

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

МАҲАМАТХОДЖАЕВА ХУЛҚАР БАХТИЯРОВНА

**АНКИЛОЗЛОВЧИ СПОНДИЛОАРТРИТДА ЦИТОКИНЛАР ВА
ТОҒАЙ ТЎҚИМАСИ МАРКЕРЛАРИНИНГ КЛИНИК-ДИАГНОСТИК
ВА ПРОГНОСТИК АҲАМИЯТИ**

14.00.05- Ички касалликлар

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

ТОШКЕНТ - 2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Махамадходжаева Хулкар Бахтияровна

Анкилозловчи спондилоартритда цитокинлар ва тоғай туқимаси
маркерларининг клиник-диагностик ва прогностик
ахамияти..... 3

Махамадходжаева Хулкар Бахтияровна

Клинико-патогенетическое и диагностическое значение цитокинов и
маркеров хрящевой ткани при анкилозирующим
спондилоартрите.....

Mahamadkhodzhayeva Hulkar Bakhtiyarovna

Clinical, pathogenetic and diagnostic significance of cytokines and markers
of cartilage tissue in ankylosing spondylitis.....

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works.....

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

МАҲАМАТХОДЖАЕВА ХУЛҚАР БАХТИЯРОВНА

**АНКИЛОЗЛОВЧИ СПОНДИЛОАРТРИТДА ЦИТОКИНЛАР ВА
ТОҒАЙ ТЎҚИМАСИ МАРКЕРЛАРИНИНГ КЛИНИК-ДИАГНОСТИК
ВА ПРОГНОСТИК АҲАМИЯТИ**

14.00.05- Ички касалликлар

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

ТОШКЕНТ -2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги хузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2023.3.PhD/Tib3752 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.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Набиева Дилдора Абдумаликовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Шодикулова Гуландом Зикрияевна
тиббиёт фанлари доктори

Абдуллаев Хожиякбар Хатамович
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Тошкент педиатрия тиббиёт институти

Диссертация химояси Тошкент тиббиёт академияси хузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашининг 2024 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (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 2024йил «___» _____ да тарқатилди.
(2024йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

А.Г. Гадаев

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

Н.Э. Пулатова

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, Ўз.ФА академиги

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти.

Анкилозловчи спондилоартрит – бу спондилоартритлар гуруҳига кирувчи сурункали яллиғланишли ревматик касаллик хисобланиб, аста-секинлик билан авж олувчи, эрта ногиронлик ва оғир асоратларнинг ривожланиш хавфининг мавжудлиги ҳозирги кунгача мазкур касалликнинг долзарблиги сақланганлигидан далолат беради. Анкилозловчи спондилоартрит тарқалиши турли ҳудудларда турлича ва ёши катта аҳолининг ўртача 0,02% дан 1,4% гача қисмини қамраб олган. Замонавий қарашларга биноан, “...ревматик касалликлар ва шу жумладан анкилозловчи спондилоартрит патогенезида марказий ўринни патологик цитокин IL-23 эгаллайди...”¹. Шунингдек мазкур хасталик билан касалланганлар қон зардобидида тоғай гликопротеини (YKL-40) миқдорининг ошиши яллиғланиш фаоллиги клиник-лаборатор кўрсаткичлари билан боғлиқлиги аниқланган.

Жаҳонда анкилозловчи спондилоартритни эрта ташхислаш, касаллик асоратларини башоратлаш ва олдини олиш муаммоларига бағишланган қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Жумладан, анкилозловчи спондилоартрит билан касалланган беморлар қон плазмасида интерлейкин-23 (IL-23)нинг юқори миқдорда эканлиги касаллик фаоллиги билан боғлиқлигини тасдиқлайди. Шу билан бирга касаллик рентгенологик босқичларига мос равишда, тоғай гликопротеини (YKL-40) даражасининг ўзгариши, тоғай деструкцияси яққоллик даражаси билан чамбарчас боғлиқлигини билдиради. Анкилозловчи спондилоартритга эрта ташхис қўйиш тиббиёт учун долзарблиги сабабли касаллик чуқурроқ ўрганилмоқда. Бу эса касалликнинг турли босқичларини аниқлаш, эрта даврларида ташхислаш имконини яратади.

Ўзбекистонда ҳозирги вақтда аҳолини ижтимоий ҳимоя қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимини ислоҳ қилиш, турли хавфли касалликларни олдини олиш, ташхислаш ва даволаш борасида кенг кўламли тадбирлар амалга оширилмоқда. “...Соғлиқни сақлаш тизимида давлат бошқарувини такомиллаштириш, бирламчи бўғинни касалликларни эрта аниқлайдиган ва даволайдиган тизимга айлантириш, рақамлаштириш ишларини жадаллаштириш, соҳа ривожланишининг яқин ва узоқ муддатли истиқболларини белгилаш, тиббий хизматлар ҳажмини ошириш ва сифатини тубдан яхшилаш, рақобат ва хусусий секторни қўллаб-қувватлаш, тиббиёт ходимларининг билимини ошириш, таълим ва илм-фанни ривожлантириш...”² каби муҳим вазифалар тиббиёт ходимлари зиммасига юкланмоқда. Мазкур вазифаларни амалга оширишда оилавий шифокорлар ва ревматологлар томонидан кўрсатиладиган тиббий хизмат даражасини ошириш ва хавф омилларини бартараф этиш ҳамда эрта ташхислашни янада

¹ Эрдес Ш.Ф. и др. Моноклональные антитела к интерлейкину 17 для лечения анкилозирующего спондилита: результаты анализа российской группы больных из рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований MEASURE 1 и MEASURE 2 // Научно-практическая ревматология. - 2022. - Т. 1. - № 55. - С. 17–25.

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2021 йил 25 майдаги ПҚ 5124-сон “Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида”ги Қарори

такомиллаштириш, аҳоли орасида бўғим касалликларини камайтириш билан бир қаторда анкилозловчи спондилоартритни олдини олиш, ногиронлик кўрсаткичларини камайтириш имконини яратади.

Мазкур илмий тадқиқот 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 ёрдамини 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 муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Сўнгги йилларда узок хориж мамлакатларида анкилозловчи спондилоартритни эрта аниқлаш ва асоратларини олдини олиш усуллари такомиллаштириш бўйича турли даражадаги тадқиқотлар олиб борилган. Жумладан, соғлом инсонлар ёки ревматоид артрит билан касалланган беморларга қараганда анкилозловчи спондилоартрит билан касалланган беморлар қон плазмасида IL-23нинг юқори миқдори аниқланган (Singh R. et al., 2020). Ревматоид артрит ёки остеоартритга қараганда реактив артрит ва таққосланмаган спондилоартрит билан беморлар бўғим суюқлигида IL-23 миқдори кўпроқ эканлиги ўрганилган (Wendling D., 2021). Анкилозловчи спондилоартрит билан касалланган беморлар қон зардобида UKL-40 миқдорининг ошиши яллиғланиш фаоллиги клиник-лаборатор кўрсаткичлари билан боғланганлиги ўрганилган (Pedersen S.J., 2015).

Жахон мамлакатларида ушбу касаллик муаммоси бўйича етарлича илмий ишлар олиб борилган. Жумладан, IL-23 га қарши дори воситалар ёрдамида анкилозловчи спондилоартрит билан касалланган беморларни даволашдан кейинги кузатувлар ушбу патологик цитокиннинг мазкур хасталик патогенезида муҳим иштирокини кўрсатди (Эрдес Ш.Ф., 2018). Яллиғланиш чақирувчи медиаторлар (IL-23, IL-17, ўсма некрози омили TNF- α , IL-1, IL-22, IL-6) ушбу касалликнинг патогенезидаги ва даволашда уларга қарши дори воситаларини қўллаш борасида муҳим тадқиқотлар ўтказилган (Черенцова И.А., 2021). Механик стресс шароитида IL-23 тоғай ва суяк тўқимаси чегарасидаги яллиғланиш ўчоғида патологик суяк пролиферациясига олиб келиши, бу эса ортикча суяк тўқимасининг шаклланишига ҳамда синдесмофитларнинг ўсишига сабаб бўлиши ўрганилган (Орел А.М., 2015).

Мамлакатимизда анкилозловчи спондилоартритни самарали ташхислаш ва даволаш усуллари ўрганиш бўйича илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Жумладан, ушбу касалликда минераллар алмашинуви

бузилишининг клиник-патогенетик аҳамияти ва уни коррекциялаш йўллари (Пулатова Ш.Б., 2022), COVID-19 ўтказган беморларда анкилозловчи спондилоартритнинг клиник-иммунологик хусусиятлари ва даволаш-профилактика чораларини олиб боришда янгича ёндашувлар (Абдурахманова Н.М., 2022), улардаги иммуногенетик бузилишлар, яллиғланиш маркерлари ва юрак қон-томир тизими ҳолатининг хусусиятлари (Исламова Д.Н., 2022) каби муаммолар ўрганилган.

Анкилозловчи спондилоартрит ташхисотида касаллик даражасини цитокинларни қўллаган ҳолда аниқлаш, тоғай тўқима маркерларини унинг босқичига мос ҳолда башоратлашни аҳамиятини баҳолаш. Уларни қўллаган ҳолда касаллик асоратларини эрта аниқлаш ва башоратлаш билан боғлиқ маълумотларнинг етарли эмаслиги ушбу тадқиқот ишини ўтказилиш лозимлиги талабини оширди.

Диссертация тадқиқотининг у бажарилган олий ўқув юртининг илмий тадқиқот иши режаси билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академияси илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №01.070070 «Аутоиммун касалликларни эрта ташхислаш ва даволашга инновацион ёндашиш усулларини ишлаб чиқиш» мавзуси доирасида бажарилган (2018-2022 й).

Тадқиқотнинг мақсади анкилозловчи спондилоартрит билан оғриган беморларда цитокинлар ва тоғай тўқима маркерларини касаллик босқичига мос ҳолда диагностик ва прогностик аҳамиятини баҳолашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

Анкилозловчи спондилоартрит билан оғриган беморларнинг қон зардобида IL-23 даражасини касаллик босқичига боғлиқ равишда аниқлаш;

Анкилозловчи спондилоартрит билан оғриган беморларнинг қон зардобида YKL-40 концентрациясини касаллик босқичига кўра таҳлил қилиш;

IL-23 нинг YKL-40 даражаси билан боғлиқлигини аниқлаш;

Анкилозловчи спондилоартритга чалинган беморларда тоғайнинг эрта деструкцияланишини баҳолаш ва башоратлаш.

Тадқиқот объекти сифатида 2020-2022 йилларда Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси кардиоревматология ва ревматология бўлимларида шифохона ва амбулатор даволаниш курсини ўтган анкилозловчи спондилоартрит билан оғриган 90 нафар беморлар ва 20 нафар соғлом шахслар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида беморларнинг капилляр ҳамда веноз қони, чаноқ-сон, думғаға-ёнбош бўғими рентгенография ва МРТ натижаларидан фойдаланилган.

Тадқиқот усуллари. Тадқиқотни бажаришда умумий клиник, биокимёвий, иммунофермент таҳлил, рентген-радиологик, касаллик фаоллик индекслари сўровномалари ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагидан иборат:

Анкилозловчи спондилоартрит билан оғриган беморларда ІІ-23 даражасини касаллик босқичларига мос равишда ташхисий ва башоратли аҳамияти исботланган;

Касалликнинг рентгенологик босқичлари ошиб борган сари УКЛ-40 даражасининг пасайиши асосланган;

ІІ-23 ва УКЛ-40 даражалари билан касалликнинг бошқа фаоллик индекслари ўртасида кучли манфий корреляцион боғлиқлик мавжудлиги исботланган;

Касаллик эрта босқичида УКЛ-40 миқдорининг баланд бўлиши тоғай деструкцияси авж олганлик даражасини билдирувчи ташхисий маркер сифатида хизмат қилиши асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

Анкилозловчи спондилоартритнинг дастлабки босқичида ІІ-23 юқори даражада, кейинги босқичларида унинг миқдорининг пасайиши жараён фаоллигини билдирувчи маркер эканлиги асосланган;

Ушбу касаллик билан оғриган беморларнинг қон зардобида УКЛ-40 концентрацияси рентгенологик босқичлари ривожланган сайин пасайиб бориши, тоғай деструкциясининг эрта босқичда авж олишини билдириши исботланган;

ІІ-23, УКЛ-40 даражалари ва касаллик фаоллик индекслари ўртасида кучли манфий боғлиқлик мавжудлиги кузатилган;

Анкилозловчи спондилоартрит дастлабки босқичларида ІІ-23 ва УКЛ-40 даражаларининг ошиши тоғай деструкциясининг эрта башоратли диагностик маркери сифатида қўлланилиш имконини берган.

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 ҳалқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ва олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти анкилозловчи спондилоартрит билан оғриган беморларда қон зардобида ІІ-23 ва УКЛ-40 ни аниқлаш касалликка ўз вақтида ташхис қўйиш, унинг босқичларини эрта аниқлаш, касаллик асоратларини башоратлаш ҳамда олдини олиш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти анкилозловчи спондилоартрит билан касалланган беморлар қон зардобида УКЛ-40 ни аниқлаш касаллик оғир асоратларига олиб келадиган тоғай деструкциясини олдиндан башоратлаш ва авж олишини, ногиронлики олдини олиш ҳамда уларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Анкилозловчи спондилоартрит эрта ташхисоти учун янги усулни ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида;

Анкилозловчи спондилоартрит эрта ташхисоти учун янги усулни ишлаб чиқиш илмий натижалари асосида “Анкилозловчи спондилоартрит эрта ташхисоти учун янги усулни ишлаб чиқиш” номли услубий тавсияномаси тасдиқланган (Тошкент тиббиёт академиясининг 2023 йил 22 майдаги №_05-23/55-t сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома мамлакатимизда анкилозловчи спондилоартрит касаллигини эрта ташхислаш имконини берган;

Анкилозловчи спондилоартрит билан оғриган беморларда цитокинлар ва тоғай тўқима маркерларини касаллик босқичига мос ҳолда диагностик ва прогностик аҳамиятини баҳолаш бўйича тадқиқот натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан Бухоро вилоят кўп тармоқли тиббиёт маркази ва Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт марказида амалиётига тадбиқ этилган (Тошкент тиббиёт академиясининг 2024 йил 17-январидagi № 01-24/100-х-сонли хулосаси). Олинган илмий натижаларнинг амалиётга жорий этилиши анкилозловчи спондилоартрит билан беморларни ташхисини ҳамда касаллик фаоллигини эрта аниқлаш ва башоратлаш, меҳнатга лаёқатлик даврини узок муддат сақлаб қолиш, ҳаёт сифатини ошириш, касалликни авжланиши ва эрта ногиронликни олдини олиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқот натижалари учта халқаро ва бешта Республика, жами саккизта илмий амалий анжуманларида муҳокама қилинган.

