

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

МАДАМИНОВА МАЛИКА ШАВКАТОВНА

**ЮВЕНИЛ ИДИОПАТИК АРТРИТ КАСАЛЛИГИНИНГ КЕЧИШИ ВА
БУЙРАК ЗАРАРЛАНИШИНИНГ КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК
ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.09 – Педиатрия

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

ТОШКЕНТ – 2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of Doctor of Philosophy (PhD)

Мадаминава Малика Шавкатовна

Ювенил идиопатик артрит касаллигининг кечиши ва буйрак зарарланишининг клиник-иммунологик хусусиятлари..... 3

Мадаминава Малика Шавкатовна

Клинико-иммунологические особенности течения и поражение почек у детей с ювенильным идиопатическим артритом..... 30

Madaminova Malika Shavkatovna

Clinical and immunological features of the course and kidney damage in children with juvenile idiopathic arthritis..... 59

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works..... 60

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

МАДАМИНОВА МАЛИКА ШАВКАТОВНА

**ЮВЕНИЛ ИДИОПАТИК АРТРИТ КАСАЛЛИГИНИНГ КЕЧИШИ ВА
БУЙРАК ЗАРАРЛАНИШИНИНГ КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК
ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.09 – Педиатрия

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

ТОШКЕНТ – 2024

Фалсафа доктори (PhD) Диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги хузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2022.2.PhD/Tib2732 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Каримджанов Илхамджан Асамович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Шарипов Алишер Мирхамидович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Абдрахманова Сагира Токсанбаевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етақчи ташкилот:

Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт маркази

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти хузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 Илмий кенгашнинг 2024 йил «___» _____ куни соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100140, Тошкент шаҳри Юнусобод тумани Боғишамол кўчаси 223-уй. Тел./факс: (+99871) 262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz).

Диссертация билан Тошкент педиатрия тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100140, Тошкент шаҳри Юнусобод тумани Боғишамол кўчаси 223-уй. Тел./факс: (+99871) 262-33-14.

Диссертация автореферати 2024 йил «___» _____ куни тарқатилди.

(2024 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.В. Алимов

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

Т.А. Набиев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

Д.И. Ахмедова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертациясининг аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда замонавий педиатрия ва ревматологиянинг долзарб муаммоларидан бири бу ювенил идиопатик артритдир (ЮИА). Ўз вақтида тиббий ёрдам кўрсатилишига қарамай, кўшма патологиялари бўлган болалар ўртасида ногиронлик даражасининг пасайиши кузатилмаяпти. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг маълумотларига¹, шунингдек, кўпчилик муаллифларнинг фикрларига кўра, ЮИА болалик давридаги энг кенг тарқалган ревматик касалликлардан бири бўлиб, дунёнинг турли минтақаларида касалланиш даражаси 0,05 дан 0,6% гача, ҳар 100 000 аҳолига йилига 2 дан 19 тагачани ташкил этади. Касалликнинг тарқалиши 14 ёшгача бўлган 100 000 болага 45,8 тани, бирламчи касалланиш эса 100 000 болага 12,6 тани ташкил этади². ЮИА тарқалиши, кечиши ва натижалари ва патогенетик даволашини ўрганиш бўйича бутун дунёда бир қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. ЖССТ маълумотларига кўра, "артрит билан касалланиш сайёраамизнинг ҳар ўнинчи аҳолисида учрайди ва уларнинг энг катта фоизини болалар ташкил қилади. Ушбу касалликнинг энг хавфли асоратлари болалик ногиронлиги бўлиб, бу ювенилидиопатик артритни ташкил қилади. Ушбу касаллик билан оғриган беморларнинг деярли 50 фоизи касалликнинг дастлабки ўн йилида оғир ва ҳатто умрбод ногиронликни ривожлантиради². Шу муносабат билан болаларда ЮИАни ўз вақтида аниқлаш, анамнестик маълумотлар, клиник кўринишлари, лаборатория маркерлари, цитокин кўрсаткичлари, уларнинг ўзаро боғлиқлиги, патогенетик даволаш усуллари ишлаб чиқиш, умуман олганда уларга кўрсатилаётган тиббий ёрдам сифатини ошириш катта аҳамиятга эга.

Жаҳон амалиётида ҳозирги вақтда болаларда ювенил идиопатик артритда буйрак амилоидози ривожланишининг предикаторларини аниқлашга қаратилган тадқиқотлар энг долзарб бўлиб қолмоқда, ювенил ревматоид артритда нефропатия ривожланишининг иммунопатогенетик хавф омилларини аниқлаш, шунингдек, ДНК ташхисотининг замонавий имкониятларини баҳолаш бўйича тадқиқотлар давом эттирилмоқда.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий хизматни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, ювенил идиопатик артритини ва унинг салбий оқибатларини барвақт аниқлаш усуллари такомиллаштириш, эрта ташхис қўйиш ва даволаш, шунингдек, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022–2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг устувор йўналишларига мувофиқ, аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...оила саломатлигини мустаҳкамлаш, оналик ва болаликни муҳофаза қилиш, оналар ва болаларнинг сифатли тиббий хизматдан фойдаланишни кенгайтириш, уларга ихтисослаштирилган ва

¹ Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти веб-сайти, 2019. <http://www.who.int/healthinfostatistics>

² 12- октябрь - Бутунжаҳон артрит куни: <https://news.un.org/ru/audio/2016/10/1036361>

юқори технологияларга асосланган тиббий ёрдам кўрсатиш, чақалоқлар ва болалар ўлимини камайтириш бўйича комплекс чора-тадбирларни янада кенгроқ амалга ошириш³» га қаратилган муҳим масалалар ҳал этилмоқда.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6110-сон “Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги Фармони, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 7 сентябрдаги ПҚ-4440-сон “Кам учрайдиган (орфан) ва бошқа ирсий-генетик касалликларга чалинган болаларга тиббий ва ижтимоий ёрдам кўрсатишни янада яхшилаш чора-тадбирлари тўғрисида” ва Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 8 ноябрдаги ПҚ-4513-сон «Репродуктив ёшдаги аёллар, ҳомиладорлар ва болаларга кўрсатиладиган тиббий ёрдам сифатини ошириш ва кўламини янада кенгайтириш тўғрисида»ги Қарорлари, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, шунингдек, бир қатор муаллифларнинг фикрига кўра, жаҳонда тизимли бириктирувчи тўқималар касалликлари бутун дунё бўйлаб эрта ёшдаги ногиронлик ва ўлимнинг етакчи жиҳати ҳисобланади (Lucy R. Wedderburn, David Bending, Kiran Nistala; Martini A, Ravelli A, Avcin T, Beresford M.W., Burgos-Vargas R., Cuttica R., Ilowite N.T., Khubchandani R, Laxer R.M., Lovell D.J., Petty R.E., Wallace C.A., Wulffraat N.M, Pistorio A., Ruperto N.).

Болаларда ЮИА нинг клиник ва иммунологик хусусиятларини ўрганишга қаратилган тадқиқотлар олимлар ва ЖССТ мутахассислари томонидан дунёнинг етакчи марказларида, жумладан, Болалар овқатланиши тадқиқот маркази, Педиатрия бўлими, Байлор тиббиёт коллежи (Хюстон, АҚШ), Бостон коллежида олиб борилади, Честнат-Ҳилл, Массачусетс (АҚШ), Профилактика департаменти (Италия), Турку университети (Финляндия) болалар овқатланиши ва функционал озик-овқат форуми бўлими. Россия Тиббиёт фанлари академиясининг Болалар саломатлиги илмий маркази ва Озиқлантириш институти (Россия). Кўплаб тадқиқотлар натижаларига кўра муҳим илмий ва амалий натижаларга эришилди, жумладан: ЮИА - бошқа ревматологик касалликлар қатори юқори тиббий ва ижтимоий аҳамиятга эга бўлган болаликнинг оғир, потенциал ногиронлик соматик патологияси (ЖССТнинг ўсиш бўйича кўп марказли тадқиқот гуруҳи; Озиқланиш ва

³Ўзбекистон Республикаси Президентининг. 28. 01 2022 йилдаги «Янги Ўзбекистоннинг 2022-2026 йилларга мўлжалланган ривожланиш стратегияси тўғрисида» ПҚ-60 сонли Фармони.

ижтимоий тиббиёт бўлими, Пелотас Федерал университети, Бразилия, ювенилартритнинг нозологик шаклларида ҳаддан ташқари ҳетероженлиги касалликнинг ривожланишида уларнинг мураккаб ўзаро таъсирида кўплаб экологик ва ирсий омиллар иштирок этишини кўрсатади (Озиқланиш ва озиқ-овқат фанлари бўлими); Гана Бутун Ҳиндистон Тиббиёт Фанлари Институти) юракдаги турли хил иммунитет касалликлари, шунингдек, хужайра касалликлари билан бир қаторда (Миллий эмизиш маркази, Рикшоспиталет университети ва институти); Осло университети, Норвегиянинг Озиқланиш тадқиқотлари бўлими; Калифорния университети, Девис, АҚШ).

МДХ мамлакатларида эътироф қилинганидек, ЮИА - болалик давридаги таянч-ҳаракат тизимининг оғир иммуноагрессив, барқарор прогрессив касаллиги бўлиб, номаълум этиологияси ва мураккаб патогенези бўлиб, умрбод дори терапиясини талаб қилади (И.С. Дидикина И.С. ва бошқалар, 2012; Суҳовёва О.Г. ва бошқалар, 2008; Жонес. Р. ва бошқалар, 2011). Степанова А.А. ва бошқ., 2018 маълумотларига кўра, патологик жараён шикастланган бўғимларнинг йўқ қилинишига олиб келади ва аниқ бўғимдан ташқари кўринишлари бўлган бир қатор беморларни бирлаштиради. ЮИАнинг бўғимдан ташқари кўринишлардан бири - сийдик тизимининг шикастланишидир. ЮИАда сийдик тизимининг патологияси (СТП) 13 дан 73% гача ташкил қилади (Т.П. Макарова, Н.Н. ва бошқалар, 2018; Росс Э. Петти, Роналд М. Лахер, Луси Р. Веддербурн; Крумрей-Лангкаммерер М., Ҳафнер Р., 2022).

Мамлакатимизда айни пайтга қадар клиник амалиётда олиб борилаётган изланишларга қарамай, болаларда ЮИА ўз долзарблигини сақлаб қолган ҳолда бутун дунёда, шу жумладан Ўзбекистон учун соғлиқни сақлаш учун жиддий муаммо бўлиб қолмоқда (Ахмедова Д.И. ва бошқалар; Рахимов С.А.; Даукш И.А., ва бошқалар; Шарипов А.М., Хамзаев К. 2021; Маллаев Ш.Ш. ва бошқалар. 2022). Мамлакатимизда ЮИА диагностикаси ва даволаш усуллари такомиллаштириш бўйича қатор илмий изланишлар олиб борилган бўлиб, бу касаллик ҳар қандай ёшдаги болаларга таъсир қилиши ва узоқ давом этадиган прогрессив кечадиган, контрактура ва йўқотишларнинг ривожланишига сабаб бўлишини кўрсатмоқда (Даукш И.А. ва бошқалар, 2018; Ибрагимов А.А., 2022; Каипбекова Г.К.). Ушбу патология бўйича катта миқдордаги тадқиқотларга қарамай, ЮИА касаллигининг клиник ва иммунологик хусусиятларини, шунингдек, ушбу патологияда буйрак шикастланишини ўрганиш соҳасидаги устувор йўналишларга оид кўплаб саволлар, жумладан: касаллик кечиши ва буйрак шикастланишининг клиник ва иммунологик хусусиятларини ўрганиш, ЮИАда этиопатогенез ва буйрак шикастланишида иммунитетнинг ўрни, ва касалликнинг оғир кечишини эрта ташхислаш ва асоратларни олдини олиш учун ишлаб чиқиш усуллари ўрганилмаган.

Юқоридагилардан келиб чиққан ҳолда, ювенил идиопатик артритнинг клиник-лаборатор ва иммунологик кўринишларини ўрганишга қаратилган илмий тадқиқотларни ўтказиш мумкин, бу эса ЮИАда оғир кечишини ва буйракларнинг зарарланишини эрта ташхислаш учун муҳим амалий

жиҳатлардан бири ҳисобланади. Шу боис, ЮИАда нефропатияни эрта ташхислаш учун янги алгоритмларни ишлаб чиқиш ва такомиллаштириш республикадаги бирламчи тиббиёт ходимлари учун катта аҳамиятга эга.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ 01.1100158-сон «Замонавий диагностика, даволаш ва профилактика усуллари ишлаб чиқиш» мавзуси доирасида бажарилган (2020-2022 йй.).

Тадқиқотнинг мақсади ювенил идиопатик артрит билан касалланган болаларда буйрак шикастланишининг кечиши ҳамда эрта ташхисотининг клиник ва иммунологик хусусиятларини ўрганишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

болаларда ювенил идиопатик артритнинг олигоартикуляр ва полиартикуляр вариантлари ривожланишининг хавф омилларини, клиник, лаборатор ва иммунологик хусусиятларини аниқлаш;

болаларда ювенил идиопатик артритда буйрак шикастланишининг частотаси, клиник, лаборатор ва иммунологик хусусиятларини баҳолаш;

болаларда ювенил идиопатик артритда клиник симптомларнинг асосий кўрсаткичлари, яллиғланиш биомаркерлари ва цитокин профили ўртасидаги ўзаро боғлиқлигини аниқлаш;

болаларда ювенил идиопатик артритда буйрак шикастланишининг ривожланиш хавфини эрта ташхислаш алгоритмини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникасининг болалар кардиоревматологияси бўлимида ЮИА сабабли даволанган 7 ёшдан 17 ёшгача бўлган 105 нафар бемор болалар олинган.

Тадқиқотнинг предмети ювенил идиопатик артрит билан касалланган болаларда умумий клиник, биокимёвий ва иммунологик тадқиқотлар учун олинган веноз қон ва қон зардобини таҳлил қилишдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот мақсадига эришиш ва белгиланган вазифаларни ҳал қилиш учун умумий клиник, лаборатор, функционал, иммунологик ва статистик тадқиқот усуллари қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

ЮИАнинг олигоартикуляр (55,2%) ва полиартикуляр (44,8%) вариантларида хавф омиллари, яллиғланиш биомаркерлари бўлган С-реактив оқсил (СРО) ва прояллиғланиш цитокинларнинг диагностик ва прогностик аҳамияти кўрсатилганлиги, яллиғланиш жараёнининг фаоллигини баҳолаш учун, прояллиғланиш цитокинларнинг (ИЛ-6, ИЛ-17А, ТНФа) 5-8 бараваргача, СРОнинг 9,7 бараваргача, кўпроқ ЮИАнинг полиартртикуляр шакли билан оғриган болаларда юкори даражада ошиши исботланган;

ЮИА билан касалланган нефропатия мавжуд бўлган бемор болаларда (44,7%), ва асосан иммун тизими шаклланишининг бешинчи критик босқичида, прояллиғланиш цитокинлар (ИЛ-6, ИЛ-17А, ТНФа) миқдорининг 8-10 бараваргача ва СРО миқдорининг 13,9 бараваргача ортиши кузатилиб,

буйрак шикастланишининг клиник, лаборатор ва иммунологик хусусиятлари исботланган;

ЮИАнинг олигоартикуляр ва полиартикуляр вариантларида буйрак шикастланиши ва ЮИАнинг оғир кечиши, С-реактив оксил ва цитокинлар кўрсаткичлари ўртасида ($r=0,72-0,89$; $p<0,01$) ва ревматоид омил билан цитокинлар кўрсаткичлари ўртасида ($r=0,72-0,79$; $p<0,01$) юкори даражада коррелацион боғлиқлик исботланган;

Иммун тизими шаклланишининг бешинчи критик босқичида, ЮИАда СРО, ИЛ-6, ИЛ-17А, TNF- α кўрсаткичларининг ортиши буйрак шикастланишини ва ЮИАни оғир кечишини эрта аниқлаш учун диагностик маркерлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

Бирламчи тиббиёт муассасаларининг амалий фаолиятига СРБ, мочевина, креатинин, СКФларни аниқлаш ЮИА билан касалланган беморларда буйрак фаолияти бузилишини эрта аниқлашда ишончли диагностика усули бўлиб хизмат қилиши ва даволаш самарадорлигини кузатишда фойдаланиш мумкинлиги билан асосланган;

ЮИАнинг буйраклар зарарланиши билан кечадиган турларида прояллийланиш (IL-6, IL-17A, TNF α) цитокинлар даражасини аниқлашга асосланган;

ЮИАнинг олиго- ва полиартикуляр вариантларида касалликнинг оғир кечиши ва асоратлар ривожланишини олдини олишга асосланган, буйраклар зарарланиш хавфини эрта ташхислаш алгоритми ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги тадқиқот ишида замонавий усул ва ёндашувларнинг қўлланилганлиги, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, болаларда ЮИА эрта ташхислаш усуллариининг такомиллаштирилганлиги, клиник, лаборатор, иммунологик, ва статистик тадқиқот усулларига асосланилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ва маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги, хулоса, олинган натижаларининг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундаки, олинган натижалар ўзининг назарий аҳамиятига эга бўлиб, ЮИА клиник кечишининг хусусиятларини ўрганишга, бу касалликда буйракларнинг зарарланишини ўрганишга, касалликнинг клиник кечиши, давомийлиги ва буйракларнинг зарарланиши, яллийланиш реакцияларининг даражаси ва иммунологик кўрсаткичларнинг боғлиқлиги билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти шундаки, олинган натижалар асосида соғлиқни сақлашнинг амалий соҳаси учун тавсиялар берилади, улар орқали пЮИА билан оғриган болаларда профилактика тадбирларини амалга ошириш мумкин бўлиб, бу ўз навбатида, ЮИА оғир кечишининг ва сийдик-чиқариш тизими касалликларининг олдини олишга, доимий ногиронлик ривожланиш

ҳолатларини камайтиришга ва ушбу гуруҳ болаларининг ҳаёт сифати кўрсаткичларини ошириши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. ЮИА билан оғриган болаларда буйрак шикастланишининг клиник ва иммунологик хусусиятларини ўрганиш бўйича илмий тадқиқот натижалари асосида:

биринчи илмий янгилик: ЮИАнинг олигоартикуляр (55,2%) ва полиартикуляр (44,8%) вариантларида хавф омиллари, яллиғланиш биомаркерлари бўлган С-реактив оксил (СРО) ва прояллиғланиш цитокинларнинг диагностик ва прогностик аҳамияти кўрсатилганлиги, яллиғланиш жараёнининг фаоллигини баҳолаш учун, прояллиғланиш цитокинларнинг (ИЛ-6, ИЛ-17А, ТНФа) 5-8 бараваргача, СРОнинг 9,7 бараваргача, кўпроқ ЮИАнинг полиартрртикуляр шакли билан оғриган болаларда юкори даражада ошишини исботлаш бўйича таклифлар Тошкент тиббиёт академияси Мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2023 йил 25 майда №3-23 н-р/04-т билан тасдиқланган “Особенности клинико-иммунологического течения и поражение почек у детей с ювенильным идиопатическим артритом” номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси 2023 йил 14 июнда №53 сонли буйруғи, Хоразм вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази 2023 йил 1 апрелда №75-У сонли буйруғи ҳамда Навоий вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт марказида 2023 йил 18 майда №-87 сонли буйруғи билан клиник амалиётга жорий этилган. (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 15 июлдаги №03/40- сон хулосаси). **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:** олинган маълумотлар ЮИАда буйрак шикастланишини эрта аниқлаш ва оқибатларини башорат қилиш сифатини яхшилайти. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:** хавф омиллари диагностик прогнозлаш мезонларига киритилиши ЮИА клиник кўринишини башорат қилишга ёрдам бериб, диагностикасини такомиллаштиришга олиб келади, натижада рецидивлар сони камайиб шифохонага ётқизишдан воз кечишга олиб келади ва хар бир беморнинг 10 кунлик шифохонага ётқизилиши учун ўртача 1730000 сўмгача маблағни тежаш имконини берган, 105 бемор учун 181650000 сўмни ташкил этган. **Хулоса:** ЮИА билан оғриган беморларда эрта диагностика қилиш бюджет ва бюджетдан ташқари маблағларни бир беморга 1730000 сўмни иқтисод қилиш имконини берган;

иккинчи илмий янгилик: ЮИА билан касалланган нефропатия мавжуд бўлган бемор болаларда (44,7%), ва асосан иммун тизими шаклланишининг бешинчи критик босқичида, прояллиғланиш цитокинлар (ИЛ-6, ИЛ-17А, ТНФа) миқдорининг 8-10 бараваргача ва СРО миқдорининг 13,9 бараваргача ортиши кузатилиб, буйрак шикастланишининг клиник, лаборатор ва иммунологик хусусиятларини исботлаш бўйича таклифлар Тошкент тиббиёт академияси Мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2023 йил 25 майда №3-23 н-р/04-т билан тасдиқланган “Особенности клинико-иммунологического течения и поражение почек у детей с ювенильным идиопатическим артритом” номли услубий тавсиянома мазмунига

сингдирилган. Мазкур таклиф Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси 2023 йил 14 июнда №53 сонли буйруғи, Хоразм вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази 2023 йил 1 апрелда №75-У сонли буйруғи ҳамда Навоий вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт марказида 2023 йил 18 майда №-87 сонли буйруғи билан клиник амалиётга жорий этилган. (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 15 июлдаги №03/40- сон хулосаси). **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:** олинган маълумотлар ЮИАда буйрак шикастланишини эрта аниқлаш ва оқибатларини башорат қилиш сифатини яхшилайти. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:** хавф омиллари диагностик прогнозлаш мезонларига киритилиши ЮИА клиник кўринишини башорат қилишга ёрдам бериб, диагностикасини такомиллаштиришга олиб келади, натижада рецидивлар сони камайиб шифохонага ётқизишдан воз кечишга олиб келади ва хар бир беморнинг 10 кунлик шифохонага ётқизилиши учун ўртача 1730000 сўмгача маблағни тежаш имконини берган, 105 бемор учун 181650000 сўмни ташкил этган. **Хулоса:** ЮИА билан оғриган беморларда эрта диагностика қилиш бюджет ва бюджетдан ташқари маблағларни бир беморга 1730000 сўмни иқтисод қилиш имконини берган;

учинчи илмий янгилик: ЮИАнинг олигоартикуляр ва полиартикуляр вариантларида буйрак шикастланиши ва ЮИАнинг оғир кечиши, С-реактив оксил ва цитокинлар кўрсаткичлари ўртасида ($r=0,72-0,89$; $p<0,01$) ва ревматоид омил билан цитокинлар кўрсаткичлари ўртасида ($r=0,72-0,79$; $p<0,01$) юкори даражада коррелацион боғлиқликни исботлаш бўйича таклифлар Тошкент тиббиёт академияси Мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2023 йил 25 майда №3-23 н-р/04-т билан тасдиқланган “Особенности клинико-иммунологического течения и поражение почек у детей с ювенильным идиопатическим артритом” номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси 2023 йил 14 июнда №53 сонли буйруғи, Хоразм вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази 2023 йил 1 апрелда №75-У сонли буйруғи ҳамда Навоий вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт марказида 2023 йил 18 майда №-87 сонли буйруғи билан клиник амалиётга жорий этилган. (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 15 июлдаги №03/40- сон хулосаси). **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:** олинган маълумотлар ЮИАда буйрак шикастланишини эрта аниқлаш ва оқибатларини башорат қилиш сифатини яхшилайти. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:** хавф омиллари диагностик прогнозлаш мезонларига киритилиши ЮИА клиник кўринишини башорат қилишга ёрдам бериб, диагностикасини такомиллаштиришга олиб келади, натижада рецидивлар сони камайиб шифохонага ётқизишдан воз кечишга олиб келади ва хар бир беморнинг 10 кунлик шифохонага ётқизилиши учун ўртача 1730000 сўмгача маблағни тежаш имконини берган, 105 бемор учун 181650000 сўмни ташкил этган. **Хулоса:** ЮИА билан оғриган беморларда эрта диагностика қилиш бюджет ва бюджетдан ташқари маблағларни бир беморга 1730000 сўмни иқтисод қилиш имконини берган;

тўртинчи илмий янгилик: Иммуно тизими шаклланишининг бешинчи критик босқичида, ЮИАда СРО, ИЛ-6, ИЛ-17А, TNF- α кўрсаткичларининг ортиши буйрак шикастланишини ва ЮИАни оғир кечишини эрта аниқлаш учун яллиғланиш маркерларининг ташхисот қиймати исботланганлиги ва аниқланганлиги Тошкент тиббиёт академияси Мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2023 йил 25 майда №3-23 н-р/04-т билан тасдиқланган “Особенности клинико-иммунологического течения и поражение почек у детей с ювенильным идиопатическим артритом” номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси 2023 йил 14 июнда №53 сонли буйруғи, Хоразм вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази 2023 йил 1 апрелда №75-У сонли буйруғи ҳамда Навоий вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт марказида 2023 йил 18 майда №-87 сонли буйруғи билан клиник амалиётга жорий этилган. (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 15 июлдаги №03/40- сон хулосаси). **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:** олинган маълумотлар ЮИАда буйрак шикастланишини эрта аниқлаш ва оқибатларини башорат қилиш сифатини яхшилади. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:** хавф омиллари диагностик прогнозлаш мезонларига киритилиши ЮИА клиник кўринишини башорат қилишга ёрдам бериб, диагностикасини такомиллаштиришга олиб келади, натижада рецидивлар сони камайиб шифохонага ётқизишдан воз кечишга олиб келади ва хар бир беморнинг 10 кунлик шифохонага ётқизилиши учун ўртача 1730000 сўмгача маблағни тежаш имконини берган, 105 бемор учун 181650000 сўмни ташкил этган. **Хулоса:** ЮИА билан оғриган беморларда эрта диагностика қилиш бюджет ва бюджетдан ташқари маблағларни бир беморга 1730000 сўмни иқтисод қилиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 9 та илмий анжуманларда, жумладан 5 та ҳалқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 28 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан, 2 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда, ва 1 таси Scopus журналида нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 109 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Диссертациянинг **кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган,

тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Ювенил идиопатик артрит ҳақида замонавий ғоялар**» деб номланган биринчи бобида, адабиёт шарҳи тақдим этилади. Шарҳ учта кичик бобдан иборат бўлиб, муаммонинг замонавий ҳолати ҳақида маълумотлар келтирилган, касалликнинг тарқалиши ва ривожланиш хавфи омиллари, болаларда ювенил идиопатик артритнинг ривожланиши ва кечишига иммунологик омилларнинг рўли, касалликнинг клиник хусусиятлари, С-реактив оксил, про- ва қаршилик кўрсатувчи цитокинлар каби яллиғланиш биомаркерларининг аҳамияти, шунингдек, ювенил идиопатик артритда буйракнинг зарарланиши ҳақида маълумотлар келтирилган. Диссертациянинг иккинчи бобида «**Текшириляётган беморларнинг хусусиятлари ва тадқиқот усуллари**» маълумотлар, шу жумладан да клиник материаллар ва лаборатория текширувлари ҳақида маълумотлар келтирилган.

