиги аниқланди.

Тх17 ҳужайраларининг шаклланишига қарши иммунитет реакциясининг кутбланиши инсоннинг кўплаб иммуно-яллиғланиш касалликлари, шу жумладан ЮРА нинг иммунопатогенезида асосий рол ўйнаши аниқланди. ИЛ-17 синовиал яллиғланиш жараёнининг ривожланишида рол ўйнайди. Бизнинг тадқиқотларимизда ЮРА бўлган болаларда ИЛ-17А зардобида соғлом болаларга қараганда сезиларли даражада юқори бўлган. Шунини таъкидлаш керакки, ЮРА бўлган беморларда қон зардобида ИЛ-17А даражаси касаллик фаоллигининг клиник кўрсаткичлари билан боғлиқ. Эҳтимол, бу бўғимларнинг яллиғланиш касалликларини ривожланиши учун ИЛ-17 нинг катта патогенетик аҳамиятини кўрсатади.

Баъзи энг кенг тарқалган ревматоид касалликларда (ЮРА, псориастик артрит, подагра ва бошқалар) бир қатор умумий иммунитет механизмларига эга бўлган яллиғланишнинг шаклланишида катта аҳамиятга эга, ўсимта некрози омил- α (ФНО α) га тегишли. ЮРА билан касалланган болаларда қон зардобидаги ФНО α таркибини ўрганиш шунини кўрсатдики, назорат гуруҳи маълумотлари билан солиштирганда, Оролбўйида яшовчи болаларда ушбу

цитокин даражаси назорат кўрсаткичларидан 2,6 баравар, болаларда эса 2,6 баравар юқори бўлган. ФНО α таққослаш гуруҳи назорат гуруҳининг қийматларидан 2,25 баравар юқори эди.

ИЛ-10 энг муҳим яллиғланишга қарши цитокинлардан бири бўлган бўғинлар касалликларида энг муҳим яллиғланишга қарши цитокин бўлиб, Т-лимфоцитлар, асосан Т-хелпер 2-тоифа моноцитлар томонидан ишлаб чиқарилади. ИЛ-10 нинг яллиғланишга қарши таъсири макрофаглар ва Т-лимфоцитлар фаоллигини, биринчи навбатда, ушбу хужайралар томонидан ИЛ-1, ИЛ-6 ва ФНО α синтезини бостириш орқали амалга оширилади. Ушбу цитокин матрицали металлопротеиназаларнинг секрециясини ингибиторлик, макрофагларнинг костимулятор фаоллигини тўхтатишга қодир ва ва бошқа бириктирувчи тўқима тузилмаларини йўқ қилишни бостиради. Оролбўйи минтақасидаги касал болаларда ИЛ-10 даражаси назорат гуруҳидаги кўрсаткичлардан 3 баравар юқори, $P < 0.001$. Таққослаш гуруҳидаги болаларда ҳам худди шундай расм кузатилган ($P < 0,001$). Яллиғланишга қарши цитокин - ИЛ-10 даражасининг ошиши сурункали аутоиммун яллиғланишнинг оғирлигини кўрсатади.

Шундай қилиб, Т-лимфоцитларнинг фаоллашиши ва алоҳида цитокинларнинг селектив роли суяк резорбциясининг ривожланишида, шунингдек, бўғимларнинг сурункали яллиғланиш касалликларида буғинолди ва кейинчалик умумий остеопорознинг шаклланишида муҳим рол ўйнайди. Олинган натижалар ЮРА билан оғриган беморларда унинг марказий ва периферик бўғинлари иммун тизими параметрларининг дисрегуляцияси мавжудлигини кўрсатади, бу айниқса Оролбўйи болаларида яққол намоён бўлади.

Биз Оролбўйида (1-гуруҳ) 46 нафар бемор ва Тошкент шаҳри ва Тошкент вилоятида (2-гуруҳ) яшовчи 24 нафар бемор болаларда қон зардобидаги АЦЦП даражасини ўрганиш мақсадида тадқиқот ўтказдик. Назорат гуруҳи Нукус шаҳрида 18 нафар ва Тошкент шаҳрида истиқомат қилувчи деярли соғлом болалардан иборат бўлди. Назорат гуруҳлари натижаларида сезиларли фарқ бўлмагани учун улар 1 гуруҳга бирлаштирилди.

Тадқиқот натижаларини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, 1 ва 2-гуруҳдаги касал болаларнинг қон зардобида АЦЦП даражаси назоратга қараганда сезиларли даражада юқори (ҳар иккала таққослаш учун $P < 0,001$) (7-жадвал).

7-жадвал.

ЮРАда АЦЦП концентрацияси

Гуруҳлар	Ижобий натижалар частотаси (>5,0 Ед/мл)	Микдорий кўрсаткич
1-гуруҳ (n=46)	22 (91,7%)	79,6±2,2 Ед/мл* [^]
2-гуруҳ (n=24)	36 (78,3%)	73,3±3,4 Ед/мл*
Назорат гуруҳи	0	3,4±0,1 Ед/мл

Изоҳ: * - назорат гуруҳи ўртасидаги маълумотларнинг ишончилиги ($P < 0,001$); [^] - 1 ва 2 гуруҳлар ўртасидаги маълумотларнинг ишончилиги ($P < 0,05$)

АЦЦП тестининг ижобий натижалари ($>5,0$ ЕД / мл) эрта ЮРА бўлган 46 (78,3%) боланинг 36 тасида ва узок муддатли ЮРА билан 24 (91,7%) ҳолатдан 22 тасида кузатилган.

Болалардаги АЦЦП кўрсаткичларини таҳлил қилганда, касалликнинг шаклига қараб, сезиларли фарқлар топилмади.

Жараённинг фаоллик даражасига қараб АЦЦП даражасидаги сезиларли фарқлар ўрнатилди, шунинг учун ЮРАнинг кучайиши билан энг юқори кўрсаткичлар кузатилди ($P<0,01$).

АЦЦП даражасини ўрганишда, яллиғланиш реакциясининг фаоллигига қараб, қуйидаги ўзгаришлар аниқланди: ревматоид жараённинг паст фаоллигида унинг концентрацияси кучайган вақтга қараганда сезиларли даражада паст эди ($P<0,01$).

Шундай қилиб, АЦЦП даражаси ЮРА нинг клиник кечишига бевосита таъсир қилади ва болаларда ЮРА нинг эрта ташхиси учун маркер бўлиши мумкин.

ЮРА билан касалланган болаларни клиник ва иммунологик текширувдан ўтказди. иммун тизимининг ишида носпецифик муҳофаа омилларининг десинхронизацияси ва яллиғланишга қарши цитокинлар даражасининг ошиши билан намоён бўладиган десинхронизация аниқланган. Эҳтимол, бу ўзгаришлар касалликнинг фаол босқичида тананинг ёрқин ҳимоя реакцияси билан ва узок муддатли антиженик стимуляция билан - иммунитет тизимининг функционал фаоллигининг сусайиши билан боғлиқ. Иммунитет тизимидаги номуноносибликнинг зўравонлиги болаларнинг яшаш жойига боғлиқ эканлиги исботланган, шунинг учун Оролбўйи минтақаси болалари иммунограммада сезиларли ўзгаришларни кўрсатди. ЮРА бўлган болаларда аниқланган АЦЦПнинг ижобий натижалари ноқулай прогнозли янада оғир курснинг кўрсаткичи бўлиб хизмат қилиши ва шунинг учун агрессив терапияни эрта тайинлаш учун асос бўлиши мумкинлиги аниқланди.

Диссертациянинг «**Ювенил ревматоид артритли болаларда терапевтик аралашувларнинг клиник ва иммунологик самарадорлиги**» деб номланган бешинчи бобида текширилган ЮРАли болаларда терапевтик даволар натижалари кўрсатилган. Метипред пулс терапиясини метотрексат билан биргаликда қўллаш самарадорлигини баҳолаш асосий гуруҳни ташкил этган 34 бола ўртасида баҳоланди. Такқослаш гуруҳи асосий терапияда бўлган 20 нафар боладан иборат эди.

ЮРА болаларига пулс терапияси ва метотрексатни тайинлаш анъанавий даволанишга нисбатан яллиғланиш жараёнининг фаоллигини сезиларли даражада пасайишига олиб келди, бу 12 ойдан кейин оғриқли ва яллиғланган бўғинлар сони, Ричи индекси каби кўрсаткичларнинг сезиларли даражада пасайишига олиб келди. 1та беморга тизимли кўринишлар сони ва асосий гуруҳда назорат қийматларига етган ЭЧТ ва СРО нинг пасайиши.

Шундай қилиб, ЮРА нинг ноқулай оқибати хавфини аниқлаш учун прогностик ёндашувдан фойдаланиш касалликнинг ривожланишининг олдини олиш ва терапевтик тактиканинг энг мақбул вариантини танлашнинг замонавий ва самарали усули ҳисобланади.

ХУЛОСА

1. ЮРАнинг намоён бўлиши доимо кескин экологик вазият таъсирида бўлган болалар учун хосдир, бу ЮРА генетик жиҳатдан аниқланган касаллик эканлиги ва атроф-муҳитнинг экологик ноқулайлиги триггер роли ўйнаши мумкинлиги ҳақидаги илгари айтилган тахминнинг тасдиқлайди.
2. Ноқулай экологик минтақада яшовчи ЮРА бўлган болаларда касалликнинг ривожланиши учун хавф омиллари қуйидагилар сабаб бўлди: ирсий мойиллик (42,5%), анте-ва перенатал патология (51,8%), аллергик касалликлар (52,4%) , гельментлар билан зарарланиш (39,4%), вирусли ва бактериал инфекциялар (52,03%).
3. Оролбўйи минтақасида яшовчи ЮРА бўлган болалар учун Т-лимфоцитлар ва унинг субпопуляция таркибининг (CD4+ ва CD8+) 1,2 баробарга камайиши, фагоцитлар фаоллиги 7,7%га камайиши билан тавсифланади. IgA даражасини (1,7 марта) IgM (1,2 марта), киллер хужайралар сони (1,5 марта) камайиши кузатилади ва В-лимфоцитлар даражасини (1,47 марта), Ig (1,74 марта), ва ЦИК (3 марта) ортиши кузатилди;
4. Оролбўйи минтақасида яшовчи ЮРА билан касалланган болаларнинг қон зардобида яллиғланишга қарши (ИЛ-1β 2,2 марта, ИЛ-6 ни 2 марта, ИЛ-17А ва ТНФа 2,6 марта) ва шунингдек, яллиғланишга қарши цитокинларни (ИЛ-10 ни 3 марта) кескин ортиши;
5. Тасдиқландики, эрта аниқланган ЮРА ташхиси қўйилган болаларнинг 78,3 фоизда АЦЦП тести ижобий натижаларига эга бўлди, бу эса ўз навбатида ЮРАнинг кечишидаги салбий оқибатларини олдини олишни прогноз қилувчи маркер бўлиб ва у эрта даволаш учун асос бўлади;
6. Тасдиқландики, ЮРА бўлган болаларда пульс терапияси **ГК**ни умумий таъсирини кучайтириш мақсадида бир вақтда оғиз орқали (перорал) бериш ёки **ГС**ни босқичма-босқич беришни камайтириш ва кейинчалик бутунлай бермаслик мумкинлиги аниқланди. Метотрексатни асосий дори сифатида қўллаш самарадорлиги препаратни қабул қилиш вақтига ва касалликнинг дастлабки 6 ойи давомида зарурлигига боғлиқ.
7. Кортикостероидларни (метилпред) пульс терапияси ва цитостатиклар (бу ҳолда метотрексат) билан синхрон қўллаш касалликнинг фаол даврини камайтиришга, асосий препаратнинг таъсир вақтини қисқартиришга, салбий таъсирлар сонини камайтиришга ва ЮРА бўлган болаларда иммунологик ҳолат кўрсаткичларини яхшилашга имкон берди.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПРИ НАУЧНОМ СОВЕТЕ ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01
ПРИ ИНСТИТУТЕ ИММУНОЛОГИИ И ГЕНОМИКИ ЧЕЛОВЕКА**

ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ И ГЕНОМИКИ ЧЕЛОВЕКА

КАИШБЕКОВА ГУЛБАХАР КОНЫСБАЕВНА

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА У ДЕТЕЙ В
УСЛОВИЯХ ЭКОЛОГИЧЕСКОГО НЕБЛАГОПОЛУЧИЯ**

14.00.36 – Аллергология и иммунология

14.00.09 – Педиатрия

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

ТАШКЕНТ-2023

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2022.2.PhD/Tib54

Диссертация выполнена в Институте иммунологии и геномики человека
Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.immunology.uz) и информационно-образовательном портале “ZiyoNet”(www.ziyo.net).