Диссертацияда олинган натижаларининг эълон қилинганлиги. Тадқиқот мавзуси бўйича жами саккизта мақола эълон этилган ва унинг тўрттаси Олий аттестация комиссиясининг диссертация асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган нашрларда уреспублика ва биттаси хорижий журналларда эълон қилинган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Илмий иш 4 боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан таркиб топган. Диссертация ҳажми 102 саҳифадан иборат.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурият асосланган, унинг мақсади ва вазифаларини белгиланган, объекти тавсифланган, тадқиқотнинг республика фан ва техникаси ривожланишининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, илмий янгилиги тақдим этилган ва тадқиқотнинг амалий натижалари, уларнинг илмий-амалий аҳамияти ва амалиётга тадбиқ этилиши, чоп этилган ишлар ва диссертация таркиби тўғрисидаги маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг “Анкилозловчи спондилоартрит ҳақида замонавий қарашлар, турли хил омилларнинг касаллик ривожланиши ва унинг клиник кечиш хусусиятларидаги ўрни (адабиётлар шарҳи)” деб

номланган биринчи боби тўртта кичик бўлимдан иборат адабиётлар шарҳи маълумотлари мавжуд. Ушбу бобда муаммонинг ҳозирги ҳолати таҳлил қилинади, анкилозловчи спондилоартрит тарқалиши ва таснифи, патогенези ҳақидаги замонавий тасаввурлар, клиник кўриниши ва ташхисоти ҳамда даволаш тамойиллари баён этилган. Кейинчалик тадқиқот талаб қиладиган масалалар доираси аниқланган ва ишнинг долзарблиги асосланган.

Диссертация ишининг **“Тадқиқот клиник материали ва усуллари”** деб номланган иккинчи бобида тадқиқот объекти, предметлари ва усуллари ҳамда қўлланиладиган статистик усуллар ёритилган. Тадқиқот Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси кардиоревматология ва ревматология бўлимларида 2020-2022 йилларда олиб борилди. Тадқиқотга 1984 йилги ўзгартирилган Нью-Йорк меъзонлари ҳамда/ёки 2009 йилги ASAS мутахассисларининг аксиал спондилоартрит учун ишлаб чиқилган таснифланувчи меъзонларга мувофиқ АСА билан ташхисланган, шифохона ва амбулатор шароитда даволанган 90 бемор ҳамда 20 нафар соғлом шахслар жалб этилган.

Ҳар бир беморга Россия ревматологлар ассоциацияси клиник тавсиялари асосида тузилган шахсийлаштирилган бемор картаси тўлдирилган.

Энтезисларнинг жараёнга тортилиши 11 соҳани баҳолашни ўз ичига олган MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) индекси бўйича аниқланди.

Яллиғланиш жараёни фаоллиги BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) индекси ва СРО ёки ЭЧТ миқдори ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) индекси билан баҳоланган.

Функционал бузилишлар яққоллиги беморнинг ҳар кунги фаоллигини аниқловчи визуал аналог шкала бўйича баҳоланадиган 10 та саволдан иборат BASFI (Bath Ankylosing spondylitis Functional Index) индекси ёрдамида баҳоланган. Унга кўра BASFI ≥ 4 бўлганда функционал бузилишлар яққол деб ҳисобланилади.

Беморни функционал хусусиятларини объектив баҳолаш учун энса-девор масофаси, ияк-тўш масофаси, кўкрак қафаси экскурсияси, Шобер ўзгартирилган синамалари, Томайер синамаси каби кўшимча синамалардан фойдаланилган.

Аъзо ва тизимлар зарарланиши (увейт, носпецифик ярали колит, псориаз, юрак ўтказувчи тизимининг бузилиши) тиббий хужжатлаштириш маълумотлари (касалхонадан чиқарилиш статистик карталари, амбулатор карталар) ва тегишли мутахассислар хулосалари асосида томонидан тасдиқланган.

Барча текширилган беморларга Тошкент Тиббиёт Академияси кўп тармоқли клиникаси функционал диагностика бўлимида умумий қон таҳлили BS 5000 (Mindray, Хитой) ярим автоматик анализаторида, умумий сийдик таҳлили Combilyzer (Human, Германия) ярим автоматик анализаторида, қоннинг биокимёвий кўрсаткичлари (билирубин, глюкоза, креатинин, мочевина, умумий оксил, гамма-глутамилтранспептидаза, АлАТ, АсАТ) BS 200 (Mindray, Хитой) автоматик биокимёвий анализаторида текширилди.

Кузатувдагиларда чанок суякларининг тўғри проекциядаги стандарт рентгенографияси Winscope 2000 (Winscope Plessart) масофадаги назоратли аппаратларда Тошкент Тиббиёт Академияси рентгенологик бўлим ходимлари томонидан амалга оширилди. Беморларга кўрсатмаларга мувофиқ Toshiba Arlio аппаратида Тошкент Тиббиёт Академияси функционал бўлим ходимлари томонидан амалга оширилди.

HLA-B27 гени молекуляр-генетик таҳлили ёрдамида аниқланди. Молекуляр генетик текшируви учун материал сифатида АСА билан касалланган ва назорат гуруҳидаги инсонларнинг лунж эпителийси намуналари олинди.

Генотиплаш Тошкент шаҳар “GENOTEKNOLOGIYA” МЧЖ да аниқ вақтда флюоресцент детекцияли (TaqMan) полимераза занжир реакцияси (ПЗР) форматида аллель-маҳсус гибридизация усули ёрдамида аниқланди.

YKL-40 ва IL-23ни аниқлаш иммунофермент таҳлили асосида ўтказилди.

Тадқиқот давомида олинган натижаларга Windows XP учун SPSSv.15.0 (2007) ва MS Excel дастурий таъминот тўплами ёрдамида амалга оширилиб статистик қайта ишлов берилди. Ўрганилган кўрсаткичлар ўртасида боғлиқликларни таҳлил қилиш учун Спирмен формуласи бўйича корреляция коэффициентини ҳисоблаш билан даражали корреляцион таҳлил усули қўлланилди.

Диссертациянинг **“Шахсий тадқиқотлар натижалари. Анкилозловчи спондилоартрит билан беморларнинг умумий тавсифи ва клиник-лаборатор таҳлил натижалари”** деб номланган учинчи бобида Анкилозловчи спондилоартрит билан касалланган беморлар умумий клиник тавсифи ва ушбу беморларда касаллик фаоллик индекси натижалари баён этилган.

АСА билан оғриган беморларнинг жинс жиҳатидан, асосий қисмини эркеклар, яъни беморлар умумий сонининг 87,8%ини ташкил қилди, уларни аёлларга нисбатда 8:1 кузатилди. Беморларнинг умумий ёши эркеклар ва аёллар орасида нисбатда фарқланмади, яъни иккала жинсда ҳам 42 ёш орасида бўлди. АСА дебюти эркеклар орасида 34±6,1 ёшда, аёлларда эса 37±3,5 ёшда бошланди. Ногиронлик умумий 34 нафар, улардан 20 нафари 2 гуруҳ, қолгани 3 гуруҳ ногиронлиги мавжуд беморлар ташкил қилди. Беморларнинг клиник тавсифи таҳлил этилганида, ёш жиҳатидан энг кўп фоиз, яъни 38,9% 31 ёшдан 40 ёшгача бўлган кузатувдагилардан, ҳамда энг кам фоиз, 16,7% 51 ёш ва ундан катта ёшдагиларга тўғри келди (1-жадвал).

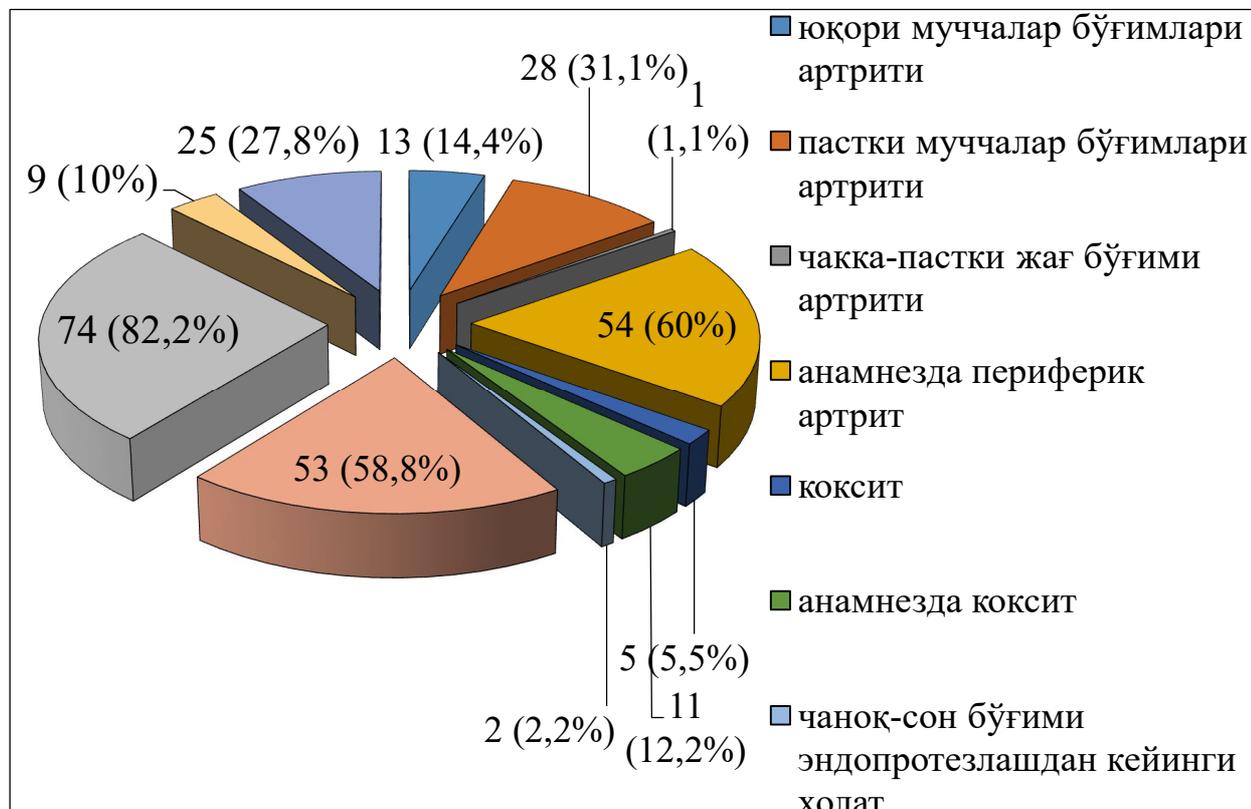
1-жадвал

Беморларнинг жинс, ёш, ногиронлик учраши бўйича тақсимланиши

Белгилар	Белгилар градацияси	Анкилозловчи спондилоартрит билан беморлар, n=90	
		n	%

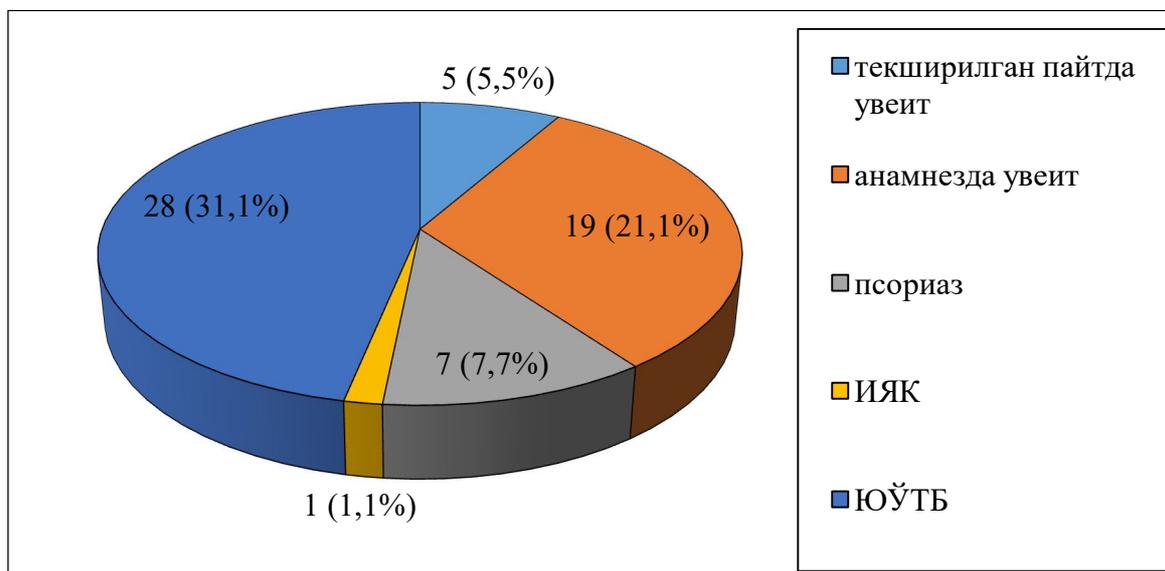
Жинс	эркаклар	79	87,8%
	аёллар	11	12,2%
Ёш	30 ёшгача	17	18,9%
	31-40 ёш	35	38,9%
	41-50 ёш	23	25,5%
	51 ёш ва ундан катта	15	16,7%
Ногиронлик	Жами	34	37,8%
	II гуруҳ	20	58,8%
	III гуруҳ	14	41,2%

АСА аксиал кўринишидан ташқари бўлган белгилари таҳлили ўтказилганида кўпчилик беморларда анамнезида ҳамда текширилган пайтда энтезит аниқланди, яъни мос равишда 82% ва 59%, кейинги ўринларда 60% кузатувдагилардан анамнезида периферик артрит, пастки муччалар бўғимлари артрити 31%, дактилит 28% ҳамда қолган белгилар камроқ фоизда, атиги 1 нафар беморда чакка-пастки жағ бўғими артрити аниқланди (1 - расм).



