

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

АРИПОВА НОЗИМА АБРАРОВНА

**ТИЗИМЛИ СКЛЕРОДЕРМИЯ ТУРЛИ КЕЧИШ ВАРИАНТЛАРИДА
ҚОН ЗАРДОБИДАГИ ЦИТОКИНЛАРНИНГ КЛИНИК АҲАМИЯТИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

**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)

Арипова Нозима Аббаровна

Тизимли склеродермия турли кечиш вариантларида
қон зардобидаги цитокинларнинг клиник аҳамияти..... 5

Арипова Нозима Аббаровна

Клиническое значение сывороточных цитокинов при различных
вариантах течения системной склеродермии..... 21

Aripova Nozima Abrarovna

The clinical significance of the serum cytokines in various types
of the course of the systemic scleroderma..... 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 43

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

АРИПОВА НОЗИМА АБРАРОВНА

**ТИЗИМЛИ СКЛЕРОДЕРМИЯ ТУРЛИ КЕЧИШ ВАРИАНТЛАРИДА
ҚОН ЗАРДОБИДАГИ ЦИТОКИНЛАРНИНГ КЛИНИК АҲАМИЯТИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

**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 В2021.2.PhD/Tib1874 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Джураева Элнара Рустамовна
тиббиёт фанлари номзоди, доцент

Расмий оппонентлар:

Ахмедов Халмурод Садуллаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Абдуллаев Акбар Хатамович
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Тошкент педиатрия тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2023 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтди. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

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

Диссертация автореферати 2023 йил «___» _____ да тарқатилди.

(2023 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

А.Г. Гадаев

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

Д.А. Набиева

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

А.Л. Аляви

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Тизимли склеродермия (ТСД) - бириктирувчи тўқиманинг тизимли касалликлари гуруҳига кириб нафақат ревматология балки тиббиёт ва биологиянинг қатор бошқа соҳаларининг ҳам муҳим ижтимоий-иқтисодий муаммолардан биридир. Европа антиревматик лигасининг маълумотларига кўра, «...ТСД билан касалланиш даражаси йилига 1 миллион аҳолига 4 дан 20 тагача бўлган кишини ташкил этади ва ушбу кўрсаткич аёлларда эркакларга нисбатан 3-7 баробар юқори»¹. Касалликнинг оғир шакли, тез тарқалиш ва барча ички аъзоларнинг зарарланиши, қисқа фурсатларда беморларнинг ногиронлиги ва ўлимга олиб келиши билан характерланади. Сўнгги йилларда ТСД билан 10 йиллик яшаш давомийлиги диффуз шаклида 65%ни, лимитирланганда - 91-93% ни ташкил этмоқда. Шу сабабли ТСД нинг турли клиник шаклларида унинг оқибати фарқини инобатга олиб эрта ташхислаш муҳим прогностик аҳамият касб этади. Чунки касалликнинг бошланғич даври унинг кечишини тахмин қилишга ёрдам беради, бу эса ТСДни эрта ташхислаш ва даволашда тизимли ёндашувни ҳамда муаммони ҳал қилишда кейинги тадқиқотларни ўтказишни талаб қилади.

Жаҳонда бугунга қадар олиб борилаётган тадқиқотлар аутоиммун касалликларни эрта аниқлаш ва даволашга асосланган бўлиб, бу уларни оқибатига ўз ижобий таъсирини кўрсатмоқда. Шу сабабли ТСДли беморларни ташхислашни мукаммаллаштириш, профилактика чораларини мувофиқлаштириш ва самарадорлигини ошириш бўйича тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бириктирувчи тўқима тизимли касалликлари ва уларнинг келиб чиқишига сабаб бўладиган хавф омилларига қарши курашиш ҳамда олдини олиш бўйича дастурлар ишлаб чиқиш, олдини олиш чора-тадбирларини такомиллаштириш ҳозирги кунда долзарб вазифаларидан бири ҳисобланади.

Республикамиз тиббиёт ходимлари олдида аҳолига кўрсатилаётган тиббий хизматни юқори даражага кўтариш, жумладан, уни халқаро стандартлар талабига мувофиқлигини таъминлаш бўйича қатор вазифалар қўйилган. «...Мамлакатимизда кўрсатилаётган малакали тиббий ёрдам кўрсатиш, тиббий-ижтимоий хизматларнинг ҳаммабоплигини ва кўламини таъминлаш, аҳоли орасида соғлом турмуш тарзини тарғиб этиш, ташхислаш ва даволашнинг замонавий усуллари амалиётга жорий этиш...»² борасидаги муаммоларни ҳал этиш бўйича кенг кўламли комплекс чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Шундан келиб чиққан ҳолда, ТСД билан оғриган беморларни касалликнинг клиник шакли, кечиши ва фаоллигига кўра ташхисини такомиллаштириш, шунингдек, ички аъзолар томонидан юзага келадиган салбий оқибатлар ривожланишини олдини олиш ва ногиронлик хавфини камайтириш учун амалиётда қўлланилаётган даволаш усуллари

¹Kowal-Bielecka, O.; Fransen, J.; Avouac, J.; Becker, M.; Kulak, A.; Allanore, Y.; Distler, O.; Clements, P.; Cutolo, M.; Czirjak, L.; et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. Ann. Rheum. Dis. 2017, 76, 1327–1339.

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

мувофиқлаштириш бўйича кейинги тадқиқотларни ўтказиш муҳим ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022 - 2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги ва 2022 йил 25 апрелдаги ПҚ-215-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдамани аҳолига яқинлаштириш ва тиббий хизматлар самарадорлигини ошириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ҳозирги вақтда ТСД билан касалланган беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш ва ногиронлик ривожланишини олдини олишнинг муҳим вазифаларидан бири ушбу касалликни эрта ташхислаш билан бир қаторда, клиник шаклига кўра унинг кечиши, фаоллиги бўйича ички аъзолар зарарланишини ўз вақтида аниқлаш ва олдини олиш ҳисобланади. Капрельянц Е.Ю. ва ҳаммуаллифлари томонидан олиб борилган мета-таҳлилда ТСД билан оғриган беморларда юқори ногиронлик ва ўлим кўрсаткичи самарали давонинг йўқлиги натижасида ички аъзоларда авж олиб боровчи фиброзланиш, дисфункция ва етишмовчилик оқибати эканлиги келтирилган.

Бугунги кунда ТСДда хужайравий ва гуморал иммун жавобнинг бузилиши механизмлари, касалликнинг кечиши ва фаоллиги негизида иммун жавоб ўзгаришлари кенг ўрганилиб келинмоқда ҳамда таргет давони такомиллаштириш бўйича қатор тадқиқотлар олиб борилмоқда. Яллиғланишга қарши цитокинларининг, хусусан, интерлейкин-4 (ИЛ-4) ва интерлейкин-13ни (ИЛ-13) ТСД патогенези ва даволашда ҳал қилувчи омил эканлигига алоҳида эътибор қаратилган (G.Gasparini., E. Cozzani 2019); Интерлейкинларнинг ТСД касаллигини ривожланишидаги аҳамияти юқори эканлиги таъкидланган [Н.Н. Потееаев-2013, Kucharz EJ-2021]. ТСДда махсус аутоантиналар, хусусан, антинуклеар антитана (ANA), анти-Scl-70 антитанасига қарши антиген (anti-Scl70), антицентромер антитаналарнинг (АЦА А/В) аъзолар зарарланиши билан патогенетик боғлиқлиги баҳоланган (I.Cavazzana., 2023, А. Черу., 2022); ТСД билан касалланган беморларда иммунологик ўзгаришлар ички аъзолар зарарланишини маркери сифатида ўрганиш соҳасида йирик тадқиқотлар олиб борилмоқда (А. Rosendahl, K.Schönborn ва бошқ., 2022).

Ўзбекистонда сўнгги йилларда ТСДни ўрганишга бағишланган қатор илмий ишлар олиб борилмоқда. Тадқиқотларнинг аксарияти иммуно-патогенетик механизмларни, касалликни фаоллигини аниқлаш, эрта

ташхислаш, ички аъзоларнинг зарарланиши, тизимли асоратларни ўрганиш шунингдек даволашни мувофиқлаштириш соҳасида олиб борилмоқда. Бир қатор тадқиқотлар тизимли склеродермияни эрта ташхислаш (Хамроева Ю.С., 2022); лимитирланган склеродермияни даволашда организмнинг молекуляр-биокимёвий кўрсаткичларга асосланган ҳолда такомиллаштириш (Иноятов Д.А., 2021); болаларда лимитирланган склеродермиянинг клиник-иммунологик тавсифи, даволаш усуллари оптималлаштириш (Мун А. В., 2021); тизимли склеродермиянинг иккиламчи профилактикасини мувофиқлаштиришда прогестерон етишмовчилиги коррекциясининг аҳамияти (Ахмедов Х.С., 2007) каби ишларда ўз аксини топган.

Юқорида келтирилган адабиётлар таҳлилидан хулоса қиладиган бўлсак, тизимли склеродермияни янада чуқурроқ ўрганиш клиник тавсифи, эрта ва дифференциал ташхисоти масалалари бўйича илмий изланишлар етарлича олиб борилмаган. Бундан ташқари, мазкур патологик жараёнларда иммунологик кўрсаткичларни касалликнинг клиник шакли, фаоллиги, кечиши билан боғлиқлигини баҳолашга эътибор қаратилмаганлиги сабабли бу илмий изланишни олиб бориш аҳамиятга молик.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий - тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №01.1500214-сон «Ички касалликлар ташхисоти, профилактикаси ва даволашни такомиллаштиришнинг янги усуллари ишлаб чиқиш» (2021-2023 йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади тизимли склеродермиянинг турли кечиш вариантларида қон зардобидаги цитокинларнинг клиник ва диагностик аҳамиятини баҳолашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

тизимли склеродермия турли кечиш вариантларининг клиник хусусиятларини аниқлаш;

тизимли склеродермияни ташхислаш ва фаоллик даражасини баҳолашда қон зардобидаги махсус аутоантитаналар (ANA, анти-Scl-70, АЦА-A/B), С-реактив оксилнинг аҳамиятини тавсифлаш;

тизимли склеродермияли беморларда қон зардобидаги яллиғланиш медиаторлари (ИЛ-1бетта, ИЛ-4) кўрсаткичларини таҳлил қилиш;

тизимли склеродермия билан оғриган беморларда қон зардобиди цитокинлари (ИЛ-1бетта, ИЛ-4), С-реактив оксил миқдорини касалликнинг шакли, фаоллиги, кечиши ва клиник кўриниши билан ўзаро боғлиқлигини ўрганиш;

тизимли склеродермия турли кечиш вариантларида қон томирлари доплерографияси натижаларини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2021-2023 йилларда Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникасининг ревматология ва артрология, кардиоревматология бўлимларида шифохона шароитида даволанган ҳамда артрологик ихтисослаштирилган амбулатор даволаш курси бўлимида амбулатор шароитда кузатилиб муолажалар қабул қилган 94 нафар тизимли

склеродермиянинг 55 та диффуз ва 39 та лимитирланган шакли билан оғриган беморлар, назорат гуруҳига ревматологик анамнезга эга бўлмаган 20 нафар соғлом кўнгиллилар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида (EScSG) фаоллик шкаласи, G.P.Rodnan тахрирланган тери ҳисоби шкаласи, беморлар қон зардоби, қўл артерияси доплерографияси танлаб олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, биокимёвий, иммунологик, иммунофермент, рентгенологик, эндоскопик, ультратовуш ва статистик текширув усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

тизимли склеродермиянинг турли кечиш вариантларида фаол яллиғланиш синамаларининг қон зардобидagi цитокинлар билан ўзаро боғлиқлик даражаси аниқланган;

касалликнинг диффуз шаклида ANA ва анти-Scl-70 1,5-2 баробарга лимитирланган шаклига нисбатан баландлиги, аксинча АЦА-А/В кўрсаткичларининг лимитирланган шаклида 2 баробар ортиши эрта ташхисий мезонлари сифатида асосланган;

тизимли склеродермиянинг диффуз шаклида 50% дан ортиқ беморларда қўл йирик ва ўрта артерияларида коллатерал тип, лимитирланган шаклида эса асосан магистрал типдаги қон оқими кузатилиши асосланган;

тизимли склеродермиянинг турли клиник вариантларида интерлейкинлар (хусусан, ИЛ-4) касалликнинг фиброз жараёнини ривожланишида прогностик маркёр сифатида қўлланилиши аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижаси қуйидагилардан иборат:

тизимли склеродермияли беморларда G.P.Rodnan тахрирланган тери ҳисоби шкаласи бўйича тери шикастланиши касалликнинг турли клиник шаклларида боғлиқ ҳолда ўзгариши асосланган;

тизимли склеродермияда яллиғланиш маркёрлари (ЭЧТ, СРО, $\alpha 2$ -глобулин, γ -глобулин) турли клиник шаклларида ўзгаришларининг хусусиятлари таҳлил қилинган;

қўл артерия томирларининг гемодинамик бузилишларини тимизли склеродермиянинг клиник шаклларида боғлиқ бўлиши асосланган;

тизимли склеродермияда интерлейкинларни яллиғланиш синамалари, аутоантитаналар, тери шикастланиши ва касалликнинг клиник шакллари билан ассоциациясини тадқиқ қилиш орқали ташхислаш такомиллаштирилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги Тадқиқотни амалга оширишда қўлланилган назарий ҳамда амалий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг керакли миқдорда эканлиги, етарли даражада материал йиғилганлиги, қўлланилган текширув усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган клиник, иммунологик, инструментал ва статистик усуллар асосида ишлов берилганлиги, шунингдек тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ва олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларини илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти тизимли склеродермиянинг турли кечиш вариантларида цитокинларни яллиғланиш синамалари, аутоантитаналар, тери шикастланишининг ўзаро боғлиқлигини тадқиқ қилиш билан ташхислашни такомиллаштириш орқали касалликка эрта ташхис қўйиш, васкуляр оқибатларни келиб чиқиши, ривожланиши ва уни асоратларини олдини олиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти тизимли склеродермияли беморларни эрта ташхислаш, нохуш оқибатларини прогноз қилиш ҳамда эрта даврларида даволаш, касалликнинг асоратлари ҳамда беморларнинг ногиронлигини олдини олиш ва уларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. ТСД турли кечиш вариантларида қон зардобадаги цитокинларининг клиник ва диагностик аҳамиятини ўрганиш ҳамда таҳлил қилишдаги янгича ёндашувларни ишлаб чиқиш бўйича олиб борилган тадқиқот натижалари Хоразм вилоят кўп тармоқли тиббиёт маркази ревматология бўлими бўйича 28.01.2023 йилдаги 17-И-сонли буйруқ ҳамда Сурхондарё вилояти Шеробод туман кўп тармоқли тиббиёт маркази ревматология бўлими бўйича 30.01.2023 йилдаги 124-Т-сонли буйруқ билан амалиётга жорий этилган;

тизимли склеродермиянинг турли кечиш вариантларида фаол яллиғланиш синамаларининг қон зардобадаги цитокинлар билан ўзаро боғлиқлигини эрта ташхислаш касалликни даволаш чора тадбирларини мувофиқлаштиришга имкон берди. Натижада беморнинг шифохонада бўлиш даврининг бир неча кунга қисқартирилиши ҳисобига дори-дармон кам талаб этилган;

тизимли склеродермиянинг турли кечиш вариантларида қон зардобадаги аутоантитаналарни аниқлаш усулини татбиқ этиш орқали касаллик асоратларини ривожланишини, уларни олдини олиш чора тадбирларини ишлаб чиқилиб тадқиқотга жалб қилинган бир бемор ҳисобидан 409 000 сўм маблағ иқтисод қилинишига эришилган;

таклиф қилинган тизимли склеродермия билан касалланган беморларда кўл артериясини доплер текшируви усулини татбиқ этиш натижасида беморлардаги томирларда қон оқими ўзгариши барвақт аниқланган, кузатилиши мумкин бўлган асоратлар олди олинган ҳамда бартараф этиш чора тадбирлари ишлаб чиқилиб, тадқиқотга жалб қилинган бир бемор ҳисобидан 504 000 сўм маблағ иқтисод қилинишига эришилган;

таклиф қилинган яллиғланишга қарши цитокин бўлган интерлейкин-4 миқдорини аниқлаш, тизимли склеродермия билан касалланган беморларда ички аъзолар фиброзини эрта ташхислаш ва прогнозлаш чора тадбирларини мувофиқлаштиришга имкон берди. Бунинг натижасида сарф-харажат камайиб, иқтисодий самарадорлиги хар бир бемор учун 468 000 сўм маблағ иқтисод қилинишига эришилган.