Научные руководители:	Мусаходжаева Дилорам Абдуллаевна доктор биологических наук, профессор Мусажанова Лолахон Халилджановна доктор медицинских наук
Официальные оппоненты:	Рахманкулова Зухра Жандаровна доктор медицинских наук Шамсиев Фуркат Мухитдинович доктор медицинских наук, профессор
Ведущая организация:	Самаркандский государственный медицинский университет

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2023 г. в «_____» час. на заседании Научного совета по присуждению ученых степеней DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 при Институте иммунологии и геномики человека (Адрес: 100060, г.Ташкент, ул.акад.Я Гулямова, 74.Тел./факс: (+998 71) 207-08-30, e-mail: immunology@academy.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Институте иммунологии и геномики человека (зарегистрирована за № _____), (Адрес: 100060, г.Ташкент, ул. акад. Я Гулямова, 74.Тел./факс: (+99871) 207-08-30).

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2023 год.
(Протокол рассылки № _____ от _____ 2023 года).

У.Т. Арипова
Председатель научного совета по присуждению
ученых степеней, доктор медицинских наук,
профессор, академик

У.П.Набиева
Ученый секретарь научного совета по присуждению
ученых степеней, доктор медицинских наук

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации (PhD) доктора философии)

Актуальность и востребованность темы диссертации. В последние годы заболеваемость ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА) остается одной из проблем современной педиатрии и иммунологии. Следует отметить, что в это заболевание является причиной снижения качества жизни, высокого уровня инвалидности, значительного социально-экономического ущерба обществу и семье. По данным ВОЗ, "... Распространенность ЮРА в разных странах составляет от 0,05% до 0,6%, и на 100 000 детей в год приходится от 2 до 19 случаев. Распространенность заболевания составляет 45,8 случая на 100 000 детей в возрасте до 14 лет, в то время как первичная заболеваемость составляет 12,6 случая на 100 000 детей". Ювенильный ревматоидный артрит наносит значительный социально-экономический ущерб обществу и семье, а высокая частота инвалидизации при нем, в свою очередь, требует раннего выявления изменений в организме, проведения клинко-иммунологических исследований и разработки лечебных мероприятий.

Во всем мире особое внимание уделяется исследованиям, направленным на современную диагностику клинических проявлений детских соматических заболеваний, включая ювенильный ревматоидный артрит, выявление клинко-иммунологических аспектов, совершенствование лечебных мероприятий. В связи с этим проводится преждевременная диагностика ювенильного ревматоидного артрита; определение частоты встречаемости и факторов развития; определение различных факторов окружающей среды, влияющих на развитие заболевания у пациентов; определение особенностей гормонального статуса при ювенильном ревматоидном артрите; особое значение имеет разработка алгоритма определения количества цитокинов иммунной системы у пациентов, определение молекулярно-генетического полиморфизма различных генов цитокинов, ранняя диагностика и прогноз сердца; снижение осложнений, системный подход к профилактике заболеваний, проведение научных исследований, направленных на повышение качества жизни населения.

В нашей стране последовательно реализуются меры по совершенствованию системы социальной защиты и здравоохранения, включая выявление ювенильного ревматоидного артрита и его негативных последствий, направленных на раннюю диагностику и уменьшение осложнений. В связи с этим, в соответствии с семьей приоритетами стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы, в поднятии уровня медицинского обслуживания населения на новый уровень решаются такие задачи, как «...повысить качество квалифицированных услуг населению по первичной медико-санитарной службе...». Исходя из этого, важно укреплять здоровье населения, особенно важно выявить новые аспекты степени распространенности, факторы, влияющие на развитие ювенильного ревматоидного артрита, и разработать высокоэффективные современные методы лечения.

По приказу президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года – УП №60 «Развитие нового Узбекистана на 2022-2026 годы о стратегии» и постановлений № УП-6610 от 12 ноября 2020 года «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности реформ в системе здравоохранения», № ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию оказания специализированной медицинской помощи населению в Республике Узбекистан в 2017-2021 годах» и № ПП-4891 от 12 ноября 2020 года «Общественное дальнейшее повышение эффективности лечебно-профилактической работы. Настоящее диссертационное исследование в определенной степени служит реализации задач, определенных в решениях Минздрава и других нормативно-правовых документах, касающихся данной деятельности.

Связь исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в рамках приоритетного направления развития науки и технологий республики VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Научные исследования, направленные на изучение клинических и иммунологических свойств ЮРА у детей, проводятся учеными и специалистами ВОЗ в ведущих центрах по всему миру, включая Исследовательский центр детского питания, отделение педиатрии, Медицинский колледж Бейлора (Хьюстон, США), Бостонский колледж, Честнат-Хилл, Массачусетс (США), Кафедра профилактики (Италия), кафедра питания педиатрии и Форум функциональных продуктов питания, Университет Турку (Финляндия), Научный центр здоровья детей и Институт питания Российской академии медицинских наук (Россия).

Исследования в мире дали ряд важных научных и практических результатов, в том числе: ЮРА - тяжелая, потенциально инвалидизирующая соматическая патология детского возраста, наряду с другими ревматологическими заболеваниями, имеющая высокую медицинскую и социальную значимость (Многоцентровая исследовательская группа ВОЗ по изучению роста; Департамент питания и департамент социальной медицины Федерального университета Пелотас, Бразилия; чрезмерная гетерогенность нозологических форм ювенильного артрита указывает на то, что многие экологические и наследственные факторы вовлечены в их сложные взаимодействия в развитии заболевания (Департамент питания и науки о продуктах питания, Университет Ганы; Всеиндийский институт медицинских наук); разнообразие иммунных нарушений в сердце, и было показано, что они охватывают клеточные нарушения. и гуморальные звенья иммунной системы (Национальный центр грудного вскармливания, Университетская больница Рикшоспиталет; и Институт исследований питания, Университет Осло, Норвегия; Калифорнийский университет, Дэвис, США).

В настоящее время во всем мире проводятся исследования по приоритетному направлению в области изучения клинических и иммунологических свойств ювенильного ревматоидного артрита в

экологически неблагоприятных условиях, в том числе: изучение роли развития иммунной системы в этиопатогенезе ЮРА, разработка методов ранней диагностики; оптимизация дифференцированного подхода к лечению и профилактике ЮРА.

Связь темы диссертационной работы с тематическими планами научно-исследовательских работ. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом НИР Ташкентского педиатрического медицинского института и института иммунологии и геномики человека.

Цель исследования заключается в определении клинических и иммунологических свойств ювенильного ревматоидного артрита у детей, проживающих в неблагоприятных экологических условиях Каракалпакстана.

Задачи исследования:

определить роль различных факторов при формировании патологического процесса у детей с ЮРА;

изучить характер изменений клеточного и гуморального иммунитета, а также цитокинового статуса у больных с ЮРА в зависимости от места проживания детей;

выявить значение антител к циклическому цитруллинированному пептиду при ювенильном ревматоидном артрите;

провести сравнительную оценку эффективности традиционной базисной терапии и ее сочетания с пульс-терапией метипреда в комбинации с метотрексатом у детей с ЮРА.

Объектом исследования были 130 детей с ЮРА в возрасте от 3 лет до 18 лет, из них 76 пациентов, проживающих в неблагоприятном регионе (республика Каракалпакстан), и контрольную группу составили 54 практически здоровых детей того же возраста.

Предмет исследования была венозная кровь и сыворотка для количественного определения основных показателей иммунной системы.

Методы исследования. В исследовании использовались клинические, инструментальные, иммунологические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые было выявлено развитие ювенильного ревматоидного артрита вследствие влияния различных факторов (наследственная предрасположенность, анте- и перинатальная патология, аллергические заболевания, глистная инвазия, вирусные инфекции) и дискомфорта окружающей среды;

впервые доказано, что у детей с ювенильным ревматоидным артритом, проживающих в экологически неблагоприятных районах, наблюдаются резкие изменения показателей врожденного иммунитета по сравнению с экологически благоприятными районами из-за повышенных уровней CD16+, НФФ, IFN γ , а также С3, С5, СРО;

впервые доказано, что неблагоприятные условия окружающей среды вызывают убедительную дифференциацию этих показателей у детей с ювенильным ревматоидным артритом за счет снижения количества

адаптивного иммунитета CD3+, CD4+, CD8+, IgA, увеличения CD20+, CD25+, CD95+, IgG, ЦИК, ИРИ;

впервые доказано, что у детей с ювенильным ревматоидным артритом уровни противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17 α , TNF α и ИЛ-10) приводят к усилению воспалительного процесса в суставах из-за достоверно высоких уровней по сравнению со здоровыми детьми.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

при развитии ювенильного ревматоидного артрита обосновано определение количества противовоспалительных и провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17 α , TNF α и ИЛ-10) цитокинов;

при развитии ювенильного ревматоидного артрита доказана высокая эффективность назначения пульс-терапии с добавлением метотрексата к базовой терапии;

выявлено, что высокие показатели АЦЦП являются неблагоприятным прогностическим признаком позднего ювенильного ревматоидного артрита;

разработан алгоритм диагностики и лечения, позволяющий своевременно определять результаты заболевания и объем лечебных мероприятий.