1 – расм. Анкилозловчи спондилоартрит аксиал кўринишидан ташқари бўлган белгилари

АСА суякдан ташқари кўринишлари орасида кўпроқ юрак ўтказувчи тизимининг бузилишлари 28 нафар беморда, анамнезда увеит 19 нафар беморда кузатилиб, қолган касалликлар, яъни псориаз камроқ беморларда, ва энг кам яъни 1 нафар беморда ичак яллиғланиш касаллиги қайд этилди (2 - расм).



2 – расм. Анкилозловчи спондилоартрит суякдан ташқари кўринишлари

Кўшилиб келган патология учраши таҳлили ўтказилганда, коморбид касалликлар бўлмаган беморлар 74%, 2 ва ундан ортиқ кўшилиб келган касаллиги мавжуд беморлар 51%ни ташкил қилди. Улар орасида 44% артериал гипертензия билан касалланганлар устунлик қилди, ундан кейин сурункали тошсиз холецистит 22% ва сурункали панкреатит 21% учради. Бошқа коморбид патологиялар деярли бир хил фоизларни намоён бўлди ва кам сийдик тош касаллиги ва 2-тип қандли диабет билан касалланганлар бўлди, яъни 2 нафар беморда учради (2 - жадвал).

2 – жадвал

Анкилозловчи спондилоартрит билан оғриган беморларда коморбид касалликларни учраши

Кўшилиб келган патологиялар	Асосий гуруҳ, n (%)	Назорат гуруҳ, n (%)
Кўшилиб келган касаллиги йўқ	67 (74,4%)	10 (50%)
2 ва ундан ортиқ коморбид ҳолати мавжуд	46 (51,1%)*	4 (20%)
АГ	40 (44,4%)	2 (10%)
ЮИК. Стенокардия. II ФС	4 (4,4%)	-
Сурункали тошсиз холецистит	20 (22,2%)	2 (10%)
Сурункали панкреатит	19 (21,1%)	2 (10%)
Стеатогепатоз	7 (7,8)	-

12 бармоқли ичак яра касаллиги	9 (10%)	1 (5%)
Сурункали бронхит	9 (10%)	1 (5%)
Сурункали пиелонефрит	4 (4,4%)	-
Сийдик тош касаллиги	2 (2,2%)	-
2-тип қандли диабет	2 (2,2%)	-
Пастки муччалар варикоз касаллиги	5 (5,5%)	-

Изоҳ: *- $p < 0,05$ - назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарқнинг ишончилиги

Касалликнинг босқичлари ASAS таснифий меъзонлари асосида аниқланди. Унинг рентгенгача (эрта) босқичи 11 (12,2%), авж олган босқичи, яъни чаноқ суякларининг шарҳий рентгенограммасида сакроилеитнинг ишончли белгилари ва умуртқа поғонасида тузилмавий ўзгаришлар (синдесмофитлар) мавжуд босқич 41 (45,6%), кечки босқичи, яъни анкилозлар шаклланганлик босқичи 38 (42,2%) нафар беморда кузатилди.

АСА фаоллиги ВАШ, BASDAI, ASDAS индекслари ҳамда СРО ва ЭЧТ кўрсаткичлари асосида баҳоланди. ВАШ бўйича умуртқа поғонасида кечки оғрик 6 балл, BASDAI бўйича ўртача 4,95, ASDAS (СРО) бўйича 3,25, ASDAS (ЭЧТ) бўйича 3,1, СРО, ўртача 9 мг/л, ЭЧТ ўртача 19,5мм/соатни ташкил қилди (3 – жадвал).

3 - жадвал

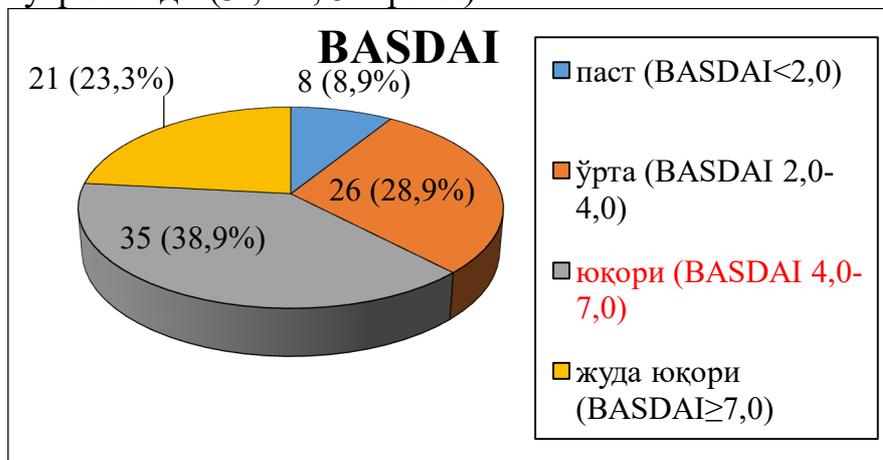
Анкилозловчи спондилоартрит фаоллик индекслари

Кўрсаткичлар	Асосий гуруҳ	Назорат гуруҳи
ВАШ бўйича умуртқа поғонасида кечкурунги оғрик	6*	1
BASDAI индекси бўйича фаоллик, баллар	4,95	1,8
ASDAS _{СРО} бўйича фаоллик, баллар	3,25	0,9
ASDAS _{ЭЧТ} бўйича фаоллик, баллар	3,1	0,8
С-реактив оқсил, мг/л	9,02	1,7
Эритроцитлар чўкиш тезлиги, мм/соат	19,5	4,2

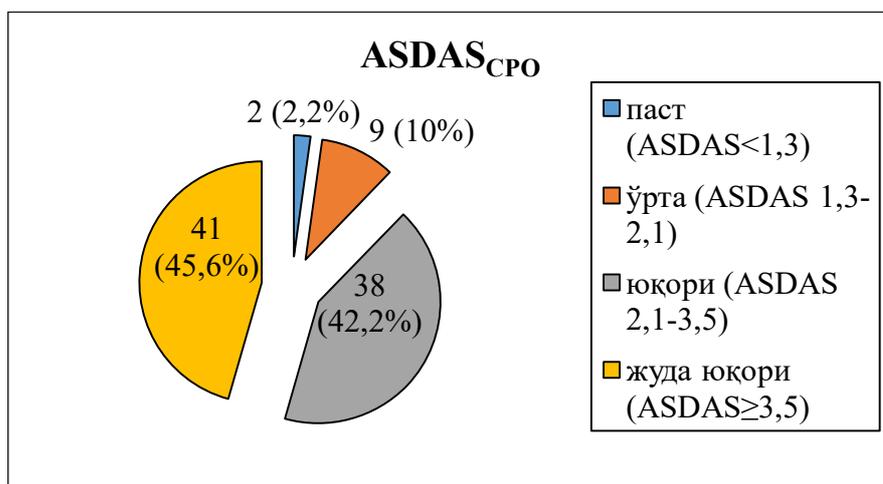
Изоҳ: *- $p < 0,05$ - назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарқнинг ишончилиги

Индекслар бўйича фаоллик даражалари таҳлилида, BASDAI ва ASDAS (ЭЧТ) бўйича юқори фаолликдаги беморлар кўпроқ фоизни ташкил этди, яъни мос равишда 39% ва 50%, лекин ASDAS (СРО) бўйича эса жуда юқори

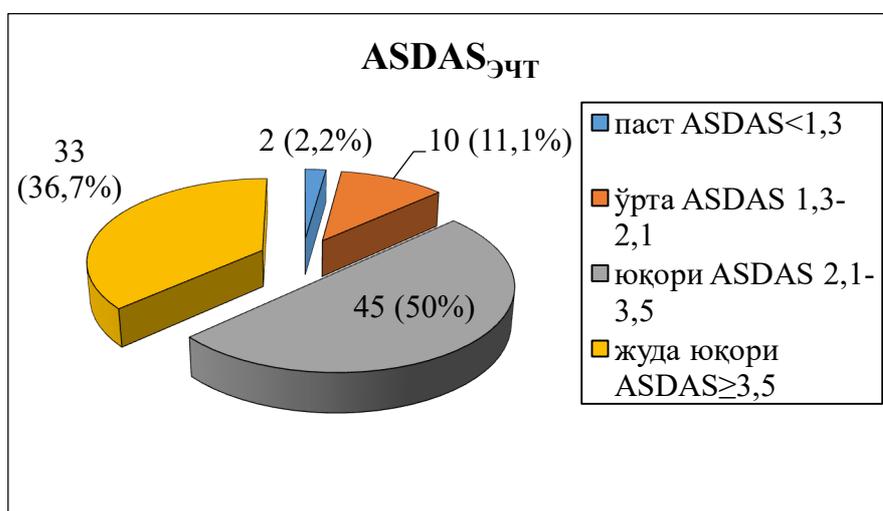
фаоллик устунлик килди, яъни 45,6%. Кейинги ўринда ASDAS (CPO) ва ASDAS (ЭЧТ) бўйича ўрта фаолликдаги беморлар фоизи фарқланмади, яъни 10 фоиз атрофида бўлди, BASDAI бўйича эса ўртача фаоллик даги беморлар деярли 3 барабар кўпроқ учради, яъни 29%. Барча фаоллик индекслари бўйича энг кам фоиздаги беморлар касалликнинг паст фаолликдаги турига тўғри келди (3-, 4 -, 5 – расм).



3 – расм. Анкилозловчи спондилоартрит BASDAI фаоллик индекси



4 – расм. Анкилозловчи спондилоартрит ASDAS_{CPO} фаоллик индекси



5 – расм. Анкилозловчи спондилоартрит ASDAS_{ЭЧТ} фаоллик индекси

Умуртқа поғонасидаги ўзгаришлар BASFI индекси, Томайер синамаси, Шобернинг модификацияланган тести, кўкрак қафаси экскурсияси, энса девор, ияк-тўш масофаси каби функционал индекслар ёрдамида баҳоланди. BASFI индекси 54 нафар беморда ўртача 5 см, Томайер синамаси 88 нафар беморда 30 см, Шобернинг модификацияланган тести 82 нафар беморда 2 см, Кўкрак қафаси экскурсияси 74 нафар беморда 3,5 см, энса-девор масофаси 31 нафар беморда 31 см, ияк-тўш масофаси 3 см.ни ташкил этди (4 – жадвал).

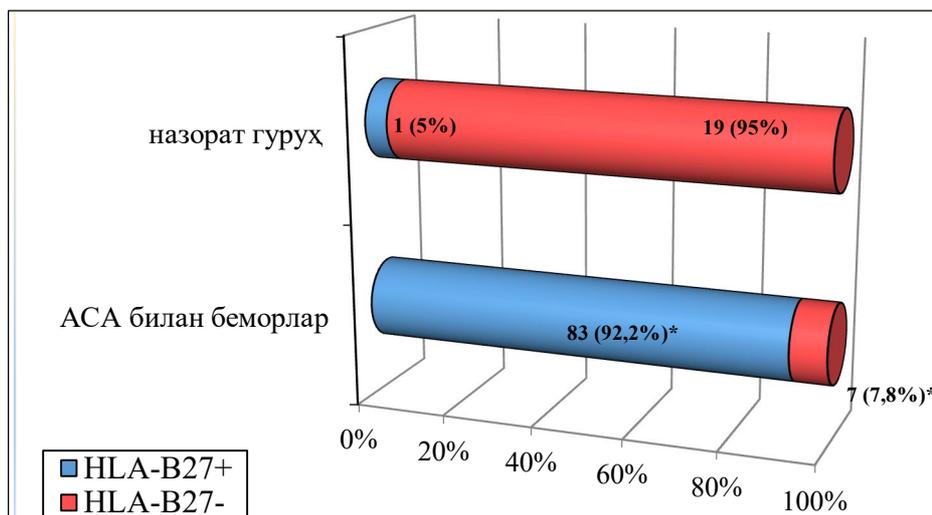
3.3 - жадвал

Умуртқа поғонаси функционал индекслари

Кўрсаткичлар, (n=90)	Асосий гуруҳ		Назорат гуруҳи	
	Чегараланган кўрсаткичлар билан беморлар сони, n (%)	Ўртачаси	Беморлар сони, n (%)	Ўртачаси
BASFI индекси, см	54 (60%)	5*	1 (5%)	4
Томайер синамаси, см	88 (97,8%)	30	2 (10%)	12
Шобернинг модификацияланган тести, см	82 (91,1%)	2	2 (10%)	4
Кўкрак қафаси экскурсияси, см	74 (82,2%)	3,5	2 (10%)	9
Энса-девор, см	31 (34,4%)	11	1 (5%)	1,1
Ияк-тўш, см	81 (90%)	3	2 (10%)	1

Изоҳ: *- $p < 0,05$ - назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарқнинг ишончилиги

АСА билан беморларда HLA-B27 ҳолати баҳоланганда асосий гуруҳда 92% беморда мусбат, қолганларида манфий, айти дамда назорат гуруҳида фақат бир нафарида мусбат натижа қайт этилди (6 – расм).