Олинган натижаларнинг амалиётга жорий этилиши натижасида ТСД касаллигининг турли шаклларида қон зардобадаги цитокинлар ва махсус

аутоантитаналарнинг ўзгаришига қараб касалликка аниқ ташхис қўйиш, фиброз жараёнларини прогноз қилиш, асоратларини олдини олиш ва даволашни оптималлаштириш ҳамда касаллик оқибатини яхшилаш имконини берган. Арипова Нозима Аббаровнанинг “Тизимли склеродермия турли кечиш вариантларида қон зардобдаги цитокинларнинг клиник аҳамияти” мавзусида илмий янгиликларни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича Соғлиқни сақлаш вазирлигига Тошкент тиббиёт академиясининг 2022 йил 15 декабрдаги 03/5365 сонли хати юборилган.

Тадқиқот натижаларининг апробация. Мазкур тадқиқот натижалари 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 12 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан 3 таси Республика ва 3 таси халқаро илмий журналларда нашр этилган.

Диссертация тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, 3 та асосий боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 100 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурияти асосланган, унинг мақсади, вазифалари, объект ҳамда предметлари белгиланган, республика фан ва технологиялар ривожланишининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, ишнинг назарий ҳамда амалий аҳамияти очиб берилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, тадқиқот натижаларини амалиётга тадбиқ этиш, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Тизимли склеродермиянинг этиологияси, патогенетик механизмлари ва клиник кечишига замонавий қарашлар (адабиётлар шарҳи)»** номли биринчи бобида хорижий ва маҳаллий адабиётлар шарҳи келтирилган. Бунда ТСДнинг этиологияси, патогенезига замонавий қарашлар ҳамда цитокинларнинг патогенетик механизмлардаги ўрни ёритиб берилган. Шунингдек, ТСДнинг турли клиник шакллари бўйича таъсифи ва ўзига хос хусусиятлари, касалликга ташхис қўйиш ва фаоллигини баҳолаш услубларининг патогенетик асосларига замонавий ёндашуви тўғрисидаги маълумотлари тақдим этилган, мазкур муаммонинг илмий жиҳатдан ҳал этилишининг муаллифлик ёндашуви ишлаб чиқилган.

Диссертациянинг **«Тизимли склеродермияли беморларнинг тадқиқот услублари ва тадқиқот гуруҳларининг клиник тавсифи»** деб номланган иккинчи бобида беморларнинг умумий клиник тавсифи, тадқиқот усуллари, умумий ва махсус текширув усуллари, текширув натижаларини статистик ҳисоблаш усуллари акс эттирилган. Клиник тадқиқот 2021-2023 йилларда Тошкент тиббиёт академиясининг кўп тармоқли клиникаси ревматология,

кардиоревматология ва артрологик ихтисослаштирилган амбулатор даволаш курси бўлимларида олиб борилди. ТСД ташхиси замонавий клиник тавсияномаларда келтирилган тасниф меъзонлар шунингдек, 2013 йилда қабул қилинган ACR/EULAR мезонлари ва EULAR/EUSTAR 2016 йилдаги халқаро тавсияномасига асосланиб қўйилган. Тадқиқот ишига 19 ёшдан 71 ёшгача (ўртача ёши $45,04 \pm 1,36$ ёш) бўлиб, касалликнинг давомийлиги диффуз шаклида ўртача $6,9 \pm 0,76$ йилни, лимитирланган шаклида эса $8,2 \pm 1,85$ йилни ташкил этган жами 94 нафар беморлар жалб этилди. Улардан 55 нафари ТСДнинг диффуз шакли (48 нафар аёл (87,3%) ва 7 нафар эркак (12,7%)) ҳамда қолган 39 таси лимитирланган шакли (30 нафар аёл (76,9%) ва 9 нафар эркак (23,1%)) беморлардан иборат. Назорат гуруҳи сифатида ТСД билан касалланган беморларга жинси, ёши, бўйича мутаносиб бўлган 17та (85%) аёл ва 3та (15%) эркакдан иборат 20 та соғлом шахслар олинди.

Барча беморлардан G.P. Rodnan тахрирланган тери ҳисоби шкаласи бўйича тери қаттиқлашиши ва зарарланиши даражаси аниқланди. Бунинг учун тананинг 17 та анатомик қисмлари пайпасланиб, тери бурмасининг қалинлиги аниқланди.

Тадқиқот гуруҳларидаги барча беморларидан умумклиник (умумий қон тахлили, умумий пешоб тахлили), биокимёвий (АлТ, АсТ, билирубин, мочевино, креатинин, умумий оксил), иммунологик (СРО, α_2 -глобулин, γ -глобулин) махсус аутоантитаналар (ANA, анти-Scl-70, АЦА-А/В) ва иммунофермент цитокинлар (ИЛ-1бетта, ИЛ-4) текширилди. Шунингдек ЭКГ, кўкрак қафаси рентгенографияси, ички аъзолар УТТ, кўрсатмага кўра эзофагогастроуденоскопия, эхокардиография ҳамда кўл артериялари доплерографияси текширувлари ўтказилди.

Махсус аутоантитаналар: ANA, анти-Scl-70, АЦА-А/В Республика Ихтисослаштирилган Педиатрия Илмий-амалий тиббиёт маркази лабораториясининг Orgentek (Германия) номли жамланмасида қон зардобиди текширилди.

Интерлейкин ИЛ-1бетта, ИЛ-4 – Республика Ихтисослаштирилган Педиатрия Илмий-амалий тиббиёт маркази лабораториясида қон зардобиди иммунофермент тахлилини Human ELISA 1x 96-Well Strip Microplate ускунаси ёрдамида аниқланди. Бунга кўра, ИЛ-1бетта миқдори 0-11 пг/мл; ИЛ-4 миқдори 0-4 пг/мл гача меъёрий кўрсаткич деб олинди.

ТТА кўп тармоқли клиникасида функционал ташхислаш бўлимида касалликнинг клиник шаклини фарқлаш учун кўл артериялари доплерографияси Samsung Medison SonoAce X6 (CHINA) ускунасида амалга оширилди. Унга кўра артериялар диаметри (мм.да), Vs max – максимал систолик ва Vd – якуний диастолик тезлик кўрсаткичлари (см/секунд бирликда) текширилди. Шунингдек, улар асосида RI – резистентлик индекси ҳисобланди: Резистентлик индекси $RI = Vs.max - Vd / Vs.max$ формуласи ёрдамида ҳисобланди. Томирларни текширувида иккала томонлардан олинган натижалар кўрсаткичларининг ўртача қийматидан фойдаланилди.

Диссертациянинг «Тизимли склеродермия турли кечиш вариантларининг беморларда касалликнинг ўзига хос хусусиятлари» деб

номланган учинчи бобида ТСД касаллигининг мазкур иккита шаклини яна бошқа клиник-патогенетик, патофизиологик жиҳатларига эътибор қаратилган. G. Rodnan таҳрирланган ҳисоб шкаласи бўйича тадқиқот гуруҳларидаги беморларда тери қопламидаги шикастланишлар ўрганилди. Қўл ва оёқлар кафт-панжа тери қопламидаги шикастланишлар натижаларига кўра ишемик ўзгаришлар 1-гуруҳда $0,8 \pm 0,05$ балл, 2-гуруҳда $1,5 \pm 0,10$ баллни ташкил этиб, натижалар 2-гуруҳда 1-гуруҳга нисбатан ишончли ($p < 0,001$) ўзгарганлиги статистик таҳлилларда тасдиқланди. Шиш, индурация, атрофия 1-гуруҳда $1,8 \pm 0,09$ балл, 2-гуруҳда $2,2 \pm 0,08$ баллни ташкил этиб, натижалар 2-гуруҳда 1-гуруҳга нисбатан ишончли ($p < 0,01$) ўзгарганлиги кузатилди. Гиперпигментация 1-гуруҳда $0,9 \pm 0,05$ балл, 2-гуруҳда эса $1,4 \pm 0,10$ баллни ташкил этиб, натижалар 2-гуруҳда 1-гуруҳга нисбатан ишончли ($p < 0,001$) ўзгарганлиги статистик таҳлилларда аниқланди. Кальциноз 1-гуруҳда $0,4 \pm 0,07$ балл, 2-гуруҳда эса $0,7 \pm 0,07$ баллни ташкил этиб, натижалар 2-гуруҳда 1-гуруҳга нисбатан ишончли ($p < 0,01$) ўзгарди. Телеангиоэктазия 1-гуруҳда $0,6 \pm 0,07$ балл, 2-гуруҳда $0,9 \pm 0,05$ баллни ташкил этиб, натижалар 2-гуруҳда 2-гуруҳга нисбатан ишончли ($p < 0,001$) ўзгарганлиги статистик таҳлиллар асосида ўз тасдиғини топди. (1-жадвал)

1-жадвал

G. Rodnan таҳрирланган ҳисоб шкаласи бўйича қўл ва оёқлар кафт-панжа тери қопламидаги шикастланишлар

Шикастланиш шакллари	1-гуруҳ (n=55)	2-гуруҳ (n=39)
ишемик ўзгаришлар	$0,8 \pm 0,05$	$1,5 \pm 0,10^{***}$
шиш, индурация, атрофия	$1,8 \pm 0,09$	$2,2 \pm 0,08^{**}$
гиперпигментация	$0,9 \pm 0,05$	$1,4 \pm 0,10^{***}$
кальциноз	$0,4 \pm 0,07$	$0,7 \pm 0,07^{**}$
телеангиэктазия	$0,6 \pm 0,07$	$0,9 \pm 0,05^{***}$

Изоҳ: * - фарқлар 1-гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$).

Бошқа сохалар яъни тананинг юқори қисми, кўкрак, қорин, елка, биллак, сон, болдир сохалари тери шикастланиш натижаларига кўра ишемик ўзгаришлар 1-гуруҳда $0,3 \pm 0,04$ балл, 2-гуруҳда $0,4 \pm 0,04$ балл; шиш, индурация, атрофия 1-гуруҳда $0,3 \pm 0,04$ балл, 2-гуруҳда $0,4 \pm 0,04$ баллни ташкил этди. Гиперпигментация 1-гуруҳда $0,2 \pm 0,03$ балл, 2-гуруҳда эса $0,3 \pm 0,05$ баллни ташкил этиб, кальциноз 1-гуруҳда $0,3 \pm 0,03$ балл, 2-гуруҳда эса $0,3 \pm 0,02$ баллни ташкил этди. Юқорида қайд этилган барча қийматлар 2-гуруҳда 1-гуруҳга нисбатан ишончсиз ўзгарди. Телеангиэктазия 1-гуруҳда $0,4 \pm 0,03$ балл, 2-гуруҳда $0,5 \pm 0,03$ баллни ташкил этиб, натижалар 2-гуруҳда 1-гуруҳга нисбатан кам ишончли ($p < 0,05$) ўзгарганлиги статистик таҳлилларда ўз тасдиғини топди. Шундай қилиб, тери шикастланиши ТСД касаллигининг диффуз шаклига қараганда лимитирланган шаклида кўпроқ ва кенгрок шикастланиши кузатилди. (2-жадвал)

**G. Rodnan тахрирланган ҳисоб шкаласи бўйича бошқа сохалар
шикастланиш натижалари**

Шикастланиш шакллари	1-гурух (n=55)	2-гурух (n=39)
ишемик ўзгаришлар	0,3±0,04	0,4±0,04
шиш, индурация, атрофия	0,3±0,04	0,4±0,04
гиперпигментация	0,2±0,03	0,3±0,05
кальциноз	0,3±0,03	0,3±0,02
телеангиэктазия	0,4±0,03	0,5±0,03*

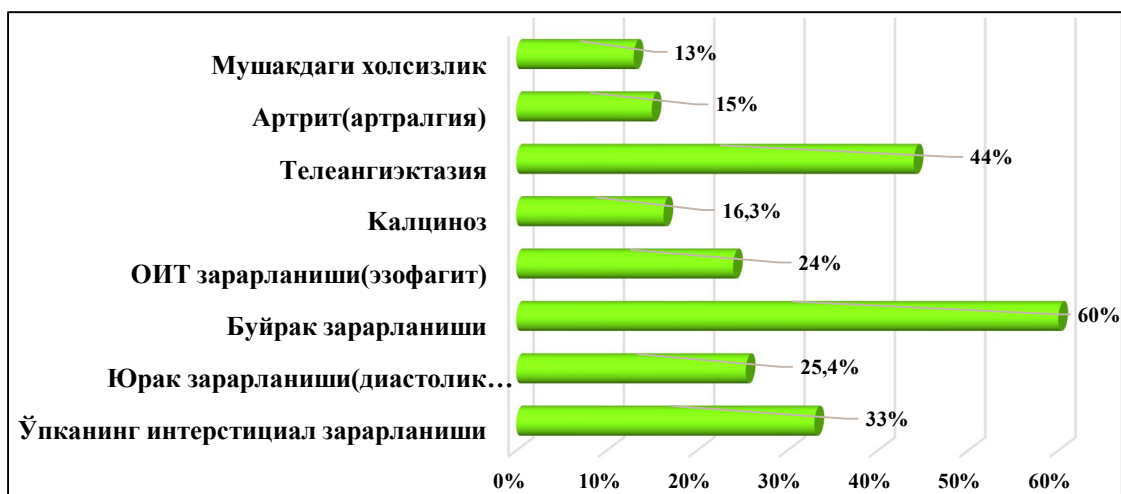
Изоҳ: * - фарқлар 1-гурухи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (*- p<0,05).

Тизимли склеродермияли беморларда ички аъзоларнинг зарарланиш тахлилида қуйидаги ўзгаришлар аниқланди. Аксарият беморларнинг 60%да буйрак зарарланиши, 44%да телеангиэктазия, ўпканинг интерстициал зарарланиши 33%да, юрак қон томир ўзгаришлари 25,4%да, ОИТ зарарланиши 24%да кузатилди касалликнинг бошқа белгилари яъни артрит, кальциноз ва мушакларда холсизлик нисбатан паст кўрсаткичларда намоён бўлди. Ўпка зарарланиши 1-гурухда плеврит 12,7%да, икки томонлама базал пневмосклероз 51%да, бронхит 1-гурухда 67%да, 2-гурухда 44%да, ташқи нафас фаолиятининг ўзгаришлари 1-гурухнинг 53%да форсирланган ўпканинг тириклик сигимини 80%дан пасайиб кетганлиги ва ўпканинг тириклик сигими эса 49%да 80%дан пасайганлиги аниқланди. 2-гурухда ўпка зарарланиши кузатилмади.