Достоверность результатов исследования: использование современных методов и подходов в исследовании; совместимость теоретических данных с полученными результатами, методологическая правильность проведенных обследований, достаточность количества пациентов. Результаты исследования основаны на общеклинических, инструментальных, иммунологических и статистических методах исследования, а также сопоставимость результатов исследования с международными и отечественными исследованиями, сравнение, вывод основывается на подтверждении полученных результатов компетентными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что определение клинико-иммунологических свойств ювенильного ревматоидного артрита у детей, проживающих в неблагоприятных условиях окружающей среды, заключающееся в изменении показателей врожденного иммунитета (снижение CD16+, НФФ, IFN γ , а также повышение С3, С5, СРО) и адаптивного иммунитета (снижение CD3+, CD4+, CD8+, IgA, а также повышение CD20+, CD25+, CD95+, IgG, ЦИК, ИРИ), и зависимость от уровня про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17 α , TNF α и ИЛ-10) позволяет открыть новые аспекты патогенеза этого заболевания.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что при развитии ювенильного ревматоидного артрита у детей обосновано определение количества противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17 α , TNF α и ИЛ-10), доказана высокая эффективность назначения пульс-терапии с добавлением метотрексата к базисной терапии, и что высокие показатели АЦЦП являются неблагоприятным прогностическим признаком течения ювенильного ревматоидного артрита, и объясняется разработкой

алгоритма диагностики и лечения, позволяющего своевременно определять результаты заболевания.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов определены клинико-иммунологические свойства ювенильного ревматоидного артрита у детей, проживающих в неблагоприятных экологических условиях Каракалпакстана:

первая научная новизна: значение научной новизны: впервые было обнаружено, что различные факторы (наследственная предрасположенность, анте- и перинатальная патология, аллергические заболевания, глистная инвазия, вирусные инфекции) и дискомфорт окружающей среды являются триггерами развития ювенильного ревматоидного артрита; **значимость научной новизны:** клинические признаки заболевания, анамнестические данные, общеклинические показатели и их взаимосвязь играют важную роль в оценке диагноза, развития, клинического течения и прогноза заболевания; **внедрение в практику научной новизны:** научные результаты были внедрены в практику здравоохранения, в том числе в практическую деятельность детского многопрофильного медицинского центра Ташкентской области и Республиканского специализированного педиатрического научно-практического медицинского центра (Заключение Министерства здравоохранения от 21 сентября 2016 года №8н-д/55); **социальная эффективность научной новизны** заключается в следующем: применение своевременной специализированной тактики лечения пациентов с ювенильным ревматоидным артритом сокращает продолжительность лечения в стационаре, позволяет снизить инвалидизацию в стационаре, а использование социальной помощи положительно повлияло на исход заболевания и качество жизни пациента; **экономическая эффективность научной новизны** заключается в следующем: 1 курс лечения в Ташкентском областном детском многопрофильном медицинском центре и Республиканском специализированном педиатрическом научно-практическом медицинском центре показал, что введение пульс-терапии метилпредом и метотрексатом пациенту, который обычно лечится ювенильным ревматоидным артритом, составило 2080 000 рублей, стоимость экономической эффективности по отношению к одному пациенту составила 1120 000 рублей. В основной группе достижение ремиссии наблюдается в 2 раза чаще, чем в группе сравнения; **вывод:** экономическая эффективность на одного пациента составила 1120 000 сумов, при этом достижение ремиссии в основной группе наблюдалось в 2 раза чаще, чем в группе сравнения;

вторая научная новизна: значение научной новизны: доказано, что у детей с ювенильным ревматоидным артритом повышенная чувствительность к родительскому иммунитету (CD16+, NFF, IFN+, C3, C5, C6) в отношении экологически чистых ноу-хау; **значимость научной новизны:** у детей с ювенильным ревматоидным артритом, проживающих в экологически неблагоприятных районах, специфическая активность иммунного ответа, проявляется в виде дисбаланса врожденных иммунных показателей; **внедрение в практику научной новизны:** наука натиджалар Согдийская

область оперативтига, жумладан, Ташкентская область болалар Кыргызстан ремонт медицинского центра и Республики специальность Педиатрия наука практика медицинская центр практическая деятельность жоригий килинганилмий натиджалар садликлаш оперативтига, ремонтантан, Ташкентская область медицинский центр и медицинский центр специальность Педиатрия наука амалий медицина центр практической деятельности Жоригла килинган (Заключение Министерства здравоохранения от 21 сентября 2016 года №8н-д/55); **социальная эффективность научной новизны** заключается в следующем: следующее: применение своевременной специализированной тактики лечения пациентов с ювенильным ревматоидным артритом сокращает продолжительность лечения в стационаре, позволяет снизить инвалидность в дальнейшем, а использование социальной помощи положительно повлияло на исход заболевания и качество жизни пациента; следующее: применение своевременной специализированной тактики лечения пациентов с ювенильным ревматоидным артритом сокращает продолжительность лечения в стационаре, позволяет снизить инвалидность в дальнейшем, а использование социальной помощи положительно повлияло на исход заболевания и качество жизни пациента; **экономическая эффективность научной новизны** заключается в следующем: 1 курс лечения в Ташкентском областном детском многопрофильном медицинском центре и Республиканском специализированном педиатрическом научно-практическом медицинском центре показал, что введение пульс-терапии метилпредом и метотрексатом пациенту, который обычно лечится ювенильным ревматоидным артритом, составило 2080 000 рублей, стоимость экономической эффективности по отношению к одному пациенту составила 1120 000 рублей. В основной группе достижение ремиссии наблюдается в 2 раза чаще, чем в группе сравнения; **вывод:** экономическая эффективность на одного пациента составила 1120 000 сумов, при этом достижение ремиссии в основной группе наблюдалось в 2 раза чаще, чем в группе сравнения;

третья научная новизна: значение научной новизны: впервые было показано, что у детей с ювенильным ревматоидным артритом, проживающих в экологически неблагоприятных районах, происходят резкие изменения врожденного иммунитета (снижение уровней CD16+, НФФ, IFN γ , С3, С5, увеличение СРО в ham) по сравнению с экологически благоприятными районами.; **значимость научной новизны:** у детей с ювенильным ревматоидным артритом под воздействием экологически неблагоприятных условий адаптивный иммунитет проявляется характерной активностью иммунного ответа, то есть дисбалансом; **внедрение в практику научной новизны:** научные результаты были внедрены в практику здравоохранения, в том числе в практическую деятельность детского многопрофильного медицинского центра Ташкентской области и Республиканского специализированного педиатрического научно-практического медицинского центра (Заключение Министерства здравоохранения от 21 сентября 2016 года №8н-д/55); **социальная эффективность научной новизны** заключается в следующем: применение своевременной специализированной тактики

лечения пациентов с ювенильным ревматоидным артритом сокращает продолжительность лечения в стационаре, позволяет снизить инвалидизацию в стационаре, а использование социальной помощи положительно повлияло на исход заболевания и качество жизни пациента; **экономическая эффективность научной новизны** заключается в следующем: 1 курс лечения в Ташкентском областном детском многопрофильном медицинском центре и Республиканском специализированном педиатрическом научно-практическом медицинском центре показал, что введение пульс-терапии метилпредом и метотрексатом пациенту, который обычно лечится ювенильным ревматоидным артритом, составило 2080 000 рублей, стоимость экономической эффективности по отношению к одному пациенту составила 1120 000 рублей. В основной группе достижение ремиссии наблюдается в 2 раза чаще, чем в группе сравнения; **вывод:** экономическая эффективность на одного пациента составила 1120 000 сумов, при этом достижение ремиссии в основной группе наблюдалось в 2 раза чаще, чем в группе сравнения;

четвертая научная новизна: значение научной новизны: впервые убедительно показано, что повышенные уровни провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17 α , TNF α и ИЛ-10) у детей с ювенильным ревматоидным артритом должным образом пропорциональны повышенной воспалительной активности в суставах; впервые у детей с ювенильным ревматоидным артритом убедительно повышены уровни провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (il-1 β , il-6, il-17 α , TNF α и il-10). было показано, что он должным образом пропорционально зависит от усиления; **значимость научной новизны:** у детей с ослабленным иммунитетом, страдающих ювенильным ревматоидным артритом под влиянием неблагоприятных экологических условий, требуется состояние дисбаланса в количестве специфических цитокинов и защита от обострения; **внедрение в практику научной новизны:** научные результаты были внедрены в практику здравоохранения, в том числе в практическую деятельность детского многопрофильного медицинского центра Ташкентской области и Республиканского специализированного педиатрического научно-практического медицинского центра (Заключение Министерства здравоохранения от 21 сентября 2016 года №8н-д/55); **социальная эффективность научной новизны** заключается в следующем: применение своевременной специализированной тактики лечения пациентов с ювенильным ревматоидным артритом сокращает продолжительность лечения в стационаре, позволяет снизить инвалидизацию в стационаре, а использование социальной помощи положительно повлияло на исход заболевания и качество жизни пациента; **экономическая эффективность научной новизны** заключается в следующем: 1 курс лечения в Ташкентском областном детском многопрофильном медицинском центре и Республиканском специализированном педиатрическом научно-практическом медицинском центре показал, что введение пульс-терапии метилпредом и метотрексатом пациенту, который обычно лечится ювенильным ревматоидным артритом,

составило 2080 000 рублей, стоимость экономической эффективности по отношению к одному пациенту составила 1120 000 рублей. В основной группе достижение ремиссии наблюдается в 2 раза чаще, чем в группе сравнения; **вывод:** экономическая эффективность на одного пациента составила 1120 000 сумов, при этом достижение ремиссии в основной группе наблюдалось в 2 раза чаще, чем в группе сравнения.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 5 международных и 5 республиканских научно-практических конференций.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации всего опубликовано 26 научных работ, из них 13 журнальных статей в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации, в частности, 10- в республиканских и 3 – в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, сформированы цель и задачи, а также объект и предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, даны сведения по внедрению результатов исследований в практическую медицину, по опубликованным работам и о структуре диссертации.

В первой главе «**Современное состояние проблемы ювенильного ревматоидного артрита**» диссертации представлен обзор литературы, где раскрываются вопросы, касающиеся частоты встречаемости, распространения ЮРА и сведений о современном состоянии проблемы развития этой патологии в зависимости от его форм. Представлены экологические, иммунологические и другие факторы, влияющие на его течение и прогноз. Показаны факторы, способствующие развитию заболевания; современные представления применения корректирующих препаратов.

Во второй главе «**Клиническая характеристика материалов и использованные методы исследования**» диссертации представлены данные обследованных детей и методы их обследования. В основу исследования положены данные клиничко - инструментального, лабораторного, иммунологического динамического наблюдения, включающего результаты полного комплексного обследования 130 детей с ЮРА в возрасте от 3 лет до 18 лет. Из них 76 пациентов, проживающих в экологически неблагоприятном регионе (Республика Каракалпакстан – 1-я группа) и 54 пациента, проживающих в благоприятном регионе (г. Ташкент и Ташкентская область-

2-я группа). Контрольную группу составили 34 практически здоровых детей того же возраста, из них 18 проживающих в г. Нукусе (РКК) и 16 – в г. Ташкенте.

Все иммунологические исследования проводились в лаборатории института иммунологии и геномики человека АН. Иммунологические методы включали количественное определение лимфоцитов с фенотипом CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD25, CD95 в периферической крови с моноклональными антителами серии LT(ТОО «Сорбент»; Москва, Россия), а также оценку фагоцитарной активности нейтрофилов с использованием латексных частиц и уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови с помощью ПЭГ-600 («Нихол», Ташкент). Уровни цитокинов – ФНО α , ИЛ-18, ИЛ-6, ИЛ-17А, ИЛ-4 определяли методом ИФА с использованием тест систем АО «Вектор Бест», Россия.

Статистическую обработку результатов исследования производили посредством стандартных методов вариационной статистики с вычислением среднеарифметического (M), его ошибки (m) и критерии Стьюдента.

В третьей главе «Роль различных факторов в формировании патологического процесса ювенильного ревматоидного артрита» диссертации изучена распространенность ЮРА у детей в зависимости от экологического состояния окружающей среды, клинико-anamнестических данных и клинических проявлений ЮРА.

В настоящее время не вызывает сомнения возможность влияния неблагоприятных факторов окружающей среды на возрастающую заболеваемость детей. Это явилось основой для развития нового направления медицины - клинической экопатологии и экологической педиатрии. Наличие экологической опасности и степень ее выраженности неразрывно связаны с оценкой состояния окружающей среды.

На первом этапе нашей работы нами была проанализирована частота встречаемости ЮРА среди двух экологических регионов. В благоприятный экологический регион вошли г. Ташкент и Ташкентская область, в неблагоприятный регион вошла зона Приаралья (РКК и Хорезмская область).

Анализ заболеваемости по обращаемости показал, что частота выявляемости ЮРА зависит от экологического состояния окружающей среды (табл.1).

Таблица 1

Динамика частоты ЮРА в зависимости от окружающей среды по данным обращаемости за 2000-2015 гг на 1000 детей.