6 – расм. Анкилозловчи спондилоартрит билан оғриган беморларда HLA-B27 ҳолати

HLA-B27 ҳолатига кўра АСА тавсифи таҳлил этилганида, HLA-B27 мусбат, яъни 83 нафар беморлардан 74 нафари эркак, қолганлари аёл, HLA-B27 манфий беморлардан 5 нафари эркак, 2 нафари аёл жинсига мансуб эди. HLA-B27 мусбат ва манфий беморларда беморлар ёши деярли фарқланмади, яъни 37 ва 34 ёшни ташкил қилди. Дебют вақтида бемор ёши HLA-B27 мусбат ва манфий беморлар ёши мос равишда 36 ва 40 ёшни ташкил қилди. Касалликнинг аксиал шакли кўпроқ HLA-B27 мусбат беморларда намоён бўлди. Периферик шакли эса мусбат ва манфий беморларда мос равишда, 34 ва 43%ни ташкил қилди. HLA-B27 мусбат беморларда энг кўп R0 ва R1 босқичи кузатилди, яъни мос равишда 38 ва 37 нафар беморда. III Rg сакроилеит HLA-B27 мусбат гуруҳда 39 нафар беморда, HLA-B27 манфий гуруҳда эса 1 нафар беморда кузатилди. IV Rg сакроилеит HLA-B27 манфий беморларда кузатилмади. HLA-B27 мусбат ва манфий беморларда фаоллик индекслари кўрсаткичлари ҳам таҳлил ўтказилди, таҳлил натижаларга асосан 2 ла гуруҳда сезиларли фарқ кузатилмади (5 – жадвал).

5 - жадвал

HLA-B27 ҳолатига кўра анкилозловчи спондилоартрит тавсифи

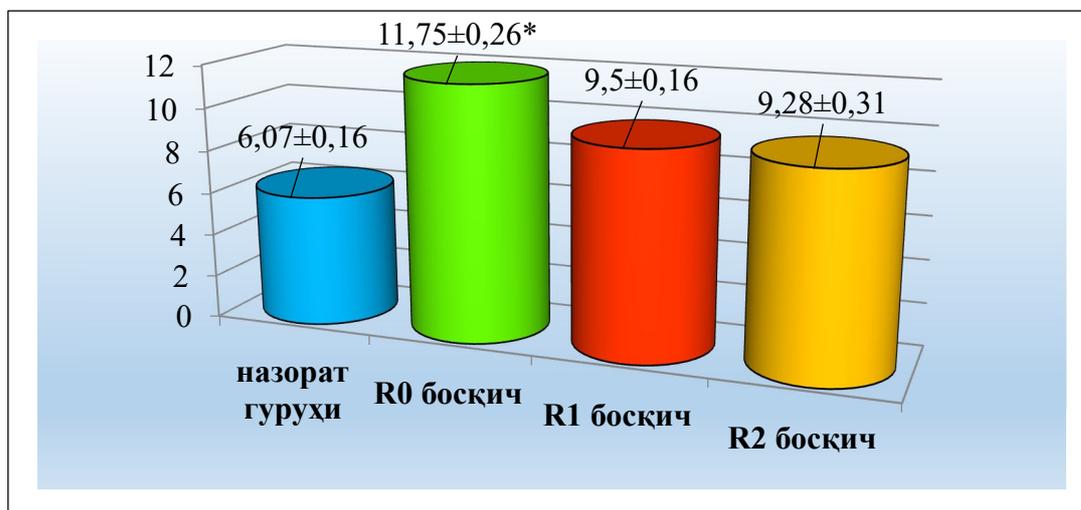
Кўрсаткичлар	HLA-B27+ беморлар, n=83	HLA-B27- беморлар, n=7	p
Эркаклар/аёллар, n (%)	74/9 (82,2/17,8)	5/2 (71,4/28,6)	0,012
Беморлар ёши, йиллар	37	34	0,15
Касаллик давомийлиги, йиллар	16	19	0,81
Дебют вақтида бемор ёши, йиллар	36	40	0,047
Аксиал шакл, n (%)	55 (66,3%)	4 (57,1%)	0,78

Периферик шакл, n (%)	28 (33,7%)	3 (42,8%)	
АСА рентгенгача (R ₀) босқичи, n (%)	8 (9,6%)*	3 (42,8%)	0,1
АСА авж олган (R ₁) босқичи, n (%)	38 (45,8%)	3 (42,8%)	
АСА кечки (R ₂) боқичи, n (%)	37 (44,6%)*	1 (14,3%)	
Сакроилеит I Rg босқич (Келлгрэн буйица)	8 (9,6%)*	3 (42,8%)	0,085
Сакроилеит II Rg босқич	17 (20,5%)*	3 (42,8%)	
Сакроилеит III Rg босқич	39 (47%)*	1 (14,3%)	
Сакроилеит IV Rg босқич	19 (22,9%)	-	
BASDAI	5	4,9	0,57
ASDASCPO	3,3	3,1	1
ASDASЭЧТ	3,2	2,9	0,94
С-реактив оксил	9,14*	5,64	0,98
Эритроцитлар чўкиш тезлиги	20	16	0,80

Изоҳ: *- p<0,05 - HLA-B27- беморлар кўрсаткичларига нисбатан фарқнинг ишончилиги

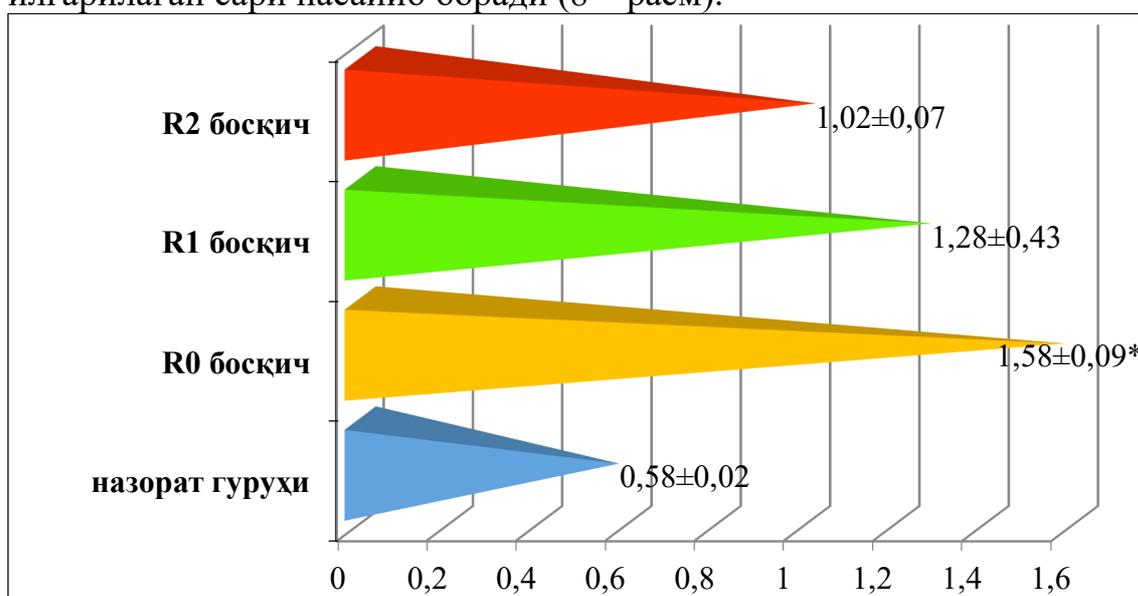
Диссертациянинг “Анкилозловчи спондилоартрит билан беморлар ІІ-23 ва YKL-40 таҳлили ҳамда уларнинг касаллик фаоллик даражалари билан корреляцион боғлиқлиги натижалари” деб номланган тўртинчи бобида Анкилозловчи спондилоартрит билан касалланган беморларда ІІ-23 ва YKL-40ни аниқлаш натижалари ҳамда ва уларнинг касаллик фаоллик даражалари билан корреляцион боғлиқлиги натижалари келтирилган.

Касаллик фаоллик даражасини билдирувчи кўрсаткичлардан бири ІІ-23 миқдори АСА босқичига кўра даражалари таҳлил қилинди. Унга асосан эрта, яъни рентгенгача бўлган босқичда юқори кўрсаткични намоён қилди, яъни 11,75 pg/ml, кейинчалик яъни тарқалган ва кечки босқичларда ІІ-23 кўрсаткичи камайиб борди, яъни R1 да 9,5, R2 да 9,3 pg/m ни ташкил қилди. Айни дамда назорат гуруҳида меъёрий натижа қайд этилди. Демак бу кўрсаткич касаллик эрта босқичида фаоллигидан дарак беради (7 – расм).



7 – расм. ІІ-23 миқдорининг анкилозловчи спондилоартрит босқичига кўра ўзгаришлари

Тоғай деструкциясини билдирувчи тоғай гликопротеиди-39 даражаси АСА босқичига кўра таҳлил этилганида ҳам эрта R0 босқичида баланд, яъни 1,6, кейинги R1 ва R 2 босқичларда мос равишда 1,3 ва 1 даражаларни намоён қилди,назорат гуруҳида эса бу меъёрий кўрсаткичларда сақланди. Демак бу шуни билдирадики, касалликнинг эрта босқичларида тоғай деструкциясини билдирувчи тоғай гликопротеиди-39 даражаси касаллик босқичи илгариланган сари пасайиб боради (8 – расм).



Изох: *- $p < 0,05$ - назорат гуруҳи кўрсаткичига нисбатан фарқнинг ишончилиги

8 – расм. анкилозловчи спондилоартрит босқичига кўра УКЛ-40 миқдорининг ўзгаришлари

ІІ 23 касаллик фаоллик даражалари билан, яъни BASDAI бўйича паст ва ўрта фаоллик даражалари билан кучли манфий, юқори ва жуда юқори фаоллик даражалари билан мос равишда кучсиз ва жуда кучсиз манфий боғлиқлик; ASDAS бўйича паст ва ўртача фаоллик даражалари билан ўртача манфий, юқори ва жуда юқори фаоллик даражалари билан мос равишда кучсиз ва жуда кучсиз манфий боғлиқлик; ВАШ бўйича эса фақат паст фаоллик даражаси билан ўртача манфий, қолган фаоллик даражалари билан

кучсиз ва жуда кучсиз манфий корреляцион боғлиқликлар мавжудлиги аниқланди (6 – жадвал).

6 – жадвал

IL 23 нинг анкилозловчи спондилоартрит фаоллик даражалари билан корреляцион боғлиқлиги

Фаоллик даражалари	IL 23	p
BASDAI		
Паст	-0,82	0,032
Ўрта	-0,80	0,040
Юқори	-0,43	0,048
Жуда юқори	-0,18	0,082
ASDAS		
Паст	-0,72	0,046
Ўрта	-0,52	0,047
Юқори	-0,41	0,047
Жуда юқори	-0,20	0,071
ВАШ		
Паст	-0,56	0,048
Ўрта	-0,34	0,062
Юқори	-0,21	0,073
Жуда юқори	-0,08	0,084

IL 23 ва АСА рентгенгача босқичи ўртасида кучли манфий, тарқалган ва кечки босқичлари ўртасида кучсиз ва жуда кучсиз манфий корреляцион боғлиқлик; Рентгенологик 1-,2-босқичлари ўртасида кучли манфий, қолган босқичлар ўртасида кучсиз ва жуда кучсиз манфий корреляцион боғлиқлик мавжудлиги аниқланди (7-жадвал).

7-жадвал

IL-23 нинг анкилозловчи спондилоартрит клиник ва рентгенологик босқичлари билан корреляцион боғлиқлиги

Анкилозловчи спондилоартрит клиник босқичлари		
Рентгенгача	-0,88	0,021
Тарқалган	-0,27	0,054
Кечки	-0,09	0,082
Анкилозловчи спондилоартрит рентгенологик босқичлари		

I	-0,72	0,032
II	-0,70	0,040
III	-0,23	0,058
IV	-0,18	0,072

YKL-40 касаллик фаоллик даражалари билан, яъни BASDAI бўйича фақат паст фаоллик даражаси билан кучли манфий, ўрта фаоллик даражаси билан ўртача манфий, юқори ва жуда юқори фаоллик даражалари билан жуда кучсиз манфий боғлиқлик; ASDAS бўйича паст фаоллик даражаси билан ўртача кучдаги манфий, ўртача, юқори ва жуда юқори фаоллик даражалари билан кучсиз ва жуда кучсиз манфий боғлиқлик; ВАШ бўйича эса фақат паст фаоллик даражаси билан ўртача манфий, қолган фаоллик даражалари билан кучсиз ва жуда кучсиз манфий корреляцион боғлиқликлар мавжудлиги аниқланди (8 – жадвал).

8-жадвал

YKL-40 нинг анкилозловчи спондилоартрит фаоллик даражалари билан корреляцион боғлиқлиги

Фаоллик даражалари	YKL-40	p
BASDAI		
Паст	-0,75	0,038
Ўрта	-0,56	0,049
Юқори	-0,13	0,054
Жуда юқори	-0,09	0,092
ASDAS		
Паст	-0,67	0,046
Ўрта	-0,47	0,054
Юқори	-0,17	0,065
Жуда юқори	-0,06	0,092
ВАШ		
Паст	-0,56	0,049
Ўрта	-0,34	0,063
Юқори	-0,12	0,088
Жуда юқори	-0,08	0,090

YKL-40 ва АСА рентгенгача босқичи ўртасида кучли манфий, тарқалган ва кечки босқичлари ўртасида кучсиз ва жуда кучсиз манфий

корреляцион боғлиқлик; Рентгенологик 1-,2-босқичлари ўртасида кучли манфий, қолган босқичлар ўртасида кучсиз ва жуда кучсиз манфий корреляцион боғлиқлик мавжудлиги аниқланди (9-жадвал).