Оилавий тиббиётда болалар касалликлари кафедрасининг клиник базаси бўлган “Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси кардио-ревматология бўлими” негизида 2021-2023-йилларда махсус тадқиқот усуллари амалга оширилди.

Асосий гуруҳни 7 ёшдан 17 ёшгача бўлган 105 нафар ЮИА билан оғриган бемор болалар ташкил қилди. Уларнинг 50 нафари ўғил болалар, 55 нафари қиз болалар бўлди. Назорат гуруҳини эса, Чилонзор тумани 35-оилавий поликлиникада профилактик текширувдан ўтган ўхшаш ёшдаги 40 нафар соғлом бола ташкил этди.

Барча беморларга 1. Клиник: беморнинг ҳаёти ва касаллик анамнезини йиғиш, ҳозирги соматик ҳолатнинг баҳоланиши ва динамикаси; 2. Лаборатор: умумий қон тахлили, умумий сийдик тахлили, биокимёвий қон тахлили (креатинин, мочевина), СРО, Ничипоренко тахлили, Шварц бўйича СКФ; 3. Иммунологик: Интерлейкинлар - ИЛ-6, ИЛ-17-А, Ўсимта некрози омили (ТНФ-алфа). 4. Инструментал: Штейнброкер бўйича функционал ҳолат баҳоланиши билан бўғимларнинг рентгенологик текшируви, буйрак ва сийдик чиқариш йўллариининг УЗИ; 5. Статистик тадқиқот усуллари.

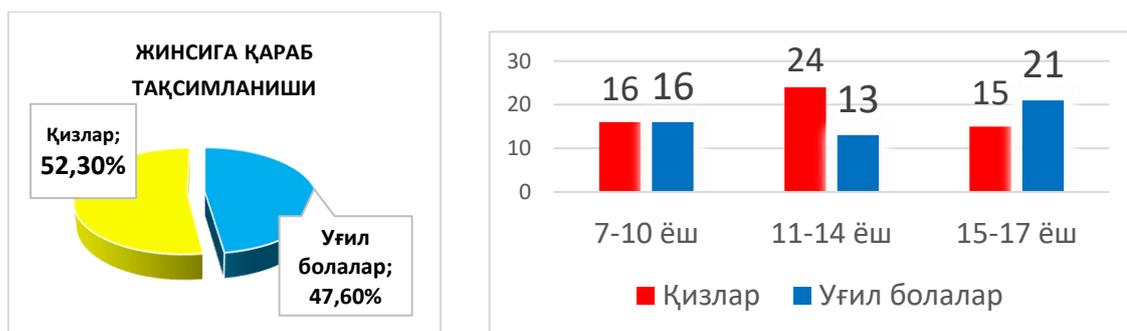
Иммунологик тадқиқотлар Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академиясининг инсон иммунологияси ва геномикаси институти репродуктив иммунология лабораториясида ўтказилди.

Тадқиқот натижаларининг статистик тахлили вариацион статистика усуллари билан, Statistica for Windows 6.0 дастурий таъминоти ёрдамида амалга оширилди. Маълумотлар умумий ёндашувлар билан статистик тахлил қилинди, натижалар ўртача танлов (M) ва ўртача стандарт хатолик (m) сифатида берилган; марказий тенденцияни ифода этувчи медиана (Me) ва 50% респондентларда кўрсаткичнинг тарқалишини ифодаловчи юқори ва пастки кватиллар (Q1—Q3), бунда Q1 — 25% процентиль, Me – 50% процентиль, Q3 — 75% процентиль. Таққосланадиган кўрсаткичларнинг ўртача

қийматларининг (P) ишончлилик даражаси Стюдент (t) критерийси бўйича баҳоланди. Корреляцион таҳлил Спирмен (Rs) ва Пирсон (r) усулларидан фойдаланган ҳолда ўтказилди.

Диссертациянинг учинчи бобида «**Болаларда ювенил идиопатик артрит касаллигининг клиник, лаборатор ва функционал хусусиятлари**», биз асосий гуруҳнинг текширилган беморлар орасида ЮИА тарқалишини таҳлил қилдик. 105 нафар беморнинг 55 нафари (52,3%) қиз болалар ва 50 нафари (47,6%) ўғил болалар бўлган, уларнинг ёши 7 дан 17 ёшгача (ўртача ёш 12,3 ёш). Текширилган беморларнинг ёш ва жинси бўйича тақсимланиши 1-расмда келтирилган. Қиз болалар ва ўғил болалар ўртасидаги нисбат 1,1:1 ни ташкил қилди. Тадқиқотга касаллик муддати 6 ойдан ошган болалар киритилди.

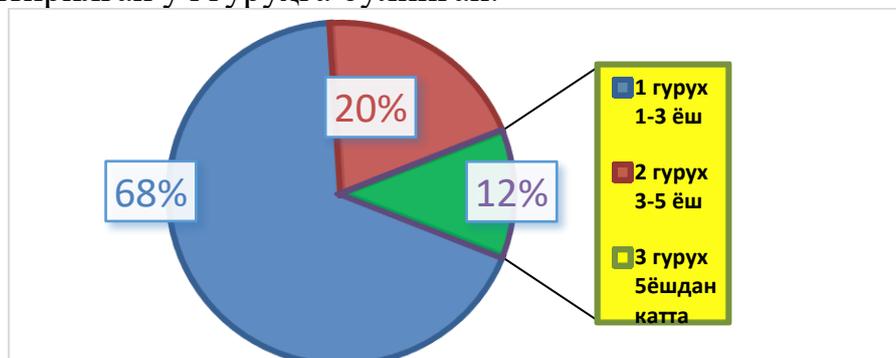
Асосий гуруҳдаги болаларнинг жинс бўйича тақсимоти шундан иборатки, 7-10 ёшли болалар гуруҳида касаллик ўғил ва қиз болаларда бир хил даражада учрайди (15,2%), 11-14 ёшли болалар гуруҳида эса касаллик қиз болаларда кўпроқ учрайди (22,8%), 15-17 ёшли ўсмирлар даврида эса ўғил болаларда кўпроқ кузатилади (20%) (1 расм).



1 расм. Текширилган беморларнинг ёши ва жинсига қараб тақсимланиши

Бизнинг маълумотларимиз кўплаб муаллифларнинг маълумотлари билан таққосланган ва жинсга қараб, биз текширган беморлар орасида қизлар бироз устунлик қилган.

Биз кузатган барча беморлар касалликнинг давомийлигига қараб, 2-расмда келтирилган уч гуруҳга бўлинган.



2 расм. Беморларнинг касалликнинг давомийлигига қараб тақсимланиши

Биз текширган беморларнинг ярмидан кўпи (68%) 1 йилдан 3 йилгача бўлган касаллик давомийлиги кузатилган, болаларнинг 12 фоизида 5 йилдан ортиқ давом этган касаллик бор эди.

ЮИА касаллигининг тажовузкорлигини ҳисобга олган ҳолда, ташхис қўйиш вақти катта аҳамиятга эга, чунки даволашнинг ўз вақтида бошланиши касалликнинг янада қулай прогнозига олиб келади.

ЮИА ривожланишининг қўзғатувчи омиллари, биз кузатган беморларда 3 расмда келтирилган.

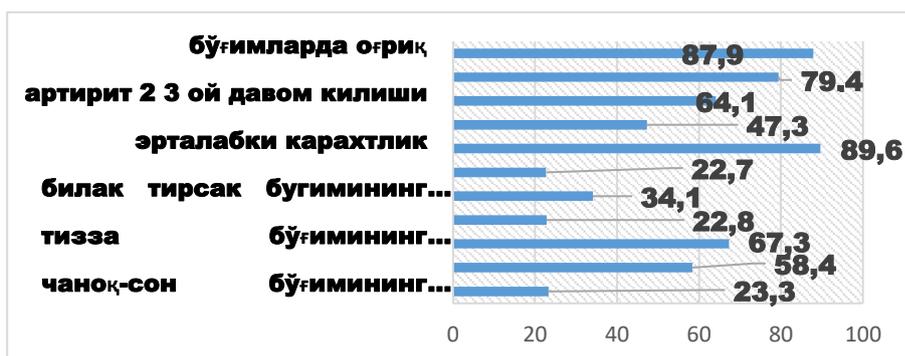


3 расм. ЮИА ривожланишининг қўзғатувчи омиллари

Диаграммадан кўришиб турибдики, беморларнинг аксариятида қўзғатувчи омил сифатида инфекция (43,4%), кейин эса совқотиш (31,8%) бўлган. Шунини таъкидлаш керакки, бўғим шаклининг полиартикуляр вариантыда қўзғатувчи омил инфекция, бўғим шаклининг олигоартикуляр вариантыда эса қўзғатувчи омил совқотиш эди.

Шундай қилиб, барча ёш тоифаларида ЮИА ривожланишининг қўзғатувчи омиллари аксарият ҳолларда инфекция ва совқотиш эканлиги аниқланди ($P < 0,05$).

Биз текширилган беморлар гуруҳлари орасида ЮИА диагностик клиник мезонларининг пайдо бўлиш частотасини таҳлил қилдик (4-расм).



4-расм. ЮИА учун клиник мезонларнинг учраш частотаси

Қуйидаги 4-расмда кўрсатилганидек, биз томонимиздан текширилган беморларнинг мутлақ кўпчилиги (67-63,8%) учун қуйидаги белгилар хос эди: 3 ой ёки ундан кўпроқ давом этадиган артрит (бўғимларда оғриқ, эрталабки карахтлик, иккинчи бўғимда 3 ойдан кейин пайдо бўлган артрит, бўғимларда шикастланишлар, бўғим бўшлиғига экссудат тўпланиши). Шикастланган бўғимда маҳаллий ҳарорат ошиши, оғриқ, шиш, деформация ва ҳаракатнинг чекланганлиги, терининг маҳаллий ҳароратининг ошиши кузатилди. Энг кўп

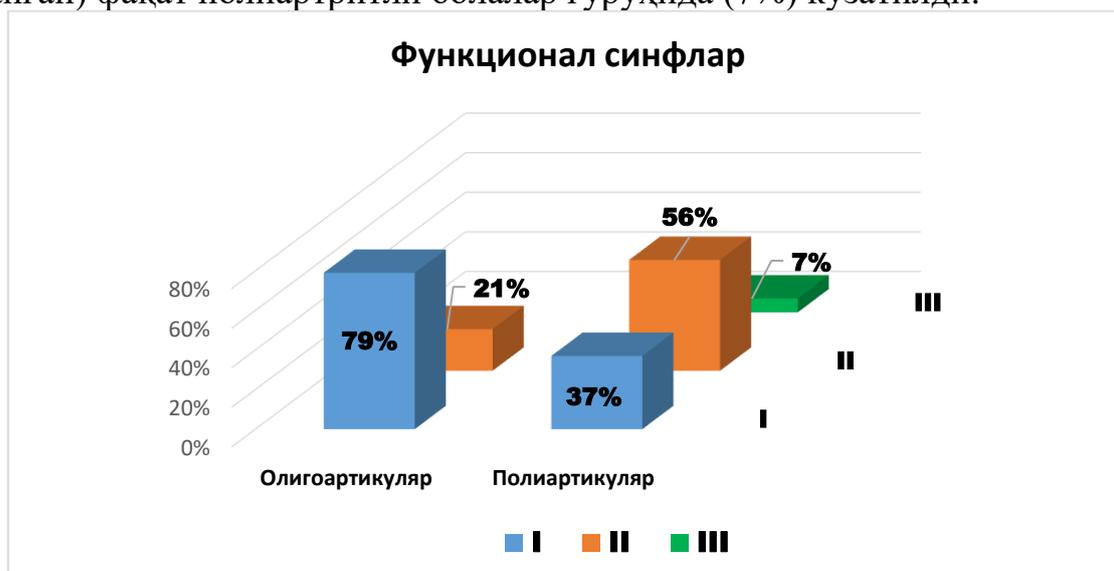
(48,5%) катта ва ўртача бўғимлар (тизза, оёқ бўғими, биллак, тирсак, сон) шикастланди.

Ревматологлар ассоциациясининг халқаро конгрессининг (ILAR, 2007 йил) таснифига кўра, бизнинг тадқиқотда олигоартрит шакли (58 бемор — 55,2%) кўпроқ қайд этилди, полиартрит эса 47 (44,8%) беморда учради.

Аҳолининг асосий гуруҳидаги болалар орасида ЮИА турининг жинсга боғлиқ учраш даражаси таҳлили шуни кўрсатдики, қизларда олигоартикуляр шакли кўпроқ кузатилган (60%; $P<0,05$), ўғил болаларда эса полиартикуляр шакли (46%; $P<0,05$) ЮИА қайд этилган.

Касалликнинг кечишига қараб бўғим синдроми хусусиятлари белгиланган, ва касалликнинг бу вариантыда оғриқли бошланиши билан кўпроқ ҳолларда қўл-оёқ тўпик, кафтлар ва тирсак бўғимлари таъсирланган (34,1% ва 22,8% мувофиқ; $P<0,05$). Шундай қилиб, касалликнинг бўғим шакли билан секин асталикда бошланиши артритнинг ривожланишига олиб келган, асосан тизза ва тўпик бўғимлари таъсирланган (67,3% ва 58,4% мувофиқ; $P<0,05$). Кейинги босқичларда қўл-оёқ тўпик ва тирсак бўғимлари кўпроқ қўшилган ($P<0,05$). Жараён ўртача даражада ривожланиб, продуктив ўзгаришлари устун бўлган.

Штейнброккер кўрсаткичларига кўра, болаларда ЮИА бўғимларининг функционал қобилиятини таққослаш (5-расм) шундан далолат бердики, олигоартикуляр шакли бўлган болаларнинг 79% ҳолларида I-функционал синф (бўғимларнинг функционал қобилияти сақланган) кўп кузатилган, полиартикуляр шакли бўлган болаларда эса 37% беморларда кузатилган. II-функционал синф (бўғимларнинг функционал қобилияти чекланган, лекин ўз-ўзини таъминлаш қобилияти чекланмаган) полиартикуляр шакли бўлган болаларда (56%) кўпроқ кузатилган. III-фаолият даражаси (бўғимларнинг функционал қобилияти чекланган ва ўз-ўзини таъминлаш қобилияти чекланган) фақат полиартритли болалар гуруҳида (7%) кузатилди.



5-расм. Штейнброккер бўйича текширувдан ўтган беморларда бўғимларнинг функционал қобилияти даражаси.

Тадқиқотда бўғим синдромининг ўзгача хусусиятларини жинсга қараб ўрганиш натижасида, ўғил болаларда экссудатив компонент камроқ намоён бўлганлиги аниқланди (7-6,6%; $P < 0,05$), бунда асосан тўқима-дистрофик ўзгаришлар устунлик қилган (24-22,8%; $P < 0,05$), ва бу ўзгаришлар оёқларнинг пастки қисмидаги бўғимларда (сон, тизза, болдир-товон бўғимларида) кўпроқ кузатилган. Қизларда эса касалликнинг бошланғич босқичларида юқори қисмдаги бўғимларда – (қўл, тирсак, ва қўл бармоқларининг кичик бўғимларида) экссудация кўпроқ кузатилган (34-32,3%; $P < 0,05$).

Касаллик хавфини оширадиган сабаблар орасида, болаларда ювенил идиопатик артрит (ЮИА) оғир кечишига олиб келадиган, ремиссия ҳолатида бўлган ва таҳлил натижаларига таъсир этмаган, турли қўшимча касалликларни таъкидлаш керак. Бизнинг асосий гуруҳдаги кўпчилик беморларда қўшимча касаллик сифатида турли даражадаги камқонлик ва сурункали тонзиллит кузатилган (мувофиқ равишда 56,1% ва 48,5%; $P < 0,05$).

Шуни таъкидлаш жоизки, катта мактаб ёшидаги ЮИА билан оғриган болаларда ҳамроҳ касалликлар тузилиши ўзгарган, касалликлар нозологик шакллари кенгайган, ва узоқ муддат давом этувчи, қайталанувчи касалликлар улуши ошган. Соғлом болалар гуруҳида ҳамроҳ касалликлар кузатилмаган.

Жадвал 1.

Биокимёвий таҳлил кўрсаткичлари болаларда ЮИА вариантыга қараб, буйрак шикастланган ва шикастланмаган ҳолатлар бўйича

Кўрсаткичлар	Олигоартикуляр шакли		Полиартикуляр шакли		Назорат гуруҳи	Ишончлик
	шикастланган	шикастланмаган	шикастланган	шикастланмаган		
Мочевина	11,9±1,3	7,4±1,2	22,1±0,8	19,3±0,4	4,8±0,4	$p < 0,014$
Креатинин	126,7±0,01	108,2±3,10	236,8±3,9	218,2±0,04	78,1±2,3	$p < 0,044$

Эслатма: p – таққосланаётган гуруҳлар ўртасидаги кўрсаткичлар ишончлиги.

1-жадвалдан кўриниб турибдики, беморлар нефропатия билан полиартикуляр шаклда мочевина ($22,1 \pm 0,8$; $P < 0,014$) ва креатинин ($236,8 \pm 3,9$; $P < 0,044$) нинг буйрак шикастланишсиз олигоартикуляр шаклга ва назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада ошди, бу ҳам буйрак функцияси бузилганлигини кўрсатиши мумкин ва қўшимча эътибор ва текширишни талаб қилади.

Функционал тадқиқот усуллари орасида биз шикастланган бўғимларнинг рентгенологик текширувини ўтказдик, бу бизга унинг шикастланиш даражасини баҳолаш ва мезонларга мувофиқ анатомик ўзгаришлар босқичини аниқлаш имконини беради.

Касалликнинг биринчи ойларида асосий рентгенологик кўрсаткич эпифиз остеопорози, эпифизнинг суяк тузилишининг кичик бўғимли қайта тузилиши ҳисобланади. Кейин эрозиялар пайдо бўлади. Прогрессив артрит белгиларининг ривожланишини акс эттирувчи ЮИА рентген босқичларига кўра, қуйидаги ўзгаришлар аниқланди: текширилган беморларнинг ярмида 55,2% Штейнброккер бўйича анатомик ўзгаришларнинг биринчи босқичига эга, яъни - эпифиз остеопорози, беморларнинг 1/3 қисмида (33,3%) қўшма

бўшлиқнинг торайиши ва битта эрозия мавжудлигини қайд этдик. Касалликнинг давомийлиги 3 йилдан ортиқ бўлган полиартикуляр (1,9%) вариант билан оғриган иккита беморда деструкция билан намоён бўлди.

Ушбу тадқиқотда биз ЮИА билан оғриган болаларда нефропатиянинг клиник ва лаборатор хусусиятларини ўргандик (2-жадвал). Биз текширган ЮИА билан оғриган беморларда, нефропатия билан касалланиш ҳолатларини таҳлил қилдик, унинг давомида асосий гуруҳдаги 105 нафар боланинг 51 тасида (48,5%) нефропатия аниқланди (3-жадвал). ЮИА полиартикуляр вариантыда, ЮИА олигоартикуляр билан оғриган болалар гуруҳига нисбатан, нефропатия устунлик қилди ва 76,5% ни ташкил этди (47 бемордан 35 нафари), олигоартритли болаларда эса 27,5% (58 бемордан 16 бемор) ҳолларда аниқланган.

Бизнинг тадқиқотимиздаги гендер градацияси, адабиёт маълумотларида ҳам келтирилган каби, барча гуруҳларда ўғил болаларда нефропатия устунлик қилганини кўрстади.

Жадвал 1.

ЮИА билан оғриган болаларда нефропатияларнинг учраш частотаси

ЮИА шакли	Асосий гуруҳ. n = 105	%	Нефропатия билан касалланган болалар n = 51	
			олигоартрит	полиартрит
Олигоартикуляр	58	55,2	16	27,5 %
Полиартикуляр	47	44,8	35	76,5 %

Кузатув даврида ЮИА билан оғриган, нефропатия белгилари бор болаларнинг ёши ўртача бир хил бўлиб, $11,08 \pm 0,3$ ёшни ташкил этди. Бундан ташқари, кузатув бошида буйрак шикастланиши бўлган ПЮИА билан оғриган болалар нефропатияси бўлмаган гуруҳга қараганда анча катта эди ($p < 0,05$). Бинобарин, нефропатия билан оғриган болалар гуруҳида ЮИА касаллигининг давомийлиги, буйрак шикастланиши бўлмаган беморларга қараганда анча юқори эди ($p < 0,05$).

Кейинчалик, биз Шварц формуласидан фойдаланган ҳолда қон зардобидаги мочевино ва креатинин даражасини (1-жадвал) ва беморларнинг ушбу тоифасида гломеруляр филтрация тезлигини (СКФ) ўргандик (3-жадвал).

Жадвал 3.