Юрак-қон томир тизимидаги патологик ўзгаришлар учраш частотаси қуйидагича ўзгарди. Унга кўра турли аритмиялар 1-гурухда 51,3%да, юрак блокадалари 14,5%да чап қоринча гипертрофияси 22%да, қон айланиши бузилишлари (ҚАБ) 94,5%да аниқланди.

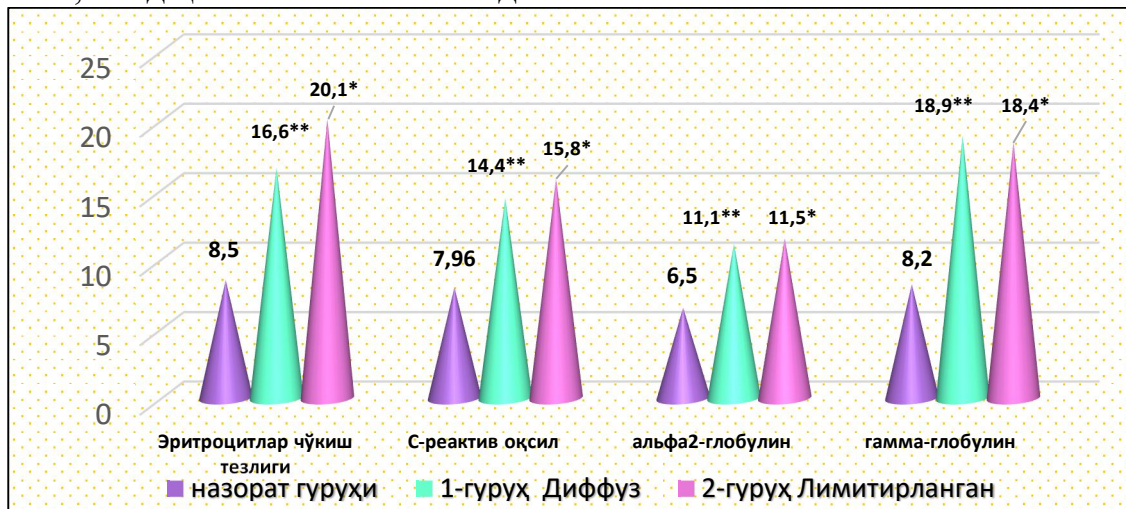
Овқат ҳазм қилиш тизимидаги патологик ўзгаришлар қуйидагича намоён бўлди. Унга кўра эзофагит 1-гурухда 55%да ташхисланди. Жигар паренхимасида ўзгаришлари (эхогенликнинг ошиши ёки пасайиши, каттиқлашуви) 1-гурухда 98,1%, 2-гурухда 97,4%да кузатилди. Буни биз нафақат тизимли касалликлардаги диффуз иммун яллиғланишлар билан, балки ТСДни даволашда қўлланиладиган дори воситаларининг (ГКС, цитостатиклар, фиброзга қарши воситалар ва бошқ.) ножўя таъсирлари маҳсули сифатида ҳам изоҳлаймиз. Сурункали холецистит эхообелгилари 1-гурухда 25%, 2-гурухда эса 35,8%да ташхисланди. Жигарнинг ёғли дистрофияси (гепатоз) 1-гурухда 15%, 2-гурухда 10%да, гепатомегалия 1-гурухда 15%, 2-гурухда 33%да ташхисланди.

Сийдик ажратиш тизимидаги патологик ўзгаришларда пиелонефрит эхообелгилари 1-гурухда 78%, 2-гурухда эса 77%да қайд этилди. Буйраклар паренхимаси ўзгаришлари (эхогенликнинг ошиши ёки пасайиши) эса 1-гурухда 60%да ташхисланди. Тадқиқотимизда 1-гурухда ТСДга хос ички аъзолардаги зарарланишлар аниқланди, аммо 2-гурухда эса бу ўзгаришлар қайд этилмади. (1-расм)



1-расм. Тизимли склеродермияли беморларда ички аъзоларнинг зарарланиш сони

Фаол яллиғланиш кўрсаткичларининг гуруҳлар бўйича солиштирма таҳлили натижаларига кўра умумий қон таҳлилида сурункали яллиғланиш жараёнини фаоллик даражасини белгиловчи ЭЧТ ТСДнинг 1-гуруҳда $16,61 \pm 0,84$ мм/с бўлиб, 2- гуруҳда $20,12 \pm 1,51$ мм/с қийматда эканлиги аниқланди. Натижалар ҳар иккала гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан ишончли ($p < 0,01$) ўзгарди. СРО 1-гуруҳда $14,41 \pm 0,89$ ед, 2-гуруҳ беморларида $15,84 \pm 1,13$ ед қийматни ташкил этди.



Изох: * - фарқлар 1-гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (*- $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$).

2-расм. Фаол яллиғланиш кўрсаткичларининг гуруҳлар бўйича солиштирма таҳлили

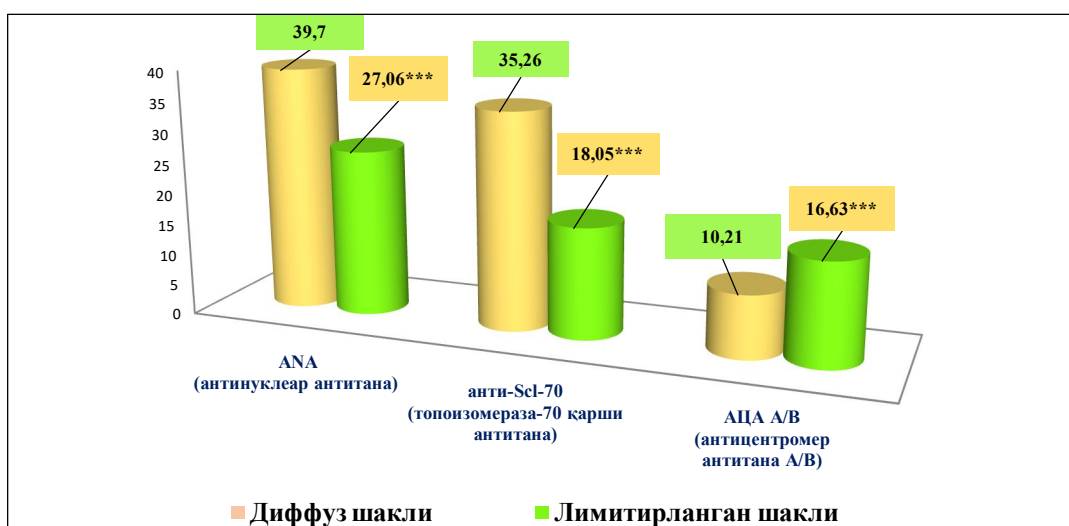
Натижалар ҳар иккала гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан ишончли ($p < 0,01$) ўзгарганлиги кузатилди. Хужайравий иммунитетнинг маҳсули ҳисобланган α_2 -глобулин 1-гуруҳда $11,1 \pm 0,43\%$, 2-гуруҳда $11,48 \pm 0,74\%$ ни ташкил этди; γ -глобулин эса 1-гуруҳда $18,9 \pm 0,91\%$, 2-гуруҳда $18,39 \pm 1,09\%$ қийматга эга бўлди. Натижалар ҳар иккала гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан ишончли ($p < 0,01$) ўзгарди (2-расм). 1-гуруҳга нисбатан 2-гуруҳда ЭЧТнинг ўртача қиймати 20 мм/с дан ошган бўлса, СРО 2-гуруҳда усутунлик қилди. Иммуно яллиғланиш жараёнларида хужайравий иммунитетнинг маҳсули

хисобланган α_2 -глобулин ва γ -глобулинлар микдори ҳар иккала гуруҳда деярли бир хил қийматларда ошгани кузатилди.

ТСДли беморларда махсус аутоантитаналар манзараси қуйидагича ўзгарди. Демак, ANA 1-гуруҳда $39,7 \pm 2,14$ у/ме ни, 2-гуруҳда $27,06 \pm 1,19$ у/ме ни кўрсатди. Қийматлар ўзаро статистик таҳлил қилинганда 1-гуруҳда 2-гуруҳга нисбатан ишончли ($p < 0,001$) ошди (3-расм).

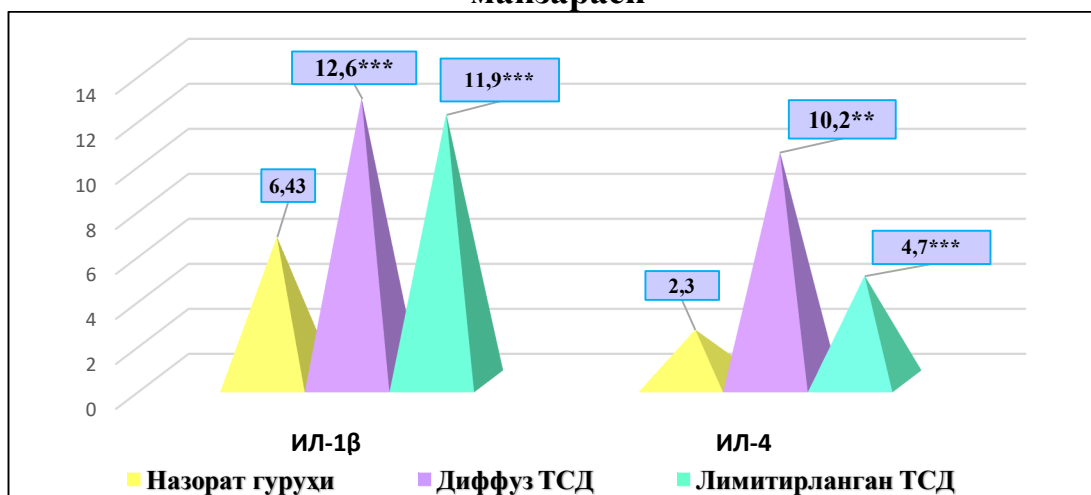
Анти Scl-70 антитана (топоизомераза-70 аутоантитана) склеродермия учун специфик антитана бўлиб, беморларда ўпка фиброзининг ривожланишида ёмон прогностик градиентидир. Анти Scl-70 антитана 1-гуруҳда $35,26 \pm 2,96$ у/ме ни ташкил этиб, 2-гуруҳда $18,05 \pm 1,57$ у/ме. ни кўрсатди. Натижалар гуруҳлар ўртасида таҳлил қилинганда ишончли ($p < 0,001$) эканлиги кузатилди. (3-расм).

АЦА-А/В тадқиқотимизнинг 1-гуруҳда $10,21 \pm 0,49$ у/ме бўлса, 2-гуруҳда $16,63 \pm 0,64$ у/ме қийматга ишончли ($p < 0,001$) ошганлиги статистик таҳлилларда ҳам ўз тасдиғини топди (3-расм).



Изоҳ: *-фарқлар назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$).

3-расм. Тизимли склеродермияли беморларда махсус аутоантитаналар манзараси



Изоҳ: *-фарқлар назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$).

4-расм. Тизимли склеродермиянинг турли шаклларида интерлейкин микдори

Тизимли склеродермиянинг турли шаклларида интерлейкин микдори таҳлилига кўра ИЛ-1бетта 1-гурӯҳда $12,6 \pm 0,39$ пг/мл га, 2-гурӯҳда $11,9 \pm 0,55$ пг/мл гача ортгани аниқланди. ИЛ-4 цитокини эса 1-гурӯҳда $10,2 \pm 0,43$ пг/мл гача кўтарилиб, 2-гурӯҳда $4,7 \pm 0,51$ пг/мл га ошгани кузатилди. Натижалар ҳар иккала гурӯҳда назорат гурӯҳига нисбатан ишончли ($p < 0,001$) ўзгарганлиги статистик таҳлилларда тасдиқланди (4-расм).

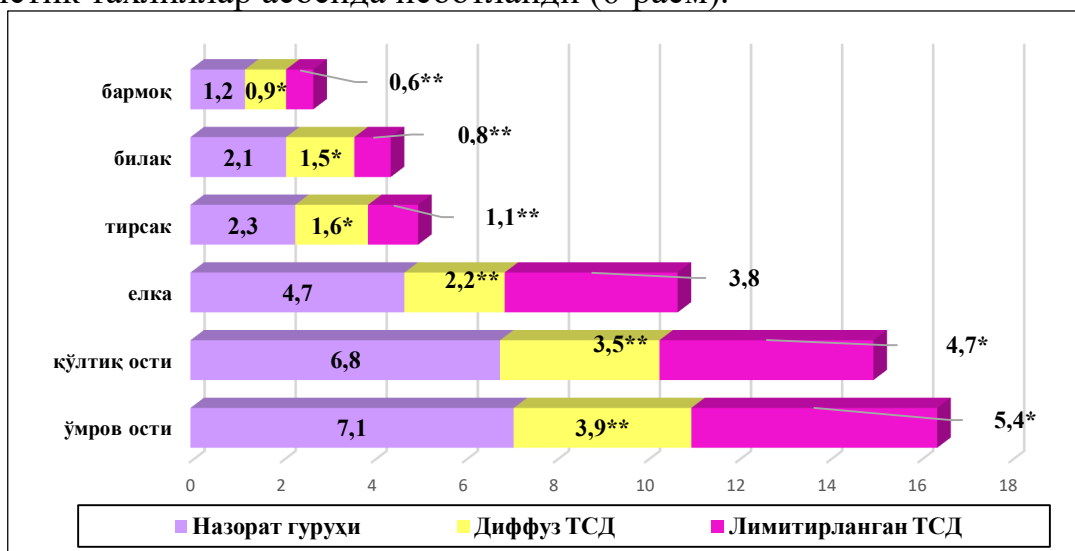
Шундай қилиб, натижаларни корреляцион боғлиқлиги таҳлил қилинганида ИЛ-1бетта цитокини касалликлардаги умумий яллиғланиш жараёнларида ўзини намоён этганлиги туфайли ҳеч қандай боғлиқликни юзага келтирмади. Бироқ, ИЛ-4 цитокинини ички аъзолардаги фиброз жараёнлар ҳамда махсус антитаналарда ANA ва анти-Scl-70 билан тўғри корреляцион боғлиқликни, шунингдек АЦА-А/В билан тесқари корреляцион боғлиқликни намоёиш этиши бу цитокинни фиброз жараёнлари патогенетик аҳамиятини билдиради. Шу билан бирга, АЦА-А/В антитанаси фиброз ривожланишига қарши «химоявий» субстрат эканлигини яна бир бора тасдиқлайди.