9-жадвал

YKL-40 нинг анкилозловчи спондилоартрит клиник ва рентгенологик босқичлари билан корреляцион боғлиқлиги

анкилозловчи спондилоартрит клиник босқичлари		
Рентгенгача	0,84	0,023
Тарқалган	0,22	0,055
Кечки	0,06	0,083
анкилозловчи спондилоартрит рентгенологик босқичлари		
I	0,81	0,031
II	0,76	0,044
III	0,27	0,062
IV	0,08	0,074

ХУЛОСА

Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD)нинг “Анкилозловчи спондилоартритда цитокинлар ва тоғай туқимаси маркерларининг клиник-диагностик ва прогностик ахамияти” мавзусидаги диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосалар чиқариш мумкин:

1. IL-23 анкилозловчи спондилоартрит дастлабки рентгенгача бўлган босқичида максимал (11,75), авж олган ва кечки босқичида пасайиб борди (9,5 ва 9,28), бу эса дастлабки босқичда IL-23 юқори даражаси жараённинг фаоллигини билдиради.

2. Анкилозловчи спондилоартрит билан оғриган беморларнинг қон зардобида YKL-40 концентрацияси R0 босқичида юқори (1,58), R1 ва R2 босқичларида паст (1,28) ва жуда паст (1,02) кўрсаткичларни намоён қилди, демак касаллик эрта босқичидан YKL-40 баланд кўрсаткичи тоғай деструкциясининг авж олишидан далолат беради.

3. IL-23, YKL-40 даражалари ва касаллик фаоллик индекслари ўртасида кучли манфий боғлиқлик мавжуд бўлиб, улар камайган сари фаоллик индекслари пасайиб боради, демак касаллик эрта босқичида уларнинг даражалари юқори бўлади.

4. Анкилозловчи спондилоартрит дастлабки босқичларида IL-23 ва YKL-40 даражаларининг ошиши тоғай деструкциясининг эрта башоратли диагностик маркери сифатида хизмат қилади.

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

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

МАХАМАТХОДЖАЕВА ХУЛКАР БАХТИЯРОВНА

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ
ЗНАЧЕНИЕ ЦИТОКИНОВ И МАРКЕРОВ ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ ПРИ
АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛОАРТРИТЕ**

14.00.05 – Внутренние болезни

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

ТАШКЕНТ - 2024

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии В2023.3.PhD/Tib3752

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

Научный руководитель:

Набиева Дилдора Абдумаликовна
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Шодикулова Гуландом Зикрияевна
доктор медицинских наук, профессор

Абдуллаев Хожиакбар Хатамович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

**Ташкентский педиатрический
медицинский институт**

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2024 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 « ____ » _____ 2024 год.

(Протокол рассылки № ____ от « ____ » _____ 2024 года)

А.Г. Гадаев

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

Н.И Пулатова

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

А.Л. Аляви

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертационной работы.

Анкилозирующий спондилоартрит - хроническое воспалительное ревматическое заболевание, относящееся к группе спондилоартритов, наличие прогрессирующего обострения, ранней инвалидизации и тяги к развитию тяжелых осложнений свидетельствует о том, что актуальность этого заболевания сохранилась **и по сей день**. Распространенность анкилозирующего спондилоартрита варьируется в зависимости от региона и составляет в среднем от 0,02% до 1,4% среди пожилого населения. Согласно современным взглядам, «...в патогенезе ревматических заболеваний, включая анкилозирующий спондилоартрит, центральное место занимает патологический цитокин IL-23...».¹ Также было обнаружено, что пациенты с этим заболеванием коррелируют с повышением уровня YKL-40 в сыворотке крови с клинико-лабораторными показателями воспалительной активности.

В мире проводится множество научных исследований, посвященных проблемам ранней диагностики анкилозирующего спондилоартрита, прогнозированию и профилактике осложнений заболевания. В частности, пациенты с анкилозирующим спондилоартритом подтверждают, что высокие уровни IL-23 в плазме крови связаны с активностью заболевания. В то же время, в соответствии с рентгенологическими стадиями заболевания, изменение уровня YKL-40 указывает на выраженность деструкции хрящевой ткани. В связи с необходимостью ранней диагностики анкилозирующего спондилоартрита заболевание изучается более глубоко, что позволяет различать различные стадии заболевания, а также ранние стадии.

В Узбекистане в настоящее время осуществляются широкомасштабные мероприятия по реформированию системы социальной защиты и здравоохранения населения, профилактике, диагностике и лечению различных опасных заболеваний среди населения. «...В системе здравоохранения важно совершенствовать государственное управление, превращать первичное звено в систему раннего выявления и лечения заболеваний, ускорять работу по цифровизации, определять краткосрочные и долгосрочные перспективы развития специализации, увеличивать объем и радикально улучшать качество медицинских услуг, поддерживать конкуренцию и частный сектор, повышать осведомленность медицинских работников, развивать образование и науку...»² обязанности возлагаются на медицинский персонал. Реализация этих задач позволит повысить уровень и устранить факторы риска и улучшить раннюю диагностику, снизить заболеваемость суставов среди населения, а также предотвратить анкилозирующий спондилоартрит, снизить показатели инвалидности.

¹ Эрдес Ш.Ф. и др. Моноклональные антитела к интерлейкину 17 для лечения анкилозирующего спондилита: результаты анализа российской группы больных из рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований MEASURE 1 и MEASURE 2 // Научно-практическая ревматология. - 2022. - Т. 1. - № 55. - С. 17–25.

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2021 йил 25 майдаги ПҚ 5124-сон “Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида”ги Қарори

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит реализации задач, поставленных в указах и постановлениях Президента Республики Узбекистан таких как №ПП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы», УП-5124 от 25 мая 2021 года «О дополнительных мерах по комплексному развитию сектора здравоохранения» и №УП-215 от 25 апреля 2022 года «О дополнительных мерах по приближению первичной медико-санитарной помощи к населению и повышению эффективности медицинского обслуживания» и других нормативных правовых актах, связанных с этой деятельностью.

Соответствие исследования основным приоритетным направлениям развития науки и технологии республики. Работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии республики VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. В последние годы в странах дальнего зарубежья были проведены различные уровни исследований по улучшению методов раннего выявления и предотвращения осложнений анкилозирующего спондилоартрита. В частности, у пациентов с анкилозирующим спондилоартритом было обнаружено более высокое содержание IL-23 в плазме крови, чем у здоровых людей или пациентов с ревматоидным артритом (Singh R. и др., 2020). Было изучено, что пациенты с реактивным артритом и несравненным спондилоартритом имеют более высокие уровни IL-23 в суставной жидкости, чем пациенты с ревматоидным артритом или остеоартритом (Wendling D., 2021). Было изучено, что повышение уровня YKL-40 в сыворотке крови у пациентов с анкилозирующим спондилоартритом связано с клинико-лабораторными показателями воспалительной активности (Pedersen S.J., 2015).

В странах СНГ по проблеме этого заболевания проведено достаточно научных работ. В частности, последующие наблюдения за пациентами с анкилозирующим спондилоартритом с использованием препаратов против IL-23 показали важное участие этого патологического цитокина в патогенезе этого заболевания (Эрдес Ш.Ф., 2018). Медиаторы, вызывающие воспаление (IL-23, IL-17, TNF- α , IL-1, IL-22, IL-6) были проведены важные исследования по применению препаратов против них в патогенезе и лечении данного заболевания (Черенцова И.А., 2021). Изучено, что в условиях механического стресса IL-23 вызывает патологическую пролиферацию кости в очаге воспаления на границе костной ткани с костью, что приводит к образованию избыточной костной ткани, а также к росту синдесмофитов (Орел А.М., 2015).

В нашей стране ведутся научные исследования по изучению эффективных методов диагностики и лечения анкилозирующего спондилоартрита, в том числе клинико-патогенетическое значение нарушения минерального обмена при данном заболевании и пути его коррекции (Пулатова Ш.Б., 2022), клинико-иммунологические особенности анкилозирующего спондилоартрита у пациентов, перенесших COVID-19, и новые подходы к проведению лечебно-профилактических мероприятий (Абдурахманова Н.М., 2022), иммуногенетические нарушения у пациентов с

этим заболеванием, воспалительные маркеры и особенности состояния сердечно-сосудистой системы (Исламова Д.Н., 2022).

Недостаточность данных, связанных с определением степени заболевания при диагностике анкилозирующего спондилоартрита с использованием цитокинов, оценкой прогностической значимости тканевых маркеров в соответствии со стадией заболевания, ранним выявлением и прогнозированием осложнений заболевания с использованием этих маркеров, повысила необходимость проведения этого исследования.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии №01.070070 по теме «Разработка инновационных подходов к ранней диагностике и лечению аутоиммунных заболеваний» (2018-2022 гг.).

Цель исследования: оценка диагностической и прогностической значимости цитокинов и тканевых маркеров тазобедренного сустава у пациентов с анкилозирующим спондилоартритом в соответствии со стадией заболевания.

Задачи исследования

Определение уровня IL-23 в сыворотке крови пациентов с анкилозирующим спондилоартритом в зависимости от стадии заболевания;

Анализ концентрации YKL-40 в сыворотке крови пациентов с анкилозирующим спондилоартритом в зависимости от стадии заболевания;

Определение корреляции IL-23 с уровнями YKL-40;

Оценка и прогнозирование ранней деструкции хряща у пациентов с анкилозирующим спондилоартритом.

Объект исследования составили 90 пациентов с анкилозирующим спондилоартритом и 20 здоровых лиц, прошедших курс стационарного и амбулаторного лечения в отделениях кардиоревматологии и ревматологии многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии в 2020-2022 годах.

Предмет исследования: результаты анализа капиллярной и венозной крови, рентгенографии и МРТ тазобедренных, крестцово-подвздошных суставов.

Методы исследования. Для проведения исследования были использованы общеклинические, биохимические, иммуноферментные анализы, рентгенорадиологические исследования, опросники индекса активности заболевания и статистические методы.

Научная новизна.

Доказано, что уровни IL-23 у пациентов с анкилозирующим спондилоартритом имеют диагностическую и прогностическую значимость в соответствии со стадиями заболевания;

Обосновано снижение уровня YKL-40 по мере прогрессирования рентгенологических стадий заболевания;

Доказано, что существует сильная отрицательная корреляционная связь между уровнями IL-23 и YKL-40 и другими индексами активности заболевания;

Обосновано, что на ранней стадии заболевания высокий уровень YKL-40 может служить диагностическим маркером, сигнализирующим о степени прогрессирования деструкции хряща.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

Обосновано, что на ранних стадиях анкилозирующего спондилоартрита IL-23 находится на высоком уровне, на более поздних стадиях снижение его количества является маркером, сигнализирующим об активности процесса;

Показано, что концентрация YKL-40 в сыворотке крови пациентов с этим заболеванием снижается по мере прогрессирования радиологических стадий, что указывает на то, что деструкция хряща прогрессирует на ранней стадии заболевания;

Наблюдалась сильная отрицательная корреляция между уровнями IL-23, YKL-40 и индексами активности заболевания;

Повышенные уровни IL-23 и YKL-40 на ранних стадиях анкилозирующего спондилоартрита позволили использовать его в качестве раннего прогностического диагностического маркера деструкции хряща.

Достоверность результатов исследования подтверждается теоретическими и практическими подходами и методами, применяемые при проведении исследования, методологической достоверностью проведенных исследований, в необходимом количестве больных, накопленном достаточном материале, современностью применяемых методов обследования, клинической, иммунологической, инструментальной и статистической обработкой методами дополняющих друг-друга, а также сопоставлением результатами исследований с международным и отечественным опытом, обоснованным полученным выводом и подтверждением полученных результатов компетентными структурами.

Научно-практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования объясняется тем, что выявление IL-23 и YKL-40 в сыворотке крови у больных анкилозирующим спондилоартритом позволяет своевременно диагностировать заболевание, раннее выявление стадий заболевания, прогнозировать, а также предотвращать осложнения заболевания.

Практическая значимость результатов исследования объясняется тем, что выявление YKL-40 в сыворотке крови больных анкилозирующим спондилоартритом позволяет заранее выявить деструкцию хряща, приводящую к тяжелым осложнениям заболевания, и предотвратить их обострения, инвалидизацию и улучшить качество жизни больных.

Внедрение результатов исследования. На основании научных результатов, полученных при разработке нового метода ранней диагностики анкилозирующего спондилоартрита;

На основании научных результатов разработки нового метода ранней диагностики анкилозирующего спондилоартрита утверждена методическая рекомендация «Разработка нового метода ранней диагностики

анкилозирующего спондилоартрита» (утверждена Ташкентской медицинской академией в _ _ _ _ _ 2023 г. № _____ - справка). Данная методическая рекомендация позволила провести раннюю диагностику анкилозирующего спондилоартрита в нашей стране;

Результаты исследований по оценке диагностической и прогностической значимости цитокинов и маркеров хрящевой ткани тазобедренного сустава у пациентов с анкилозирующим спондилоартритом в соответствии со стадией заболевания внедрены на практику здравоохранения, в том числе

(Ташкентской медицинской академии от _ _ _ _ _ 2023 г. № _____ - заключение). Внедрение полученных научных результатов в практику позволило провести раннее выявление и прогнозирование диагноза больных анкилозирующим спондилоартритом, а также активности заболевания, сохранить длительный период трудоспособности, повысить качество жизни, предотвратить прогрессирование заболевания и раннюю инвалидизацию.