Экологическое состояние регионов	Исследуемые периоды		
	2000-2005	2005-2010	2010-2015
Благополучные	2,59±0,03	3,12±0,03	3,48±0,02
Неблагополучные	3,68±0,02*	4,23±0,04*	4,40±0,04*

Примечание: * - достоверность данных между регионами

Обращал на себя внимание тот факт, что частота ЮРА имела четкую корреляционную зависимость от благополучия региона. Так, если в

экологически благополучных регионах заболеваемость составляла 2,59 на 1000 у детей и подростков, то в экологически неблагоприятных районах она была практически в 1,5 раза выше ($2,59 \pm 0,03$ и $3,68 \pm 0,02$ соответственно).

За 15-летний период отмечается увеличение частоты выявляемости ЮРА у детей, что скорее всего связано с усовершенствованием методов диагностики.

Манифестация ЮРА характерна для детей, испытывающих постоянное влияние напряженной экологической обстановки, что является подтверждением ранее высказанного предположения, что ювенильный ревматоидный артрит является генетически детерминированной болезнью, а экологическое неблагополучие окружающей среды, при прочих равных условиях может играть роль триггера заболевания.

Было проведено проспективное обследование 130 детей с ЮРА, из них 76 детей (58,5%), проживающих в регионе Приаралья, которые создали 1-ю группу и 2-я группа - 54 ребенка (41,5%), проживающих в г. Ташкенте и Ташкентской области. Из числа обследованных детей было 62 мальчика (47,7%) и 68 девочек (52,3%) в возрасте от 3-х до 16 лет.

Представляло интерес изучить локализацию патологического процесса у наблюдаемых детей. Среди обследованных детей 13,1% были пациенты с олигоартикулярным вариантом ЮРА, причем это дети, проживающие в неблагоприятном регионе. Суставная форма ЮРА достаточно часто встречалась в обеих группах (57,9% и 50,0%), суставно-висцеральная форма с преобладанием в группе детей, проживающих в неблагоприятном регионе - 22,4% против 9,2% соответственно.

У детей 1 группы чаще отмечалось быстро прогрессирующее течение болезни, тогда как у детей 2 группы отмечалось медленно прогрессирующее течение болезни. Функциональные изменения у большинства больных 2 группы соответствовали 1-2 функциональным классам. Однако у детей 1 группы чаще соответствовал 2-3.

Рентгенологические изменения не зависели от места проживания детей и соответствовали 1-2 стадиям. В исследуемой нами группе детей в большинстве случаев при всех вариантах ЮРА превалировала I степень активности болезни, причем достоверно чаще ($p < 0,05$) это были дети с олигоартритом. Анализ частоты поражения различных групп суставов у детей с ЮРА в дебюте заболевания показал, что более чем в половине 22 (57%) случаев наших наблюдений первыми поражались коленные суставы, на 2-м месте голеностопные 8 (21%), затем лучезапястные и мелкие суставы кистей 4 (по 10,5%). Крайне редко, или редко, в патологический процесс вовлекались локтевые суставы, а также суставы шейного отдела позвоночника.

Функциональные изменения суставов, в соответствии с критериями Штейнброккера (Cassidi J.T. et al. Textbook of Pediatric Rheumatology. Toronto: W.B. Saunders Company, 2002. P. 819), в подавляющем числе случаев находились в пределах первых двух степеней. При этом II степень функциональной недостаточности в 90% случаев отмечалась у пациентов с полиартикулярным дебютом ЮРА, что несколько чаще, чем при

олигоартикулярном (90% против 64%) и достоверно чаще ($p < 0,05$), чем при системном. Лишь у 2-х больных (9%) с системным, и 2-х (10%) с полиартикулярным вариантом болезни, имело место ограничение функциональной способности суставов, ограничивающее самообслуживание, что соответствует III степени. IV класс функциональных нарушений не выявлен ни у одного больного.

Внесуставные проявления заболевания в дебюте ЮРА у наблюдаемой группы пациентов были разнообразны и касались, в основном, системного варианта течения заболевания. Так, при системном варианте дебюта болезни лихорадка присутствовала у всех 100% больных, анемия – у 50%, полиморфная сыпь – у 55%, увеличение лимфатических узлов – у 42%. Вторичное поражение сердца в виде перикардита и эндокардита отмечено у 21% детей, интерстициальный нефрит развился также у 23%, гепатомегалия у 18% и пневмонит у 10,5% пациентов. У одного больного с системным вариантом заболевания в дебюте имел место геморрагический синдром.

У детей как 1-й, так и 2-й группы наблюдалась слабость, недомогание, повышение температуры тела, особенно по утрам до высоких цифр (38^0 - 39^0), а затем наблюдался спадает, ребенок покрывался холодным потом. Зачастую у обследованных детей плохой аппетит. Сыпь самого разного характера в области пораженных суставов, не сопровождающийся зудом. Скованность движений по утрам, исчезающая днем, но чем младше пациент, тем труднее у него было выявить этот симптом. Припухлость и болезненность одного или нескольких крупных суставов (коленных, локтевых), однако, болезненность выражена не так сильно, как обычно у взрослых пациентов.

При изучении жалоб и данных объективного обследования пациентов с ЮРА установлено, что нарушение общего самочувствия отмечалось у 38,9 % исследуемых, слабость – у 55,6 %, утомляемость – у 44,4%. Ограничение двигательной активности суставов и затруднения при ходьбе, испытывали 94,4 % больных, утренняя скованность до 60 мин. встречалась у 22,2% пациентов, несколько реже она сохранялась в пораженных суставах до полудня (16,7 %). Боль в диартрозах в течение суток наблюдалась практически у половины исследуемых (49,3%), превалировали артралгии преимущественно в утренние часы ($p < 0,05$). Оценивая степень выраженности боли согласно визуально-аналоговой шкалы Хаскинсона определено, что высшие показатели интенсивности болевого синдрома отмечались у лиц женского пола ($p < 0,01$). Это может свидетельствовать о различном болевом пороге чувствительности у лиц разного пола, либо интенсивность боли связана с более выраженной тяжестью патологических изменений у девушек. Согласно полученным данным, наиболее часто в патологический процесс вовлекались коленные и голеностопные суставы – 79,5% случаев ($p < 0,01$), реже лучезапястные (60,2%), мелкие суставы кистей (52,1%), мелкие суставы стоп (27,2%), локтевые (19,2%) и тазобедренные (12,6%) суставы.

У преимущественного числа пациентов ($p < 0,01$) суставной синдром сопровождался пальпаторной болезненностью в области диартроза с умеренным периартикулярным отеком. Местные изменения в пораженных

суставах проявлялись деформацией, дефигурацией и локальной гипертермией над областью суставов

Анализ анамнестических данных по частоте заболеваемости в течение года в зависимости от места проживания показал, что 2 раза в год болели в 1-й группе 8 детей, а во 2-й - 6. 3 раза в год болели 11 детей в 1-й группе и 8 - во второй. 4 раза в год - 14 детей в первой группе и 10 - во второй. 5 раз - 21 ребенок в 1-й группе и 14 детей - во 2-й. 6 и более раз - 22 ребенка в 1-й группе и 16 - во 2-й. На частоту заболеваемости детей, место проживания не оказывало особого влияния.

Анализ анамнестических данных показал, что у обследованных детей кроме предыдущих жалоб или признаков, наблюдались другие различные сопутствующие заболевания.

У детей с ЮРА с большой частотой встречается анемия I - II степени, причем больше у детей, проживающих в регионе Приаралья. Дети с анемией отстают в физическом и умственном развитии от здоровых сверстников, чаще страдают интеркуррентными заболеваниями, склонны к развитию хронических патологических процессов и различного рода осложнений

Как известно, аллергические болезни - один из важнейших факторов, предрасполагающих к частым респираторным инфекциям у детей, к их более тяжелому и затяжному течению. Они также повышают риск развития осложнений и аллергических реакций на применяемые медикаменты. В настоящее время аллергические болезни рассматриваются как хронические воспалительные заболевания, что само по себе обуславливает предрасположенность детей - атопиков к более тяжелому течению острого инфекционного воспаления на фоне вирусных инфекций и высокую вероятность развития у них вторичных бактериальных осложнений. Среди обследованных детей у более 30% наблюдались различные аллергические заболевания. Встречаемость заболеваний ЛОР органов составил более 60% в обеих группах. Были дети с заболеваниями ЖКТ и эндокринной системы. У 17 детей в 1-й группе и 12 детей во 2-й группе зафиксированы неврологические заболевания.

По данным ряда авторов, ЮРА возникает на фоне острой вирусной инфекции, кишечной или респираторной, которая у 20 % больных является самостоятельной причиной болезни. Вместе с тем, у 40-45 % больных имеют место вирусно-бактериальные ассоциации. Среди вирусных возбудителей наиболее частыми являются грипп, парагрипп, аденовирусы, респираторно-синцитиальный, корона- и риновирус, ЕСНО- и Коксаки вирусы вирус Эпштейна-Барра. Среди бактериальных возбудителей в настоящее время лидируют *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*.

Частью обычной микрофлоры человека, кроме полезных микроорганизмов, являются и условно-патогенные бактерии. Их отличительная черта - потенциальная и не однозначная опасность для здоровья. Патогенные качества они проявляют только при определенных обстоятельствах, при которых их количество существенно

увеличивается. Анализ лабораторных данных анамнеза обследованных больных детей показал, что были выявлены следующие инфекционные факторы: вирусы, бактерии, грибки, атипичные возбудители. ЮРА с вирусным раздражителем наблюдался у 52,03% и 35,1% детей. У 62,2% детей раздражителем развития ЮРА явилась бактериальная инфекция. Грибковая инфекция в виде *Candida albicans* встречалась у 14,5% и 18,5% детей.

Среди обследованных детей наблюдались и дети с сочетанной формой инфекции. Сложное переплетение этиологических факторов (инфекционных, паразитарных, аллергических) создают предпосылки роста суставной патологии у детей. При воспалительных процессах изменяется характер взаимодействий в системе «иммунокомпетентные клетки - иммунный ответ», что может лежать в основе нарушения механизмов реализации противoinфекционной защиты организма и возникновению аутоиммунных механизмов. Важной составляющей этиологической структуры является неоднозначное влияние изменения биологических свойств микроорганизмов, которые на протяжении десятков лет изменили патогенность, вирулентность и трансформировались. Тяжесть клинического течения, периодов ремиссии, эффективность лечения больных с суставными воспалительными заболеваниями, многие из которых зачастую не диагностируются и естественно не учтённых при выборе тактики лечения. Подробный анализ сопутствующих паразитарных инвазий показал, что у детей с ЮРА в независимости от места проживания были выявлены *lamblia intestinalis* у 30 детей (23,6%), *blastocystis hominis* выявлен у 7 детей (7,9%), *enterobios vermicularis* встречался у 21 ребенка (14,2%), аскариды (*ascaris lumbricoides*) были выявлены у 32 детей (21,6%).

В силу высокой адаптивности протозойных и их способности к метаморфозам (некоторые стадии жизненного цикла очень устойчивы и специально предназначены для анабиотического «пережидания» неблагоприятных условий) протозойные паразитозы, как правило, тяжелы и трудноизлечимы.

Изучение лабораторных данных болезни показало, что у 57,9% пациентов отмечалось повышение наличие воспалительной активности заболевания. Так, максимальные значения скорости оседания эритроцитов (СОЭ) составили 17-28 мм/час, серомукоида – 0,350-0,420, гликопротеидов – 0,370- 0,430. Повышение уровня С-реактивного белка встречалось у 53,1% детей. Положительный ревматоидный фактор был выявлен у 16,7% исследуемых.

Все эти заболевания могут быть фоном для развития ювенильного ревматоидного артрита.