Тизимли склеродермия турли кечиш вариантларида артерия кон томирлари доплерографиясида васкуляр шикастланишининг клиник ва патофизиологик таҳлили натижаларига кўра қўл артерияларининг диаметр ўлчамлари кўрсаткичлари қуйидаги натижаларни берди: ўмров ости артериялари диаметри 1-гурӯҳда $3,9 \pm 0,67$ мм, 2-гурӯҳда эса $5,4 \pm 0,65$ мм гача торайганлиги аниқланди. Натижалар назорат гурӯҳига нисбатан статистик ишлов берилганида 1-гурӯҳ қиймати ишончли ($p < 0,01$), 2-гурӯҳ эса кам ишончли ($p < 0,05$) эканлиги кузатилди. Қўлтиқ ости артерияларида томирлар диаметри 1-гурӯҳда $3,5 \pm 0,65$ мм, 2-гурӯҳда эса $4,7 \pm 0,71$ мм гача кичрайганлиги аниқланди. Натижалар назорат гурӯҳига нисбатан 1-гурӯҳда ишончли ($p < 0,01$), 2-гурӯҳда эса кам ишончли ($p < 0,05$) эканлиги статистик таҳлилларда ўз исботини топди. Елка артерияларида томир диаметри 1-гурӯҳда $2,2 \pm 0,71$ мм, 2-гурӯҳда эса $3,8 \pm 0,61$ мм эканлиги аниқланди. Натижалар назорат гурӯҳига нисбатан 1-гурӯҳда ишончли ($p < 0,01$), 2-гурӯҳда эса қийматларни ишончсиз ўзгарганлиги статистик таҳлилларда тасдиқланди.

Кичик калибрли артериялардан тирсак артериялари диаметри 1-гурӯҳда $1,6 \pm 0,27$ мм, 2-гурӯҳда эса $1,1 \pm 0,29$ мм гача торайганлиги аниқланди. Натижалар назорат гурӯҳига нисбатан статистик таҳлилларда 1-гурӯҳда кам ишончли ($p < 0,05$), 2-гурӯҳда эса ишончли ($p < 0,01$) эканлиги кузатилди. Билак артериялари диаметри 1-гурӯҳда $1,5 \pm 0,28$ мм, 2-гурӯҳда эса $0,8 \pm 0,24$ мм гача торайганлиги аниқланди. Натижалар назорат гурӯҳига нисбатан 1-гурӯҳда кам ишончли ($p < 0,05$), 2-гурӯҳда эса ишончли ($p < 0,01$) эканлиги статистик таҳлилларда исботланди. Бармоқ артерияларида томирлар диаметри 1-гурӯҳда $0,9 \pm 0,11$ мм ни, 2-гурӯҳ беморларида эса $0,6 \pm 0,17$ мм ни ташкил этди. Натижалар назорат гурӯҳига нисбатан 1-гурӯҳда кам ишончли ($p < 0,05$), 2-гурӯҳда эса ишончли ($p < 0,01$) торайганлиги статистик таҳлилларда тасдиқланди. Шунингдек, кон оқими 1-гурӯҳда йирик ва ўрта артерияларда 50%дан ортиқ беморларда коллатерал тип, 2-гурӯҳ беморларида асосан магистрал типда эканлиги аниқланди. Майда артерияларда эса 1-гурӯҳда

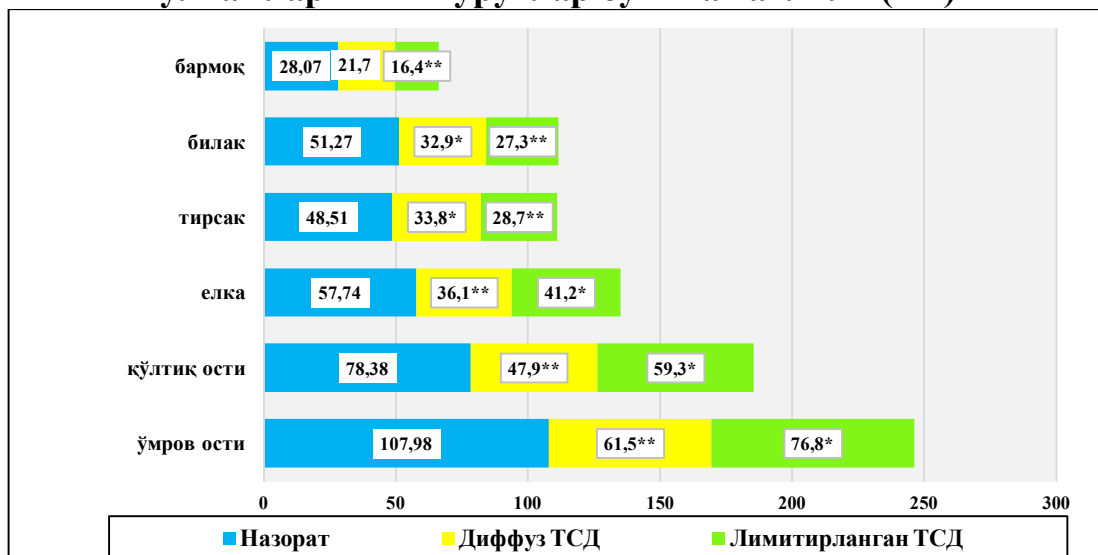
магистрал тип, 2-гуруҳда қон томиларининг 50 % дан ортиғида коллатерал типдаги қон оқими аниқланди (5-расм).

Максимал систолик тезлик ($V_s \max$) ўмров ости артерияларида 1-гуруҳда $61,5 \pm 8,7$ см/с, 2-гуруҳда $76,8 \pm 9,3$ см/с.ни ташкил этди. $V_s \max$ қўлтиқ ости артерияларида 1-гуруҳда $47,9 \pm 8,1$ см/с, 2-гуруҳда эса $59,3 \pm 8,9$ см/с.ни ташкил этди. Елка артерияларида $V_s \max$ 1-гуруҳда $36,1 \pm 6,2$ см/с, 2-гуруҳда эса $41,2 \pm 6,5$ см/с эканлиги аниқланди. Натижалар назорат гуруҳига нисбатан 1-гуруҳда ишончли ($p < 0,01$), 2-гуруҳда эса кам ишончли ($p < 0,05$) ўзгарганлиги статистик таҳлиллар асосида исботланди (6-расм).



Изоҳ: * - фарқлар 1-гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (*- $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$).

5-расм. Қўл артерияларининг доплерографиясида қон томир диаметр ўлчамларининг гуруҳлар бўйича таҳлили (мм)



Изоҳ: * - фарқлар 1-гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (*- $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$).

6-расм. Қўл артериялари максимал систолик тезлик кўрсаткичларининг таҳлили ($V_s \max$, см/с)

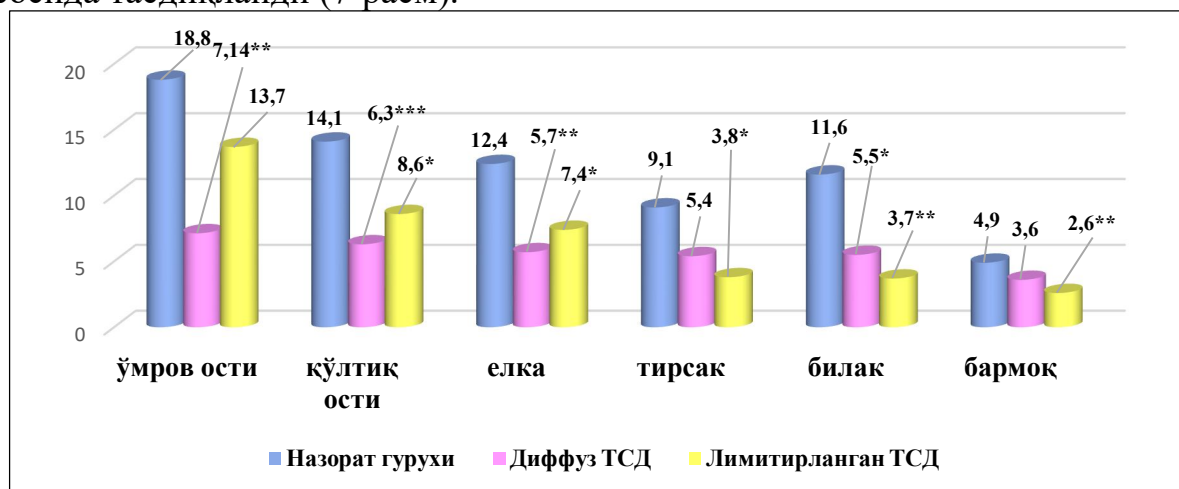
Максимал систолик тезлик ($V_s \max$) кичик калибрли артерия қон томирларида куйидагича ўзгарди. Тирсак артерияларида 1-гуруҳда $33,8 \pm 5,3$ см/с, 2-гуруҳда эса $28,7 \pm 4,9$ см/с ни ташкил этди. Натижалар назорат гуруҳига нисбатан 1-гуруҳда кам ишончли ($p < 0,05$), 2-гуруҳ беморларида эса ишончли

($p<0,01$) ўзгарди. Билак артерияларида 1-гурухда $32,9\pm 7,9$ см/с, 2-гурухда эса $27,3\pm 7,2$ см/с ни ташкил этди. Натижалар назорат гуруҳига нисбатан 1-гурухда кам ишончли ($p<0,05$), 2-гурухда эса ишончли ($p<0,01$) ўзгарганлиги кузатилди. Бармоқ артерияларида 1-гурухда $21,7\pm 3,7$ см/с, 2-гурух эса $16,4\pm 2,5$ см/с аниқланди. Натижалар назорат гуруҳига нисбатан 1-гурухда ишончсиз, 2-гурухда эса ишончли ($p<0,01$) ўзгарганлиги статистик таҳлиллар асосида ўз тасдиғини топди (6-расм).

Демак, максимал систолик тезлик ТСДнинг диффуз шакли беморларида йирик ва ўрта калибрли артерияларда, лимитирланган шаклида эса майда калибрли артерияларда яққолроқ пасайиши аниқланди.

Якуний диастолик тезлик (V_d , см/с) йирик калибрли томирларда қуйидагича ўзгарди. Унга кўра, ўмров ости артерияларида 1-гурухда $7,14\pm 3,2$ см/с, 2-гурухда эса $13,7\pm 4,2$ см/с эканлигини кўрсатди. Қўлтиқ ости артерияларида V_d 1-гурухда $6,3\pm 2,1$ см/с, 2-гурух эса $8,6\pm 2,3$ см/с ни ташкил этди. Натижалар назорат гуруҳига нисбатан 1-гурухда ишончли ($p<0,01$), 2-гурухда эса кам ишончли ($p<0,05$) ўзгарганлиги статистик таҳлиллар асосида ўз тасдиғини топди. Елка артерияларида V_d 1-гурухда $5,7\pm 1,8$ см/с, 2-гурух беморларида эса $7,4\pm 1,9$ см/с тенг бўлди. Натижалар назорат гуруҳига нисбатан 1-гурухда ишончли ($p<0,01$), 2-гурухда эса кам ишончли ($p<0,05$) ўзгарганлиги статистик таҳлиллар асосида тасдиқланди.

Якуний диастолик тезлик (V_d , см/с) кичик калибрли томирларда қуйидагича ўзгарди. Унга кўра тирсак артерияларида 1-гурухда $5,4\pm 2,2$ см/с, 2-гурухда эса $3,8\pm 1,6$ см/с гача пасайган. Натижалар назорат гуруҳига нисбатан 1-гурухда мутлоқ ишончсиз, 2-гурух беморларида эса ишончли ($p<0,01$) эканлиги кўрилди. Билак артерияларида 1-гурухда $5,5\pm 2,5$ см/с, 2-гурухда эса $3,7\pm 1,5$ см/с ни ташкил этди, қийматлар назорат гуруҳига нисбатан 1-гурухда кам ишончли ($p<0,05$), 2-гурухда эса ишончли ($p<0,01$) ўзгарганлиги кузатилди. Бармоқ артерияларида 1-гурухда $3,6\pm 1,1$ см/с, 2-гурухда эса $2,6\pm 0,7$ см/с ўлчанди. Натижалар назорат гуруҳига нисбатан 1-гурухда мутлоқ ишончсиз, 2-гурухда эса ишончли ($p<0,01$) ўзгарганлиги статистик таҳлил асосида тасдиқланди (7-расм).



Изох: * - фарқлар 1-гурухи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (* - $p<0,05$, ** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$).

7-расм. Қўл артериялар якуний диастолик тезлик кўрсаткичлари таҳлили (V_d , см/с)

Қўл артерияларининг доплерография текшируви асосида қўлга киритилган $V_{\max}$ ва $V_{d\max}$ кўрсаткичлари асосида ҳисобланган ($RI = V_{s.\max} - V_d / V_{s.\max}$ формуласи) резистентлик индекси (RI) натижалари томирларда қуйидаги қийматларда ўзгарди. Унга кўра RI ўмров ости артерияларида 1-гуруҳда $0,90 \pm 0,02$, 2-гуруҳда эса $0,83 \pm 0,02$ қийматни кўрсатди. Қўлтиқ ости артерияларида RI 1-гуруҳда $0,89 \pm 0,03$, 2-гуруҳда эса $0,84 \pm 0,03$ ни ташкил этди. Елка артерияларида RI 1-гуруҳда $0,86 \pm 0,02$, 2-гуруҳда эса $0,82 \pm 0,02$ ўлчамга эга бўлди. Натижалар назорат гуруҳига нисбатан 1-гуруҳда ишончли ($p < 0,01$), 2-гуруҳда эса ишончсиз эканлиги статистик таҳлилларда тасдиқланди (8-расм).

Резистентлик индекси (RI) кичик калибрли артерия қон томирларида қуйидаги гемодинамик ҳолат намоён бўлди. Унга кўра тирсак артерияларида RI 1-гуруҳда $0,84 \pm 0,03$, 2-гуруҳда эса $0,88 \pm 0,02$ ортганлиги аниқланди. Натижалар назорат гуруҳига нисбатан 1-гуруҳда мутлоқ ишончсиз, 2-гуруҳ беморларида эса ишончли ($p < 0,01$) ўзгарди. Билак артерияларида RI 1-гуруҳда $0,83 \pm 0,02$, 2-гуруҳда эса $0,87 \pm 0,02$ ташкил қилди ва назорат гуруҳига нисбатан 1-гуруҳда кам ишончли ($p < 0,05$), 2-гуруҳда эса ишончли ($p < 0,01$) ўзгарди. Бармоқ артерия томирларидаги RI 1-гуруҳда $0,83 \pm 0,02$, 2-гуруҳда эса $0,86 \pm 0,02$ тенг бўлди. Натижалар назорат гуруҳига нисбатан 1-гуруҳда мутлоқ ишончсиз, 2-гуруҳда эса ишончли ($p < 0,01$) ўзгарганлиги статистик таҳлиллар асосида ўз тасдиғини топди.

Шундай қилиб, ТСД нинг диффуз шакли беморларида йирик ва ўрта калибрли артерияларда 50% дан ортиқ беморларда коллатерал тип, лимитирланган шакли беморларида эса асосан магистрал типда эканлиги аниқланди. Майда артерияларда эса диффуз шаклида магистрал тип, лимитирланган шакли беморлари қон томирларида 50%дан ортиғида коллатерал типдаги қон оқими аниқланди. Бу натижалар ТСД касаллигининг диффуз шаклида кўпроқ йирик ва ўрта калибрли артерия қон томирларининг, лимитирланган шаклида эса асосан майда қон томирларнинг шикастланиши юзага келишлигини яна бир бора исботлади. Бу ТСД касаллигининг турли клиник шакллари ташхисотида нафақат субъектив ва бир қатор лаборатор таҳлил натижаларига, балки махсус асбобий текширувларга ҳам суянишимиз лозимлигини таъкидлайди.