Апробация работы. Результаты исследования были обсуждены на восьми научно-практических конференциях, трех международных и пяти республиканских.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации всего опубликовано 10 научных работ, из них 4 научной статьи, в том числе 3 в республиканских и 1 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикаций основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 102 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, определены цель и задачи исследования, характеризуется объект исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, приведены научная новизна и практические результаты исследования, их научная и практическая значимость и внедрение в практику, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

Первая глава диссертации под названием «**Современные взгляды на анкилозирующий спондилоартрит, роль различных факторов в развитии заболевания и особенности его клинического течения (обзор литературы)**» содержит данные обзора литературы, состоящего из четырех подразделов. В этой главе анализируется текущее состояние проблемы, излагаются современные представления о распространенности и классификации анкилозирующего спондилоартрита (АСА), патогенез, клиническая картина и диагностика, а также принципы лечения. Далее

определяется круг вопросов, требующих исследования, и обосновывается актуальность работы.

Вторая глава диссертационной работы под названием «**Клинический материал и методы исследования**» освещает объект, предметы и методы исследования, а также применяемые статистические методы. Исследование проводилось в отделениях кардиоревматологии и ревматологии многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии (КР и Р МПК ТМА) в 2020-2022 годах. В исследование были включены 90 пациентов с АСА, получавших стационарное и амбулаторное лечение, а также 20 здоровых людей, которым был поставлен диагноз АСА в соответствии с измененными критериями Нью-Йорка 1984 года и/или классифицируемыми критериями, разработанными специалистами АСАС для лечения аксиального спондилоартрита (СА) в 2009 году.

Каждому пациенту была заполнена персонализированная карта пациента, составленная на основе клинических рекомендаций Ассоциации ревматологов России.

Вовлеченность энтезиса в процесс была определена по индексу MASES (Maastricht ankylosing spondylitis enthesitis Score), который включал оценку 11 областей.

Активность воспалительного процесса оценивалась по индексу BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), а количество С-реактивного белка или скорость оседания эритроцитов (СОЭ) оценивалось по индексу ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score).

Выраженность функциональных нарушений оценивалась с использованием индекса BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), который состоит из 10 вопросов, оцениваемых по ВАШ, который оценивает повседневную активность пациента. Функциональные нарушения считаются очевидными, когда $BASFI \geq 4$.

Дополнительные тесты, такие как расстояние от затылка до стенки, расстояние от подбородка до груди, экскурсия по грудной клетке, модифицированный тест Шобера, тест Томайера, использовались для объективной оценки функциональных характеристик пациента.

Поражения органов и систем (увеит, ВЗК, псориаз, нарушение проводимой системы сердца) подтверждаются данными медицинской документации (статистические карты выписки из стационара, амбулаторные карты) и заключениями соответствующих специалистов.

Всем обследованным пациентам в отделении функциональной диагностики МПК ТМА общий анализ крови проведен на полуавтоматическом анализаторе BS 5000 (Mindray, Китай), общий анализ мочи на полуавтоматическом анализаторе Combilyzer (Human, Германия), биохимические показатели крови (билирубин, глюкоза, креатинин, мочевины, общий белок, гамма-глутамилтранспептидаза, АЛТ, АсАТ) на автоматическом биохимическом анализаторе BS 200 (Mindray, Китай).

Стандартная рентгенография костей таза в правильной проекции у всех пациентов проводилась персоналом рентгенологического отделения МПК ТМА на аппаратах дистанционного управления Winscope 2000 (Winscope Plessart). на аппарате Toshiba arlio выполнялась персоналом функционального отделения МПК ТМА в соответствии с инструкциями пациентам.

Ген HLA-B27 был идентифицирован с помощью молекулярно-генетического анализа. В качестве материала для молекулярно-генетического тестирования были взяты образцы щёчного эпителия больных с АСА и контрольной группы.

Генотипирование было определено в ООО «ГеноТехнология» г. Ташкента методом аллельно-специфической гибридизации в формате полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией флуоресценции (TaqMan) в реальном времени.

Определение YKL-40 и IL-23 проводилось на основе иммуноферментного анализа.

Результаты, полученные в ходе исследования SPSSv для Windows XR.15.0 (2007) и подверглась статистической обработке, реализованной с помощью программного пакета Ms Excel. Для анализа связей между изучаемыми показателями был использован метод градуированного корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции по формуле Спирмена.

В третьей главе диссертации, озаглавленной **«Результаты собственных исследований. Общая характеристика больных анкилозирующим спондилоартритом и результаты клинико-лабораторного анализа»**, изложены результаты общей клинической характеристики больных анкилозирующим спондилоартритом и результаты индекса активности заболевания у этих больных.

В гендерном отношении пациентов с АСА основной контингент составляли мужчины, то есть 87,8% от общего числа пациентов, то есть заболевание наблюдалось у мужчин и женщин в соотношении 8:1. Общий возраст пациентов не различался между мужчинами и женщинами, то есть между 42 годами для обоих полов. Дебют АСА начался в возрасте 34±6,1 года среди мужчин и 37±3,5 года среди женщин. Инвалидность составили в общей сложности 34 человека, из них 20 2 группы, остальные пациенты с 3 группами инвалидности. Когда была проанализирована клиническая характеристика пациентов с АСА, наибольший процент с точки зрения возраста, то есть 38,9%, приходилось на пациентов в возрасте от 31 до 40 лет, а также наименьший процент 16,7% приходилось на пациентов в возрасте 51 года и старше (таблица 1).

Таблица 1

Распределение больных по полу, возрасту, инвалидности

Признаки	Градация признаков	Пациенты с АСА, n=90	
		n	%
Пол	мужчины	79	87,8%
	женщины	11	12,2%
Возраст	До 30 лет	17	18,9%
	31-40 лет	35	38,9%
	41-50 лет	23	25,5%

	51 лет и выше	15	16,7%
Ногиرونлик	Жами	34	37,8%
	II группа	20	58,8%
	III группа	14	41,2%

При анализе внеаксиальных признаков АСА, у большинства пациентов в анамнезе, а также во время обследования был обнаружен энтезит, т.е. у 82% и 59% соответственно, далее следуют периферический артрит в анамнезе, артрит нижних челюстных суставов 31%, дактилит в анамнезе 28%, а остальные признаки в меньшем процентном соотношении, только у 1 пациента артрит высочно-нижне челюстного сустава (рис.1).

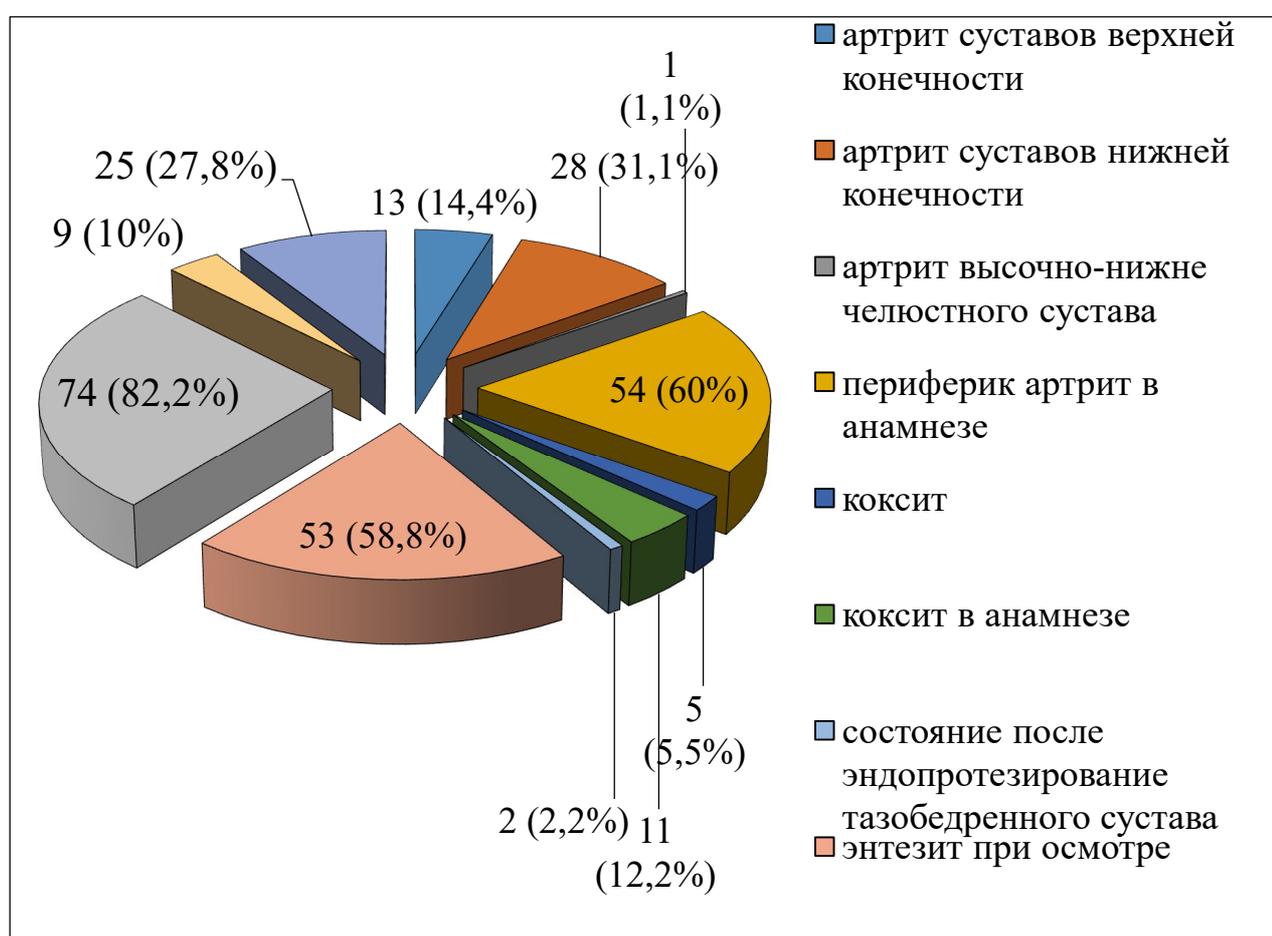


Рисунок 1. Внеаксиальные симптомы АСА

Среди внекостных проявлений АСА больше всего нарушений проводящей системы сердца наблюдалось у 28 пациентов, увеит в анамнезе наблюдался у 19 пациентов, остальные заболевания, псориаз был обнаружен у меньшего числа пациентов, и меньше всего, то есть у 1 пациента наблюдалось ВЗК (рис.2).

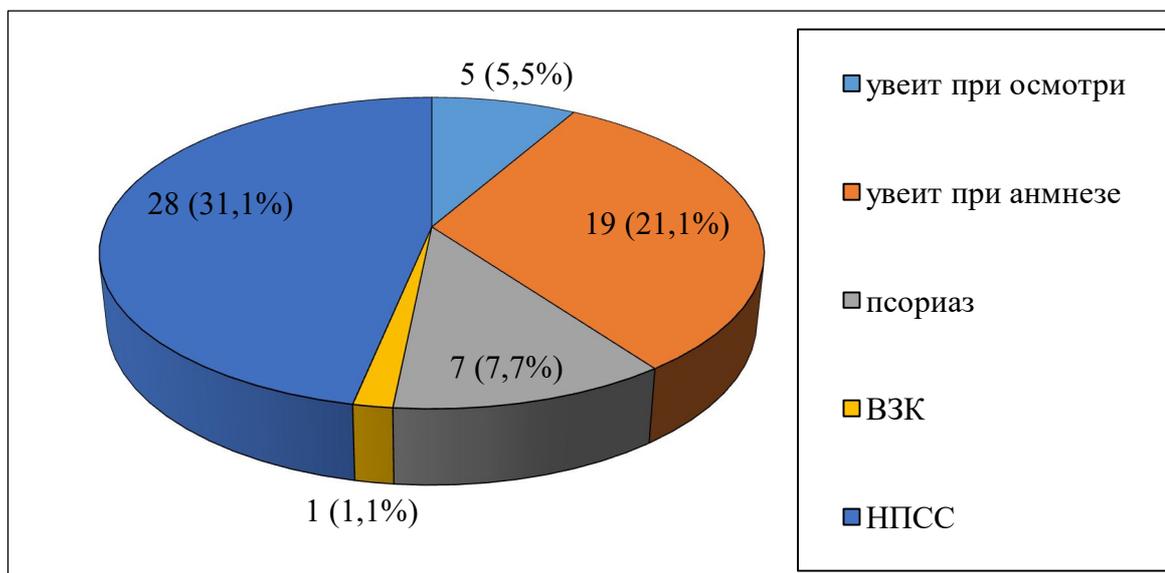


Рисунок 2. Внекостные проявления АСА

При проведении анализа заболеваемости сочетанной патологией пациенты с коморбидной патологией составили 74%, пациенты с двумя или более сочетанными заболеваниями - 51%. Среди пациентов преобладали 44% с артериальной гипертензией, за ними следовали 22% с хроническим негрудным холециститом и 21% с хроническим панкреатитом. Другие сопутствующие патологии показали почти такой же процент, с наименьшим количеством мочекаменной болезни и сахарного диабета 2 типа, то есть он был обнаружен только у 2 пациентов (таблица 2).