ЮИА билан оғриган болаларда буйракларнинг Шварц формуласига мувофиқ функционал ҳолатининг кўрсаткичлари

Буйракларнинг функционал ҳолати	СКФ киймати (мл/мин/1,73м ²)	Нефропатия билан касалланган болалар n = 54			
		олигоартрит		полиартрит	
СКФ нинг дастлабки пасайиши билан БШ, n=32	60-89	13	12,3%	28	26,6%
СКФ нинг ўртача пасайиши билан БШ, n=11	30-59	4	3,8%	9	8,5%

3-жадвалга кўра, гломеруляр филтрация тезлиги қондаги креатинин концентрациясининг патологик ўсишига қараб ўзгарганлиги аниқ ва тадқиқот вақтида ПЮИА билан оғриган 41 беморда (39%; $p < 0,05$) гломеруляр филтрациянинг дастлабки пасайиши билан буйрак шикастланиши (БШ) ўрнатилди, 13 (12,3%; $p < 0,05$) эса буйракларнинг функционал ҳолатини акс эттирувчи СКФ да ($P < 0,001$) ўртача пасайиш билан БШ кузатилди. Улардан нефропатияли полиартикуляр шакли бўлган болаларда СКФ нинг бузилиши ЮИА нинг олигоартикуляр варианты бўлган болаларга қараганда 2,1 баравар кўпроқ қайд этилган ($p < 0,05$).

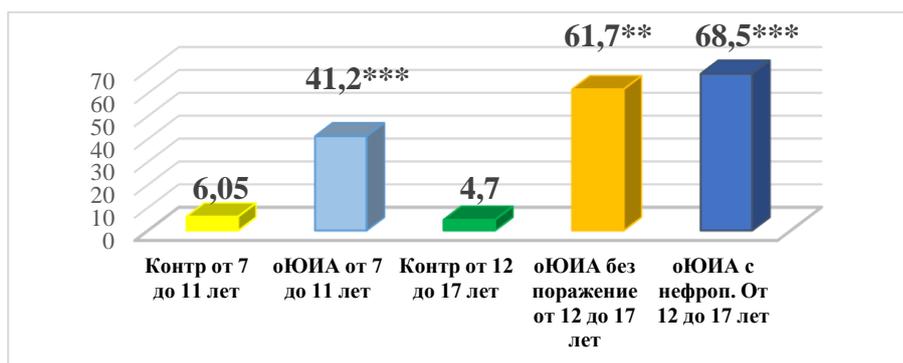
Диссертациянинг “Ювенил идиопатик артрит касаллигининг иммунологик хусусиятлари» деб номланган тўртинчи бобида, оғир кечишини эрта ташхислаш, шунингдек, ЮИАда буйрак шикастланиши учун дифференциал ёндашувлар асосланади.

Маълумотларга асосланиб, ушбу тадқиқотда ПЮИА билан оғриган 105 болада яллиғланишга қарши цитокинлар (ИЛ-6, ИЛ-17А) ва ўсимта некрози омил-алфа (ТНФа) синтезининг хусусиятлари ўрганилди, улар кичик типларга қараб: 2 гуруҳга бўлинган: олигоартикуляр ЮИА (оЮИА) бўлган 58 бемор болалар ва полиартикуляр ЮИА (пЮИА) бўлган 47 касал болалар. 40 нафар деярли соғлом, патологияси йўқ болалар ҳам ўрганилди. Шунини таъкидлаш керакки, тадқиқотда 7 ёшдан 17 ёшгача бўлган болалар иштирок этди, улар Ж.Б.Соломоннинг концепциясига кўра, 2 кичик гуруҳга бўлинган (7 ёшдан 11 ёшгача бўлган болалар ва 12 ёшдан 17 ёшгача бўлган болалар). Кичик гуруҳларга тақсимлаш жараёнида: 12 ёшдан 17 ёшгача бўлган оЮИА билан оғриган болаларда ($n=37$) 16 болада буйрак шикастланиши (нефропатия) билан оЮИА бўлган, 21 болада эса буйраклар шикастланмаган. 7 ёшдан 11 ёшгача бўлган ($n=21$) оПЮИА билан оғриган болаларда буйраклар шикастланмаган. ЮИА билан оғриган болаларда 7 ёшдан 11 ёшгача бўлган ($n = 21$) 3 болада буйрак шикастланишисиз пЮИА ва 18 болада нефропатия билан пЮИА бор эди. 12 ёшдан 17 ёшгача бўлган пЮИА билан оғриган болаларда 8 беморда буйрак шикастланишисиз пЮИА ва 17 болада нефропатия билан пЮИА бор эди.

Иммунологик тадқиқотларнинг биринчи босқичи турли ёшдаги оПЮИА билан оғриган болалар гуруҳида асосий яллиғланишга қарши цитокинларнинг даражасини аниқлаш эди (6, 7, 8-расм).

6 жадвал

оЮИА билан оғриган болалар гуруҳларида зардоб таркибида ИЛ-6, пг / мл.

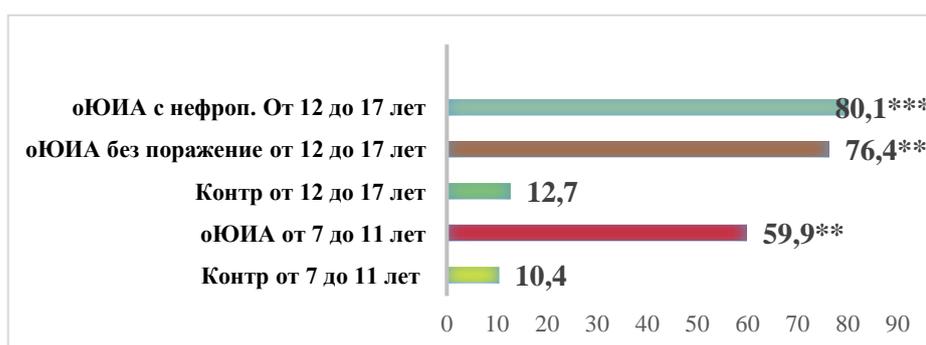


Эслатма: * - назорат гуруҳи маълумотлари билан солиштирганда сезиларли (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$).

6-расмдан кўриниб турибдики, оПЮИА билан оғриган болалар гуруҳларида ИЛ-6 даражасини таҳлил қилиш сезиларли даражада ортган қийматларни аниқлади. Шундай қилиб, 7 ёшдан 11 ёшгача бўлган оЮИА билан оғриган болалар гуруҳида ИЛ-6 концентрацияси 6,8 барабар кўпайди, ўртача қиймат $41,2 \pm 1,08$ пг/мл ($P < 0,001$), ҳолбуки, деярли соғлом болаларда, худди шу ёшда бу кўрсаткич $6,05 \pm 0,55$ пг/мл ни ташкил этди. Шунингдек, буйрак шикастланмаган оЮИА билан оғриган 12 ёшдан 17 ёшгача бўлган болаларда иммун жавоб воситачисининг ўрганилган даражаси меъёрий кўрсаткичлардан 10 барабар кўпроқ ошиб кетгани ва ўртача $61,7 \pm 1,17$ пг / мл ни ташкил этгани аниқланди. ($p < 0,001$) назорат гуруҳидаги бир хил ёшдаги болаларнинг кўрсаткичларига нисбатан $7,4 \pm 0,38$ пг/мл. Нефропатия билан оПЮИА билан оғриган 12 ёшдан 17 ёшгача бўлган болаларда ўртача $68,59 \pm 1,21$ пг / мл ($p < 0,001$) ни ташкил этди.

оЮИА билан оғриган болаларда ИЛ-6 нинг юқори даражаси яллиғланиш жараёнлари ва ушбу турдаги ЮИАнинг характерли хусусиятлари, жумладан бўғимларнинг яллиғланиши, синовиал гиперплазия, макрофагларнинг фаоллашиши, иммун тизимининг дисрегуляцияси ва ирсий омиллар билан боғлиқ.

Олинган қийматлар оЮИА билан оғриган 7 ёшдан 11 ёшгача бўлган болаларда яллиғланиш реакциясининг ўткир босқичи мавжудлигини кўрсатади, бу ерда сурункали касалликларнинг кучайиши ва/ёки қайталаниши кузатилади. Бироқ, 12 ёшдан 17 ёшгача бўлган болаларда ИЛ-6 нинг кўпайиши нафақат яллиғланиш реакциясининг кучайиши, балки ИЛ-6 репродуктив тизимда муҳим аҳамиятга эга бўлган балоғат даври билан ҳам изоҳланади. жинсий гормонлар синтези ва гаметогенез жараёни.



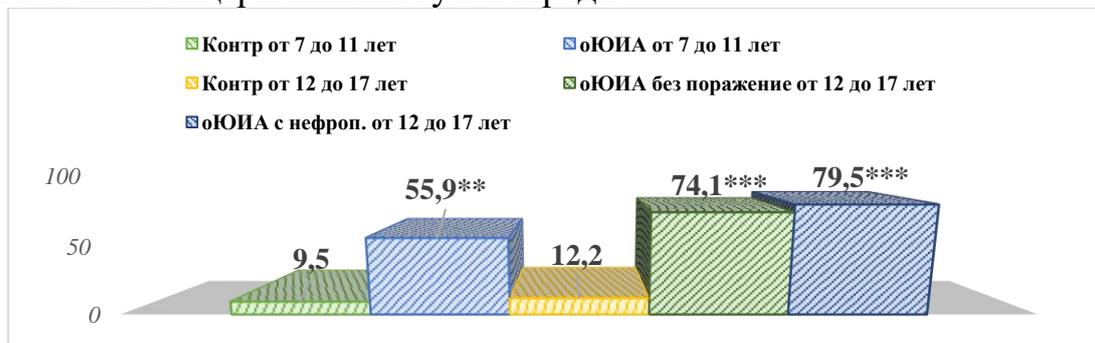
7-расм. аЮИА билан оғриган болалар гуруҳларида ТНФ а нинг зардоб концентрацияси, пг / мл.

Эслатма: * - назорат гуруҳи маълумотлари билан солиштирганда сезиларли (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$).

7-расмда кўрсатилган, олинган натижалардан кўриниб турибдики, назорат гуруҳига нисбатан оПЮИА билан оғриган текширилган болаларда ТНФа нинг сезиларли ўсишини аниқлади. Шундай қилиб, 7 ёшдан 11 ёшгача бўлган оЮИА билан оғриган болалар гуруҳида ТНФа даражаси 5,5 барабарга кўпайди ва ўртача $56,9 \pm 1,47$ пг/мл ($P < 0,001$) ни ташкил этди, худди шу ёшдаги

амалда соғлом болаларда бу кўрсаткич $10,4 \pm 0,36$ пг/мл ташкил этди. Шунингдек, буйраклари шикастланмаган оЮОИА билан оғриган 12 ёшдан 17 ёшгача бўлган болаларда иммун реакциясининг ўрганилаётган воситачисининг таркиби меъерий кўрсаткичлардан 7,3 бараварга ошиб кетганлиги, ўртача қиймати $76,4 \pm 1,08$ пг/мл ($P < 0,001$), 12 ёшдан 17 ёшгача бўлган болаларда нефропатия билан оғриган оЮОИА меъерий кўрсаткичлардан 8,7 баравар ошди, ўртача қиймат $80,17 \pm 1,19$ пг / мл ($P < 0,001$), болаларнинг кўрсаткичларига нисбатан. ўртача назорат гуруҳида $12,7 \pm 0,80$ пг / мл бўлган.

ТНФ-а даражасининг ортиши ҳақидаги топилмаларимиз шуни кўрсатадики, ТНФа секрецияси оПЮОИА билан оғриган барча болаларда фаол касаллик билан боғлиқ яллиғланиш реакциясининг кучайишига ёрдам беради. Бирок, нефропатия билан оғриган 12 ёшдан 17 ёшгача бўлган болалар гуруҳидаги максимал кўрсаткичлар синтезнинг кучайиши нафақат бўғимларнинг яллиғланиши билан боғлиқлигини кўрсатади, бу эса суякларни деструктив жараёнларга олиб келади, бу эса синовиумнинг ўзгаришига олиб келади, бу ерда иммун ҳужайраларининг инфилтрацияси кузатилиши мумкин, бу ТНФ-а нинг чиқарилишини кучайтиради.



8-расм. оЮОИА билан оғриган болалар гуруҳларида ИЛ-17А нинг зардоб даражаси, пг / мл.

Эслатма: * - назорат гуруҳи маълумотлари билан солиштирганда сезиларли (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$).

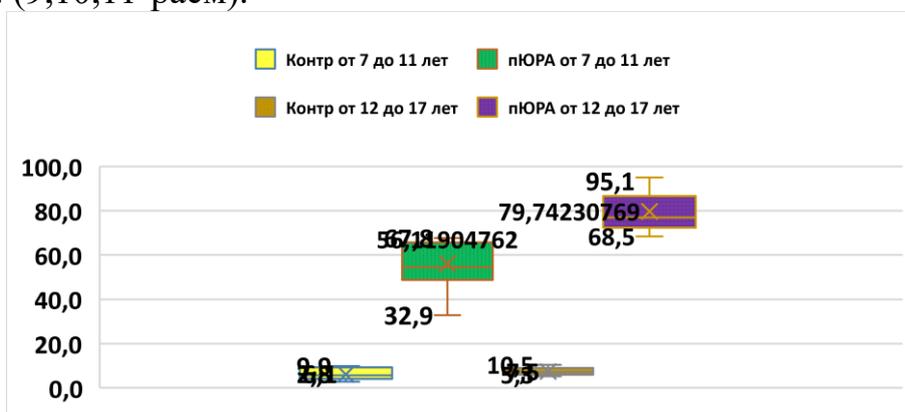
Олинган маълумотларга кўра, 8-расмда кўрсатилганидек, ИЛ-17А даражасини ўрганиш болаларнинг барча текширилган гуруҳларида сезиларли даражада ошди. Шундай қилиб, 7 ёшдан 11 ёшгача бўлган оЮОИА билан оғриган болалар гуруҳида ИЛ-17А синтези 5,9 бараварга, ўртача $55,9 \pm 0,98$ пг / мл ($P < 0,001$) га ошди, ҳолбуки амалда соғлом болаларда. худди шу ёшда бу кўрсаткич $9,51 \pm 0,56$ пг/мл ни ташкил этди. Шунингдек, буйраклари шикастланмаган оЮОИА билан оғриган 12 ёшдан 17 ёшгача бўлган болаларда иммун жавоб воситачисининг ўрганилган даражаси меъерий кўрсаткичлардан 7,8 баравар кўпроқ ошиб кетгани ва ўртача $74,1 \pm 1,98$ пг / мл ни ташкил этгани аниқланди ($P < 0,001$) ва 12 ёшдан 17 ёшгача бўлган болаларда нефропатия билан оғриган оЮОИА билан у меъерий кўрсаткичлардан 9,2 баравар кўпроқ ошди ва кўрсаткичлар бўлса, ўртача $79,5 \pm 1,75$ пг/мл ($P < 0,001$) ни ташкил этди, ўртача назорат гуруҳида бир хил ёшдаги болалар $12,2 \pm 0,66$ пг/мл эди.

Қон зардобида ИЛ-6, ТНФ-а ва ИЛ-17А сезиларли даражада ошиши оЮОИА билан оғриган болаларда аниқланган, 12 ёшдан 17 ёшгача бўлган болалар гуруҳида, айниқса нефропатияли оЮОИА билан солиштирганда. 7 ёшдан 11 ёшгача бўлган болаларга. ИЛ-6, ТНФ-а ва ИЛ-17А нинг юқори

даражалари олигоартикуляр ЮИА фаоллиги ва оғир кечишининг биомаркерлари бўлиб хизмат қилиши мумкин, бу даволаш стратегиясини танлаш учун муҳимдир. Умуман олганда, оЮИАдаги цитокинлар даражасидаги ёшга боғлиқ фарқларни аниқлаш касалликнинг патогенезини аниқроқ тушуниш ва турли ёшдаги болалар учун индивидуал даволаш стратегиясини ишлаб чиқиш учун муҳимдир.

Шундай қилиб, турли ёшдаги оПЮИА билан оғриган болалар гуруҳида ўтказилган иммунологик тадқиқотларга кўра, Th1 ва Th17 иммун жавобларининг номунособиблиги билан оғир гиперцитокинемия аниқланган.

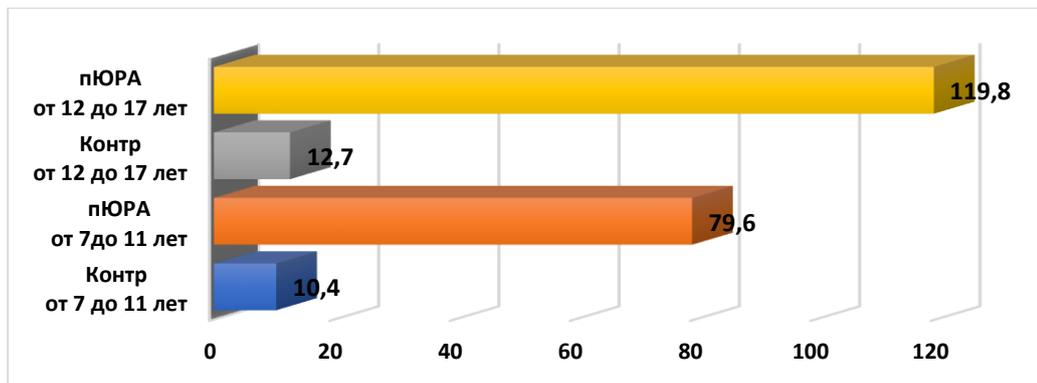
Мақсадларга кўра, иммунологик тадқиқотнинг навбатдаги босқичи буйрак етишмовчилиги бўлган пЮИА билан оғриган турли ёшдаги болаларда цитокин ҳолатини (юқорида ўрганилган иммун жавоб воситачилари орқали) аниқлаш эди. (9,10,11-расм).



9-расм. пЮИА билан оғриган болалар гуруҳларида зардоб ИЛ-6 таркиби, пг / мл.

9-расмда кўриниб турибдики, 7 ёшдан 11 ёшгача бўлган пЮИА билан касалланган болалар гуруҳида иммун жавобнинг ушбу воситачиси ИЛ-6 концентрацияси 7,5 баравар кўпайган, ўртача қиймати $56,11 \pm 2,10$ пг/мл ($P < 0,001$), худди шу ёшдаги назорат гуруҳидаги болаларда эса бу кўрсаткич $6,05 \pm 0,55$ пг/мл ни ташкил этди. Шунингдек, пЮИА билан оғриган 12 ёшдан 17 ёшгача бўлган болаларда ушбу цитокиннинг даражаси меъерий кўрсаткичлардан 10,7 баравар ошиб кетгани ва ўртача кўрсаткичларга нисбатан $79,74 \pm 1,57$ пг / мл ($P < 0,001$) ни ташкил этгани аниқланди. бир хил ёшдаги назорат гуруҳидаги болалар $7,4 \pm 0,38$ пг / мл.

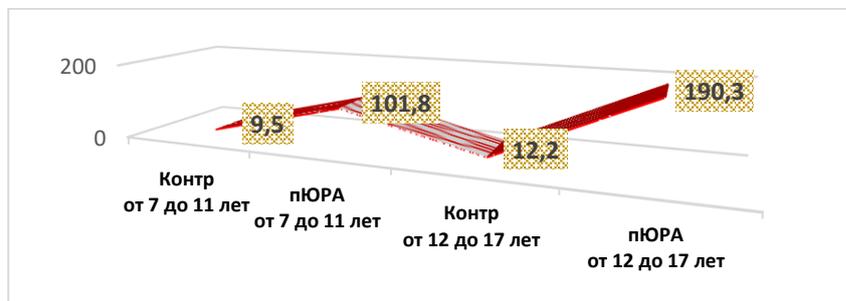
Қон зардобида ИЛ-6 концентрациясининг таҳлили текширилган беморларнинг барча гуруҳларида ўсишни кўрсатди, аммо максимал қийматлар 12 ёшдан 17 ёшгача бўлган пЮИА билан оғриган болалар гуруҳида қайд этилган.



10-расм. пЮИА билан оғриган болалар гуруҳларида ТНФа нинг зардоб концентрацияси, пг / мл.

Эслатма: * - назорат гуруҳи маълумотлари билан солиштирганда сезиларли (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$).

Тадқиқотлар назорат гуруҳига нисбатан пЮИА билан оғриган болаларда ТНФа нинг сезиларли даражада ошишини аниқлади. Шундай қилиб, пЮИА билан касалланган 7 ёшдан 11 ёшгача бўлган болалар гуруҳида ТНФа даражаси 6,3 баравар кўпайди ва ўртача $79,68 \pm 1,33$ пг / мл ($P < 0,001$) ни ташкил этди, худди шу ёшдаги амалда соғлом болаларда бу кўрсаткич. $10,4 \pm 0,36$ пг/мл. Шунингдек, пЮИА билан оғриган 12 ёшдан 17 ёшгача бўлган болаларда иммунитет реакциясининг ўрганилган воситачисининг таркиби меъёрий қийматлардан 9,4 баравар ошиб кетганлиги, ўртача қиймати $119,82 \pm 3,42$ пг / мл ($P < 0,001$) бўлганлиги аниқланди.) ўртача назорат гуруҳининг бир хил ёшдаги болалари учун кўрсаткичларга нисбатан $12,7 \pm 0,80$ пг / мл ни ташкил этган



11-расм. пЮИА билан оғриган болалар гуруҳларида ИЛ-17А нинг зардоб даражаси, пг / мл.

Эслатма: * - назорат гуруҳи маълумотлари билан солиштирганда муҳим (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$).

Олинган маълумотларга кўра, 11-расмда кўрсатилгандек, зардоб ИЛ-17А даражасини ўрганиш барча текширилган болалар гуруҳларида сезиларли даражада ошганлигини аниқлади ва максимал қийматлар пЮИА билан оғриган болалар гуруҳида 12 дан 17 гача қайд этилган. Шундай қилиб, 6 ёшдан 11 ёшгача бўлган пЮИА билан касалланган болалар гуруҳида ИЛ-17А экспрессияси 8,4 баравар кўпайди, ўртача қиймат $101,88 \pm 2,48$ пг / мл ($P < 0,001$), амалда соғлом болаларда эса, худди шу ёшда бу кўрсаткич $9,51 \pm 0,56$ пг/мл ни ташкил этди. Шунингдек, пЮИА билан оғриган 12 ёшдан 17 ёшгача бўлган болаларда ўрганилган цитокин даражаси меъёрий кўрсаткичлардан 15 баравар кўпроқ ошиб кетгани ва ўртача $190,3 \pm 17,33$ пг/мл

($P < 0,001$) ни ташкил этгани аниқланди. бир хил ёшдаги назорат гуруҳидаги болаларнинг кўрсаткичлари ўртача $12,2 \pm 0,66$ пг / мл ни ташкил этди.

Шундай қилиб, турли ёшдаги оЮИА ва пЮИА билан оғриган болалар гуруҳларида ўтказилган иммунологик тадқиқотлар иммун жавобнинг Th1- ва Th17-боғланишларида номуносивлик билан яллиғланишга қарши цитокинларнинг синтези кучайганлигини аниқлади. Ювенил артритнинг ўрганилган кичик турлари бўлган болалар ва ўсмирларнинг қон зардобиди ИЛ-6, ТНФ-а ва ИЛ-17А концентрациясининг назорат гуруҳига нисбатан статистик жиҳатдан сезиларли ўсиши қайд этилди; иммун жавобнинг ЮИА полиартикуляр шаклида аниқланган ИЛ-6, ТНФ-а ва ИЛ-17А нинг юқори даражалари ЮИА субтиплари фаоллиги ва зўравонлигининг биомаркерлари бўлиб хизмат қилиши мумкин. Умуман олганда, аЮИА ва пЮИАдаги цитокинлар даражасидаги ёшга боғлиқ фарқларни таъкидлаш касалликнинг патогенезини аниқроқ тушуниш ва турли ёшдаги болалар учун индивидуал даволаш стратегияларини ишлаб чиқиш учун муҳимдир.