Диссертациянинг сўнгида изланувчи томонидан олинган натижалар муҳокама қилинган ва улар адабий манбалардаги маълумотлар билан қиёслаб ўрганилган.

ХУЛОСАЛАР

«Тизимли склеродермия турли кечиш вариантларида қон зардобдаги цитокинларнинг клиник аҳамияти» мавзусидаги диссертация иши бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар олинди:

1. ТСД турли кечиш вариантларининг клиник хусусиятларини ўрганиш давомида касалликнинг диффуз шаклида лимитирланганга нисбатан ўткир кечиши, ишончли даражада юқори фаоллик кўрсаткичлари, илк белгиларидан

тери, ўпка, буйрак, ошқозон-ичак тракти зарарланиши билан намоён бўлди. Лимитирланган шаклида эса касалликнинг ўткир ости кечиши, ҳамда терининг турли даражадаги зарарланиши ва микроциркуляцияни бузилишлари устунлик қилди.

2. СРО кўрсаткичлари касалликнинг фаоллик даражаси билан тўғри боғлиқликда, қон зардобиддаги ANA ва анти-Scl-70 антитаналари билан тўғри АЦА А/В миқдори билан тескари боғлиқликда тафовут этилди. ТСДни ташхислашда ANA ва анти-Scl-70 касалликнинг диффуз шаклида лимитирловчи шаклиги нисбатан 1,5-2 баробаргача баландлиги ва АЦА А/В эса касалликнинг лимитирланган шаклида диффуз шаклига қараганда деярли икки баробар кўп миқдорда аниқланди.

3. Қон зардобидда ИЛ-1бетта умум яллиғланиш маркёри сифатида барча гуруҳларда бир хилда ошди. ИЛ-4 цитокини эса фиброз ривожланишининг специфик маркёри сифатида диффуз шакли беморларида лимитирланган шаклига нисбатан икки баробардан кўпроқ ортди.

4. ТСД билан оғриган беморларда қон зардобиддаги ИЛ-1бетта билан СРО, ЭЧТ, $\alpha 2$ - ва γ -глобулинлар миқдори орасида корреляцион боғлиқлик кузатилмади. Шу билан бир қаторда, ИЛ-4 цитокини билан фаол яллиғланиш синамалари ўртасида корреляцион боғлиқлик бўлмасада, ANA ва анти-Scl-70 антитаналари билан тўғри ҳамда АЦА А/В билан тескари корреляцион боғлиқлик аниқланди. Бу корреляцион боғлиқлик касалликнинг диффуз шаклида фиброз жараёнларининг устунлигини изоҳлашга ишончли асос бўлди.

5. Қўл артериялари доплерографиясида касалликнинг диффуз шаклида йирик ва ўрта артерияларда 50% дан ортиқ беморларда коллатерал тип, майда артерияларда - магистрал тип, лимитирланган шаклида эса йирик ва ўрта калибмли артерияларда асосан магистрал тип, майда артерияларда 50% дан ортиқ ҳолатларда коллатерал типдаги қон оқими аниқланди. Бу касалликнинг лимитирланган шаклида микроциркуляция бузилишлари яъни Рейно синдроми устун эканлигидан далолат беради.

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

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

АРИПОВА НОЗИМА АБРАРОВНА

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СЫВОРОТОЧНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ
РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ТЕЧЕНИЯ СИСТЕМНОЙ
СКЛЕРОДЕРМИИ**

14.00.05 – Внутренние болезни

**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 B2021.2.PhD/Tib1874.

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.tma.uz) и информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziynet.uz).

Научный руководитель:

Джураева Эльнора Рустамовна
кандидат медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Ахмедов Халмурод Садуллаевич
доктор медицинских наук, профессор

Абдуллаев Акбар Хатамович
доктор медицинских наук

Ведущая организация:

**Ташкентский педиатрический
медицинский институт**

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2023 г. в _____ часов на заседании Научного совета 04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел./Факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована, № ____). (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фаробий, 2. Тел./Факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2023 год.

(Протокол рассылки № ____ от «_____» _____ 2023 года)

А.Г. Гадаев

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

Д.А. Набиева

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

А.Л. Аляви

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Системная склеродермия (ССД) – заболевание, входящее в группу системных заболеваний соединительной ткани, которое является одной из важных социально-экономических проблем не только ревматологии, но и медицинской патологии и многих других областей биологии. По данным Европейской антиревматической лиги, «...заболеваемость ССД составляет от 4 до 20 на 1 млн населения в год, причем этот показатель у женщин в 3-7 раз выше, чем у мужчин»¹. Тяжелая форма заболевания характеризуется быстрым прогрессированием и поражением всех внутренних органов, инвалидизацией и смертью больных в короткие сроки. В последние годы 10-летняя выживаемость при диффузной форме заболевания составляет 65%, при лимитированной – 91-93%. Поэтому, учитывая различие последствий при различных клинических формах, ранняя диагностика ССД имеет важное прогностическое значение. Поскольку начальная стадия заболевания позволяет прогнозировать его течение, что требует системного подхода к ранней диагностике и лечению ССД и дальнейших исследований для решения проблемы.

Проводимые в мире на сегодняшний день, исследования основаны на раннем выявлении и лечении аутоиммунных заболеваний, что положительно влияет на их исход. По этой причине осуществляется исследования по совершенствованию диагностики больных ССД, оптимизации и повышению эффективности профилактических мероприятий. Разработка программ борьбы и предотвращения системных заболеваний соединительной ткани и вызывающих факторов риска, совершенствование мер профилактики является одной из актуальных задач.

Перед медицинскими работниками нашей республики стоит ряд задач по повышению качества медицинских услуг, оказываемых населению, в том числе по обеспечению его соответствия международным стандартам. В нашей стране проводят масштабные комплексные мероприятия по решению задач «...повышения качества медицинской помощи, обеспечения всеобщности и доступности медико-социальных услуг, пропаганды здорового образа жизни среди населения, внедрения современных методов диагностики и лечения...»². Исходя из этого, важно провести дальнейшие исследования по совершенствованию диагностики больных ССД в соответствии с клинической формой, течением и активностью заболевания, а также предупреждению развития негативных последствий, развивающихся во внутренних органах, и уменьшению риска инвалидности.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики

¹ Kowal-Bielecka, O.; Fransen, J.; Avouac, J.; Becker, M.; Kulak, A.; Allanore, Y.; Distler, O.; Clements, P.; Cutolo, M.; Czirjak, L.; et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.* 2017, 76, 1327–1339.

² Указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года УП-60 «О новой стратегии развития Республики Узбекистан на 2022-2026 годы»

Узбекистан № УП-60 «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы» от 28 января 2022 года, № ПП-5124 «О дополнительных мерах комплексного развития здравоохранения» от 25 мая 2021 года и Постановления № ПП-215 «О дополнительных мерах по приближению первичной медико-санитарной помощи к населению и повышению эффективности оказания медицинских услуг» от 25 апреля 2022 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследований приоритетам развития науки и технологий республики. Диссертационная работа была выполнена в рамках приоритетных направлений развития науки и технологий Республики Узбекистан по направлению VI «Медицина и фармакология».

Уровень изученности проблемы. В настоящее время одной из важных задач улучшения качества жизни больных ССД и предотвращения развития инвалидности является ранняя диагностика этого заболевания, а также своевременное выявление и профилактика поражения внутренних органов в соответствии с его течением и активностью. Е.Ю. Капрелянц и соавторы в мета-анализе сообщили, что высокие показатели инвалидности и смертности у пациентов с ССД являются результатом прогрессирующего фиброза, дисфункции и недостаточности внутренних органов при отсутствии эффективного лечения.

В настоящее время широко изучаются механизмы нарушения клеточного и гуморального иммунного ответа при ССД, изменения иммунного ответа в зависимости от течения и активности заболевания, проводится ряд исследований по оптимизации таргетной терапии. Провоспалительные цитокины, особенно интерлейкин-4 (IL-4) и интерлейкин-13 (IL-13), были выделены как решающие факторы в патогенезе и лечении ССД (G.Gasparini., E. Cozzani 2019). Подчеркнута важность интерлейкинов в развитии данного заболевания [Н.Н. Потеекаев-2013, Kucharz EJ-2021]. При ССД специфические аутоантитела, в частности, антинуклеарные антитела (ANA), антитела к антигену Scl-70 (анти-Scl-70), антицентромерные антитела (АЦА A/B) оценены на предмет их патогенетической связи с поражением органов (I.Cavazzana., 2023, A. Chery., 2022). Проводятся крупные исследования по изучению иммунологических изменений как маркера висцерального повреждения у пациентов с ССД (A.Rosendahl, K.Schönborn и другие., 2022).

В последние годы в Узбекистане проводится ряд научных работ, посвященных изучению ССД. Большая часть исследований посвящена изучению иммунопатогенетических механизмов, выявлению активности заболевания, ранней диагностике поражения внутренних органов, системных осложнений, а также оптимизации лечения. Ряд исследований нашли свое отражение в таких работах, как ранняя диагностика ССД (Хамроева Ю.С., 2022); совершенствование лечения ограниченной ССД на основе молекулярно-биохимических показателей организма (Иноятлов Д.А., 2021); клинко-иммунологическая характеристика ограниченной склеродермии у детей, оптимизация методов лечения (Мун А.В., 2021); значение коррекции

прогестероновой недостаточности при ССД в оптимизации вторичной профилактики заболевания (Ахмедов Х.С., 2007).

На основании выше представленного обзора литературы можно сделать вывод, что научные исследования по вопросам более углубленного изучения клинической картины, ранней и дифференциальной диагностики ССД проведены недостаточно. Кроме того отсутствие должного внимания оценке взаимосвязи иммунологических показателей патологических процессов с клинической формой, активностью и течением заболевания дали основание проведению настоящего исследования.

Связь исследования с исследовательскими планами вуза, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии № 01.1500214 в рамках темы «Разработка новых методов совершенствования диагностики, профилактики и лечения внутренних болезней» (2021-2023 годы).

Целью исследования явилось изучение клинико-диагностического значения цитокинов сыворотки крови при различных вариантах течения системной склеродермии.

Задачи исследования:

изучить клинические особенности различных вариантов системной склеродермии;

описать значение специфических аутоантител (ANA, анти-Sc1-70, АЦА-А/В), С-реактивного белка (СРБ) в диагностике и оценке степени активности системной склеродермии;

проанализировать значение показателей медиаторов воспаления (ИЛ-1бетта, ИЛ-4) в сыворотке крови у больных системной склеродермией;

изучить взаимосвязь сывороточных цитокинов (ИЛ-1бетта, ИЛ-4), С-реактивного белка с формой, активностью, течением и клиническими проявлениями системной склеродермии;

оценить результаты сосудистой доплерографии при различных вариантах течения системной склеродермии.

Объектом исследования явились 94 больных ССД (55 диффузной и 39 ограниченной формами), находившихся на стационарном лечении в отделениях ревматологии, кардиоревматологии, а также в поликлинике артрологического СКАЛа многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии с периода 2021 по 2023 гг. Контрольную группу составили 20 здоровых добровольцев.

Предметом исследования выбраны шкала активности (EScSG), модифицированная кожная шкала G.P.Rodnan, сыворотка крови пациентов, доплерография артерий кисти.

Методы исследования. В исследовании использовали общеклинические, биохимические, иммунологические, иммуноферментные, рентгенологические, эндоскопические, ультразвуковые и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

установлена корреляция показателей активного воспаления с сывороточными цитокинами при различных вариантах системной склеродермии;

доказано значение в качестве раннего диагностического критерия повышение 1,5-2 раза ANA и анти-Scl-70 при диффузной форме заболевания по сравнению с лимитированной и, напротив, увеличение АЦА-А/В в 2 раза при лимитированной форме;

выявлен у более 50% больных диффузной формой системной склеродермии коллатеральный тип кровотока в крупных и средних артериях руки, при лимитированной форме - магистральный;

установлено, что при различных вариантах системной склеродермии интерлейкины (в частности, ИЛ-4) могут быть использованы в качестве прогностического маркера развития фиброзного процесса заболевания.

Практический результат исследования заключается в следующем:

у больных системной склеродермией на основании оценки поражения кожи по шкале кожных баллов под редакцией G.P.Rodnan установлены различия в зависимости от клинических форм заболевания;

проанализированы изменения маркеров воспаления (СОЭ, СРО, α 2-глобулина, γ -глобулина) при различных клинических формах системной склеродермии;

установлена зависимость гемодинамических нарушений сосудов артерий руки от различных клинических форм системной склеродермии;

усовершенствована диагностика системной склеродермии с учетом взаимосвязи интерлейкинов с маркерами воспаления, аутоантителами, поражениями кожи и клиническими особенностями заболевания.

Достоверность результатов исследования обоснована на основании теоретическо-практического подхода и методов, использованных при выполнении исследования, методологической правильности проведенного исследования, необходимого количества пациентов, сбора достаточного материала, современности используемых методов обследования, основанных на взаимодополняющих клинических, иммунологических, инструментальных и статистических методах обработки, а также сопоставление результатов исследования с международным и отечественным опытом. Сделанные выводы и полученные результаты подтверждаются уполномоченными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования: совершенствование диагностики ССД с позиции взаимосвязи провоспалительных цитокинов, аутоантител, поражения кожи при различных вариантах заболевания создаёт возможность улучшения теоретических и практических знаний ранней диагностики, предупреждения развития сосудистых последствий и их осложнений.

Практическая значимость результатов исследования заключается в улучшении ранней диагностики и лечении ССД на ранних стадиях, прогноза

неблагоприятных исходов, осложнений заболевания, а также предупреждения инвалидизации и повышения качества жизни больных.

Внедрение результатов исследований. На основании результатов научного исследования по изучению клинико-диагностического значения цитокинов сыворотки крови при различных вариантах течения системной склеродермии и разработки новых подходов к диагностике, были внедрены в практику отделение ревматологии согласно приказу № 17-И от 28.01.2023 г Хорезмского областного многопрофильного медицинского центра и приказу № 124-Т от 30.01.2023, отделение ревматологии многопрофильного медицинского центра Шерабадского района Сурхандарьинской области.

ранняя диагностика взаимосвязи сывороточных цитокинов и острофазовых показателей при различных вариантах течения системной склеродермии дает возможность совершенствованию лечебных мероприятий, уменьшению потребности в лекарственных препаратах за счет сокращения койко-дней;

способ определения аутоантител в сыворотке крови при различных вариантах течения системной склеродермии позволил предупредить развитие осложнений заболевания, разработать меры по их устранению, что даст возможность сэкономить 409 000 сум из расчета на одного пациента;

предложенный метод доплерографии верхних конечностей у больных системной склеродермией позволил своевременно выявить изменения кровотока, предотвратить возможные осложнения и разработать меры по их устранению, чем можно добиться экономии 504 000 сум из расчета на одного пациента;

количественное определение противовоспалительного интерлейкина-4 позволило совершенствовать методы ранней диагностики и прогноза фиброза внутренних органов больных системной склеродермией. В результате сократились затраты и достигнута экономическая эффективность в расчете 468 000 сум на одного пациента.