Предполагается, что важную роль в возникновении и развитии ЮРА играют генетическая предрасположенность и особенности иммунной системы. Изучение анамнестических данных выявило, что у большинства детей наблюдается наследственная отягощенность. Так, было выявлено, что наследственная отягощенность наблюдалась у 32 детей из 1-й группы (42,1%), причем по материнской линии наследственная отягощенность наблюдалась у 18 детей (56,2%), а по отцовской линии – у 43,7% (14) детей, (рис. 1). Анализ

наследственной предрасположенности у детей 2-й группы показал, что всего таких детей было 18 (33,3%), т.е. у каждого 3-его обследованного ребенка наблюдалась наследственная предрасположенность. Причем у большей части детей по материнской линии – 10 (55,5%) и 8 детей – по отцовской линии (44,4%). Следовательно, наследственная предрасположенность ювенильного ревматоидного артрита большей частью передается от матери ребенку.

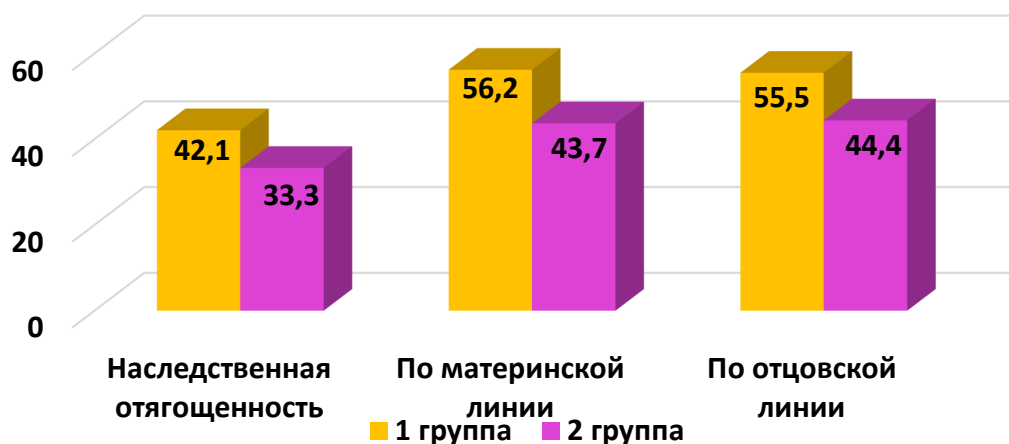


Рис. 1. Показатели наследственной отягощенности по ЮРА

Учитывая высокую вероятность рождения детей с предрасположенностью к ЮРА, представляло интерес проанализировать течение беременности у матерей, наблюдаемых нами детей. Анализ анамнестических данных показал, что у 47 (61,8%) женщин 1 группы беременность протекала с угрозой прерывания в первом триместре беременности; 8 – перенесли ОРВИ (10,5%); каждая третья женщина страдала хроническим пиелонефритом (25 – 32,8%); 5 (6,6%) - страдали различными заболеваниями половой сферы (трихомониаз, гарденелез, хламидиоз и др.); 3 (3,9%) - вирусным гепатитом В и С; у 11 (14,5%) наблюдались заболевания щитовидной железы; 17 (22,4%) принимали гормональные средства во время беременности; 27 (35,5%) занимались в сфере сельского хозяйства и имели контакт с пестицидами.

Только у половины (28/51,8%) матерей детей 2 группы, страдающих ЮРА и проживающих в экологически благоприятном регионе, беременность протекала с угрозой прерывания. ОРВИ перенесли 3 (5,5%) матерей в III триместре беременности. У 10 (18,5%) матерей выявлялись заболевания половой сферы. 11 (20,4%) принимали гормональные средства во время беременности. Несмотря на все перечисленные факты, негативно, воздействующие на плод в течение беременности, большинство детей рождались в удовлетворительном состоянии. Однако у детей из неблагоприятного региона установлено наибольшая частота факторов, негативно воздействующих на плод.

Более половины обследованных больных детей были на искусственном вскармливании (40/52,6% и 26/48,1% соответственно).

Таким образом, у детей с ЮРА среди факторов риска их формирования обращали на себя внимание: перенесенные вирусно-бактериальная инфекция;

наследственная предрасположенность; анте- и перинатальная патология. Кроме того, все варианты ЮРА достаточно часто протекали на фоне аллергических заболеваний и глистной инвазии.

Многие люди являются носителями генетической предрасположенности к ревматическим заболеваниям, однако не болеют ими. Вирусы и бактерии считаются триггерными факторами, запускающими патологический процесс. Вследствие неадекватной реакции иммунной системы на эти возбудители развивается воспалительный процесс в суставах, а иногда и во внутренних органах. Развиваются так называемые аутоиммунные болезни, которые возникают вследствие агрессивного воздействия иммунной системы на собственные органы из-за потери ею способности различать «свои» и «чужие» клетки и ткани.

Таким образом, в ходе проведенного исследования установлено, что чаще всего ювенильный ревматоидный артрит встречался у лиц женского пола с более высокой интенсивностью артралгий ($p < 0,01$). В суставном синдроме преобладал полиартрит ($p < 0,01$) с поражением коленных и голеностопных суставов. Наиболее частым рентгенологическим признаком был умеренно выраженный эпифизарный остеопороз ($p < 0,05$). Преобладал I класс функциональной недостаточности суставного аппарата ($p < 0,05$), признаки синовита по данным ультразвукового исследования а так же лабораторные изменения воспалительного характера.

В четвертой главе «**Иммунологическая характеристика больных ювенильным ревматоидным артритом**» диссертации показаны результаты иммунологических исследований. По современным представлениям, одним из ключевых звеньев развития патологического процесса при ревматоидном артрите является дисфункция иммунной системы. Все звенья иммунной системы функционируют в тесном взаимодействии, поэтому нарушение функции какого-нибудь одного звена неизбежно приводит к цепной реакции иммунологических сдвигов. А иммунитету, как известно, принадлежит ведущая роль в регуляции гомеостаза организма, как в норме, так и в качестве основных звеньев адаптации при различных патологических состояниях.

В связи с вышесказанным в настоящем разделе работы показаны результаты изучения состояние врожденного и адаптивного иммунитета у детей с ЮРА, проживающих в различных регионах, связанных с состоянием экологической ситуации.

Результаты проведенных исследований по изучению факторов врожденного иммунитета у детей с ЮРА представлены на табл.2. Как видно из приведенных данных относительный уровень CD16⁺-клеток у детей 1-й группы был достоверно ниже значений 1-й контрольной группы и составил в среднем $10,9 \pm 0,9\%$ против $16,7 \pm 1,0\%$ в контроле ($P < 0,01$), в то время как у детей 2-й группы уровень киллерных клеток составил в среднем $9,6 \pm 0,1\%$, что достоверно ниже значений 2-й контрольной группы, ($P < 0,05$). Как известно, CD16⁺-клетки или НК-клетки — натуральные, или естественные, киллеры (naturalkillercells) представляют гетерогенную популяцию лимфоцитов системы врожденного иммунитета. Они обладают естественной

цитолитической активностью, способны продуцировать цитокины и хемокины [Абакушина Е.В.,2015].

Таблица 2.

Показатели врожденного иммунитета

Иммун. показатели	1-я контр. гр. (n=18)	1-я гр. с ЮРА, (n=42)	2-я контр. гр. (n=14)	2-я гр. с ЮРА, (n=42)
CD16+, %	16,7 ± 1,0	10,9 ± 0,8*	13,2 ± 0,9^	9,6 ± 0,7*
CD16+, abc	0,36±0,02	0,37±0,02	0,31 ±0,01	0,29±0,02
ФАН, %	50,3 ± 1,1	42,6 ± 1,1*	54,5 ± 1,2^	46,3 ± 1,1*
СЗС, нг/мл	34,8 ± 1,1	63,4 ± 1,6*	30,6 ± 1,0^	44,6 ± 1,3*^
С5С, нг/мл	39,7 ± 1,2	52,8 ± 1,3*	35,4 ± 1,2	48,3 ± 1,2*^
СРБ, нг/мл	5,8 ± 0,6	29,7± 1,0*	4,1± 0,5^	18,9±0,9*^
IFN γ , пг/мл	26,3 ± 1,2	18,3 ± 1,2*	24,5 ± 1,1	20,2 ± 1,3*^

Примечание: *Значения достоверны по отношению к контрольной группе
^Значения достоверны по отношению к данным 1-й группы (P<0,05 - 0,001)

НК-клетки широко распространены в организме, они обнаруживаются в селезенке, печени, в периферической крови, где их численность составляет 5—20% лимфоцитов. Они относятся к короткоживущим клеткам: время их жизни составляет несколько дней, хотя в настоящее время обнаружено, что определенные НК-клетки могут персистировать в организме несколько месяцев [Caligiuri, 2011]. Сниженный уровень данных клеток у детей с ЮРА свидетельствует о хронизации воспалительного процесса. Снижение функциональной активности и количества ЕК коррелирует с периодами активности ЮРА, что может свидетельствовать об иммунорегуляторной роли НК –клеток в патогенезе этого заболевания. Однако не совсем понятно, первичны ли нарушения функций и снижение числа НК –клеток или они являются следствием самой болезни. У пациентов с первичным изолированным дефицитом НК –клеток клиническую картину заболевания чаще всего осложняли вирусные инфекции, а не аутоиммунный синдром. Эти наблюдения могут свидетельствовать о том, что дефицит НК –клеток, имеющийся в крови пациентов с системной аутоиммунной патологией, вторичен и связан с накоплением НК –клеток в тканях-мишенях.

Установлено, что у больных ЮРА значительно подавлена фагоцитарная активность нейтрофилов (ФАН) и особенно их киллерная способность. В фагоцитах снижены содержание дифенсинов, гликогена, повышена активность щелочной и кислой фосфатаз. В наших исследованиях было выявлено, что уровень ФАН в группах контроля различаются в зависимости от региона проживания. Так, у практически здоровых детей, проживающих в г. Ташкенте, уровень ФАН был выше (54,5 ± 1,2%), чем у детей, проживающих в регионе Приаралья – 50,3 ± 1,1% (P<0,05). У больных детей с ЮРА, так же как и у детей, проживающих в г. Ташкенте, уровень ФАН был достоверно ниже контрольных значений (P<0,01) . Выраженность изменений изученных показателей соответствовала активности воспалительного процесса в суставах. При ЮРА происходят нарушения внутрилейкоцитарной

координации энзиматических и ферментных систем, в результате чего снижаются бактериолитическая активность фагоцитов и их защитные свойства.

В результате образования иммунных комплексов при ЮРА наблюдается активация системы комплемента. В наших исследованиях определено повышение концентрации С3 и С5 компонентов комплемента у детей с ЮРА ($P < 0,01$). Причем, повышение уровня компонентов комплемента более выражено у детей, проживающих в экологически неблагоприятном регионе. Так, уровень С3 компонента комплемента у здоровых детей, проживающих в регионе Приаралья, составил в среднем $34,8 \pm 1,1$ нг/мл, а у больных детей – $63,4 \pm 1,6$ нг/мл ($P < 0,01$). У практически здоровых детей, проживающих в г. Ташкенте, уровень С3С был в среднем $30,6 \pm 1,0$ нг/мл, а у больных детей – $44,7 \pm 1,3$ нг/мл ($P < 0,01$). Анализ данных по С5 компонента комплемента показал, что у здоровых детей 1-й группы уровень составил в среднем $39,7 \pm 1,2$ нг/мл, а у больных детей – достоверно выше ($52,8 \pm 1,3$ нг/мл), ($P < 0,01$). У 2-й группы уровень С5С составил в среднем – $35,4 \pm 1,2$ нг/мл, а у больных детей – $48,3 \pm 1,2$ нг/мл ($P < 0,05$). Увеличение адгезивных свойств эндотелия по отношению к лейкоцитам определяется действием С5 компонента и мембранатакующего комплекса на эндотелиоциты. Сами эндотелиоциты синтезируют С3, С4 и компоненты мембранатакующего комплекса. Моноциты могут связываться и с поврежденным эндотелием. Эта реакция происходит при участии Fc-рецептора клетки и IgG, адсорбированного на обнаженном цитоскелете. Связывание IgG на цитоскелете также активирует комплементарный каскад, который в свою очередь, генерирует анафилатоксин С5а, являющийся важным хемоаттрактантом для моноцитов и гранулоцитов. Поэтому активация системы комплемента может рассматриваться как патогенетический механизм нарушения функции костных и хрящевых структур у больных с ЮРА.