Таблица 2

Сочетанная патология у больных с АСА

Сочетанная патология	Основная группа, n (%)	Контрольная группа, n (%)
Нет сопутствующей болезни	67 (74,4%)	10 (50%)
Есть 2 и более коморбидные состояния	46 (51,1%)*	4 (20%)
АГ	40 (44,4%)	2 (10%)
ИБС. Стенокардия. ФК II	4 (4,4%)	-
Хронический бескаменный холецистит	20 (22,2%)	2 (10%)
Хронический панкреатит	19 (21,1%)	2 (10%)
Стеатогепатоз	7 (7,8)	-
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	9 (10%)	1 (5%)
Хронический бронхит	9 (10%)	1 (5%)
хронический пиелонефрит	4 (4,4%)	-

Мочекаменная болезнь	2 (2,2%)	-
Сахарный диабет 2 типа	2 (2,2%)	-
Варикозная болезнь нижней конечности	5 (5,5%)	-

Примечание: * - $p < 0,05$ -достоверность разницы по отношению к показателям контрольной группы

Стадии заболевания определялись на основе основных классификационных критериев. Дорентгенологическая (ранняя) стадия заболевания 11 (12,2%), стадия обострения, т. е. на обзорном рентгеновском снимке костей таза, имеются достоверные признаки сакроилеита и структурные изменения (синдесмофиты) позвоночника 41 (45,6%), поздняя стадия, т.е. стадия формирования анкилоза 38 (42,2%) выявлено у одного пациента.

Активность АСА оценивалась на основе индексов ВАШ, BASDAI, ASDAS, а также показателей СРБ и СОЭ. Поздняя боль в позвоночнике по ВАШ составила 6 баллов, в среднем по BASDAI – 4,95, по ASDAS (СРБ) - 3,25, по ASDAS (СОЭ) - 3,1, СРБ-в среднем 9 мг/л, СОЭ-в среднем 19,5 мм/час (Таблица 3).

Таблица 3

Индексы активности АСА

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Поздняя боль в позвоночнике по ВАШ	6*	1
Активность по индексу BASDAI, баллы	4,95	1,8
Активность по индексу ASDAS _{СРБ} , баллы	3,25	0,9
Активность по индексу ASDAS _{СОЭ} , баллы	3,1	0,8
СРБ, мг/л	9,02	1,7
СОЭ, мм/час	19,5	4,2

Примечание: *- $p < 0,05$ - достоверность разницы по отношению к показателям контрольной группы

В анализе уровней активности по индексам пациенты с более высокой активностью в отношении BASDAI и ASDAS (СОЭ) составляли более высокий процент, то есть 39% и 50% соответственно, но в отношении ASDAS (СРБ) преобладала очень высокая активность, то есть 45,6%. Далее следует процент пациентов со средней активностью в соответствии с ASDAS (СРБ) и asdas (СОЭ), которые не различались, то есть составляли около 10

процентов, в то время как пациенты с умеренной активностью в соответствии с BASDAI были почти в 3 раза чаще, или 29%. По всем индексам активности наименьший процент пациентов соответствовал низкоактивному типу заболевания (рис. 3, 4, 5).

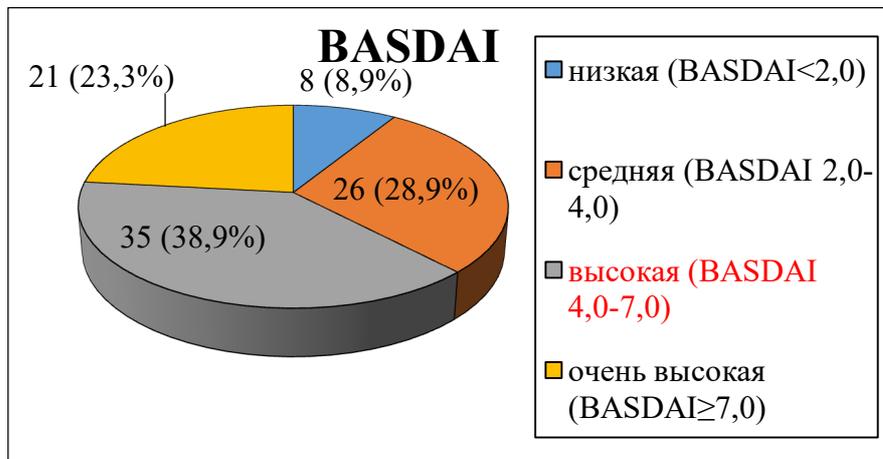


Рисунок 3. Индекс активности АСА BASDAI

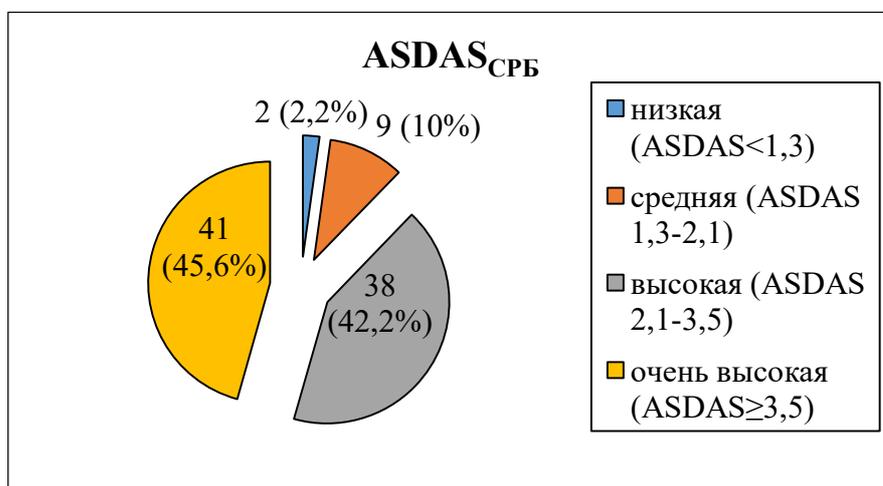


Рисунок 4. Индекс активности АСА ASDAS_{CRP}

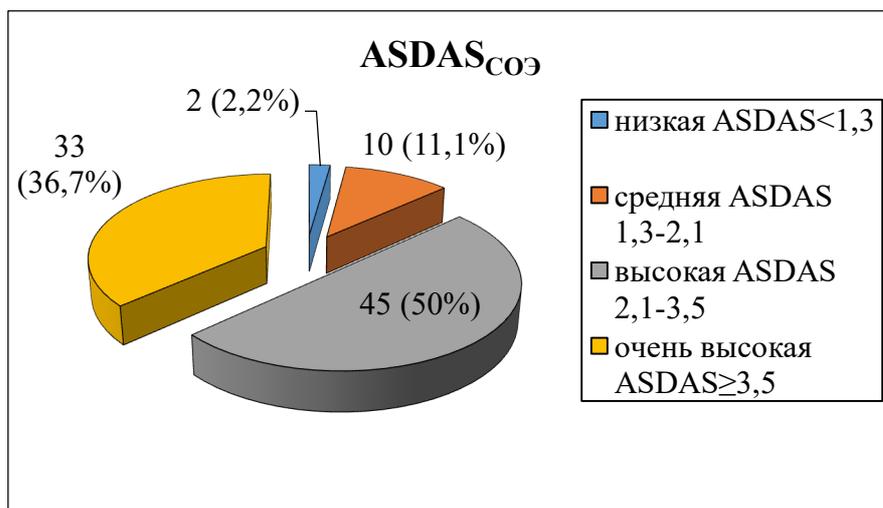


Рисунок 5. Индекс активности АСА ASDAS_{Соэ}

функциональных индексов, таких как индекс BASFI, тест томайера, модифицированный тест Шобера, экскурсия грудной клетке, расстояние затылок- стена, расстояние подбородка-грудина. Индекс BASFI составляет в среднем 5 см у 54 пациентов, тест Томайера-30 см у 88 пациентов, модифицированный тест Шобера-2 см у 82 пациентов, экскурсия грудной клетке-3,5 см у 74 пациентов, расстояние затылок-стена-31 см у 31 пациента, расстояние от подбород-грудина-3 см.(табл. 4).

4 - жадвал

Функциональные индексы позвоночника

Показатель, (n=90)	Основная группа		Контрольная группа	
	Количество больных с ограниченными показателями, n (%)	средняя	Количество больных, n (%)	средняя
Индекс BASFI, см	54 (60%)	5*	1 (5%)	4
Проба Томайера, см	88 (97,8%)	30	2 (10%)	12
Модифицированный тест Шобера, см	82 (91,1%)	2	2 (10%)	4
Экскурсия грудной клетки, см	74 (82,2%)	3,5	2 (10%)	9
Затылок-стена, см	31 (34,4%)	11	1 (5%)	1,1
Подбородок-грудина, см	81 (90%)	3	2 (10%)	1

Примечание: *- $p < 0,05$ - достоверность разницы по отношению к показателям контрольной группы

Когда оценивался статус HLA-B27 у пациентов с АСА, положительный результат был получен у 92% пациентов в основной группе и отрицательный у остальных, в то время как положительный результат был получен только у одного в контрольной группе (рис.6).

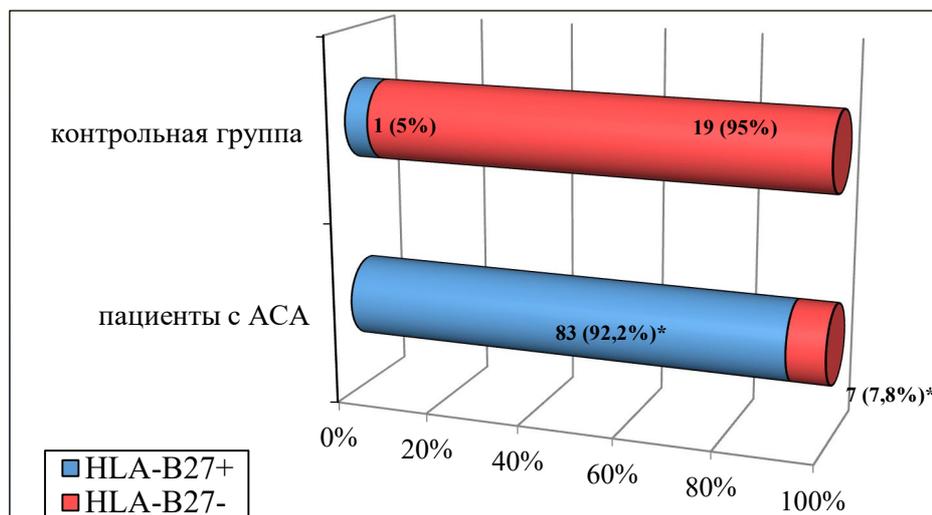


Рисунок 6. Статус HLA-B27 у пациентов с АСА

Когда была проанализирована характеристика АСА для случая HLA-B27, HLA-B27 был положительным, то есть 74 из 83 пациентов были мужчинами, а остальные-женщинами, в то время как 5 пациентов с HLA-B27-отрицательными были мужчинами, а 2 принадлежали к женскому полу. У HLA-B27-положительных и отрицательных пациентов практически различие по возрасту не было, то есть 37 и 34 года соответственно. Возраст пациента на момент дебюта у HLA-B27 положительных и отрицательных пациентов 36 и 40 лет соответственно. Аксиальная форма заболевания чаще проявлялась у HLA-B27-положительных пациентов. Периферическая форма, с другой стороны, составила 34% и 43% у положительных и отрицательных пациентов соответственно. Наибольшее количество стадий R0 и R1 наблюдалось у HLA-B27-положительных пациентов, то есть у 38 и 37 пациентов соответственно. Сакроилеит III Rg наблюдался у 39 пациентов в HLA-B27-положительной группе и у 1 пациента в HLA-B27-отрицательной группе. Сакроилеит IV Rg не наблюдался у HLA-B27-отрицательных пациентов. Показатели индекса активности у HLA – B27-положительных и отрицательных пациентов также были проанализированы, на основании результатов анализа не наблюдалось значительных различий в обе группы (табл. 5).

Таблица 5

Характеристика АСА по состоянию АСА

Показатель	Пациенты с HLA-B27+, n=83	Пациенты с HLA-B27-, n=7	p
Мужчины/женщины, n (%)	74/9 (82,2/17,8)	5/2 (71,4/28,6)	0,012
Возраст больных, годы	37	34	0,15
Продолжительность заболевания, годы	16	19	0,81
Возраст больных во время	36	40	0,047

дебюта, годы			
Аксиальная форма, n (%)	55 (66,3%)	4 (57,1%)	0,78
Периферическая форма, n (%)	28 (33,7%)	3 (42,8%)	
Дорентгенологическая стадия АСА (R ₀), n (%)	8 (9,6%)*	3 (42,8%)	0,1
Развернутая стадия АСА (R ₁), n (%)	38 (45,8%)	3 (42,8%)	
Поздняя стадия АСА (R ₂), n (%)	37 (44,6%)*	1 (14,3%)	
Сакроилеит I Rg стадия (по Келлгрону)	8 (9,6%)*	3 (42,8%)	0,085
Сакроилеит II Rg стадия	17 (20,5%)*	3 (42,8%)	
Сакроилеит III Rg стадия	39 (47%)*	1 (14,3%)	
Сакроилеит IV Rg стадия	19 (22,9%)	-	
BASDAI	5	4,9	0,57
ASDAS _{СРБ}	3,3	3,1	1
ASDAS _{СОЭ}	3,2	2,9	0,94
СРБ	9,14*	5,64	0,98
СОЭ	20	16	0,80

Примечание: *- p<0,05 - Достоверность различий пациентов по сравнению с показателями HLA - B27-

В четвертой главе диссертации, озаглавленной анализ «IL-23 и YKL-40 у пациентов с анкилозирующим спондилоартритом и результаты их корреляционной связи с уровнями активности заболевания», представлены результаты выявления IL-23 и YKL-40 у пациентов с анкилозирующим спондилоартритом, а также результаты их корреляционной связи с уровнями активности заболевания.

Одним из индикаторов, указывающих на уровень активности заболевания, является IL-23, уровни его были проанализированы в соответствии со стадией АСА. Он показал высокие показатели в основном на ранней, то есть до рентгеновской стадии, то есть 11,75 пг/мл, тогда как на более поздней, то есть развернутой и поздней стадиях, показатель IL-23 снизился, то есть составил 9,5 пг/м в R1 и 9,3 пг/м в R2. На данный момент в контрольной группе зафиксирован нормативный результат. Следовательно, этот показатель свидетельствует об активности заболевания на ранней стадии (рис.7).