В результате внедрения полученных результатов на основании изменения уровней сывороточных цитокинов и специфических аутоантител при в различных вариантах ССД удалось точно диагностировать заболевание, прогнозировать процессы фиброза, предотвратить осложнения и оптимизировать лечения, а также улучшить исходы заболевания. С целью внедрения результатов научного исследования Ариповой Нозимы Аббаровны на тему «Клиническое значение сывороточных цитокинов при различных вариантах течения системной склеродермии» в другие лечебно-профилактические учреждения в Министерство здравоохранения отправлено письмо Ташкентской медицинской академии №03/5365 от 15 декабря 2022 года.

Утверждение результатов исследования. Результаты исследования обсуждались на 2 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследований. По теме диссертационной работы опубликовано 12 научных работ, в том числе 6 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики

Узбекистан для публикации основных результатов диссертаций, из них 3 в республиканских и 3 в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 3 основных глав, заключения и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 100 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, охарактеризованы объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение их в практику здравоохранения, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современные взгляды на этиологию, патогенетические механизмы и клиническое течение системной склеродермии (обзор литературы)»** представлен обзор зарубежной и отечественной литературы. В ней освещены современные взгляды на этиологию и патогенез ССД и роль цитокинов в патогенетических механизмах. Также приведены сведения о классификации и характеристике различных клинических форм ССД, современный подход к патогенетическим основам методов диагностики и оценки активности заболевания, авторский подход к научному решению данной проблемы.

Во второй главе диссертации **«Клиническая характеристика методов и групп исследования больных системной склеродермией»** дана общая клиническая характеристика больных, методы исследования, общие и специальные методы обследования, методы статистического подсчета результатов обследования. Клинические исследования проводились в 2021-2023 годах в отделениях ревматологии, кардиоревматологии и артрологического специализированного амбулаторного курса многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии. Диагноз ССД основывается на классификационных критериях, представленных в современных клинических рекомендациях, а также на критериях ACR/EULAR, принятых в 2013 г., и международной рекомендации EULAR/EUSTAR 2016 г. В исследование включено 94 пациента в возрасте от 19 до 71 года (средний возраст $45,04 \pm 1,36$ года) со средней продолжительностью заболевания $6,9 \pm 0,76$ года при диффузной форме и $8,2 \pm 1,85$ года при ограниченной форме. 55 из обследованных больных имели диффузную форму ССД (48 женщин (87,3%) и 7 мужчин (12,7%)), а остальные 39 имели ограниченную форму (30 женщин (76,9%) и 9 мужчин (23,1%)). В качестве контрольной группы взяты 20 здоровых лиц (17 (85%) женщин и 3 (15%) мужчин), сопоставимых по полу и возрасту. У всех пациентов определяли степень уплотнения и повреждения кожи по модифицированной

шкале G.P.Rodnan. Для этого пальпировали 17 анатомических отделов тела и определяли толщину кожной складки.

Всем больным проведены общеклинические (общий анализ крови, общий анализ мочи), биохимические (АлТ, АсТ, билирубин, мочеви́на, креатинин, общий белок), иммунологические (СРБ, α 2-глобулин, γ -глобулин), специальные аутоантитела (ANA, анти-Scl-70, АЦА-A/B) и иммуноферментные цитокины (ИЛ-1бетта, ИЛ-4)). Также по показанию проводились ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки, УЗИ внутренних органов, эзофагогастродуоденоскопия, эхокардиография и доплерография артерий кистей рук.

Специфические аутоантитела (ANA, анти-Scl-70, АЦА-A/B) исследовали в сыворотке крови в лаборатории «Оргентек» (Германия) Республиканского специализированного детского научно-прикладного медицинского центра.

Интерлейкины (ИЛ-1бетта, ИЛ-4) определяли в лаборатории Республиканского специализированного детского научно-прикладного медицинского центра с помощью иммуноферментного анализа Human ELISA 1x 96-Well Strip Microplate. Соответственно, количество ИЛ-1бетта 0-11 пг/мл; уровни ИЛ-4 в пределах 0-4 пг/мл принимались за норму.

Для дифференциации клинической формы заболевания в отделении функциональной диагностики многопрофильной клиники ГТА выполняли доплерографию артерий кисти на аппарате Samsung Medison SonoAce X6 (КИТАЙ). Проверяли диаметр артерий (в мм), Vs max - максимальную систолическую и Vd - конечно-диастолическую скорости (в см/сек). Также на их основе рассчитывали I - индекс сопротивления: Индекс сопротивления рассчитывали по формуле $PI = Vs.max - Vd / Vs.max$. При исследовании вен использовалось среднее значение результатов, полученных с обеих сторон.

Третья глава диссертации **«Особенности течения заболевания у больных с различными вариантами системной склеродермии»** посвящена другим клинико-патогенетическим, патофизиологическим аспектам двух клинических форм ССД. Для оценки повреждения кожи у пациентов исследуемых групп использовали модифицированную кожную шкалу G.P.Rodnan.

По результатам поражения кожи ладоней кистей и стоп ишемические изменения составили $0,8 \pm 0,05$ балла в 1-й группе и $1,5 \pm 0,10$ балла во 2-й группе, причем во 2-й группе результаты были более достоверными, чем в 1-й ($p < 0,001$), это подтверждается статистически. Отек, уплотнение, атрофия составили $1,8 \pm 0,09$ балла в 1-й группе и $2,2 \pm 0,08$ балла во 2-й группе, при этом отмечено достоверное изменение результатов ($p < 0,01$) во 2-й группе по сравнению с 1-й группой. Гиперпигментация составила $0,9 \pm 0,05$ балла в 1-й группе и $1,4 \pm 0,10$ балла во 2-й группе, причем результаты 2-й группы достоверно ($p < 0,001$) отличались от 1-й группы. Кальциноз составил $0,4 \pm 0,07$ балла в 1-й группе и $0,7 \pm 0,07$ балла во 2-й группе, при этом результаты достоверно различались ($p < 0,01$) во 2-й группе по сравнению с 1-й группой. Телеангиэктазии составили $0,6 \pm 0,07$ балла в 1-й группе и $0,9 \pm 0,05$ балла во 2-

й группе, причем результаты 2-й группы по сравнению со 1-й группой достоверно ($p<0,001$) подтверждены статистическим анализом (табл. 1).

Таблица 1.

**Поражение кожи кистей и стоп ладоней по модифицированному
кожному расчету G.P.Rodnan**

Формы поражения	1-группа (n=55)	2-группа (n=39)
ишемические изменения	0,8±0,05	1,5±0,10***
отёк, индурация, атрофия	1,8±0,09	2,2±0,08**
гиперпигментация	0,9±0,05	1,4±0,10***
кальциноз	0,4±0,07	0,7±0,07**
телеангиэктазия	0,6±0,07	0,9±0,05***

Примечание: * - различия достоверны по сравнению с показателями 1-й группы (** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$).

По результатам поражения кожи других областей, т.е. верхней части туловища, груди, живота, плеча, лучезапястного сустава, бедра, икроножных ветвей, ишемические изменения составили 0,3±0,04 балла в 1-й группе, 0,4±0,04 балла во 2-й группе. Отек, уплотнение, атрофия составили 0,3±0,04 балла в 1-й группе и 0,4±0,04 балла во 2-й группе. Гиперпигментация 0,2±0,03 балла в 1-й группе и 0,3±0,05 балла во 2-й группе, кальциноз 0,3±0,03 балла в 1-й группе и 0,3±0,0 балла во 2-й группе, составила 0,02 балла. Все вышеперечисленные значения изменились недостоверно во 2-й группе по сравнению с 1-й группой. Телеангиэктазии составили 0,4±0,03 балла в 1-й группе и 0,5±0,03 балла во 2-й группе, при этом результаты были менее достоверны ($p<0,05$) во 2-й группе по сравнению с 1-й группой, что подтвердилось при статистическом анализе. Таким образом, при лимитированной форме ССД поражения кожи были более частыми и обширными, чем при диффузной форме (табл. 2)

Таблица 2.

**Модифицированная шкала оценки кожи G.P.Rodnan результаты других
областей повреждения**

Формы поражения	1-группа (n=55)	2-группа (n=39)
ишемические изменения	0,3±0,04	0,4±0,04
отёк, индурация, атрофия	0,3±0,04	0,4±0,04
гиперпигментация	0,2±0,03	0,3±0,05
кальциноз	0,3±0,03	0,3±0,02
телеангиэктазия	0,4±0,03	0,5±0,03*

Примечание: * - различия достоверны по сравнению с показателями 1-й группы (* - $p<0,05$).

У больных системной склеродермией выявлены следующие поражения внутренних органов. Поражение почек наблюдалось у 60% больных, телеангиэктазии - у 44%, интерстициальное поражение легких - у 33%, сердечно-сосудистые изменения - у 25,4%, поражение ЖКТ - у 24%. Поражение легких в 1 группе: плеврит - 12,7%, двусторонний базальный

пневмосклероз - 51%, бронхит - 67% в 1 группе, 44% - во 2 группе, изменения функции внешнего дыхания в 1 группе наблюдалось у 53%. Также, жизненная емкость легких снизилась у 49% больных меньше 80%. Во 2-й группе повреждений легких не наблюдалось.

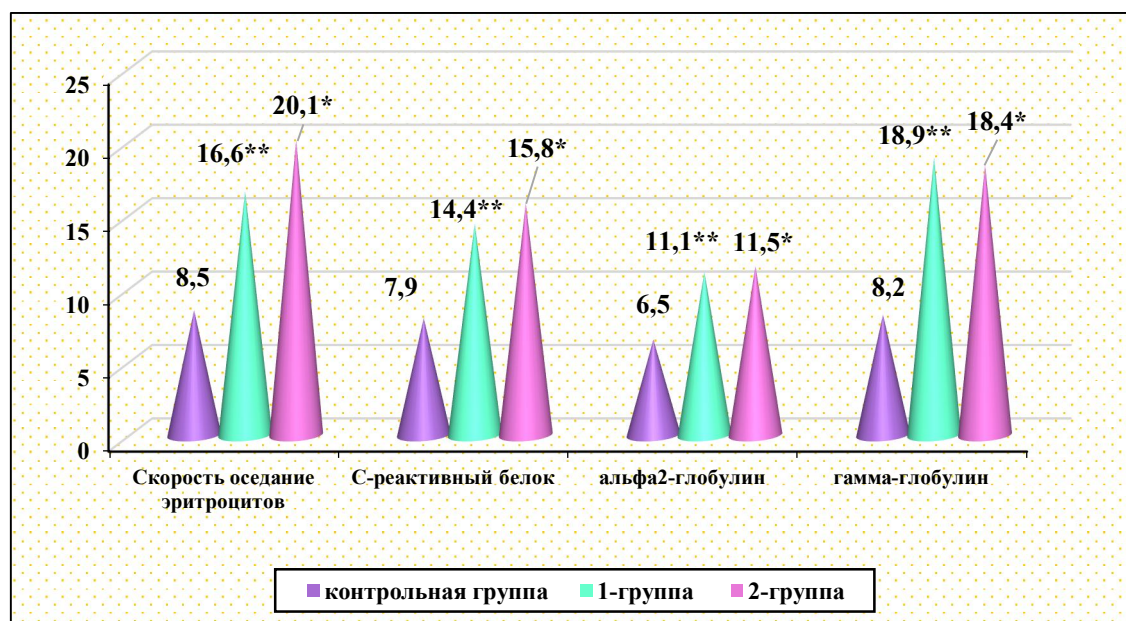
Частота патологических изменений со стороны сердечно-сосудистой системы изменялась в обеих группах следующим образом: различные виды аритмии диагностированы в 1-й группе у 51,3%, блокады сердца у 14,5%, гипертрофия левого желудочка у 22%, нарушения кровообращения (НК) отмечены у 94,5%.

Патологические изменения в системе пищеварения проявлялись следующим образом: эзофагит диагностирован у 55% пациентов 1-й группы. Изменения паренхимы печени (повышение или снижение эхогенности, уплотнение) наблюдались у 98,1% пациентов 1-й группы и у 97,4% пациентов 2-й группы. Мы интерпретируем это не только как диффузное иммунное воспаление при системных заболеваниях, но и как результат побочного действия препаратов, применяемых при лечении ССД (ГК, цитостатики, антифибротики и др.). Симптомы хронического холецистита диагностированы у 25% 1-й группы и 35,8% 2-й группы. Жировая дистрофия печени (гепатоз) обнаружена у 15% 1-й группы, 10% 2-й группы, гепатомегалия выявлена у 15% 1-й группы, 33% 2-й группы. Со стороны патологии мочевыделительной системы признаки пиелонефрита отмечены у 78% 1-й группы и 77% 2-й группы. Изменения почечной паренхимы (повышение или снижение эхогенности) диагностированы у 69% пациентов 1-й группы. В нашем исследовании ССД-специфическое поражение внутренних органов выявлено у больных в 1-й группы, во 2-й группе таких изменений не отмечено (рис. 1)



Рисунок 1. Частота поражения внутренних органов у больных системной склеродермией

По результатам сравнительного анализа показателей активного воспаления по группам СОЭ, определяющая степень активности хронического воспалительного процесса в общем анализе крови, составила $16,61 \pm 0,84$ мм/с в 1-й группе и $20,12 \pm 1,51$ мм/с во 2-й группе. Результаты достоверно различались ($p < 0,01$) в обеих группах по сравнению с контрольной группой. Уровень СРБ составил $14,41 \pm 0,89$ ед в 1-й группе, $15,84 \pm 1,13$ ед во 2-й группе. Отмечено, различие результатов в обеих группах по сравнению с контрольной ($p < 0,01$).



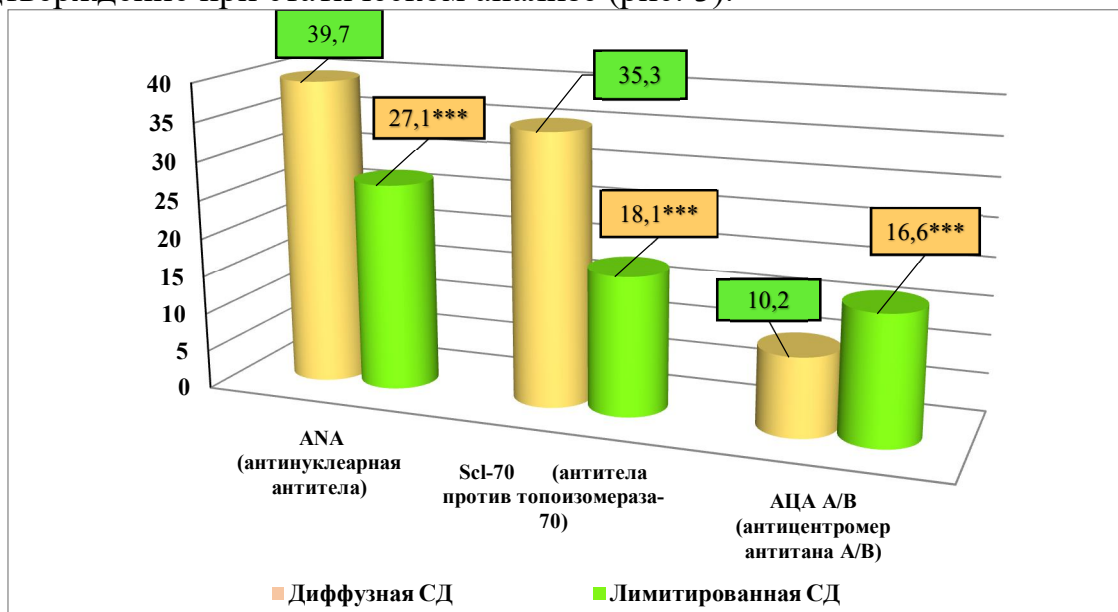
Примечание: * - различия достоверны по сравнению с показателями 1-й группы (*- $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$).