Барча санаб ўтилган маълумотлардан, шунингдек, олдинги бобларда ёзилганидек, биз ЮИА кечиши ҳақида муҳим маълумот берадиган иммунологик кўрсаткичларни танладик. Адабиёт маълумотларига асосланиб, биз цитокин профилини (ИЛ-6, ИЛ-17А, ТНФа), шунингдек, баъзи клиник таҳлилларни (лейкоцитлар, СРБ, мочевино, креатинин, Нечипоренко сийдик таҳлили (сийдикдаги лейкоцитлар сони) РФ, СКФ ўргандик. Текширувдан ўтган болаларнинг умумий сони пЮИА билан оғриган 105 кишини ташкил этди, улар кичик типларига қараб 2 гуруҳга бўлинган (58 бемор олигоартикуляр ЮИА (оЮИА) ва 47 касал болалар полиартикуляр ЮИА (пЮИА)). Шунини таъкидлаш керакки, тадқиқотда ЖБСоломон концепциясига кўра 2 кичик гуруҳга (7 ёшдан 11 ёшгача бўлган болалар ва 12 ёшдан 17 ёшгача бўлган болалар) бўлинган 7 ёшдан 17 ёшгача бўлган болалар иштирок этди.

Кўриб чиқиладиган кўрсаткичлар ўртасидаги боғлиқликни ўрганиш тадқиқот ишининг асосий вазифаларидан биридир. Мақсадларга асосланиб, биз ҳар бир алоҳида гуруҳ учун танланган кўрсаткичлар ўзига хос хусусиятлари билан корреляция таҳлилинини ўтказдик.

Биринчи корреляция таҳлили оПЮИА билан оғриган болалар гуруҳида ўтказилди. Бизнинг тадқиқотимизда 9 та асосий клиник ва иммунологик кўрсаткичлар таҳлил қилинди: 1) ИЛ-6; 2) ИЛ-17А; 3) ТНФа; 4) лейкоцитлар сони; 5) СРБ; 6) мочевино; 7) креатинин; 8) Нечипоренко бўйича сийдик таҳлили (лейкоцитлар сони); 9) РФ. Корреляция қийматлари ўртача ($p=0,3-0,69$) ва юқори ($p=0,7-1,0$) сифатида белгиланган.

Назорат гуруҳидаги оПЮИА билан оғриган болаларда клиник ва иммунологик кўрсаткичларнинг корреляцион таҳлили ўртача даражадаги 20 та уланиш мавжудлигини кўрсатди. Ушбу гуруҳда юқори даражадаги аҳамиятга эга бўлган 8 та уланиш топилди. Назорат гуруҳида бу уланишлар нормал корреляция сифатида баҳоланди, чунки бу контингент мутлақо соғлом назорат сифатида танланган.

7 ёшдан 11 ёшгача бўлган оЮИА билан тадқиқот гуруҳида қуйидаги корреляциялар аниқланди (4-жадвал). Ушбу гуруҳда СРБ кўп кучли

корреляцияга эга эди: 6 та кучли корреляция (ИЛ-6, ИЛ-17А, ТНФа, лейкоцитлар сони, креатинин ва РФ ($p=0,70-0,74$)).

Бундан ташқари, бошқа кучли корреляциялар мавжуд эди: ИЛ-6 ва ТНФа ($p=0,74$), ТНФа ва лейкоцитлар сони ($p=0,78$), лейкоцитлар сони ва мочевино ($p=0,74$), лейкоцитлар сони ва Нечипоренко ($p=0,71$), мочевино ва креатинин ($p=0,88$).

Юқорида таърифланганидек, 12 ёшдан 17 ёшгача бўлган оПЮИА билан оғриган 21 беморда нефропатия йўқ эди. Корреляция таҳлилини ўтказишда корреляциялар 7 ёшдан 11 ёшгача бўлган оПЮИА билан оғриган гуруҳдагиларга ўхшаш эди.

Аммо фарқлар ҳам бор эди. Масалан, ИЛ-6 ИЛ-17А, ТНФа ва лейкоцитлар сони ($p=0,70-0,75$) ва СРБ ИЛ-17А, ТНФа ва Нечипоренко ($p=0,70-0,72$) билан кучли алоқага эга эди. Бундан ташқари, ўрта даражадаги корреляция билан 22 та уланиш топилди.

Жадвал 4

7 ёшдан 11 ёшгача оЮИА билан оғриган корреляция кўрсаткичлари

	ИЛ-6	ИЛ-17А	TNF α	лейк	СРБ	моче вин	креа тин	Нечи по	РФ
ИЛ-6	1,00								
ИЛ-17А	0,65	1,00							
TNF α	0,74	0,58	1,00						
лейк	0,62	0,51	0,78	1,00					
СРБ	0,71	0,77	0,70	0,74	1,00				
мочевин	0,49	0,18	0,41	0,74	0,35	1,00			
креатин	0,41	0,45	0,49	0,59	0,74	0,88	1,00		
Нечипор	0,58	0,27	0,18	0,71	0,51	0,54	0,44	1,00	
РФ	0,45	0,44	0,38	0,45	0,70	0,42	0,19	0,65	1,00

Адабиётда айтилганидек (Шалсчеид К. ва бошқалар, 2014), буйрак шикастланиши оЮИА билан оғриган болаларда ҳам учрайди, бу нефропатиянинг дастлабки белгисини кўрсатади ва ҳатто оЮИА ҳолатида ҳам еҳтиёткорлик билан ташхис қўйиш зарурлигини таъкидлайди. 12 ёшдан 17 ёшгача бўлган оЮИА билан оғриган буйрақлар шикастланиши билан оғриган беморлар гуруҳида ўрганилаётган кўрсаткичлар ўртасида 32 та корреляция аниқланган, улардан 11 таси юқори даражадаги аҳамиятга эга ва 21 таси ўртача даражага эга (5-жадвал).

5-жадвал

Буйракнинг шикастланиши билан 12 ёшдан 17 ёшгача бўлган оЮИА билан оғриган корреляция кўрсаткичлари

	ИЛ-6	ИЛ-17А	TNF α	лейк	СРБ	моче евин	креа тин	Нечи ипо	РФ
ИЛ-6	1,00								
ИЛ-17А	0,72	1,00							
TNF α	0,89	0,57	1,00						
лейк	0,70	0,70	0,67	1,00					
СРБ	0,71	0,62	0,76	0,74	1,00				
мочевин	0,59	0,57	0,31	0,49	0,75	1,00			
креатин	0,48	0,55	0,48	0,37	0,64	0,49	1,00		
Нечипор	0,17	0,43	0,34	0,68	0,51	0,68	0,24	1,00	
РФ	0,73	0,49	0,71	0,35	0,71	0,27	0,17	0,42	1,00

Шундай қилиб, ИЛ-6 кўплаб корреляцияларга эга эди; ИЛ-17А, ТНФа, лейкоцитлар сони, СРБ ва РФ ($p = 0,72-0,89$), шунингдек, мочевино ва креатинин ($p = 0,48$ ва $p = 0,59$) билан заиф алоқалар билан 5 та кучли алоқалар аниқланди. Бундан ташқари, СРБ ТНФа ($p = 0,76$), лейкоцитлар сони ($p = 0,74$) ва мочевино ($p = 0,75$) билан кучли боғлиқликка эга эди. СРБ ва РФ ҳам кучли муносабатларни кўрсатди ($p = 0,71$).

пЮИА билан оғриган назорат гуруҳида оЮИА учун назорат гуруҳидаги каби ўхшаш корреляциялар топилди. Бу ёшга боғлиқ ўзгаришларга қарамай, одатда танланган кўрсаткичлар ўхшаш корреляцияни намойиш этиши билан изоҳланади.

7 ёшдан 11 ёшгача бўлган пЮИА билан оғриган гуруҳда корреляциялар (6-жадвал) қуйидаги кўрсаткичлар жуфтлигида кучли ижобий корреляциялар аниқланганлигини кўрсатди: 1) ИЛ-6 ва ТНФа ($p=0,87$); 2) ИЛ-6 ва лейкоцитлар сони ($p=0,76$); 3) ИЛ-6 ва СРБ ($p=0,75$); 4) ИЛ-6 ва РФ ($p=0,78$); 5) ИЛ-17А ва лейкоцитлар сони ($p=0,80$); 6) ИЛ-17А ва РФ ($p=0,79$); 7) ТНФа ва лейкоцитлар сони ($p=0,77$); 8) ТНФа ва СРБ ($p=0,70$); 9) ТНФа ва Нечипоренко ($p=0,75$); 10) лейкоцитлар сони ва СРБ ($p=0,77$); 11) СРБ ва Нечипоренко ($p=0,81$); 12) мочевино ва креатинин ($p=0,89$); 13) Нечипоренко ва РФ ($p=0,72$). Бундан ташқари, 18 та ҳолатда, яъни $p = 0,31$ дан $= 0,69$ гача бўлган кучли корреляциялар аниқланди.

6-жадвал

7 ёшдан 11 ёшгача бўлган пЮИА билан оғриган корреляция кўрсаткичлари

	ИЛ-6	ИЛ-17А	TNF α	лейк	СРБ	мочевин	креатин	Нечипор	РФ
ИЛ-6	1,00								
ИЛ-17А	0,69	1,00							
TNF α	0,87	0,19	1,00						
лейк	0,76	0,80	0,77	1,00					
СРБ	0,75	0,54	0,70	0,77	1,00				
мочевин	0,28	0,47	0,31	0,69	0,55	1,00			
креатин	0,38	0,45	0,38	0,67	0,51	0,89	1,00		
Нечипор	0,67	0,33	0,75	0,60	0,81	0,14	0,34	1,00	
РФ	0,78	0,79	0,62	0,55	0,61	0,17	0,11	0,72	1,00

12 ёшдан 17 ёшгача бўлган пЮИА билан оғриган гуруҳда (7-жадвал) цитокинлар ўзларининг синергик табиатини намойиш этиши қайд этилган, масалан: ИЛ-6 ТНФа ($p = 0,87$) билан кучли боғланган, аммо ИЛ-17А билан заиф боғланган ($p = 0,69$). Бундан ташқари, яллиғланиш жараёнида нафақат цитокинлар, балки бошқа ҳужайрали компонентлар ҳам иштирок этишини кўрсатадиган бошқа кучли муносабатлар мавжуд эди. СРБ ИЛ-6 ($p = 0,75$), ТНФа ($p = 0,70$), лейкоцитлар сони ($p = 0,77$) ва Нечипоренко ($p = 0,81$) билан юқори даражада корреляция қилинган. ИЛ-17А лейкоцитлар сони ($p=0,80$) ва РФ ($p=0,79$) билан кучли корреляция қилинган бўлса, СРБ, мочевино, креатинин ва Нечипоренко ($p=0,33-0,54$) билан заиф боғлиқ эди.

Лейкоцитлар сони танланган учта цитокин ($p=0,76-0,80$) ва СРБ ($p=0,77$) билан кучли боғланган, аммо бошқа танланган параметрлар билан ҳам заиф корреляция мавжуд эди ($p=0,55-0,69$).

Буйракнинг шикастланиши билан 12 ёшдан 17 ёшгача бўлган пЮИА билан оғриган корреляция кўрсаткичлари

	IL-6	IL-17A	TNF α	лейк	СРБ	мочевин	креатин	Нечипор	РФ
IL-6	1,00								
IL-17A	0,69	1,00							
TNF α	0,87	0,19	1,00						
лейк	0,76	0,80	0,77	1,00					
СРБ	0,75	0,54	0,70	0,77	1,00				
мочевин	0,28	0,47	0,31	0,69	0,55	1,00			
креатин	0,38	0,45	0,38	0,67	0,51	0,89	1,00		
Нечипор	0,67	0,33	0,75	0,60	0,81	0,14	0,34	1,00	
РФ	0,78	0,79	0,62	0,55	0,61	0,17	0,11	0,72	1,00

Бошқа гуруҳлардаги каби, бу гуруҳлардаги мочевина ва креатинин ҳам кучли корреляцияга эга ($p=0,89$). Нечипоренко ва РФ ўртасида мустаҳкам алоқа аниқланди ($p=0,72$).

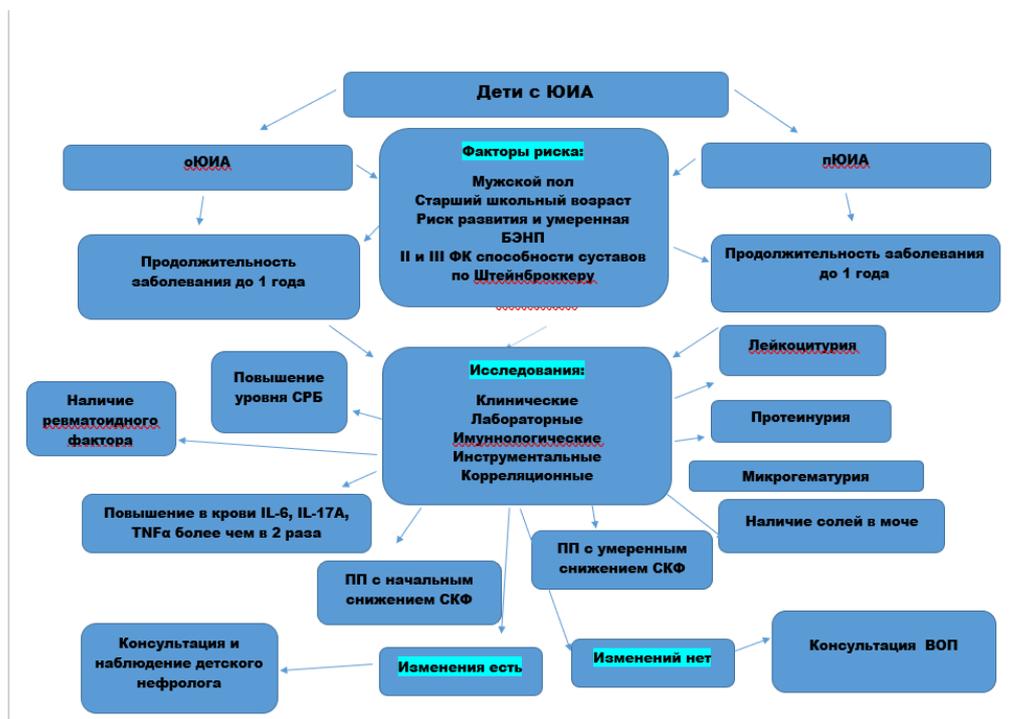
Шундай қилиб, буйрак шикастланиши ва ЮИА нинг клиник ва иммунологик кўринишлари ўртасидаги боғлиқликни тушуниш беморларни бошқаришни оптималлаштириш ва узоқ муддатли натижаларни яхшилаш учун жуда муҳимдир. ЮИАда буйрак етишмовчилигини келтириб чиқарадиган асосий патофизиологик механизмларни аниқлаш ва буйрак асоратларини юмшатиш ва шикастланган болаларда буйрак функциясини сақлаб қолиш учун кўшимча тадқиқотлар талаб этилади.

4.3 да. кичик бўлимда «**Ювенил идиопатик артрит билан оғриган болаларда буйрак шикастланишининг ривожланиш хавфини эрта ташхислаш алгоритминини ишлаб чиқиш**» кўрсатилган.

ЮИАда нефропатиянинг юқори частотасини, буйракларнинг функционал ҳолатини ва ЮИА шаклига қараб болаларда клиник, иммунологик ва лаборатория ўзгаришларининг аниқланган хусусиятларини тавсифловчи олинган натижалар ўз вақтида диагностика ва профилактика чораларини талаб қилади.

Шу муносабат билан, пЮИА билан оғриган болаларда буйрак жараёнининг ривожланишига мойиллигини аниқлаш учун зарур тиббий-биологик, клиник-иммунологик, лаборатория маълумотларини аниқлаш учун энг муҳим белгилар таҳлили ўтказилди. Натижалар иловада келтирилган № 1.

Ювенил идиопатик артритли болаларда буйрак шикастланишининг ривожланиш хавфини эрта ташхислаш алгоритми



Шундай қилиб, ЮИА билан оғриган болаларда аниқланган анамнестик, клиник, лаборатория ва иммунологик кўрсаткичлар йиғиндисига асосланиб, ЮИА билан оғриган болаларда буйрак патологиясини аниқлаш ва шунга мос равишда ушбу болалар учун эрта диагностика тактикасини ва мониторинг дастурини танлаш мумкин. Олинган маълумотлар асосида эрта ташхис қўйиш алгоритми ишлаб чиқилди, у 1-иловада келтирилган.

Шундай қилиб, ЮИАда нефропатиянинг ривожланиши ва эрта ташхислаш учун етакчи хавф омилларини ҳисобга олиш керак: эркак жинси, ўрта мактаб ёши, касалликнинг 1 йилдан ортиқ давом этиши, касалликнинг полиартритик шакли; Штайнбрюккер бўйича II ва III функционал синфлар; иммунологик бузилишлар кўринишидаги патогенезнинг эндоген омиллари, яъни қон зардобида прояслиғланиш цитокинларнинг (ИЛ-6, ИЛ-17А, ТНФа) 2 мартадан кўпроқ ошиши; оғир ЮИА (ревматоид омил, қондаги С-реактив оқсилнинг юқори даражаси) ва буйракларнинг гломеруляр ва қувурли аппаратлари патологиясини (СКФ нинг дастлабки пасайиши билан БШ ёки ўртача пасайиш билан БШ) кўрсатадиган лаборатория параметрлари тўплами. СКФ, лейкоцитурия, протеинурия, микрогематурия, сийдикда тузларнинг мавжудлиги).

ХУЛОСА

Қуйидаги хулосалар «Ювенил идиопатик артрит касаллигининг кечиши ва буйрак зарарланишининг клиник иммунологик хусусиятлари» мавзусидаги диссертация тадқиқотлари натижаларига асосланган:

1. Олигоартикуляр (55,2%) ва полиартикуляр (44,8%) вариантларининг ривожланиш хавф омиллари сифатида инфекция (43,4%) ва совқотиш (31,8%) аниқланиб, уларда бўғимда оғриқ, эрталабки карахтлиқ, йирик ва ўрта бўғимлар зарарланиши, Штейнброккер бўйича I ва II ФС мавжудлиги, ОЭЕ хавфи ва унинг ўртача даражаси, СРО, ревматоид омил, IL-6, TNF- α ва IL-17A миқдорининг 2 мартадан ортиқ кўтарилиши кузатилган ($p < 0,05$).

2. Буйракларнинг зарарланиш частотаси оЮИА да 27,5% ва пЮИА да 76,5% аниқланиб, белдаги оғриқлар, шиш, лейкоцитурия, протеинурия, микрогематурия, цилиндруря, оксалатурия, креатининемия, қонда мочевина кўпайиши ва СКФнинг камайиши билан намоён бўлди ($p < 0,05$).

3. оЮИА ва пЮИА билан касалланган болаларнинг турли ёш гуруҳларида IL-6, TNF- α ва IL-17A прояллийланиш цитокинларининг синтези ошганлиги ва дисбаланси аниқланди. пЮИАда нефропатия мавжуд бўлган болаларда, асосан иммун тизим шаклланишининг бешинчи критик даврида (12-17 ёш), иммун жавоби медиаторларининг юқори кўрсаткичлари аниқланди, ва бу ЮИАнинг нефропатиясиз ва нефропатияли подтиплари учун биомаркерлар сифатида хизмат қилиши мумкин ($p < 0,05$).

4. ЮИАнинг клиник кўрсаткичлари (бўғимда оғриқ, эрталабки карахтлиқ, Штейнброккер бўйича I ва II ФС, ОЭЕ хавфи ва унинг ўртача даражаси, СКФ камайиши, лаборатория кўрсаткичлари (СРО 2 мартадан ортиқ ошиши ($r=0,85$), ревматоид фактор ($r=0,79$), мочевина ва креатининнинг ошиши ($r=0,87$)) ва иммунологик кўрсаткичлар (IL-6, TNF- α ва IL-17A концентрацияларининг ошиши ($r=0,89$)) ўртасидаги корреляцион боғлиқликлар аниқланди, бу касаллик патогенезини яхшироқ тушуниш ва турли ёшдаги болаларда ЮИАнинг оғир кечишини ва буйракларнинг зарарланишини эрта аниқлаш учун муҳим ҳисобланди ($p < 0,05$).

5. ЮИАда, айниқса пЮИА ва нефропатия билан касалланган болаларда буйракларнинг зарарланишини эрта аниқлаш алгоритмининг энг ахборотли белгилари ОЭЕ ($p < 0,005$), Штейнброккер бўйича I ва II ФС, ($p < 0,025$), протеинурия, микрогематурия, лейкоцитурия, цилиндруря, оксалатурия, креатининемия, қонда мочевина кўпайиши, СКФ камайиши, СРОнинг юқори даражаси ($p < 0,05$) ва 12-17 ёшли болаларда IL-6, TNF- α ва IL-17A концентрацияларининг кескин ошиши ($p < 0,045$) ҳисобланади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ПЕДИАТРИЧЕСКОМ
МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

МАДАМИНОВА МАЛИКА ШАВКАТОВНА

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И
ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМ
ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ**

14.00.09 – Педиатрия

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

ТАШКЕНТ – 2024

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2022.2.PhD/Tib2732

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

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

Научный руководитель: **Каримджанов Илхамджан Асамович**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Шарипов Алишер Мирхамидович**
доктор медицинских наук, профессор

Абдрахманова Сагира Токсанбаевна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии**

Защита диссертации состоится «__» _____ 2024г. в ____ часов на заседании Научного совета DSc 04/30.12. 2019.Tib.29.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте (Адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, дом 223. Тел./факс: (+99871)-262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz.)

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского педиатрического медицинского института (зарегистрирована за № ____). (Адрес: 100140, г.Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, дом 223.Тел.: (+99871) 262-33-14.).

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2024 года.
(Реестр протокола рассылки № ____ от «__» _____ 2024 года).

А.В. Алимов

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

Т.А. Набиев

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

Д.И. Ахмедова

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире одной из актуальных проблем в современной педиатрии и ревматологии является ювенильный идиопатический артрит (ЮИА). Несмотря на своевременно оказываемую медицинскую помощь не наблюдается снижение уровня инвалидизации среди детей с патологией суставов. По данным ВОЗ¹, а также большинства авторов, ЮИА является одним из наиболее распространенных ревматических заболеваний (РЗ) в детском возрасте, частота встречаемости которого в различных регионах земного шара составляет от 0,05 до 0,6 %, от 2 до 19 случаев в год на 100 000 населения с тенденцией к нарастанию в последние десятилетия. Распространенность заболевания составляет 45,8 случая на 100 000 детей в возрасте до 14 лет, в то время как первичная заболеваемость составляет 12,6 случая на 100 000 детей". В мире проводится целый ряд научных исследований по изучению распространенности, течения и исходов и патогенетического лечения ювенильного идиопатического артрита (ЮИА). По данным ВОЗ, «заболеваемость артритом приходится на каждого десятого жителя нашей планеты, и наибольший процент среди которых составляют дети. Наиболее опасным осложнением при данном заболевании является детская инвалидность, которая приходится на долю именно Ювенильного идиопатического артрита. Почти у 50% больных данным заболеванием в течении первых десяти лет заболевания развивается тяжёлая, и даже пожизненная инвалидность»². В связи с этим своевременное выявление ЮИА у детей, анамнестические данные, клинические проявления, лабораторные маркеры, показатели цитокинов, их взаимосвязи, разработка патогенетических методов лечения, а также повышение качества оказываемой им медицинской помощи в целом, представляют важное значение.

В мировой практике в настоящее время наиболее актуальными продолжают оставаться исследования, направленные на определения предикторов развития амилоидоза почек при ювенильном идиопатическом артрите у детей, продолжают исследования в отношении оценки иммунопатогенетических факторов риска развития нефропатии при ювенильном ревматоидном артрите, а также изучаются современные возможности ДНК диагностики ювенильного идиопатического артрита.