С-реактивный белок (СРБ) – классический острофазный белок, уровень которого повышается при любом воспалении, в том числе аутоиммунного характера. С-реактивный белок (СРБ) является специфичным и высокочувствительным маркером острого воспаления. Он вырабатывается печенью. Интенсивный синтез белка стимулируется действием противовоспалительных цитокинов. По скорости изменения уровня СРБ можно сделать заключение об активности воспалительного процесса и степени повреждения тканей. Повышение концентрации СРБ может наблюдаться раньше появления очевидных признаков заболевания. Снижение уровня белка наступает до изменения скорости оседания эритроцитов (СОЭ – тест, являющийся стандартным при воспалительных процессах). При успешном лечении уровень СРБ нормализуется в течение 6-10 дней (для сравнения, СОЭ приходит в норму через 2-4 недели). Это свойство позволяет применять исследование для наблюдения течения болезни и действенности проводимого лечения. Уровень СРБ был достоверно повышен у всех обследованных больных детей, но у детей, проживающих в экологически неблагоприятном регионе, уровень СРБ выше, чем у детей, проживающих в

более благоприятном регионе. Так, у детей контрольной группы, проживающих в Ташкенте, уровень СРБ составил в среднем $4,2 \pm 0,5$ нг/мл, а у детей Приаралья этот показатель был достоверно выше – $5,8 \pm 0,6$ нг/мл. У больных детей с ЮРА, проживающих в г. Ташкенте уровень СРБ был в 4,5 раза выше контрольных значений – $18,9 \pm 0,9$ нг/мл ($P < 0,001$), а у детей из экологически неблагоприятного региона этот параметр составил в среднем – $29,7 \pm 1,0$ нг/мл, что в 5 раза выше контрольных значений ($P < 0,001$).

ЮРА относится к широкому кругу иммуновоспалительных ревматических заболеваний, в основе развития которых лежит нарушение иммунологической толерантности к собственным тканям, ведущее к воспалению и необратимым органным повреждениям. В последнее время считается, что в их патогенезе важную роль играют так называемые интерферопатии, т. е. нарушения регуляции продукции интерферонов (ИФН) 1-го типа. В наших исследованиях уровень ИФН γ был подавленным у всех детей с ЮРА. В контрольных группах уровень ИФН γ статистически не различались ($26,3 \pm 1,2$ пг/мл в 1-й группе и $24,5 \pm 1,1$ пг/мл – во 2-й группе). У больных детей региона Приаралья уровень ИФН γ был снижен в 1,4 раза, составляя в среднем $18,3 \pm 1,2$ пг/мл, ($P < 0,05$), а у больных детей г. Ташкента – в 1,2 раза ($20,2 \pm 1,3$ пг/мл), ($P < 0,05$).

Таким образом, результаты проведенных исследований у детей с ЮРА, проживающих в различных экологических регионах, свидетельствуют об изменениях в работе врожденного иммунитета.

Следующим этапом наших исследований явилась характеристика показателей адаптивного иммунитета. Адаптивный иммунитет представляет собой результат работы системы высокоспециализированных клеток, таких как Т-лимфоциты (CD3+) и его субпопуляционный состав – Т-хелперы (CD4+) и Т-супрессоры (CD8+), В-лимфоциты (CD20+), лимфоциты с активационными маркерами – CD25+ и CD95+, а также гуморальные факторы – IgG, IgA, IgM и циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК).

У больных детей был выявлен лейкоцитоз ($P < 0,01$), который отразился на содержании общего пула лимфоцитов. Анализ результатов оценки содержания Т-лимфоцитов у детей, проживающих в различных регионах, показал, что их относительное содержание было достоверно снижено по отношению к контрольной группе, причем более выражено у детей, проживающих в регионе Приаралья. Анализ результатов исследования субпопуляционного состава Т-лимфоцитов показал однонаправленное изменение уровня относительного числа хелперных и супрессорных клеток ($P < 0,05$). При анализе изменений количества CD8+ лимфоцитов у детей с ЮРА было выявлено, что отсутствуют достоверные изменения показателей в их абсолютном выражении, тогда как относительное число CD8+-лимфоцитов было достоверно ниже контрольных значений ($P < 0,01$). Такой характер изменений количества CD4+- и CD8+-лимфоцитов отразился на величинах иммунорегуляторного индекса (ИРИ), уровень которого был достоверно выше среди детей с ЮРА ($P < 0,014$) за счет подавления супрессорной активности.

Сравнительный анализ иммунологических данных в зависимости от региона проживания детей с ЮРА показал выраженный дисбаланс в иммунологическом статусе у детей из Приаралья. Достоверная выраженность изменений наблюдается практически по всем параметрам клеточного иммунитета.

Таблица 3.

Параметры клеточного иммунитета у детей с ЮРА, (M ± m)

Показатели	Регион Приаралья		Ташкент и Таш. обл	
	1-я контр.гр.	1-я основ.гр.	2-я контр.гр.	2-я основ.гр.
Лейкоциты	7,3 ± 0,37	12,3 ± 0,35*	7,8 ± 0,4	10,6 ± 0,24*
Лимф., %	31,3 ± 1,4	27,5 ± 1,3*	29,1 ± 1,1	28,6 ± 1,2
Лимф., абс	2,31 ± 0,11	3,38 ± 0,2*	2,26 ± 0,13	3,03 ± 0,21
CD3+, %	52,3 ± 1,28	43,4 ± 1,2*	54,3 ± 1,34	46,5 ± 1,3*
CD3+, абс	1,2 ± 0,09	1,47 ± 0,06	1,61 ± 0,08	1,41 ± 0,09*
CD4+, %	32,9 ± 1,1	27,9 ± 1,0*	35,6 ± 1,2	30,2 ± 1,1*
CD4+, абс	0,76 ± 0,03	0,94 ± 0,04	1,03 ± 0,04	0,91 ± 0,04*
CD8+, %	20,4 ± 0,6	16,2 ± 0,6*	21,7 ± 0,5	17,4 ± 0,9*
CD8+, абс	0,47 ± 0,03	0,54 ± 0,03	0,64 ± 0,04	0,53 ± 0,036 *
ИРИ	1,61 ± 0,08	1,72 ± 0,07*	1,64 ± 0,06	1,73 ± 0,05*

Примечание: * Значения достоверны по отношению к контрольной группе (P<0,05 -0,001)

Патологический процесс при ЮРА начинается в синовиальной оболочке сустава с нарушения микроциркуляции и поражения клеток, выстилающих синовиальную мембрану. В ответ на перечисленные выше изменения в организме больного образуются изменённые IgG, которые воспринимаются собственной иммунной системой как аутоантигены.

Изучение показателей В-системы иммунитет проводили определением общего пула В-лимфоцитов и концентрации основных классов иммуноглобулинов G, A и M (табл.4.).

Таблица 4.

Уровень В-лимфоцитов и иммуноглобулинов у обследованных детей

Показатели	Регион Приаралья		Ташкент и Таш. обл	
	1-я контр.гр.	1-я основ.гр.	2-я контр.гр.	2-я основ.гр.
CD20, %	24,8 ± 0,7	36,5 ± 1,3*	26,3 ± 0,8	35,2 ± 1,0*
CD20абс	0,57 ± 0,01	1,2 ± 0,02*	0,59 ± 0,01	1,07 ± 0,03*
IgG, г/л	8,7 ± 0,3	15,2 ± 0,4*	9,9 ± 0,3	14,3 ± 0,5*
IgA, г/л	1,2 ± 0,02	0,7 ± 0,02*	1,4 ± 0,02	0,8 ± 0,03*
IgM, г/л	0,9 ± 0,02	0,8 ± 0,01	1,2 ± 0,01	1,0 ± 0,02
ЦИК, усл.ед.	22,8 ± 0,5	68,6 ± 1,4*	23,4 ± 0,6	62,5 ± 1,3*

Примечание: * Значения достоверны по отношению к контрольной группе .

В наших исследованиях было выявлено, что уровень В лимфоцитов у всех детей с ЮРА резко повышено. Поскольку развитие иммунного ответа организма на антиген реализуется через процессы активации лимфоцитов, то

для определения влияния процесса воспаления на иммунную систему пациентов было изучено содержание лимфоцитов, экспрессирующих различные маркеры активации в периферической крови. Показано, что у больных детей с ЮРА отмечается повышение экспрессии маркеров активации лимфоцитов CD25 ($P < 0,01$) и в меньшей степени лимфоцитов, экспрессирующих маркер CD95 ($P < 0,05$) (табл.5).

Таблица 5.

Характеристика лимфоцитов с активационными маркерами у обследованных детей

Показатели	Регион Приаралья		Ташкент и Таш.обл	
	1-я контр.гр.	1-я основ.гр.	2-я контр.гр.	2-я основ.гр.
CD25,%	12,7 ± 0,6	23,4 ± 0,6*	13,4±0,5	21,2 ± 0,9 * [^]
CD25, абс	0,29 ± 0,01	1,23 ± 0,03*	0,3 ± 0,01	0,64 ± 0,02* [^]
CD95,%	23,8 ± 1,0	36,5 ± 1,1*	24,3 ± 0,8	34,5 ± 1,1*
CD95,абс	0,55 ± 0,02	1,23 ± 0,05	0,54 ± 0,01	1,04 ± 0,06*

Примечание: * Значения достоверны по отношению к контрольной группе [^] - достоверность данных между 1-ой и 2-й группы ($P < 0,05-0,001$)

Антитела, названные ревматоидным фактором, в присутствии комплемента взаимодействуют с аутоантигеном, и происходит формирование иммунных комплексов. ЦИК оказывают повреждающее воздействие, как на эндотелий сосудов, так и на окружающие ткани. В первую очередь страдает синовиальная оболочка сустава, в результате чего развивается артрит.

Анализ результатов проведенных исследований по изучению неспецифических факторов защиты у больных ЮРА показал сниженный уровень фагоцитарной активности на фоне повышения концентрации циркулирующих иммунных комплексов по сравнению с данными контрольной группы.

Анализ синтеза иммуноглобулинов показал, что концентрация IgA и IgM у больных детей была достоверно сниженной относительно показателей контрольной группы ($45,3 \pm 2,1$ мг/% и $57,6 \pm 2,8$ мг/%, $P < 0,05$), в то время как уровень иммуноглобулина G был существенно повышен ($1520 \pm 17,9$ мг/%, против $988 \pm 11,6$ мг/%) ($P < 0,01$). У детей с ЮРА из Приаралья отмечались достоверно высокие показатели IgG по сравнению с детьми из благоприятного региона ($P < 0,01$).

Таким образом, полученные результаты подтвердили, что для ЮРА характерна выраженная активация клеток иммунной системы, увеличение содержания В-лимфоцитов и концентрации IgG.

К настоящему времени доказана ключевая роль цитокинов в патогенезе ЮРА. При ЮРА, в условиях нарушенного иммунного ответа, происходят избыточная активация CD4+T лимфоцитов по Th1- типу и развитие острой фазы воспаления. Одним из основных признаков развития ЮРА является значительное увеличение количества фибробластоподобных синовиоцитов. Способность к пролиферации и устойчивость этих клеток к апоптозу обеспечиваются, в частности, гиперэкспрессией провоспалительных цитокинов и ростовых факторов в зоне прогрессирующего синовиального

воспаления. В дальнейшем дисбаланс между гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17А, ФНО α и потивовоспалительного цитокина- ИЛ-10, с преобладанием первых над вторыми поддерживает воспалительный процесс.

Согласно данным таблицы 6, уровень провоспалительного цитокина ИЛ-1 β у детей с ЮРА был достоверно повышенным, у детей, проживающих в регионе Приаралья в 3,8 раза, ($P < 0,001$). Этот показатель у детей группы сравнения был выше контрольных значений в 2,77 раза по сравнению с контрольной группы, ($P < 0,01$).

Таблица 6.

Уровень цитокинов у детей с ЮРА, (M \pm m)

Цитокины, пк/мл	Регион Приаралья		Ташкент и Таш.обл	
	1-я контр.гр.	1-я основ.гр.	2-я контр.гр.	2-я основ.гр.
ИЛ-1 β	17,8 \pm 0,9	68,5 \pm 2,1*	19,3 \pm 1,0	53,4 \pm 1,9*
ИЛ-6	17,3 \pm 0,6	37,4 \pm 0,6*	15,6 \pm 0,5	28,2 \pm 0,9 *^
ИЛ-17А	17,8 \pm 1,0	46,5 \pm 1,5*	20,3 \pm 0,8	38,5 \pm 1,3*^
ФНО α	18,6 \pm 0,9	48,4 \pm 1,3*	19,8 \pm 1,0	44,7 \pm 1,5*
ИЛ-10	5,4 \pm 0,2	18,2 \pm 0,8	4,8 \pm 0,1	17,4 \pm 0,7*

Примечание: *значения достоверны по отношению к контрольной группе ($P < 0,05 - 0,001$)

ИЛ-6 является мультифункциональным цитокином; рецепторы для ИЛ-6 обнаружены как на лимфоидных, так и нелимфоидных клетках. Он оказывает существенное влияние на многие органы и системы: кровь, печень, иммунную систему, обмен веществ; обладает пирогенными свойствами. Одной из основных функций ИЛ-6 является регуляция процессов созревания антител, продуцирующих В-лимфоцитов и самой продукции иммуноглобулинов. Уровень ИЛ-6 при ювенильном ревматоидном артрите достоверно повышен, причем его уровень у детей региона Приаралья достоверно выше, чем у детей группы сравнения ($P < 0,05$).

Установлено, что поляризация иммунного ответа в направлении образования Th17-клеток играет фундаментальную роль в иммунопатогенезе широкого спектра иммуновоспалительных заболеваний человека, включая ЮРА. ИЛ-17 играет роль в развитии воспалительного процесса в синовиальной оболочке. В наших исследованиях у детей с ЮРА уровни ИЛ-17А в сыворотке крови были значительно выше, чем у здоровых детей. Необходимо отметить, что у больных с ЮРА уровень сывороточного ИЛ-17А коррелировал с клиническими параметрами активности заболевания. Возможно, это свидетельствует о большей патогенетической значимости ИЛ-17 для развития воспалительных заболеваний суставов.

Большое значение в формировании воспаления, имеющего ряд общих иммунных механизмов при некоторых наиболее часто встречаемых ревматоидных заболеваниях (ЮРА, псориатическом артрите, подагре и др), принадлежит фактору некроза опухоли- α (ФНО- α). Изучение содержания сывороточного ФНО α у детей с ЮРА показало, что по сравнению с данными

контрольной группы, уровень этого цитокина у детей, проживающих в регионе Приаралья было в 2,6 раза был выше контрольных значений, а у детей группы сравнения ФНО α был в 2,25 раза выше значений контрольной группы.

ИЛ-10 -наиболее значимый противовоспалительный цитокин при заболеваниях суставов, который является одним из важнейших противовоспалительных цитокинов, продуцируется Т-лимфоцитами, преимущественно Т-хелперами 2-го типа, моноцитами. Противовоспалительный эффект ИЛ-10 реализуется через подавление активности макрофагов и Т-лимфоцитов, прежде всего синтеза этими клетками ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО α . Этот цитокин способен угнетать секрецию матриксных металлопротеиназ, ингибирует костимуляторную активность макрофагов, подавляет деструкцию хряща и других соединительнотканых структур сустава. Уровень ИЛ-10 у больных детей региона Приаралья был более чем в 3 раза выше значений контрольной группы, $P < 0,001$. Такая же картина наблюдалась у детей группы сравнения ($P < 0,001$). Повышенный уровень противовоспалительного цитокина – ИЛ-10 свидетельствует о выраженности хронического аутоиммунного воспаления.

Таким образом, активация Т- лимфоцитов и селективная роль отдельных цитокинов играет важную роль в развитии костной резорбции, а также в формировании околоуставного, а, в дальнейшем — и генерализованного остеопороза при хронических воспалительных заболеваниях суставов. Полученные результаты свидетельствуют о наличии у больных ЮРА дисрегуляции параметров иммунной системы центральных и периферических ее звеньев, особенно выраженной у детей из Приаралья.

Нами было проведено исследование по изучению уровня АЦЦП в сыворотке крови у 46 больных детей, проживающих в регионе Приаралья (1-я группа) и 24 детей, проживающих в Ташкенте и Ташкентской области (2-я группа). Контрольную группу составили практически здоровые дети, проживающие – 18 детей в г. Нукусе и 14 детей – в г.Ташкенте. Поскольку достоверного отличия в результатах контрольных групп не выявлено, их объединили в 1 группу.

Анализ результатов исследования показал, что уровень АЦЦП в сыворотке крови у больных детей 1-й и 2-й группы был достоверно выше, чем в контроле ($p < 0,001$ для обоих сравнений) (табл. 7).

Таблица 7.

Концентрация АЦЦП при ЮРА

Группы	Частота положительных результатов ($>5,0$ Ед/мл)	Количественный показатель
1-я группа (n=46)	22 (91,7%)	79,6 \pm 2,2 Ед/мл* [^]
2-я группа (n=24)	36 (78,3%)	73,3 \pm 3,4 Ед/мл*
Контрольная группа	0	3,4 \pm 0,1 Ед/мл

Примечание: * - достоверность данных между контрольной группой ($P < 0,001$); [^] - достоверность данных между 1 и 2 группой ($P < 0,05$)

Положительные результаты тестирования АЦЦП ($>5,0$ Ед/мл) имели 36 из 46 (78,3%) детей с ранним ЮРА и 22 из 24 (91,7%) случая при длительном ЮРА.

При анализе показателей АЦЦП у детей в зависимости от формы заболевания не было установлено достоверных различий.

Установлены достоверные отличия уровня АЦЦП в зависимости от степени активности процесса, так при обострения ЮРА наблюдались самые высокие показатели ($P<0,01$).

При изучении уровня АЦЦП в зависимости от активности воспалительной реакции выявлены следующие изменения: концентрация его при низкой активности ревматоидного процесса достоверно ниже и чем при обострении ($P<0,01$).

Таким образом, уровень АЦЦП имеет непосредственное влияние на клиническое течение ЮРА и может являться маркером для ранней диагностики ЮРА у детей.

Проведенное клиничко-иммунологическое обследование детей с ЮРА выявило десинхронизацию в работе иммунной системы, которая проявляется в десинхронизации факторов неспецифической защиты и повышения уровня провоспалительных цитокинов. Вероятно, эти изменения связаны в активной фазе болезни с яркой защитной реакцией организма, а при длительной антигенной стимуляции - с истощением функциональной активности иммунной системы. Доказано, что выраженность дисбаланса в иммунной системе зависит от места проживания детей, так у детей Приаралья отмечались достоверно значимые изменения в иммунограмме. Установлено, что положительные результаты АЦЦП, выявленные у детей с ЮРА, могут служить индикаторами более тяжелого течения с формированием неблагоприятного прогноза и, в связи с этим являться основанием для раннего назначения агрессивной терапии.

В пятой главе **«Клиничко-иммунологическая эффективность проведенных терапевтических мероприятий у детей с ювенильным ревматоидным артритом»** диссертации показаны результаты проведенных терапевтических мероприятий у детей с ЮРА. Оценка эффективности применения пульс терапии метипреда в комбинации с метотрексатом была оценена среди 34 детей, которые составили основную группу. Группу сравнения составили 20 детей, находившиеся на базисной терапии.

Назначение детям ЮРА пульс-терапии и метотрексата вызвало по сравнению с традиционным лечением существенное снижение активности воспалительного процесса, приводя через 12 месяцев к достоверному снижению таких показателей, как число болезненных и воспаленных суставов, индекс Ричи, число системных проявлений на 1 больного, снижение показателей СОЭ и СРБ, которые в основной группе достигали контрольных значений.

Таким образом, применение прогностического подхода для определения угрозы неблагоприятного исхода ЮРА является современным и эффективным

путем профилактики прогрессирования заболевания и выбора наиболее оптимального варианта терапевтической тактики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Манифестация ЮРА характерна для детей, испытывающих постоянное влияние напряженной экологической обстановки, что является подтверждением ранее высказанного предположения, что ЮРА является генетически детерминированной болезнью, а экологическое неблагополучие окружающей среды, при прочих равных условиях, может играть роль триггера заболевания с более тяжелым течением.
2. У детей с ЮРА, проживающих в экологически неблагоприятном регионе факторами риска развития явились: наследственная предрасположенность (42,5%), анте- и перинатальная патология (51,8%), аллергические заболевания (52,4%), глистная инвазия (39,4%), вирусная и бактериальная инфекции (52,03%).
3. Для детей с ЮРА, проживающих в Приаралье, характерно снижение числа Т-лимфоцитов и его субпопуляционного состава (CD4+ и CD8+) в 1,2 раза, фагоцитарная активность снижена на 7,7%. Снижен уровень IgA (в 1,7 раза), IgM (в 1,2 раза), число киллерных клеток (1,5 раза) и повышен уровень В-лимфоцитов (в 1,47 раза), IgG (в 1,74 раза) и уровень ЦИК (в 3 раза);
4. В сыворотке крови у детей с ЮРА, проживающих в регионе Приаралья, выявлено резкое повышение как провоспалительных (ИЛ-1 β в 2,2 раза, ИЛ-6 в 2 раза, ИЛ-17А и ФНО α в 2,6 раза), так и противовоспалительных (ИЛ-10 в 3 раза) цитокинов;
5. Установлено, что 78,3% детей с ранним ЮРА имели положительные результаты тестирования АЦЦП, что является маркером неблагоприятного прогноза течения ЮРА и может быть основанием для раннего назначения терапии;
6. Установлено, что пульс-терапия у детей с ЮРА может быть использована для повышения общего эффекта ГК одновременно с пероральным приемом или с целью постепенного снижения и дальнейшей полной отмены приема ГС внутрь. Эффективность использования метотрексата как базисного средства зависит от сроков назначения препарата и необходимость его в течение первых 6 месяцев заболевания.
7. Синхронное проведение пульс терапии кортикостероидами (метилпредом) и цитостатиками (в данном случае - метотрексатом) позволил уменьшить активность заболевания, сократить время начала действия базисного препарата, снизить частоту побочных реакций и улучшить показатели иммунологического статуса у детей с ЮРА.