Рисунок 2. Сравнительный анализ показателей активного воспаления по группам

α 2-глобулин, являющийся продуктом клеточного иммунитета, составил $11,1 \pm 0,43\%$ в 1-й группе и $11,48 \pm 0,74\%$ во 2-й группе, γ -глобулин $18,9 \pm 0,91\%$ в 1-й группе и $18,39 \pm 1,09\%$ во 2-й группе. Результаты значительно ($p < 0,01$) отличались в обеих группах по сравнению с контрольной группой (рис. 2). По сравнению с 1-й группой среднее значение СОЭ во 2-й группе превышало 20 мм/с, а во 2-й группе преобладал СРБ. Отмечено, что количество α 2-глобулина и γ -глобулина увеличивалось в обеих группах практически в одинаковых величинах при иммунных воспалительных процессах.

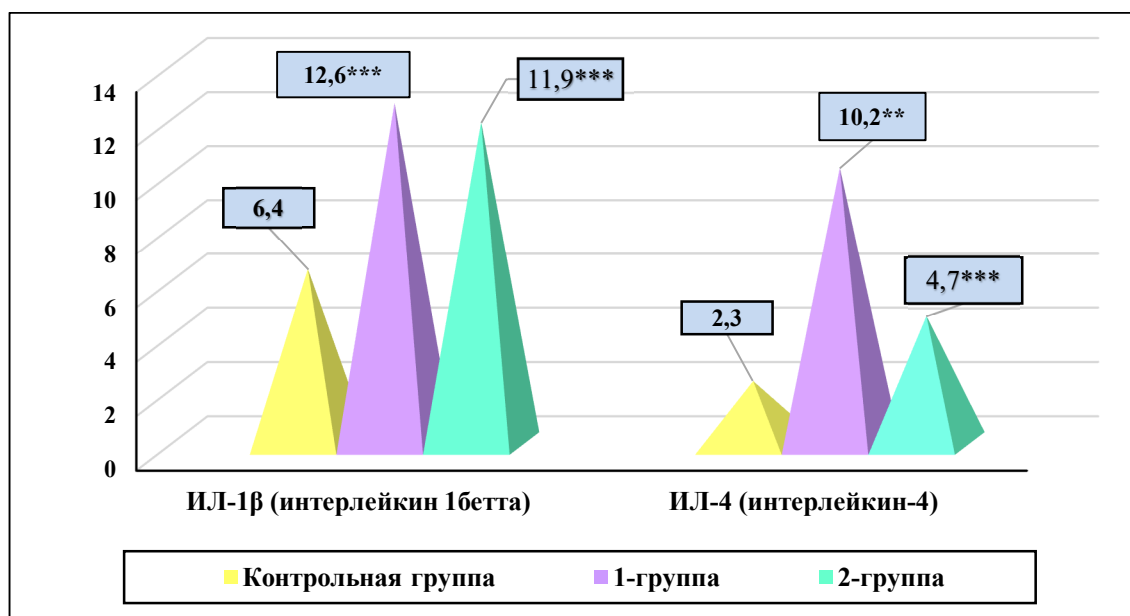
Панель специфических аутоантител у больных ССД показала следующие изменения. Так, ANA составили $39,7 \pm 2,14$ ед/ме в 1-й группе и $27,06 \pm 1,19$ ед/ме во 2-й группе. Значения были значительно ($p < 0,001$) повышены в 1-й группе по сравнению со 2-й группой при статистическом анализе. Антитела к анти-Scl-70 являются специфическими антителами для ССД и имеют плохой прогностический градиент в развитии легочного фиброза у пациентов. Антитела к анти-Scl-70 в 1-й группе составили $35,26 \pm 2,96$ ед/мл, $18,05 \pm 1,57$ ед/ме во 2-й группе, результаты оказались достоверными ($p < 0,001$). Достоверное ($p < 0,001$) повышение АЦА-А/В до

10,21±0,49 ед/мл в 1-й группе и до 16,63±0,64 ед/мл во 2-й группе, также нашло подтверждение при статическом анализе (рис. 3).



Примечание: * - различия достоверны по сравнению с показателями контрольной группы (*** - $p < 0,001$).

Рисунок 3. Панель специфических аутоантител у больных системной склеродермией



Примечание: *-различия достоверны по сравнению с показателями контрольной группы (* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$).

Рисунок 4. Анализ уровня интерлейкина при различных вариантах системной склеродермии

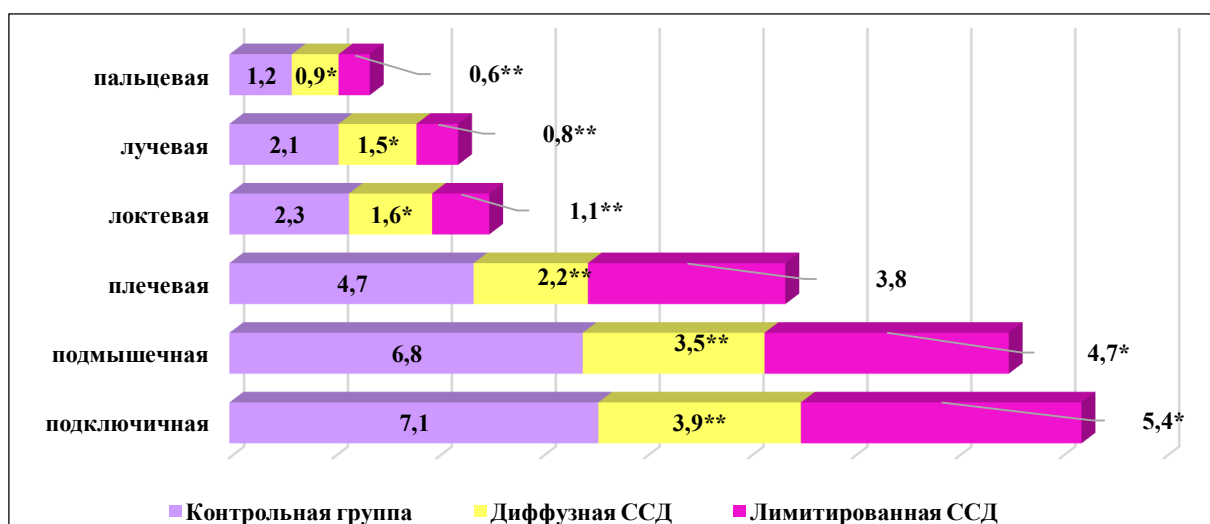
По данным анализа уровня интерлейкина при различных вариантах ССД ИЛ-1бета повышался до 12,6±0,39 пг/мл в 1-й группе и 11,9±0,55 пг/мл во 2-й группе. ИЛ-4 увеличился до 10,2±0,43 пг/мл в 1-й группе и 4,7±0,51 пг/мл во 2-й группе. Статистический анализ подтвердил достоверное

изменение результатов ($p < 0,001$) в обеих группах по сравнению с контрольной группой (рис. 4).

Таким образом, при анализе корреляции результатов цитокин ИЛ-1бета не показал никакой корреляции в связи с тем, что он проявляется при общих воспалительных процессах. Однако тот факт, что ИЛ-4 проявляет положительную корреляцию с внутренними фиброзными процессами и специфическими антителами ANA и анти-Scl-70, а также обратную корреляцию с АЦА-А/В, что свидетельствует о патогенетической значимости этого цитокина в фиброзных процессах. В то же время это еще раз подтверждает, что антитело АЦА-А/В является «защитным» субстратом развития фиброза.

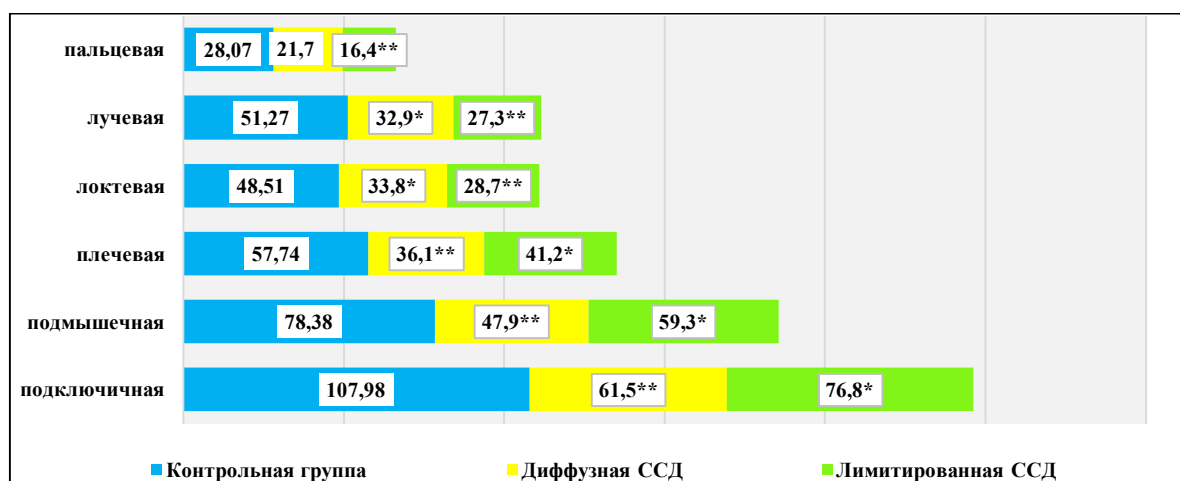
По результатам клинико-патофизиологического анализа поражения сосудов при доплерографии артерий при разных вариантах течения ССД показатели диаметра артерий кисти оказались следующими: диаметр подключичных артерий сужен до $3,9 \pm 0,67$ мм в 1-й группе и до $5,4 \pm 0,65$ мм во 2-й. При статистической обработке результатов по сравнению с контрольной группой было отмечено, что значение в 1-й группе было более достоверным ($p < 0,01$). Диаметр сосудов подмышечных артерий уменьшился до $3,5 \pm 0,65$ мм в 1-й и до $4,7 \pm 0,71$ мм во 2-й группе. Статистический анализ показал, что результаты были достоверными в 1-й группе ($p < 0,01$) и менее достоверными ($p < 0,05$) во 2-й группе по сравнению с контрольной группой. Диаметр плечевых артерий в 1-й группе составил $2,2 \pm 0,71$ мм, во 2-й группе - $3,8 \pm 0,61$ мм. Статистический анализ подтвердил достоверность результатов ($p < 0,01$) в 1-й группе по сравнению с контрольной группой и недостоверность во 2-й.

Исследование артерий мелкого калибра выявило сужение диаметра локтевых артерий до $1,6 \pm 0,27$ мм в 1-й и $1,1 \pm 0,29$ мм во 2-й группе. Отмечено, что результаты были менее достоверными ($p < 0,05$) в 1-й группе и более достоверными ($p < 0,01$) во 2-й группе при статистическом анализе по сравнению с контрольной группой. Установлено, что диаметр артерий запястья сужался до $1,5 \pm 0,28$ мм в 1-й и $0,8 \pm 0,24$ мм во 2-й группе. Статистический анализ показал, что результаты менее достоверны ($p < 0,05$) в 1-й группе и достоверны ($p < 0,01$) во 2-й группе по сравнению с контрольной группой. Диаметр сосудов артерий пальцев составил $0,9 \pm 0,11$ мм в 1-й группе и $0,6 \pm 0,17$ мм во 2-й группе. Статистический анализ подтвердил, что результаты были менее достоверными ($p < 0,05$) в 1-й группе и более достоверными ($p < 0,01$) во 2-й группе по сравнению с контрольной группой. Также установлено, что кровоток в крупных и средних артериях 1-й группы более чем у 50% больных носит коллатеральный тип, а у больных 2-й группы - преимущественно магистральный. В мелких артериях в 1-й группе выявлен кровоток по основному типу, в то же время во 2-й группе более чем в 50% сосудов выявлен кровоток по коллатеральному типу (рис. 5).



Примечание: * - различия достоверны по сравнению с показателями 1-й группы (*- $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$).

Рисунок 5. Анализ величины диаметра кровеносных сосудов при доплерографии артерий кисти по группам (мм)



Примечание: * - различия достоверны по сравнению с показателями 1-й группы (*- $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$).

Рисунок 6. Анализ показателей максимальной систолической скорости артерий руки ($V_s \max$, см/с)

Максимальная систолическая скорость ($V_s \max$) в подключичных артериях составила $61,5 \pm 8,7$ см/с в 1-й и $76,8 \pm 9,3$ см/с во 2-й группе. $V_s \max$ в подмышечных артериях составил $47,9 \pm 8,1$ см/с в 1-й и $59,3 \pm 8,9$ см/с во 2-й группе. $V_s \max$ в плечевых артериях составил $36,1 \pm 6,2$ см/с в 1-й и $41,2 \pm 6,5$ см/с во 2-й группе. Результаты оказались достоверными ($p < 0,01$) в 1-й группе и менее достоверными ($p < 0,05$) во 2-й группе по сравнению с контрольной группой на основании статистического анализа (рис. 6).

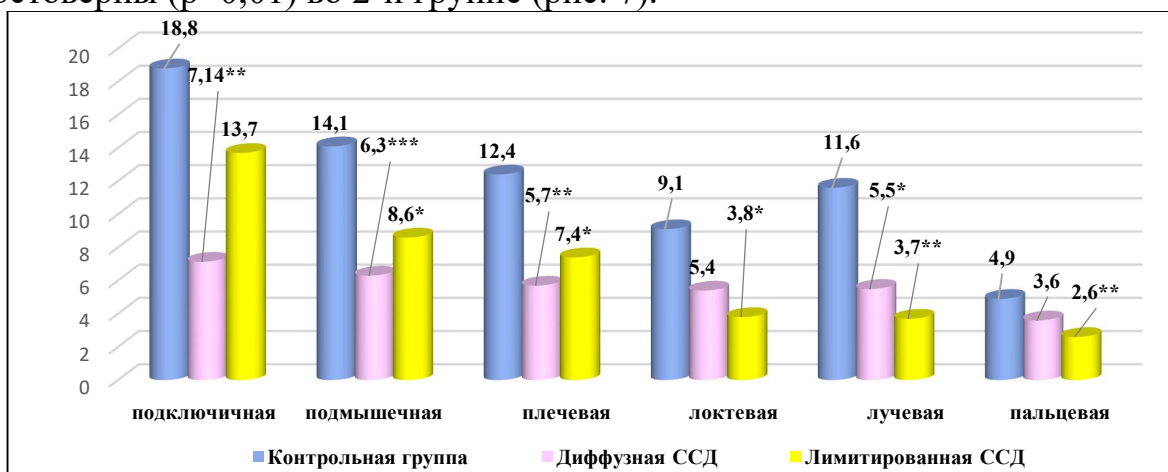
$V_s \max$ в сосудах артерий мелкого калибра изменялась следующим образом: в 1-й группе составила $33,8 \pm 5,3$ см/с и во 2-й $28,7 \pm 4,9$ см/с. Результаты оказались менее достоверными ($p < 0,05$) в 1-й группе по сравнению с контрольной группой и более достоверными ($p < 0,01$) у пациентов 2-й группы. В артериях запястья она составила $32,9 \pm 7,9$ см/с в 1-й и $27,3 \pm 7,2$ см/с во 2-й группе. Результаты оказались менее достоверными ($p < 0,05$) в 1-й группе

и более достоверными ($p<0,01$) во 2-й группе по сравнению с контрольной группой. В артериях пальцев выявлено $21,7\pm3,7$ см/с в 1-й группе и $16,4\pm2,5$ см/с во 2-й группе. Статистический анализ подтвердил недостоверность результатов в 1-й группе и достоверность ($p<0,01$) во 2-й группе по сравнению с контрольной группой (рис. 6).