В нашей стране осуществляются масштабные реформы по развитию медицинской сферы, адаптации медицинских услуг к требованиям мировых стандартов, совершенствованию методов раннего выявления ювенильного идиопатического артрита и его негативных последствий, направленных на раннюю диагностику и лечение, а также уменьшение её осложнений. В связи с этим в соответствии с приоритетами стратегии развития нового Узбекистана

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

² 12 октября- Всемирный день борьбы с артритом: <https://news.un.org/ru/audio/2016/10/1036361>

на 2022-2026 годы, в поднятии уровня медицинского обслуживания населения на новый уровень решаются такие задачи, как «...повысить качество квалифицированных услуг населению по первичной медико-санитарной службе...»³. Решаются такие задачи, как «...повышение эффективности, качества и популярности медицинской помощи, оказываемой населению в нашей стране, а также внедрение высокотехнологичных методов ранней диагностики и лечения заболеваний, создание патронажной службы, поддержки здорового образа жизни и профилактики заболеваний»⁴.

Данное диссертационное исследование в определенной степени соответствует решению задач, утвержденных в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-4440 от 7 сентября 2019 года «О мерах по дальнейшему улучшению медицинской и социальной помощи детям с редкими (орфанными) и другими наследственно-генетическими заболеваниями»; № ПП-4513 от 8 ноября 2019 года «Об улучшении и расширении качества медицинской помощи, оказываемой женщинам репродуктивного возраста, беременным и детям», Указом Президента Республики Узбекистан №УП-6110 от 12 ноября 2020 года «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ», № ПП-5199 от 29 июля 2021 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи в сфере здравоохранения», № ПП-5124 от 25 мая 2021 года «О дополнительных мерах по комплексному развитию сферы здравоохранения», УП №60 Республики Узбекистан от 28 января 2022 года – «Развитие нового Узбекистана на 2022-2026 годы о стратегии», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением VI. «Медицина и фармакология» развития науки и технологий Республики Узбекистан.

Степень изученности проблемы. В мире по информации Всемирной организации здравоохранения, а также по данным ряда авторов системные заболевания соединительной ткани являются ведущим аспектом ранней детской инвалидности и смертности по всему миру (Lucy R. Wedderburn, David Bending, Kiran Nistala; Martini A, Ravelli A, Avcin T, Beresford M.W., Burgos-Vargas R., Cuttica R., Ilowite N.T., Khubchandani R, Laxer R.M., Lovell D.J., Petty R.E., Wallace C.A., Wulffraat N.M, Pistorio A., Ruperto N.). Научные исследования, направленные на изучение клинических и иммунологических свойств ЮИА у детей, проводятся учеными и специалистами ВОЗ в ведущих

³ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги ПФ-60-сон Фармони.

⁴ Указ Президента Республики Узбекистан 5590 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года.

центрах по всему миру, включая Исследовательский центр детского питания, отделение педиатрии, Медицинский колледж Бейлора (Хьюстон, США), Бостонский колледж, Честнат-Хилл, Массачусетс (США), Кафедра профилактики (Италия), кафедра питания педиатрии и Форум функциональных продуктов питания, Университет Турку (Финляндия), Научный центр здоровья детей и Институт питания Российской академии медицинских наук (Россия).

В СНГ согласно данным многочисленных исследований, получены важные научные и практические результаты, среди которых: ЮИА - тяжелая, потенциально инвалидизирующая соматическая патология детского возраста, наряду с другими ревматологическими заболеваниями, имеющая высокую медицинскую и социальную значимость (Многоцентровая исследовательская группа ВОЗ по изучению роста; Департамент питания и департамент социальной медицины Федерального университета Пелотас, Бразилия; чрезмерная гетерогенность нозологических форм ювенильного артрита указывает на то, что многие экологические и наследственные факторы вовлечены в их сложные взаимодействия в развитии заболевания (Департамент питания и науки о продуктах питания, Университет Ганы); Всеиндийский институт медицинских наук изучил широкий спектр иммунных нарушений, затрагивающих сердечно-сосудистую систему. Было установлено, что эти нарушения включают дисфункции как гуморального звена иммунной системы, так и клеточного уровня. Исследования проводились в сотрудничестве с Национальным центром грудного вскармливания, Университетской больницей Риксхоспиталет, Институтом исследований питания при Университете Осло (Норвегия), а также Калифорнийским университетом в Дэвисе (США). Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) является тяжелым иммуноагрессивным заболеванием опорно-двигательной системы у детей, характеризующимся прогрессирующим течением, неустановленной этиологией и сложным патогенезом. Для его контроля требуется пожизненная медикаментозная терапия (И.С. Дыдыкина И.С. и соавт., 2012; Суховьёва О. Г. и соавт., 2008; Brun J., Jones R. et al, 2011). По данным (Степановой А.А. и соавт., 2018г.), патологический процесс приводит к деструкции поражённых суставов и сочетается у ряда больных с выраженными внесуставными проявлениями. Одним из наиболее значимых внесуставных проявлений при ЮИА является поражение мочевыделительной системы. Частота патологии мочевыделительной системы (МВС) при ЮИА составляет от 13 до 73% (Т.П. Макарова, Н.Н. и соавт., 2018г; Ross E. Petty, Ronald M. Laxer, Lucy R. Wedderburn; Krumrey-Langkammerer M, Häfner R., 2022).

В нашей стране, в настоящее время, несмотря на продолжающиеся исследования в клинической практике, ЮИА у детей остаются серьёзной проблемой для здравоохранения во всем мире, в том числе и для Узбекистана сохраняя свою актуальность (Ахмедова Д.И. и соавт.; Рахимов С.А.; Даукш И.А., и соавт.; Шарипов А.М., Хамзаев К. 2021; Маллаев Ш.Ш. и соавт. 2022; Алексеева Е.И. и соавт., 2020; Каримджанов И.А. и соавт., 2022). В нашей

стране проведен ряд научных исследований по совершенствованию диагностики и лечения ЮИА, где приведено, что заболевание может проявляться у детей любого возраста и отличается продолжительным прогрессирующим течением, которое нередко приводит к формированию контрактур и утрате функции суставов (Даукш И.А. и соавт., 2018; Ибрагимов А.А., 2022; Каипбекова Г.К. 2023). Несмотря на значительное количество исследований по этой патологии, многие вопросы, касающиеся приоритетных направлений в области изучения клинических и иммунологических свойств течения ЮИА а также поражения почек при данной патологии, в том числе: изучение роли развития иммунной системы в этиопатогенезе и поражении почек при ЮИА, разработка методов ранней диагностики и профилактики тяжелого течения и осложнений остаются не изученными.

На основании вышеизложенного, возможно проведение научных исследований, направленных на изучение особенностей клинико-лабораторных, иммунологических проявлений ювенильного идиопатического артрита у детей для разработки тактики раннего прогнозирования тяжелого течения и поражения почек при ЮИА, являющиеся одним из важнейших и практических аспектов современной медицины. В связи с этим разработка и улучшение имеющихся и новых алгоритмов для ранней диагностики нефропатии при ЮИА имеет большое значение для врачей первичного звена здравоохранения республики.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего-образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Данная диссертационная работа выполнена в соответствии с тематическим планом научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии «Разработка современных методов диагностики, лечения и профилактики» (2020-2022) (номер государственной регистрации 01. 1100158) и соответствует приоритетным научным исследованиям, осуществляемым в Республике.

Цель исследования заключается в изучении клинико-иммунологических особенностей течения и ранней диагностики поражения почек у детей с ювенильным идиопатическим артритом.

Задачи исследования:

оценить факторы риска, клинико-лабораторные и иммунологические особенности течения олигоартикулярного и полиартикулярного вариантов ювенильного идиопатического артрита у детей;

определить частоту, клинико-лабораторные и иммунологические особенности поражения почек у детей с ювенильным идиопатическим артритом;

определить взаимосвязь основных показателей клинической симптоматики, маркеров воспалительной реакции и цитокинового профиля при ЮИА у детей;

разработать алгоритм ранней диагностики риска развития поражения почек у детей с различными вариантами течения ЮИА.

Объектом исследования явились 105 больных детей с ЮИА, в возрастном аспекте от 7 до 17 лет, находившиеся на лечении в отделении детской кардиоревматологии Многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии. Контрольную группу составили 40 практически здоровых детей аналогичного возраста.

Предметом исследования служила венозная кровь и сыворотка крови для общеклинических, биохимических и иммунологических исследований.

Методы исследования. Для достижения цели исследования и решения поставленных задач в исследовании использовались общеклинические, лабораторные, функциональные, иммунологические и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказана диагностическая и прогностическая значимость факторов риска, биомаркеров воспаления С-реактивного белка (СРБ) и провоспалительных цитокинов при олигоартикулярном (55,2%) и полиартикулярном (44,8%) вариантах течения ЮИА, выражающаяся увеличением содержания СРБ до 9,7 раз, провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-17А, TNF α) в 5-8 раз, наиболее выраженные у детей с полиартикулярным вариантом;

доказаны клиничко-лабораторные и иммунологические особенности нефропатии (44,7%) у детей с ЮИА, выражающиеся увеличением содержания СРБ до 13,9 раз, провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-17А, TNF α) в 8-10 раз, наиболее выраженные у детей с полиартикулярным вариантом течения с нарушением функции почек, именно в пятый критический период становления иммунной системы;

доказаны корреляционные зависимости между поражением почек при разных вариантах и тяжести течения ЮИА. Выявлена достоверная положительная корреляционная взаимосвязь между показателями С-реактивного белка и цитокинов ($r=0,72-0,89$; $p<0,01$), между показателями РФ и цитокинов ($r=0,72-0,79$; $p<0,01$);

доказано, что повышение уровня СРБ, и уровней ИЛ-6, ИЛ-17А и TNF- α при ЮИА в пятый критический период становления иммунной системы, является диагностическим маркером для раннего выявления нарушения функции почек и тяжёлого течения ЮИА.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

обосновано внедрение определения ИМТ, СРБ, мочевины, креатинина, СКФ у больных с ЮИА в практическую деятельность медицинских учреждений первичного звена здравоохранения с целью раннего выявления нарушения функции почек;

обосновано определение уровней провоспалительных (ИЛ-6, ИЛ-17А, TNF α) цитокинов при различных вариантах течения ЮИА с поражением почек;

разработан и предложен алгоритм ранней диагностики риска развития поражения почек при различных вариантах ЮИА что предотвратит прогрессирование заболевания и развитие осложнений.

Достоверность результатов исследования подтверждается использованием в работе современных методов и подходов, совместимостью теоретических данных с полученными результатами, методологической точностью проводимых исследований достаточным количеством больных, на основании общеклинических инструментальных и статистических методов исследования сопоставлением результатов исследований с международными и отечественными исследованиями, утверждением полученных результатов и заключения уполномоченными органами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования определяется тем, что полученные результаты исследования имеют свою теоретическую значимость, вносят существенный вклад в изучение особенностей клинического течения ЮИА, поражения почек при данной патологии, определение зависимости клинического течения, длительности заболевания и поражения почек, степени выраженности воспалительных реакций и иммунологических показателей.

Практическая значимость исследования заключается в том, что на основе полученных результатов предоставлены рекомендации практической отрасли здравоохранения, посредством которых можно осуществлять профилактические мероприятия у детей с ЮИА, что, в свою очередь, будет способствовать профилактике тяжелого течения ЮИА и заболеваний мочевыделительной системы, снижению случаев развития стойкой инвалидности и увеличению показателей качества жизни детей данной группы.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по изучению клинико-иммунологических особенностей течения и поражения почек у детей с ЮИА:

первая научная новизна: доказана диагностическая и прогностическая значимость факторов риска, биомаркеров воспаления С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов при олигоартикулярном и полиартикулярном вариантах течения ЮИА, выражающаяся увеличением содержания провоспалительных цитокинов, наиболее выраженные у детей с полиартикулярным вариантом течения ЮИА, и включено в содержание методической рекомендации утвержденной Координационным экспертным советом Ташкентской медицинской академии от 25 мая 2023 года №3-23 н-р/04-т “Особенности клинико-иммунологического течения и поражение почек у детей с ювенильным идиопатическим артритом”. Данное предложение внедрено в практику приказами № 53 от 14.06.2023 года, в Многопрофильную клинику Ташкентской медицинской академии, №75-У от 01.04.2023 года в Хорезмский областной детский многопрофильный медицинский центр и №87 от 18.05.2023 года в Навоинский областной детский многопрофильный медицинский центр (Заключение Научно-технического совета Министерства здравоохранения №03/40 от 15 июля 2024 года). **Социальная эффективность научной новизны:** предлагаемая диагностика позволяют использовать их, как прогнозирующий риск развития поражения почек при ЮИА и улучшает качество раннего выявления и прогнозирования исхода заболевания.

Экономическая эффективность научной новизны: включение факторов риска в критерии диагностического прогнозирования помогло улучшить диагностику клинических проявлений ЮИА, снизить количество рецидивов и госпитализаций, что позволило экономить в среднем 1730000 сумов на 10-дневной госпитализации одного пациента, для 105 пациентов экономия составила 181650000 сумов. **Заключение:** Применение методов ранней диагностики для пациентов с ЮИА позволило сэкономить бюджетные и внебюджетные средства, обеспечив экономию 1730000 сумов на одного пациента.

вторая научная новизна: доказаны, клинико-лабораторные и иммунологические особенности поражения почек у детей с ЮИА, выражающееся увеличением содержания провоспалительных цитокинов наиболее выраженные у детей с полиартритом с нарушением функции почек, именно в период четвертого и пятого критического периодов становления иммунной системы и включено в содержание методической рекомендации утвержденной Координационным экспертным советом Ташкентской медицинской академии от 25 мая 2023 года №3-23 н-р/04-t “Особенности клинико-иммунологического течения и поражение почек у детей с ювенильным идиопатическим артритом”. Данное предложение внедрено в практику приказами № 53 от 14.06.2023 года, в Многопрофильную клинику Ташкентской медицинской академии, №75-У от 01.04.2023 года в Хорезмский областной детский многопрофильный медицинский центр и №87 от 18.05.2023 года в Навоинский областной детский многопрофильный медицинский центр (Заключение Научно-технического совета Министерства здравоохранения №03/40 от 15 июля 2024 года). **Социальная эффективность научной новизны:**

предлагаемая диагностика позволяют использовать их, как прогнозирующий риск развития поражения почек при ЮИА и улучшает качество раннего выявления и прогнозирования исхода заболевания. **Экономическая эффективность научной новизны:** включение факторов риска в критерии диагностического прогнозирования помогло улучшить диагностику клинических проявлений ЮИА, снизить количество рецидивов и госпитализаций, что позволило экономить в среднем 1730000 сумов на 10-дневной госпитализации одного пациента, для 105 пациентов экономия составила 181650000 сумов. **Заключение:** Применение методов ранней диагностики для пациентов с ЮИА позволило сэкономить бюджетные и внебюджетные средства, обеспечив экономию 1730000 сумов на одного пациента.

третья научная новизна: выявлены закономерности биохимических показателей, сопряженные с тяжестью течения ЮИА, которые позволили провести своевременную диагностику и лечение данного заболевания и включено в содержание методической рекомендации утвержденной Координационным экспертным советом Ташкентской медицинской академии от 25 мая 2023 года №3-23 н-р/04-t “Особенности клинико-иммунологического течения и поражение почек у детей с ювенильным идиопатическим артритом”. Данное предложение внедрено в практику приказами № 53 от 14.06.2023 года,

в Многопрофильную клинику Ташкентской медицинской академии, №75-У от 01.04.2023 года в Хорезмский областной детский многопрофильный медицинский центр и №87 от 18.05.2023 года в Навоинский областной детский многопрофильный медицинский центр (Заключение Научно-технического совета Министерства здравоохранения №03/40 от 15 июля 2024 года). **Социальная эффективность научной новизны:** предлагаемая диагностика позволяют использовать их, как прогнозирующий риск развития поражения почек при ЮИА и улучшает качество раннего выявления и прогнозирования исхода заболевания. **Экономическая эффективность научной новизны:** включение факторов риска в критерии диагностического прогнозирования помогло улучшить диагностику клинических проявлений ЮИА, снизить количество рецидивов и госпитализаций, что позволило экономить в среднем 1730000 сумов на 10-дневной госпитализации одного пациента, для 105 пациентов экономия составила 181650000 сумов. **Заключение:** Применение методов ранней диагностики для пациентов с ЮИА позволило сэкономить бюджетные и внебюджетные средства, обеспечив экономию 1730000 сумов на одного пациента.

четвёртая научная новизна: доказана прогностическая ценность маркеров воспаления, определяющиеся повышением СРБ, IL-6, IL-17A и TNF- α при ЮИА в четвёртый и пятый критические периоды становления иммунной системы, для раннего выявления нарушения функции почек и тяжёлого течения ЮИА и включено в содержание методической рекомендации утвержденной Координационным экспертным советом Ташкентской медицинской академии от 25 мая 2023 года №3-23 н-р/04-т “Особенности клинико-иммунологического течения и поражение почек у детей с ювенильным идиопатическим артритом”. Данное предложение внедрено в практику приказами № 53 от 14.06.2023 года, в Многопрофильную клинику Ташкентской медицинской академии, №75-У от 01.04.2023 года в Хорезмский областной детский многопрофильный медицинский центр и №87 от 18.05.2023 года в Навоинский областной детский многопрофильный медицинский центр (Заключение Научно-технического совета Министерства здравоохранения №03/40 от 15 июля 2024 года). **Социальная эффективность научной новизны:** предлагаемая диагностика позволяют использовать их, как прогнозирующий риск развития поражения почек при ЮИА и улучшает качество раннего выявления и прогнозирования исхода заболевания. **Экономическая эффективность научной новизны:** включение факторов риска в критерии диагностического прогнозирования помогло улучшить диагностику клинических проявлений ЮИА, снизить количество рецидивов и госпитализаций, что позволило экономить в среднем 1730000 сумов на 10-дневной госпитализации одного пациента, для 105 пациентов экономия составила 181650000 сумов. **Заключение:** Применение методов ранней диагностики для пациентов с ЮИА позволило сэкономить бюджетные и внебюджетные средства, обеспечив экономию 1730000 сумов на одного пациента.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 9 научных конференциях, в том числе на 5 международных и на 4 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 28 научных работ, из них 5 научных статей, в том числе 2 статей в зарубежных журналах, 2 в республиканском журнале, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций и 1 в журнале Scopus.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, включающих обзор литературы и глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 109 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность диссертационной работы, сформулированы цель и задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту, приводится научная новизна, научно-практическая значимость результатов, сведения об апробации, опубликованные результаты работы и структура диссертации.

В первой главе диссертации «**Современные представления о ювенильном идиопатическом артрите**» приводится обзор литературы. Обзор состоит из трёх подглав, приводятся сведения о современном состоянии проблемы, представлены распространённость и факторы риска развития заболевания, роль иммунологических факторов в развитии и течении ЮИА у детей, клинические особенности течения ювенильного идиопатического артрита, значимость биомаркеров воспаления С-реактивного белка, про- и противовоспалительных цитокинов, а также о поражении почек при ювенильном идиопатическом артрите у детей.

Во второй главе диссертации «**Характеристика обследованных больных и методы исследования**» описаны сведения, включающие общую характеристику клинического материала, лабораторных методов исследования.

Специальные методы исследования проводились в 2021-2023 годах на базе «кардиоревматологического отделения Многопрофильной клиники Ташкентской Медицинской Академии», являющейся клинической базой кафедры детские болезни в семейной медицине.

Основную группу составили больные с ювенильным идиопатическим артритом от 7 до 17 лет, в количестве 105 детей, из них мальчиков - 50, девочек – 55. Контрольную группу составили 40 практически здоровых детей аналогичного возраста, проходившие профилактический медосмотр в семейной поликлинике №35 Чиланзарского района.

Всем больным были проведены 1. Клинические: сбор анамнеза жизни и болезни больного, оценка и динамика настоящего соматического статуса; 2. Лабораторные: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический

анализ крови (креатинин, мочевина), СРБ, проба Ничипоренко, СКФ по Шварцу; 3. Иммунологические: Интерлейкины- ИЛ-6, ИЛ-17 А, Фактор некроза опухоли (ФНО-альфа). 4. Инструментальные: рентгенологическое исследование суставов с оценкой функционального состояния по Штейнбрökerу, УЗД почек и мочеиспускательных путей; 5. Статистические методы исследования.

Иммунологические исследования проводились в лаборатории Иммунология репродукции Института иммунологии и геномики человека АН РУз.

Статистическая обработка результатов исследований осуществлялась методами вариационной статистики, реализованными стандартным пакетом прикладных программ Statistica for Windows 6.0. Данные были статистически обработаны с использованием обычных подходов, результаты представлены как выборочное среднее (M) и стандартная ошибка среднего (m); медиана (Me), характеризующая центральную тенденцию, и верхний и нижнего квартили, характеризующие разброс значений показателя у 50% респондентов (Q1—Q3), где Q1 — 25% процентиль, Me – 50% процентиль, Q3 — 75% процентиль. Достоверность различий средних величин (P) сравниваемых показателей оценивали по критерию Стьюдента (t). Корреляционный анализ проводился с использованием методов Спирмена (Rs) и Пирсона (r).

В третьей главе диссертации **«Клинико-лабораторные и функциональные особенности течения ювенильного идиопатического артрита у детей»** нами проанализирована частота встречаемости ювенильного идиопатического артрита среди обследованных больных основной группы. Из 105 больных было 55 (52,3%) девочек и 50 (47,6%) мальчиков в возрасте от 7 до 17 лет (средний возраст 12,3 лет). Распределение обследованных больных в зависимости от возраста и пола представлено на рис.1. Соотношение девочек к мальчикам составило 1,1:1. В исследование включались дети с длительностью заболевания более 6 месяцев.

Половая градация детей основной группы показала, что заболевание встречается одинаково, среди мальчиков и девочек, в группе детей раннего школьного (7-10 лет) возраста (15,2%), а в группе детей старшего школьного (11-14 лет) возраста чаще среди девочек (22,8%), а в период юношеского возраста (15-17 лет) чаще у мальчиков (20%).

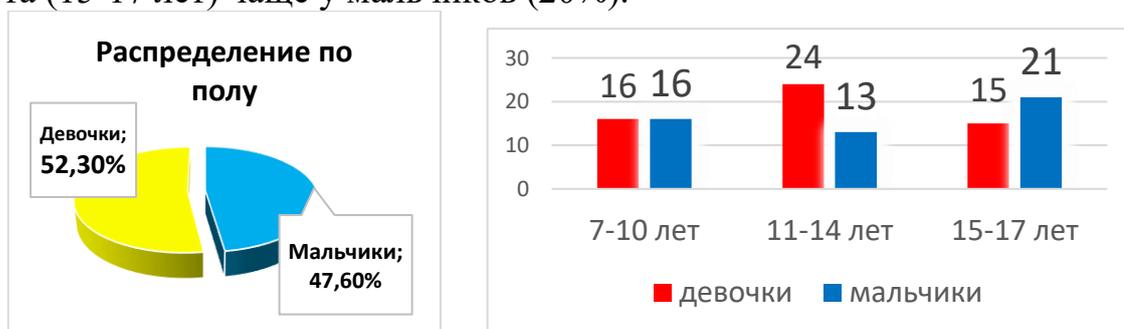


Рисунок 1. Распределение обследованных больных в зависимости от возраста и пола

Наши данные были сопоставимы с данными многих авторов, и в зависимости от пола среди обследованных нами больных несколько преобладали девочки.

Все наблюдаемые нами больные в зависимости от срока заболевания были разделены на три группы, что представлено в рисунке 2.

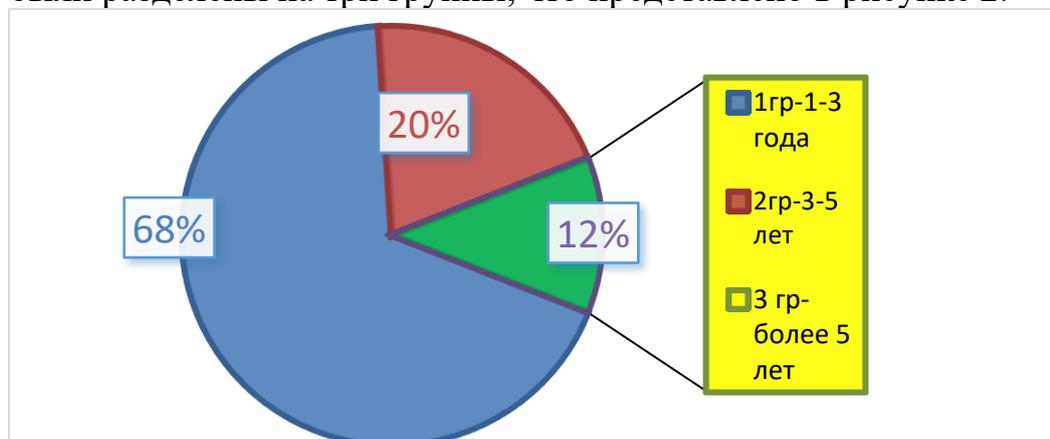


Рисунок 2. Распределение больных в зависимости от срока заболевания

Среди обследованных нами больных более половины (68%) составляли дети со сроком болезни от 1 года до 3 лет, более 5 лет срок болезни был у 12% наблюдаемых детей.

Учитывая агрессивность течения ЮИА, сроки установления диагноза имеют большое значение, т.к. своевременно начатое лечение обуславливает дальнейший благоприятный прогноз заболевания.

Распределение факторов индуцирующих развитие ЮИА среди наблюдаемых нами больных представлена на рис. 3.



Рисунок 3. Провоцирующие факторы развития ЮИА

Как видно из диаграммы, у большинства больных в качестве провоцирующего фактора отмечалась инфекция (43,4%), на следующем месте стоит переохлаждение (31,8%). Согласно данным ряда авторов, не всегда удаётся выявить провоцирующий фактор болезни, и в нашем случае причина заболевания не установлена в 13,2% случаях. На четвёртом месте как провоцирующий фактор стоит аллергия: (аллергодерматит, пищевая аллергия, лекарственная аллергия, поллиноз). В 3,9% детей в качестве провоцирующего фактора отмечалась травма. Необходимо отметить, что при полиартикулярном

варианте суставной формы провоцирующим моментом явилась инфекция, а при олигоартикулярном варианте суставной формы в качестве провоцирующего фактора было переохлаждение.

Таким образом, установлено, что провоцирующими факторами в развитии ЮИА во всех возрастных категориях в абсолютном большинстве случаев является инфекция и переохлаждение ($P < 0,05$).

Нами проанализирована частота встречаемости диагностических клинических критериев ЮИА среди обследованных групп больных (рис.4).

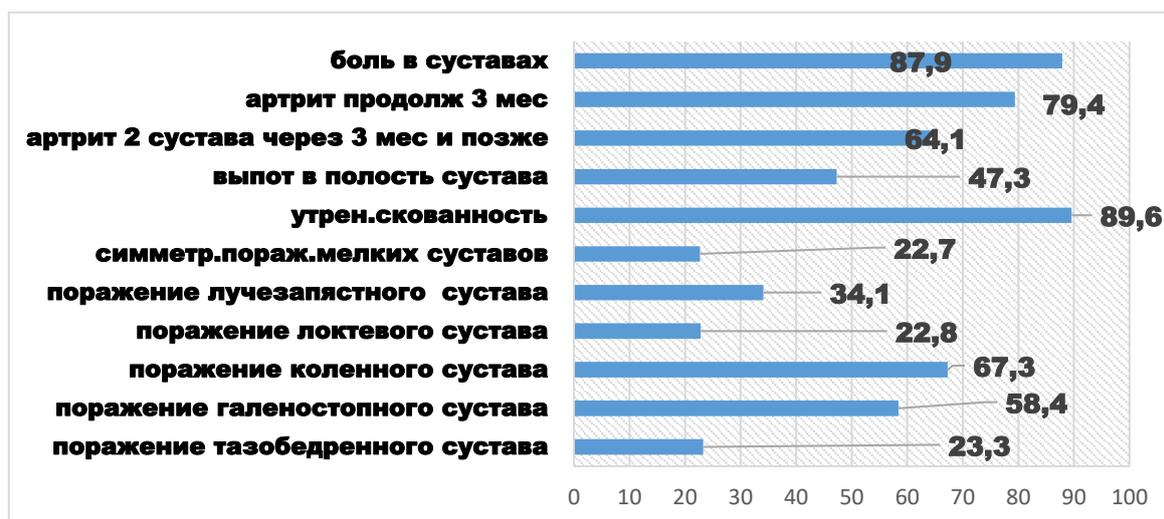


Рисунок 4. Частота встречаемости клинических критериев ЮИА

Как видно из рис.4, для абсолютного большинства обследованных нами больных (67-63,8%) были характерны такие критерии как, артрит продолжительностью 3 мес. и более (боли в суставах, утренняя скованность, артрит второго сустава, возникший через 3 мес., поражение суставов, выпот в полость сустава). В пораженном суставе отмечались повышение температуры, боль, отёк, деформация и ограничение движения, повышение местной температуры кожи. Наиболее часто (48,5%) поражались крупные и средние суставы (коленные, голеностопные, лучезапястные, локтевые, тазобедренные).

В соответствии с классификацией Международного конгресса ассоциации ревматологов (ILAR 2007г.), в нашем исследовании достоверно чаще регистрировалась олигоартритическая форма (58 больных-55,2%), в то время как полиартритическая встречалась у 47(44,8 %) больных.

Анализ встречаемости подтипа ЮИА среди детей основной группы в зависимости от пола, в нашем исследовании, показал, что достоверно чаще у девочек наблюдается олигоартикулярная форма (60%; $P < 0,05$), тогда как у мальчиков- регистрируется полиартикулярный вариант (46%; $P < 0,05$) ЮИА.

Установлены некоторые особенности суставного синдрома в зависимости от формы заболевания, характера течения больных ЮИА. При остром начале этого варианта болезни чаще других вовлекались в процесс лучезапястные кисти стопы и локтевые суставы (34,1% и 22,8% соответственно; $P < 0,05$). Так, суставная форма болезни с подострым началом сопровождалась развитием артрита с преимущественным поражением

коленных и голеностопных суставов (67,3% и 58,4% соответственно; $P < 0,05$). В дальнейшем чаще других присоединялись лучезапястные и локтевые суставы ($P < 0,05$). При этом процесс умеренно прогрессировал и преобладали продуктивные изменения.

Сравнительный анализ функциональной способности суставов согласно Штейнброккеру у детей с ЮИА (рис. 5.) показал, что у детей с олигоартикулярной формой наиболее часто, в 79% случаев отмечался I-функциональный класс (функциональная способность суставов сохранена), тогда как у детей с полиартикулярной формой она наблюдалась у 37% больных. II-функциональный класс (ограничение функциональной способности суставов без ограничения способности к самообслуживанию) доминировал у детей с полиартикулярной формой (56%), чем у детей с олигоартикулярным. III-степень активности (ограничение функциональной способности суставов с ограничением способности к самообслуживанию) наблюдалась только в группе у детей с полиартритом (7%).

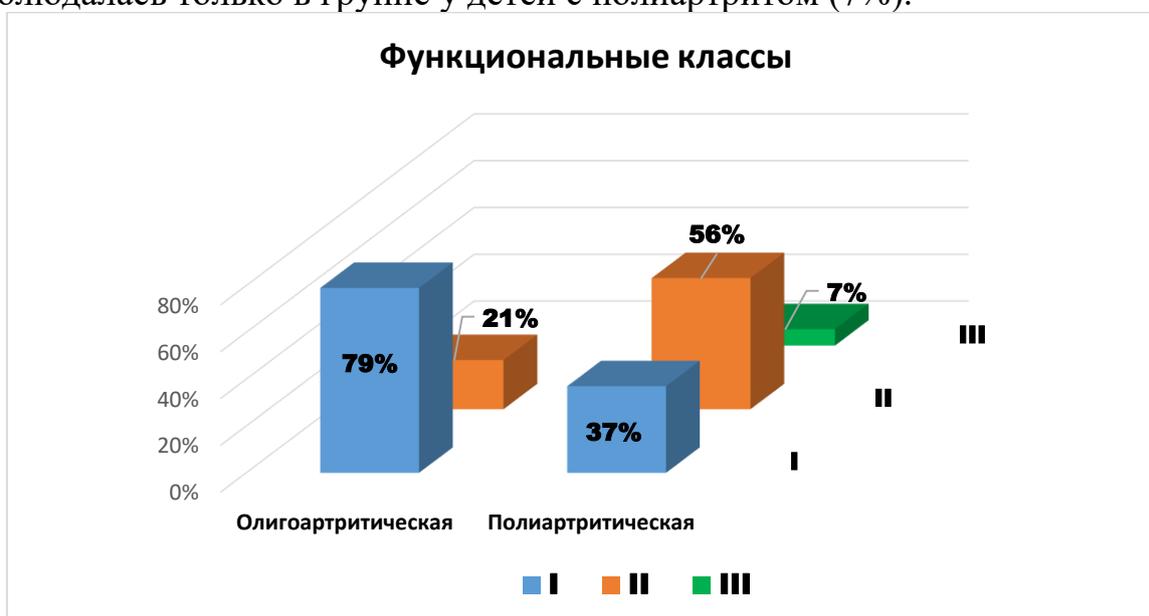


Рис. 5. Степень функциональной способности суставов у обследованных больных по Штейнброккеру.

Изучение особенностей суставного синдрома в зависимости от пола показало, что у мальчиков менее выражен экссудативный компонент (7-6,6%; $P < 0,05$), преобладают продуктивно-дистрофические изменения (24-22,8%; $P < 0,05$) в суставах нижних конечностей (тазобедренных, коленных, голеностопных). У девочек на начальных этапах болезни преобладали экссудация в суставах верхних конечностей - лучезапястных, локтевых, мелких суставах кисти (34-32,3%; $P < 0,05$).

Среди вероятных причин, повышающих риск развития тяжелого течения ЮИА у детей, следует отметить разнообразную сопутствующую патологию, которые были в стадии ремиссии, и не повлияли на результаты анализов. У большинства обследованных нами больных основной группы, в качестве сопутствующего заболевания наблюдались анемия различной степени и хронический тонзиллит (56,1% и 48,5% соответственно; $P < 0,05$).

Реже встречались реактивный гепатит (12,3%), гастродуоденит (8,5%), холецистит (6,6%), аллергия (5,7%), миопия средней степени (3,8%) и эрозивный гастрит (2,8%). Следует отметить, что структура сопутствующих заболеваний у детей с ЮИА старшего школьного и юношеского возрастов изменялась, расширился перечень нозологических форм болезней, увеличился процент заболеваний с хроническим рецидивирующим течением. В группе здоровых детей наличие сопутствующих заболеваний не наблюдалось.

Таблица 1.

Показатели биохимического анализа у детей в зависимости от варианта ЮИА, с поражением и без поражения почек

Показатели	Олигоартикулярный вариант		Полиартикулярный вариант		Контрольная группа	Достоверность
	С поражением	Без поражения	С поражением	Без поражения		
Мочевина	11,9±1,3	7,4±1,2	22,1±0,8	19,3±0,4	4,8±0,4	p < 0,014
Креатинин	126,7±0,01	108,2±3,10	236,8±3,9	218,2±0,04	78,1±2,3	p < 0,044

Примечание: p-достоверность показателей между сравниваемыми группами.

Как видно из таблицы 1, пациенты с полиартикулярным вариантом с нефропатией имели значительно повышенный уровень мочевины (22,1±0,8; P < 0,014) и креатинина (236,8±3,9; P < 0,044) по сравнению с олигоартикулярным вариантом без поражения и контрольной группой, что также может свидетельствовать о нарушениях функции почек, и требует дополнительного внимания и обследования.

Из функциональных методов исследования нами проведено рентгенологическое исследование пораженных суставов, которое позволяет судить о степени его поражения и определить стадию анатомических изменений в соответствии с критериями Штейнброккера.

В первые месяцы болезни основным рентгенологическим показателем служит эпифизарный остеопороз, мелкокистозная перестройка костной структуры эпифиза. Затем появляются эрозии. Согласно рентгенологическим стадиям ЮИА, которые отражают прогрессирование симптомов артрита в суставах, были выявлены следующие изменения: у половины обследованных больных 55,2 % отмечалась первая стадия анатомических изменений по Штейнброккеру, т.е. - эпифизарный остеопороз, у 1/3 больных (33,3%) мы констатировали сужение суставной щели и наличие единичных эрозий. Деструкция хряща и кости имела место у двоих больных с полиартритическим вариантом течения (1,9%) со сроком заболевания более 3 лет.

В настоящем исследовании нами изучены клиничко-лабораторные особенности нефропатии у детей с ЮИА (таблица 2). Проведён анализ частоты встречаемости нефропатий среди обследованных нами больных с ЮИА, в ходе которого установлено, что мочевого синдром был выявлен у 51 (48,5%) из 105 детей основной группы (табл. 3). В зависимости от подтипа ЮИА, нефропатия преобладала в группе у детей с полиартритическим течением

ЮИА и составила 76,5% (35 больных из 47), а у детей с олигоартритом выявлена в 27,5% (16 больных из 58) случаев.

Таблица 1.

Частота нефропатий у детей с ЮИА

Вариант ЮИА	Основная группа, n = 105	%	Больные дети с нефропатией n = 51	
			Число	Процент
Олигоартрикулярный	58	55,2	16	27,5 %
Полиартрикулярный	47	44,8	35	76,5 %

Половая градация в нашем исследовании показала, что во всех группах нефропатия доминировала у мальчиков, которая была аналогична данным литературы. Возраст детей с ЮИА с нефропатией в период наблюдения в среднем был одинаков и составил $11,08 \pm 0,3$ лет. Причем дети с ЮИА в начале наблюдения с поражением почек были достоверно старше, чем в группе без нефропатии ($p < 0,05$). Следовательно длительность заболевания ЮИА в группе детей с нефропатией была достоверно выше, чем у пациентов без поражения почек ($p < 0,05$).

Далее нами были изучены уровни мочевины и креатинина (табл. 1) сыворотки крови и скорость клубочковой фильтрации у данной категории больных по формуле Шварц (табл. 3).

Таблица 3.

Показатели функционального состояния почек по формуле Шварц у детей с ЮИА

Функциональное состояние почек	Значение СКФ (мл/мин/1,73м ²)	Больные дети с нефропатией n = 54			
		олигоартрит		полиартрит	
ПП с начальным снижением СКФ, n=32	60-89	13	12,3%	28	26,6%
ПП с умеренным снижением СКФ, n=11	30-59	4	3,8%	9	8,5%

По данным таблицы 3, видно, что скорость клубочковой фильтрации изменялась в зависимости от патологического увеличения концентрации креатинина в крови, и у 41 больного (39 %; $p < 0,05$) с ЮИА на момент проведения исследования, установлено начальное снижение суточной клубочковой фильтрации (СКФ), в то время как у 13 (12,3%; $p < 0,05$) - умеренное снижение СКФ ($P < 0,001$), отражающее функциональное состояние почек. Из них нарушение СКФ регистрировалось чаще у детей с полиартрикулярной формой с нефропатией в 2,1 раз больше, чем у детей с олигоартрикулярным вариантом течения ЮИА ($p < 0,05$).

В четвертой главе диссертации «Иммунологические особенности течения ювенильного идиопатического артрита у детей» обоснованы дифференцированные подходы к ранней диагностике тяжелого течения заболевания, а также поражения почек при ЮИА.

На основании данных, в настоящем исследовании были изучены особенности синтеза провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-17A) и фактора некроза опухолей-альфа (TNF α) у 105 детей с ЮИА, которые в зависимости от подтипов были разделены на 2 группы: 58 больных детей с олигоартикулярным ЮИА (оЮИА) и 47 больных ребенка с полиартикулярным ЮИА (пЮИА). Также были изучены 40 практически здоровых детей без патологий. Следует учесть, что в исследовании участвовали дети в возрасте от 7 до 17 лет, которые согласно концепции J.V. Solomon были подразделены на 2 подгруппы (дети от 7 до 11 лет и дети от 12 до 17 лет). В процессе распределения подгруппы: у детей с оЮИА от 12 до 17 лет (n=37) 16 детей имели оЮИА с поражением почек (нефропатией), а у 21 детей не было поражения почек. У детей с оЮИА от 7 до 11 лет (n=21) не было поражения почек. У детей с пЮИА от 7 до 11 лет (n=21) у 3 детей было пЮИА без поражения почек, а у 18 детей - пЮИА с нефропатией. У детей с пЮИА в возрасте от 12 до 17 лет 8 больных имели пЮИА без поражения почек, а 17 детей имели пЮИА с нефропатией.

Первым этапом иммунологических исследований, было определение сывороточных уровней ключевых провоспалительных цитокинов в группе детей с оЮИА различного возраста (Рис. 6, 7, 8).

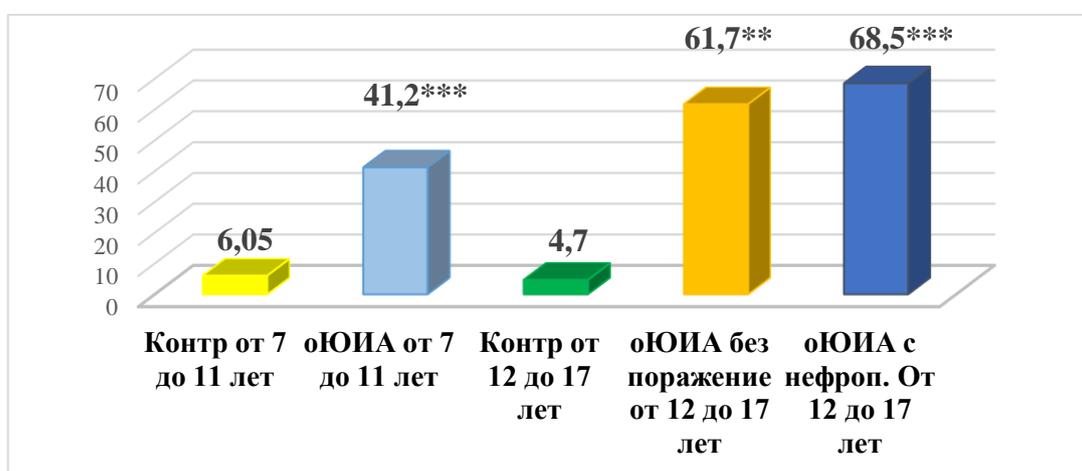


Рисунок 6. Сывороточное содержание IL-6 в группах детей с оЮИА, пг/мл.

*Примечание: * - достоверно по сравнению с данными контрольной группы (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$).*

Как видно на рис.6, анализ сывороточного содержания IL-6 в группах детей с оЮИА установил достоверно повышенные значения. Так концентрация IL-6 в группе детей с оЮИА от 7 до 11 лет была повышена в 6,8 раза, со средним показателем $41,2 \pm 1,08$ пг/мл ($P < 0,001$), тогда как у практически здоровых детей аналогичного возраста данный показатель составил $6,05 \pm 0,55$ пг/мл. Также было выявлено, что уровень изученного

медиатора иммунного ответа у детей от 12 до 17 лет с оЮИА без поражение почек превышал нормативные значения в более чем в 10 раз, и в среднем составил $61,7 \pm 1,17$ пг/мл ($P < 0,001$) против показателей детей аналогичного возраста контрольной группы $7,4 \pm 0,38$ пг/мл. У детей от 12 до 17 лет с оЮИА с нефропатией в среднем составил $68,59 \pm 1,21$ пг/мл ($P < 0,001$).

Повышенный уровень IL-6 у детей с оЮИА связан с воспалительными процессами и характерными чертами этого типа ЮИА, в числе которых воспаление в суставах, синовиальная гиперплазия, активация макрофагов, дисрегуляция иммунной системы, а также генетические факторы.

Полученные значения свидетельствуют о том, что у детей от 7 до 11 лет с оЮИА на фоне острой фазы воспалительной реакции, где наблюдается и обострение, и/или рецидив хронических заболеваний. Однако у детей от 12 до 17 лет повышенное содержание IL-6 объясняется не только усиленной воспалительной реакцией, но и пубертатным периодом, где IL-6 имеет важное значение в репродуктивной системе, непосредственно участвуя в синтезе половых гормонов и процессе гаметогенеза.

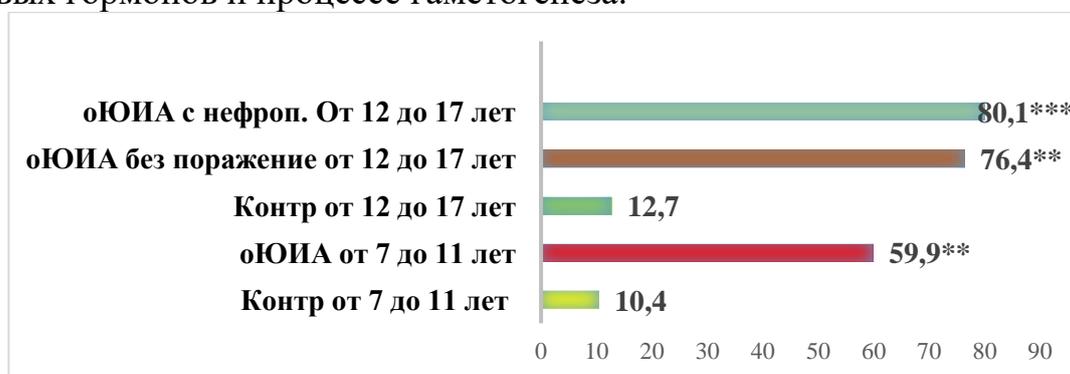


Рисунок 7. Сывороточная концентрация TNFα в группах детей с оЮИА, пг/мл.

*Примечание: * - достоверно по сравнению с данными контрольной группы (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$).*

Полученные результаты приведенные на рис. 7, установили значимое повышение TNFα у обследованных детей с оЮИА по сравнению с показателями контрольной группы. Так уровень TNFα в группе детей с оЮИА от 7 до 11 лет был повышен в 5,5 раза и в среднем составил $56,9 \pm 1,47$ пг/мл ($P < 0,001$), тогда как у практически здоровых детей аналогичного возраста данный показатель составил $10,4 \pm 0,36$ пг/мл. Также было выявлено, что содержание изученного медиатора иммунного ответа у детей от 12 до 17 лет с оЮИА без поражения почек превышало нормативные значения в 7,3 раз, со средним значением $76,4 \pm 1,08$ пг/мл ($P < 0,001$), у детей от 12 до 17 лет с оЮИА с нефропатией превышало нормативные значения в 8,7 раз, со средним значением $80,17 \pm 1,19$ пг/мл ($P < 0,001$), против показателей детей аналогичного возраста контрольной группы, которые в среднем составили $12,7 \pm 0,80$ пг/мл.

Полученные результаты повышенной экспрессии TNF-α позволяют нам предположить, что секреция TNFα способствует усилению воспалительной

реакции, связанной с активным заболеванием у всех детей с оЮИА. Однако максимальные значения в группе детей от 12 до 17 лет с оЮИА с нефропатией указывает на то, что повышенный синтез связан не только с воспалением суставов, приводящей к костно-деструктивным процессам, что приводит к изменениям в синовиальной оболочке, где может наблюдаться инфильтрация иммунных клеток, усиливающих высвобождение TNF- α .

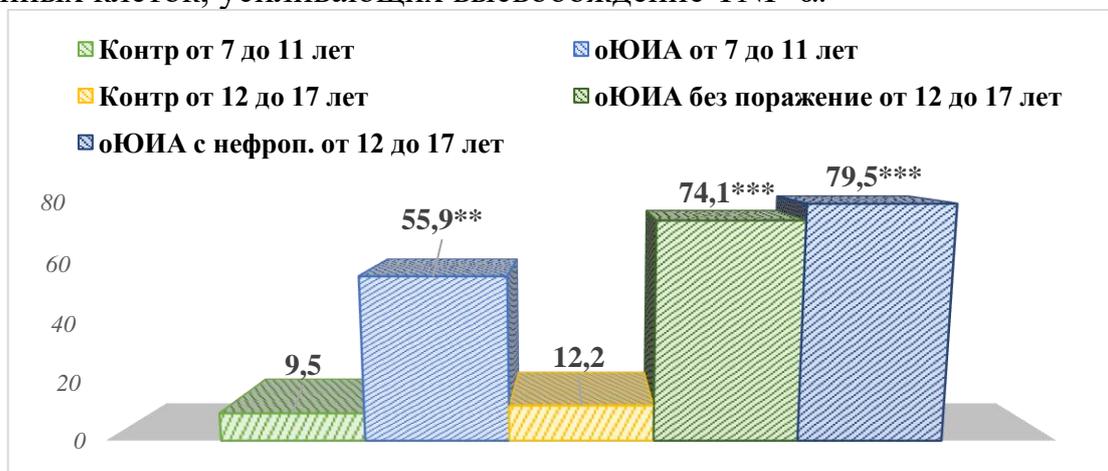


Рисунок 8. Сывороточный уровень IL-17A в группах детей с оЮИА, пг/мл.

*Примечание: * - достоверно по сравнению с данными контрольной группы (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$).*

Согласно полученным данным, приведенным на рис.8., изучение сывороточного содержания IL-17A выявило достоверно повышенные показатели во всех обследованных группах детей. Так синтез IL-17A в группе детей с оЮИА от 7 до 11 лет была повышена в 5,9 раза, со средним показателем $55,9 \pm 0,98$ пг/мл ($P < 0,001$), тогда как у практически здоровых детей аналогичного возраста данный показатель составил $9,51 \pm 0,56$ пг/мл. Также было выявлено, что уровень изученного медиатора иммунного ответа у детей от 12 до 17 лет с оЮИА без поражения почек превышал нормативные значения в более чем в 7,8 раз, и в среднем составил $74,1 \pm 1,98$ пг/мл ($P < 0,001$), а у детей от 12 до 17 лет с оЮИА с нефропатией превышал нормативные значения в более чем в 9,2 раз, и в среднем составил $79,5 \pm 1,75$ пг/мл ($P < 0,001$) тогда как показатели детей аналогичного возраста контрольной группы в среднем составили $12,2 \pm 0,66$ пг/мл.

Выявлено, достоверно значимое повышение уровней IL-6, TNF- α и IL-17A в сыворотке крови у детей с оЮИА, более выраженное в группе детей в возрасте от 12 до 17 лет особенно с оЮИА с нефропатией по сравнению с детьми от 7 до 11 лет. Высокие уровни IL-6, TNF- α и IL-17A могут служить биомаркерами активности и тяжести олигоарткулярного ЮИА, что важно для выбора стратегии лечения. В целом, выделение возрастных различий в уровнях цитокинов при оЮИА важно для более точного понимания патогенеза болезни и разработки индивидуализированных стратегий лечения для детей разных возрастных групп.

Таким образом, согласно проведенным иммунологическим исследованиям в группе детей с оЮИА различного возраста установлена выраженная гиперцитокинемия с дисбалансом Th1- и Th17- иммунного ответа.

Согласно поставленным задачам следующим этапом иммунологических исследований было определение цитокинового статуса (выше изученных медиаторов иммунного ответа) у детей разного возраста с пЮИА с почечными нарушениями. (Рис. 9,10,11).

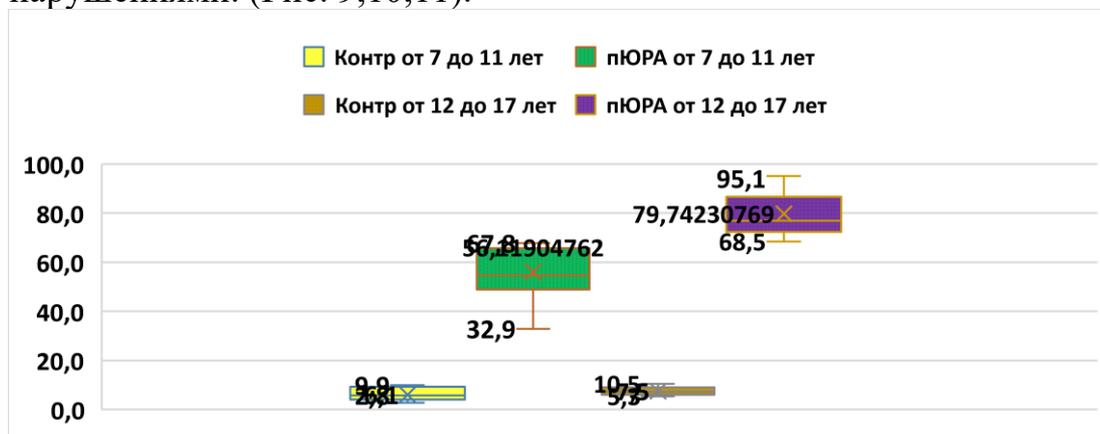


Рисунок 9. Сывороточное содержание IL-6 в группах детей с пЮИА, пг/мл.

Как видно на рис.9, концентрация данного медиатора IL-6 иммунного ответа в группе детей с пЮИА от 7 до 11 лет была повышена в 7,5 раза, со средним показателем $56,11 \pm 2,10$ пг/мл ($P < 0,001$), тогда как у детей контрольной группы аналогичного возраста данный показатель составил $6,05 \pm 0,55$ пг/мл. Также было выявлено, что уровень данного цитокина у детей от 12 до 17 лет с пЮИА превышал нормативные значения в 10,7 раз, и в среднем составил $79,74 \pm 1,57$ пг/мл ($P < 0,001$) против показателей детей аналогичного возраста контрольной группы $7,4 \pm 0,38$ пг/мл.

Анализ сывороточной концентрации IL-6 показал повышение во всех группах обследованных пациентов, однако максимальные значения были зафиксированы в группе детей с пЮИА от 12 до 17 лет.

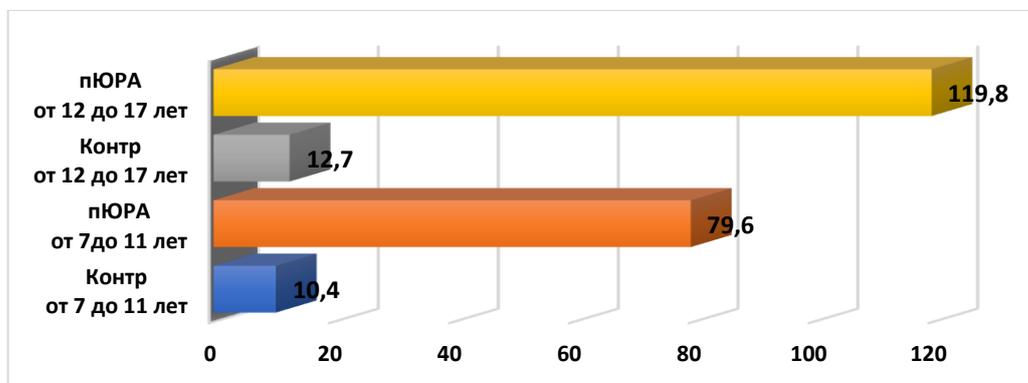


Рисунок 10. Сывороточная концентрация TNFα в группах детей с пЮИА, пг/мл.

Примечание: * - достоверно по сравнению с данными контрольной группы (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$).

Исследованиями установлено достоверно значимое повышение TNF α у обследованных детей с пЮИА по сравнению с показателями контрольной группы. Так уровень TNF α в группе детей с пЮИА от 7 до 11 лет был повышен в 6,3 раза и в среднем составил $79,68 \pm 1,33$ пг/мл ($P < 0,001$), тогда как у практически здоровых детей аналогичного возраста данный показатель составил $10,4 \pm 0,36$ пг/мл. Также было выявлено, что содержание изученного медиатора иммунного ответа у детей от 12 до 17 лет с пЮИА превышал нормативные значения в 9,4 раз, со средним значением $119,82 \pm 3,42$ пг/мл ($P < 0,001$) против показателей детей аналогичного возраста контрольной группы, которые в среднем составили $12,7 \pm 0,80$ пг/мл.

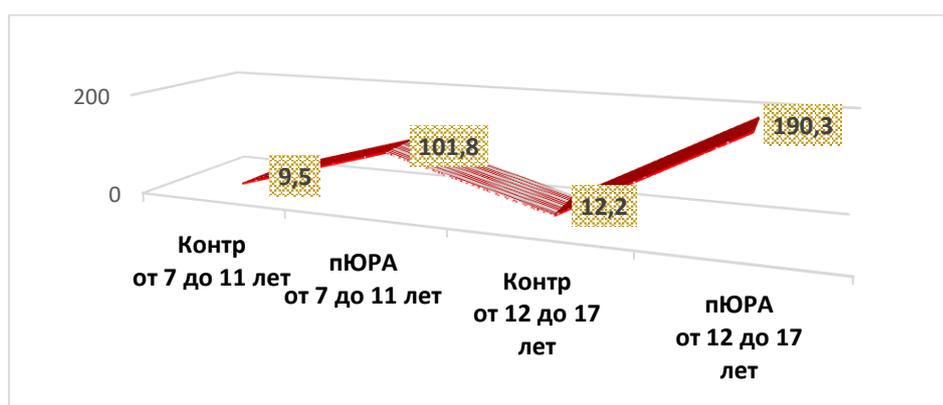


Рисунок 11. Сывороточный уровень IL-17A в группах детей с пЮИА, пг/мл.

*Примечание: * - достоверно по сравнению с данными контрольной группы (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$).*

Согласно полученным данным, приведенным на рис.11, изучение сывороточного содержания IL-17A выявила достоверно повышенные показатели во всех обследованных группах детей, а максимальные показатели были зафиксированы в группе детей с пЮИА от 12 до 17 лет. Так экспрессия IL-17A в группе детей с пЮИА от 6 до 11 лет была повышена в 8,4 раза, со средним показателем $101,88 \pm 2,48$ пг/мл ($P < 0,001$), тогда как у практически здоровых детей аналогичного возраста данный показатель составил $9,51 \pm 0,56$ пг/мл. Также было выявлено, что уровень изученного цитокина у детей от 12 до 17 лет с пЮИА превышал нормативные значения в более чем в 15 раз, и в среднем составил $190,3 \pm 17,33$ пг/мл ($P < 0,001$) тогда как показатели детей аналогичного возраста контрольной группы в среднем составили $12,2 \pm 0,66$ пг/мл.

Таким образом, проведенные иммунологические исследования в группах детей с оЮИА и пЮИА различного возраста выявили усиленный синтез провоспалительных цитокинов с нарушением баланса Th1- и Th17-звеньях иммунного ответа. В сыворотке крови детей и подростков при изученных подтипах ювенильного артрита отмечено статистически достоверное повышение концентраций IL-6, TNF- α и IL-17A по сравнению с группой контроля, наиболее высокие показатели изученных медиаторов иммунного ответа выявлены при полиартикулярной форме ЮИА. Высокие

уровни IL-6, TNF- α и IL-17A могут служить биомаркерами активности и тяжести подтипов ЮИА, что важно для выбора стратегии лечения. В целом, выделение возрастных различий в уровнях цитокинов как при оЮИА, так и при пЮИА важно для более точного понимания патогенеза болезни и разработки индивидуализированных стратегий лечения для детей разных возрастных групп.

Из всех перечисленных данных, а также как написано в предыдущих главах, мы выбрали те иммунологические показатели, которые предоставляют значительную информацию о течении ЮИА. Исходя из литературных данных, мы изучили цитокиновый профиль (IL-6, IL-17A, TNF α), а также часть клинических анализов (количество лейкоцитов, СРБ, мочевины, креатинина, анализ мочи по Нечипоренко (количество лейкоцитов в моче), РФ). Общее количество обследованных детей составило 105 человек с ЮИА, которые в зависимости от подтипов были разделены на 2 группы (58 больных детей с олигоартикулярным ЮИА (оЮИА) и 47 больных ребенка с полиартикулярным ЮИА (пЮИА)). Следует учесть, что в исследовании участвовали дети в возрасте от 7 до 17 лет, которые, согласно концепции J.V.Solomon, были подразделены на 2 подгруппы (дети от 7 до 11 лет и дети от 12 до 17 лет).

Одной из основных задач научно-исследовательской работы является изучение взаимосвязей между рассматриваемыми показателями. Исходя из поставленных задач, мы провели корреляционный анализ между выбранными показателями для каждой отдельной группы с их специфическими особенностями.

Первый корреляционный анализ был выполнен в группе детей с оЮИА. В нашем исследовании были проанализированы 9 основных клинико-иммунологических показателей: 1) IL-6; 2) IL-17A; 3) TNF α ; 4) количество лейкоцитов; 5) СРБ; 6) мочевины; 7) креатинин; 8) анализ мочи по Нечипоренко (количество лейкоцитов); 9) РФ. Значения корреляции были определены как с умеренной ($r=0,3-0,69$) и высокой ($r=0,7-1,0$) степенью.

Корреляционный анализ клинико-иммунологических параметров у детей с оЮИА в контрольной группе показал наличие 20 связей с умеренной степенью. В данной группе было обнаружено 8 связей с высокой степенью значимости. В контрольной группе эти связи были оценены как нормальные корреляционные связи, поскольку данный контингент был выбран в качестве абсолютно здорового контроля.

В исследуемой группе с оЮИА от 7 до 11 лет были выявлены следующие корреляционные связи (табл. 4). В этой группе много сильных корреляционных связей имел СРБ: 6 сильных корреляционных связей (IL-6, IL-17A, TNF α , количество лейкоцитов, креатинин и РФ ($r=0,70-0,74$)).

Кроме того, были и другие сильные корреляционные связи: IL-6 и TNF α ($r=0,74$), TNF α и количество лейкоцитов ($r=0,78$), количество лейкоцитов и мочевины ($r=0,74$), количество лейкоцитов и Нечипоренко ($r=0,71$), мочевины и креатинин ($r=0,88$).

Таблица 4

Корреляционные показатели с оЮИА от 7 до 11 лет

	IL-6	IL-17A	TNF α	лейк	СРБ	мочевин	креатин	Нечипор	РФ
IL-6	1,00								
IL-17A	0,65	1,00							
TNF α	0,74	0,58	1,00						
лейк	0,62	0,51	0,78	1,00					
СРБ	0,71	0,77	0,70	0,74	1,00				
мочевин	0,49	0,18	0,41	0,74	0,35	1,00			
креатин	0,41	0,45	0,49	0,59	0,74	0,88	1,00		
Нечипор	0,58	0,27	0,18	0,71	0,51	0,54	0,44	1,00	
РФ	0,45	0,44	0,38	0,45	0,70	0,42	0,19	0,65	1,00

Кроме того, были и другие сильные корреляционные связи: IL-6 и TNF α ($r=0,74$), TNF α и количество лейкоцитов ($r=0,78$), количество лейкоцитов и мочевины ($r=0,74$), количество лейкоцитов и Нечипоренко ($r=0,71$), мочевины и креатинина ($r=0,88$).

Как описано выше, у 21 больного с оЮИА в возрасте от 12 до 17 лет не было нефропатии. При проведении корреляционного анализа корреляционные связи были схожи с теми, что в группе с оЮИА от 7 до 11 лет. Но были и отличия. Например, IL-6 имел сильные связи с IL-17A, TNF α и количеством лейкоцитов ($r=0,70-0,75$), а СРБ с IL-17A, TNF α и Нечипоренко ($r=0,70-0,72$). Кроме того, было обнаружено 22 связи со средней степенью корреляционной связи.

Как указано в литературных данных (Walscheid К. И др., 2014), у детей с оЮИА также встречается поражение почек, что свидетельствует о раннем признаке нефропатии и подчеркивает необходимость тщательной диагностики даже в случае оЮИА. В группе больных с оЮИА в возрасте от 12 до 17 лет с поражением почек было выявлено 32 корреляционные взаимосвязи, из которых 11 имели высокую степень значимости, а 21 – среднюю степень, между изученными показателями (табл. 5).

Таблица 5

Корреляционные показатели с оЮИА от 12 до 17 лет с поражением почек

	IL-6	IL-17A	TNF α	лейк	СРБ	мочевин	креатин	Нечипор	РФ
IL-6	1,00								
IL-17A	0,72	1,00							
TNF α	0,89	0,57	1,00						
лейк	0,70	0,70	0,67	1,00					
СРБ	0,71	0,62	0,76	0,74	1,00				
мочевин	0,59	0,57	0,31	0,49	0,75	1,00			
креатин	0,48	0,55	0,48	0,37	0,64	0,49	1,00		
Нечипор	0,17	0,43	0,34	0,68	0,51	0,68	0,24	1,00	
РФ	0,73	0,49	0,71	0,35	0,71	0,27	0,17	0,42	1,00

Так, IL-6 имел много корреляционных связей; было выявлено 5 сильных связей с IL-17A, TNF α , количеством лейкоцитов, СРБ и РФ ($r=0,72-0,89$), а также слабые связи с мочевиной и креатинином ($r=0,48$ и $r=0,59$). Кроме того, СРБ имел сильные связи с TNF α ($r=0,76$), количеством лейкоцитов ($r=0,74$) и мочевиной ($r=0,75$). СРБ и РФ также демонстрировали сильные связи ($r=0,71$).

В контрольной группе с пЮИА были обнаружены схожие корреляционные связи, как и в контрольной группе для оЮИА. Это объясняется тем, что в норме выбранные показатели демонстрируют схожие корреляционные связи, несмотря на возрастные изменения.

В группе с пЮИА от 7 до 11 лет корреляционные связи (табл. 6) показали, что сильные положительные корреляционные связи были выявлены в следующих парах показателей: 1) IL-6 и TNF α ($r=0,87$); 2) IL-6 и количество лейкоцитов ($r=0,76$); 3) IL-6 и СРБ ($r=0,75$); 4) IL-6 и РФ ($r=0,78$); 5) IL-17A и количество лейкоцитов ($r=0,80$); 6) IL-17A и РФ ($r=0,79$); 7) TNF α и количество лейкоцитов ($r=0,77$); 8) TNF α и СРБ ($r=0,70$); 9) TNF α и Нечипоренко ($r=0,75$); 10) количество лейкоцитов и СРБ ($r=0,77$); 11) СРБ и Нечипоренко ($r=0,81$); 12) мочевина и креатинин ($r=0,89$); 13) Нечипоренко и РФ ($r=0,72$). Кроме того, были выявлены сильные корреляционные связи в 18 случаях, а именно от $r=0,31$ до $r=0,69$.

Таблица 6

Корреляционные показатели с пЮИА от 7 до 11 лет

	IL-6	IL-17A	TNF α	лейк	СРБ	мочевин	креатин	Нечипор	РФ
IL-6	1,00								
IL-17A	0,69	1,00							
TNF α	0,87	0,19	1,00						
лейк	0,76	0,80	0,77	1,00					
СРБ	0,75	0,54	0,70	0,77	1,00				
мочевин	0,28	0,47	0,31	0,69	0,55	1,00			
креатин	0,38	0,45	0,38	0,67	0,51	0,89	1,00		
Нечипор	0,67	0,33	0,75	0,60	0,81	0,14	0,34	1,00	
РФ	0,78	0,79	0,62	0,55	0,61	0,17	0,11	0,72	1,00

В группе с пЮИА от 12 до 17 лет (табл. 7) было отмечено, что цитокины проявляют свою синергетическую природу, например: IL-6 сильно взаимосвязан с TNF α ($r=0,87$), но слабо взаимосвязан с IL-17A ($r=0,69$). Кроме того, были и другие сильные взаимосвязи, что указывает на то, что в воспалительном процессе участвуют не только цитокины, но и другие звенья клеток. СРБ был сильно взаимосвязан с IL-6 ($r=0,75$), TNF α ($r=0,70$), количеством лейкоцитов ($r=0,77$) и Нечипоренко ($r=0,81$). IL-17A был сильно скоррелирован с количеством лейкоцитов ($r=0,80$) и РФ ($r=0,79$), в то время как был слабо связан с СРБ, мочевиной, креатинином и Нечипоренко ($r=0,33-0,54$).

Количество лейкоцитов было сильно связано с тремя выбранными цитокинами ($r=0,76-0,80$) и с СРБ ($r=0,77$), но с остальными выбранными параметрами также были слабые корреляционные связи ($r=0,55-0,69$).

Таблица 7

Корреляционные показатели с пЮИА от 12 до 17 лет с поражением почек

	IL-6	IL-17A	TNF α	лейк	СРБ	мочевин	креатин	Нечипо	РФ
IL-6	1,00								
IL-17A	0,69	1,00							
TNF α	0,87	0,19	1,00						
лейк	0,76	0,80	0,77	1,00					
СРБ	0,75	0,54	0,70	0,77	1,00				
мочевин	0,28	0,47	0,31	0,69	0,55	1,00			
креатин	0,38	0,45	0,38	0,67	0,51	0,89	1,00		
Нечипор	0,67	0,33	0,75	0,60	0,81	0,14	0,34	1,00	
РФ	0,78	0,79	0,62	0,55	0,61	0,17	0,11	0,72	1,00

Как и в других группах, мочевина и креатинин в этих группах также имели сильные корреляционные связи ($r=0,89$). Сильная связь была выявлена между Нечипоренко и РФ ($r=0,72$).

Таким образом, понимание корреляции между поражением почек и клиничко-иммунологическими проявлениями ЮИА имеет решающее значение для оптимизации ведения пациентов и улучшения долгосрочных результатов. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения основных патофизиологических механизмов, вызывающих почечные нарушения при ЮИА, и разработки таргетных терапевтических стратегий, направленных на смягчение почечных осложнений и сохранение функции почек у больных детей.

В 4.3. подглаве приводится «Разработка алгоритма ранней диагностики риска развития поражения почек у детей с ювенильным идиопатическим артритом»

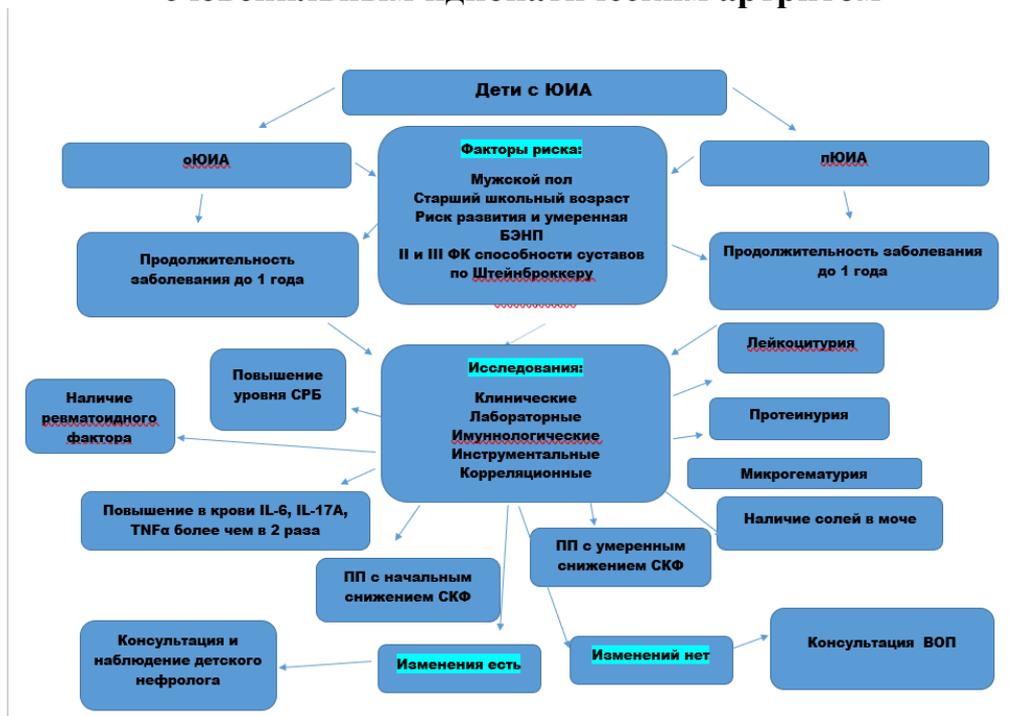
Полученные результаты работы, характеризующие высокую частоту нефропатии при ЮИА, функциональное состояние почек и выявленные особенности клиничко-иммунологических и лабораторных изменений у детей в зависимости от формы течения ЮИА, требуют своевременных диагностических и профилактических мероприятий.

В связи с этим для формирования подхода к ранней диагностике поражения почек у детей на фоне ЮИА, нами был разработан алгоритм клиничко-лабораторной диагностики для врачей первичного звена здравоохранения, педиатров и врачей кардиоревматологов, нефрологов.

Для диагностики поражения почек у детей на фоне ЮИА мы использовали перечень наиболее информативных клинических и лабораторных признаков.

Проведен анализ важнейших признаков с целью определения необходимых медико-биологических, клиничко-иммунологических, лабораторных данных, позволяющих определить предрасположенность к развитию почечного процесса у детей с ЮИА. Результаты приведены в приложении № 1.

Алгоритм ранней диагностики риска развития поражения почек у детей с ювенильным идиопатическим артритом



Таким образом, по совокупности анамнестических, клинических, лабораторных и иммунологических показателей, выявленных у детей с ЮИА, можно выявить патологию почек у детей с ЮИА и соответственно выбрать тактику ранней диагностики и программу наблюдения этих детей. На основании полученных данных был разработан алгоритм ранней диагностики, который представлен в Приложении №1.

Таким образом, для прогноза развития и ранней диагностики нефропатии при ЮИА следует учитывать ведущие факторы риска: мужской пол, старший школьный возраст, продолжительность заболевания более 1-года, полиартритическая форма течения, риск развития и умеренная БЭНП; II и III функциональный класс способности суставов по Штейнброккеру ; эндогенные факторы патогенеза в виде иммунологических нарушений, а именно увеличение в сыворотке крови провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-17A, TNFα) более чем в 2 раза; совокупность ряда лабораторных показателей, свидетельствующих как о тяжелом течении ЮИА (ревматоидный фактор, высокий уровень С-реактивного белка в крови), так и о патологии гломерулярного и канальцевого аппарата почек (ПП с начальным снижением СКФ или ПП с умеренным снижением СКФ, лейкоцитурия, протеинурия, микрогематурия, наличие солей в моче).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных исследований диссертационной работы на тему: «Клинико-иммунологические особенности течения и поражение почек у детей с ювенильным идиопатическим артритом» представлены следующие выводы:

1. Факторами риска возникновения олигоартикулярного и полиартикулярного вариантов ЮИА являются инфекция и переохлаждение (43,4% и 31,8% соответственно; $p < 0,05$), у 55,2% больных установлен олигоартритический и у 44,8% полиартритический вариант течения ЮИА, и для них были характерны боли в суставах, утренняя скованность, поражение крупных и средних суставов; наличие I, II ФК; риска БЭНП и её умеренной степени; повышение более чем в 2 раза уровней СРБ, ревматоидного фактора, IL-6, TNF- α и IL-17A ($p < 0,05$).

2. Установлена частота встречаемости поражения почек: 27,5% при оЮИА и 76,5% при пЮИА, проявляющаяся болями в пояснице, отеками, лейкоцитурией, протеинурией, микрогематурией, цилиндрурией, оксалатурией, креатининемией, повышением мочевины в крови, снижением СКФ ($p < 0,05$).

3. Выявлен усиленный синтез провоспалительных цитокинов IL-6, TNF- α и IL-17A с нарушением их баланса в группах детей различного возраста с оЮИА и пЮИА. Установлены высокие показатели изученных медиаторов иммунного ответа у детей с полиартикулярной формой ЮИА с поражением почек, достоверно высокий в пятый критический период становления иммунной системы, (соответствующий возрасту 12-17 лет), которые могут служить биомаркерами активности и тяжести подтипов ЮИА с и без нефропатии, что важно для ранней диагностики тяжёлого течения и поражения почек ($p < 0,05$).

4. Установлены корреляционные взаимосвязи между клиническими (артрит, боли в суставах, утренняя скованность, наличие I, II ФК, риска БЭНП и её умеренной степени, снижением СКФ), лабораторными (повышение более чем в 2 раза СРБ ($r=0,85$), ревматоидного фактора ($r=0,79$), мочевины и креатинина ($r=0,87$) и иммунологическими показателями ЮИА (повышение концентраций IL-6, TNF- α и IL-17A ($r=0,89$)), что важно для более точного понимания патогенеза болезни и разработки индивидуализированных стратегий ранней диагностики тяжёлого течения ЮИА и поражения почек, для детей разных возрастных групп ($p < 0,05$), а также профилактики ранней инвалидизации больных детей.

5. У детей с ЮИА, особенно с пЮИА и с нефропатиями наиболее информативными признаками алгоритма ранней диагностики поражения почек явились: БЭНП ($p < 0,005$), наличие I, II ФК по Штейнброкеру ($p < 0,025$), протеинурия, микрогематурия, лейкоцитурия, цилиндрурия, оксалатурия, креатининемия, повышением мочевины в крови, снижение СКФ, высокий уровень СРБ ($p < 0,05$), резкое повышение концентраций IL-6, TNF- α и IL-17A период критического развития у детей 12-17 лет ($p < 0,045$).

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 ON A WARD
OF SCIENTIFIC DEGREE OF DOCTOR OF SCIENCES
AT THE TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

MADAMINOVA MALIKA SHAVKATOVNA

**CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES OF THE COURSE AND
KIDNEY DAMAGE IN CHILDREN WITH JUVENILE IDIOPATHIC
ARTHRITIS**

14.00.09 – Pediatrics

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

TASHKENT- 2024

The theme of the dissertation of doctor of philosophy (PhD) on medical was registered by the Supreme Attestation Ministry of Higher education, science and innovations of the of the Republic of Uzbekistan under B2020.4.PhD/Tib1469.

The Doctor of Philosophy (PhD) dissertation was carried out 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.tashpmi.uz and on the website of “ZiyoNet” Informational and educational Portal at www.ziynet.uz.

Scientific supervisor: **Karimdjanov Ilkhom Asamovich**
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents: **Sharipov Alisher Mirxamidovich**
Doctor of Medical Sciences, Professor

Abdraxmanova Sagira Toksanbayena
Doctor of Medical Sciences, Professor

Leading organisation: **Republican Specialized Scientific and Practical
Medical Center of Pediatrics**

The defense of the dissertation will be held on “_____” _____ 2024 at _____ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 at the Tashkent Pediatric Medical Institute. (Address: 223 Bogishamol str., Yunusabad district, 100140, Tashkent city. Tel./fax: (+998) 71-262-33-14, e-mail: info@tashpmi.uz).

The Doctor of Philosophy (PhD) dissertation can be looked through in the Information -resourch centre of Tashkent Pediatric Medical Institute (registered under No.____). Address: 223 Bogishamol str., Yunusabad district, 100140, Tashkent city; Tel.: (+998) 71-262-33-14.

Abstract of dissertation sent out on “_____” _____ 2024 year
(mailing report _____ dated “_____” _____ 2024 year)

A.V. Alimov

Chairman of the Scientific Council on Award of
Scientific Degrees, Doctor of medical sciences,
professor

T.A. Nabiev

Scientific Secretary of the Scientific Council on
Award of Scientific Degrees, Doctor of medical
sciences

D.I. Akhmedova

Chairman of the Scientific Seminar of the
Scientific Council on Award of Scientific Degrees,
Doctor of medical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of the doctor of philosophy (PhD) dissertation)

The aim of the research is to investigate the clinical and immunological features of the course and early diagnosis of kidney damage in children with juvenile idiopathic arthritis.

The subjects of the study were 105 children with JIA, aged 7 to 17 years, who were treated in the pediatric cardiorheumatology department of the Multidisciplinary Clinic of the Tashkent Medical Academy.

The scientific novelty of the research:

diagnostic and prognostic significance of risk factors, inflammation biomarkers C-reactive protein, and proinflammatory cytokines in oligoarticular (55.2%) and polyarticular (44.8%) variants of JIA, expressed by an increase in the content (CRP up to 9.7) of proinflammatory cytokines (IL-6, IL-17A, TNF α by 5-8 times), most pronounced in children with polyarthritis for assessing the activity of the inflammatory process, were shown;

clinical, laboratory, and immunological features of kidney damage (44.7%) in children with JIA were revealed, expressed by an increase in the content (CRP up to 13.9) of proinflammatory cytokines (IL-6, IL-17A, TNF α by 8-10 times), most pronounced in children with polyarthritis with impaired renal function, namely during the fourth and fifth critical periods of the immune system formation;

correlation dependencies between kidney damage in different variants and severity of JIA were determined. A reliable positive correlation was found between the C-reactive protein and cytokine levels ($r=0.54-0.75$; p from 0.01 to <0.001), between the RF and cytokine levels ($r=0.62-0.78$; p from 0.01 to <0.001);

it was proven that an increase in the CRP level, and the levels of IL-6, IL-17A, and TNF- α in JIA in the fourth and fifth critical periods of age, are diagnostic markers for early detection of renal dysfunction and severe JIA.

Implementation of the research results. Based on the obtained scientific results on the study of clinical and immunological features of the course and kidney damage in children with JIA:

first scientific novelty: the diagnostic and prognostic significance of risk factors, inflammation biomarkers of C-reactive protein, and proinflammatory cytokines in oligoarticular and polyarticular variants of the course of JIA has been proven, expressed by an increase in the content of proinflammatory cytokines, most pronounced in children with the polyarticular variant of the course of JIA, and included in the content of the methodological recommendation approved by the Coordination Expert Council of the Tashkent Medical Academy dated May 25, 2023 No. 3-23 n-r / 04-t “Features of the clinical and immunological course and kidney damage in children with juvenile idiopathic arthritis”. This proposal has been put into practice by orders No. 53 dated 14.06.2023, in the Multidisciplinary Clinic of the Tashkent Medical Academy, No. 75-U dated 01.04.2023 in the Khorezm Regional Children's Multidisciplinary Medical Center and No. 87 dated 18.05.2023 in the Navoi Regional Children's Multidisciplinary Medical Center (Conclusion of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health No. 03/40 dated July 15, 2024). *Social efficiency of scientific novelty:* the proposed diagnostics allow

them to be used as a predictor of the risk of developing kidney damage in JIA and improve the quality of early detection and prediction of the disease outcome. **Economic efficiency of scientific novelty:** Including risk factors in the criteria for diagnostic prognosis helped improve the diagnosis of clinical manifestations of JIA, reducing the number of relapses and hospitalizations. This allowed saving an average of 1730000 sums on a 10-day hospitalization of one patient, for 105 patients savings amounted to 181650000 sums. **Conclusion:** The use of methods of early diagnostics for patients with JIA helped save budgetary and extra-budgetary funds, ensuring savings of 1730000 sums per patient.

second scientific novelty: the clinical, laboratory, and immunological features of kidney damage in children with JIA have been proven, expressed by an increase in the content of proinflammatory cytokines, most pronounced in children with polyarthritis with impaired renal function, namely during the fourth and fifth critical periods of the formation of the immune system, and are included in the content of the methodological recommendation approved by the Coordination Expert Council of the Tashkent Medical Academy dated May 25, 2023 No. 3-23 n-r / 04-t “Features of the clinical and immunological course and kidney damage in children with juvenile idiopathic arthritis”. This proposal has been put into practice by orders No. 53 dated 14.06.2023, in the Multidisciplinary Clinic of the Tashkent Medical Academy, No. 75-U dated 01.04.2023 in the Khorezm Regional Children's Multidisciplinary Medical Center and No. 87 dated 18.05.2023 in the Navoi Regional Children's Multidisciplinary Medical Center (Conclusion of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health No. 03/40 dated July 15, 2024).

Social efficiency of scientific novelty: the proposed diagnostics allow them to be used as a predictor of the risk of developing kidney damage in JIA and improve the quality of early detection and prediction of the disease outcome. **Economic efficiency of scientific novelty:** Including risk factors in the criteria for diagnostic prognosis helped improve the diagnosis of clinical manifestations of JIA, reducing the number of relapses and hospitalizations. This allowed saving an average of 1730000 sums on a 10-day hospitalization of one patient, for 105 patients savings amounted to 181650000 sums. **Conclusion:** The use of methods of early diagnostics for patients with JIA helped save budgetary and extra-budgetary funds, ensuring savings of 1730000 sums per patient.

third scientific novelty: patterns of biochemical indicators associated with the severity of JIA were identified, which made it possible to carry out timely diagnosis and treatment of this disease and are included in the content of the methodological recommendation approved by the Coordination Expert Council of the Tashkent Medical Academy dated May 25, 2023 No. 3-23 n-r / 04-t “Features of the clinical and immunological course and kidney damage in children with juvenile idiopathic arthritis”. This proposal has been put into practice by orders No. 53 dated 14.06.2023, in the Multidisciplinary Clinic of the Tashkent Medical Academy, No. 75-U dated 01.04.2023 in the Khorezm Regional Children's Multidisciplinary Medical Center and No. 87 dated 18.05.2023 in the Navoi Regional Children's Multidisciplinary Medical Center (Conclusion of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health No. 03/40 dated July 15, 2024). **Social efficiency**

of scientific novelty: the proposed diagnostics allow them to be used as a predictor of the risk of developing kidney damage in JIA and improve the quality of early detection and prediction of the disease outcome. **Economic efficiency of scientific novelty:** Including risk factors in the criteria for diagnostic prognosis helped improve the diagnosis of clinical manifestations of JIA, reducing the number of relapses and hospitalizations. This allowed saving an average of 1730000 sums on a 10-day hospitalization of one patient, for 105 patients savings amounted to 181650000 sums. **Conclusion:** The use of methods of early diagnostics for patients with JIA helped save budgetary and extra-budgetary funds, ensuring savings of 1730000 sums per patient.

fourth scientific novelty: the prognostic value of inflammation markers determined by an increase in CRP, IL-6, IL-17A, and TNF- α in JIA in the fourth and fifth critical periods of the immune system development has been proven for the early detection of renal dysfunction and severe course of JIA are and included in the content of the methodological recommendation approved by the Coordination Expert Council of the Tashkent Medical Academy dated May 25, 2023 No. 3-23 n-r / 04-t “Features of the clinical and immunological course and kidney damage in children with juvenile idiopathic arthritis”. This proposal has been put into practice by orders No. 53 dated 14.06.2023, in the Multidisciplinary Clinic of the Tashkent Medical Academy, No. 75-U dated 01.04.2023 in the Khorezm Regional Children's Multidisciplinary Medical Center and No. 87 dated 18.05.2023 in the Navoi Regional Children's Multidisciplinary Medical Center (Conclusion of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health No. 03/40 dated July 15, 2024). **Social efficiency of scientific novelty:** the proposed diagnostics allow them to be used as a predictor of the risk of developing kidney damage in JIA and improve the quality of early detection and prediction of the disease outcome. **Economic efficiency of scientific novelty:** Including risk factors in the criteria for diagnostic prognosis helped improve the diagnosis of clinical manifestations of JIA, reducing the number of relapses and hospitalizations. This allowed saving an average of 1730000 sums on a 10-day hospitalization of one patient, for 105 patients savings amounted to 181650000 sums. **Conclusion:** The use of methods of early diagnostics for patients with JIA helped save budgetary and extra-budgetary funds, ensuring savings of 1730000 sums per patient.

Publication of research results. 28 scientific papers have been published on the topic of the dissertation, including 5 scientific articles, including 2 articles in foreign journals, 2 in a republican journal recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for publication of the main scientific results of dissertations and 1 in Scopus journal.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation includes an introduction, four chapters, a conclusion, practical recommendations, and a list of cited literature. The volume of the dissertation is 109 pages.

**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
НАШР ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
LIST OF PUBLISHED WORKS**

I бўлим (I часть; part I)

1. Karimjanov I.A., Madaminova M.Sh., Dinmuxammadiyeva D.R., Iskanova G.X., Egamberdiyev S.B. Lesions of the urinary tract in juvenile idiopathic arthritis // «Вестник ТМА, 2022, №2, с.56-58». ISSN2181-7812 www.tma-journals.uz. (14.00.00, №16).

2. Karimdjanov I.A., Madaminova M.SH., Dinmuxammadiyeva D.R., Iskanova G.X., Yusupova G.A., Mallaev Sh.Sh. Juvenile idiopathic arthritis and osteochondrosis of the lumbosacral joint. Case report // Евразийский Вестник педиатрии 3(14) 2022, с.26-30. ISSN 2181-1954. EISSN 2181-1962. (14.00.00, №7).

3. KarimdzhanoV I.A., Madaminova M.Sh., Dinmuxammadiyeva D.R. The Course of Juvenile Idiopathic Arthritis and Kidney Damage // American Journal of Medicine and Medical Sciences-03.2023, 13(3): 203-206 DOI: 10.5923/j.ajmms.20231303.02.p. 203-206.(14.00.00, №2).

4. KarimdzhanoV I.A., Madaminova M.Sh., Role of Interleukin-17 in Juvenile Idiopathic Arthritis // Child_health, 2024, Tom19, N3, ISSN 2224-0551 (print). www.mif-ua.com, <http://childshealth>. p.22-27. (Scopus, Q3, SJR- 0.112).

II бўлим (II часть; part II)

5. Каримджанов И.А., Мадаминова М.Ш. Особенности клинико-иммунологического течения и поражение почек у детей с ювенильным идиопатическим артритом//Методические рекомендации. Ташкент, 2023. 33 стр.

6. Каримджанов И.А., Мадаминова М.Ш., Клинико-иммунологические особенности течения и поражение почек у детей с ювенильным идиопатическим артритом// O‘zbekiston Respublikasi Adliya Vazirligi, № DGU 25784.

7. Каримджанов И.А., Мадаминова М.Ш., Динмухаммадиева Д.Р., Оценка поражения мочевыделительного тракта у детей при ювенильном идиопатическом артрите// Научные основы создания и реализации современных технологий здоровьесбережения: материалы IX международной научно-практической конференции. 18 ноября 2022 г, Ростов-на-Дону, Волгоград / Волгоград: ООО «СФЕРА», 2022. – 224 с.

8. KarimdzhanoV I.F., Madaminova M.Sh., Iskanova G. H., Israilova N.A., Dinmuhammadieva D.R., Juvenile Idiopathic Arthritis: Etiopathogenesis, Therapy And Outcomes // Journal of Pharmaceutical

Negative Results 2022, Volume 13, Special Issue 8, RJIF 5.22/ p. 498-506.

9. Каримджанов И.А., Мадаминава М.Ш., Исканова Г. Х. Поражение почек при ювенильном идиопатическом артрите // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2023; 68:(4), 259-260 стр. (14.00.00, №122).

10. Karimdzhанov I.A., Madaminova M.Sh. Interleukin-17 In Juvenile Idiopathic Arthritis. // Texas Journal of Medical Science ISSN NO: 2770-2936; Peer Reviewed International Journal; Volume 20; <https://zienjournals.com> Date of Publication:06-05-2023; p. 114–118.

11. Karimdzhанov I.F., Madaminova M.Sh., Renal involvement in juvenile idiopathic arthritis // World Bulletin of Public Health (WBPH) Available Online at: <https://www.scholarexpress.net> Volume-26, September 2023 ISSN: 2749-3644. p.38-40.

12. Каримджанов И.А., Мадаминава М.Ш., Динмухаммадиева Д.Р., Отношение пациента к стратегии лечения ювенильного идиопатического артрита// Toshkent tibbiyot akademiyasi tashkil etilganining 100 yilligiga bag`ishlangan «Toshkent tibbiyot akademiyasiga 100 yil-buyuk ishlar va yangi kashfiyotlar davri» mavzusidagi xalqaro ilmiy amaliy anjumani materiallar to`plami, Toshkent– 2022. b. 164-165.

13. Karimdzhанov I.A., Madaminova M.Sh., Dinmuxammadiyeva D.R., Diet therapy for juvenile idiopathic arthritis// Zamonaviy klinik laborator tashxisi dolzarb muammolari, xalqaro ilmiy-amaliy anjuman, Toshkent–12.2022 yil, Bet.26-28.

14. Каримджанов И.А., Мадаминава М.Ш., Динмухаммадиева Д.Р., Клинико-лабораторные особенности течения ювенильного идиопатического артрита у детей// «Zamonaviy pediatriyaning dolzarb muammolari: bolalar kasalliklari diagnostikasining yangi imkoniyatlari» mavzusidagi ilmiy –amaliy xalqaro anjuman materiallari to`plami Toshkent–2022 yil, 98-bet.

15. Karimdzhанov I.A., Madaminova M.Sh., Iskanova G.X., Isroilova N.A., Болаларда жувенил ревматоид артритда катамнестик кузатув натижалари// «Atrof muhit muhofazasining dolzarb muammolari va inson salomatligi xalqaro ishtirok bilan Respublika 9-ilmiy-amaliy anjumani materiallari to`plami Toshkent–2022 yil, bet. 167-168.

16. Каримджанов И.А., Мадаминава М.Ш., Клиническое проявление ювенильного идиопатического артрита// Терапевтический Вестник Узбекистана Научно-Практический Журнал, 2023,стр.103-104.

17. Каримджанов И.А., Мадаминава М.Ш., Эгамбердиев С.Б., Физическое развитие детей при ювенильном идиопатическом артрите// Сборник тезисов IX Всероссийской научно-практической

конференции молодых ученых и студентов с международным участием. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации. Нижний Новгород, 2023, 170-171.

18. Каримджанов И.А., Мадаминова М.Ш., Клинико-иммунологические особенности течения и поражение почек у детей с ювенильным идиопатическим артритом// Сборник тезисов Международной научно-практической конференции «Клиническая фармакология: проблемы современной фармакотерапии», April 27, 2023, стр. 47.

19. Каримджанов И.А., Мадаминова М.Ш., Поражение почек у детей с ювенильным идиопатическим артритом// «Современные методы и инновационный подход в клинической медицине»-Международная научно-практическая конференция, 28.04.2023 год, 87 стр.

20. Karimdzhанov I.A., Madaminova M.Sh., Juvenile idiopathic arthritis and kidney damage// Only English "Advances in Medical Research and Practice Conference", Tashkent 23.05.2023.

21. Каримджанов И.А., Мадаминова М.Ш., Влияние на почки ювенильного идиопатического артрита// Application of high innovative technologies in preventive medicine. 2023/5/30, p-483.

22. Каримджанов И.А., Мадаминова М.Ш., Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) и поражение почек// Материалы VII Национального конгресса с международным участием «Здоровые дети- будущее страны», FORCIPE, Том 6 Спецвыпуск 1.; 15-16.06.2023, eISSN 2658-4182; 281-стр.

23. Karimdzhанov I.A., Madaminova M.Sh., Dinmuhammadiyeva D.R., Gaziyeва A.S., Patient's attitude to the treatment for juvenile idiopathic arthritis// Международная научно-практическая конференция. «Актуальные вопросы современной педиатрии: новые возможности диагностики и лечения "Детских болезней"», 03.11.2023, стр-51.

24. Каримджанов И.А., Мадаминова М.Ш., Нефропатия при ювенильном идиопатическом артрите// IX Съезд Педиатров Узбекистана с международным участием «Актуальные вопросы педиатрии на современном этапе реформирования системы Здравоохранения Республики Узбекистан», 4-6 октября 2024г., стр 90.