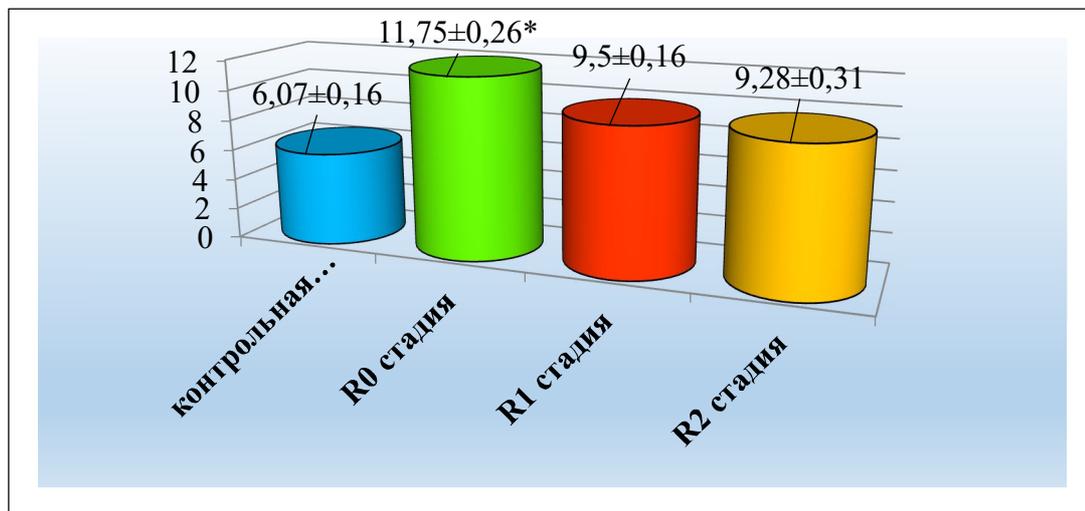
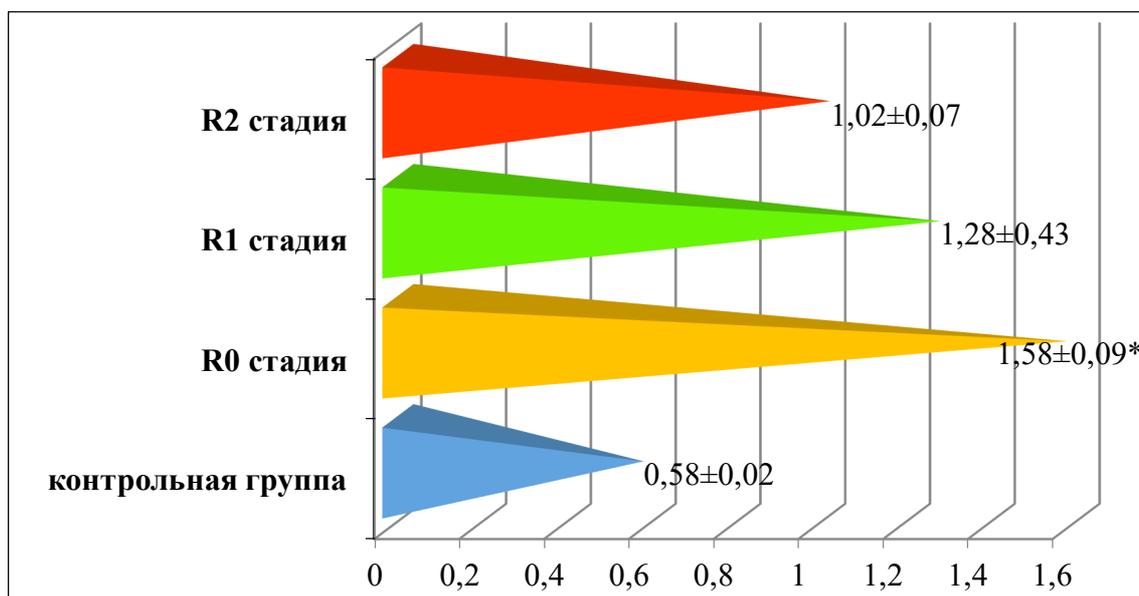


Рисунок 7. Изменения количества IL-23 в соответствии со стадией АСА

Уровень YKL-40, сигнализирующие о деструкции хряща, также были высокими на ранней стадии R0, то есть 1,6, в то время как более поздние стадии R1 и R2 показали уровни 1,3 и 1 соответственно, когда уровни анализировались в соответствии со стадиями АСА, в то время как в контрольной группе они поддерживались в пределах нормативных значений. Следовательно, это означает, что уровни YKL-40, который сигнализирует о деструкции хряща на ранних стадиях заболевания, снижаются по мере прогрессирования стадии заболевания (рис.8).



Примечание: * - $p < 0,05$ -достоверность разницы по отношению к показателю контрольной группы

Рисунок 8. Изменения количества YKL-40 в зависимости от стадии АСА

Было обнаружено, что IL 23 имеет сильную отрицательную, высокую и очень слабую отрицательную связь с низким и средним уровнями активности в BASDAI соответственно; слабую и очень слабую отрицательную связь с низким и умеренным уровнями активности в ASDAS, слабую и очень слабую отрицательную связь с высоким и очень высоким уровнями активности в

ASDAS; и слабую и очень слабая отрицательная корреляция только с остальными уровнями активности (табл.6).

Таблица 6

Корреляционная связь IL-23 с уровнями активности АСА

Уровни активности	IL 23	p
BASDAI		
Низкая	-0,82	0,032
Средняя	-0,80	0,040
Высокая	-0,43	0,048
Очень высокая	-0,18	0,082
ASDAS		
Низкая	-0,72	0,046
Средняя	-0,52	0,047
Высокая	-0,41	0,047
Очень высокая	-0,20	0,071
ВАШ		
Низкая	-0,56	0,048
Средняя	-0,34	0,062
Высокая	-0,21	0,073
Очень высокая	-0,08	0,084

Была обнаружена слабая и очень слабая отрицательная корреляция между IL-23 и АСА до рентгенологической стадии; сильная отрицательная корреляция между 1-2-рентгеновской стадией и слабая и очень слабая отрицательная корреляция между остальными стадиями (таблица 7).

Таблица 7

Корреляционная связь IL-23 с клиническими и рентгенологическими стадиями АСА

Клинические стадии АСА		
До рентгенологическая	-0,88	0,021
Развернутая	-0,27	0,054
Поздняя	-0,09	0,082
Рентгенологические стадии АСА		
I	-0,72	0,032
II	-0,70	0,040

III	-0,23	0,058
IV	-0,18	0,072

YKL-40 коррелирует с уровнями активности заболевания, то есть сильно отрицательным только с низким уровнем активности по BASDAI, умеренно отрицательным со средним уровнем активности по BASDAI, очень слабым отрицательным с высоким и очень высоким уровнем активности по ASDAS; отрицательным со средним уровнем активности по ASDAS, слабым и очень слабым со средним, высоким и очень высоким уровнями активности слабая отрицательная корреляция; а по ВАШ было обнаружено, что существуют умеренно отрицательные корреляционные связи только с низким уровнем активности, слабые и очень слабые отрицательные корреляционные связи с остальными уровнями активности (табл.8).

Таблица 8

Корреляционная связь YKL-40 с уровнями активности АСА

Уровни активности	YKL-40	p
BASDAI		
Низкая	-0,75	0,038
Средняя	-0,56	0,049
Высокая	-0,13	0,054
Очень высокая	-0,09	0,092
ASDAS		
Низкая	-0,67	0,046
Средняя	-0,47	0,054
Высокая	-0,17	0,065
Очень высокая	-0,06	0,092
ВАШ		
Низкая	-0,56	0,049
Средняя	-0,34	0,063
Высокая	-0,12	0,088
Очень высокая	-0,08	0,090

Было обнаружено сильно отрицательная корреляционная связь между YKL-40 и до рентгеновской стадией АСА, слабая и очень слабая отрицательная корреляционная связь между развернутой и поздней стадиями; сильно отрицательная корреляционная связь между

рентгенологическими стадиями 1,2 и слабая и очень слабая отрицательная корреляционная связь между остальными стадиями (табл.9).

Таблица 9

Корреляционная связь УКЛ-40 с клиническими и рентгенологическими стадиями АСА

Клинические стадии АСА		
До рентгенологическая	0,84	0,023
Развернутая	0,22	0,055
Поздняя	0,06	0,083
Рентгенологические стадии АСА		
I	0,81	0,031
II	0,76	0,044
III	0,27	0,062
IV	0,08	0,074

ВЫВОД

На основании исследования, проведенного по диссертации доктора философских наук (PhD) на тему «Клинико-патогенетическое и диагностическое значение цитокинов и маркеров хрящевой ткани при анкилозирующим спондилоартрите», можно сделать следующие выводы:

1. Уровни IL-23 были максимальными (11,75), достигли пика и начали снижаться на поздней фазе (9,5 и 9,28) во время до рентгенологической стадии АСА, что указывает на то, что высокие уровни IL-23 были на ранней стадии.

2. Концентрация УКЛ-40 в сыворотке крови пациентов с АСА показала высокие (1,58) значения на стадии R0, низкие (1,28) и очень низкие (1,02) значения на стадиях R1 и R2, что означает, высокий уровень УКЛ-40 на ранней стадии заболевания указывает на прогрессирование деструкции хряща.

3. Существует сильная отрицательная корреляция между уровнями IL-23, УКЛ-40 и индексами активности заболевания, причем индексы активности снижаются по мере снижения уровней IL-23 и УКЛ-40, что означает, что уровни выше на ранней стадии заболевания.

4. Повышенные уровни IL-23 и УКЛ-40 на ранних стадиях АСА служат ранним прогностическим диагностическим маркером деструкции хряща.

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

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

MAHAMADKHODZHAYEVA HULKAR BAKHTIYAROVNA

**CLINICAL, PATHOGENETIC AND DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF
CYTOKINES AND MARKERS OF CARTILAGE TISSUE IN
ANKYLOSING SPONDYLITIS**

14.00.05- Internal disease

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

TASHKENT – 2024

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2023.3.PhD/Tib3752

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.ziyo.net).

Scientific adviser:	Nabieva Dildora Abdumalikovna Doctor of Medical Sciences, professor
Official opponents:	Shodikulova Gulandom Zikriyayevna Doctor of Medical Sciences Abdullayev Xojiakbar Xatamovich Doctor of Medical Sciences
Leading organization:	Tashkent Pediatric Medical Institute

The defense of the dissertation will take place on «_____» _____ 2024, 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 «_____» _____ 2024 year.
(mailing report №.____ on «_____» _____ 2024 year).

A.G. Gadaev

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

N.I. Polatova

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

A.L. Alyavi

Chairman of the Scientific Seminar under the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor, academician

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the research: to evaluate the diagnostic and prognostic significance of cytokines and tissue markers of the hip joint in patients with ankylosing spondylitis in accordance with the stage of the disease.

The object of the study was 90 patients with ankylosing spondylitis and 20 healthy individuals who underwent inpatient and outpatient treatment in the departments of cardiorheumatology and rheumatology of the multidisciplinary clinic of the Tashkent Medical Academy in 2020-2022.

The scientific novelty of the study is as follows:

It has been proved that IL-23 levels in patients with ankylosing spondylitis have diagnostic and prognostic significance in accordance with the stages of the disease;

The decrease in the level of YKL-40 is justified as the radiological stages of the disease progress;

It is proved that there is a strong negative correlation between the levels of IL-23 and YKL-40 and other indices of disease activity;

It is proved that at an early stage of the disease, a high level of YKL-40 can serve as a diagnostic marker signaling the degree of progression of cartilage destruction.

Implementation of the research results. Based on the scientific results obtained during the development of a new method of early diagnosis of ankylosing spondylitis;

Based on the scientific results of the development of a new method of early diagnosis of ankylosing spondylitis, the methodological recommendation "Development of a new method of early diagnosis of ankylosing spondylitis" was approved (approved by the Tashkent Medical Academy in 2023 № - reference). This methodological recommendation made it possible to conduct an early diagnosis of ankylosing spondylitis in our country;

The results of studies to assess the diagnostic and prognostic significance of cytokines and markers of hip cartilage in patients with ankylosing spondylitis in accordance with the stage of the disease have been introduced into healthcare practice, including

(Tashkent Medical Academy from 2023 No. - conclusion).

The introduction of the obtained scientific results into practice made it possible to carry out early detection and prediction of the diagnosis of patients with ankylosing spondylitis, as well as the activity of the disease, maintain a long period of working capacity, improve the quality of life, prevent the progression of the disease and early disability.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, 4 chapters, conclusions and a list of references. The volume of the dissertation is 102 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Махамадходжаева Х.Б., Набиева Д.А. Современные данные патогенеза, диагностики и тактики лечения анкилозирующих спондилитов // Ўзбекистон терапия ахборотномаси, Тошкент, Ўзбекистон, №4. – 2020, - Б. 200-209. (14.00.00; №7)

2. Makhamatkhodjaeva K.B. Modern data of pathogenesis, diagnostics and tactics modern data of pathogenesis, diagnostics and tactics of treatment of ankylosing spondilitis (literature review) // Central Asian Journal of Medicine, Tashkent, Uzbekistan, №3. – 2021, - Б. 85-95. (14.00.00; №22)

3. Kasimova M., Akhmedova N., Makhamatkhodjayeva K., Sharapov Z., Khudaynazarov A., Kodirova Sh. Erp-1 and il-23r as a leading genetic predictors of development of ankylosing spondyloarthritis // Philosophical Readings XIII, Italy, №4. – 2022, – P. 9-19. (14.00.00; Scopus Q3)

II бўлим (II часть; II part)

- 1.
- 2.
- 3.

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