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL UNDER THE SCIENTIFIC
COUNCIL FOR AWARDED SCIENTIFIC DEGREES
DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 AT THE INSTITUTE OF
IMMUNOLOGY AND HUMAN GENOMICS**

INSTITUTE OF IMMUNOLOGY AND HUMAN GENOMICS

KAIPBEKOVA GULBAKHAR KONYSBAYEVNA

**CLINICAL-IMMUNOLOGICAL CHARACTERIZATION OF JUVENILE
RHEUMATOID ARTHRITIS IN CHILDREN UNDER CONDITIONS OF
ENVIRONMENTAL ADVERSITY**

**14.00.36 – Allergology and Immunology
14.00.09 – Pediatrics**

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

TASHKENT-2023

The topic of the doctoral (PhD) dissertation was registered by the Supreme Attestation Commission at the Ministry of Higher Education, Science and Innovations of the Republic of Uzbekistan under No.

Dissertation has been done at The Institute of Immunology and human genomics.

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, and English (resume)) was posted on the website of Scientific Council (www.immuno.uz) and the Information–Educational Portal “ZiyoNet” (www.ziyo.net).

Scientific advisers: **Musakhodjaeva Diloram Abdullaevna**
Doctor of Biologii, professor,

Musajanova Lolakhon Khalildjanovna
Doctor of Medicine

Official opponents: **Rakhmankulova Zukhra Zhandarovna**
Doctor of Medicine

Shamsiev Furkat Mukhitdinovich
Doctor of Medicine, Professor

Leading organization: **Samarkand State Medical University**

The defense of the dissertation will be held on " ____ " _____ 2023 at _____ o'clock at the meeting of the Scientific Council DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 at the Institute of immunology and human genomics (Address: 74, acad. Y.Gulamovstr., Tashkent, 100060. Tel/Fax: (+99871)207-08-30, e-mail: immunology@academy.uz).

The dissertation can be looked though in the Information Resource at the Institute of immunology and human genomics (registered under No ____).(Address: 74, acad. Y.Gulamovstr., Tashkent, 100060. Tel/Fax: (+99871)207-08-30).

Abstract of the dissertation was distributed on « ____ » _____ 2023 y.

(Mailing report number ____ on « ____ » _____ 2023y).

T.U.Aripova

Chairman of the Scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences, professor, academician

U.P.Nabieva

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

A.A. Ismailova

Chairman of the academic seminar under the scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

Purpose of the study: to investigate the clinical and immunological characteristics of juvenile rheumatoid arthritis in children residing in Karakalpakstan and to develop early diagnostic methods to justify a differentiated approach to its treatment.

The object of the research work involved 130 children aged from 3 to 18 years with juvenile rheumatoid arthritis (JRA). Among them, 76 patients resided in an adverse region (Republic of Karakalpakstan), while 55 patients lived in an environmentally favorable region (Tashkent city and Tashkent region). A control group consisted of 34 practically healthy children of the same age, including 18 children living in Nukus city and 16 children residing in Tashkent city.

The scientific novelty of the research:

for the first time, a comprehensive clinical and immunological examination of children with Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA) was conducted in a comparative aspect, allowing for a more precise understanding and supplementation of the pathogenesis features;

it was first identified that environmental factors contribute to a more severe course of JRA;

it was initially demonstrated that the severity of immune system imbalances depends on the place of residence, with children residing in the Aral Sea region showing more profound changes in immune system parameters;

the study revealed that JRA is characterized by a decrease in indicators of the T-cell immune response, phagocytic activity, IgA, IgM, and an increase in killer cells, B-lymphocytes, and IgG levels;

when investigating the cytokine profile in the blood serum of children with JRA, it was found that the levels of both anti-inflammatory (IL-4) and pro-inflammatory (IL-6, IL-17A, IL-18, and TNF α) cytokines were significantly elevated, with more pronounced changes observed in children living in the Aral Sea region;

it was established that anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (ACCP) serve as a marker of an unfavorable prognosis for the course of JRA, which may be a basis for early therapy initiation;

the appropriateness and high efficacy of pulse therapy, including methotrexate, have been substantiated and proven.

Implementation of the research results. A methodological recommendation titled "Nonspecific Immune Factors in Juvenile Rheumatoid Arthritis" has been developed and implemented in practical healthcare, particularly in 2016 year (Conclusion No. 8Н-Д/55 dated 21.09 by the Ministry of Healthcare of the Republic of Uzbekistan). The inclusion of pulse therapy with methylprednisolone and methotrexate contributes to a 2.6-fold improvement in treatment tactics for children with JRA. Achieving remission in the main group was observed twice as often as in the comparison group.

The structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, literature review, a chapter on research materials and methods, three

chapters of original research, conclusions, findings, practical recommendations, and a list of references, including 194 sources. The dissertation spans 125 pages, excluding the referencelist.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Каипбекова Г.К. Распространение и особенности суставной болезни инбридинга в республике Каракалпакстан // Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент. 2006, №5. – С.88-89 (14.00.00. №3)
2. Каипбекова Г.К, Джубатова Р.С. Некоторые параметры иммунной системы у детей больных ювенильным ревматоидным артритом, проживающих в регионе Приаралья // Физиология и патология иммунной системы Иммунофармакогеномика. Москва. 2011, Т.15, №12. - С.13-20 (14.00.00. №146)
3. Каипбекова Г.К. Гормональные особенности течения ювенильного ревматоидного артрита // Педиатрия. Ташкент. 2012, №3-4, - С.75-78 (14.00.00. №16)
4. Каипбекова Г.К, Мусаджанова Л.Х. Концентрация некоторых гормонов у детей с ювенильным ревматоидным артритом // Медицинский журнал Узбекистана. Ташкент. 2014, №5. – С.33-35 (14.00.00. №8)
5. Каипбекова Г.К. Состояние тиреоидных гормонов у больных ювенильным ревматоидным артритом в условиях экологического неблагополучия // Медицинский журнал Узбекистана. Ташкент. 2014, №6. – С.52-54 (14.00.00. №8)
6. Каипбекова Г.К. Особенности продукции провоспалительных цитокинов в зависимости от степени активности ювенильного ревматоидного артрита // Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент. 2014, том 2, - С.48-89 стр. (14.00.00. №3)
7. Каипбекова Г.К., Мусаджанова Л.Х. Некоторые клинические проявления ювенильного ревматоидного артрита // Toshkent tibbiyot akademiyasi axborotnomasi. Ташкент. 2014.-№2, -С.75-78 (14.00.00. №13)
8. Каипбекова Г.К., Мусаджанова Л.Х. Концентрация некоторых гормонов у детей с ювенильным ревматоидным артритом // Медицинский журнал Узбекистана. Ташкент.2014.-№5.- С.33-35.(14.00.00. №8)
9. Каипбекова Г.К., Абдуразакова З.К., Мусаджанова Л.Х. Роль различных факторов при формировании патологического процесса у детей с ювенильным ревматоидным артритом // Педиатрия. Ташкент. 2014.-№1-2.-С.37-40. (14.00.00. №16)
10. Каипбекова Г.К., Мусаджанова Л.Х. Оптимизация лечебной тактики при ювенильном ревматоидном артрите у детей // Медицинский журнал Узбекистана. Ташкент.2016, -№4.- С.33-37. (14.00.00. №8)
11. Каурбекова Г. К., Musadjanova L. Kh. The immune system indicator features of patients with juvenile rheumatoid arthritis // European journal of pharmaceutical and medical research., www.ejpmr.com, 2020,7(3), P.36-39

https://storage.googleapis.com/journal-uploads/ejpmr/article_issue/1582888701.pdf

12. Каурбеккова Г. К., Musakhodjaeva D. A. The immune system indicator features of patients with juvenile rheumatoid arthritis // European journal of pharmaceutical and medical research, www.ejpmr.com, 2020,7(3), P. 321-325 [1582954242.pdf \(storage.googleapis.com\)](https://storage.googleapis.com/journal-uploads/ejpmr/article_issue/1582954242.pdf)
13. Каурбеккова Г.К., Мусаходжаева Д.А. Уровень провоспалительных цитокинов у детей с ювенильным ревматоидным артритом // Тиббиетда янги кун. Ташкент. 2021, -№6, -С. 518-521. (14.00.00. №22)

II бўлим (II часть; II part)

14. Каурбеккова Г.К., Мамбетов К.Н., Джамбергенова Ж. Сроки восстановления почечных функций и некоторые вопросы по реабилитации больных, перенесших острую почечную недостаточность акушерской этиологии. // Современные методы и методика преподавания в медицинских ВУЗах. Материалы Республиканской учебно-методической конференции 7-8 января 2008 г. –С.241-24.
15. Каурбеккова Г.К., Джубатова Р.С. Клиническая характеристика ювенильного ревматоидного артрита у детей в условиях экологического неблагополучия // Современные подходы к оказанию медицинской помощи детям. Ташкент. 26 октября 2010 г. –С.35-36.
16. Каурбеккова Г.К., Джубатова Р.С., Сулейманов А.С. Современные подходы к терапии ювенильного ревматоидного артрита у детей раннего возраста // “Медико-организационные аспекты оказания помощи детям и подросткам” Материалы Республиканской научно-практической конференции 23 марта 2011 г., -С.159-160.
17. Каурбеккова Г.К., Джубатова Р.С. Концентрация цитокинов в сыворотке крови у больных с ювенильным ревматоидным артритом // Медицинская иммунология. СПб. 23-26 май 2011г. Том.13, -№4-5, -С.365.
18. Каурбеккова Г.К., Musakhodjaeva D.A, Musadjanova L. Kh. Influence of pulce therapy in treatment options for immune system in children with juvenile rheumatoid arthritis // II international Scientific-Practical conference «Medicine pressing Questions». Baku, Azerbaijan. 2013, April 20-21, -P.69
19. Каурбеккова Г.К., Musakhodjaeva D.A., Djubatova R.S. Basic and clinical immunology – 3034. Peculiarities of parameters immune system in juvenile rheumatoid arthritis // World Allergy Organization journal. 23 april 2013, 5.516. Impact Factor; 1.041. SJR
20. Каурбеккова Г.К., Мусаджанова Л.Х. Параметры иммунного статуса детей с ювенильным ревматоидным артритом // Российский иммунологический журнал. 2013, Том 7(16), №2-3, -С.231
21. Каурбеккова Г.К., Мусаджанова Л.Х. Роль наследственных и средовых факторов в возникновении патологического процесса у детей при ювенильном ревматоидном артритом // VII съезд педиатров Узбекистана

- «Приоритетные направления и модернизация охраны здоровья детей в Узбекистане». Сб.тезисов.-Ташкент.-2014. -С.67.
22. Каипбекова Г.К., Мусаджанова Л.Х. Некоторые параметры гормональной системы у детей с ювенильным ревматоидным артритом // VII съезд педиатров Узбекистана «Приоритетные направления и модернизация охраны здоровья детей в Узбекистане». Сб.тезисов.-Ташкент.-2014.-С.65.
23. Каипбекова Г.К., Мусаходжаева Д.А. Иммунопатогенез ювенильного ревматоидного артрита // IX Всемирный конгресс по иммунопатологии и респираторной аллергии. Сочи-Дагомыс, Россия. 2014. 9-12 октября, Ж.Аллергология и иммунология. Москва.-2014.-Том.15 №3.-С.222.
24. Каипбекова Г.К., Мусаходжаева Д.А. Показатели врожденного иммунитета при ювенильном ревматоидном артрите у детей, проживающих в регионе Приаралья // V Ежегодная Международная Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы медицины». Баку, Азербайджан. 29-30 апреля 2016. –С.60-70
25. Kaipbekova G.K., Musakhodjaeva D.A. Cytokine profile of patients with juvenile rheumatoid arthritis// II International Seminar AMPs, 21 July, 2022. Saint Petersburg Russia. P.44
26. Каипбекова Г.К., Джубатова Р.С. Неспецифические факторы иммунитета при ювенильном ревматоидном артрите // Методические рекомендации. Ташкент, 2012. 18 с.