Таким образом, по результатам исследования установлено, что V_s max оказалась достоверно ниже в артериях крупного и среднего калибра у больных диффузной формой ССД, а при ограниченной — в артериях мелкого калибра.

Конечная диастолическая скорость (V_d , см/с) в сосудах крупного калибра изменялась следующим образом. По результатам исследования установлено, что в подключичных артериях V_d составила $7,14\pm3,2$ см/с в 1-й и $13,7\pm4,2$ см/с во 2-й группе. В подмышечных артериях V_d оказались $6,3\pm2,1$ см/с в 1-й и $8,6\pm2,3$ см/с во 2-й группе. Статистический анализ подтвердил, что результаты были более достоверными ($p<0,01$) в 1-й группе и менее достоверными ($p<0,05$) во 2-й группе по сравнению с контрольной группой. В плечевых артериях V_d равнялось $5,7\pm1,8$ см/с в 1-й и $7,4\pm1,9$ см/с во 2-й группе. Статистический анализ подтвердил, что результаты достоверно отличались в 1-й группе ($p<0,01$) и менее достоверны ($p<0,05$) во 2-й группе по сравнению с контрольной группой.

V_d в сосудах малого калибра изменялась следующим образом. В локтевых артериях V_d снизилась в 1-й группе до $5,4\pm2,2$ см/с и до $3,8\pm1,6$ см/с во 2-й группе. Результаты оказались абсолютно недостоверными в 1-й группе и достоверными ($p<0,01$) во 2-й группе по сравнению с контрольной группой. В артериях запястья она составила $5,5\pm2,5$ см/с в 1-й и $3,7\pm1,5$ см/с во 2-й группе, значения в 1-й группе были менее достоверны, чем в контрольной ($p<0,05$), а в во 2-й группе отмечено, что она изменилась достоверно ($p<0,01$). В артериях пальцев V_d составила $3,6\pm1,1$ см/с в 1-й и $2,6\pm0,7$ см/с во 2-й группе. Статистический анализ подтвердил, что результаты по сравнению с контрольной группой были полностью недостоверны в 1-й группе и достоверны ($p<0,01$) во 2-й группе (рис. 7).



Примечание: * - различия достоверны по сравнению с показателями 1-й группы (*- $p<0,05$, ** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$).

Рисунок 7. Показатели конечно-диастолической скорости артерий руки (V_d , см/с)

Результаты индекса резистентности (ИР), рассчитанного на основании показателей V_{smax} и V_{dmax} (формула $ИР = V_{s.max} - V_d / V_{s.max}$), полученных на основании доплерографического исследования артерий кистей, оказались следующими: в подключичных артериях ИР имел значение $0,90 \pm 0,02$ в 1-й и $0,83 \pm 0,02$ во 2-й группе. В подмышечных артериях он составил $0,89 \pm 0,03$ в 1-й и $0,84 \pm 0,03$ во 2-й группе. В плечевых артериях ИР оказался равным $0,86 \pm 0,02$ в 1-й и $0,82 \pm 0,02$ во 2-й группе. Статистический анализ подтвердил достоверность результатов в 1-й группе ($p < 0,01$) и недостоверность во 2-й группе по сравнению с контрольной группой.

В сосудах артерий мелкого калибра ИР показал следующее гемодинамическое состояние. В локтевых артериях ИР увеличился на $0,84 \pm 0,03$ в 1-й и на $0,88 \pm 0,02$ во 2-й группе. Результаты оказались полностью недостоверными в 1-й группе и достоверными ($p < 0,01$) во 2-й группе по сравнению с контрольной группой. Для артерий запястья он составил $0,83 \pm 0,02$ в 1-й и $0,87 \pm 0,02$ во 2-й группе и по сравнению с контрольной группой был менее достоверен ($p < 0,05$) в 1-й группе и во 2-й группе изменился более достоверен ($p < 0,01$). Величина ИР пальцевой артерии составила $0,83 \pm 0,02$ в 1-й и $0,86 \pm 0,02$ во 2-й группе. Результаты подтверждены на основании статистического анализа, изменения в 1-й группе было совершенно недостоверными, а во 2-й группе достоверными ($p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, у больных диффузной формой ССД установлено, что более чем у 50% больных артерии крупного и среднего калибра относятся к коллатеральному типу, а у больных с ограниченной формой - преимущественно к магистральному типу. В случае мелких артерий при диффузном варианте ССД выделен магистральный тип кровотока, в тоже время при ограниченном варианте более чем в 50% случаев обнаружен коллатеральный тип. Эти результаты еще раз доказали, что при диффузной форме ССД повреждаются больше артерии крупного и среднего калибра, а при ограниченной преимущественно мелкие сосуды. Этим подчеркивается, что при диагностике различных клинических вариантов ССД следует опираться не только на субъективные и объективные признаки ряд результатов лабораторных анализов, но и на специальные инструментальные исследования.

В заключении диссертации результаты, полученные исследователем, были обсуждены и сопоставлены с информацией литературных источников.

ВЫВОДЫ

В результате исследований, выполненных по диссертационной работе на тему «Клиническое значение цитокинов сыворотки крови при различных вариантах системной склеродермии», были сделаны следующие выводы:

1. Изучение клинических особенностей различных вариантов течения ССД выявило, что диффузный вариант заболевания по сравнению с лимитированным проявляется острым течением, достоверно высокими

показателями активности, поражением кожи, легких, почек, ЖКТ в дебюте заболевания. При лимитированном варианте заболевания преобладало подострое течение, различные степени поражения кожи и нарушение микроциркуляции.

2. Уровень С-реактивного белка находится в прямой зависимости от степени активности ССД и показателями ANA и анти-Scl-70 в сыворотке крови и в обратной зависимости от количества АЦА А/В. При диагностике заболевания в случае диффузной формы титр ANA и анти-Scl-70 в 1,5-2 раза выше, чем при лимитированной, в тоже время АЦА А/В при лимитированной форме оказался в 2 раза выше по сравнению с диффузной.

3. Маркер общего воспаления сывороточный IL-1бета, повышен во всех группах исследования. Показатели цитокина ИЛ-4, как специфического маркера развития фиброза, у больных диффузной формой ССД повышены в 2 и более раз по сравнению с лимитированной формой.

4. У больных ССД не выявлено корреляции между ИЛ-1бета и СРО, СОЭ, α 2- и γ -глобулинами в сыворотке крови. Несмотря на отсутствие корреляции между цитокином ИЛ-4 и маркерами активного воспаления, обнаружена прямая корреляция с ANA и анти-Scl-70 и обратная с АЦА А/В. Подобная корреляция стала надежной основой для объяснения преобладания процессов фиброза при диффузной форме ССД.

5. При доплерографии артерий кисти в случае диффузной формы ССД у более 50% больных выявлен в крупных и средних артериях коллатеральный тип, в мелких артериях - магистральный тип, при лимитированной форме заболевания у более 50% больных в артериях крупного и среднего калибра установлен магистральный тип, в мелких артериях - коллатеральный тип. Это свидетельствует о том, что лимитированная форма заболевания характеризуется преимущественно нарушениями микроциркуляции, то есть синдромом Рейно.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING
THE SCIENTIFIC DEGREE DSc. 04/30.12.2019.Tib.30.02. AT
TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

ARIPOVA NOZIMA ABRAROVNA

**THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF THE SERUM CYTOKINES IN
VARIOUS TYPES OF THE COURSE OF THE SYSTEMIC
SCLERODERMA**

14.00.05 – Internal diseases

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

TASHKENT – 2023

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered at Higher Attestation Commission at Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan with number B2021.2.PhD/Tib1874.

The dissertation was prepared at the Tashkent medical academy.

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

Scientific adviser:

Djuraeva Elnora Rustamovna

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor

Official opponents:

Akhmedov Khalmurad Sadullayevich

Doctor of Medical Sciences, Professor

Abdullaev Akbar Khatamovich

Doctor of Medical Sciences

Leading organization:

Tashkent Pediatric Medical Institute

The defense of the dissertation will take place on «____» _____ 2023 y., at _____ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel/fax: (+99878)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

The dissertation can be reviewed in the Information Resource Centre of the Tashkent Medical Academy, (registered No. _____), (Address: 100109. Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel fax: (+99878) 150-78-14).

Abstract of the dissertation sent out on «____» _____ 2023 year.

(mailing report №. _____ on «____» _____ 2023 year).

A.G. Gadaev

Chairman of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

D.A. Nabieva

Scientific Secretary of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

A.L. Alavi

Chairman of the Scientific Seminar under the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician

INTRODUCTION (abstract of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD))

The aim of the study was investigation of the clinical and diagnostic significance of the cytokines in blood serum in various types of the course of SS.

The object of the study were 94 patients with SS (55 diffuse and 39 limited forms), who registered in the department of arthrological specialized consultative outpatient treatment and cardio-rheumatology, rheumatology departments of the multidisciplinary clinic of the Tashkent Medical Academy from 2021 to 2023. The control group consisted of 20 practically healthy volunteers.

The scientific novelty of the research is as follows:

The correlation of indicators of active inflammation with serum cytokines in different types of systemic scleroderma was established;

ANA and anti-Scl-70 in diffuse form of the disease are 1.5-2 times higher than limited form, on the contrary, the two-fold increase of indicators of the ASA-A/B in limited form is based on the early diagnostic criteria;

More than 50% of patients have a collateral type in the large and medium-sized arteries of the arm in diffuse form of systemic scleroderma and it is based on observation of the main type of blood flow in limited form;

Interleukins (in particular, IL-4) are used as a prognostic marker for the development of the fibrotic process in various types of systemic scleroderma.

Implementation of research results.

Results of the research on the development of new approaches to the clinical and diagnostic significance of serum cytokines in various types of the course of systemic scleroderma were introduced into practice by the order 17-I dated 28.01.2023 in the rheumatology department of the multidisciplinary medical center in Khorazm region and the order 124-T dated 30.01.2023 in Surkhandarya region.

early diagnosis of the relationship between serum cytokines and parameters of the acute phase in various types of the course of systemic scleroderma makes it possible to improve treatment measures and reduce the need for medications by reducing bed days;

a method for determining autoantibodies in blood serum in various types of the course of systemic scleroderma made it possible to prevent the development of complications of the disease and develop measures to eliminate them, which will make it possible to save 409,000 sums per patient;

the proposed method of dopplerography of the upper extremities in patients with systemic scleroderma made it possible to timely identify changes in blood flow, prevent possible complications and develop measures to eliminate them, which can achieve savings of 504,000 sums per patient;

quantitative determination of anti-inflammatory interleukin-4 made it possible to improve methods for early diagnosis and prognosis of fibrosis of internal organs of patients with systemic scleroderma. As a result, costs were reduced and economic efficiency was achieved in the amount of 468,000 sums per patient.

The implementation of the obtained results based on changes in the levels of serum cytokines and specific autoantibodies in various types of SS made it possible

to accurately diagnose the disease, predict fibrosis processes, prevent complications and optimize treatment, as well as improve disease outcomes. A letter which is written by Aripova Nozima Abrarovna and labeled No. 03/5365 of the Tashkent Medical Academy dated December 15, 2022 on the introduction of scientific innovations in “Clinical significance of serum cytokines in various types of the course of systemic scleroderma” to other health institutions was sent to the Ministry of healthcare of Uzbekistan.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, three chapters, a conclusion, a list of used literature. The volume of the dissertation is 100 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Арипова Н.А., Джураева Э.Р. Клиническое значение сывороточных аутоантител при системной склеродермии // Вестник Ташкентской медицинской академии. –2022. – №2. – С.44-46. (14.00.00; №13)

2. Aripova N.A. Features of the Level of Serum Interleukin-4 in Systemic Scleroderma // International Journal of Early Childhood Special Education (INT-JECSE). –2022/ - Vol 14, Issue 05. – 2022 – P. 4687-4691 (14.00.00; (23) SJIF 2021: 6.605)

3. Aripova N.A., Djurayeva E.R., Abduazizova N.X., Berdiyeva D.U., Ganiyeva N.A., Ziyayeva F.K. The role of pro-inflammatory cytokines in various types of systemic scleroderma // The Seybold Report Journal. – 2023. – Vol. 18. - Issue 06. – P. 1469-1476 (14.00.00; №3)

4. Арипова Н.А., Джураева Э.Р. Тизимли склеродермияда интерлейкин-4 клиник аҳамияти // Тиббиётда янги кун, Бухоро, - 2022. – №12(50). – С. 18-24. (14.00.00; №22)

5. Aripova N.A., Djurayeva E.R., Ganiyeva N.A., Ziyayeva F.K., Isakova M.B. Tizimli sklerodermiyaning turli kechish variantlarida interleykin-4 darajasini baholash // Вестник Ташкентской медицинской академии. –2023. – №5. – С.25-29. (14.00.00; №13)

6. Aripova N.A., Ganieva N.A., Djuraeva E.R., Nabieva D.A., Clinical and prognostic characteristics of “disease-specific” autoantibodies in systemic scleroderma // Asian Journal of Medical Principles and Clinical Practice. – 2021. - № 13(4). – P. 26-38. (14.00.00; (2) IFS=31)).

II бўлим (II часть; II part)

7. Арипова Н.А., Джураева Э.Р., Ганиева Н.А., Пулатова Ш.Б., Матюсупова С.Г. Клиническое значение ИЛ-4 при системной склеродермии с различными вариантами течения // Всероссийский конгресс “Боткинские чтения” Санкт-Петербург. – 2021. – С.16-17.

8. Арипова Н.А., Джураева Э.Р., Ганиева Н.А., Аскарлов Н.Л. Изучение иммунологических показателей системной склеродермии с различными вариантами течения // Терапевтический вестник Узбекистана. – 2021. №3. – С.90

9. Арипова Н.А., Джураева Э.Р., Ганиева Н.А., Нурмухаммедова Н.С. Изменение цитокинового профиля у больных системной склеродермией //

Всероссийский конгресс с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2021». – 2021. – С.3.

10. Арипова Н.А. Сдвиг иммунологических показателей у больных системной склеродермией с различными вариантами течения // Всероссийский конгресс с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2022». – 2022. – С.20.

11. Арипова Н.А., Набиева Д.А., Джураева Э.Р., Зияева Ф.К., Ганиева Н.А. Значение интерлейкина-4 при системной склеродермии// Евразийский конгресс внутренней медицины. – 2023. – С.68-69.

12. Арипова Н.А., Ганиева Н.А., Джураева Э.Р., Абдуазизова Н.Х., Азимова С.У. Значение провоспалительных цитокинов при системной склеродермии // Всероссийский конгресс “Боткинские чтения” Санкт-Петербург. – 2023. – С.19.

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



M U H A R R I R I Y A T V A N A S H R I Y O T B O ' L I M I

Разрешено к печати: 13 декабря 2023 года
Объем – 2,0 уч. изд. л. Тираж – 60. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 3037 - 2023. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru